

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Байков Николай Александрович

**Трансуретральная эндоскопическая резекция
мочевого пузыря единым блоком**

Специальность – 3.1.13. Урология и андрология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН, Мартов Алексей Георгиевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1. Трансуретральная резекция в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и методы повышения ее эффективности.....	14
1.1. Эпидемиология и клиническая значимость немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.....	14
1.2. Традиционная трансуретральная резекция мочевого пузыря.....	22
1.3. Способы повышения эффективности эндоскопического лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.....	27
1.3.1. Способы улучшения визуализации опухолей при эндоскопическом удалении опухоли.....	27
1.3.2. Способы повышения эффективности эндоскопического электрохирургического удаления опухолей.....	33
1.4. Трансуретральная резекция мочевого пузыря единым блоком.....	35
Резюме	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1 Клинико-статистическая характеристика пациентов.....	42
2.2. Критерии включения, не включения и исключения пациентов.....	43
2.3. Характеристика обследованных больных.....	44
2.4. Сравнительная характеристика исследуемых групп.....	49
2.5. Методы обследования больных.....	55
2.6. Хирургическое лечение.....	58

2.7. Анализ качества операционного материала для патологоанатомического исследования.....	70
2.8. Адьювантная иммуно-химиотерапия.....	71
2.9. Контрольные обследования и оценка эффективности лечения больных.....	74
2.10. Методы статистической обработки данных.....	75
Глава 3. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ.....	76
3.1. Анализ общей эффективности оперативного лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.....	76
3.2. Сравнительные результаты стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря и резекции единым блоком в диагностике и лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и их обсуждение.....	78
3.3. Оценка качества операционного материала для патологоанатомического исследования.....	86
3.4. Сравнительный анализ эффективности электрорезекции и лазерной резекции мочевого пузыря единым блоком у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.....	90
3.5. Отдаленные онкологические результаты применения технологии единого блока в лечении пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.....	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	118
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	119
БИБЛИОГРАФИЯ.....	123
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) составляет 40-70% всех опухолей мочевого тракта, является девятым по распространенности видом рака во всем мире и занимает 13-е место по ежегодной смертности от онкологических заболеваний [Antoni S. et al., 2017; Cumberbatch M.G. et al., 2018; Lenis A.T. et al., 2020]. При этом заболевание занимает 2 место в ряду причин смерти от злокачественных урогенитальных опухолей [Antoni S. et al., 2017; Dyrskjet L. et al., 2023]. Так, в Российской Федерации РМП занимает второе место среди онкоурологических заболеваний, показатель заболеваемости составляет 13.2 у мужчин и 2.3 для женщин на 100 000 тыс. населения. Отмечается значимый прирост заболеваемости для обоих полов, который составляет 28.3% [Пушкарь Д.Ю., 2018; Аляев Ю.Г., 2018; Каприн А.Д. и др., 2021]. По абсолютному приросту заболеваемости РМП занимает третье место, уступая раку предстательной железы и раку почки [Аляев Ю.Г. и др., 2018]. У 70-85% больных с впервые диагностированным РМП отмечается немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря (НМИ РМП) (стадии Ta, T1 и Tis) [Аль-Шукри С.Х. и др., 2013; Burger M. et al., 2013; Babjuk M. et al., 2016; Севергина Л.О. и др., 2022].

Клинические рекомендации разных стран рекомендуют трансуретральную резекцию (ТУР) мочевого пузыря в качестве метода выбора лечения НМИ РМП [Slovacek H. et al., 2021; Babjuk M. et al., 2022; Flaig T.W. et al., 2022; Kukreja J.B., 2023]. Этот метод, используемый в разных модификациях, доказал свою эффективность как в диагностическом, так и в

лечебном аспектах [Kramer M.W. et al., 2012; Sugihara T. et al., 2014; Лелявин К.Б. и др., 2014; Аляев Ю.Г. и др., 2018]. Основанием для широкого применения данных методик является органосохраняющий принцип лечения с сохранением функциональных возможностей оперированного мочевого пузыря как в отношении его накопительной функции, так и в отношении адекватной эвакуации мочи, а также относительно несложную хирургическую технику при малой продолжительности операции, что обеспечивает более быструю реабилитацию пациента с восстановлением полноценного качества жизни. Не менее важным фактором является возможность выполнения повторных операций при рецидиве рака [Аль-Шукри С.Х. и др., 2013; Зубков А.Ю. и др., 2013; Глухов А.И. и др., 2018; Gontero P. et al., 2023].

Однако, этот широко распространенный метод не лишен недостатков. Наиболее распространенным диагностическим недостатком классической ТУР мочевого пузыря является нередкое отсутствие в биопсийном материале мышечного слоя – без него патоморфолог не может достоверно определить стадию развития опухоли. Отсутствие в посланном для морфологического исследования материале мышечного слоя является значимым предиктором возможного прогрессирования резидуальной опухоли [Аль-Шукри С.Х. и др., 2013; Abd El-Latif A. et al., 2013; Liang H., 2019; Ahmadi H. et al., 2021; Li K. et al., 2023]. Другой принципиальный недостаток – выраженное термическое повреждение гистологического материала, что вызывает трудности у патоморфологов в установлении гистологической принадлежности опухолевых клеток, нередко требует повторных консультаций и проведения дополнительных дорогостоящих иммуногистохимических исследований [Ролевич А.И. и др., 2016]. Также, к терапевтическим недостаткам ТУР мочевого пузыря относятся высокая вероятность перфорации стенки органа при удалении основания опухоли или в результате стимуляции запирающего нерва, вероятность развития кровотечения, травмы устья мочеточника, которые могут потребовать проведения дополнительных

последующих оперативных вмешательств [Зубков А.Ю. и др., 2013; Comprol J E. et al., 2014].

Однако наиболее существенными недостатками классической ТУР МП являются онкологические: фрагментарная резекция опухоли, а не удаление ее единым блоком, что создает предпосылки для распространения опухолевых клеток по другим стенкам МП с возможностью их имплантации, а также распространение опухоли за пределы мочевого пузыря при его перфорации. Кроме того, отмечается, что далеко не всегда можно добиться полного удаления опухоли. Многие авторы расценивают частоту резидуальных опухолей после проведения классической ТУР МП как недопустимо высокую, которая по данным разных авторов варьирует в пределах 15-78% [Ali M.H. et al., 2010; Divrik R.T. et al., 2010; Richterstetter M. et al., 2012; Maurice M.J. et al., 2012; Gendy R. et al., 2016; Kramer M.W. et al., 2017]. В соответствии с этим многие авторы отмечают высокий риск рецидивирования рака после ТУР НМИ РМП, достигающий 15-61% в течение 1 года, 70% в течение 5 лет и 90% в течение 15 лет с прогрессированием до мышечно-инвазивного рака в 20-45% [Flaig T.W. et al., 2022; Teoh JY, et al., 2022].

С целью минимизации недостатков стандартной ТУР МП методом единого блока были разработаны эндоскопические методики удаления опухоли единым блоком (en-bloc) с помощью специального эндоскопического оборудования (моно- и биполярные электроды, гольмиевый (Ho:YAG) и тулиеый (Tm:YAG) лазеры, тулиеый волоконный (Tm:fiber) лазер, водоструйный диссектор (Hybrid Knife) [Сорокин Н.И. и др., 2018; Assem A. et al., 2023; Li D.X. et al., 2024]. Так, к одной из инновационных лазерных технологий, относят тулиеый волоконный лазер, который обеспечивает прецизионную резку тканей, диссекцию, минимальную карбонизацию и качественный гемостаз, что позволяет увеличить некоторые возможности выполнения ТУР.

Модифицированные методики операций позволившие получать более качественные гистологические препараты и, соответственно, более качественные патоморфологические заключения, а также усовершенствование генераторов для монополярной и биполярной электрохирургии, появление вапоризирующих электродов, гольмиевого и тулиевого лазеров, внедрение в клиническую практику водоструйной диссекции тканей, свидетельствуют о высоких клинических возможностях метода [Kramer M.W. et al., 2015; Kramer M.W. et al., 2017; Schraml J. et al., 2018]. Не вызывает сомнений «онкологическая перспективность» операции с [Аляев Ю.Г. и др., 2018; Li D.X. et al., 2024].

Отмечая положительные стороны ТУР мочевого пузыря единым блоком, ряд авторов, указывают на наличие определенных ограничений, в частности, при расположении опухоли на задней стенке и при ее размерах более 30 мм [Аляев Ю.Г. и др., 2018; Сорокин Н.И. и др., 2018; Assem A. et al., 2023], тогда как другие авторы подобных ограничений не отмечают [Maurice M.J. et al., 2012; Muto G., 2014; Kramer M.W. et al., 2017]. Также ведутся дискуссии о влиянии ТУР единым блоком на общую выживаемость пациентов. Одни авторы отмечают положительное влияние данного метода операции [Di Y. et al., 2023], тогда как другие не находят различий по сравнению с классической ТУР [Xishuang S. et al., 2010; Carando R. et al., 2020].

До настоящего времени отсутствуют четкие представления о клинических возможностях метода, а также четкие показания и противопоказания для его использования, не известно влияние метода на частоту рецидивов опухоли в месте резекции. Остаются открытыми и многие другие вопросы: какой размер опухоли можно удалять единым блоком, возможно ли проведение внутримузырной инстилляцией химиопрепарата сразу же после удаления опухоли единым блоком (так называемая немедленная инстилляцией химиопрепарата), на какой срок дренировать мочевой пузырь после операции и ряд других вопросов.

Представленные данные свидетельствуют о необходимости дополнительных исследований по изучению возможностей, эффективности и безопасности ТУР единым блоком у больных с НМИ РМП, что определяет актуальность проведенного исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов диагностики и хирургического лечения больных с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря путем применения методики трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком.

Задачи исследования

1. Разработать оптимальную технику трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря единым блоком.
2. Провести сравнительный анализ частоты развития рецидива рака мочевого пузыря после использования методики en-bloc и стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря при сроках наблюдения до 1 года.
3. Оценить качество патологоанатомических макро- и микропрепаратов, полученных после ТУР единым блоком и стандартной ТУР на основании разработанной анкеты.
4. Изучить частоту развития осложнений после ТУР единым блоком и стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря.
5. Провести сравнительный анализ результатов лазерного и электрохирургического удаления опухолей единым блоком.
6. Сформулировать показания и противопоказания к выполнению трансуретральной резекции единым блоком у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря.

Научная новизна

В ходе проведенного научного исследования были получены объективные данные, свидетельствующие, что методика ТУР МП единым

блоком при лечении больных НМИ РМП обеспечивает более благоприятные онкологические результаты по сравнению со стандартной ТУР МП, способствуя уменьшению частоты развития ранних рецидивов рака при полном отсутствии рецидива рака в месте операции.

Впервые в Российской Федерации проведен объективный сравнительный анализ качества макро- и микропрепаратов, получаемых после операций методом ТУР МП единым блоком и стандартной ТУР МП на основании анкеты, разработанной совместно с патологоанатомами.

Проведен сравнительный анализ результатов ТУР МП единым блоком, выполненной с использованием лазерного и электрохирургического метода удаления опухоли, который показал, что лазерная ТУР МП обеспечивает лучшую визуализацию области операции за счет высокой прецизионности, коагуляционному эффекту в момент резекции и минимально выраженном эффекте карбонизации тканей, что облегчает выполнение операции.

Теоретическая значимость исследования. Полученные результаты данного исследования возможно использовать при планировании последующих научных работ, которые направлены на поиск новых данных о влиянии адьювантной иммуно- и химиотерапии на частоту рецидивирования рака мочевого пузыря.

Практическая значимость. Разработанная методика сочетанного использования эндоскопических технологий позволяет усилить визуализацию границ опухоли с помощью узкоспектровой цистоскопии, компьютерной хромоэндоскопии, фотодинамической диагностики и удаления опухоли единым блоком в пределах здоровых тканей, что способствует радикальному удалению опухоли при соблюдении принципов абластики. Разработанная методика способствует уменьшению риска развития кровотечения, перфорации мочевого пузыря, что повышает возможность проведения немедленной инстилляции химиопрепарата, что статистически достоверно улучшает результаты лечения пациентов. Улучшение диагностики стадии

опухоли при использовании ТУР единым блоком позволяет уменьшить необходимость в проведении ранних повторных биопсий, выбрать наиболее адекватный метод лечения и в конечном итоге улучшает результаты лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Снижение необходимости в повторных лечебных манипуляциях, уменьшение осложнений и частоты рецидивов рака окажет заметный экономический эффект за счет снижения затрат на лечение этих больных. Показано, что удаление опухоли единым блоком при использовании лазерной энергии приводит к снижению частоты геморрагических осложнений и перфораций мочевого пузыря, однако в работе нами не изучались результаты применения тулиевого волоконного лазера. Разработаны показания и противопоказания к выполнению ТУР МП единым блоком в соответствии с которыми данная операция показана при наличии единственной экзофитно растущей опухоли или нескольких опухолей, тогда как при выявлении эндофитного или стелящегося характера роста опухоли, а также при мультифокальном росте рака данная операция не имеет преимуществ перед стандартной ТУР МП. Также, неблагоприятным фактором должна считаться локализация опухоли на передней стенке, что относится к относительному противопоказанию.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование является клиническим. Основную клиническую часть работы составляют итоги обследования и лечения пациентов с раком мочевого пузыря на базе Городской клинической урологической больницы №47 и Городской клинической больницы №57 г. Москвы. Все пациенты проходили лечение в урологическом отделении «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения города Москвы (10.04.2014 г. урологическое отделение переименовано в 2-е урологическое отделение (малоинвазивных методов диагностики и лечения, ММДиЛ), в 2016 г. больница была переименована в ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, 01.06.2019 г. 2-е урологическое

отделение (ММДиЛ) переименовано во 2-е урологическое отделение), а также урологических отделениях (1-5 отделения) ГКУБ № 47 с 2010 по 2016 гг. В исследование было включено 358 пациентов с раком мочевого пузыря. Средние значения возраста мужчин и женщин составили 63,7 и 64,2 года соответственно, что статистически значимо не различалось.

Личный вклад автора. Автор в координации с научным руководителем создан дизайн работы, определены цели и задачи исследования. Автором самостоятельно произведен отбор пациентов, сбор клинического материала, составлена база пациентов, организованы необходимые исследования, проведена систематизация, структуризация и анализ результатов. Самостоятельно изложено заключение научной работы: положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту, были изложены в научных статьях, опубликованных соискателем в соавторстве. В статье [Мартов А.Г. и др., 2015] автором описано трансуретральное удаление мочевого пузыря единым блоком. Полученные данные были использованы для подготовки глав 1, 2, 3, диссертации. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 41-49. В статье [Мартов А.Г. и др., 2015] автором описана трансуретральная гольмиевая резекция мочевого пузыря с применением техники единого блока. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи с. 168-170. В статье [Мартов А.Г. и др., 2015] автором описана узкоспектральная диагностика и компьютерная хромоэндоскопия в диагностике эпителиальных новообразований нижних и верхних мочевыводящих путей. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 55-59. В статье [Мартов А.Г. и др., 2016] автором была описана технология компьютерной хромоэндоскопии в диагностике папиллярных опухолей мочевого пузыря. Авторству соискателя принадлежат разделы статьи на с. 92-94.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование методов, улучшающих эндоскопический осмотр слизистой мочевого пузыря, техники электрохирургического или лазерного удаления опухоли единым блоком и немедленной интраоперационной внутривезикулярной инстилляцией химиопрепарата является оптимальной тактикой эндоскопического лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря.

2. Основными преимуществами использования методики единого блока является устранение вероятности возникновения местного рецидива, снижение вероятности возникновения рецидива в других участках слизистой и удлинение сроков наступления рецидива.

3. В результате удаления опухоли единым блоком улучшается качество морфологических препаратов, что приводит к уменьшению необходимости уточнения диагноза с применением выполнения ранней повторной цистоскопии с повторной биопсией мочевого пузыря.

4. Использование методики удаления опухоли единым блоком приводит к уменьшению частоты развития таких осложнений как перфорация мочевого пузыря и кровотечение по сравнению со стандартной трансуретральной резекцией мочевого пузыря.

5. Лазерное удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком имеет преимущества по сравнению с электрохирургией с позиции частоты геморрагических осложнений и частоты рецидива рака мочевого пузыря.

6. Метод единого блока показан при наличии одиночной экзофитной опухоли мочевого пузыря размером до 2 см, при ее локализации вне передней стенки, тогда как эндофитный рост опухоли, ее размеры более 4 см и мультифокальный рост являются относительными противопоказаниями для использования метода единого блока.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов научной работы базируется на оптимальной для данного исследования объеме выборки пациентов, современных методах диагностики, проведении самих исследований на экспертном уровне. Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0.

Материалы диссертационной работы представлены на Американской урологической ассоциации (AUA), Новый Орлеан, США, 2015; Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» и I Конгрессе урологов ОАО «РЖД», Москва, 2016; V Российском Конгрессе по Эндоурологии и Новым Технологиям, Ростов-на-Дону, 2016; Междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в диагностике и лечении урологических заболеваний» и II Конгрессе урологов ОАО «РЖД», Москва, 2017; XVII Конгрессе Российского общества урологов, Москва, 2017; Конгрессе урологов ОАО РЖД и ФМБА России, Москва, 2019; VII Российском Конгрессе по Эндоурологии и новым технологиям, Москва, 2020.

По результатам диссертационной работы опубликовано 7 печатных трудов, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе ядра Российского индекса научного цитирования «eLibrary Science Index», а также в 2 статьях, опубликованных в журналах, входящих в Перечень ВАК. Данные диссертации приведены в 157 главе 4-го издания Smith's Textbook of Endourology (V.2, part 3, chapter 157 New Techniques for Resecting Bladder Tumors). Часть материалов вошла в Европейское мультицентровое исследование по трансуретральному лечению рака мочевого пузыря единым блоком (EBRUC trial) (World Journal of Urology, 2015). Результаты диссертационной работы включены в учебник по лечению рака мочевого пузыря (под редакцией М.И. Когана, 2017) в виде отдельной главы (в соавторстве).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1. Трансуретральная резекция в лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и методы повышения ее эффективности

В настоящее время лечение РМП несет наиболее высокие пожизненные расходы в расчете на каждого пациента среди всех типов онкологических заболеваний [Sievert K.D. et al., 2009; Kramer M.W. et al., 2012]. Причиной подобного положения является продолжительность болезни на фоне частого рецидивирования рака после ТУР, дорогостоящее противорецидивное лечение, необходимость длительного динамического наблюдения с периодическим выполнением уретроцистоскопии, инструментальных методов диагностики и цитологии мочи, особенно у больных с промежуточным и высоким риском [Feifer A. et al., 2010; Witjes J.A. et al., 2021; Von Landenberg N., 2021].

1.1. Эпидемиология и клиническая значимость немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

По данным разных авторов РМП является девятым по распространенности видом рака во всем мире, занимает 13-е место по ежегодной смертности от рака [Antoni S., et al., 2017; Cumberbatch M.G., et al., 2018; Lenis A.T. et al., 2020]. РМП занимает 2-е место в ряду причин смерти от злокачественных уrogenитальных опухолей [Antoni S. et al., 2017; Dyrskjet L.

et al., 2023]. У мужчин опухоли мочевого пузыря встречаются до 4 раз чаще, по сравнению с женщинами [Fernández M.I. et al., 2019; Lenis A.T. et al., 2020]. Рак мочевого пузыря 7-й по распространенности у мужчин и 17-й у женщин во всем мире [Burger M. et al. 2013; Siegel R. et al., 2013]. В России по абсолютному приросту заболеваемости РМП занимает 3-е место, уступая раку предстательной железы и раку почек [Аляев Ю.Г. и др., 2018]. Риск развития РМП у мужчин и женщин составляет 9-27 и 2-6 случая на 100 000 взрослого населения, риск летальности – 8 и 3 на 100 000 человек соответственно [Аль-Шукри С.Х. и др., 2013]. Отмечается, что за последние 10-15 лет в связи с совершенствованием методов диагностики и стратификации больных по степени риска прогрессии опухоли смертность от РМП снижается [Dobrucic J. et al., 2021]. У 70-85% больных с впервые диагностированным РМП отмечается НМИ РМП (стадии Ta, T1 и Tis) [Аль-Шукри С.Х. и др., 2013; Burger M. et al., 2013; Babjuk M. et al., 2016; Севергина Л.О. и др., 2022].

В Российской Федерации заболеваемость РМП занимает второе место среди онкоурологических заболеваний, показатель заболеваемости составляет 13.2 у мужчин и 2.3 для женщин на 100 000 тыс. населения. Отмечается значимый прирост заболеваемости для обоих полов, который в последние годы составил 28.3% [Каприн А.Д. и др., 2021; Аляев П.В. и др., 2018; Глухов А.И. и др., 2018]. Согласно данным Каприна А.Д. в России на долю РМП в структуре онкологической заболеваемости приходится от 2,7% до 21,8% случаев [Каприн А.Д., 2021].

Выделяют 2 категории РМП – немышечно-инвазивный рак, при котором опухоль поражает только слизистую оболочку мочевого пузыря (стадии Ta, T1 и Tis), и основным принципом лечения является органосохраняющая стратегия, и мышечно-инвазивный рак (стадии T2 и выше), при котором опухоль распространяется за пределы слизистой мочевого пузыря, и в отношении которого предусматривается использование агрессивного лечения, главным образом путем выполнения радикальной цистэктомии [Flaig

T.W. et al., 2022; Teoh J.Y. et al., 2022]. В соответствии с рекомендациями ICCR (International Collaboration on cancer reporting) необходимо определять подклассы стадии T1 (Ta, T1, Tis) по следующим критериям: объем и/или глубина инвазии (в мм), в том числе глубина “точечной (spot)”-инвазии (в мм), а также вовлечение анатомических структур – мышечного слоя слизистой, учитывая, что это разграничение относится к основным предикторам частоты рецидивов и прогрессии заболевания РМП наряду со степенью дифференцировки опухолевых клеток G [Севергина Л.О. и др., 2022; Babjuk M. et al., 2022].

Согласно современной классификации степени дифференцировки рака мочевого пузыря, выделяются группы низкой (low-grade), соответствует ранее используемой градации G1-G2 и высокой (high-grade) степени злокачественности, соответствующей градации G3. При стадии T1 выявление высокой степени злокачественности опухоли существенно повышает риск рецидивирования рака и его прогрессии [Lichtbroun V. et al., 2023].

Клиническое течение НМИ РМП также определяет степень дифференцировки опухолевых клеток. Так, при степени дифференцировки опухоли G1 рецидив рака после ТУР развивается в 2% случаев, а его прогрессия выявляется в 64%, то при степени дифференцировки G2 эти показатели составляют 11% и 89% соответственно, а при степени G3 - 45% и 96% соответственно [Matsumoto K.I. et al., 2012]. Согласно данным Palou J. и соавт., при стадии pTaG1 прогрессирования не было, а выживаемость составила 95%, при других стадиях данные показатели составили pTaG2 – 6% и 89%, при pTaG3 – 25% и 74%, при pT1G2 – 25% и 78%, при pT1G3 – 50% и 50% соответственно [Palou J. et al., 2009]. Однако, согласно исследованию Li Н. и соавт., опубликованном в 2024 г. было выявлено, что риск рецидива РМП в течение 2 лет после ТУР значимо возрастает при более высокой стадии рака, а также у больных, которым проводили внутривезикулярную терапию вакциной БЦЖ (Bacillus Calmette-Gurin), митомицином или пирарубицином и эти

факторы являются независимыми факторами риска рецидива. При этом авторы отмечают, что причины негативного влияния внутрипузырной иммуно- или химиотерапии нуждаются в уточнении.

Важно отметить, что в настоящее время прогрессия стадии T1 НМИ РМП определяется не только как переход в мышечно-инвазивный рак, но также и как увеличение стадии T1 [Lamm D. et al., 2014; Ahmadi H. et al., 2021]. Отмечается как необходимость разграничения стадии pTa от пациентов со стадией pT1, так и выделения вариантов pT1a, T1b и T1c по степени проникновения опухолевых клеток в собственную мышечную пластинку слизистой (СМПС). В случае если СМПС, оказывается не затронутой опухолевым процессом, то эта ситуация относится к категории T1a. При врастании опухоли в СМПС ее градация возрастает до T1b, а при инвазии раковых клеток прорастающие глубже СМПС опухоль следует относить к категории T1c. Важность такой градации определяется тем, что при поражении СМПС (стадии T1b-T1c) риск рецидивирования рака возрастает с 7% (без поражения СМПС, стадия T1a) до 50% [Roupret M. et al., 2013].

Стратегия сохранения органа при НМИ РМП наряду с сохранением качества жизни пациента, несет в себе риск рецидивирования заболевания. По данным ряда авторов через 1 год после выполнения ТУР риск рецидива РМП достигает 60%, в течение 5 лет – 70%, а через 15 лет – 90% при том, что в 20-45% рак выходит за пределы слизистой оболочки, переходя в категорию мышечно-инвазивного рака, что требует более радикального лечения [Flaig T.W. et al., 2022; Teoh J.Y. et al., 2022]. Также риск прогрессии и рецидива РМП существенно зависит от стадии опухолевого процесса: он значительно выше для пациентов с опухолями T1, чем для больных с опухолями Ta. Большинство опухолей T1 потенциально имеет возможность к инвазии в мышечный слой и дальнейшего экстравезикального распространения [Shindo T, et al., 2014, Lopez-Beltran A, et al., 2024]. В исследовании Gofrit O.N. и соавт., был проведен анализ 642 больных с НМИ РМП. Оценка риска рецидивирования и

прогрессии НМИ РМП в зависимости от стадии T показала, что при стадии T_a риск рецидива составлял 5%, а риск прогрессирования 50-70%, тогда как при стадии T₁ эти параметры составили 30-50% и >80% соответственно [Gofrit O.N. et al., 2013]. В работе Kulkarni G.S. и соавт., по результатам долгосрочного исследования уровень прогрессирования и смертности больных с НМИ РМП pT_a составил 53% и 34% соответственно [Kulkarni G.S. et al., 2010].

Для ранней диагностики НМИ РМП используют методы лучевой диагностики (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), цитологический анализ осадка мочи и определение специфических опухолевых маркеров [Blick C.G. et al., 2012; Dyraĳet L. et al., 2023]. Мультипараметрическая МРТ с анализом результатов по системе VI-RADS позволяет с достаточно высокой точностью определять наличие и степень инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря и стадировать выраженность онкологического процесса [Pecoraro M. et al., 2020]. Однако для контроля за рецидивированием рака у больных с низким и промежуточным риском этот метод представляется неоправданно дорогостоящим и не позволяющим заменить контрольную цистоскопию [Witjes J.A. et al., 2021; Li K. et al., 2023]. Также, в диагностике НМИ РМП определенное значение имеет определение специфических опухолевых маркеров, однако в большей степени их значение определяется как метод динамического контроля возможности рецидива после ТУР. При этом отмечается, что, несмотря на прогресс в данной области, ни один из маркеров не может заменить цистоскопию для контроля рецидива рака после ТУР [Carando R. et al., 2020]. Таким образом, основным диагностическим подходом в постановке диагноза НМИ РМП является цистоскопия с биопсией или резекцией опухоли с последующим гистологическим исследованием препарата.

Для адекватного лечения НМИ РМП точный и правильный морфологический диагноз чрезвычайно важен [Lopez-Beltran A, et al., 2024]. Поэтому для проведения морфологического исследования предпочтительно получение цельной опухоли, содержащей в целостности собственную мышечную пластину слизистой оболочки и мышечный слой [Liang H. 2019; Ahmadi H. et al., 2021; Li K. et al., 2023]. Рекомендуется выполнять полную эндоскопическую резекцию опухоли с захватом подлежащих тканей [Hensley P.J. et al., 2022]. Отсутствие в биоптате мышечной оболочки приводит к необходимости выполнения повторной ТУР через 2-6 недель после первичной операции [Babjuk M. et al., 2022]. Так, по мнению ряда авторов выявление в биоптате не классической, а вариантной картины уротелиального рака повышает риск рецидивирования и ставит вопрос об использовании более агрессивного варианта лечения [Reis L.O., 2019; Sanguedolce F, et al., 2021].

Выбор метода хирургического лечения и дальнейшей тактики с определением необходимости в химио- и иммунотерапии напрямую зависит от точности диагностики стадии и степени дифференцировки опухолевых клеток. С этой целью разработаны критерии стратификации пациентов с НМИ РМП по степени риска его рецидивирования в зависимости от клинической и гистологической картины заболевания с выделением групп больных низкого риска, промежуточного риска, высокого риска и очень высокого риска в соответствии с которыми определяется также лечение этих пациентов [Lamm D. et al., 2014; Taylor J. et al., 2020; Miyake M. et al., 2023]. Для точной стратификации пациентов в ту или иную группу риска необходимо определение следующих параметров [Севергина О.Л. и др., 2022]:

- степень дифференцировки опухоли и ее злокачественность;
- глубина инвазии опухоли;
- наличие фокусов (in situ) в резецированной ткани;
- наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии;
- идентификация вариантной гистологии опухоли.

Однако, в ряде стран критерии, по которым определяется стратификация больных по степени риска существенно разнятся, в связи с чем отличается и стратегия лечения, и по мнению некоторых авторов имеется существенная необходимость в стандартизации таких критериев [Ku J.H. et al., 2023].

Также разрабатываются методики прогнозирования вероятности раннего рецидивирования НМИ РМП с использованием искусственного интеллекта. Разработанная модель на основе машинного обучения с использованием соответствующих диагностических параметров позволяет прогнозировать вероятность раннего рецидива в пределах 2-х лет после ТУР с вероятностью до 90% [Токуяма N. et al., 2022]. Для уменьшения риска рецидивирования и прогрессии рака, особенно у больных с промежуточным и высоким риском, рекомендуется проведение адъювантной внутрипузырной иммуно- или химиотерапии. Разрабатываются национальные и международные стандарты по использованию внутрипузырной иммуно-химиотерапии у больных НМИ РМП с внутрипузырными инсталляциями вакцины БЦЖ или химиопрепаратов (митомицина или пирарубицина) [Kikuchi E. et al., 2020].

По данным разных авторов внутрипузырная терапия позволяет улучшить онкологические результаты ТУР при НМИ РМП [Dyrakjet L. et al., 2023]. Дополнение ТУР адъювантной внутрипузырной терапией позволяет добиться 90%-ной общей выживаемости больных НМИ РМП [Lopez-Beltran A. et al., 2024]. Для больных с предполагаемым низким риском рецидива, а также у пациентов с рецидивом папиллярной опухоли небольших размеров выявленных в пределах 1 года после первичной ТУР рекомендуется немедленная однократная инсталляция химиопрепарата, тогда как у больных с промежуточным риском необходимо полнодозное введение БЦЖ или внутрипузырная химиотерапия в течение 1 года [Babjuk M. et al., 2022].

Адъювантная внутрипузырная химиотерапия и иммунотерапия БЦЖ показывают сопоставимую эффективность: частота рецидива рака после этих

воздействий снижается до значений в 17,6% и 14,6% случаев соответственно [Djug H. et al., 2023]. Внутрипузырное введение БЦЖ является основным методом лечения НМИ РМП («золотым стандартом») при промежуточном и высоком риске рецидива [Lenis A.T. et al., 2020]. Поддерживающая терапия БЦЖ в полной дозе после ТУР у больных с НМИ РМП T1G3 уменьшала частоту рецидивов рака, его прогрессирование и канцер-специфическую смертность по сравнению с использованием меньшей дозы вакцины или только ТУР [Palou-Redorta J. et al., 2016]. Однако, у ряда пациентов БЦЖ-терапия оказывается неэффективной и возникает вопрос о возможности сохранения мочевого пузыря. Единственным препаратом, рекомендованным FDA для «спасительной» терапии, является Валрубидин. Тем не менее ведутся клинические исследования с использованием новых подходов, показывающие обнадеживающие результаты.

Также разрабатываются новые терапевтические подходы к лечению больных НМИ РМП, у которых БЦЖ терапия оказалась неэффективной с использованием внутривенной и внутрипузырной терапии на основе иммунных воздействий на ключевые точки онкогенеза с использованием вирусных и бактериальных препаратов, комбинаций режимов внутрипузырной химиотерапии [Werntz R.P. et al., 2019; Khaled D. et al., 2020; Alvarez-Maestro M. et al., 2021; Flaig T.W. et al., 2022; Al Hussein A.I. et al., 2023], в том числе с применением специальных устройств для длительного внутрипузырного введения препаратов [Pisano F. et al., 2019; Li Y. et al., 2022]. Также рассматриваются варианты лечения с использованием вакцин, генной и таргетной терапии [Kikuchi E. et al., 2020; Koti M. et al., 2023]. У ряда больных такой подход позволяет избежать цистэктомии [Loriot Y. et al., 2020; Sari Motlagh R. et al., 2020]. Для более тщательного отбора больных с НМИ РМП на БЦЖ-терапию разрабатываются номограммы, позволяющие прогнозировать ее эффективность [Faba R. et al., 2020].

Учитывая вышеизложенные данные и результаты, полученные в 2022 г. Tjkeri L. и соавт., показавшие, что однократная внутривезикулярная инстилляция химиопрепаратов сразу после ТУР не уменьшает частоту рецидивов рака в первые 12 месяцев после операции у больных с низким и промежуточным риском по сравнению с ирригацией мочевого пузыря физиологическим раствором (594 пациента), ряд авторов считает, что вопрос об эффективности внутривезикулярной терапии в качестве лечебного мероприятия первой линии у больных НМИ РМП остается дискуссионным в связи с неоднозначностью опубликованных данных и небольшого количества публикаций высокого качества [Lenfant L. et al., 2023].

1.2. Традиционная трансуретральная резекция мочевого пузыря

Среди всех разнообразных методов органосохраняющего хирургического лечения рака мочевого пузыря ТУР является наиболее распространенным вариантом операции, который рекомендуют использовать при МНИ РМП в клинических рекомендациях разных стран [Slovacek H. et al., 2021; Babjuk M. et al., 2022; Flaig T.W. et al., 2022; Kukreja J.V., 2023]. Данный метод, используемый в разных модификациях, доказал свою эффективность как в диагностическом, так и в лечебном аспектах [Kramer M.W. et al., 2012; Лелявин К.Б. и др., 2014; Sugihara T. et al., 2014; Аляев Ю.Г. и др., 2018]. Большинство авторов отмечают такие преимущества данного метода, как [Мартов А.Г. и др., 2010; Pisano F, et al., 2021, Gontero P, et al., 2023]:

- возможность быстрой послеоперационной реабилитации пациента (в связи с возможностью выполнения операции в относительно короткое время при малой травматичности вмешательства);
- сохранение функциональной полноценности мочевого пузыря и адекватного самостоятельного мочеиспускания;

- низкий риск негативного влияния на сексуальную сферу у мужчин (обеспечивает сохранение нормального качества жизни);
- сохранение возможности выполнения повторных эндоскопических трансуретральных операций при небольшом количестве послеоперационных осложнений.

Согласно последним рекомендациям EAU [Babjuk M. et al., 2022], AUA (American Urological Association), а также рекомендациям NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и NICE (National Institute Health and Care Excellence) [Taylor J. et al., 2020] удаление опухоли единым блоком позволяет провести полноценное гистоморфологическое исследование. Большие опухоли должны быть резецированы фрагментарно, вначале удаляется экзофитная часть опухоли, затем подлежащая стенка мочевого пузыря с мышечным слоем и краями опухоли (основание опухоли). При этом электрокоагуляцию в момент выполнения резекции следует избегать в максимально возможной степени, чтобы не произошло повреждение тканей, что может затруднить последующее исследование гистологического материала, которое желательно оценивать отдельно в отношении экзофитной части опухоли и ее основания.

Общее число осложнений после стандартной (классической) ТУР по данным разных авторов варьирует в диапазоне 5-20% [Зубков А.Ю. и др., 2013; Лелявин К.Б. 2013; Ульянин М.Ю. и др., 2015]. Среди них чаще всего отмечают развитие кровотечения (3,1%), повреждение мочевого пузыря (внебрюшинное – 2,2%, внутрибрюшинное – 0,4%), реже выявляют повреждение устья мочеточника, приводящее в последующем или к его стриктуре, или к развитию пузырно-мочеточникового рефлюкса [Comproj E. et al., 2014]. Наиболее серьезным интраоперационным осложнением, помимо кровотечения, является перфорация мочевого пузыря. Риск развития этого осложнения существенно возрастает, если опухоль расположена на боковой стенке мочевого пузыря, особенно при наличии ее широкого основания, что

часто ведет к стимуляции запирающего нерва и как следствие к изменению тонуса детрузора. В тех случаях, когда происходит перфорация мочевого пузыря, увеличивается длительность операции, возрастает риск кровотечения и развития ТУР-синдрома [Зубков А.Ю. и др., 2013; Comploj E. et al., 2014].

ТУР имеет как диагностическую – получение материала для патоморфологического анализа, так и хирургическую цели – полное удаление всех видимых опухолей. Отсутствие мышечного слоя в резецированной ткани как правило предполагает возможность прогрессирования резидуальной опухоли и необходимость выполнения ранней повторной цистоскопии и биопсии [Аль-Шукри С.Х. и др., 2013; Abd El-Latif A. et al., 2013; Liang H., 2019; Ahmadi H. et al., 2021; Li K. et al., 2023]. Так, в настоящее время выделяют 3 показателя качества ТУР мочевого пузыря, а именно, полное удаление всех выявленных опухолевых образований, наличие в препарате, присланном для морфологического исследования, мышечного слоя и развитие рецидива рака в месте первичной операции [Laukhtina E. et al., 2023]. Также предложено классифицировать резекцию опухоли как:

- R0 – при микроскопически отрицательном хирургическом крае
- R1 – при микроскопически положительном
- R2 – при макроскопически положительном крае.

Данная оценка не применима при классической ТУР, но может быть использована при ТУР мочевого пузыря единым блоком.

Хотя ТУР применяется достаточно давно и ее принципы не меняются в течении десятилетий, результаты все еще далеки от оптимальных, а диагностические и хирургические цели достигаются далеко не всегда, что связано с несколькими факторами [Аль-Шукри С. Х., и др., 2013, Лелявин К. Б., 2013]. В частности, при мультицентричном росте некоторые опухолевые узлы остаются не выявленными и не удаляются в ходе ТУР, в том числе при их локализации в трудно визуализируемых областях, когда опухолевый очаг

невозможно удалить при обычном выполнении ТУР. Кроме того, возможно оставление после ТУР жизнеспособных участков опухоли в ее основании и в периферической зоне. Еще одним фактором является недооценка степени инвазии рака при гистологическом исследовании удаленного препарата. Все эти факторы влияют на частоту необходимости выполнения повторных ТУР [Pisano F. et al., 2021; Gontero P. et al., 2023].

Полное удаление опухоли отмечается далеко не всегда. Многие авторы расценивают частоту резидуальных опухолей после проведения классической ТУР как непозволительно высокую, которая по данным разных авторов варьирует в пределах 15-78% [Ali M.H. et al., 2010; Divrik R.T. et al., 2010; Richterstetter M. et al., 2012; Maurice M.J. et al., 2012; Gendy R. et al., 2016; Kramer M.W. et al., 2017]. Причинами возникновения рецидивов заболевания могут служить мультицентричность опухоли, возможность неоимплантации опухолевых клеток при поэтапной резекции опухоли большого размера, биологические особенности опухоли, неполная ТУР. Фактор неполного удаления опухоли при первичной ТУР признается наиболее существенным фактором рецидивирования РМП [Maurice M.J. et al., 2012; Gendy R. et al., 2016; Kramer M.W. et al., 2017].

В соответствии с традиционной техникой ТУР хирург осуществляет фрагментацию опухоли до тех размеров, которые позволяют их эвакуировать через тубус инструмента, что создает благоприятные условия для рассеивания опухолевых клеток с их возможной последующей имплантацией в раневую поверхность с увеличением риска рецидива рака, что противоречит онкологическим принципам радикальности лечения. В пользу возможной диссеминации опухолевых клеток во время ТУР, свидетельствуют данные о высокой частоте рецидивов рака, развившихся в области дна мочевого пузыря (90,6%), тогда как частота первичных опухолей этой локализации составляет всего 6,3%, что может быть связано с оседанием диссеминированных опухолевых клеток под действием гравитационных сил в эту зону [Boyd P. et

al., 1974]. При этом ранняя внутрипузырная инстилляционная химиотерапия после ТУР существенно снижает частоту рецидивов рака, что подтверждает это предположение [Boehle A. et al., 2009].

Наиболее распространенным диагностическим недостатком классической ТУР мочевого пузыря (МП) является нередкое отсутствие в биопсийном материале мышечного слоя – без него патоморфолог не может достоверно определить стадию [Babjuk M. et al., 2009]. Так Mariappan P. и соавт., отмечает отсутствие детрузора в 30-50 % случаев при первичной ТУР, что является независимым предиктором рецидива опухоли [Mariappan P. et al., 2010]. Другой принципиальный недостаток – выраженное термическое повреждение гистологического материала и его невысокое качество, что вызывает трудности у патоморфологов в установлении гистологической принадлежности опухолевых клеток, нередко требует повторных консультаций и проведения дополнительных дорогостоящих иммуногистохимических исследований. В связи с этими сложностями диагностики биопсий, полученных при стандартной ТУР, нередко происходит недооценка стадии заболевания, что влияет на выбор адекватного метода лечения. По данным разных авторов такая ситуация возникает в 10-25% [Ali M.H. et al., 2010; Divrik R.T. et al., 2010; Vianello A. et al., 2011; Gendy R. et al., 2016], тогда как другие авторы сообщают о более высокой частоте – 34-62% [Babjuk M. 2009; Maurice M.J. et al., 2012].

Учитывая такую ситуацию с высоким риском оставления резидуальных опухолей, особенно при стадии опухоли T1 (33-53% случаев) и случаев с гистологической недооценкой степени инвазии опухоли в стенку мочевого пузыря при первичной диагностике, которые варьируют в пределах 4-50%, всем пациентам, у которых выявлен НМИ РМП стадии T1, степени G3 (за исключением карциномы *in situ*), рекомендуется выполнение повторной ТУР через 2-6 недель после первичной операции. Такая же тактика должна быть применена у больных, у которых при первичной ТУР не удалось выполнить

полное удаление опухоли, а также в тех случаях, когда в резецированном материале не присутствует мышечная оболочка [Divrik T. et al., 2006].

Хотя единого мнения относительно сроков выполнения повторной ТУР не сформулировано, но наиболее часто повторную операцию выполняют в интервале от 1 недели до 3 месяцев после первичной операции. В работе Herr H.W. и соавт., не выявлено негативных последствий повторной ТУР, выполненной через 1 неделю после первичной операции [Herr H.W. et al., 2008]. К мнению, что повторная ТУР должна выполняться по возможности раньше для уменьшения риска прогрессирования агрессивных форм рака, присоединяются Kim W. и соавт., а также другие исследователи, полагающие, что интервал между первой и повторной ТУР не должен превышать 42 дня [Kim W. et al., 2012; Baltac S., 2015; Doğantekin E. et al., 2016].

В исследовании Demir D.O. и соавт., сравнили частоту рецидивирования рака у больных, которым провели повторную ТУР через 14-28 дней (20 больных), через 29-42 дня (22 пациента) или через 43-56 дней (29 больных) и не выявили достоверных различий между этими группами. Единственным прогностическим значимым фактором было количество опухолей [Demir D.O. et al., 2022]. Также считается, что только мультифокальный характер опухоли или ее размер более 3 см могут быть прогностическими факторами риска рецидива при повторных ТУР. При выполнении повторной ТУР удается выявить остаточную опухоль в 33-76% случаев, уточнить стадию опухолевого процесса в 4-33% случаев, в том числе с со сменой диагноза НМИ РМП на мышечно-инвазивный рак, что позволяет ставить вопрос о выполнении радикальной цистэктомии [Divrik T. et al., 2006; Schwaibold H.E. et al., 2006; Herr H.W. et al., 2006]. Однако, по мнению некоторых авторов, у больных с низким риском рецидива и прогрессирования рака проведение повторной ТУР представляет собой избыточное лечение, учитывая неизбежный риск развития осложнений [Gendy R. et al., 2016].

Таким образом, учитывая недостатки ТУР при лечении НМИ РМП, крайне актуальной остается проблема усовершенствования эндоскопического лечения заболевания, повышение радикальности удаления первичной опухоли.

1.3. Способы повышения эффективности эндоскопического лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

1.3.1. Способы улучшения визуализации опухолей при эндоскопическом удалении опухоли

На сегодня предложены новые технологии улучшения выявляемости опухолей мочевого пузыря. **Рамановская спектроскопия.** Данный метод основан на изменении частоты оптического излучения при рассеивании излучения на молекулах тканевого вещества (эффект Рамана), что позволяет оценить молекулярный состав слизистой оболочки мочевого пузыря, как в качественном, так и в количественном отношении [Rao A.R. et al., 2007]. Чувствительность метода оценивается в 90-95%, а специфичность составляет 94-98%, что подтверждено последующим гистологическим исследованием [Crow P. et al., 2005; Koljenovic S. et al., 2005; De Jong B.W. et al., 2006; Jin H. et al., 2019; Kim D.K. et al., 2021]. Рамановская спектроскопия позволяет осуществлять дифференциальную диагностику между воспалительными и опухолевыми заболеваниями мочевого пузыря, а также между высоко- и низкодифференцированным раком [De Jong B.W. et al., 2006; Kim D.K. et al., 2021; Krafft C. et al., 2023]. Для увеличения диагностических возможностей рамановской спектроскопии ведутся исследования по комбинации этого метода с алгоритмом машинного обучения [Lee S. et al., 2024].

Фотодинамическая диагностика (ФДД). Суть данного метода связана с более активным накоплением определенных соединений, обладающих

фотосенсибилизирующим действием (в частности, 5-аминолевулиновой кислоты), в опухолевых клетках по сравнению с неизмененными клетками. Концентрация вещества в малигнизированных клетках может превышать его концентрацию в здоровых клетках до 17 раз. Это позволяет визуализировать даже небольшие опухоли, затрагивающие только слизистую оболочку при облучении мочевого пузыря фиолетовым светом за счет эффекта флуоресценции. Многочисленными исследованиями показано, что при использовании ФДД удастся выявить дополнительные опухоли в 5-49% случаев [Kausch I., 2010; Veeratterapillay R. et al., 2021; Soorojebally Y. et al., 2024]. У больных с раком *in situ* ФДД позволяет выявить патологию в 100% случаев [Hagimoto H. et al., 2021], а частота обнаружения дополнительных опухолей при использовании метода составляет около 20% [Witjes J.A., 2010; Oude Elferink P., 2014; Renninger M. et al., 2019; Kubrak T. et al., 2022].

В ряде исследований продемонстрировано, что если первичную цистоскопию выполняли с использованием фотодинамической диагностики, при повторной цистоскопии, выполненной через 10-42 дня после первичной операции частота выявления новых опухолевых участков составляет 4,5-32,7%, тогда как в тех случаях, когда первичную цистоскопию выполняли в белом свете, новые опухолевые узлы выявляли в 25,2-53,1% случаев. То есть риск оставления невыявленных опухолевых очагов при использовании фотодинамической диагностики уменьшается практически в 2,5 раза. Так же рядом авторов отмечается что применение ФДД у больных с высоким риском НМИ РМП позволяет более чем в 2 раза уменьшить риск рецидива после ТУР [Kobayashi K. et al, 2022; Fukuhara H. et al., 2022]. Чувствительность метода по данным разных авторов составляет 82-97% (62-84% для стандартной цистоскопии), специфичность – 41,4-78,5% [Heer R. et al., 2022; Kurabayashi A. et al., 2024]. Точность фотодинамической диагностики уменьшается в случаях наличия воспалительных изменений в слизистой мочевого пузыря, у больных ранее перенесших трансуретральные операции, а также при тангенциальном

свечении слизистой, что способствует увеличению частоты ложноположительных результатов [Jocham D. et al., 2008; Ролевич А.И. и др., 2016; Kurabayashi A. et al., 2024].

Оптическая когерентная томография (ОКТ). С помощью данного метода, основанного на регистрации изображения в ближнем инфракрасном диапазоне можно получать поперечные срезы биоткани при высоком разрешении (до 10 мкм) за счет различия оптических свойств внутритканевых структур [Huang J. et al, 2018; Yang L. et al., 2022]. Принцип действия данной диагностики аналогичен УЗИ в В-режиме, но вместо ультразвукового воздействия используется световое излучение [Cheung G. et al., 2013; Rimmelink M.J. et al., 2024]. Опухолевое перерождение ткани мочевого пузыря определяется методом ОКТ по уменьшению дифференцировки различных слоев, составляющих стенку мочевого пузыря, с увеличением толщины уротелиального слоя и увеличением доли соединительной ткани в подслизистом слое. Регистрация диагностического сигнала производится через специальный зонд, полностью совместимым со стандартным эндоскопическим оборудованием [Lingley-Papadopoulos C.A. et al., 2008; Sung H.H. et al., 2021]. Возможность дифференциальной диагностики между опухолевой и здоровой тканями при использовании ОКТ приближается к 100% при чувствительности 100% и специфичности 89%. Кроме разделения опухолевой и нормальной ткани ОКТ позволяет выявлять различные стадии опухолевого процесса: рак *in situ* и НМИ, прорастающий в подслизистый слой при чувствительности метода 84-90% и его специфичности в 78-89% [Hermes V. et al., 2008; Rimmelink M.J. et al., 2024]. Чувствительность ОКТ для выявления рака стадии pTa составила 90%, а специфичность 89%, для выявления РМП в стадии pT1 – 75% и 97% соответственно, а при наличии рака стадии pT2 – 100% и 90% соответственно [Lerner S.P. et al., 2008]. Причиной ложноположительных результатов чаще всего является сопутствующее воспаление стенки мочевого пузыря [Xu Z. et al., 2021; Chang S. et al., 2023].

Узкоспектральная цистоскопия. Повышению точности диагностики НМИ РМП способствует также метод узкоспектральной цистоскопии, основанный на облучении стенки мочевого пузыря световым пучком с использованием светофильтров 415 и 540 нм [Bryan R.T. et al., 2015; Ahmadi H. et al., 2021]. Метод позволяет усиливать изображения кровеносных сосудов и других поверхностных тканевых структур без использования фотосенсибилизирующих препаратов [Мартов А.Г. и др., 2009]. Это позволяет идентифицировать сосудистый рисунок, специфичный для опухоли, а также участки метаплазии и дисплазии слизистой эпителиальной выстилки высокой степени, что уточняет места для проведения биопсии мочевого пузыря, а также площадь опухолевого поражения, подлежащего удалению при ТУР [Blick C.G. et al., 2012]. При этом диагностические возможности узкоспектральной цистоскопии превышают таковые при использовании цистоскопии с освещением в белом свете при чувствительности 95,0% против 70,0% при использовании белого света и специфичности 84,5% [Cauberg E.C. et al., 2011; Naselli A. et al., 2012; Kobatake K. et al., 2015; Ahmadi H. et al., 2021]. Существенным преимуществом узкоспектральной цистоскопии является возможность выявления рака *in situ*. Кровотечение или острые воспалительные процессы могут провоцировать ложноположительные результаты исследования [Tatsugami K. et al., 2010]. Прогностическая ценность отрицательного результата выше, чем при исследовании с белым светом (97,1% против 86,8%). Также отмечается статистически значимое влияние данного метода на снижение частоты рецидивирования заболевания и увеличение длительности безрецидивного течения послеоперационного периода [Kobatake K. et al., 2015; Trelles Guzman C.R. et al., 2024]. Частота развития рецидивов при наблюдении в течение 12 месяцев по сравнению с проведением операции при белом свете уменьшилась с 30,8% до 7,7%, а доля больных с отсутствием рецидива в этот период возросла с 62,8% до 85,2% [Trelles Guzman C.R. et al., 2024].

Компьютерная хромоэндоскопия. Визуальное восприятие эндоскопической картины в одной и той же области может значительно различаться у оперирующих специалистов в зависимости от источника освещения (ксеноновые или галогеновые осветители), причем восприятие цветовых оттенков является индивидуальным для каждого человека. В соответствии с этим, тип освещения может влиять на выявляемость мелких опухолей и границ резекции выявленной опухоли. Для минимизации субъективного фактора оценки эндоскопической картины разработана методика получения наиболее контрастного изображения анализируемой области с использованием нескольких источников освещения с последующей оцифровкой и компьютерной обработкой изображения с формированием наиболее оптимального варианта визуальной картины [Ahmadi H. et al., 2021]. Полученное более контрастное изображение участка стенки мочевого пузыря должно способствовать улучшению выявления подозрительных участков и областей с измененным кровотоком. При этом исключается необходимость использования разделяющих световой поток фильтров и дополнительного использования дорогостоящих препаратов, поскольку обработка происходит уже после получения изображения. Данный метод получил название компьютерной хромоэндоскопии. Компанией Karl Storz (Германия) была разработана компьютерная хромоэндоскопическая система, позволяющая получать пять разноконтрастных изображений и программное обеспечение для компьютерного анализа. Позднее данный способ диагностики получил название S-технологии. Использование данной технологии позволило на 20% повысить частоту обнаружения дополнительных опухолей по сравнению с цистоскопией в белом свете, повысив качество диагностики рака мочевого пузыря [Ahmadi H. et al., 2021].

Конфокальная лазерная эндомикроскопия. Другой подход к проблеме выявления рака мочевого пузыря состоит в интраоперационном применении микроскопии для получения предварительного морфологического

заклучения. Данный метод был заимствован при выполнении цистоскопии из гастроэнтерологии. Лазерный сканер был интегрирован в верхушку колоноскопа, при прикосновении к слизистой полученная информация позволяет с диагностической точностью 99% отличать доброкачественные, регенеративные и злокачественные изменения уротелия [Tang Y. et al., 2021]. В случае цистоскопии используются специальные зонды, которые необходимо сопоставить с подозрительными участками уротелия. Точное диагностическое значение данного метода в настоящее время неизвестно, предполагается, что для овладения методом необходимо присутствие в операционной патологоанатома, либо пройти курс обучения, что несколько снижает ценность метода. Предполагается его перспективность в случаях, когда другие методы малоинформативны, например после БЦЖ-терапии и др. [Tang Y. et al., 2021].

1.3.2. Способы повышения эффективности эндоскопического электрохирургического удаления опухолей

Учитывая указанные выше недостатки стандартной ТУР мочевого пузыря, предложен ряд модификаций этой операции, направленных на повышение радикальности и абластичности операции и уменьшение частоты развития интраоперационных осложнений [Мартов А.Г. и др., 2010; Hayashida Y. et al., 2019; Zheng P. et al., 2022]. Определенные осложнения стандартной монополярной ТУР в виде развития ТУР-синдрома, синдрома раздражения п. obturatorius с риском перфорации мочевого пузыря можно минимизировать, используя методики биполярной ТУР или вапоризацию опухоли мочевого пузыря. В качестве основных преимуществ биполярной трансуретральной вапоризации (TURis-var) в 0,9% растворе NaCl, перед монополярной вапоризацией отмечается: сокращение продолжительности оперативного вмешательства, уменьшение объема интраоперационной кровопотери, а,

следовательно, и улучшение визуализации операционного поля [Леявин К.Б. и др., 2014; Bach T. et al., 2015]. Показано, что при использовании данных методов увеличивается длительность безрецидивного периода и уменьшается частота развития рецидивов рака за счет более радикального удаления рецидивирующей опухоли мочевого пузыря, за счет лучшей ориентации оперирующего хирурга во время проведения вмешательства и более высокого качества резекционных петель [Bach T. et al., 2015].

В то же время ряд авторов не отмечали преимуществ биполярной ТУР перед монополярной ТУР по таким параметрам как длительность операции, сроки госпитализации, длительность дренирования, частота рецидивирования рака и общая выживаемость пациентов [Pu X.Y. et al., 2008; Mamoulakis C. et al., 2009; Xie K. et al., 2021]. В некоторых работах однако отмечается меньшая частота перфораций мочевого пузыря, редкое развитие стимуляции запирающего нерва, меньшая частота формирования стриктур уретры при использовании биполярной ТУР по сравнению с монополярным вариантом этой операции [Sugihara T. et al., 2014; Bolat D. et al., 2021; Zheng P. et al., 2022], однако есть мнение и об отсутствии значимых различий в частоте развития перечисленных осложнений [Venkatramani V. et al., 2013; Del Rosso A. et al., 2013; Krajewski W. et al., 2021].

Другой модификацией стандартной ТУР является электровапоризация, обеспечивающая мгновенную коагуляцию участка стенки мочевого пузыря с испарением коагулированных тканей. При этом, как считают многие авторы, достигается более полная абластичность операции, при уменьшении риска развития ТУР-синдрома, а также обеспечивается лучшая видимость зоны операции. Таким же эффектом обладает и лазерная абляция, позволяющая удалять ткани, пораженные опухолью с проникновением излучения на разную глубину в зависимости от степени инвазии опухоли: до 0,4-1 мм при поверхностном раке с использованием гольмиевых, тулиевых или тулиевых волоконных лазеров [Мартов А.Г. и др., 2010; Liu H. et al., 2011].

Существенным недостатком этих модификаций является невозможность получения биологического материала для гистологического анализа, что делает необходимым выполнение первоначальной интраоперационной биопсии стандартной петлей, как обязательный этап операции [Мартов А.Г. и др., 2010].

1.4. Трансуретральная резекция мочевого пузыря единым блоком

В связи с тем, что наиболее значимыми недостатками классической ТУР является несоответствие онкологическим принципам и вероятность обсеменения во время операции опухолевыми клетками окружающих тканей, были разработаны методики ТУР опухоли мочевого пузыря единым блоком (en-bloc). Немаловажным при этом является возможность предоставления гистологического препарата, имеющего все слои стенки мочевого пузыря, что позволяет провести адекватное патоморфологическое исследование. Первыми в 1997 г. описали случай ТУР мочевого пузыря единым блоком Kawada T., и соавт., где авторы для удаления опухоли диаметром 2,5 см использовали оригинальную петлю [Upadhyay, et al., 2012].

Предлагаются различные методики резекции опухоли мочевого пузыря единым блоком, отличающиеся технологическим обеспечением. Разными фирмами предлагается стандартное оборудование для моно- и биполярной резекции с использованием специальных стандартных и модифицированных крючковидных электродов (sand-wedge) [Ульянин М.Ю. 2015; Maurice M.J. et al., 2012; Upadhyay R. et al., 2012], тулиевые (Tm:YAG, TFL) и гольмиевые лазеры (Ho:YAG), а так же водоструйные диссекторы (Hybrid Knife) с генератором на основе монополярных технологий [Assem A. et al., 2023; Li D.X. et al., 2024]. Методика ТУР en-bloc помимо более высокой абластичности уменьшает риск развития осложнений в виде кровотечений, стимуляции запирающего нерва, перфорации мочевого пузыря. Однако, выполнение

этого варианта операции при локализации опухоли на передней стенке мочевого пузыря трудновыполнимо, что является определенным ограничением метода [Сорокин Н.И. и др., 2018].

Лазер Ho:YAG и лазер Tm:YAG имеют очень близкие длины волны (2100 и 2013 нм, соответственно) и используют тот же самый хромофор (вода). Применение обоих этих лазеров позволяет достигнуть превосходного гемостаза. Использование Tm:YAG, позволяет провести более точную границу резекции [Kramer M.W. et al., 2012; Assem A. et al., 2023]. В водной среде лазерный эффект в ткани ограничен 2 мм от оконечника световода поэтому смежные ткани, расположенные глубже 2 мм, остаются незатронутыми. Таким образом, стало возможным проведение резекции единым блоком без повреждения подслизистого слоя [Chen X. et al., 2015].

Также в настоящее время для эндоскопической резекции опухоли мочевого пузыря единым блоком используется водоструйный диссектор (Hybrid Knife) с генератором на основе монополярных технологий [Fritsche H.M. et al., 2011; Nagele U. et al., 2011]. Значимым отличием трансуретральной гибридной резекции мочевого пузыря от классической ТУР МП является возможность создания «водной подушки» под основанием опухоли, которая создает дополнительный экзофитный компонент и позволяет более четко визуализировать хирургический край и место необходимой резекции, а также предотвращает возможную перфорацию стенки мочевого пузыря в момент резекции. В свою очередь это может являться и определенным недостатком методики, так как при водоструйной диссекции нарушается эндоскопическая анатомия слоев мочевого пузыря, что в ряде случаев не позволяет судить о глубине резекции и о наличии мышечного слоя в резецируемом препарате [Fritsche H.M. et al., 2011; Nagele U. et al., 2011]. Однако использование данной методики при резекции опухоли en-bloc у больных с НМИ раком МП сопровождается минимальной кровопотерей, хорошей визуализацией операционного поля, минимальным риском перфорации мочевого пузыря и

имплантации опухолевых клеток, что позволяет считать метод водоструйной диссекции эффективной альтернативой биполярной ТУР. В литературных данных представлены в большем числе описательные исследования ТУР опухолей мочевого пузыря. Есть ряд работ, сравнивающих эффективность применения ТУР единым блоком со стандартной ТУР мочевого пузыря, а также эффективность удаления опухолей единым блоком с помощью различных источников энергии [Schraml J. et al., 2018].

В работе Kramer M.W. и соавт., были показаны результаты проведения мультицентрового исследования включавшего 221 больных, проходивших лечение в шести клиниках Европы [Kramer M.W. et al., 2017]. Пациенты подразделялись на 4 группы в зависимости от метода проведения ТУР опухоли мочевого пузыря и используемого вида энергии (монополярная и биполярной резекции, гольмиевая (Ho:YAG) и тулиевая (Tm:YAG) резекции). Авторами был сделан вывод, что ТУР единым блоком безопасна и надежна независимо от источника энергии и обеспечивает высококачественную резекцию опухоли >1 см. Различий частоты рецидивов в различных группах выявлено не было и большинство рецидивных опухолей развивалось вне зоны проведенной резекции. Во всех группах отмечалась невысокая частота осложнений, однако необходимость перехода к классической ТУР достоверно чаще возникала во время электрорезекции. Также отмечалось, что лучшая видимость в поле операции и более точная линия разреза наблюдается при использовании лазерной резекции, что делает этот способ предпочтительнее для удаления опухоли большого размера [Kramer M.W. et al., 2017].

Использование лазерной ТУР единым блоком позволяет уменьшить частоту рецидивов рака, но значимость этого метода для увеличения выживаемости пациентов пока находится в стадии обсуждения [Carando R. et al., 2020]. При этом имеются указания на некоторые ограничения возможностей ТУР мочевого пузыря en-bloc в зависимости от локализации опухоли и ее размеров. Ряд авторов считают, что этот метод должен

применяться только при опухолях задней стенки мочевого пузыря, а также при размерах опухоли, не превышающих 25 мм в связи со сложностью эвакуации из мочевого пузыря опухолей большего размера [Мартов А.Г. и др., 2010; Аляев Ю.Г. и др., 2018; Сорокин Н.И. и др., 2018; Assem A. et al., 2023]. Однако, имеются сообщения о применении ТУР единым блоком и при значительно больших опухолях: до 4,5-5 см. При этом в случаях выполнения ТУР единым блоком опухолей, превышающих по размеру 3 см безрецидивная выживаемость в течение 12 мес. оказывается выше, чем у больных после стандартной ТУР опухолей такого же размера (89,3% и 70,6% соотв.) [Naselli A. et al., 2012; Maurice M.J. et al., 2012; Muto G., 2014].

Недавно опубликованный мета-анализ, сравнивающий результаты в виде традиционной ТУР и операции удаления опухоли единым блоком [Di Y. et al., 2023], показал, что хотя операция en-bloc не выявила преимуществ перед традиционной ТУР по таким показателям как длительность операции, частоте развития стриктур уретры и частота рецидивирования рака в течение 12 месяцев, тем не менее были показаны преимущества метода en-bloc в виде более низкой частоты рецидивирования рака в течение 24 месяцев после операции, длительность катетеризации мочевого пузыря и госпитализации пациентов, а также частоты развития рефлекса обтураторного нерва и перфорации мочевого пузыря [Di Y. et al., 2023].

Многие авторы отмечают безопасность проведения ТУР мочевого пузыря единым блоком [Зубков А.Ю. и др., 2013; Ролевич А.И. и др., 2016; Assem A. et al., 2023]. В исследовании Kramer M.W. на основании проведенного мета-анализа отмечают, что частота осложнений при проведении ТУР единым блоком составляет лишь 0,7%. При этом все возникшие осложнения не представляли опасности для жизни пациентов. В более поздней публикации этих авторов с системным обзором данных литературы [Kramer M.W. et al., 2014] отмечалось что в целом из 459 описанных случаев проведения ТУР единым блоком выявлено лишь 4 тяжелых осложнения (3 перфорации

мочевого пузыря и 1 стриктура уретры), что составило всего 0,7%. При использовании лазера для ТУР единым блоком стимуляции запирающего нерва не отмечалось, в отличие от случаев использования классической ТУР, где это осложнение наблюдалось в 15,7-29%, приводя нередко к перфорации стенки мочевого пузыря [Chen X. et al., 2015]. Огромным преимуществом метода ТУР мочевого пузыря единым блоком является сохранение в патоморфологическом материале мышечного слоя и собственной пластинки слизистой оболочки [Wei Z.T. et al., 2012; Muto G., 2014; Kramer M.W. et al., 2015]. Сохранение гистологической картины в препарате способствует точному стадированию опухоли, позволяя уточнить прогноз, снижает потребность во вторичной ТУР [Wolters M. et al., 2011].

Далеко не во всех исследованиях оценивается наличие опухолевых клеток по краю удаленного препарата. Однако в ряде работ (использование ТУР с применением монополярной резекции, гибридный нож Hybrid Knif) исследователи отмечают отсутствие случаев положительного хирургического края в 100% представленных образцов. Также отмечается, что рецидивы опухоли после проведения ТУР единым блоком в большинстве случаев развиваются вне зоны резекции [Teng J.F. et al., 2013; Muto G., 2014], что может служить косвенным доказательством хорошей онкохирургической эффективности ТУР единым блоком. Также, при сравнительном анализе долговременной эффективности ТУР единым блоком, классической монополярной ТУР и плазмокинетической ТУР частота рецидивов значимо не различалась [Xishuang S. et al., 2010; Chen X. et al., 2015].

Выводы по главе 1

Представленные данные литературы свидетельствуют, что совершенствование методов хирургического лечения НМИ рака МП по-прежнему остается актуальной проблемой. Внедрение лазерных технологий и новых типов лазеров, совершенствование инструментария, позволяющие более безопасно и более эффективно выполнять ТУР мочевого пузыря при НМИ раке МП, а также дополнение хирургической операции внутрипузырной иммуно- химиотерапией хотя и улучшают результаты лечения, но все же частота рецидивов остается достаточно высокой. Существенной причиной этого может быть недостаточно четкая визуализация границ опухоли при выполнении цистоскопии. Разработан ряд методик, способствующих более четкому выявлению границ опухоли, однако, количество публикаций по их применению невелико и для доказательств их значимости требуются дополнительные исследования.

Существенной проблемой является качество биопсийного материала, получаемого в ходе ТУР, при термическом повреждении ткани и отсутствия мышечного слоя в биоптате, что затрудняет точную диагностику стадии рака и часто приводит к необходимости повторной цистоскопии и ре-ТУР. Методика ТУР единым блоком имеет существенные перспективы для повышения эффективности лечения этих больных, однако имеющиеся данные литературы не однозначны: некоторые авторы отдают предпочтение этой методике, тогда как другие не находят различий по сравнению со стандартной ТУР. Также нет определенного мнения о влиянии источника энергии (электрорезекция или лазерная резекция) на эффективность операции.

Таким образом, можно сделать вывод, что в настоящее время клинические возможности ТУР мочевого пузыря единым блоком полностью не изучены, отсутствуют четкие показания и противопоказания для его использования в зависимости от размеров опухоли, ее локализации и

количества опухолей, не разработана оптимальная техника операции, так же не изучены и отдаленные результаты. Все вышеперечисленное определяет необходимость проведения настоящего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клинико-статистическая характеристика пациентов

Исследование выполнено на базе Городской клинической урологической больницы №47 и Городской клинической больницы №57 г. Москвы в период с 2010 по 2016 гг. Все пациенты проходили лечение в урологическом отделении «Городская клиническая больница № 57» Департамента здравоохранения города Москвы (10.04.2014 г. урологическое отделение переименовано в 2-е урологическое отделение (малоинвазивных методов диагностики и лечения, ММДиЛ), в 2016 г. больница была переименована в ГКБ им. Д.Д. Плетнева Департамента здравоохранения г. Москвы, 01.06.2019 г. 2-е урологическое отделение (ММДиЛ) переименовано во 2-е урологическое отделение), а так же урологических отделениях (1-5 отделения) ГКУБ № 47. Проведение работы одобрено комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, протокол № 13 от 21.01.2014 г. Было отобрано 358 больных с диагнозом рак мочевого пузыря, которым было выполнено хирургическое лечение. Всеми пациентами было подписано согласие на участие в исследовании. Исследуемые были распределены на 2 группы, в зависимости от метода хирургического вмешательства: в первую (основную) группу вошли 225 пациентов, которым была проведена ТУР мочевого пузыря с применением техники единого блока (en-bloc), во 2 группу (сравнения) вошли 133 больных, которым была проведена стандартная ТУР мочевого пузыря. Проведено проспективное продольное нерандомизированное исследование данных историй болезни,

результатов лечения, особенностей ближайшего и отдаленного послеоперационного периода.

Предмет исследования: оценка эффективности диагностики и хирургического лечения больных с немышечно-инвазивным раком МП.

Объект исследования: больные с диагнозом немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря.

Дизайн исследования представлен нами на Рисунке 1.

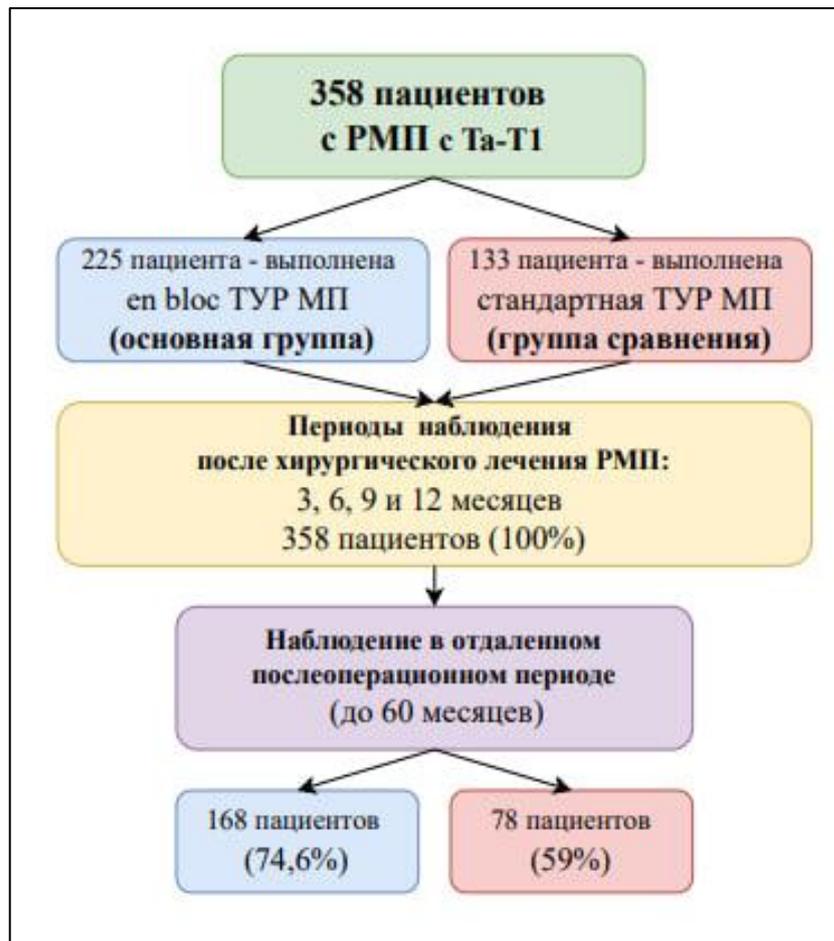


Рисунок 1. Дизайн исследования

2.2. Критерии включения, не включения и исключения пациентов

Критерии включения в исследование:

1. Пациенты в возрасте от 29 до 87 лет с первичной или рецидивной немышечно-инвазивной опухолью МП, стадии pTa-T1.

2. Наличие подписанного информированного согласия пациента.

Критерии не включения:

1. Наличие соматического заболевания в состоянии суб- и декомпенсации.
2. Подтверждение или выявление мышечно-инвазивной опухоли МП.
3. Наличие немышечно-инвазивной опухоли МП размером менее 1 см или более 4 см.
4. Множественное поражение мочевого пузыря (>3 опухолей).
5. Распространение опухоли на мочеточник, шейку мочевого пузыря или простатический отдел уретры.
6. Стойкое психическое расстройство, препятствующее послеоперационному ведению больного.
7. Отсутствие возможности наблюдения в отдаленном послеоперационном периоде.

Критерии исключения:

1. Пациенты, нарушающие предписание врача на протяжении всего исследования.
2. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

2.3. Характеристика обследованных больных

Все больные были разделены на 2 группы. В 1-й группе, состоящей из 225 больных, была проведена ТУР мочевого пузыря с применением техники единого блока, а во 2-й группе, состоящей из 133 больных, выполняли стандартную ТУР мочевого пузыря. Распределение пациентов по группам проводилось на основании оценки их соответствия критериям включения, отсутствия у них критериев исключения и в зависимости от метода оперативного лечения. Слепой метод не применялся.

Возраст больных колебался от 29 до 87 лет (в среднем составил $63,8 \pm 11,85$ года). Распределение больных по возрастным группам показало,

что подавляющее число пациентов (234 больных, 65,4%) относились к возрастной группе от 61 до 80 лет, меньшее их количество (88 больных, 24,6%) были в возрасте от 41 до 60 лет и незначительное количество было моложе 40 лет (22 больных, 6,1%) или старше 80 лет (14 больных, 3,9%). Преобладание пациентов в возрасте 41-80 лет соответствует общемировой эпидемиологической характеристике рака мочевого пузыря. Среди всех больных было 271 мужчин (75,7%) и 87 женщин (24,3%), что соответствует мировой статистике о преимущественном поражении мужчин этим заболеванием с соотношением мужчины/женщины как 3:1 [Каприн А.Д. и др., 2018]. Средние значения возраста мужчин и женщин составили $63,7 \pm 12,52$ и $64,2 \pm 9,54$ года соответственно, что статистически значимо не различалось.

При анализе распределения по возрастным группам в зависимости от половой принадлежности больных было установлено, что в группе до 40 лет были только мужчины. Мужчины также преобладали в самой возрастной группе (старше 80 лет) (из 14 пациентов 12 были мужчинами и лишь 2 женщины). Процентное распределение в остальных возрастных группах показало некоторое преобладание женщин в группе 41-60 лет и практически равное распределение в группе 61-80 лет (Рисунок 2).

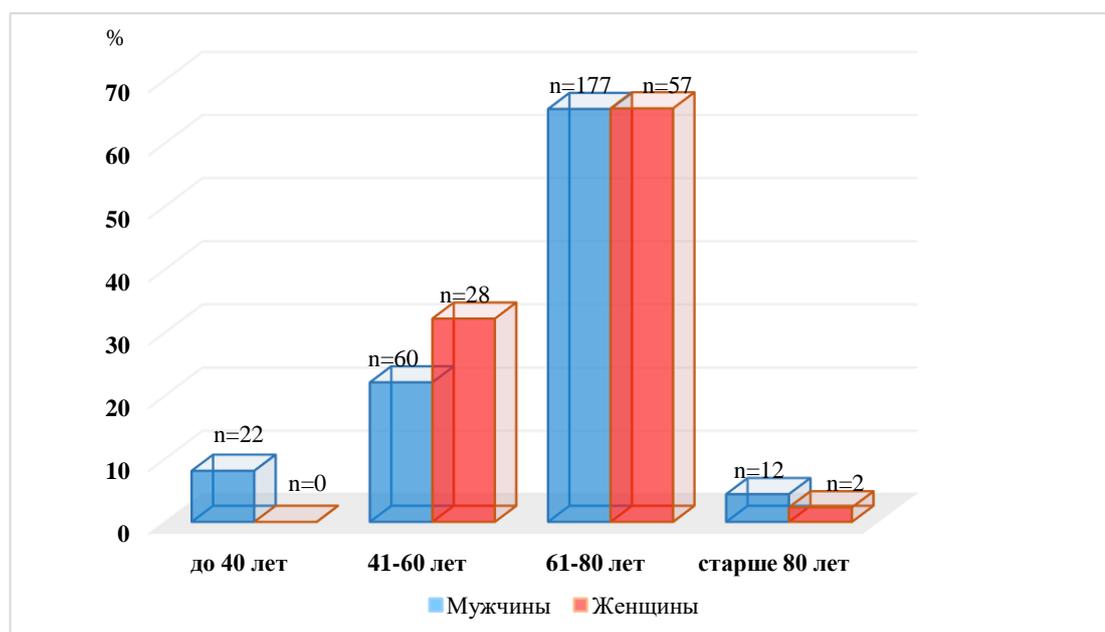


Рисунок 2. Процентное распределение мужчин и женщин в различных возрастных группах

Преобладание мужчин в возрастной группе моложе 40 лет может быть связано с особенностями образа жизни (курение, алкоголь, вредные условия производства и др.), а в группе старше 80 лет может объясняться более поздним обращением мужчин за медицинской помощью. В остальных возрастных группах (41-60 лет и 61-80 лет) статистически значимых различий не выявлено. Поскольку эти группы составляли подавляющее большинство пациентов, выявленные различия по возрастному распределению у мужчин и женщин были статистически незначимы.

У 247 больных (69,0%) при обследовании выявили 1 опухоль, у 96 больных (26,8%) – 2 опухолевых образования, у 15 больных (4,2%) – 3 опухоли. Различия в распределении больных по количеству выявленных опухолей у мужчин и женщин было статистически незначимым, хотя выявлялось некоторое преобладание женщин с одиночными опухолями (73,6% по сравнению с 67,5% у мужчин) (Рисунок 3). Доля пациентов с 2 опухолями у мужчин оказалась несколько выше (28,4% по сравнению с 21,8% у женщин). Однако, эти различия оказались статистически незначимыми.

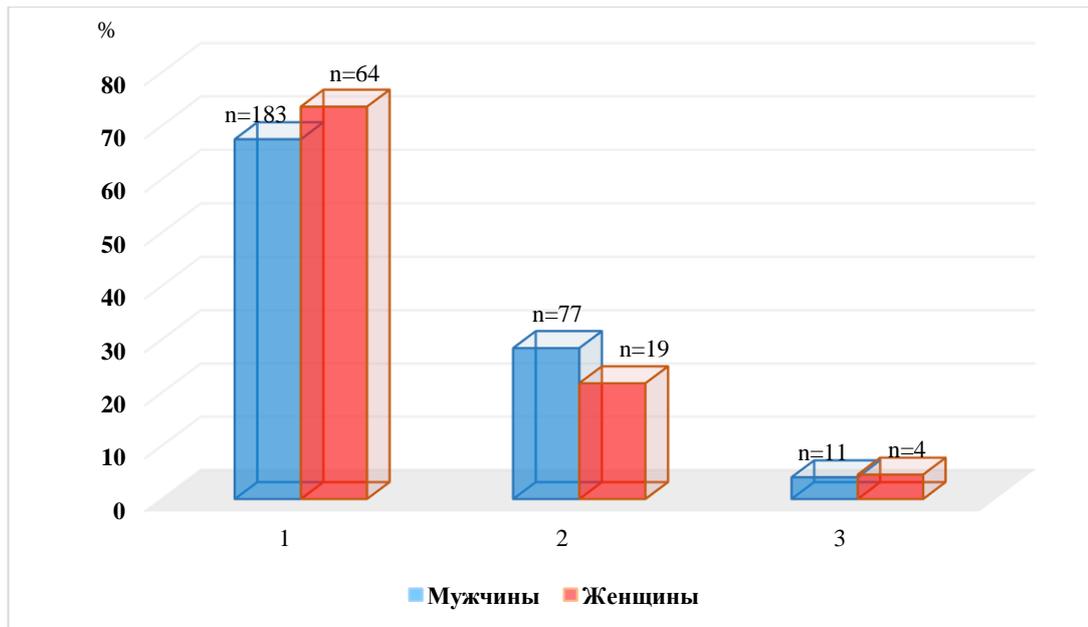


Рисунок 3. Распределение больных по количеству выявленных опухолей в мочевом пузыре у мужчин и женщин

Размеры опухоли определялись на основании данных предоперационного обследования (УЗИ, КТ, МРТ) и варьировали от 0,6 до 4 см, составляя в среднем $2,2 \pm 0,75$ см. В 197 случаях (55%) размер опухоли не превышал 2 см, в 123 случаях (34,4%) варьировал от 2,1 до 3 см, и в 38 случаях (10,6%) был в пределах 3,1-4 см.

Определение особенностей распределения больных по размерам опухолевых узлов у мужчин и женщин показало, что опухоли до 2 см несколько чаще выявлялись у мужчин (56,8% и 49,8% у мужчин и женщин соответственно) (Рисунок 4).

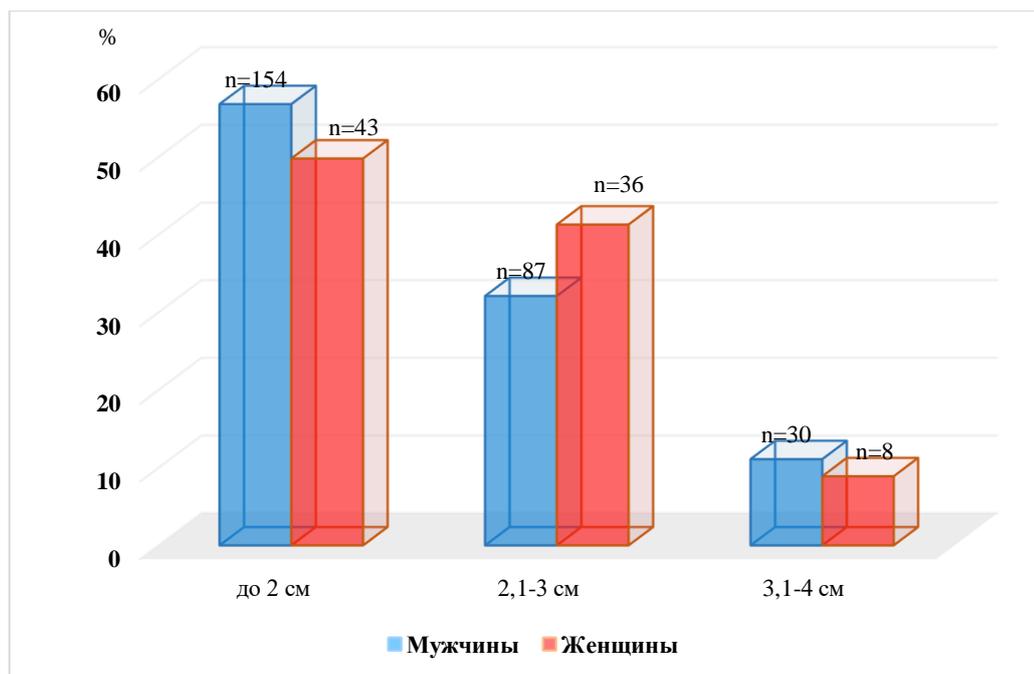


Рисунок 4. Распределение больных в зависимости от размера опухоли и половой принадлежности

У 342 больных (95,5%) опухоль мочевого пузыря была впервые выявлена, а у 16 (4,5%) – носила рецидивный характер. Из них 12 пациентов были мужчинами (4,4% от общего числа мужчин) и 4 женщины (4,6% от числа женщин). Эти различия оказались статистически незначимыми. У всех больных опухоль была в стадии Та (61 больной, 17,0%) или Т1 (297 больных, 83,0%). Соотношение этих стадий у мужчин и женщин оказалось примерно одинаковым – стадия Та у 17,3% мужчин и 16,1% женщин, в стадии Т1 – у 82,7% и 83,9% соответственно (Таблица 1). По степени злокачественности опухоли (в соответствии рекомендациями ВОЗ 1973 г.) у 174 больных (48,6%) она оказалась в степени G1, у 183 больных (51,1%) в степени G2 и лишь у 1 (0,3%) больного в степени G3. Половые различия также не оказывали влияния на степень злокачественности опухоли. Степень G1 выявили у 47,2% мужчин и 52,9% женщин, степень G2 – у 52,4% мужчин и 47,1% женщин, а степень G3 выявлена у 1 мужчины.

Таблица 1

Распределение больных по стадии опухоли и степени ее злокачественности в зависимости от половой принадлежности пациентов

Параметры	Мужчины (271)	Женщины (87)	Всего (358)
<i>Стадия опухоли</i>			
Ta	47 (17,3%)	14 (16,1%)	61 (17%)
T1	224 (82,7%)	73 (83,9%)	297 (83%)
<i>Степень злокачественности</i>			
G1	128 (47,2%)	46 (52,9%)	174 (48,6%)
G2	142 (52,4%)	41 (47,1%)	183 (51,1%)
G3	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)

Инфекцию мочевых путей выявили у 18 больных, среди которых были 13 мужчин и 5 женщин. Всем им была проведена профилактическая антибиотикотерапия с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антимикробным препаратам. Функция почек у всех больных была в пределах нормы. Концентрация креатинина сыворотки крови колебалась от 64 до 110 ммоль/л.

Таким образом, проведенный анализ позволил охарактеризовать основные демографические и медицинские параметры больных, включенных в исследование, а также показал, что не имеется существенных различий в подгруппах мужчин и женщин. Поскольку по основным онкологическим показателям группы мужчин и женщин оказались сопоставимы, при дальнейшем анализе мы не учитывали фактор половой принадлежности.

2.4. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Поскольку целью нашего исследования было сравнение эффективности ТУР мочевого пузыря единым блоком и стандартно используемой ТУР мочевого пузыря, важным было определить

сопоставимость основных демографических и медицинских показателей в сравниваемых группах больных.

Основную группу (1-я группа), в которой больным выполняли трансуретральное удаление опухоли единым блоком, составили 225 человек, а группу сравнения (2-я группа), в которой выполняли стандартную ТУР мочевого пузыря, составили 133 пациента.

Оценка значимости фактора возраста не показала существенных различий между группами как в отношении средних показателей ($63,9 \pm 12,08$ лет в 1-й группе и $63,9 \pm 11,66$ лет во 2-й группе), так и по пропорциональному распределению пациентов по разным возрастным группам (Рисунок 5).

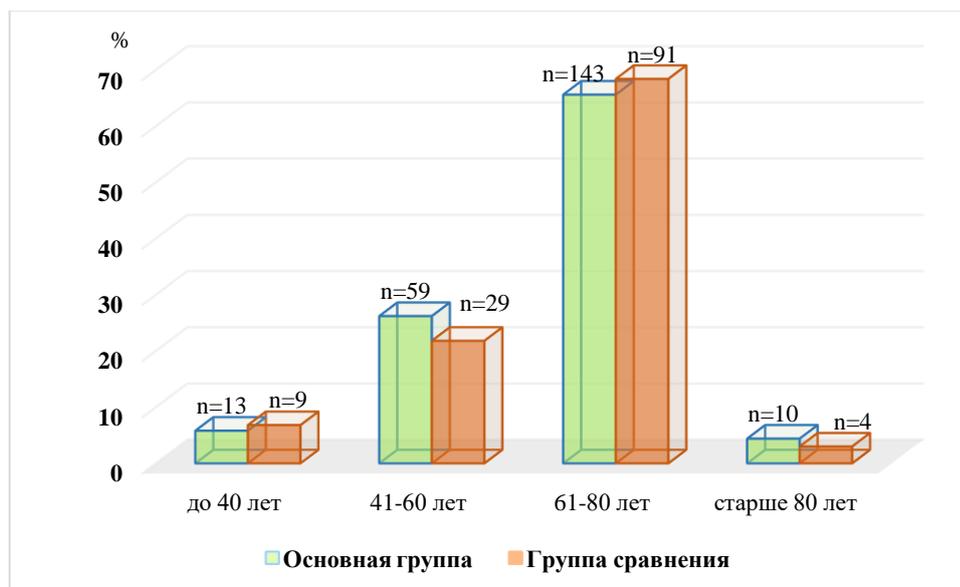


Рисунок 5. Распределение больных по возрасту в исследуемых группах

Хотя в группе больных старше 80 лет чаще выполнялась стандартная ТУР (4,4% по сравнению с 3% в 1-й группе), но данное различие оказалось статистически незначимым, возможно, в связи с небольшим количеством больных этой возрастной категории.

Соотношение мужчин и женщин в обеих группах оказалось практически одинаковым, составив 76% мужчин и 24% женщин в 1-й группе и 75,2% мужчин и 24,8% женщин во 2-й группе (Рисунок 6).

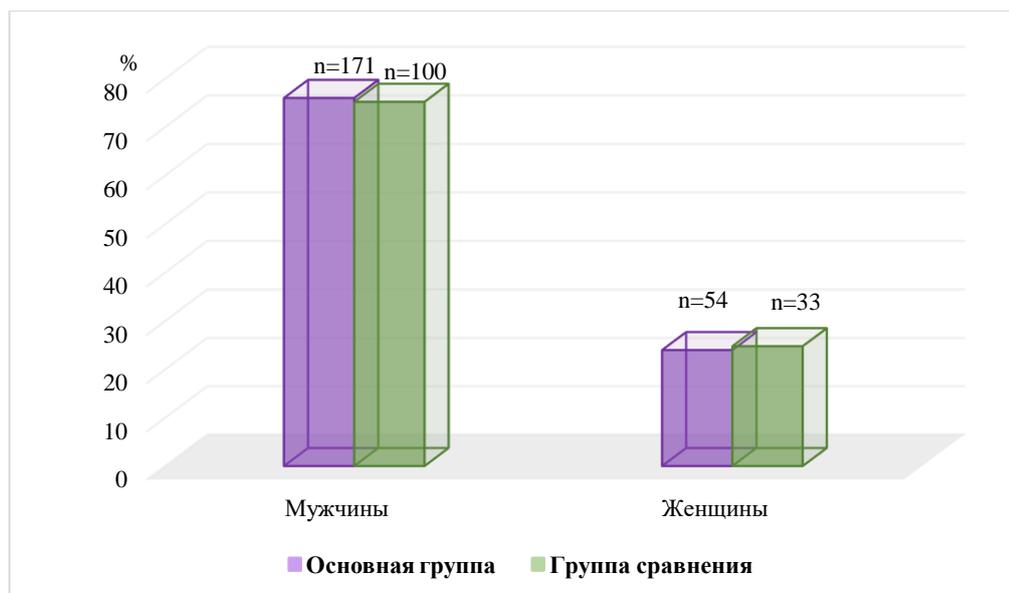


Рисунок 6. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах

Важными критериями сопоставимости групп являются онкологические параметры: распространенность опухолевого процесса, размеры опухоли, стадия и степень злокачественности рака.

В обеих группах преобладали пациенты с единственной опухолью мочевого пузыря – 147 из 225 больных в основной группе с резекцией мочевого пузыря единым блоком (65,3%) и 100 из 133 больных в группе со стандартным вариантом операции (75,2%), а мультифокальный рост опухоли выявили у 78 больных 1-й группы (34,7%) и у 33 больных 2-й группы (24,8%). У пациентов с множественными опухолевыми узлами между группами выявились незначительные различия, заключающиеся в большей частоте встречаемости больных с 3 опухолевыми узлами в 1-й группе - 4,5%, группе больных с резекцией пузыря единым блоком и 3,8% больных с традиционной ТУР (Рисунок 7). Эти различия оказались статистически незначимыми.

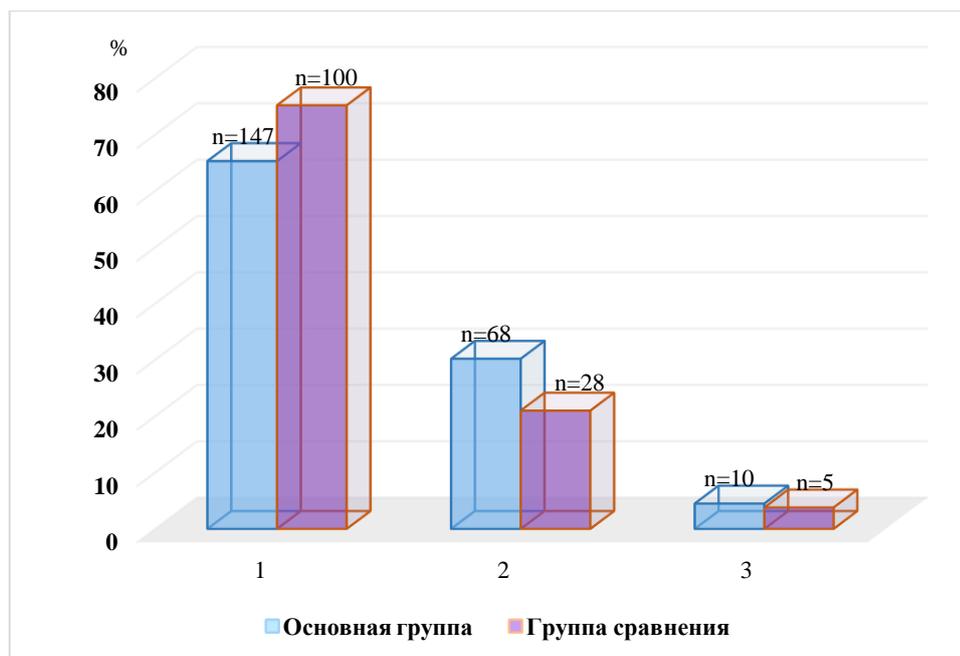


Рисунок 7. Распределение больных по количеству выявленных опухолей мочевого пузыря в исследуемых группах

При анализе различий в исследуемых группах по локализации опухоли нами были выявлены определенные различия, заключающиеся в преобладании в 1-й группе больных с локализацией опухоли в области дна мочевого пузыря (на 9,3%) и преобладании во 2-й группе больных с локализацией опухоли на боковых стенках (на 9,9%). По другим локализациям опухоли существенных различий между группами не выявлено (Таблица 2). Средние значения размера опухолей статистически значимо не различались, составляя $2,26 \pm 0,76$ и $2,32 \pm 0,71$ см в 1-й и 2-й группах соответственно. Анализ распределения больных в группах в зависимости от размера опухолевых узлов выявил, что опухоли до 2 см выявлялись у 48,9% больных 1-й группы и 65,4% больных 2-й группы.

Таблица 2

Распределение больных по локализации опухоли

Локализация	Основная группа	Группа сравнения	Уровень значимости

	Абс. число (%)	Абс. число (%)	p
Дно	75 (33,3%)	32 (24%)	p=0,064
Боковая стенка	91 (40,5%)	67 (50,4%)	p=0,067
Передняя стенка	45 (20,0%)	21 (15,8%)	p=0,321
Треугольник Льево	14 (6,2%)	13 (9,8%)	p=0,219

Опухолевые узлы диаметров 2,1-3 см выявлялись у 38,2% и 27,8% пациентов, размером 3,1-4 см – у 12,9% и 6,8% соответственно (Рисунок 8). То есть, распределение больных по размеру опухоли оказалось одинаковым в обеих группах.

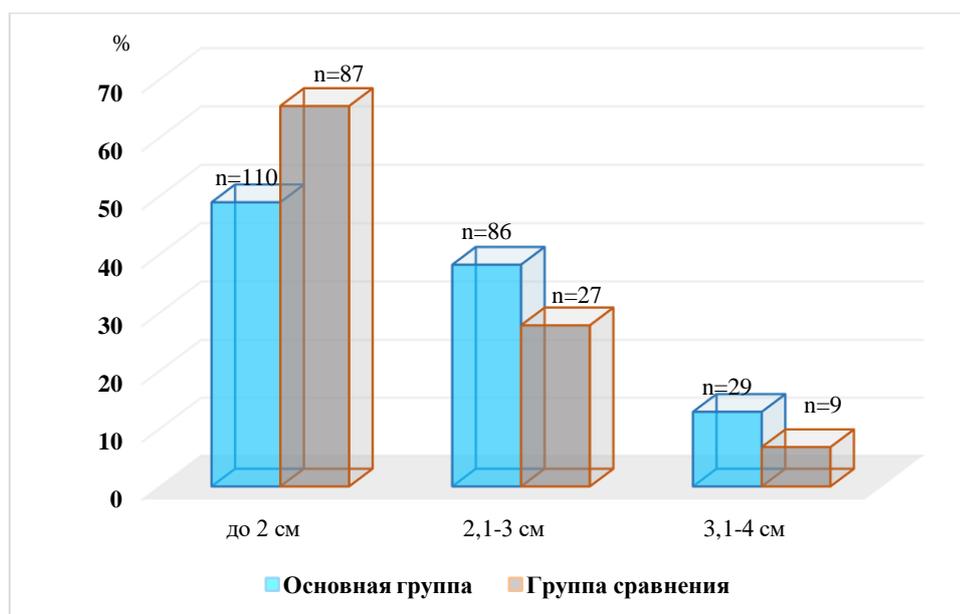


Рисунок 8. Распределение больных в зависимости от размеров опухоли в исследуемых группах

В обеих исследуемых группах значительно преобладали больные с впервые выявленной опухолью мочевого пузыря – в 96% случаев в 1-й группе и в 94,7% во 2-й группе. Больные с рецидивным раком мочевого пузыря составили соответственно 4% и 5,3%. При этом в 1-й группе у 62,7% больных рецидив опухоли зарегистрирован в течение первого года после первичной операции, выполненной не методикой единого блока, а у 37,3% – спустя 1 год

и более. В то же время во 2-й группе в течение первого года рецидив опухоли возник у 33,1% больных, а в более позднее время – у 66,9%. То есть в 1-й группе чаще встречались больные с ранним рецидивированием опухоли, что может рассматриваться как неблагоприятный фактор.

По стадиям развития опухоли достоверных различий между группами не выявлено. Опухоль в стадии Ta выявлена у 14,2% больных 1-й группы и 21,8% больных 2-й группы, а в стадии T1 – в 85,8% и 78,2% случаев в 1-й и 2-й гр. соответственно. Эти различия не имели статистической значимости. По степени злокачественности опухоли выявили следующее распределение больных: в 1-й группе степень G1 имели 46,7% пациентов, степень G2 - 52,9% и 1 больной имел степень G3. Во 2-й группе у 53,4% выявили G1 и у 46,6%-G2 (Рисунок 9).

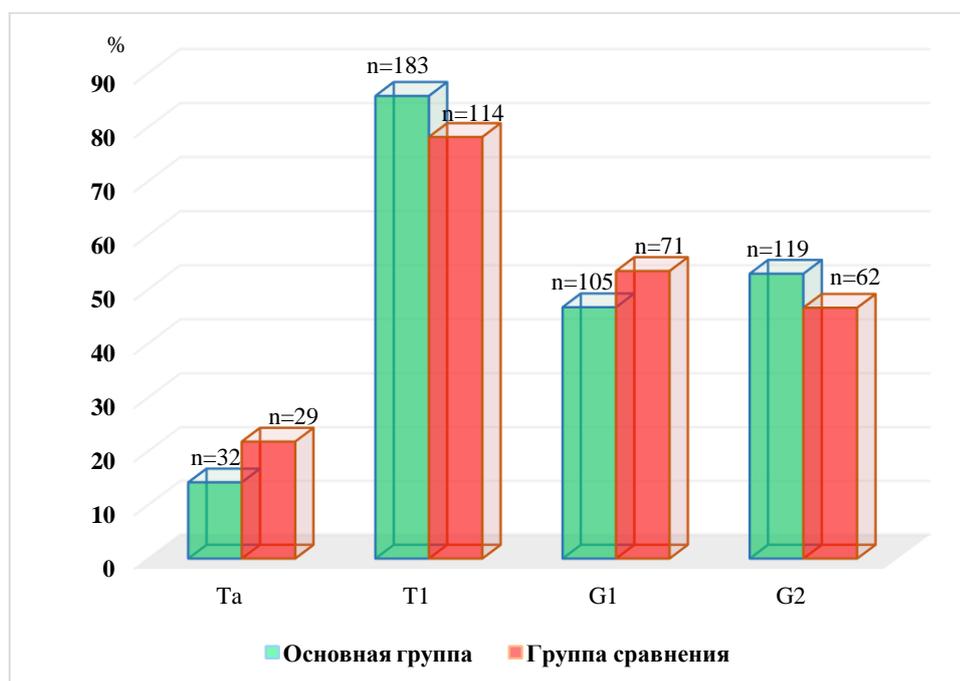


Рисунок 9. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса и степени злокачественности опухоли в исследуемых группах

То есть в 1-й группе на 6,3% чаще встречались пациенты с более злокачественной формой опухоли (52,9% против 46,6%), и это различие оказалось статистически незначимо ($p=0,251$).

Таким образом, сравнительная характеристика анализируемых групп показала, что они существенно не различаются по демографическим показателям и большинству медицинских параметров (Таблица 3).

Таблица 3. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от риска рецидива и прогрессии согласно калькуляторам EORTC

Степень риска рецидива и прогрессирования	Основная группа Абс. число (%)	Группа сравнения Абс. число (%)	Уровень значимости р
Низкий	92 (40,9%)	59 (44,4%)	p=0,580
Промежуточный	78 (34,7%)	38 (28,6%)	p=0,234
Высокий	47 (20,9%)	25 (18,8%)	p=0,684
Очень высокий	8 (3,5%)	11 (8,2%)	p=0,085

Существенной разницей оказалось более высокая частота встречаемости больных с рецидивной опухолью при ее раннем рецидивировании и больных с более высокой степенью злокачественности опухоли. Эти данные свидетельствуют об отсутствии существенных факторов, способных повлиять на результаты сравнительного анализа методики трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком и стандартной ТУР.

2.5. Методы обследования больных

Первичное обследование пациентов заключалось в выполнении ультразвукового исследования мочевого пузыря, почек, печени (у 100% пациентов) с выполнением экскреторной урографии с нисходящей цистографией (у 20% больных), с последующим проведением по показаниям магнитно-резонансной томографии (у 66% больных) или компьютерной томографии легких и органов малого таза (у 15% пациентов). Также всем больным выполнялись общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови. Цитологический анализ осадка мочи выполнен

у 30% больных при первичном обследовании и у 38% при контрольных послеоперационных обследованиях.

При проведении контрольных исследований в послеоперационном периоде в обязательном порядке выполняли УЗИ мочевого пузыря, почек и печени, а также те же лабораторные исследования, что и при первичном обследовании. При УЗИ мочевого пузыря оценивали состояние его стенок, наличие экзофитных новообразований, их количество, локализацию и размеры, состояние мышечного слоя в основании выявленных опухолевых очагов. При выявлении мультифокального роста опухоли оценивали вышеуказанные параметры для каждого опухолевого узла в отдельности. У больных, перенесших внутривезикулярную химиотерапию, оценивали выраженность склеротических изменений стенки органа. Также определяли емкость мочевого пузыря, размеры и структуру предстательной железы, наличие конкрементов мочевого пузыря с их дифференцировкой от инкрустированных ворсин опухоли.

Экскреторную урографию в предоперационном периоде выполняли для определения состояния верхних мочевых путей и исключения обструкции мочеточника, связанной с инвазивным ростом опухоли, а также для исключения сопутствующей папиллярной опухоли мочеточника, почечной лоханки или чашечек. В завершении исследования выполняли нисходящую цистографию для характеристики состояния мочевого пузыря. При контрольном обследовании больных в послеоперационном периоде экскреторную урографию выполняли при подозрении на папиллярную опухоль верхних мочевых путей в связи с частыми рецидивами рака вблизи устья мочеточника при УЗИ (28 пациентов) или при выявлении пиелокаликоектазии или уретерогидронефроза при контрольном ультразвуковом исследовании (24 больных).

Как уже было отмечено выше, компьютерная томография выполнялась только при первичном обследовании пациентов в случае наличия гематурии

(31 больной) или при подозрении на наличие папиллярных опухолей верхних мочевых путей (25 больных) и не выполнялась ни у кого из пациентов при контрольном обследовании. МРТ малого таза также проводили только при первичном обследовании в случае подозрения на мышечно-инвазивный характер опухоли, что было предположено при УЗИ по утолщению мышечного слоя, наличия большого размера основания опухоли или при мультифокальном росте опухоли.

У всех больных стандартная интраоперационная видеоцистоскопия в «белом» свете дополнялась узкоспектрным исследованием с использованием стойки Olympus, что было проведено у 156 пациентов (43%), компьютерной хромоэндоскопией (Image 1S, Karl Storz), что было проведено у 143 больных (40%) и фотодинамической диагностикой - у 59 пациентов (17%). Все полученные изображения опухоли фиксировались и обрабатывались для получения наиболее информативной картины. Ход операции по удалению опухоли с использованием сравниваемых методов (en-bloc или стандартная ТУР) фиксировался видеозаписью. Удаленную опухоль или ее фрагменты отправляли для гистологического исследования. Биологический материал фиксировали в 9% нейтральном формалине с последующей стандартной обработкой и изготовлением парафиновых срезов, которые окрашивали гематоксилином и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизону. Для цитологического исследования осадка мочи его фиксировали в жидкости Никифорова, после чего окрашивали по Романовскому.

Для оценки степени кровопотери определяли концентрацию гемоглобина в промывной жидкости гемоглобинцианидным методом (метод Drapkin) на приборе ФП 901 с использованием наборов фирмы Labsystems (Финляндия), объем использованного ирригационного раствора и исходную концентрацию гемоглобина в крови пациента с соответствующим расчетом потерянной крови.

2.6. Хирургическое лечение

Техника стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря

Из 133 операций с использованием стандартной ТУР, выполненной с помощью резектоскопа фирмы Olympus или Karl Storz в 35 случаях использовалось биполярное оборудование в связи с наличием у пациентов электрокардиостимулятора или металлоимплантатов. У 8 больных использовалась методика гидропрепаровки (ERBE Water-Jet).

Операцию начинали с уретроцистоскопии для осмотра уретры и мочевого пузыря, и определения объема опухолевого поражения мочевого пузыря. При этом важным фактором является адекватная анестезия, в связи с чем мы использовали общее обезболивание с введением мышечных релаксантов при локализации опухоли на боковых стенках мочевого пузыря или применяли перидуральную анестезию также с введением миорелаксантов для обеспечения достаточной мышечной релаксации, необходимой для качественного бимануального исследования, а также для проведения оперативного вмешательства в необходимом объеме, а при необходимости, расширения объема операции.

Перед уретроцистоскопией выполняли дилатацию уретры, сначала с помощью конического дилататора, а затем - оптического обтуратора с оптикой от 0 до 12°. При этом возникает возможность введения тубуса резектоскопа под прямым контролем зрения, что позволяет избежать осложнений, связанных с так называемой “слепой” катетеризацией, и позволяет осмотреть уретру и, особенно, ее простатический отдел. После проведения резектоскопа в мочевой пузырь выполняли цистоскопию. Для осмотра мочевого пузыря и резекции выявленных опухолей использовали телескопы 12° и 30° вместо ранее рекомендуемой 70° оптики. В большинстве случаев исследование в белом свете дополнялось выполнением цистоскопии с использованием

фотодинамического, узкоспектрового изображения и компьютерной хромоэндоскопии (Рисунок 10-11).



Рисунок 10. Папиллярная опухоль мочевого пузыря – а – изображение в белом свете; б – изображение в узкоспектровом режиме, позволяющем более четко видеть границы опухоли, сосуды подслизистого слоя

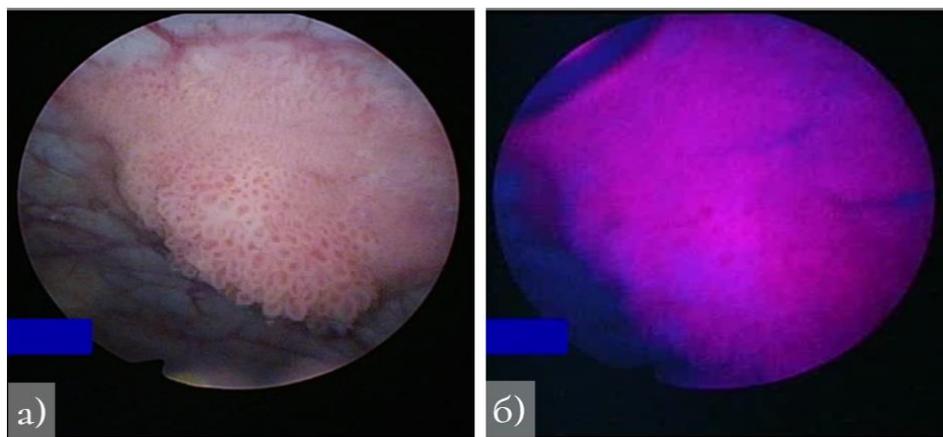


Рисунок 11. Фотодинамическая цистоскопия – а – изображение папиллярной опухоли в белом свете; б – изображение в фотодинамическом режиме. (границы опухоли видны красным цветом)

Для дифференцировки опухолевых изменений от трабекулярности и складок слизистой мочевого пузыря цистоскопию проводили при постепенном наполнении мочевого пузыря и «пальпацией» петель резектоскопа стенки мочевого пузыря (Рисунок 12).

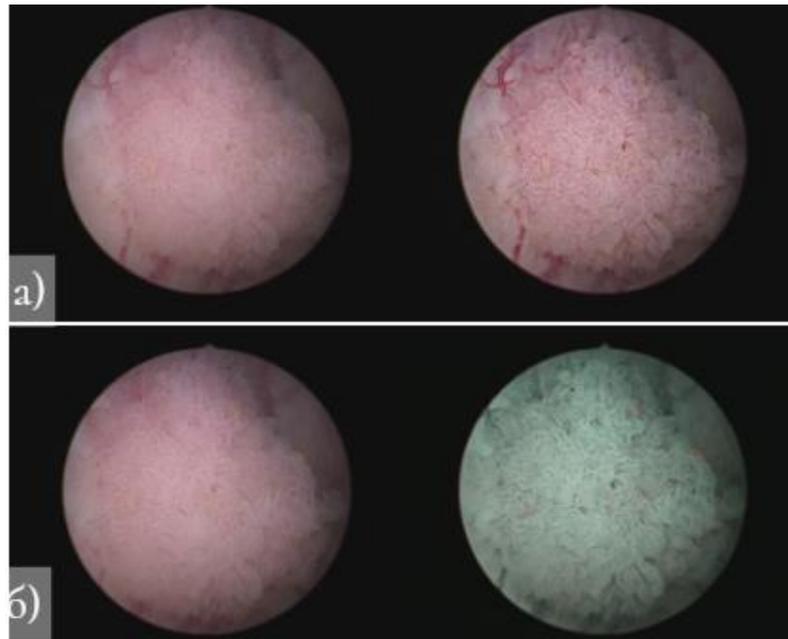


Рисунок 12. Компьютерная хромоэндоскопия – а – опухоль в белом свете и режиме улучшенной четкости и яркости; б – опухоль в режиме для визуализации сосудов подслизистого слоя

При этом сначала мочевой пузырь наполняли до максимального объема с последующим частичным опорожнением до $\frac{1}{2}$ или $\frac{1}{3}$ его объема для полного осмотра всех участков слизистой мочевого пузыря. При этом существенно осложнялся осмотр в области вентральной полуокружности шейки мочевого пузыря, а при ригидной цистоскопии осмотр был затруднен у пациентов с аденомой простаты вследствие контактной кровоточивости шейки мочевого пузыря, а также при наличии внутрипузырного роста аденомы, что затрудняло осмотр области треугольника Льео и устьев мочеточников.

Экзофитно развивающиеся опухоли визуализируются достаточно легко, тогда как выявлению интраэпителиального рака способствует обнаружение локальных или диффузных эритематозных участков. Для цитологического исследования брали первую порцию промывных вод на предмет выявления опухолевых клеток при подозрении на наличие низкодифференцированных опухолей мочевого пузыря. Для исключения возможной опухоли верхних мочевых путей, метастазирующих в мочевой пузырь в обязательном порядке,

осматривали устья мочеточников, а при необходимости выполняли уретеропиелоскопию.

Перед удалением опухолевых образований, производили оценку их локализации, количества и размеров, а также форму опухолевых узлов (папиллярная, плотная или плоская), размер экзофитной части и основания опухоли, характер опухоли (мелковорсинчатая, крупноворсинчатая), наличие сопутствующих диспластических изменений слизистой. Окончательное и наиболее точное определение стадии заболевания больных раком мочевого пузыря осуществлялось после морфологического исследования биопсийного операционного материала, удаленного в ходе трансуретральной резекции мочевого пузыря и результатов цитологического исследования мочи.

Для удаления опухоли использовали разные технические варианты: монополярную или биполярную резекцию, вапоризацию. При стандартной ТУР сначала удаляли экзофитную часть опухоли путем горизонтальной или вертикальной резекции. После этого производили биопсию «холодными» эндоскопическими щипцами основания опухоли с последующей резекцией мышечного слоя в основании опухоли вплоть до «прикрытой перфорации». «Прикрытая перфорация» является эндоскопическим понятием, обозначающим полное удаление опухоли с подлежащим мышечным слоем, таким образом, эндоскопически вид послеоперационной раны выглядит как перфорация, однако в глубине раны имеется тонкий наружный адвентициальный слой, благодаря чему сообщение с паравезикальной клетчаткой отсутствует, емкость мочевого пузыря сохраняется и это состояние не является осложнением. Послеоперационное введение химиопрепарата возможно. Площадь резекции распространялась не менее чем на 1 см, отступя от визуальной границы опухоли. Удаленные ткани экзофитной части опухоли и ее основания отправляли на гистологическое исследование в разных контейнерах. При локализации опухоли на боковых стенках мочевого пузыря вводили миорелаксанты короткого действия для

предотвращения возможного сокращения мышц детрузора вследствие раздражения запирающего нерва и риска перфорации стенки мочевого пузыря.

При использовании техники вапоризации опухоли предварительно удаляли экзофитную часть опухоли до ее основания путем стандартной ТУР с последующей расширенной «роликовой» электровапоризацией (260-300 Вт) основания опухоли на 1–3 см вокруг и вглубь до «прикрытой» перфорации мочевого пузыря. При опухолях, локализующихся в области мочеточниковых устьев, электровапоризацию выполняли только на расстоянии не ближе 0,5 см от устья и проекционного хода интрамурального отдела мочеточника, который определяли путем катетеризации мочеточника. При этом использовали сниженную мощность воздействия до 240-260 Вт. При мультифокальном росте опухоли биологический материал от каждого опухолевого образования отдельно отправляли на гистологическое исследование с отдельной маркировкой образцов. Для адекватного патологоанатомического определения стадии T необходимо включать в биопсию и участок мышечного слоя мочевого пузыря.

По данным патологогистологического заключения устанавливали окончательный диагноз переходно-клеточного рака мочевого пузыря с определением патологоанатомической стадии роста первичной опухоли – pT и степени ее злокачественности – G. Операцию заканчивали контрольным обследованием мочевого пузыря с помощью 30 и 70 градусной оптики для оценки адекватности удаления всех опухолевых образований и дренированием мочевого пузыря катетером Foley в ряде случаев с применением ирригационной системы.

Техника трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком

У 225 пациентов основной группы мы использовали моно- или биполярную аппаратуру фирм Olympus или Karl Storz (Рисунок 13).



Рисунок 13. Биполярное оборудование для трансуретральной резекции мочевого пузыря

У 80 пациентов опухоли удаляли с помощью монополярного J-электрода (Sand Wedge) (Рисунок 14). У 28 – с помощью биполярного крючковидного электрода (Рисунок 15), у 20 – с применением гибридной методики (гидропрепаровка и монополярная электрохирургия с помощью водоструйного гибридного ножа – Waterjet Hybridknife) и у 97 – с помощью гольмиевого лазера “Auriga” (WaveLight Laser Technologie AG, Erlangen, Germany) с длиной волны 2,09 мкм.

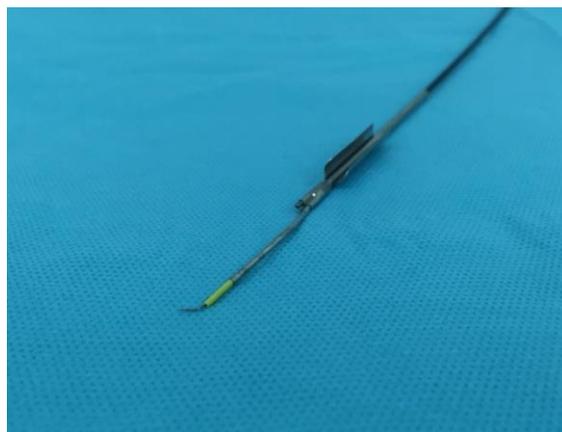


Рисунок 14. Монополярный J-электрод (Sand Wedge)

Применялась мощность импульса 22-42 W, частота импульсов 15-18 Hz при толщине волокна «торцевого прижигания» 600 мкм.

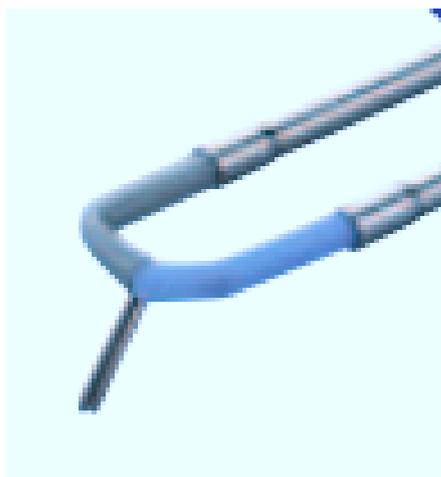


Рисунок 15. Биполярный крючковидный электрод

У 17 пациентов лазерное удаление опухолей единым блоком выполнялось с помощью фиброцистоскопа в связи с наличием у них анкилоза тазобедренных суставов. Во всех остальных случаях применялся резектоскоп с постоянным промыванием и различными вставками или лазерный цистоскоп с постоянным промыванием. Всем пациентам проведена интраоперационная видеоцистоскопия в «белом» свете, дополненная узкоспектрным исследованием с использованием стойки Olympus (156 пациентов, 43%), компьютерной хромоэндоскопии (Image 1S, Karl Storz) 143 больных (40%) и фотодинамической диагностики (59 пациентов, 17%).

Операция проводится в литотомическом положении больного обычно под внутривенным наркозом с применением миорелаксантов короткого действия (при работе электрохирургическим оборудованием на боковых стенках МП).

Первоначально с помощью фиброцистоскопа или ригидного эндоскопа тщательно по секторам осматривали полость МП с применением фотодинамической (PDD), узкоспектрной (NBI) или компьютерной виртуальной хромоэндоскопии (Image 1S). После обнаружения опухоли, отступив от ее основания на 0,5-1 см, с помощью монополярного или биполярного крючковидного электрода или лазерного волновода с торцевым прижиганием вокруг опухоли рассекали слизистую оболочку мочевого

пузыря, подслизистый и мышечный слои с одновременной коагуляцией кровоточащих сосудов. Опухоль резецировали по кругу вместе с основанием и единым блоком отделяли ее от стенки мочевого пузыря (Рисунок 16).

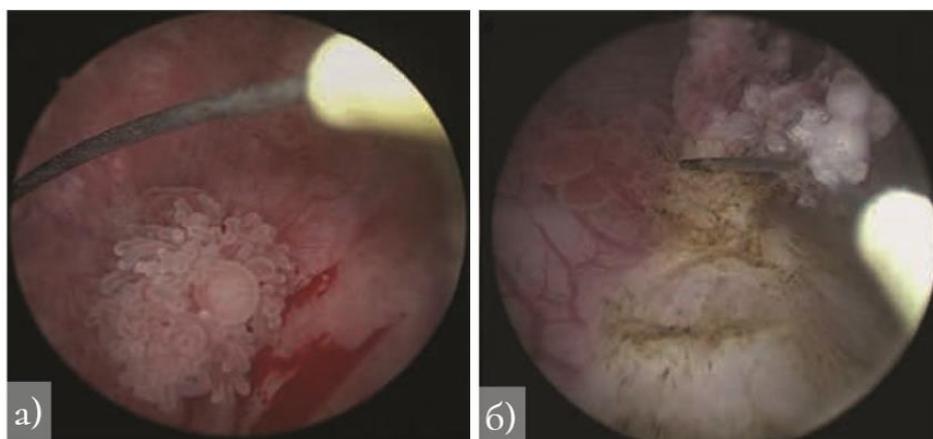


Рисунок 16. Опухоль МП – а – эндоскопическая картина; б – удаление опухоли единым блоком с помощью крючковидного Sand Wedge электрода

На начальном этапе водоструйной резекции с помощью точечной монополярной коагуляции специальным гибким полым электродом (гибридным ножом) вокруг основания опухоли намечали границы резекции. Затем через тот же электрод под основание опухоли нагнетали жидкость-физиологический раствор, приподнимающую ее над слизистой оболочкой мочевого пузыря, и тем же инструментом резецировали ее вместе с основанием (Рисунок 17).

Резецированная единым блоком опухоль с основанием в большинстве случаев удалялась эндоскопической кюреткой по просвету наружного тубуса инструмента, у 11 пациентов с крупными опухолями для их удаления использовали эндоскопические экстракторы или специальный проводниковый мешок. Операцию заканчивали дренированием мочевого пузыря катетером Foley. В отдельных случаях применяли ирригационную систему.

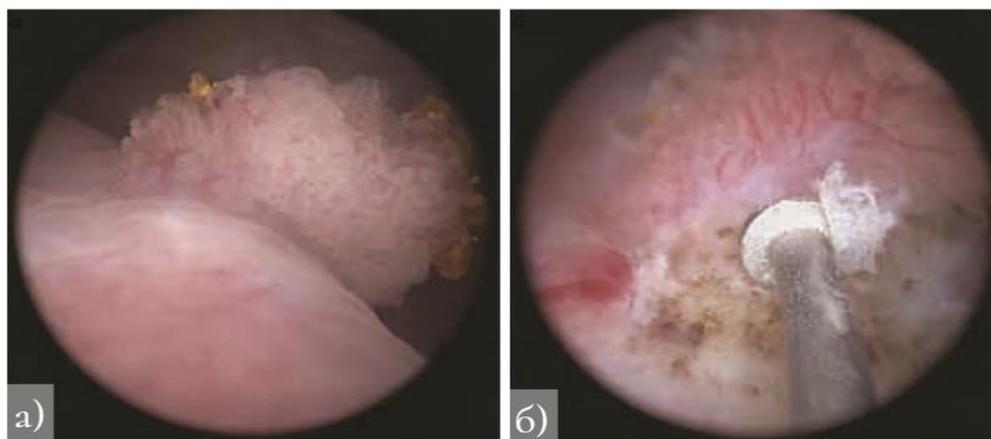


Рисунок 17. Опухоль МП – а – эндоскопическая картина опухоли; б – удаление опухоли единым блоком с помощью гибридного ножа

Методика лазерной резекции мочевого пузыря единым блоком значительно отличается от электрохирургических методик. В данной работе мы использовали гольмиевый лазер. При сравнении с электрохирургическими методиками имеется несколько принципиальных отличий. Во-первых, при использовании лазера возможно использование любого ирригационного раствора. Во-вторых, при работе в области боковых стенок нет необходимости в использовании миорелаксантов.

В-третьих, глубина проникновения лазера значительно ниже, чем при использовании электрохирургии, что позволяет практически полностью избежать риска перфорации мочевого пузыря. В-четвертых, несовершенство лазерного гемостаза заставляет уделять большее внимание симультантной коагуляции сосудов.

Лазерная резекция мочевого пузыря проводилась нами также в литотомическом положении. Для операции использовался лазерный рабочий элемент (Рисунок 18а), который проводился по тубусу стандартного 26F резектоскопа или лазерный цистоскоп (Рисунок 18б). В качестве ирригационного раствора нами использовался как физиологический раствор, так и 5% раствор глюкозы.

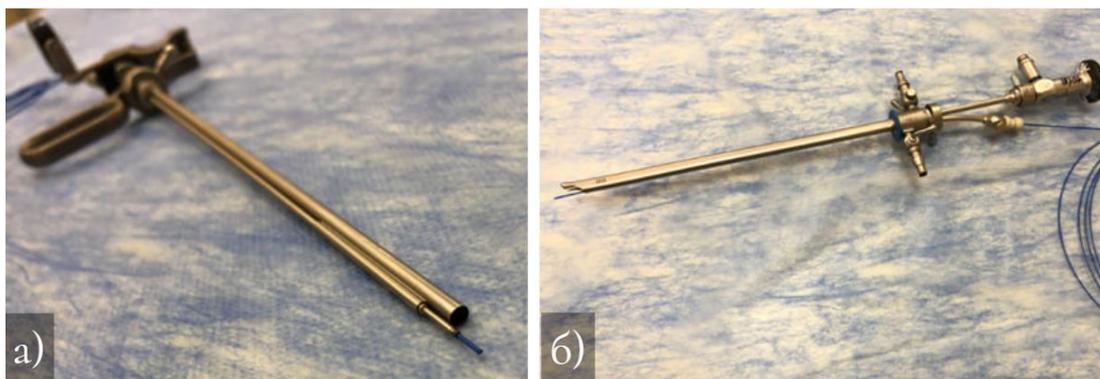


Рисунок 18. а – лазерный рабочий элемент; б – лазерный цистоскоп

Операция начиналась с кругового разреза слизистой вокруг основания опухоли отступя на 5 мм от эндоскопического края опухоли в «белом свете» (Рисунок 19а). В случае выявления локальных изменений слизистой мы использовали S-технологии (компьютерная хромоэндоскопия) для уточнения истинных границ опухоли (Рисунок 19б, в).

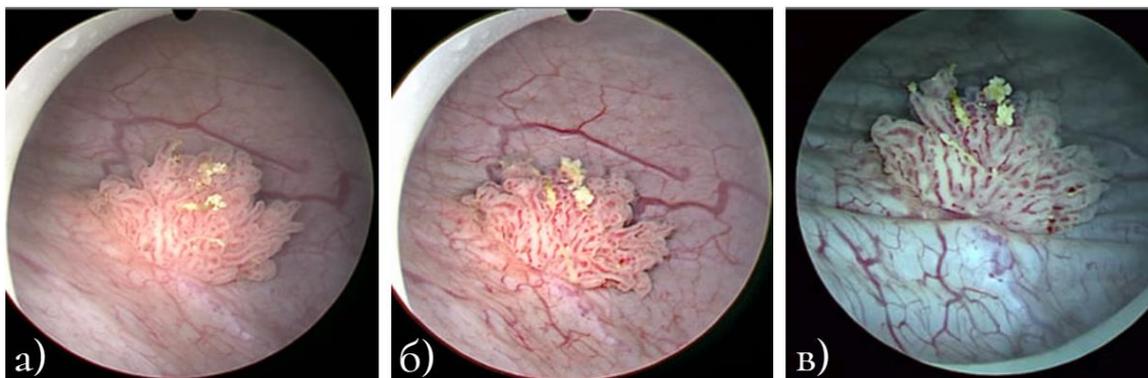


Рисунок 19. а – опухоль мочевого пузыря вид в белом свете; б – вид в режиме Clara&Chroma компьютерной хромоэндоскопии; в – вид в режиме спектра А компьютерной хромоэндоскопии

После рассечения слизистой и углубления разреза постепенно отделяли опухоль от подлежащих тканей, начиная с периферических отделов с продвижением к центру (Рисунок 20-23).

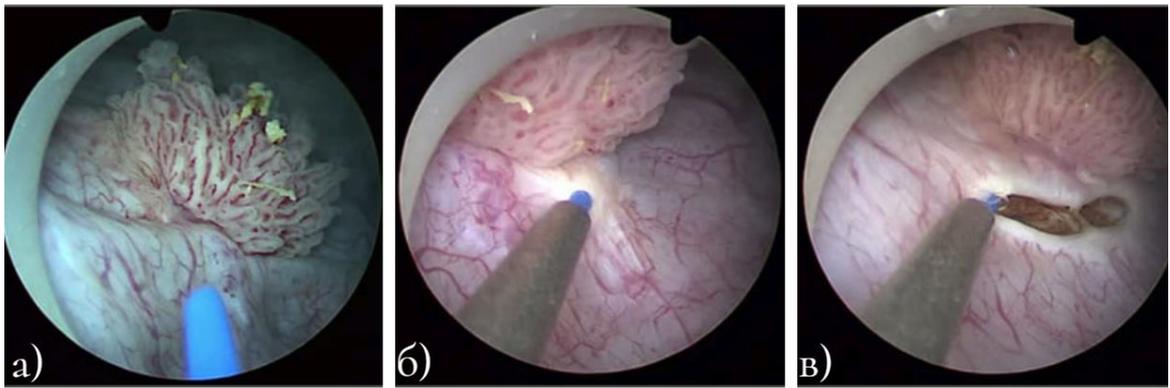


Рисунок 20. А – определение границ резекции в режиме спектра В компьютерной хромоэндоскопии; б – начало лазерного рассечения слизистой; в – продолжение лазерного рассечения слизистой

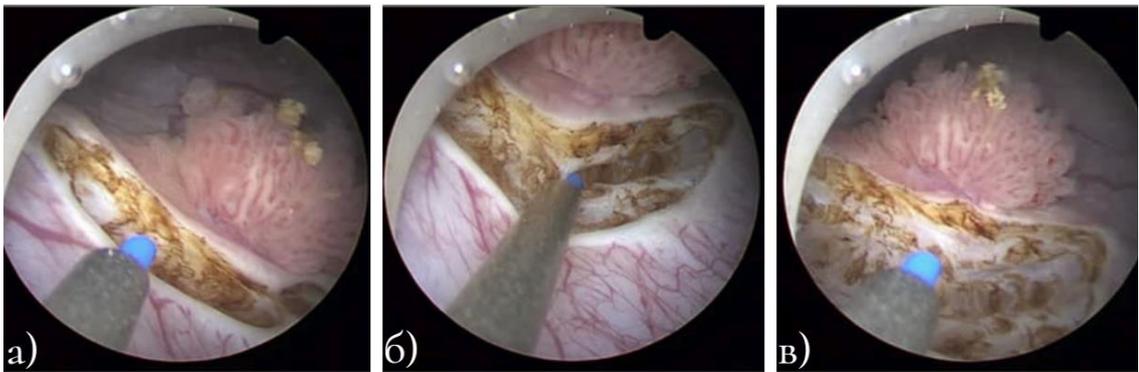


Рисунок 21. Углубление разреза слизистой от периферии к центру (а, б, в)



Рисунок 22. Завершение отсечения опухоли единым блоком (а, б, в)

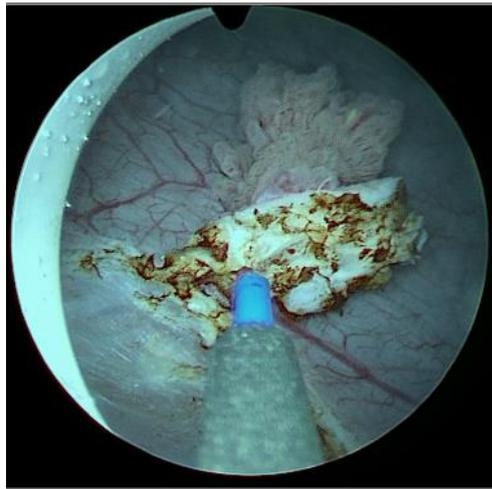


Рисунок 23. Осмотр отсеченной опухоли в режиме спектра В компьютерной хромоэндоскопии

Опухоли размером до 2см эвакуировали через наружный тубус резектоскопа с помощью петли (рисунок 24), в случае более крупных опухолей их разделяли на 2 части и эвакуировали отдельными частями или сразу оба фрагмента с помощью специальной корзинки (Рисунок 25). Далее производился лазерный гемостаз (Рисунок 26).

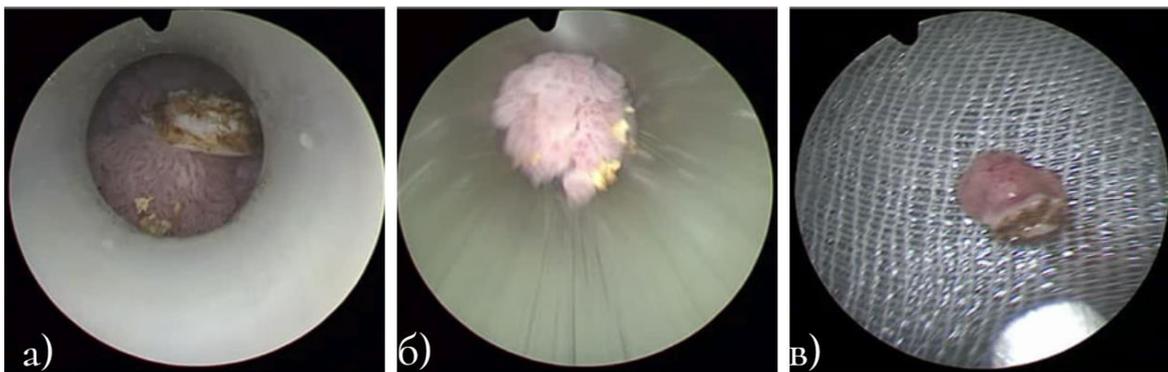


Рисунок 24. А, б – удаление отсеченной опухоли через тубус резектоскопа; в – внешний вид удаленной опухоли единым блоком

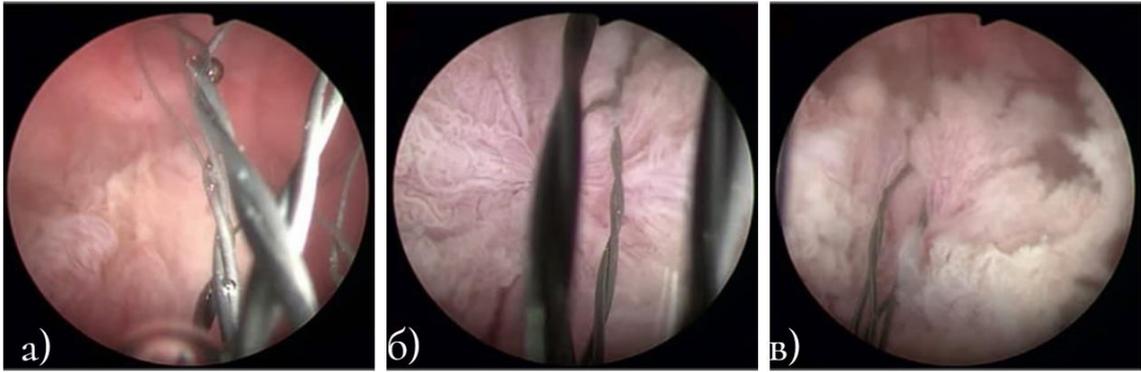


Рисунок 25. А, б – извлечение опухоли с помощью корзинки; в – внешний вид извлеченной опухоли в корзинке



Рисунок 26. Лазерный гемостаз

После лазерного удаления опухоли нами не устанавливался трехходовой уретральный катетер и не использовалась промывная система.

2.7. Анализ качества операционного материала для патологоанатомического исследования

Наиболее распространенным диагностическим недостатком классической ТУР мочевого пузыря является нередкое отсутствие в биопсийном материале мышечного слоя – без него патологоанатом не может достоверно определить стадию Т опухолевого процесса. Другой принципиальный недостаток – выраженное термическое повреждение

гистологического материала и, в связи с этим невысокое его качество, что вызывает трудности в установлении гистологической принадлежности опухолевых клеток, нередко требует повторных консультаций и проведения дополнительных дорогостоящих иммуногистохимических исследований. Одним из потенциальных преимуществ методики ТУР единым блоком является возможность получения более качественных патологоанатомических препаратов с минимальным повреждением тканей и включением в него мышечного слоя.

В связи с этим, одной из задач нашего исследования явилась экспертная сравнительная оценка качества получаемых патологоанатомических препаратов после операций с использованием методики ТУР мочевого пузыря единым блоком и после стандартной ТУР мочевого пузыря. С этой целью совместно с сотрудниками патологоанатомического отделения ГКБ имени Д.Д. Плетнева была разработана анкета, позволяющая оценить состояние макропрепарата удаленной опухоли, а также возможность полноценной диагностики стадии и степени злокачественности опухоли (Приложение 1, Таб. 1). Анкета заполнялась сотрудниками патологоанатомического отделения ГКБ имени Д.Д. Плетнева в проспективном варианте по каждому исследованию в период 2013-2015 гг. (всего 105 случаев, из них 64 случая ТУР единым блоком и 41 случай стандартной ТУР). Оценивали как суммарное количество баллов, так и количество баллов по каждому из подпунктов. Данные в исследуемых группах усредняли и сравнивали, используя методы статистической оценки достоверности различий.

2.8. Адьювантная иммуно-химиотерапия

У 67 больных (18,7% от общего количества пациента) после оперативного лечения провели раннюю инстилляцию химиопрепарата в мочевой пузырь. Во всех случаях использовали митомицин С. Из них 35

больных относились к группе больных, оперированных единым блоком (15,6% от общего числа пациентов этой группы), а 32 больных входили в группу пациентов, оперированных методом стандартной ТУР (24,1% от общего количества пациентов в этой группе).

У 130 больных провели адъювантную иммуно-химиотерапию, заключающуюся во внутривезикулярном введении VCG, митомицина С или доксирубицина. В 1-й группе больных (ТУР единым блоком) этот вид лечения был применен у 98 больных (43,6% больных в группе), а во 2-й группе - у 32 больных (24,1% больных данной группы) (рисунок 27). Различия оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

Из Рисунка 27 видно, что в группе больных, оперированных методом ТУР единым блоком частота ранней инстилляций химиопрепарата в мочевой пузырь была меньше, чем в группе пациентов со стандартной ТУР мочевого пузыря (хотя различия оказались статистически незначимыми). При этом адъювантная иммуно- химиотерапия в 1-й группе проводилась почти в 2 раза чаще, чем у пациентов 2-й группы, включая как пациентов с ранней инстилляцией химиопрепарата, так и больных, которым эта процедура не проводилась.

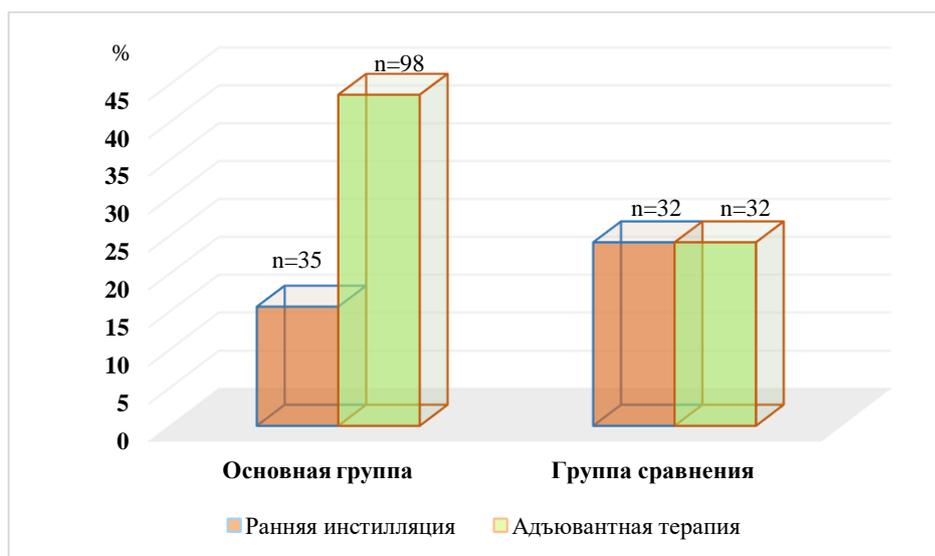


Рис. 27. Частота проведения адъювантной терапии у больных, оперированных методом единого блока и стандартной ТУР

Во 2-й группе адъювантная терапия проводилась только тем больным, которым выполнялась ранняя инстилляция митомицина С в мочевого пузыря.

При этом в 1-й группе 34 больным вводили BCG (34,7% от больных с адъювантной терапией этой группы), 51 больному (52,0%) – митомицин С и 13 больным (13,3%) вводили доксирубицин. Во 2-й группе 14 больным (43,8% от пациентов этой группы, получивших адъювантную терапию) вводили BCG и 18 больным (56,2%) – митомицин С (Рисунок 28).

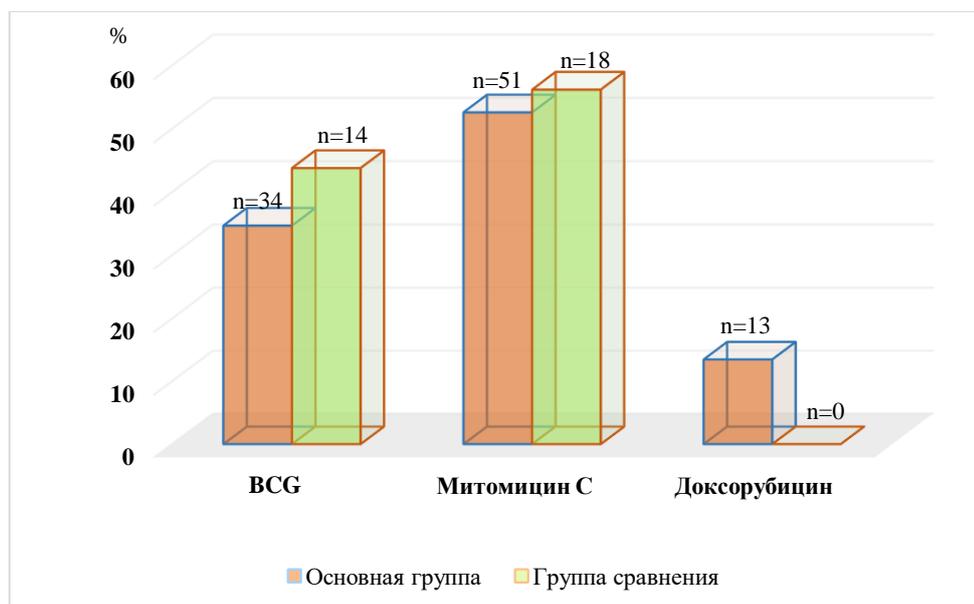


Рисунок 28. Распределение больных по препаратам, использованным для адъювантной терапии в исследуемых группах

Хотя в 1-й группе несколько меньшую долю составили больные, которым внутрипузырно вводили BCG и чаще вводили химиопрепараты (митомицин С и доксирубицин) по сравнению с 2-й группой, но эти различия не имели статистической значимости.

Таким образом, в 1-й группе пациентов адъювантная терапия проводилась статистически значимо чаще, чем у пациентов 2-й группы, что необходимо учитывать при сравнительном анализе результатов лечения в обеих группах.

2.9. Контрольные обследования и оценка эффективности лечения больных

Результаты оперативного лечения оценивали через 3, 6, 9 и 12 месяцев после операции с проведением контрольных обследований с выполнением цистоскопии и биопсии мочевого пузыря под фотодинамическим, узкоспектрным или хромоэндоскопическим контролем. Оценивали частоту рецидива в месте резекции и общую частоту рецидивов. В указанные сроки контрольную цистоскопию с биопсией мочевого пузыря проводили по стандартной методике с осмотром мочевого пузыря при дозированном его наполнении и «пальпацией» стенки петлей резектоскопа. При этом особо тщательно осматривали область предшествующей операции и близко расположенным участкам, поскольку в этих зонах наиболее вероятно наличие резидуальных опухолей.

У многих больных после первичной ТУР проводили противорецидивную внутрипузырную химиотерапию, что вносило ряд особенностей в ходе контрольной цистоскопии. Поскольку после внутрипузырной терапии митомицином зона послеоперационного рубца кальцифицировалась, покрываясь желтовато-белым налетом (Рисунок 29), для получения биоптата из послеоперационного рубца необходимо было удалить этот налет эндоскопическими щипцами, петлей резектоскопа или петлевой кюреткой, и лишь после этой процедуры возможно было произвести биопсию подлежащих слоев.

Помимо биопсии в зоне предшествующей операции выполняли биопсию из всех участков слизистой мочевого пузыря с визуальными изменениям слизистой и сосудистого рисунка. Мочевой пузырь после контрольной цистоскопии дренировали катетером Фолея как правило 1 сутки.



Рисунок 29. Цистоскопическая картина кальцификации зоны предшествующей операции

2.10. Методы статистической обработки данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения Statistica 10.0. Соответствие анализируемых параметров закону нормального распределения оценивали по значениям тестов W-критерия Шапиро-Уилка. Так как данные соответствовали закону нормального распределения, они представлены в виде количества наблюдений в группе, среднего и стандартного отклонения. Оценку статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах проводили с использованием параметрических критериев для независимых и зависимых групп. Для сравнения качественных показателей использовали критерии Фишера и Хи-квадрат. Анализ выживаемости проведен с помощью метода Каплана-Майера. Величину уровня значимости p принимали равной 0,05, что соответствует критериям, принятым в медико-биологических исследованиях. Если значение p было меньше 0,001, то p указывали в формате $p < 0,001$.

Глава 3. АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

3.1. Анализ общей эффективности оперативного лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Анализ результатов ТУР мочевого пузыря у всех больных, вошедших в исследование, показал, что все пациенты были успешно оперированы с минимальным количеством осложнений (Таблица 4).

Таблица 4

Результаты оперативного лечения больных неммышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (n=358)

Показатель	Абс. число (%)
Длительность операции (мин.)	27 (12-45) мин.
Осложнения: тампонада мочевого пузыря	4 (1,1%)
перфорация	30 (8,4%)
тошнота/рвота	34 (9,5%)
болевого синдром	14 (3,9%)
Уровень гемоглобина крови (мг%): до операции	118±15,2
после операции	116±13,6
Рецидив рака:	53 (14,8%)
в том числе в месте операции	3 (0,8%)
Сроки рецидива (% от общего числа рецидивов):	
до 3 месяцев	12 (22,6%)
3-6 месяцев	35 (66,0%)
6-12 месяцев	6 (11,3%)
Рецидив при солитарной опухоли (% от общего числа рецидивов)	18 (34%)
Рецидив при мультифокальном росте (% от общего числа рецидивов)	35 (66%)

Рецидив при опухоли <2 см (% от общего числа рецидивов)	13 (24,5%)
Рецидив при опухоли >2 см (% от общего числа рецидивов)	40 (75,5%)
Адьювантная терапия	130 (36,3%)
Рецидив при адьювантной терапии (% от числа больных с адьювантной терапией)	8 (6,2%)

Средняя длительность операции составила $27 \pm 8,7$ минуты при колебаниях от 12 до 45 минут. Общее количество интра- и послеоперационных осложнений составило 82 (22,9%). Лишь у 4 больных после операции развилась тампонада мочевого пузыря (1,1%), потребовавшая экстренной цистоскопии и остановки кровотечения. При этом необходимости в гемотрансфузии не возникло ни у одного из больных. Уровень гемоглобина после операции ни у кого из больных существенно не снизился. У 30 больных (8,4%) произошла внебрюшинная перфорация мочевого пузыря, однако, она не привела к негативным последствиям ни в одном из этих случаев. В раннем послеоперационном периоде осложнения в виде тошноты, рвоты и выраженного болевого синдрома, потребовавшего назначения анальгетиков, развились у 48 больных (13,4%). Однако все они вскоре были купированы. Общий уровень всех осложнений по классификации Clavien относился к 1-й группе.

У 53 больных в течение 12 месяцев после операции зарегистрирован рецидив опухоли (14,8%). При этом у 3 больных он локализовался в месте предшествующей операции (0,8%), а у 50 больных – в других участках мочевого пузыря (14,0%). У 12 больных (22,6%) рецидив рака выявлен в первые 3 месяца после операции, у 35 пациентов (66,0%) – в сроки от 3 до 6 месяцев и у 6 больных (11,3%) – спустя 6-12 месяцев после операции. Чаще всего рецидив рака выявляли у больных с множественными опухолями – в 66% случаев от всех рецидивов, тогда как при солитарных опухолях рак рецидивировал в 34% от общего количества рецидивов. Высокий процент рецидивирования (75,5% от общего числа рецидивов) отмечали также при опухолях размером более 2 см, тогда как при меньшем размере опухоли доля

выявленных рецидивов составила 24,5%. У 36,3% больных провели адъювантную терапию с введением в мочевой пузырь BCG, митомицина С или доксирубицина. У этой категории пациентов частота рецидивов резко уменьшилась, составив всего 6,2%.

Проведенный анализ показал, что результаты оперативного лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря методом ТУР в целом соответствуют результатам, опубликованным в отечественной и зарубежной научной литературе при относительно небольшом количестве осложнений, успешно ликвидированных без существенного негативного влияния на состояние пациента, и достаточно высокой эффективности проведенной операции. Результаты также показали значительное повышение эффективности оперативного лечения при использовании адъювантной терапии со снижением частоты рецидивирования рака почти в 2,5 раза.

Дальнейший наш анализ был посвящен оценке эффективности и безопасности методики ТУР единым блоком в сравнении со стандартной методикой ТУР мочевого пузыря.

3.2. Сравнительные результаты стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря и резекции единым блоком в диагностике и лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и их обсуждение

Сравнительная характеристика технических аспектов ТУР единым блоком и стандартной ТУР выявила, что средняя длительность оперативного вмешательства в обеих группах была примерно одинакова – $28 \pm 9,8$ и $27 \pm 6,5$ минут в 1-й и 2-й группах соответственно. Она колебалась от 12 до 45 минут у больных, оперированных единым блоком и от 17 до 40 минут у больных, оперированных по стандартной методике. Эти различия не имели статистической значимости ($p=0,243$).

После операции мочевого пузыря дренировали более длительно при использовании стандартной ТУР по сравнению с методикой единого блока: в среднем $30,5 \pm 14,21$ часов у больных 1-й группы и $36,6 \pm 15,36$ часов у больных 2-й группы. Как правило, катетер удаляли через 1 сутки после операции, но у 26,2% пациентов 1-й группы его пришлось держать 2 суток, а у 5,3% – в течение 3 суток. Во 2-й группе таких больных было 31,6% и 4,5% соответственно. Статистический анализ не выявил значимых различий ($p=0,559$).

Анализ интраоперационных осложнений показал, что у 1 больного, оперированного методом ТУР единым блоком (0,4%) и у 3 больных, оперированных по стандартной методике (2,3%), развилась тампонада мочевого пузыря, потребовавшая экстренной цистоскопии, отмывания мочевого пузыря от сгустков крови и остановки кровотечения. При этом ни одному из этих больных не понадобилось проведения переливания крови. Уровень гемоглобина крови в обеих группах после операции достоверно не изменился. В 1-й группе он составлял $118 \pm 15,9$ г% до операции и $115 \pm 14,1$ г% после операции, а во 2-й группе эти цифры составили $118 \pm 12,8$ г% и $117 \pm 13,9$ г% соответственно. У 12 больных 1-й группы (5,3%) и 18 больных 2-й группы (13,5%) во время операции произошла внебрюшинная перфорация мочевого пузыря.

Таким образом, суммарное количество интраоперационных осложнений составило 13 в 1-й группе (5,8%) и 21 во 2-й группе (15,8%). Эти различия оказались статистически значимы при $p=0,002$.

В раннем послеоперационном периоде осложнения в виде тошноты и рвоты развились у 20 больных 1-й группы и 14 больных 2-й группы (частота развития - 8,9% и 10,5% соответственно), а в виде выраженного болевого синдрома, потребовавшего назначения обезболивающих препаратов – по 7 больных в обеих группах (3,1% и 5,3% соответственно). Все эти осложнения относились к 1-й степени по классификации Clavien и не потребовали

дополнительных вмешательств. Статистический анализ не выявил значимых различий между этими показателями в исследуемых группах.

Анализ частоты рецидивов в первые 12 месяцев после проведенной операции показал, что в группе пациентов, оперированных методом единого блока, рецидив был выявлен у 24 больных (10,7%), в то время как при стандартной ТУР он был зарегистрирован у 29 пациентов (21,8%). Эти различия оказались статистически значимыми ($p=0,005$). При этом, в 1-й группе не зарегистрировано ни одного случая рецидива рака в области резекции, тогда как во 2-й группе у 3 больных рецидив возник в зоне операции (5,7% от общего количества рецидивов). Это свидетельствует о более благоприятной онкологической ситуации при методике ТУР единым блоком.

При оценке времени рецидивирования опухоли оказалось, что у больных, оперированных стандартной ТУР рецидивы в среднем развивались раньше, чем в группе больных с ТУР методом единого блока. Так, в первые 3 месяца рецидив опухоли выявлен у 3 больных в 1-й группе (1,3%) и у 9 больных 2-й группы (6,8%), в период от 3 до 6 месяцев эти цифры составили 18 и 17 больных соответственно (8,0% и 12,8% соответственно), а в период от 6 до 12 месяцев – 3 и 3 больных соответственно (1,3% и 2,3% соответственно). Суммарная динамика рецидивирования рака мочевого пузыря представлена на Рисунке 30.

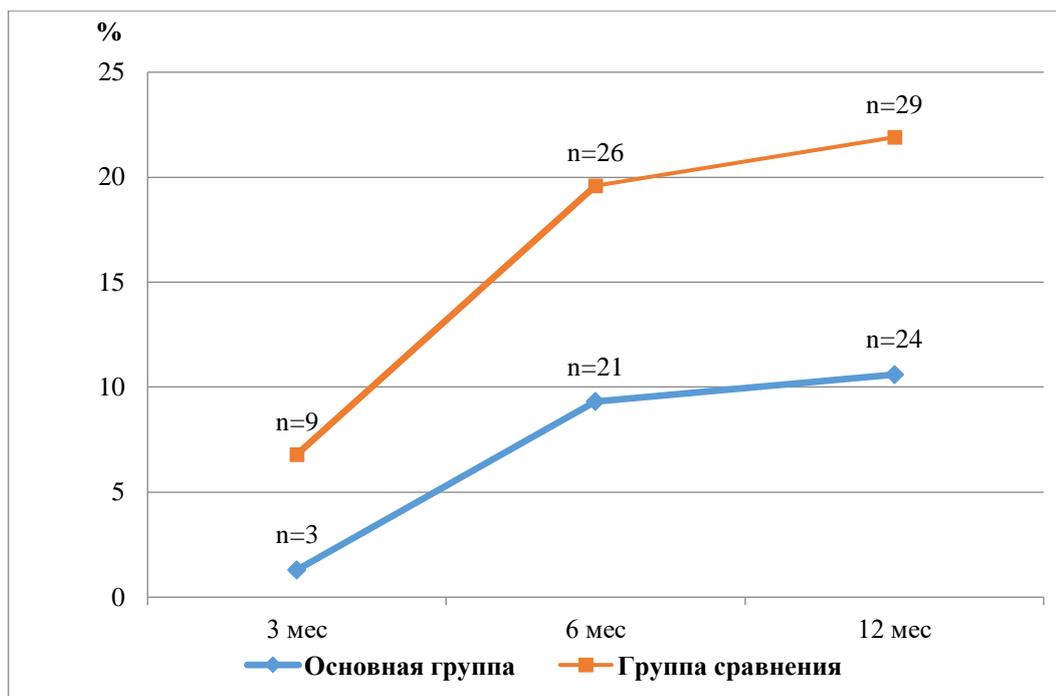


Рисунок 30. Динамика развития рецидивов опухоли мочевого пузыря после операции, выполненной разными методами

Таким образом, при использовании стандартной ТУР опухоль не только чаще рецидивирует, но и рецидив возникает в более ранние сроки, чем у больных, которых оперировали с использованием методики единого блока.

На частоту рецидивирования рака мочевого пузыря может влиять не только методика операции, но и проведение как ранней (немедленной) так и адъювантной иммуно-химиотерапии, путем введения химиопрепарата в мочевой пузырь в послеоперационном периоде. С этой целью у ряда больных после операции внутривезикулярно вводили митомицин С. В 1-й группе раннюю инстилляцию препарата применили у 35 больных (15,6%), а во 2-й группе – у 32 пациентов (24,1%). Всем пациентам с немедленным внутривезикулярным введением химиопрепарата в последующем проводили адъювантную иммуно-или химиотерапию. При этом в 1-й группе адъювантную противорецидивную терапию проводили также у ряда больных, которым не проводили раннюю инстилляцию. В результате адъювантную терапию применяли статистически значимо чаще у больных, оперированных единым блоком – у 43,6% больных по сравнению с 24,1% больных со стандартной ТУР ($p < 0,001$). Однако, более

высокая частота использования адъювантной терапии у больных 1-й группы в определенной степени связана с методикой операции, поскольку при обширных глубоких резекциях мочевого пузыря имеется опасность его сморщивания в результате агрессивного характера химиопрепарата и развития выраженной воспалительной реакции, а метод ТУР единым блоком в этом смысле является более щадящим (меньшая площадь резекции, меньше «прикрытых» перфораций и геморрагических осложнений). То есть, методика удаления опухолей единым блоком (*en bloc*) позволяет чаще применять немедленную инстилляцию и адъювантную терапию, что помогает улучшить результаты лечения больных.

Важным моментом была оценка влияния адъювантной терапии на рецидивирование рака. В 1-й группе из 98 больных, получавших адъювантную терапию рецидив опухоли зарегистрирован у 1 больного в пределах 1 года и еще у 1 пациента после 1 года наблюдения (2 больных, 0,9%), тогда как во 2 группе рецидив рака развился у 6 больных в сроки от 3 до 6 месяцев после операции (16,7%) (Рисунок 31).

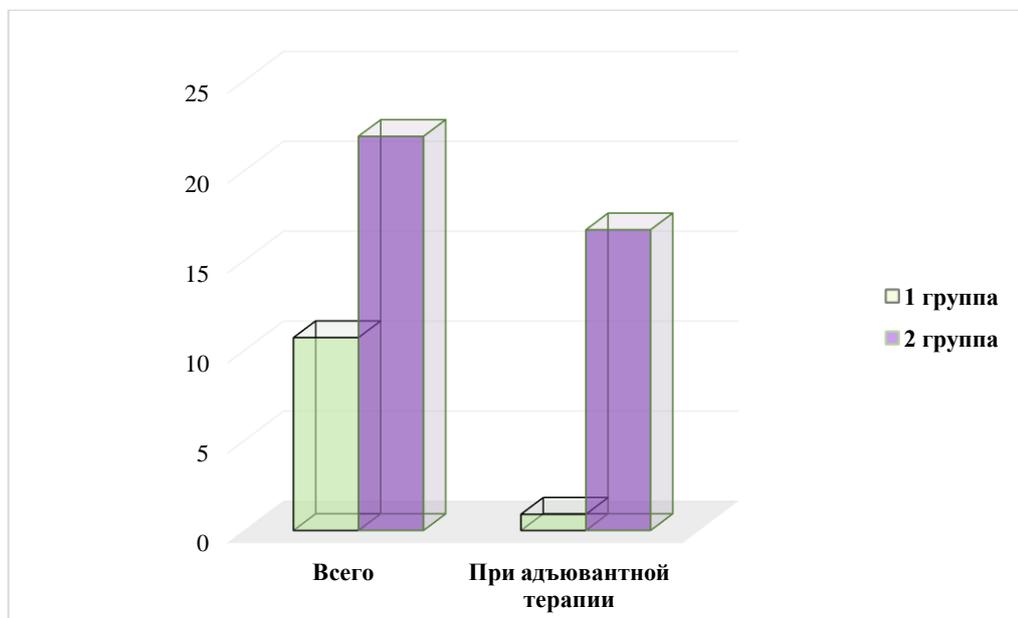


Рисунок 31. Частота рецидивирования рака мочевого пузыря (общая и у больных с адъювантной терапией в исследуемых группах)

Эти различия оказались статистически значимы при $p < 0,001$. То есть, при использовании методики ТУР единым блоком повышается эффективность проводимой адьювантной терапии, наиболее вероятно вследствие возможности раннего введения противорецидивного препарата.

Хотя в группах имелись различия по частоте использования различных иммуно- и химиопрепаратов, но учитывая их статистическую недостоверность, мы не проводили отдельный анализ их влияния на частоту рецидивирования рака. В ходе дальнейшего анализа мы оценили значимость определенных характеристик опухоли, способных влиять на частоту ее рецидивирования в условиях проведения оперативного лечения сравниваемыми методами.

Развитие рецидивов чаще происходило у больных с мультифокальным ростом опухоли по сравнению с солитарными опухолями, как в основной группе (ТУР единым блоком), так и в группе сравнения (традиционная ТУР) ($p < 0,001$). При этом солитарные опухоли рецидивировали чаще (на 8,7%) у больных, оперированных по стандартной методике, однако различия не значимы ($p = 0,569$) (Таблица 5).

Таблица 5

Влияние характеристик опухоли мочевого пузыря на частоту ее рецидивирования у больных, оперированных разными методами

Характеристика опухоли	Основная группа (n=24), абс. (%)	Группа сравнения (n=29), абс. (%)	Уровень значимости – p
<i>Характер роста (% рецидива, кол-во пациентов)</i>			
Солитарный (18 б-х)	7 (29,2%)	11 (37,9%)	p=0,569
Мультифокальный (35 б-х)	17 (70,8%)	18 (62,1%)	
<i>Размер экзофитной части опухоли в наибольшем измерении</i>			
1-2 см (13 б-х)	5 (20,8%)	8 (27,6%)	p=0,750
2-3 см (31 б-х)	13 (54,2%)	18 (62,1%)	p=0,588
3-4 см (9 б-х)	6 (25%)	3 (10,3%)	p=0,271
<i>Локализация опухоли</i>			
Дно (20 б-х)	9 (37,5%)	11 (37,9%)	p=1,000

Боковая стенка (19 б-х)	6 (25%)	13 (44,8%)	p=0,160
Передняя стенка (12 б-х)	9 (37,5%)	3 (10,3%)	p=0,024
Треугольник Лъето (2 б-х)	0 (0%)	2 (6,9%)	- p=0,494
Локализация рецидива			
В месте резекции (3 б-х)	0 (0%)	3 (10,3%)	-
Другая локализация (50 б-х)	24 (100%)	26 (89,7%)	p=0,242
Степень дифференцировки G			
G1 (8 б-х)	2 (8,3%)	6 (20,7%)	p=0,269
G2-G3 (45 б-х)	22 (91,7%)	23 (79,3%)	
Стадия опухоли T			
Ta (9 б-х)	4 (16,7%)	5 (17,2%)	p=1,000
T1 (44 б-х)	20 (83,3%)	24 (82,8%)	
Всего 53 пациента (100%)	24 (45%)	29 (55%)	

Хотя в обеих группах чаще рецидивировали опухоли размером больше 2 см, тем не менее, в группе пациентов, оперированных методом стандартной ТУР, опухоли меньшего размера (менее 2 см) рецидивировали чаще на 6,8%, чем у больных с ТУР единым блоком (27,6% по сравнению с 20,8%), однако различия статистически оказались не значимы. В группе пациентов с опухолями от 2 до 3 см частота развития рецидива ниже в первой группе (62,1% против 54,2%). Важным моментом является вопрос о целесообразности применения методики единым блоком при опухолях более 3 см в связи с тем, что при этом возникают проблемы с удалением резецированной опухоли и частой необходимостью ее деления на фрагменты, что может повышать риск рецидивирования.

Проведенный нами анализ показал, что при удалении опухоли более 3 см в наибольшем размере методом единого блока частота развития рецидива рака выше, чем при использовании стандартной методики ТУР (25% и 10,3% соответственно).

Был проведен анализ влияния локализации опухоли на частоту ее рецидивирования рака, который показал, что в 1-й группе опухоль в области

дна, передней и боковых стенок мочевого пузыря рецидивировала примерно с одинаковой частотой, которая колебалась от 25% до 37,5%. Не зарегистрировано ни одного случая рецидива опухоли, располагающейся в области треугольника Лъето. Во 2-й группе наиболее часто рецидивировали опухоли, локализующиеся в области дна и боковых стенок мочевого пузыря (37,9% и 44,8% соответственно). При локализации на передней стенке опухоль рецидивировала значительно реже (в 10,3% случаев) и это различие статистически значимо не отличалось как от ранее упомянутых локализаций в этой группе, так и от частоты рецидивов при этой локализации в 1-й группе ($p=0,024$). В области треугольника Лъето рецидив рака возник у 6,9% больных.

Локализация опухоли в области боковой стенки является благоприятным прогностическим фактором для применения методики единого блока, так как частота рецидива ниже, чем при использовании стандартной методики (25% против 44,8%).

При удалении опухоли, локализующейся в области треугольника Лъето вблизи устьев мочеточников, существует опасность их повреждения, особенно при методике удаления опухоли единым блоком, с последующим развитием стриктуры в этой области с нарушением оттока мочи от почки. Опасение их повреждения может вести к снижению радикальности операции. Для профилактики возможного образования стриктуры устьев мочеточника мы, как правило, применяли катетеризацию мочеточников, как при методике единого блока, так и при стандартной ТУР. Статистически значимая более высокая частота рецидивирования опухолей передней стенки мочевого пузыря у больных, оперированных методом единого блока, на наш взгляд может быть связана с техническими трудностями и неудобством резекции новообразования единым блоком при этой локализации.

Закономерные данные получены нами в отношении влияния степени дифференцировки и стадии роста опухоли на частоту ее рецидива. Как и ожидалось, подавляющее доля рецидивов приходится на случаи выявления

высокой степени злокачественности опухоли (G2-G3) – 91,7% в 1-й группе и 79,3% во 2-й группе). При этом во 2-й группе рецидив чаще (однако без значимых различий) возникал при низкой степени злокачественности рака (G1) по сравнению с больными 1-й группы – в 8,3% и 20,7% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно.

Вероятно, это может свидетельствовать о том, что метод резекции единым блоком является более радикальным методом удаления опухоли и создает меньше предпосылок для рецидивирования опухоли с относительно небольшим пролиферативным потенциалом. Об этом же свидетельствует отсутствие локальных рецидивов в области резекции при использовании этого метода. Стадия T влияет на частоту рецидивирования, однако нами не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. Частота рецидивирования в стадии T_a была ниже (16,7 и 17,2%), чем при стадии T₁ в обеих группах (83,8 и 82,8% соответственно).

Нами показано, что положительными критериями для применения методики единого блока является ее солитарный характер роста, размеры до 3см, локализация в области дна или боковых стенок, высокая степень дифференцировки клеток и стадия T_a.

3.3. Оценка качества операционного материала для патологоанатомического исследования

Одним из существенных преимуществ резекции опухоли мочевого пузыря единым блоком является повышение точности патологоанатомической диагностики стадии опухолевого процесса и степени дифференцировки опухоли за счет лучшего качества препарата и наличия в нем мышечного слоя. Мы специально исследовали этот вопрос, разработав специальную анкету, позволяющую оценить как состояние макропрепарата, так и возможность провести качественную диагностику стадии и степени злокачественности

опухоли по гистологическим препаратам. Каждый гистологический препарат оценивался отдельно «слепым» методом (специалисты не знали, каким методом был оперирован больной – резекцией единым блоком или стандартной ТУР).

Результаты этого анализа четко показали, что при методике операции единым блоком качество гистологических препаратов в целом в большей степени удовлетворяет патологоанатомов, чем качество препаратов, получаемых после стандартной ТУР мочевого пузыря (Таблица 6). При оценке состояния макропрепарата важным моментом является возможность правильной его ориентации по наружной и внутренней поверхности, что является основой для приготовления полноценного микропрепарата. В группе операций, проведенных методом единого блока это было возможно сделать в большинстве случаев (в 97%, средний балл 0,97). В группе со стандартной ТУР средний балл по этому показателю составил всего 0,54, что оказалось достоверно хуже ($p < 0,001$). При оценке качества микропрепаратов важными показателями были наличие в нем мышечного слоя, что позволяло точно определить стадию опухоли, а также наличие или отсутствие «положительного хирургического края».

Таблица 6

Сравнительная оценка качества патологоанатомических макро- и микропрепаратов в группа с ТУР единым блоком и стандартной ТУР

Показатель	Основная группа (n=225)	Группа сравнения (n=133)	Уровень значимости – p
Возможность пространственного расположения при подготовке материала к исследованию	0,97±0,16	0,54±0,5	p<0,001
Наличие мышечного слоя	0,97±0,17	0,79±0,41	p<0,01

Наличие возможности определения хирургического края	0,97±0,17	0	p<0,001
Наличие покровного эпителия (уротелия) в исследуемом материале	4,0±0,13	3,1±0,83	p<0,001
Возможна ли достоверная оценка митотической активности (количество митозов) в исследуемом материале	1,0±0,07	0,92±0,26	p<0,05
Общее количество баллов	7,91±0,01	5,36±0,03	p<0,001

В группе операций единым блоком мышечный слой был выявлен в 97% микропрепаратов, и, соответственно, во всех этих случаях была возможность оценить радикальность проведенной операции. Во всех случаях «положительного хирургического края» выявлено не было. В группе со стандартной ТУР мышечный слой присутствовал в 79% препаратов (достоверность различий $p<0,01$). При этом при этой методике операции не имеется принципиальной возможности оценки этого показателя. Он даже не предусмотрен методологией гистологического исследования.

При проведении ТУР единым блоком во всех случаях был получен качественный биологический материал, позволяющий провести полноценную гистологическую оценку состояния слизистой оболочки мочевого пузыря с определением митотической активности эпителиальных клеток, что является характеристикой степени злокачественности опухоли. В группе со стандартной ТУР из-за термического повреждения и фрагментарности препаратов это удавалось не всегда. Лишь примерно в половине случаев в микропрепаратах присутствовала полнослойный эпителий, а в остальных препаратах выявляли наличие только базального слоя (в 4 случаях, 10%) или фрагменты эпителиальной выстилки (в 41%). В результате средний балл по этому показателю был достоверно выше в группе с ТУР единым блоком, по

сравнению с группой стандартной ТУР (4,0 и $3,1 \pm 0,02$ соответственно, $p < 0,001$). Наличие полноценного микропрепарата создает условия для более качественной оценки митотической активности опухолевых клеток, а следовательно, степени ее злокачественности. В группе операций единым блоком это было возможным во всех 100% случаев. В результате суммарный балл по этому показателю в группах составил 1,0 и 0,92 соответственно, и это различие имело достоверную значимость при $p < 0,05$. В результате итоговый балл качества патологоанатомических препаратов, полученных после операций методом ТУР единым блоком, приближался к максимально возможному (8 баллов), составив $7,91 \pm 0,01$ балл, тогда как после стандартной ТУР мочевого пузыря он был значительно ниже - $5,35 \pm 0,03$.

Косвенным доказательством лучшего качества патологоанатомических препаратов, удаленных единым блоком, было более редкое развитие необходимости в ранней повторной цистоскопии и биопсии мочевого пузыря у больных этой группы, которая возникла лишь у 9,4% пациентов по сравнению с 24,0% в группе больных, оперированных по стандартной методике. Различия оказались статистически достоверными при $p < 0,01$. Для иллюстрации качества препарата, полученного после резекции опухоли мочевого пузыря приводим фотографии макропрепарата и гистологической картины, на которых можно четко определить локализацию опухоли, степень ее дифференцировки и соотношение ее границ с мышечным слоем и краем резекции (Рисунок 32).

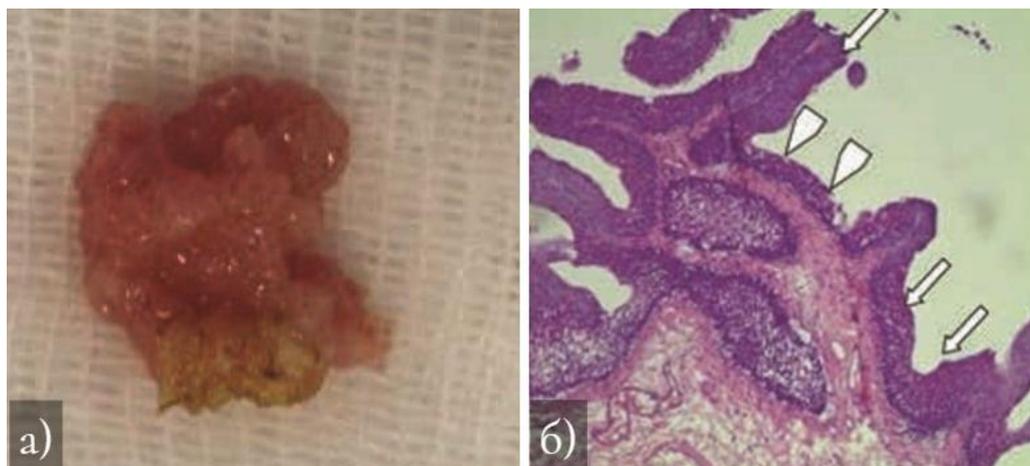


Рисунок 32. Пациентка Б., 54 лет. Диагноз – папиллярная уротелиальная карцином низкой степени злокачественности без инвазии в мышечный слой (а – макропрепарат опухоли, удаленной единым блоком; б – гистологический препарат). Обычной стрелкой указана область опухоли, фигурной стрелкой – неизмененный уротелий. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х.

Таким образом, удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком обеспечивает лучшие условия диагностики для патологоанатомов.

3.4. Сравнительный анализ эффективности электрорезекции и лазерной резекции мочевого пузыря единым блоком у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Нами было проведено сравнительное исследование использования электрохирургической и лазерной аппаратуры в отношении эффективности лечения больных НМИ РМП методом ТУР единым блоком (Таблица 7). Электрорезекция единым блоком была проведена 128 пациентам, а лазерная резекция – 97 больным.

Сравнительная характеристика методов ТУР единым блоком

Параметры	Электрорезекция (n=128)	Лазерная резекция (n=97)	Уровень значимости – p
Размер опухоли (см)	2,2±1,06	2,4±0,42	p=0,047
Длительность операции (мин)	28±7,3	30±8,9	p=0,063
Осложнения, %	7 (5,5%)	6 (6,2%)	p=0,819
Ухудшение эндоскопической картины, %	5 (3,9%)	2 (2,1%)	p=0,701
Снижение гемоглобина, %	59 (46%)	15 (15,5%)	p<0,001
Длительность ирригации МП (дни)	1 [0;1]	1 [0;1]	p=0,172
Длительность катетеризации МП (дни)	1 [1;3]	2 [1;3]	p=0,222
Длительность госпитализации (дни)	3 [2;4]	3 [2;4]	p=0,211
Необходимость перехода к стандартной ТУР	34 (26,6%)	2 (2,1%)	p<0,001
Наличие мышечного слоя в гистологическом препарате	123 (96,1%)	97 (100%)	p=0,059
Частота рецидивирования рака	20 (15,6%)	4 (4,1%)	p=0,004
Ранняя инстилляция митомицина С	27 (21,1%)	8 (8,2%)	p=0,008
Адьювантная терапия	76 (59,4%)	22 (22,7%)	p<0,001

В группе больных, у которых использовалась лазерная технология операции, средний размер опухоли оказался несколько больше, чем в группе пациентов с электрорезекцией опухоли. Различия оказались статистически значимы, составив $p=0,047$. При этом длительность операции и количество осложнений в сравниваемых группах статистически не различались. Однако, следует отметить, при выполнении лазерной резекции мочевого пузыря ухудшение эндоскопической картины вследствие открытия кровоточащих

сосудов, требующее немедленной их коагуляции, отмечалось более чем в 1,5 раза реже, чем при электрорезекции опухоли (2,1% и 3,9% соответственно).

Данный феномен не является осложнением, однако комфорт выполнения операции при бескровном отсечении опухоли безусловно повышается. Отсутствие статистической разницы этого различия было обусловлено небольшим количеством больных с этим осложнением в группах. Кроме того, при лазерной методике резекции значительно меньше (в 3 раза) снижается уровень гемоглобина после операции (Рисунок 33). По этому параметру различия между группами оказались статистически значимыми ($p < 0,001$).

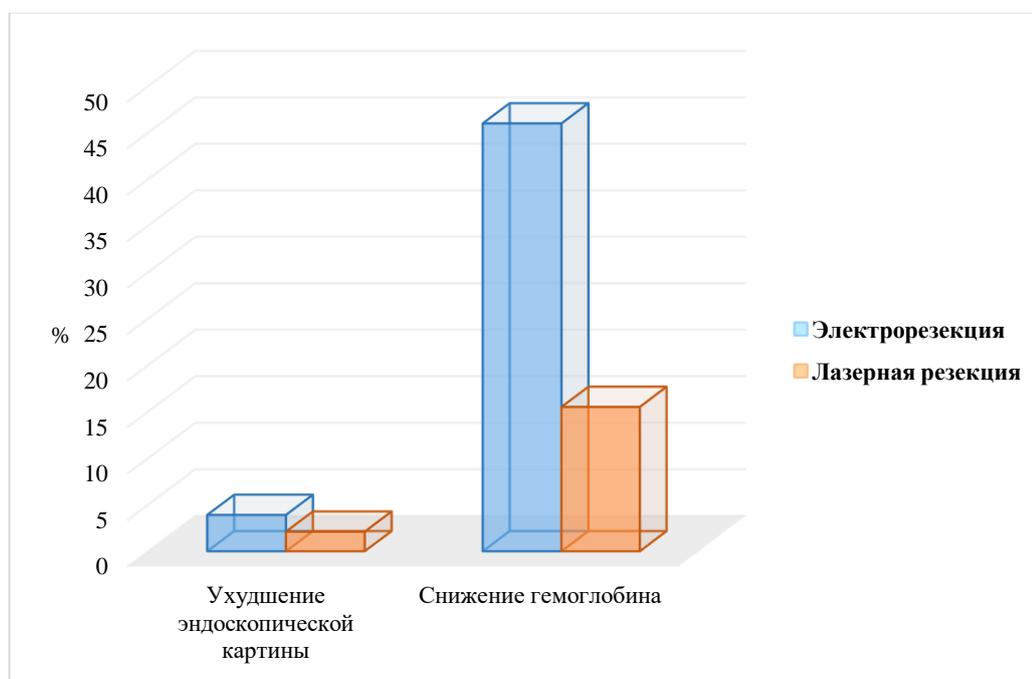


Рисунок 33. Ухудшение эндоскопической картины и % снижение уровня гемоглобина крови у больных после электрорезекции и лазерной резекции рака мочевого пузыря

По таким параметрам раннего послеоперационного периода, как длительность ирригации мочевого пузыря, длительность его катетеризации и срокам госпитализации обе группы больных были полностью сопоставимы. Средняя длительность ирригации мочевого пузыря после операции составила

1 [0; 1] дня у больных, оперированных методом электрорезекции и 1 [0; 1] дня у больных, оперированных с использованием гольмиевого лазера. Длительность катетеризации мочевого пузыря составила 1 [1; 3] и 2 [1; 3] суток соответственно, а длительность госпитализации – 3 [2; 4] и 3 [2; 4] суток соответственно.

Важным показателем эффективности методики операции является частота развития необходимости перехода на другой вид операции, в частности с методики ТУР единым блоком на стандартный вариант ТУР. Оказалось, что среди больных, оперированных методом единого блока с применением электрорезекции, такая необходимость возникла в 8,6% случаев (у 11 из 128 больных), тогда как при использовании гольмиевого лазера – лишь у 1 из 97 пациентов (в 1,1% случаев). Это различие статистически значимо ($p=0,014$). Более высокая частота перехода на стандартную ТУР при электрорезекции частично была связана с более частой потерей эндоскопической картины при открытии кровоточащих сосудов, что затрудняло безопасное выполнение операции, тогда как при лазерной резекции эндоскопическая картина не нарушалась. Вторым возможным объяснением является тот факт, что электрохирургическая резекция чаще выполнялась на этапе освоения метода.

После конверсии в стандартную ТУР при использовании электрорезекции у 6 больных был удален 1 опухолевый узел, а у 5 – 2 опухолевых узла. У единственного пациента с конверсией после лазерной резекции удален 1 опухолевый узел. То есть, лазерная технология повышает технические возможности удаления опухоли единым блоком.

Использование лазерной технологии при ТУР мочевого пузыря повышает онкологическую эффективность операции. Одним из факторов, способствующих этому, является более высокое качество макро- и микропрепаратов при лазерной технологии ТУР (Таблица 9). В 4 случаях проведения электрорезекции ТУР единым блоком возникла необходимость в

ее конверсию в традиционную ТУР в связи с возникшими техническими трудностями, что привело к ухудшению качества патологоанатомических препаратов. В связи с этим возникли трудности в пространственной ориентации макропрепарата при подготовке его к исследованию. При оценке качества препаратов по разработанным нами критериям данный показатель составил 96% (Таблица 8).

Таблица 8

Параметры оценки качества патологоанатомического препарата в группах операций ТУР единым блоком с использованием электро- и лазерной аппаратуры

Показатель	Электр. (n=128)	Лазерная ТУР (n=97)	Уровень значимости – p
Возможность пространственного расположения при подготовке материала к исследованию.	96%	1,1%	p=0,014
Наличие мышечного слоя	96%	1,1%	p=0,014
Наличие возможности определения хирургического края	96%	1,1%	p=0,014
Наличие покровного эпителия (уротелия) в исследуемом материале	100%	100%	p=1,000
Возможна ли достоверная оценка митотической активности (количество митозов) в исследуемом материале	100%	100%	p=1,000
Общее количество баллов	7,88	8,0	p=0,121

При гистологическом исследовании рецидивных опухолей оказалось, что после операции с использованием гольмиевого лазера у 2 больных произошло прогрессирование опухолевого процессе, что проявлялось в увеличении степени злокачественности опухолевых клеток (с низкой степени G1 до высокой - G2-G3) и/или в переходе рака в инвазивную стадию. В группе

пациентов, перенесших электрорезекцию повышение злокачественности рецидивной опухоли выявлено у 4 больных. Следует при этом отметить, что все эти случаи рецидива отмечено вне зоны предшествующего оперативного вмешательства и их в большей степени следует связывать с биологическими особенностями опухоли.

При анализе сроков развития рецидивов оказалось, что в группе больных, оперированных методом электрорезекции, ранний рецидив был выявлен у 4 больных (3,1%), тогда как в группе с лазерной ТУР – лишь у 1 больного (1,1%) (Рисунок 34).

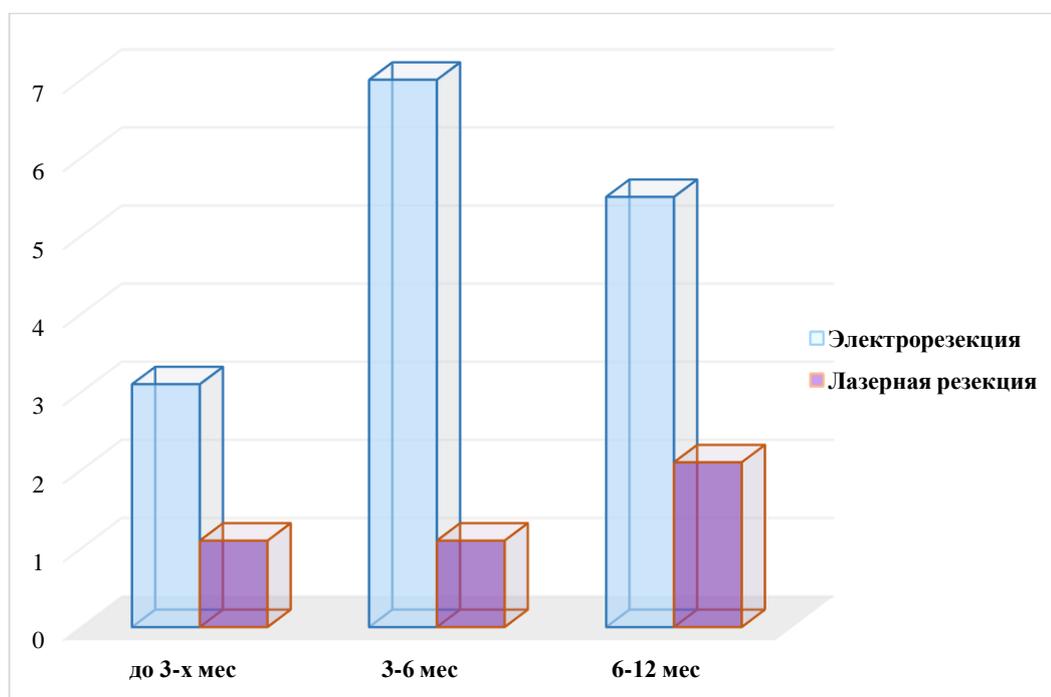


Рисунок 34. Распределение рецидивов по срокам развития у больных, оперированных методом ТУР единым блоком с использованием электрорезекции или лазерной резекции мочевого пузыря

В сроки от 3 до 6 месяцев рецидив рака произошел у 9 больных (7,0%) и 1 больного (1,1%) соответственно, а в сроки от 6 до 12 месяцев – у 7 больных (5,5%) и 2 больных (2,1%) соответственно.

Таким образом, динамика развития рецидивов в сравниваемых группах оказалась примерно одинаковой с некоторым преобладанием более ранних

рецидивов у больных, оперированных методом электрорезекции мочевого пузыря.

Предыдущий анализ показал, что адьювантная терапия с внутривезикулярным введением иммуно- и химиопрепаратов (BCG, митомицина С или доксирубицина), начатая в ближайшем послеоперационном периоде, значительно уменьшает риск рецидивирования рака. В связи с этим, мы проверили, не связаны ли лучшие результаты лазерной ТУР единым блоком с более частым использованием этого вида терапии в данной группе больных (Рисунок 35). Оказалось, что в этой группе адьювантная терапия использовалась статистически значимо реже, чем в группе пациентов, оперированных методом электрорезекции.

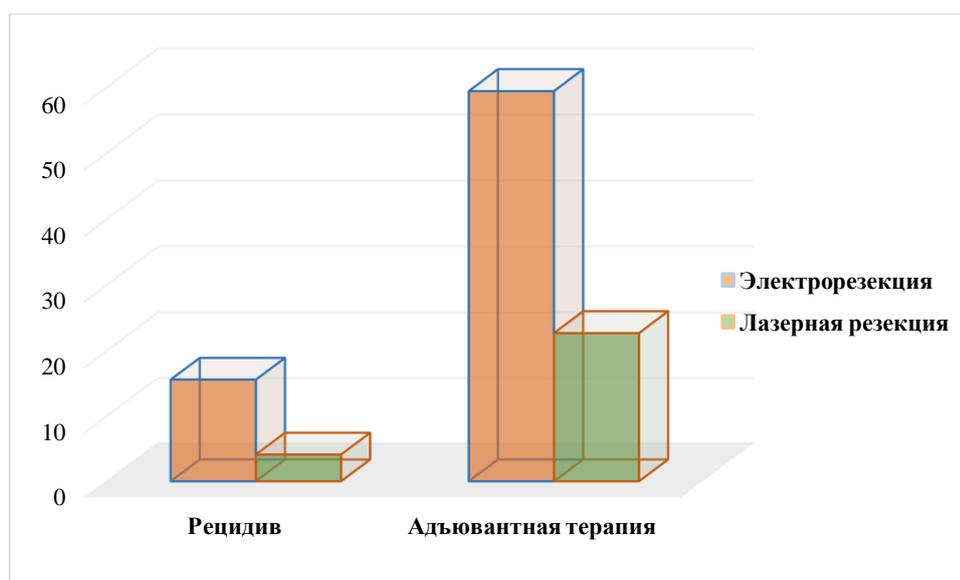


Рисунок 35. Соотношение частоты рецидивов рака и использования адьювантной терапии при электрорезекции и лазерной резекции мочевого пузыря единым блоком

Ранняя инстилляция митомицина С в мочевой пузырь была осуществлена у 27 пациентов, которым провели электрорезекцию мочевого пузыря (21,1% больных этой группы), и у 8 больных с лазерной резекцией en bloc (8,2%). Статистическая значимость различий процентного распределения составила $p=0,008$. Адьювантная иммуно- и химиотерапия применялась чаще

у пациентов, оперированных методом электрорезекции (у 76 из 128, 59,4%), тогда как при лазерной ТУР единым блоком она была применена у 22 из 97 больных (22,7%). Статистическая значимость различий составила $p < 0,001$.

Эти результаты свидетельствуют, что более редкое рецидивирование рака после операции с использованием гольмиевого лазера не связано с использованием адъювантной терапии, а обусловлено большей абластичностью операции. Это тем более доказательно, что в группе с лазерной ТУР средние размеры опухоли оказались большими, чем в группе пациентов с электрорезекцией мочевого пузыря, а при опухолях большого размера риск рецидивирования возрастает (эти данные приведены ранее).

Результаты, представленные в этой главе, убедительно свидетельствуют о существенных преимуществах методики ТУР единым блоком, особенно при использовании гольмиевого лазера. Однако, даже при отсутствии лазерного оборудования, использование метода электрорезекции единым блоком с современными электродами более предпочтительно по сравнению со стандартным методом выполнения ТУР мочевого пузыря.

Преимущества резекции опухоли единым блоком заключаются в лучшем качестве патологоанатомического макропрепарата удаленной опухоли, позволяющим приготовить наиболее оптимальный гистологический препарат, и большей степенью соответствия онкологическим требованиям абластичности выполнения операции. В результате использование этого метода приводит к уменьшению частоты рецидивирования опухоли, в том числе при правильном выполнении исключает ее рецидивирование в области резекции.

3.5. Отдаленные онкологические результаты применения технологии единого блока в лечении пациентов с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

Отдаленные результаты (60 месяцев) удалось проследить у 168 из 225 пациентов 1-ой группы (75%) и 78 из 133 больных 2-ой группы (59%). Распределение пациентов обеих групп по группам риска рецидивирования и прогрессии представлено в Таблице 9.

Таблица 9

Распределение пациентов обеих групп по группам риска в соответствии с калькулятором EORTC

Риск по EORTC	Основная группа (n = 168), абс. (%)	Группа сравнения (n = 78), абс. (%)
Низкий	68 (40%)	34 (44%)
Промежуточный	58 (35%)	22 (28%)
Высокий	35 (21%)	15 (19%)
Очень высокий	7 (4%)	7 (9%)
Всего:	168 (100%)	78 (100%)

Представленные цифры свидетельствуют о репрезентативности данной выборки пациентов, для которых удалось получить отдаленные (60 месячные) результаты, так как при сравнении данного распределения с исходным распределением по группам риска рецидива и прогрессии не было получено статистически значимых отличий ($p > 0,05$) как в первой, так и во второй группе. Нами была изучена общая частота рецидивирования в обеих группах спустя 1,3 и 5 лет, полученные данные приведены в Таблице 10. На всех сроках наблюдения частота выявления рецидивов в основной группе пациентов оказалась статистически значимо меньше, чем во группе сравнения, что доказывает онкологическое преимущественно применения методики единого блока.

Общая частота рецидивирования рака мочевого пузыря

Срок наблюдения, год	Основная группа (n = 225), абс. (%)	Группа сравнения (n= 133), абс. (%)	Уровень значимости – p
1 год	24 (10,7%)	29 (21,8%)	p=0,004
	Основная группа (n = 168), абс. (%)	Группа сравнения (n = 78), абс. (%)	
3 год	25 (14,9%)	21 (26,9%)	p=0,024
5 лет	33 (19,6%)	27 (34,6%)	p=0,011

При этом в течение первого года наблюдения в 1-й группе не выявили ни одного случая рецидива в месте локализации первичной опухоли, в то время как в группе, где выполнялась стандартная ТУР рецидив в зоне операции возник у 3 пациентов, что составило 10,3% от общего количества рецидивов в данной группе. В последующие годы подобных отличий в локализации рецидивов не было выявлено.

При оценке времени рецидивирования опухоли оказалось, что у больных, оперированных методом стандартной трансуретральной резекции рецидивы в среднем, развивались раньше, чем в группе больных с ТУР методом единого блока. Так, в первые 3 месяца рецидив опухоли выявлен у 3 больных в 1-й группе (1,3%) и у 9 больных 2-й группы (6,8%, p=0,011), в период от 3 до 6 месяцев эти цифры составили 18 и 17 больных соответственно (8,0% и 12,8%, p=0,141 соответственно), а в период от 6 до 12 месяцев – 3 и 3 больных соответственно (1,3% и 2,3%, p=0,674) соответственно), в последующем наблюдении подобной тенденции отмечено не было.

Прогрессия заболевания (выявление при контрольном обследовании мышечного-инвазивного рака мочевого пузыря pT2) отмечена у 12 пациентов из первой группы (7,1%, 12/168) против 18/78 (23,1%) во второй группе, p<0,001). 22 больным проведена радикальная цистэктомия, 8 –

комбинированное органосохраняющее лечение. Время до наступления прогрессии заболевания составило 17 ± 4 месяца против 16 ± 5 месяцев, $p=0,155$.

5-летняя общая выживаемость составила 95% против 83%, $p=0,011$. Медиана выживаемости не достигнута ни в одной из сравниваемых групп (Таблица 11, Рисунок 36).

Таблица 11

Общая выживаемость в обеих группах

Срок наблюдения	0 мес.	12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	60 мес.
Основная группа	100%	100%	100%	98%	97%	95%
Группа наблюдения	100%	100%	95%	91%	87%	83%
Уровень значимости – p	0,011					

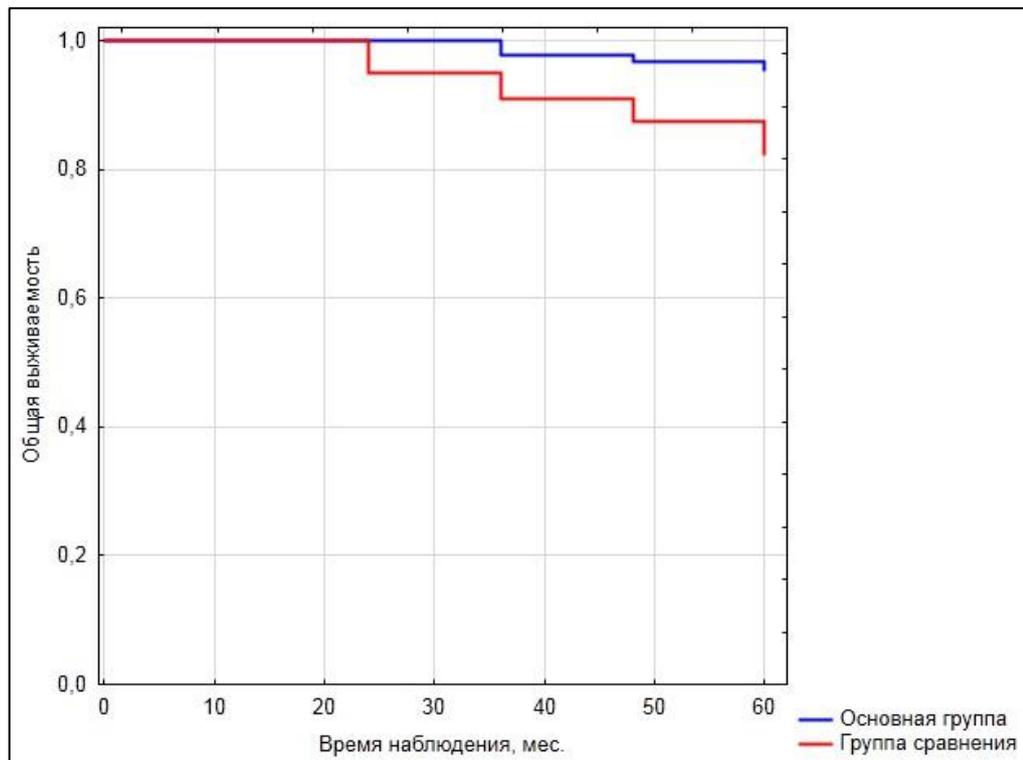


Рисунок 36. Кривые выживаемости в зависимости от вида удаления первичной опухоли

Данные Рисунка 36 свидетельствуют о наступлении отличий в выживаемости начиная с 24 месяца наблюдения.

Вышеуказанные данные показывают превосходство методики единого блока над традиционной методикой трансуретральной резекции мочевого пузыря. Наиболее логичным объяснением полученных данных является тот факт, что сама философия применения методики единого блока соответствует требованиям абластики и антибластики, т.е. опухоль не резецируется, следовательно, не создается условий для распространения опухолевых клеток по мочевому пузырю, что выражается в снижении общей частоты рецидива.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак мочевого пузыря является одним из наиболее частых онкологических заболеваний органов мочеполовой системы. Проблема лечения рака мочевого пузыря весьма актуальна в урологии, что связано с высокой заболеваемостью, особенностями стадийной диагностики, частым рецидивированием [Аляев Ю.Г. и др., 2018]. Хотя в большинстве случаев (75-80%) впервые выявленного рака он относится к категории немышечно-инвазивного рака и может лечиться эндоурологическими методами, однако, критическим моментом в выборе тактики лечения является четкое определение стадии заболевания [Slovacek H. et al., 2021; Babjuk M. et al., 2022].

Общепринятым методом лечения немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря является стандартная трансуретральная резекция. От эффективности ее выполнения зависит прогноз жизни пациента. Многолетний опыт использования стандартной ТУР мочевого пузыря у этих больных позволил наряду с определением достоинств метода выявить его существенные недостатки. С хирургической точки зрения они заключаются в опасности развития таких осложнений, как кровотечение и перфорация мочевого пузыря при широком основании опухоли или в результате стимуляции запирательного нерва, а также травмы устья мочеточников при расположении опухоли вблизи [Зубков А.Ю. и др., 2013]. Кроме того, при использовании традиционного метода ТУР нередки случаи отсутствия в удаленной ткани мышечного слоя мочевого пузыря, что затрудняет

патологоанатомическую диагностику стадии опухоли, а также нередко выявляется выраженное термическое повреждение препарата, что также негативно сказывается на точности диагностики. А от нее во многом зависит выбор тактики лечения и прогноз жизни пациента. С онкологической точки зрения при традиционном варианте ТУР имеется опасность неполного удаления опухоли, а также диссеминации опухолевых клеток по стенкам мочевого пузыря в результате расчленения опухоли на части [Flaig T.W. et al., 2022; Kukreja J.V., 2023].

Для преодоления этих недостатков разработаны модификации ТУР, в частности с использованием лазерной техники и метода удаления опухоли единым блоком. В литературе имеются ряд публикаций, свидетельствующих о перспективности этих подходов, способствующих повышению эффективности лечения, улучшению качества диагностики стадии опухолевого процесса, уменьшению числа осложнений, однако, в них указывается на необходимость дальнейшего накопления новых данных и о ряде нерешенных вопросов, таких как зависимость частоты рецидивирования при использовании ТУР единым блоком в сравнении с традиционной ТУР при разных характеристиках опухоли (характер роста, размер опухоли, локализация, степень дифференцировки и др.), сравнительной оценки электрорезекции и лазерной резекции единым блоком, целесообразность использования ранней адьювантной химиотерапии при ТУР единым блоком и традиционной ТУР и др. Решению ряда этих вопросов посвящено данное исследование.

С этой целью были проанализированы истории болезни 358 больных НМИ РМП в стадии рТ_a и Т₁ при размерах опухоли от 1 до 4 см, оперированных в период 2010-2016 гг. в ГКУБ № 47 и ГKB № 57 Департамента здравоохранения г. Москвы. Методом ТУР единым блоком было оперировано 225 больных (1-я группа) с использованием электрохирургического оборудования фирм Olympus или Karl Storz (127 больных) или с

использованием гольмиевого лазера (98 больных), а 133 больных были оперированы методом традиционной ТУР (2-я группа) с использованием оборудования фирм Olympus или Karl Storz.

Предварительный анализ показал, что обе группы оказались сопоставимы по основным демографическим и медицинским показателям за исключением некоторых различий в распределении опухолей по локализации в различных отделах мочевого пузыря, а также более частого выявления опухолей высокой степени злокачественности у больных 1-й группы. Это дало нам основание для проведения сравнительной оценки эффективности метода ТУР единым блоком и традиционной ТУР мочевого пузыря с учетом выявленных различий.

Анализ общих результатов лечения всех больных, включенных в исследование, показал, что они в целом соответствуют мировому уровню. Общее число интраоперационных осложнений составило 9,5%, что находится в диапазоне, приведенном в ряде публикаций – от 5 до 10%. Частота развития кровотечения с тампонадой мочевого пузыря составила всего 1,1%, что оказалось даже ниже, чем в публикациях других авторов (3,1%), а частота развития перфорации мочевого пузыря – 8,4% [Зубков А.Ю. и др., 2013, Comproj E. et al., 2014]. Средние значения концентрации гемоглобина в крови после операции не изменились по сравнению с дооперационным уровнем. Гемотрансфузии не понадобилось никому из больных. Уровень всех осложнений по классификации Clavien относился к 1-ой степени.

Частота развития рецидивов рака оказалась достаточно низкой – всего 14,8%, тогда как по данным литературы она варьирует от 22 до 78% [Babjuk M., 2009]. Такая низкая частота рецидивов, на наш взгляд может быть связана с тем, что во всех случаях при ревизии мочевого пузыря мы дополнительно использовали фотодинамическую диагностику (PDD), узкоспектровую цистоскопию (NBI) или компьютерную виртуальную хромоэндоскопию (Image 1S), что позволяло выявить даже небольшие очаги опухолевого роста.

Кроме того, у 130 больных (36,3%) мы после операции провели раннюю адьювантную терапию с инсталляцией в мочевого пузыря химиопрепаратов, что по данным ряда авторов существенно уменьшает вероятность рецидива рака мочевого пузыря.

Сравнительный анализ результатов лечения методом ТУР единым блоком и традиционной ТУР мочевого пузыря выявил четкие преимущества первого метода.

При одинаковой длительности операции, сроков дренирования мочевого пузыря и длительности госпитализации у больных, оперированных методом ТУР единым блоком, наблюдалось меньшее число осложнений, в том числе кровотечения с развитием тампонады мочевого пузыря (0,4 и 2,3% соответственно) и перфорации мочевого пузыря (5,3% и 13,5% соответственно). Эти данные совпадают с результатами, опубликованными другими авторами, также свидетельствующими, что при выполнении ТУР единым блоком наблюдается меньшее число осложнений, чем при стандартной ТУР мочевого пузыря [Zhu Y. et al., 2008; Xishuang S. et al., 2010; Chen X. et al., 2015]. При этом важно то, что все развивающиеся осложнения при этом варианте операции не являются опасными для жизни пациентов [Kramer M.W. et al., 2011]. Особенно отмечается, что при использовании лазерной технологии практически исключается такой негативный эффект, как стимуляция obturatorного нерва, нередко имеющий место при электрорезекции мочевого пузыря [Kramer M.W. et al., 2014].

Анализ частоты развития рецидивов выявил их достоверно меньшее количество в группе больных с ТУР единым блоком – 10,7% по сравнению с 21,8% при стандартной ТУР. При этом в этой группе не было ни одного случая рецидива в области операции, тогда как после стандартной ТУР такая локализация рецидива имела место у 3 больных. То есть, методика удаления опухоли единым блоком обеспечивает значительное улучшение абластичности операции. Об этом же свидетельствует почти пятикратное

уменьшение частоты ранних рецидивов (до 3 месяцев) (1,3% по сравнению с 6,8%), которые, как правило, связывают с неполным удалением опухоли или оставлением необнаруженных опухолевых узлов.

Анализ частоты рецидивов рака в зависимости от характеристик опухоли подтвердил общие закономерности повышенный риск рецидивирования при мультифокальном росте опухоли, ее больших размерах и низкой степени дифференцировки. Однако при этом выявилось, что при использовании методики удаления опухоли единым блоком частота рецидива солитарных опухолей уменьшается с 37,9% до 27,2% от общего количества рецидивов по сравнению с традиционной ТУР, опухолей размером 1-2 см с 31% до 18,2%, а при низкой степени злокачественности (G1) – с 20,7% до 9%. То есть в наибольшей степени улучшаются результаты лечения больных с низкой степенью риска прогрессирования опухолевого процесса.

Дискутируемым в литературе является вопрос о том, при каких размерах опухоли оправдано применение ее удаления единым блоком. Не вызывает сомнений, что опухоли менее 1 см можно с такой же эффективностью удалять традиционной трансуретральной электрорезекцией мочевого пузыря, так как при этом ее всю можно удалить целиком единым срезом. Вопрос в основном касается опухолей размером 2-3 см и более. Ряд авторов считает нецелесообразным использовать метод единого блока при больших опухолях, поскольку удаленную опухоль больших размеров для ее извлечения через резектоскоп необходимо фрагментировать, что сводит на нет абластичность операции [Lodde, M., 2003]. Однако это мнение опровергается публикациями об успешном применении ТУР единым блоком при опухолях, превышающих этот размер - от 4,5 см до 7,5 см при условии использования современной техники (лазеры, Waterjet Hybridknife) [Fritsche H.M. et al., 2011; Maurice M.J. et al., 2012; Naselli A. et al., 2012; Muto G. et al., 2014]. В нашем исследовании наибольшая частота рецидивирования отмечена при размерах опухолей от 2 до 3 см (54,2% от всех рецидивов в 1-й группе и 62,1% рецидивов во 2-й

группе). При увеличении размеров опухоли до 4 см частота рецидивов составила 25% в первой группе и только 10,3% во второй. По нашим данным соблюдение современных технологий операции позволяет удалять единым блоком опухоли мочевого пузыря относительно большого размера, однако именно при размерах опухоли до 3 см частота рецидивирования ниже в группе единого блока. Альтернативного мнения придерживается ряд зарубежных авторов, считающих, что при использовании лазерной технологии вполне допустимо удалять опухоли до 5 см, а иногда и больше, единым блоком [Fritsche H.M. et al., 2011; Kramer M.W. et al., 2014].

Хотя по данным литературы локализация опухоли существенно не влияет на результаты лечения больных раком мочевого пузыря, за исключением ее расположения вблизи устьев мочеточника, что чревато их повреждением при удалении новообразования, особенно методом единого блока, по нашим данным выявились определенные различия между группами. При локализации опухоли в области дна частота рецидивирования была одинаковой в обеих группах (37,5% против 37,9%). При локализации опухоли в области боковой стенки применение методики единого блока позволило статистически достоверно снизить частоту рецидивирования опухоли (25% против 44,9%).

Таким образом, при локализации опухоли в области боковой стенки методика единого блока позволяет более радикально удалить опухоль, чем применение стандартной методики трансуретральной резекции мочевого пузыря.

В тоже время опухоли передней стенки мочевого пузыря достоверно чаще рецидивировали в группе больных, оперированных методом ТУР единым блоком (37,5% по сравнению с 10,3% от общего числа рецидивов), хотя доля больных с этой локализацией рака в обеих группах была примерно одинакова (20% в 1-й группе и 15,8% во 2-й группе). Вероятно, это было связано с техническими трудностями удаления опухоли этой локализации,

особенно при методике ее удаления единым блоком. По всей видимости наличие опухоли на передней стенке мочевого пузыря можно рассматривать как относительное противопоказание к использованию методики ТУР единым блоком.

При локализации опухоли в области треугольника Льюто доля возникших рецидивов оказалась минимальной, но и доля больных с опухолями этой локализации оказалась наименьшей – 6,2% и 9,8% больных в 1-й и 2-й группах. Однако, в 1-й группе таких рецидивов не было вообще, а во 2-й группе их доля составила 10,3% от общего числа рецидивов. То есть, при этой локализации также имеется тенденция к улучшению результатов удаления опухоли единым блоком.

Определенной проблемой является удаление опухолей, расположенных вблизи устьев мочеточников в связи с опасностью их повреждения с последующим развитием стриктуры с нарушения оттока мочи от почки. Вероятность этого осложнения более высокая при использовании методики удаления опухоли единым блоком, хотя и при стандартной электрорезекции такая опасность существует. Для профилактики этого мы, как правило, при выявлении опухоли этой локализации выполняем катетеризацию мочеточников, хотя не все авторы придерживаются такой тактики. В нашем исследовании не было зарегистрировано осложнений, связанных с повреждением устьев мочеточников, однако, и случаев такой локализации рака было немного. Безусловно, для более определенных выводов требуются специальные исследования этого вопроса.

Значительным преимуществом методики удаления опухоли единым блоком является получение более качественно препарата для патологоанатомического исследования за счет лучшей возможности включения мышечного слоя стенки мочевого пузыря в резецируемый объект и меньшую степень термического повреждения ткани. При этом не вызывает дискуссии вопрос о влиянии качества гистологического препарата на точность

диагностики стадии опухолевого процесса, оценку полноты удаления опухоли (положительный хирургический край), что может определять прогноз вероятности рецидива опухоли, проведения дополнительных вмешательств и, в конечном итоге, прогноз для пациента.

В литературе имеется ряд сообщений, подтверждающий высокую, почти 100%-ю частоту выявления мышечного слоя в препаратах, полученных после удаления опухоли единым блоком [Fritsche H.M. et al., 2011; Muto G. et al., 2014; Kramer M.W. et al., 2015]. Однако мы посчитали важным более подробно оценить качество макро- и микропрепарата, получаемого после удаления опухоли единым блоком и методом стандартной ТУР. С этой целью совместно с сотрудниками патологоанатомической службы была разработана анкета для проспективной оценки этих препаратов. Она включала оценку макропрепарата, а именно возможность пространственной его ориентации при подготовке к вырезанию ткани для гистологического исследования, а также такие характеристики микропрепарата, как наличие мышечного слоя, наличие возможности определения положительного хирургического края, наличие полноценной эпителиальной выстилки в препарате, а также возможности оценки митотической активности клеток, что важно для определения степени их дифференцировки.

Проведенный анализ показал явно лучшее состояние патологоанатомического препарата, полученного после удаления опухоли единым блоком. По всем оцениваемым показателям получены достоверно более высокие значения баллов и, соответственно общее количество баллов, значение которого соответствовало почти оптимальному качеству препарата (7,91 из 8 возможных баллов), тогда как общая оценка препаратов, полученных после стандартной ТУР, составила 5,35 балла. Таким образом, методика ТУР единым блоком позволяет провести более полноценную гистологическую оценку удаленной опухоли и, соответственно, дать более обоснованное патологоанатомическое заключение.

Отражением более качественной патологоанатомической диагностики явилось достоверное уменьшение количества ранних повторных цистоскопий и биопсий мочевого пузыря в группе больных с ТУР единым блоком по сравнению со стандартной ТУР (9,4% и 24% в этих группах соответственно). Несомненно, что уменьшение числа рецидивов опухолей, удаленных единым блоком, также в значительной степени связано с более качественной диагностикой.

Уменьшению вероятности рецидива рака мочевого пузыря способствует ранняя инстилляция в мочевой пузырь химиопрепарата в ближайшем периоде после проведения операции (ранняя адьювантная терапия) [Brausi M. et al., 2002; Siegel R. et al., 2013]. Однако показания к возможности ее применения обсуждаются. В нашем исследовании мы избегали использовать этот метод при обширных глубоких резекциях мочевого пузыря из-за опасности развития выраженного воспалительного процесса с последующим сморщиванием мочевого пузыря в результате выраженного токсического действия химиопрепарата. В результате адьювантная терапия митомицином С была использована лишь у 15,6% больных 1-й группы и 26,3% больных 2-й группы. В дальнейшем эта терапия продолжалась (адьювантная терапия), но в группе больных с ТУР единым блоком она была назначена также ряду пациентов, которым ранняя инстилляция химиопрепарата не проводилась. В результате она была проведена у 43,6% больных 1-й группы и 24,1% больных 2-й группы. Более высокая частота использования адьювантной терапии у больных 1-й группы объясняется более щадящей методикой операции и меньшим количеством геморрагических осложнений и «прикрытой» перфорации мочевого пузыря. Для иммуно- химиотерапии использовали VSG, митомицин С или доксирубицин. В связи с относительно небольшим количеством пациентов отдельно не анализировали влияние этих препаратов, а оценивали их эффект суммарно в группе с адьювантной терапией.

Результаты анализа подтвердили эффективность адьювантной терапии в профилактике рецидивов рака мочевого пузыря. Однако, оказалось, что у больных с удалением опухоли единым блоком степень уменьшения частоты рецидивов оказалась существенно выше, чем при использовании стандартной ТУР (снижение с 10,7% до 0,9% по сравнению со снижением с 21,9% до 16,7% при стандартной ТУР), что свидетельствует о большей эффективности этой терапии при использовании в комбинации с ТУР en-bloc.

Внедрение лазерных технологий в оперативное лечение рака мочевого пузыря также улучшило результаты лечения. В последние годы все чаще используют гольмиевый или тулиеый лазеры. При схожих технических параметрах оба лазера обеспечивают прецизионные разрезы с практически полным гемостазом при минимальном повреждении тканей в области резекции [Kranmer M.W. et al., 2011; Chen X. et al., 2015]. В нашем исследовании у 97 больных мы провели резекцию мочевого пузыря единым блоком с использованием гольмиевого лазера. Результаты этих операций мы сравнили с результатами удаления опухоли единым блоком с использованием метода монополярной или биполярной электрорезекции мочевого пузыря у 128 больных.

Результаты анализа показали, что при лазерной технологии уменьшается количество геморрагических осложнений (с 3,95 до 1,5%) при отсутствии снижения средних значений уровня гемоглобина крови после операции, тогда как при электрорезекции средние значения этого показателя уменьшились. При этом характеристики операции и раннего послеоперационного периода (длительность операции, ирригации мочевого пузыря, его дренирования, сроки госпитализации) между этими вариантами операции не различались.

Улучшение визуализации операционного поля за счет гемостатического эффекта лазерной методики резекции мочевого пузыря привело к значительному уменьшению необходимости в конверсии метода ТУР единым

блоком в традиционную ТУР в связи с техническими трудностями с 26,3% при электрорезекции до 1,5% (только у 1 больного), а также, по всей видимости, внесло существенный вклад в уменьшении частоты рецидивов рака с 15,6 до 4,1% за счет возможности гарантированного полного удаления опухоли без оставления резидуальных фрагментов или невыявленных очагов.

Однако, возможно, что меньшее количество рецидивов при использовании лазерной технологии могло быть связано с более частым использованием адъювантной иммуно- химиотерапии у этих больных. Проведенный нами анализ показал, что это не так. Адъювантная терапия у больных, оперированных гольмиевым лазером проводилась достоверно реже, чем при электрорезекции мочевого пузыря. Ранняя инстилляция митомицина С в мочевой пузырь была осуществлена у 21,1% пациентов, которым провели электрорезекцию мочевого пузыря, и у 8,2% больных с лазерной резекцией en-bloc, а адъювантная иммуно- и химиотерапия была применена у 59,4% больных, оперированных методом электрорезекции, и у 22,7% пациентов при лазерной ТУР единым блоком. То есть, более низкая частота рецидивирования рака при лазерной ТУР связана с возможностью более качественного выполнения операции.

Качество патологоанатомического препарата, оцененное по разработанной нами шкале, в обеих группах оказалось высоким, однако у 4 больных, оперированных методом электрорезекции, у которых возникла необходимость конверсии операции методом единого блока в стандартную ТУР, макропрепарат был фрагментирован, а в гистологическом препарате не было выявлено мышечного слоя, что ухудшило качество диагностики. При использовании гольмиевого лазера все препараты были высокого качества.

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают перспективность лазерных технологий в оперативном лечении немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря, обеспечивая возможность удаления опухолей единым блоком, уменьшая при этом травматичность операции, а

также создавая условия для более полноценной патологоанатомической диагностики опухолевого процесса.

В данной работе мы не анализировали подробно влияние технических аспектов операции ТУР единым блоком в связи с ограниченным количеством наблюдений для каждого варианта: использование монополярного J-электрода (Sand Wedge), биполярного крючковидного электрода, гибридной методики (гидропрепаровка и монополярная электрохирургия с помощью водоструйного гибридного ножа – Waterjet Hybridknife). При этом мы согласны с мнением ряда авторов, что не какое-то конкретное новое устройство, а вся технология операции имеет ключевое значение в обеспечении качественного оперативного лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря [Ukai R. et al., 2000; Xishuang S. et al., 2010; Nagele U. et al., 2011].

Накопленный нами опыт позволяет сделать определенные предварительные заключения.

В частности, при электрохирургической методике наиболее быстро и комфортно с технических позиций выполнять en-bloc ТУР мочевого пузыря с помощью электрохирургических крючковидных электродов. Этому способствуют качественная эндоскопическая картина, обеспеченная резектоскопом с постоянным промыванием, знакомый и удобный инструментарий, быстрое рассечение тканей и надежная коагуляция сосудов, а также узнаваемость рассекаемых слоев. В то же время, это наиболее опасный способ операции – стимуляция запирающего нерва, легкость перфорации стенки мочевого пузыря и другие потенциальные осложнения заставляют относиться к ней с особой осторожностью.

Лазерная резекция гораздо безопаснее за счет того, что глубина воздействия Ho:YAG лазера всего 0,4 мм и нет опасности стимуляции запирающего нерва, но эта технология более продолжительна и менее технически комфортна для хирурга. Для большей управляемости диаметр

лазерного волокна должен практически совпадать с диаметром рабочего канала эндоскопа, что нередко требует дополнительных приспособлений.

Водоструйная резекция с помощью гибридного ножа – самая безопасная, но и самая техноемкая методика. Нагнетание жидкости под основание опухоли приподнимает ее вместе со слизистой оболочкой мочевого пузыря, что предотвращает перфорацию его стенки при ее последующей резекции единым блоком. Однако это не совсем правильно с позиций онкологии – мы не всегда получаем подлежащего мышечного слоя, поэтому в обязательном порядке должны выполнить биопсию основания опухоли вместе с мышечным слоем. Полагаем, что водоструйная резекция будет предпочтительна у лиц с высоким риском перфорации, например, у пожилых женщин с небольшой массой тела при локализации опухоли на боковой стенке и др.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить преимущества и ограничения метода трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком в качестве метода лечения НМИ РМП, и на сравнительной основе показать преимущества использования гольмиевого лазера при этой операции, а также определить место данного варианта лечения в арсенале лечебных средств для этой категории больных.

По результатам работы были сформулированы следующие **выводы**:

1. Оптимальная техника удаления опухоли единым блоком состоит в осмотре слизистой мочевого пузыря с использованием технологий, улучшающих визуализацию опухоли, четком определении границ опухоли, ее удаления в пределах здоровых тканей вместе с основанием и подлежащим мышечным слоем с помощью лазера или электрохирургии и последующей немедленной внутривезикулярной инстилляции химиопрепарата.

2. Применение методики трансуретральной резекции мочевого пузыря единым блоком позволило не только снизить частоту рецидива рака мочевого пузыря в течение первого года до 10,7% по сравнению с 21,8% после

стандартных операций, но также избежать его наступления в месте операции и замедлить сроки его наступления.

3. Качество морфологических препаратов после удаления опухоли единым блоком выше, чем после стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря (итоговый балл качества – $7,91 \pm 0,01$ против $5,36 \pm 0,03$ из максимально возможных 8 по специально разработанной нами анкете), что сопровождается увеличением частоты наличия мышечного слоя (97% против 79%), возможностью определения хирургического края и сочетается со снижением потребности в выполнении ранней повторной цистоскопии, биопсии мочевого пузыря (9,4% против 24%).

4. Интраоперационные осложнения чаще отмечаются при выполнении стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря 15,8% (21 больной) против 5,8% (13 больных) при применении методики единого блока

5. Ухудшение эндоскопической картины вследствие открытия кровоточащих сосудов, что требует немедленной коагуляции, возникают при использовании лазера реже (2,1% против 3,9%), чем при использовании электрохирургического оборудования. Качество морфологического материала при использовании методики единого блока не отличается в зависимости от применения лазерного или электрохирургического способа (8,0 против 7,88 баллов соответственно).

6. Частота возникновения рецидива после лазерного удаления единым блоком статистически достоверно ниже (4,1% против 15,6%) по сравнению с электрохирургическим удалением опухоли мочевого пузыря.

7. Показанием к применению методики единого блока является наличие одиночной экзофитной опухоли мочевого пузыря размером до 2 см при ее локализации вне передней стенки.

8. Методика удаления опухоли единым блоком относительно противопоказана при эндофитном росте опухоли, ее размере более 4 см,

локализации в области передней стенки мочевого пузыря и наличии мультифокального роста, в случае размеров опухоли от 2 до 4 см ее удаление не имеет преимуществ по сравнению со стандартной трансуретральной резекцией.

По результатам работы были предложены следующие **практические рекомендации:**

1. У больных с немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря при размерах опухоли от 1 до 2 см наиболее целесообразно использовать методику ТУР единым блоком.

2. При размерах опухоли от 2 до 4 см удаление опухоли единым блоком возможно и при локализации вне передней стенки может быть выполнено.

3. Благодаря возможности оценки хирургического края удаленной опухоли и наличию в нем мышечного слоя при использовании методики единого блока снижается необходимость в выполнении ранней повторной цистоскопии, биопсии мочевого пузыря.

4. При локализации опухоли в области устья мочеточника возможно ее лазерное или электрохирургическое удаление единым блоком, при этом использование лазерной энергии практически всегда не требует дренирования мочеточника.

5. При эндофитном и множественном росте опухоли, размерах более 4 см, локализации по передней стенке показано выполнение стандартной трансуретральной резекции мочевого пузыря.

6. Для достижения оптимального результата целесообразно использовать узкоспектровую цистоскопию, компьютерную хромозэндоскопию или фотодинамическую диагностику для уточнения границ резекции единым блоком.

7. При наличии технической возможности для выполнения ТУР единым блоком следует отдавать предпочтение лазерным технологиям, так

как их применение позволяет уменьшить число осложнений и создает более выгодные условия для проведения адьювантной внутривезикулярной химиотерапии.

8. При выявлении одиночной опухоли до 2 см на боковой стенке с целью профилактики перфорации мочевого пузыря в результате стимуляции запирающего нерва предпочтение стоит отдавать лазерной резекции единым блоком.

9. При возникновении перфорации мочевого пузыря целесообразно произвести тщательный гемостаз с использованием электрохирургического оборудования.

10. При использовании методики единого блока не возникает необходимости взятия биопсии щипцами из дна и краев раны.

11. Сроки удаления уретрального катетера при использовании единого блока не отличаются от таковых при трансуретральной резекции мочевого пузыря.

12. Для уменьшения вероятности рецидива рака после удаления опухоли единым блоком целесообразно использовать немедленную внутривезикулярную химиотерапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

МП – мочевой пузырь

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМИ РМП – немышечно-инвазивный рак мочевого пузыря

ОКТ – оптическая когерентная томография

РМП – рак мочевого пузыря

ТУР – трансуретральная резекция

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФДД – фотодинамическая диагностика

AUA – American Urological Association

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NIHCE – National Institute Health and Care Excellence

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Дизайн исследования.....	43
Рисунок 2. Процентное распределение мужчин и женщин в различных возрастных группах.....	45
Рисунок 3. Распределение больных по количеству выявленных опухолей в мочевом пузыре у мужчин и женщин.....	47
Рисунок 4. Распределение больных в зависимости от размера опухоли и половой принадлежности.....	48
Рисунок 5. Распределение больных по возрасту в исследуемых группах.....	50
Рисунок 6. Соотношение мужчин и женщин в исследуемых группах...	51
Рисунок 7. Распределение больных по количеству выявленных опухолей мочевого пузыря в исследуемых группах.....	52
Рисунок 8. Распределение больных в зависимости от размеров опухоли в исследуемых группах.....	53
Рисунок 9. Распределение больных по стадиям опухолевого процесса и степени злокачественности опухоли в исследуемых группах.....	54
Рисунок 10. Папиллярная опухоль мочевого пузыря – а – изображение в белом свете; б – изображение в узкоспектровом режиме, позволяющем более четко видеть границы опухоли, сосуды подслизистого слоя.....	59
Рисунок 11. Фотодинамическая цистоскопия – а – изображение папиллярной опухоли в белом свете; б – изображение в	

фотодинамическом режиме. (границы опухоли видны красным цветом).....	59
Рисунок 12. Компьютерная хромоэндоскопия – а – опухоль в белом свете и режиме улучшенной четкости и яркости; б – опухоль в режиме для визуализации сосудов подслизистого слоя.....	60
Рисунок 13. Биполярное оборудование для трансуретральной резекции мочевого пузыря.....	63
Рисунок 14. Монополярный J-электрод (Sand Wedge).....	63
Рисунок 15. Биполярный крючковидный электрод.....	64
Рисунок 16. Опухоль МП – а – эндоскопическая картина; б – удаление опухоли единым блоком с помощью крючковидного Sand Wedge электрода.....	65
Рисунок 17. Опухоль МП – а – эндоскопическая картина опухоли; б – удаление опухоли единым блоком с помощью гибридного ножа.....	66
Рисунок 18. А – лазерный рабочий элемент; б – лазерный цистоскоп...	67
Рисунок 19. А – опухоль мочевого пузыря вид в белом свете; б – вид в режиме Clava&Chroma компьютерной хромоэндоскопии; в – вид в режиме спектра А компьютерной хромоэндоскопии.....	67
Рисунок 20. А – определение границ резекции в режиме спектра В компьютерной хромоэндоскопии; б – начало лазерного рассеечения слизистой; в – продолжение лазерного рассеечения слизистой.....	68
Рисунок 21. Углубление разреза слизистой от периферии к центру (а, б, в).....	68
Рисунок 22. Завершение отсечения опухоли единым блоком (а, б, в)...	68
Рисунок 23. Осмотр отсеченной опухоли в режиме спектра В компьютерной хромоэндоскопии.....	69
Рисунок 24. А, б – удаление отсеченной опухоли через тубус резектоскопа; в – внешний вид удаленной опухоли единым блоком....	69

Рисунок 25. А, б – извлечение опухоли с помощью корзинки; в – внешний вид извлеченной опухоли в корзинке.....	70
Рисунок 26. Лазерный гемостаз.....	70
Рисунок 27. Частота проведения адъювантной терапии у больных, оперированных методом единого блока и стандартной ТУР.....	72
Рисунок 28. Распределение больных по препаратам, использованным для адъювантной терапии в исследуемых группах.....	73
Рисунок 29. Цистоскопическая картина кальцификации зоны предшествующей операции.....	75
Рисунок 30. Динамика развития рецидивов опухоли мочевого пузыря после операции, выполненной разными методами.....	81
Рисунок 31. Частота рецидивирования рака мочевого пузыря (общая и у больных с адъювантной терапией в исследуемых группах.....	82
Рисунок 32. Пациентка Б., 54 лет. Диагноз – папиллярная уротелиальная карцином низкой степени злокачественности без инвазии в мышечный слой (а – макропрепарат опухоли, удаленной единым блоком; б – гистологический препарат). Обычной стрелкой указана область опухоли, фигурной стрелкой – неизмененный уротелий. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100х.....	90
Рисунок 33. Ухудшение эндоскопической картины и % снижение уровня гемоглобина крови у больных после электрорезекции и лазерной резекции рака мочевого пузыря.....	92
Рисунок 34. Распределение рецидивов по срокам развития у больных, оперированных методом ТУР единым блоком с использованием электрорезекции или лазерной резекции мочевого пузыря.....	95
Рисунок 35. Соотношение частоты рецидивов рака и использования адъювантной терапии при электрорезекции и лазерной резекции мочевого пузыря единым блоком.....	96

Рисунок 36. Кривые выживаемости в зависимости от вида удаления первичной опухоли.....	100
Таблица 1. Распределение больных по стадии опухоли и степени ее злокачественности в зависимости от половой принадлежности пациентов.....	49
Таблица 2. Распределение больных по локализации опухоли.....	52
Таблица 3. Распределение пациентов обеих групп в зависимости от риска рецидива и прогрессии согласно калькуляторам EORTC.....	55
Таблица 4. Результаты оперативного лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (n=358).....	76
Таблица 5. Влияние характеристик опухоли мочевого пузыря на частоту ее рецидивирования у больных, оперированных разными методами.....	83
Таблица 6. Сравнительная оценка качества патологоанатомических макро- и микропрепаратов в группа с ТУР единым блоком и стандартной ТУР.....	87
Таблица 7. Сравнительная характеристика методов ТУР единым блоком.....	91
Таблица 8. Параметры оценки качества патологоанатомического препарата в группах операций ТУР единым блоком с использованием электро- и лазерной аппаратуры.....	94
Таблица 9. Распределение пациентов обеих групп по группам риска в соответствии с калькулятором EORTC.....	98
Таблица 10. Общая частота рецидивирования рака мочевого пузыря...	99
Таблица 11. Общая выживаемость в обеих группах.....	100

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Аль-Шукри С.Х. Диагностика поверхностного переходноклеточного рака мочевого пузыря/С.Х. Аль-Шукри, И.А. Корнеев//Ур.Ведомости. — 2013. — №12. — С. 31-34.
2. Аляев Ю.Г. Удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком/Ю.Г. Аляев, Л.М. Раппопорт, А.З. Винаров [и др.]//Урология. — 2018. — № 2. — С.147-153.
3. Глухов А.И. Современные тенденции в диагностике рака мочевого пузыря/А.И. Глухов, Н.В. Полотдыкова, С.А. Гордеев [и др.]//Урология. — 2018. — № 5. — С.100-105.
4. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность)/А.Д. Каприн: под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М. — 2021. — 252 с.
5. Зубков А.Ю. Осложнения хирургического органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря/А.Ю. Зубков, И.Р. Нуриев, М.Э. Ситдыкова//Медицинский вестник Башкортостана. — 2013. — Т. 8. — № 2. — С. 186-189.
6. Клинические рекомендации Российского общества Урологов/под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. — М.: Издательский дом «Медфорум», 2018. — 544 с.
7. Леявин К.Б. Сравнительный анализ влияния вариантов эндоуретрального лечения мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря

(ТА, T1 И TIS) на пятилетнюю выживаемость/К.Б. Лелявин//Фундаментальные исследования. — 2013. — № 11. — С. 66-73.

8. Лелявин К.Б. Хирургическое и комплексное лечение мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря (ТА, T1 И TIS)/К.Б. Лелявин, В.В. Дворниченко//Научное обозрение. Медицинские науки. — 2014. — № 2. — С. 40-55.

9. Мартов А.Г. Рецидивирование мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря: возможные эндоскопические пути решения проблемы/А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, А.С. Андронов//Онкоурология. — 2010. — №1. — С. 4-11.

10. Мартов А.Г. Возможности узкоспектровой фиброцистоскопии в диагностике рака мочевого пузыря/ А.Г. Мартов А.Г., В.А. Максимов, А.С. Андронов, Д.В. Ергаков// Урология. — 2009. — № 5. — С. 54-59.

11. Мартов А.Г. Трансуретральное удаление опухолей мочевого пузыря единым блоком /А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, В.М. Поминальная, Н.А. Байков, И.А. Соломатников // Онкоурология. — 2015. — №1. — С. 41-49.

12. Мартов А.Г. Трансуретральная гольмиевая резекция мочевого пузыря с применением техники единого блока / А.Г. Мартов, Д.В. Ергаков, Н.А. Байков // Медицинский вестник Башкортостана. — 2015. — № 3. — С.168-170.

13. Мартов А.Г. Узкоспектровая диагностика и компьютерная хромоэндоскопия в диагностике эпителиальных новообразований нижних и верхних мочевыводящих путей / А.Г. Мартов, И.А. Соломатников, А.С. Андронов, Н.А. Байков, О.А. Халмурзаев // Урология. — 2015. — №5. — С. 55-59.

14. Мартов А.Г. Технология компьютерной хромоэндоскопии в диагностике папиллярных опухолей мочевого пузыря / А.Г. Мартов, И.А. Соломатников, Н.А. Байков // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2016. — №1. — С. 92-94.

15. Ролевич А.И. Оценка риска рецидивирования и прогрессирования при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии/А.И. Ролевич, Л.В. Мириленко//Онкоурология. — 2016. — Т. 12. — № 4. — С. 119-130.
16. Севергина Л.О. Интерпретация биопсийного материала после трансуретральной и лазерной en block резекции мышечно-неинвазивного рака мочевого пузыря/Л.О. Севергина, Д.А. Кисляков, И.А. Коровин, Н.И. Сорокин//Арх. Патол. — 2022. — Т. 84. — № 3. — С. 32-39.
17. Сорокин Н.И. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз»/Н.И. Сорокин, Д.В. Еникеев, А.М. Дымов [и др.]//Онкоурология. — 2018. — Т. 14. — № 1. — С. 144-151.
18. Ульянин М.Ю. Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком/М.Ю. Ульянин, Г.Т. Басиашвили, Р.Ш. Хасанов, М.В. Бурмистров, И.Г. Гатауллин//Сибирский онкологический журнал. — 2015. — № 5. — С. 30-36.
19. Abd El-Latif A. The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor(s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy/A. Abd El-Latif, K.E. Watts, P. Elson, A. Fergany [et al.]//J Urol. — 2013. — Vol. 189. — P. 1263-1267.
20. Ahmadi H. Diagnosis and Staging of Bladder Cancer/H. Ahmadi , V. Duddalwar, S. Daneshmand//Hematol Oncol Clin North Am. — 2021. —Vol. 35. — № 3. — P. 531-541.
21. Al Hussein Al Awamlh B. Novel Therapies for High-Risk Non-Muscle Invasive Bladder Cancer/B. Al Hussein Al Awamlh, S.S. Chang//Curr Oncol Rep. — 2023. — Vol. 25. — № 2. — P. 83-91.
22. Ali M.H. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer/M.H. Ali, I.Y. Ismail, A. Eltobgy, A. Gobeish//J Endourol. — 2010. — Vol. 24. — P. 2047-2050.

23. Alvarez-Maestro M. Current treatments for BCG failure in non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC)/M. Alvarez-Maestro, F. Guerrero-Ramos, O. Rodriguez-Faba, J.L. Dominguez-Escrig [et al.]//Actas Urol Esp (Engl Ed). — 2021. — Vol. 45. — № 2. — P. 93-102.

24. Antoni S. Bladder cancer incidence and mortality: a global overview and recent trends/S. Antoni, J. Ferlay, I. Soerjomataram, A.Znaor [et al.]//Eur Urol. — 2017. — Vol. 71. — P. 96-108.

25. Assem A. Safety, feasibility, and quality of thulium laser en-bloc resection for treatment of non-muscle invasive bladder cancer/A. Assem, A. Kassem, M. Sherif, A. Lotfi [et al.]//Int Urol Nephrol. — 2023. — Vol. — 55. — № 12. — P. 3103-3109.

26. Babjuk M. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016/M. Babjuk, A. Bohle, M. Burger, O. Capoun [et al.]//Eur Urol. — 2017. — Vol. 71. P. 447-461.

27. Babjuk M. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ)/M. Babjuk, M. Burger, O. Capoun, D. Cohen [et al.]//Eur Urol. — 2022. — Vol. 81. — № 1. — P. 75-94.

28. Babjuk M. Transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer/M. Babjuk//Eur Urol Suppl. — 2009. — Vol. 8. — P. 542-548.

29. Bach T. Technical solutions to improve the management of non-muscle-invasive transitional cell carcinoma: summary of a European Association of Urology Section for Uro-Technology (ESUT) and Section for Uro-Oncology (ESOU) expert meeting and current and future perspectives/T. Bach, R. Muschter, T.R. Herrmann, T. Knoll [et al.]//BJU Int. — 2015. — Vol. 115. — № 1. — P. 14-23.

30. Baltacı S. Significance of the interval between first and second transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer treated with maintenance intravesical Bacillus

Calmette-Guérin/S. Baltacı, M. Bozlu, A. Yıldırım, M.İ. Gökçe [et al.]//BJU Int. — 2015. — Vol. 116. — № 5. — P. 721-726.

31. Blick C.G. Evaluation of diagnostic strategies for bladder cancer using computed tomography (CT) urography, flexible cystoscopy and voided urine cytology: results for 778 patients from a hospital haematuria clinic/C.G. Blick, S.A. Nazir, S. Mallett, B.W. Turney [et al.]//BJU Int. — 2012. — Vol. 110. — № 1. — P. 84-94.

32. Boehle A. S274 Study Group. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study/A. Boehle, H. Leyh, C. Frei, R. Tschada [et al.]//Eur Urol. — 2009. — Vol. 56. — № 3. — P. 495-503.

33. Bolat D. Monopolar versus bipolar transurethral resection of lateral wall-located bladder cancer under obturator nerve block: a single center prospective randomized study/D. Bolat, S. Yarimoglu, M.E. Aydin//Int Braz J Urol. — 2021. — Vol. 47. — № 3. — P. 584-593.

34. Boyd P. Site of bladder tumour recurrence/P. Boyd, K. Burnand//Lancet. — 1974. — Vol. 2. — P. 1290-1292.

35. Bryan R.T. Words of wisdom. Bladder cancers arise from distinct urothelial sub-populations/R.T. Bryan, D.G. Ward//Eur Urol. — 2015. — Vol. 67. — № 3. — P. 590-591.

36. Burger M. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer/M. Burger, J.W. Catto, G. Dalbagni, H.B. Grossman [et al.]//Eur Urol. — 2013. — Vol. 63. — P. 234-241.

37. Carando R. Precision medicine in localized bladder cancer: Personalizing therapies to improve outcomes/R. Carando, G.M. Ludovico, M. Zazzara, S. Zamboni [et al.]//Arch Esp Urol. — 2020. — Vol. 73. — № 10. — P. 1016-1022.

38. Cauberg E.C. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumor rate/E.C. Cauberg, C. Mamoulakis, J.J. de la Rosette, T.M. de Reijke//World J Urol. — 2011. — Vol. 29. — P. 503-509.

39. Chang S. Multiparameter interferometric polarization-enhanced imaging differentiates carcinoma in situ from inflammation of the bladder: an ex vivo study/S. Chang, G.A. Giannico, E. Hauge, A. Jardaneh [et al.]//J Biomed Opt. — 2023. — Vol. 28. — № 10. — P. 102907.

40. Chen X. En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial/X. Chen , J. Liao, L. Chen, S. Qiu [et al.]//World J Urol. — 2015. — Vol. 33. — № 7. — P. 989-995.

41. Cheung G. Recent advances in the diagnosis and treatment of bladder cancer/G. Cheung, A. Sahai, M. Billia, P. Dasgupta [et al.]//BMC Med. — 2013. — Vol. 11. — P. 13.

42. Comploj E. Perforation during TUR of bladder tumours influences the natural history of superficial bladder cancer/E. Comploj, C.B. Dechet, M. Mian, E. Trenti [et al.]//World J Urol. — 2014. — Vol. 32. — № 5. — P. 1219-1223.

43. Crow P. Assessment of fiberoptic near-infrared raman spectroscopy for diagnosis of bladder and prostate cancer/P. Crow, A. Molckovsky, N. Stone, J. Uff//Urology. — 2005. — Vol. 65. — P. 1126-1130.

44. Cumberbatch M.G.K. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018/M.G.K. Cumberbatch, I. Jubber, P.C. Black, F. Esperto [et al.]//Eur Urol. — 2018. — Vol. 74. — № 6. — P. 784-795.

45. De Jong B.W. Discrimination between nontumor bladder tissue and tumor by Raman spectroscopy/B.W. de Jong, T.C. Schut, K. Maquelin, T. van der Kwast [et al.]//Anal Chem. — 2006. — Vol. 78. — P. 7761-7769.

46. Del Rosso A. Plasmakinetic bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer: a single center randomized controlled trial/A. Del Rosso, G. Pace, S. Masciovecchio, P. Saldutto [et al.]/Int J Urol. — 2013. — Vol. 20. — P. 399-403.

47. Demir D.O. Effect of Re-TUR time on recurrence and progression in high-risk non-muscle-invasive bladder cancer/D.O. Demir, O.G. Doluoglu, A.K. Yildiz, T. Kacan [et al.]/Cir Cir. — 2022. — Vol. 90 (S2). — P. 6-12.

48. Di Y. En-bloc transurethral resection vs. conventional transurethral resection for primary non-muscle invasive bladder cancer: A meta-analysis/Y. Di, H. Li, C. He, H. Peng//Actas Urol Esp (Engl Ed). — 2023. — Vol. 47. — № 5. — P. 309-316.

49. Divrik R.T. Impact of routine second transurethral resection on the long-term outcome of patients with newly diagnosed pT1 urothelial carcinoma with respect to recurrence, progression rate, and disease-specific survival: a prospective randomised clinical trial/R.T. Divrik, A.F. Sahin, U. Yildirim, M. Altok [et al.]/Eur Urol. — 2010. — Vol. 58. — P. 185-190.

50. Divrik T. Is a Second Transurethral Resection Necessary for Newly Diagnosed pT1 Bladder Cancer?/T. Divrik, U. Yildirim, A.S. Eroğlu, F. Zorlu [et al.]/J. Urol. — 2006. — Vol. 175. — P. 1258-1261.

51. Djug H. Adjuvant Intravesical Chemotherapy Versus Immunotherapy for All Risk Groups of Patients With Non-muscle Invasive Bladder Cancer/H. Djug, S. Hasukic, S. Jagodic, D. Ivanic//Med Arch. — 2023. — Vol. 77. — № 6. — P. 460-464.

52. Dobruch J. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions/J. Dobruch, M. Oszczudowski//Medicina (Kaunas). — 2021. — Vol. 57. — № 8. — P. 749.

53. Doğantekin E. Can immediate second resection be an alternative to standardized second transurethral resection of bladder tumors?/E. Doğantekin, C.

Girgin, S.N. Görgel, H. Soylemez [et al.]//Kaohsiung J Med Sci. — 2016. — Vol. 32. — № 3. — P. 147-151.

54. Dyrskjët L. Bladder cancer/L. Dyrskjët, D.E. Hansel, J.A. Efstathiou, M.A. Knowles [et al.]//Nat Rev Dis Primers. — 2023. — Vol. 9. — № 1. — P.58.

55. Faba O.R. Salvage Therapies for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Who Will Respond to Bacillus Calmette-Guerin? Predictors and Nomograms/O.R. Faba, F. Pisano, W. Krajewski, A. Breda [et al.]//Urol Clin North Am. — 2020. — Vol. 47. — № 1. — P. 5-13.

56. Feifer A. Contemporary cost analysis of single instillation of mitomycin after transurethral resection of bladder tumor in a universal health care system/A. Feifer, X. Xie, J.M. Brophy, R. Segal [et al.]//Urology. — 2010. — Vol. 76. — № 3. — P. 652-656.

57. Fernández M.I. Epidemiology, prevention, screening, diagnosis, and evaluation: update of the ICUD-SIU joint consultation on bladder cancer/M.I. Fernández, M. Brausi, P.E. Clark, M.S. Cookson [et al.]//World J Urol. — 2019. — Vol. 37. — № 1. — P. 3-13.

58. Flaig T.W. NCCN GuidelinesB Insights: Bladder Cancer, Version 2.2022/T.W. Flaig, P.E. Spiess, M. Abern, N. Agarwal [et al.]//J Natl Compr Canc Netw. — 2022. — Vol. 20. — № 8. — P. 866-878.

59. Fritsche H.M. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: a prospective clinical study/H.M. Fritsche, W. Otto, F. Eder, F. Hofstadter [et al.]//J Endourol. — 2011. — Vol. 25. — P. 1599-1603.

60. Fukuhara H. Real-world experience with 5-aminolevulinic acid for photodynamic diagnosis of bladder cancer (2nd report): Reduced bladder recurrence after PDD-TURBT/H. Fukuhara, S. Yamamoto, H.W. Lai, T. Karashima [et al.]//Photodiagnosis Photodyn Ther. — 2022. — Vol. 38. — P. 102757.

61. Gendy R. Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series/R. Gendy, W. Delprado, P. Brenner, A. Brooks [et al.]//BJU Int. — 2016. — Vol. 117 (S4). — P. 54-59.

62. Gofrit O.N. Mixed high and low grade bladder tumors — are they clinically high or low grade tumors?/O.N. Gofrit, G. Pizov, A. Shapiro, M. Duvdevani [et al.]// J. Urol. — 2013. — № 5. — P. 1693-1696.

63. Gontero P. A Restaging Transurethral Resection of the Bladder Is Always Necessary for High-grade T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Con/P. Gontero, S. Livoti, F. Soria//Eur Urol Focus. — 2023. — Vol. 9. — № 4. P. 559-560.

64. Grimm M-O. Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: A long-term observational study/M-O. Grimm, R. Ackermann, T.A. Vogeli//J Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 433-437.

65. Hagimoto H. Comparison between 5-aminolevulinic acid photodynamic diagnosis and narrow-band imaging for bladder cancer detection/H. Hagimoto, N. Makita, Y. Mine, H. Kokubun [et al.]//BMC Urol. — 2021. — Vol. 21. — № 1. — P. 180.

66. Hayashida Y. A pilot study to assess the safety and usefulness of combined transurethral endoscopic mucosal resection and en-bloc resection for non-muscle invasive bladder cancer/Y. Hayashida, Y. Miyata, T. Matsuo, K. Ohba [et al.]//BMC Urol. — 2019. — Vol. 19. — № 1. — P. 56.

67. Heer R. Photodynamic versus white-light-guided resection of first-diagnosis non-muscle-invasive bladder cancer: PHOTO RCT/R. Heer, R. Lewis, A. Duncan, S. Penegar [et al.]//Health Technol Assess. — 2022. — Vol. 26. — № 40. — P. 1-144.

68. Hensley P.J. Contemporary Staging for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Accuracy and Limitations/P.J. Hensley, V. Panebianco, E. Pietzak, A. Kutikov [et al.]//Eur Urol Oncol. — 2022. — Vol. 5. — № 4. — P. 403-411.

69. Hermes B. Visualization of the basement membrane zone of the bladder by optical coherence tomography: feasibility of noninvasive evaluation of tumor invasion/B. Hermes, F. Spoler, A. Naami, J. Bornemann [et al.]//Urology. — 2008. — Vol. 72. — P. 677-681.

70. Herr H.W. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer/H.W. Herr, M.S. Donat//BJU Int. — 2006. — Vol. 97. — P. 1194-1198.

71. Herr H.W. Quality control in transurethral resection of bladder tumors/H.W. Herr, M.S. Donat//BJU Int. — 2008. — Vol. 102. — P. 1242-1246.

72. Hu Z. Measuring the dimension of invasive component in pT1 urothelial carcinoma in transurethral resection specimens can predict time to recurrence/Z. Hu, K. Mudaliar, M.L. Quek//Ann. Diagn. Pathol. — 2013. — № 20. — P. 49-52.

73. Huang J. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in bladder cancer patients: A systematic review and meta-analysis/J. Huang, X. Ma, L. Zhang, H. Jia [et al.]//Mol Clin Oncol. — 2018. — Vol. 8. — № 4. — P. 609-612.

74. Islas-Garcia J.J. Surgical technique for en bloc transurethral resection of bladder tumour with a Hybrid Knife(®)/J.J. Islas-Garcia, J.G. Campos-Salcedo, B.I. Lopez-Benjume, J.J. Torres-Gomez [et al.]//Actas Urol Esp. — 2016. — Vol. 40. — № 4. — P. 263-267.

75. Jin H. Efficacy of Raman spectroscopy in the diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis/H. Jin, T. Lin, P. Han, Y. Yao [et al.]//Medicine (Baltimore). — 2019. — Vol. 98. — № 47. — P. e18066.

76. Jocham D. Photodynamic diagnosis in urology: Stateoftheart/D. Jocham, H. Stepp, R. Waidelich//Eur Urol. — 2008. — Vol. 53. — № 6. — P. 1138-1150.

77. Kausch I. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies/I. Kausch, M. Sommerauer, F. Montorsi, A. Stenzl [et al.]//Eur. Urol. — 2010. — Vol. 57. — № 4. — P. 595-606.

78. Kawada T. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode/T. Kawada, K.

Ebihara, T. Suzuki, K. Imai [et al.]//J. Urol. — 1997. — Vol. 157. — № 6. — P.2225-2226.

79. Khaled D. Therapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Novel Intravesical Agents/D. Khaled, J. Taylor, J. Salvage Holzbeierlein//Urol Clin North Am. — 2020. — Vol. 47. — № 1. — P. 119-128.

80. Kikuchi E. Bacillus Calmette-Guerin-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: Its definition and future therapeutic strategies/E. Kikuchi, N. Hayakawa, K. Fukumoto, K. Shigeta [et al.]//Int J Urol. — 2020. — Vol. 27. — № 2. — P. 108-116.

81. Kikuchi E. Cancer Registration Committee of the Japanese Urological Association. Clinical outcome of tumor recurrence for Ta, T1 non-muscle invasive bladder cancer from the data on registered bladder cancer patients in Japan: 1999-2001 report from the Japanese Urological Association/E. Kikuchi, H. Fujimoto, Y. Mizutani, E. Okajima [et al.]//Int . J. Urol. — 2009. — Vol. 16. — № 3. — P.279-286.

82. Kim D.K. Diagnostic accuracy of Raman spectroscopy for the diagnosis of bladder cancer: A systematic review and meta-analysis/D.K. Kim, Y.H. Kim, H.Y. Lee, S. Lee [et al.]//J Cancer Res Ther. — 2021. — Vol. 17. — № 2. — P. 426-433.

83. Kim W. Value of immediate second resection of the tumor bed to improve the effectiveness of transurethral resection of bladder tumor/W. Kim, C. Song, S. Park, J. Kim [et al.]//J Endourol. — 2012. — Vol. 26. — P. 1059-1064.

84. Kobatake K. Advantage of transurethral resection with narrow band imaging for non-muscle invasive bladder cancer/K. Kobatake, K. Mita, S. Ohara, M. Kato//Oncol Lett. — 2015. — Vol. 10. — № 2. — P. 1097-1102.

85. Kobayashi K. Bladder cancer prospective cohort study on high-risk non-muscle invasive bladder cancer after photodynamic diagnosis-assisted transurethral resection of the bladder tumor (BRIGHT study)/K. Kobayashi, H.

Matsuyama, T. Kawai, A. Ikeda [et al.]//Int J Urol. — 2022. — Vol. 29. — № 7. — P. 632-638.

86. Koljenovic S. Tissue characterization using high wave number Raman spectroscopy/S. Koljenovic, T.C. Bakker Schut, R. Wolthuis, B. de Jong [et al.]//J Biomed Opt. — 2005. — Vol. 10. — P. 031116.

87. Koti M. A Step Closer to Predicting Progression After Bacillus Calmette-Guerin Immunotherapy in High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer/M. Koti M, D. Robert Siemens//Eur Urol. — 2023. — Vol. 84. — № 5. — P. 447-448.

88. Krafft C. Raman Spectroscopic Imaging of Human Bladder Resectates towards Intraoperative Cancer Assessment/C. Krafft, J. Popp, P. Bronsert, A. Miernik//Cancers (Basel). — 2023. — Vol. 15. — № 7. — P. 2162.

89. Krajewski W. Systematic review and meta—analysis on bipolar versus monopolar transurethral resection of bladder tumors/W. Krajewski, L. Nowak, M. Moschini, A. Mari [et al.]//Transl Androl Urol. — 2021. — Vol. 10. — № 1. — P. 37-48.

90. Kramer M.W. Current evidence of transurethral en bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer/M.W. Kramer, V. Altieri, R. Hurle, L. Lusuardi [et al.]//Eur Urol Focus. — 2017. — Vol. 3. — P. 567-576.

91. Kramer M.W. Transurethral en bloc resection of non-muscle invasive bladder cancer. What is the state of the art?/M.W. Kramer, M. Wolters, I.F. Abdelkawi, A.S. Merseburger [et al.]//Urologe A. — 2012. — Vol. 51. — № 6. — P. 798-804.

92. Ku J.H. Risk stratification and management of non-muscle-invasive bladder cancer: A physician survey in six Asia-Pacific territories/J.H. Ku, L.S. Lee, T.P. Lin, E. Kikuchi [et al.]//Int J Urol. — 2024. — Vol. 31. — № 1. — P. 64-71.

93. Kubrak T. Advances in Management of Bladder Cancer-The Role of Photodynamic Therapy/T. Kubrak, M. Karakuła, M. Czop, A. Kawczyk-Krupka [et al.]//Molecules. — 2022. — Vol. 27. — № 3. — P. 731.

94. Kukreja J.B. Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Side-by-Side Guideline Comparison/J.B. Kukreja//Eur Urol Focus. — 2023. — Vol. 9. — № 6. — P. 954-956.

95. Kulkarni G.S. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer/G.S. Kulkarni, O.W. Hakenberg, J.E. Gschwend, G. Thalmann [et al.]//Eur Urol. — 2010. — Vol. 57. — P. 60-70.

96. Kurabayashi A. Photodynamic Diagnosis and Therapy in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer/A. Kurabayashi, H. Fukuhara, K. Furihata, W. Iwashita [et al.]//Cancers (Basel). — 2024. — Vol. 16. — № 13. — P. 2299.

97. Lamm D. Defining progression in nonmuscle invasive bladder cancer: it is time for a new, standard definition/D. Lamm, R. Persad, M. Brausi, R. Buckley [et al.]//J Urol. — 2014. — Vol. 191. — P. 20-27.

98. Lee S. Early-stage diagnosis of bladder cancer using surface-enhanced Raman spectroscopy combined with machine learning algorithms in a rat model/S. Lee, M. Jue, K. Lee, B. Paulson [et al.]//Biosens Bioelectron. — 2024. — Vol. 246. — P. 115915.

99. Lenfant L. First-line Intravesical Chemotherapy for Non-muscle-invasive Bladder Cancer: Chimera or "Ne Plus Ultra"?/L. Lenfant, U. Pinar, M. Roupert, T. Seisen//Eur Urol. — 2023. — Vol. 84. — № 1. — P. 1-3.

100. Lenis A.T. Bladder Cancer: A Review/A.T. Lenis, P.M. Lec, K. Chamie, M.D. Mshs//JAMA. — 2020. — Vol. 324. — № 19. — P. 1980-1991.

101. Lerner S.P. Optical coherence tomography as an adjunct to white light cystoscopy for intravesical real-time imaging and staging of bladder cancer/S.P. Lerner, A.C. Goh, N.J. Tresser, S.S. Shen//Urology. — 2008. — Vol. 72. — P. 133-137.

102. Li D.X. Efficiency of transurethral en-bloc resection vs. conventional transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: An umbrella

review/D.X. Li, Q.X. Yu, R.C. Wu, J. Wang [et al.]//Cancer Med. — 2024. — Vol. 13. — № 11. — P. e7323.

103. Li H. Analysis of Risk Factors for Recurrence after Transurethral Resection of Bladder Tumor in Patients with Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: 2-Year Follow-Up Outcomes/H. Li, L. Wang, H. Li, P. Zhang [et al.]//Oncology. — 2024. — Vol. 102. — № 4. — P. 337-342.

104. Li K. Prediction for recurrent non-muscle invasive bladder cancer/K. Li, A. Raveendran, G. Xie, Y. Zhang [et al.]//Cancer Biomark. — 2023. — Vol. 38. — № 3. — P. 275-285.

105. Li Y. Intravesical combination therapies for non-muscle invasive bladder cancer: Recent advances and future directions/Y. Li, S.F. Youssef, A.B. Buanz//Eur J Pharmacol. — 2022. — Vol. 926. — P. 175024.

106. Lichtbroun B. A Restaging Transurethral Resection of Bladder Tumor Is Always Necessary For High-grade T1 Non-muscle-invasive Bladder Cancer/B. Lichtbroun, A. Srivastava, S. Ghodoussipour//Eur Urol Focus. — 2023. — Vol. 9. — № 4. — P. 557558.

107. Lingley-Papadopoulos C.A. Computer recognition of cancer in the urinary bladder using optical coherence tomography and texture analysis/C.A. Lingley-Papadopoulos, M.H. Loew, M.J. Manyak, J.M. Zara//J Biomed Opt. — 2008. — Vol. 13. — P. 024003.

108. Liu H. 2-micrometer continuous wave laser treatment for multiple non-muscle-invasive bladder cancer with intravesical instillation of epirubicin/H. Liu, S. Xue, Y. Ruan, X. Sun [et al.]//Laser Surg Med. — 2011. — Vol. 43. — P. 15-20.

109. Lopez-Beltran A. Advances in diagnosis and treatment of bladder cancer/A. Lopez-Beltran, M.S. Cookson, B.J. Guercio, L. Cheng//BMJ. — 2024. — Vol. 384. — P. e076743.

110. Lorient Y. Immunotherapies in non-muscle invasive bladder cancer: immunotherapies and NMIBC/Y. Lorient, M. Roupret//Bull Cancer. — 2020. — Vol. 107 (5S). — P. S49-S55.

111. Mamoulakis C. Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials/C. Mamoulakis, D.T. Ubbink, J.J. de la Rosette//*Eur Urol.* — 2009. — Vol. 56. — P. 798.

112. Mariappan P. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience/P. Mariappan, A. Zachou, K.M. Grigor//*Eur Urol.* — 2010. — Vol. 5. — P. 843-849.

113. Matsumoto K.I. Risk of subsequent tumour recurrence and stage progression in bacilli Calmette-Guérin relapsing non-muscle-invasive bladder cancer/K.I. Matsumoto//*BJU Int.* — 2012. — Vol. 110. — № 11. — P.508-513.

114. Maurice M.J. Endoscopic snare resection of bladder tumors: evaluation of an alternative technique for bladder tumor resection/M.J. Maurice, G.J. Vricella, G. MacLennan, P. Buehner [et al.]/*J Endourol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 614-617.

115. Miyake M. Recent advancements in the diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: Evidence update of surgical concept, risk stratification, and BCG-treated disease/M. Miyake, N. Nishimura, T. Fujii, K. Fujimoto//*Int J Urol.* — 2023. — Vol. 30. — № 11. — P. 944-957.

116. Muto G. Thulium: yttrium-aluminum-garnet laser for en bloc resection of bladder cancer: clinical and histopathologic advantages/G. Muto//*J. Urology.* — 2014. — Vol. 83. — P.851-855.

117. Nagele U. Waterjet hydrodissection: first experiences and short-term outcomes of a novel approach to bladder tumor resection/U. Nagele, M. Kugler, A. Nicklas, A.S. Merseburger [et al.]/*World J Urol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 423-427.

118. Naselli A. En bloc transurethral resection of bladder lesions: a trick to retrieve specimens up to 4.5 cm/A. Naselli, C. Introini, F. Germinale, B. Spina [et al.]/*BJU Int.* — 2012. — Vol. 109. — P. 960-963.

119. Naselli A. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence/A. Naselli, C. Intorini, L. Timossi, B.Spina [et al.]//*Eur Urol.* — 2012. — Vol. 61. — P. 908-913.

120. Oude Elferink P. Blue-light cystoscopy in the evaluation of non-muscle-invasive bladder cancer/P. Oude Elferink//*Ther Adv. Urol.* — 2014. — Vol. 6. — № 1. — P.25-33.

121. Palou J. Recurrence at three months and high—grade recurrence as prognostic factor of progression in multivariate analysis of T1G2 bladder tumors/J. Palou, F. Rodríguez-Rubio, F. Millán, F. Algaba [et al.]//*Urology.* — 2009. — Vol. 73. — № 6. — P.1313-1317.

122. Palou-Redorta J. Retrospective study of various conservative treatment options with bacille Calmette-Guerin in bladder urothelial carcinoma T1G3: Maintenance therapy/J. Palou-Redorta, E. Solsona, J. Angulo, J.M. Fernandez [et al.]//*Actas Urol Esp.* — 2016. — Vol. 40. — № 6. — P. 370-377.

123. Pecoraro M. Overview of VI-RADS in Bladder Cancer/M. Pecoraro, M. Takeuchi, H.A. Vargas, V.F. Muglia [et al.]//*AJR Am J Roentgenol.* — 2020. — Vol. 214. — № 6. — P. 1259-1268.

124. Pisano F. Risk factors for residual disease at re-TUR in a large cohort of T1G3 patients/F. Pisano, P. Gontero, R. Sylvester, S. Joniau [et al.]//*Actas Urol Esp (Engl Ed).* — 2021. — Vol. 45. — № 6. — P. 473-478.

125. Pisano F. Updates on intravesical therapy/F. Pisano, H. Vila Reyes, A. Breda, J. Palou//*Curr Opin Urol.* — 2019. — Vol. 29. — № 6. — P. 649-655.

126. Pu X.Y. Use of bipolar energy for transurethral resection of superficial bladder tumors: long-term results/X.Y. Pu, H.P. Wang, Y.L. Wu, X.H. Wang//*J Endourol.* — 2008. — Vol. 22. — № 3. — P. 545-549.

127. Rao A.R. Spectroscopic view of life and work of the Nobel Laureate Sir C. V. Raman/A.R. Rao, V. Hanchanale, P. Javle, O. Karim [et al.]//*J Endourol.* — 2007. — Vol. 21. — P. 8-11.

128. Reis L.O. Non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC): boiling arena and promissory future/L.O. Reis//World J Urol. — 2019. — Vol. 37. — № 10. — P. 1999-2000.

129. Rimmelink M.J. Advanced optical imaging techniques for bladder cancer detection and diagnosis: a systematic review/M.J. Rimmelink, Y. Rip, J.A. Nieuwenhuijzen, J.C.F. Ket [et al.]//BJU Int. — 2024. — Vol. 134. — № 6. — 890-905.

130. Renninger M. The prognostic impact of hexaminolevulinate-based bladder tumor resection in patients with primary non-muscle invasive bladder cancer treated with radical cystectomy/M. Renninger, O. Fahmy, T. Schubert, M.A. Schmid [et al.]//World J Urol. — 2019. — Vol. 38. — № 2. — P. 397-406.

131. Richterstetter M. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer/M. Richterstetter, B. Wullich, K. Amann, L. Haeberle [et al.]//BJU Int. — 2012. — Vol. 110. — P. 76-79.

132. Roupret M. Prognostic interest to discriminate muscularis mucosae invasion (T1a vs. T1b) in non-muscle-invasive bladder carcinomas: results from a French national multicentre study with a central pathology review/M. Roupret, T. Seisen, E. Comperat, S. Larre [et al.]//J Urol. — 2013. — Vol. 189. — P. 2069-2076.

133. Sanguedolce F. Non-Muscle Invasive Bladder Cancer with Variant Histology: Biological Features and Clinical Implications/F. Sanguedolce, B. Call, V. Mancini, M. Zanelli [et al.]//Oncology. — 2021. — Vol. 99. — № 6. — P. 345-358.

134. Sari Motlagh R. Bladder-preserving strategies for Bacillus Calmette-Guerin unresponsive non-muscle invasive bladder cancer; where are we and what will be expected?/R. Sari Motlagh, B. Pradere, K. Mori, N. Miura [et al.]//Curr Opin Urol. — 2020. — Vol. 30. — № 4. — P. 584-593.

135. Schraml J. Current concept of transurethral resection of bladder cancer (TURB): from re-TURB to en-bloc resection/J. Schraml, J. Do Carmo Silva, M. Babjuk//Curr Opin Urol. — 2018. — Vol. 28. — P. 591-597.

136. Schwaibold H.E. The value of a second transurethral resection for T1 bladder cancer/H.E. Schwaibold, S. Sivalingam, F. May R. Hartung//BJU Int. — 2006. — Vol. 97. — P. 1199-1201.

137. Shen P. Effects of fluorescent light—guided transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis/P. Shen, J. Yang, W. Wei, Y. Li [et al.]/BJU Int. — 2012. — Vol. 110. — № 6. — Pt. B. — P. 209-215.

138. Shindo T. Clinical significance of definite muscle layer in TUR specimen for evaluating progression rate in T1G3 bladder cancer: multicenter retrospective study by the Sapporo Medical University Urologic Oncology Consortium (SUOC)/T. Shindo, N. Masumori, H. Kitamura, T. Tanaka [et al.]/World J Urol. — 2014. — Vol. 32. — № 5. — P. 1281-1285.

139. Siegel R. Cancer statistics/R. Siegel, D. Naishadham, A. Jemal//CA Cancer J Clin. — 2013. — Vol. 63. — № 1. — P. 11-30.

140. Sievert K.D. Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs?/K.D. Sievert, B. Amend, U. Nagele, D. Schilling [et al.]/World J Urol. — 2009. — Vol. 27. — № 3. — P. 295-300.

141. Slovacek H. Approaches to Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer/H. Slovacek, J. Zhuo, J.M. Taylor//Curr Oncol Rep. — 2021. — Vol. 23. — № 9. — P. 105.

142. Martov A.G. Smiths' Textbook of Endourology/A.G. Martov, D.V. Ergakov, N.A. Baykov, Z. Okhunov [et al.]: ed. A.D. Smith, G. Preminger, G.H. Badlani, L.R. Kavoussi. — Wiley Blackwell, 2019. — 2112 p.

143. Soorojebally Y. Photodynamic cystoscopy for bladder cancer diagnosis and for NMIBC follow-up: An overview of systematic reviews and meta-

analyses/Y. Soorojebally, Y. Neuzillet, T. Leuret, Y. Allory [et al.]//Prog Urol. — 2023. — Vol. 33. — № 6. — P. 307-318.

144. Sugihara T. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison/T. Sugihara, H. Yasunaga, H. Horiguchi, H. Matsui [et al.]//J Urol. — 2014. — Vol. 192. № 5. — P. 1355-1359.

145. Sung H.H. Phase II multi-center trial of optical coherence tomography as an adjunct to white light cystoscopy for intravesical real time imaging and staging of bladder cancer/H.H. Sung, D.S. Scherr, J. Slaton, H. Liu [et al.]//Urol Oncol. — 2021. — Vol. 39. — № 7. — P. 434.e23-434.e29.

146. Tang Y. Initial Results of First In Vivo Imaging of Bladder Lesions Using a High-Resolution Confocal Microendoscope/Y. Tang, A. Kortum, I. Vohra, R.A. Schwarz [et al.]//J Endourol. — 2021. — Vol. 35. — № 8. — P. 1190-1197.

147. Tatsugami K. Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer/K. Tatsugami, K. Kuroiwa, T. Kamoto, H. Nishiyama [et al.]//J Endourol. — 2010. — Vol. 24. — P. 1807-1811.

148. Taylor J. Update on the guideline of guidelines: non-muscle-invasive bladder cancer/J. Taylor, E. Becher, G.D. Steinberg//BJU Int. — 2020. — Vol. 125. — № 2. — P. 197-205.

149. Teng J.F. Holmium laser versus conventional transurethral resection of the bladder tumor/J.F. Teng, K. Wang, L. Yin, F. Qu [et al.]//Chin Med J (Engl). — 2013. — Vol. 126. — № 9. — P. 1761-1765.

150. Teoh J.Y. Recurrence mechanisms of non-muscle-invasive bladder cancer — a clinical perspective/J.Y. Teoh, A.M. Kamat, P.C. Black, P. Grivas [et al.]//Nat Rev Urol. — 2022. — Vol. 19. — № 5. — P. 280-294.

151. Tokuyama N. Prediction of non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features/N. Tokuyama, A. Saito, R. Muraoka, S. Matsubara [et al.]//Mod Pathol. — 2022. — Vol. 35. — № 4. — P. 533-538.

152. Trelles Guzman C.R. Randomized clinical trial on the use of IMAGE1 S LIGHT (SPIES) vs. white light in the prevention of recurrence during transurethral resection of bladder tumors: Analysis after 12-month follow-up/C.R. Trelles Guzman, E. Linares Espinos, E. Rios Gonzalez, J.M. Alonso Dorrego [et al.]//Actas Urol Esp (Engl Ed). — 2024. — Vol. 48. — № 7. — P. 512-520.

153. Tjrkeri L. Immediate post-operative intravesical instillation of a single dose chemotherapy is not superior to continuous saline irrigation/L. Tjrkeri, N. Karyakal, G. Aslan, M. Akgjl [et al.]//Actas Urol Esp (Engl Ed). — 2022. — Vol. 46. — № 8. — P. 464-472.

154. Upadhyay R. Does En-bloc transurethral resection of bladder tumor give a better yield in terms of presence of detrusor muscle in the biopsy specimen?/R. Upadhyay//Indian J. Urol. — 2012. — Vol. 28. — № 3. — P. 275-279.

155. Urological Chinese Oncology Group: expert consensus on intravesical therapy for non-muscle invasive bladder cancer (2021 edition). — Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 2021. — Vol. 43. — № 10. — P. 1027-1033.

156. Van Rhijn B.W. Recurrence and progression of disease in non-muscle-invasive bladder cancer: From epidemiology to treatment strategy/B.W. Van Rhijn, M. Burger, Y. Lotan, E. Solsona [et al.]//Eur Urol. — 2009. — Vol. 56. — P. 430-442.

157. Veeratterapillay R. Time to Turn on the Blue Lights: A Systematic Review and Meta-analysis of Photodynamic Diagnosis for Bladder Cancer/R. Veeratterapillay, P. Gravestock, A. Nambiar, A. Gupta [et al.]//Eur Urol Open Sci. — 2021. — Vol. 31. — P. 17-27.

158. Venkatramani V. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial/V. Venkatramani, A. Panda, R. Manojkumar, N.S. Kekre//J Urol. — 2013. — Vol. 191. — P. 1703.

159. Vianello A. Repeated white light transurethral resection of the bladder in nonmuscle-invasive urothelial bladder cancers: systematic review and meta-analysis/A. Vianello, E. Costantini, M. Del Zingaro, V. Bini [et al.]//J Endourol. — 2011. — Vol. 25. — P. 1703-1712.

160. Von Landenberg N. Rational follow-up of non-muscle invasive bladder cancer/N. von Landenberg, N. Benderska-S., E. Bismarck, K. Kernig [et al.]//Urologe A. — 2021. — Vol. 60. — № 11. — P. 1409-1415.

161. Wei Z.T. Transurethral partial cystectomy with a 2 micron laser in diagnosis and treatment for bladder submucosal lesions in adults/Z.T. Wei, Y. Yang, D.C. Sun, Y. Xu [et al.]//Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2012. — Vol. 50. — № 4. — P. 349-352.

162. Werntz R.P. Emerging therapies in the management of high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HRNMIBC)/R.P. Werntz, B. Adamic, G.D. Steinberg//World J Urol. — 2019. — Vol. 37. — № 10. — P. 2031-2040.

163. Wilby D. Bladder cancer: new TUR techniques/D. Wilby, K. Thomas, E. Ray, B. Chappell [et al.]//World J Urol. — 2009. — Vol. 27. — № 3. — P. 309-312.

164. Witjes J.A. Follow-up in non-muscle invasive bladder cancer: facts and future/J.A. Witjes//World J Urol. — 2021. — Vol. 39. — № 11. — P. 4047-4053.

165. Witjes J.A. Hexaminolevulinate-guided fluorescence cystoscopy in the diagnosis and follow-up of patients with non-muscle-invasive bladder cancer: review of the evidence and recommendations/J.A. Witjes//Eur. Urol. — 2010. — Vol. 57. — № 4. — P. 607-614.

166. Wolters M. Tm:YAG laser en bloc mucosectomy for accurate staging of primary bladder cancer: early experience/M. Wolters, M.W. Kramer, J.U. Becker, M. Christgen [et al.]//World J Urol. — 2011. — Vol. 29. — № 4. — P. 429-432.

167. Xie K. Bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized

controlled trials/K. Xie, D. Cao, Q. Wei, Z. Ren [et al.]/World J Urol. — 2021. — Vol. 39. — № 4. — P. 1177-1186.

168. Xishuang S. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic, and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle-invasive bladder cancer/S. Xishuang, Y. Deyong, C. Xiangyu, J. Tao [et al.]/J Endourol. — 2010. — Vol. 24. — P. 69-73.

169. Xu Z. Segmentation of the urothelium in optical coherence tomography images with dynamic contrast/Z. Xu, H. Zhu, H. Wang/J Biomed Opt. — 2021. — Vol. 26. — № 8. P. 086002.

170. Yang L. Research progress on the application of optical coherence tomography in the field of oncology/L. Yang, Y. Chen, S. Ling, J. Wang [et al.]/Front Oncol. — 2022. — Vol. 12. — P. 953934.

171. Zheng P. Comparative Analysis of the Efficacy of Transurethral Bipolar Plasma Needle Electrode and Ring Electrode in the Treatment of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer/P. Zheng, J. Zhang, Y. Zhu, X. Guan [et al.]/Comput Intell Neurosci. — 2022. — P. 6044676.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1. Анкета для оценки качества патологоанатомических макро- и микропрепаратов

Возможность пространственного расположения при подготовке материала к исследованию.				
Да (1 – балл)		Нет (0 – баллов)		
Оценка качества, целостности получаемого гистологического материала				
<i>Наличие мышечного слоя</i>				
Да (1 – балл)		Нет (0 – баллов)		
<i>Наличие возможности определения хирургического края</i>				
Да (1- балл)		Нет (0 – баллов)		
<i>Наличие покровного эпителия(уротелия) в исследуемом материале</i>				
Отсутствует (0 баллов)	Базальный (1 балл)	1 / 3 (2 балла)	2/3 (3 балла)	Целый (4 балла)
<i>Возможна ли достоверная оценка митотической активности (количество митозов) в исследуемом материале</i>				
Да (1 – балл)		Нет (0 – баллов)		