

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Проректор по научно работе ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава  
России, доктор биологических наук Ребриков  
Д.В.



*август*

20*22* г.

### **ОТЗЫВ**

ведущей организации Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно - практической значимости диссертации Кислякова Дмитрия Андреевича на тему «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 14.01.23 – Урология; 14.03.02 - Патологическая анатомия.

#### **Актуальность темы выполненной работы.**

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, занимающее второе место по распространенности среди всех опухолей мочевыделительной системы после рака предстательной железы [Jemal A, 2010]. На момент выявления первичной опухоли

примерно у 75% пациентов выявляется РМП без инвазии в мышечный слой [Comperat, E., 2015].

Цели первичной операции при немышечноинвазивным раком мочевого пузыря (НИРМП): удаление всех видимых опухолей, а также точное стадирование ракового процесса с определением основных морфологических характеристик опухоли, позволяющих стратифицировать пациента в ту или иную группу риска и определить персонифицированный послеоперационный менеджмент [Brausi, M., 2002; Teoh JY, 2020; Paner, G.P., 2017].

Наиболее распространенная операцией для удаления НИРМП - традиционная трансуретральная электрорезекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП), не соответствует современным требованиям онкоурологии. Это выражается в несоблюдении правил абластики (свободное флотирование опухолевых масс во время резекции), высоком проценте «оставленных» опухолей в зоне резекции, достигающем 51-58%, занижении стадии опухолевого процесса, достигающем 8-11%, а также в высоком проценте осложнений, таких, как случайные перфорации и кровотечения, обусловленные обтураторным рефлексом [McCarthy JF., 1931; Cumberbatch, M.G.K., 2018; Naselli, A., 2018].

Кроме того, при ТУРМП отмечается выраженное термическое повреждение макропрепарата и его фрагментация [Bostwick DG, 1999; Jimenez RE, 2000; Lopez-Beltran A, 2001; Raspollini MR, 2020]. Присутствие элементов детрузора в макропрепарате как наиболее значимый критерий адекватности резекции, при ТУРМП даже в центрах с большим опытом не превышает 67-85% [Teoh, J.Y., 2017].

Неудовлетворительные клинические и морфологические результаты первичной резекции вынуждают выполнять повторную трансуретральную резекцию (реТУР) в значительном проценте случаев, поскольку реТУР повышает безрецидивную выживаемость, улучшает результаты БЦЖ-терапии и дает важную прогностическую информацию [Ролевич А.И., 2010; Eroglu, A., 2020; Gordon, P.S., 2019; Palou, J., 2018.]. Многими авторами высказывается мнение, что

стратегия ТУРМП + реТУР прочно закрепились в клинической практике из-за низкого качества первичной резекции и требует пересмотра [Mostafid H., 2020; Schraml J, 2018].

Одной из многообещающих методик хирургического лечения больных НИРМП, приходящих на смену ТУРМП, является резекция «единым блоком» (en bloc, ERBT), впервые выполненная Kawada T. и соавторами в 1997г. с использованием монополярного электрода, а в 2001г Seiichi Saito при помощи гольмиевого лазера (Ho:YAG) [Mario W Kramer, 2015; Seiichi Saito, 2001].

В 2015г. в России в клиническую практику был внедрен тулий-волоконный лазер (Tm-fiber) «FiberLase U1», фирмы IRE – Polus, имеющий глубину проникновения <0,15 мм, что в два раза меньше, чем у тулиевого кристаллического лазера (Tm:YAG) и открывающий возможность более прецизионного резания тканей при сохранении хорошего гемостаза [Fried NM, 2005].

Важными отличиями использования лазерной энергии (тулиевый кристаллический, гольмиевый и тулиевый волоконный лазеры) при резекции «единым блоком» от электрохирургии при ТУРМП является отсутствие обтураторного рефлекса и меньшие коагуляционные повреждения макропрепарата.

В последнее время в диагностике НИРМП все большее значение придается более углубленной морфологической оценке опухоли, с оценкой перспективных, дополнительных морфологических характеристик, таких, как субклассификация T1 и оценки края резекции [Liang H. 2019; Teoh JY, 2020].

Однако, возможности метода L-ERBT в плане определения основных и дополнительных морфологических характеристик опухоли в литературе освещены поверхностно. Большинство исследований с определением субклассификации T1 и оценки края резекции основываются на данных ТУРМП и сталкиваются с низким качеством материала для оценки, в то время как работы, показывающие морфологические преимущества L-ERBT, ограничиваются получением детрузора в большинстве наблюдений. Раскрытие потенциала L-

ERBT в плане получения качественного материала для патоморфологического исследования имеет важное клиническое и научное значение.

**Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства.**

Диссертационная работа Кислякова Дмитрия Андреевича на тему «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком», выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института Урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

**Новизна исследования и полученных результатов.**

Впервые оценен профиль безопасности методики Tm-fiber LRBT по сравнению с традиционной ТУРМП и HoLRBT. Определены оптимальные настройки тулиевого волоконного лазера для выполнения резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком.

Для решения проблемы удаления опухолей мочевого пузыря большого размера предложены две новые методики L-ERBT: «вершки-корешки» и «морцелляция». Получен патент на изобретение № 2749185.

В результате внедрения модифицированных методик удаления опухолей единым блоком удалось достичь сохранения блока «опухоль + резецированная стенка» у подавляющего большинства больных по сравнению с традиционной ТУРМП.

Анализ данных патоморфологических исследований в группах традиционной и «дополненной морфологии», установил, что сохранение неразделенным блока «опухоль + резецированная стенка» а также соблюдение ряда маневров во время и после операции (ширина отступа от края опухоли до линии разреза в 5 - 10 мм, фиксация макропрепарата до погружения в формалин) позволяют получать макропрепарат максимального качества.

А использование «мультиплицированных срезов» целостного блока «опухоль + резецированная стенка» позволяет выполнять всестороннее морфологическое исследование макропрепарата, включая оценку основных (T, G, DM, CIS, LVI) и дополнительных морфологических параметров, таких как T1 субстадирование и оценка краев резекции (вертикального, горизонтального).

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов.**

Оптимизация параметров тулиевого волоконного лазера при резекции опухолей мочевого пузыря «единым блоком» позволила улучшить эффективность и безопасность оперативного лечения больных НИРМП. Проработаны основные этапы и технические приемы выполнения L-ERBT при опухолях различной локализации и различного размера. Разработана методика отсечения слизистой с сохранением постоянного натяжения – методика «циферблат». Разработаны и внедрены в клиническую практику урологических отделений две методики L-ERBT для удаления опухолей большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». Определен оптимальный отступ от видимого края опухоли до линии резекции в 5 - 10 мм.

Определены способы подготовки макропрепарата для исследования непосредственно после извлечения: методика «пенопласт», а также способы нарезки: мультиплицированные срезы, отсечение и исследование хирургического (циркулярного) края резекции.

Определены возможные технические ограничения метода L-ERBT, а также меры преодоления таких технических трудностей.

Изучено влияние фрагментации различных частей макропрепарата на качество морфологического заключения, определена ключевая роль сохранения целостности комплекса «опухоль + резецированная стенка» для оценки как основных (T, G, DM, CIS, LVI, VH), так и дополнительных морфологических параметров (T1 субстадирование, оценка края резекции).

Определены более высокие диагностические возможности метода L-ERBT по сравнению с ТУРМП в плане определения основных морфологических характеристик НИРМП за счет минимального процента фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка».

Разработан перечень оценки дополнительных морфологических параметров опухоли, возможных для оценки при L-ERBT в патоморфологическом заключении, таких как субстадирование T1, оценка вертикального, горизонтального и циркулярного (хирургического) краев резекции.

Определен высокий потенциал макропрепарата, получаемого методом L-ERBT в плане возможности выполнения мультиплицированных срезов всего блока «опухоль + резецированная стенка» с исследованием большего объема макропрепарата с теоретически значительно большими возможностями выявления LVI, CIS и VH по сравнению с ТУРМП.

Определена возможность оценки края резекции при L-ERBT в подавляющем большинстве наблюдений (93,66%).

Методика L-ERBT позволяет снизить вероятность нарушения целостности массива опухоли в просвете мочевого пузыря при ее извлечении до 19,01% (при ТУРМП – 100%,  $p < 0,001$ ), что улучшает абластичность удаления опухоли и теоретически снижает возможность имплантационных метастазов. Показано негативное влияние нарушения целостности массива опухоли при ее извлечении на рецидивирование в срок 1 год и в срок от 1 до 5 лет.

### **Личный вклад автора.**

Автором лично проведены следующие элементы диссертационного исследования: сформирована база данных и выполнена статистическая обработка полученных материалов; выполнялись первичные операции, контрольные цистоскопии и при необходимости повторные операции всем пациентам, оперированным на базе Воскресенской районной больницы №2. Совместно с научными руководителями автором была разработана, применена на практике и

запатентована модификация лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком «вершки-корешки», применяющаяся при удалении опухолей большого размера; проведено динамическое наблюдение за пациентами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Автор принимал участие в научно-практических конференциях, где лично представлял результаты проделанной работы.

### **Степень достоверности и обоснованности представленных данных.**

Достоверность результатов исследования подтверждается представленным автором материалом, полученным на основе данных 270 пациентов.

Для расчёта необходимого объёма выборки на этапе планирования исследования был использован z-тест для модели логистического регрессионного анализа (программное обеспечение G\*Power версия 3.1.9.7), желаемая мощность принималась равной 0,8. На этапе обработки данных аналогичная модель была использована для расчёта действительной мощности исследования. Статистическая обработка данных была проведена с использованием программных обеспечений STATISTICA12 и IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0 (IBM, 2019). Данные были проверены на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

Для оценки влияния метода операции на рецидив в период 1 год достаточное количество пациентов при указанной мощности составило 105 (количество пациентов в группах L-ERBT и ТУРМПП составило 142 и 128 соответственно). Оценка значимости различий в исследуемых группах была проведена с применением t-критерия Стьюдента (для нормально распределённых количественных переменных, значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым), критерия Манна-Уитни (для ненормально распределённых количественных переменных), Хи-квадрата Пирсона и F-критерия Фишера (для номинальных переменных). Для оценки предиктивной функции исследуемых

переменных был использован одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ и модель Кокса с зависящими от времени ковариатами.

Степень обоснованности результатов, выводов и рекомендаций, отраженных в диссертационной работе, представляются достаточно высокими, что подтверждается следующим: использованием результатов научных исследований, опубликованных в журналах с высокими импакт - факторами в базах Web of Science, Scopus, Springer, ScienceDirect, что свидетельствует о достаточно глубоком изучении отечественных и зарубежных авторов по теме диссертации; апробацией научных результатов посредством публикаций в журналах, сборниках конференций, в международном научном издании, входящем в базу данных Scopus; применением статистических расчетов, подтверждающих обоснованность и реальность практических предложений.

Вышеуказанное позволяет сделать вывод об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

#### **Полнота изложения результатов диссертации в опубликованных работах.**

По теме диссертации опубликована 5 научных работ из них:

- научных работ, отражающих основные результаты диссертации 5: в изданиях из перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России – 4 статьи, в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of Science, Cemical Abstracts – 1 статья.

- Патент на изобретение – 1 (патент на изобретение № 2749185).

Достоверность научных результатов Кислякова Д.А. также подтверждается апробацией на международных, всероссийских и региональных научно-практических конференциях: «Высокие технологии в урологии» (Москва, 2018 г.); AUA 2018. Annual meeting (San Francisco, 2018 г.); 36-th World Congress of Endourology (Paris, 2018 г.); 30-th European Congress of Pathology (Bilbao, 2018 г.); VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям (Санкт



Петербург, 2018 г.); XIII Конгресс РООУ (Москва, 2018 г.); XIV Конгресс РООУ (Москва, 2019г.); VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Октябрь 2020г (онлайн); Endourocenter meeting (Санкт Петербург, 2021г.); Форум молодых специалистов РООУ (Уфа, 2022 г.)

Вышеуказанное позволяет сделать вывод об обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации.**

Выводы и предложения, полученные в ходе диссертационной работы, логично вытекают из содержания диссертации, соответствуют поставленным задачам, научно аргументированы и имеют научно-практическую значимость. Практические рекомендации обоснованы результатами проведенных исследований и могут служить руководством в работе. Автореферат соответствует содержанию диссертации. Представленная диссертация является законченным научным трудом. Принципиальных замечаний по работе нет. Имеются редкие стилистические неточности изложения материала, не снижающие ценности проведенного исследования и не влияющие на ее качество.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты проделанной работы внедрены в практическую деятельность отделений клиники урологии УКБ №2 ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1), урологического отделения Воскресенской районной больницы №2 (140203, М.О., г. Воскресенск, ул. Гражданская 2а.), в работу централизованного патологоанатомического отделения Сеченовского университета (119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д.1с1.). Результаты проведенных исследований используются при обучении студентов и аспирантов в Институте Урологии и

репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1).

Описанные в диссертации методы воспроизводимы, полученные результаты достоверны и обоснованы, что позволяет рекомендовать предложенные автором методики диагностики и лечения для применения в урологической практике стационаров. Рекомендуется применять материалы работы при обучении студентов медицинских ВУЗов и курсантов факультета послевузовского профессионального образования врачей.

### **Заключение.**

Диссертационная работа Кислякова Дмитрия Андреевича на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком», является завершённой научно-квалификационной работой. В ней представлено решение актуальной научной задачи - улучшить результаты хирургического лечения больных с раком мочевого пузыря на основании комплексного клинико-морфологического анализа, имеющей существенное значение для урологии и патоморфологии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) утвержденного приказом ректора №0094/Р от 31.01.2020 года, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.01.23 – Урология; 14.03.02 - Патологическая анатомия.

Отзыв на диссертацию Кислякова Д.А. обсужден на заседании кафедры урологии, протокол № 12 от «21» июня 2022 г.

Согласие на обработку моих персональных данных подтверждаю.

Заведующий кафедрой урологии и андрологии лечебного факультета  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России,  
доктор медицинских наук, доцент  
(14.01.23 – Урология)

Котов Сергей Владиславович

Подпись С.В. Котова заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО  
РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Минздрава России  
доцент, кафедра кожных болезней  
и косметологии ФДПО



Демина Ольга Михайловна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский и университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России)

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Тел.: +7 (495) 434-12-83, e-mail [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)