

**Общество с ограниченной ответственностью
«Лазерные технологии в медицине»
(119991, г. Москва, ул. Вавилова, д.38, ООО «Л.Т.М.»)**

**Эндоскопическое лазерное лечение
поверхностных опухолей мочевого пузыря с применением
лазерного хирургического комплекса «Лазурит»**

МОСКВА, 2011

Аннотация:

Технология основана на применении излучения лазерного хирургического комплекса «Лазурит» для лазерной коагуляции ложа удаленной опухоли после трансуретральной резекции при лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря в стадии T_a, T₁. Результаты лечения с применением заявленной технологии показывают, в сравнении с контрольной группой, снижение частоты рецидивов, уменьшение степени выраженности макрогематурии, уменьшение средней продолжительности койко-дня. Применение технологии с лазерной коагуляцией ложа удаленной опухоли в лечении пациентов, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря, эффективно и безопасно, что позволяет значительно уменьшить количество местных рецидивов, а также улучшить интраоперационный гемостаз и сократить сроки послеоперационной реабилитации пациентов.

Заявитель:

ООО «Лазерные технологии в медицине» (119991, г. Москва, ул. Вавилова, д. 38).

Уровень/масштаб использования:

урологические отделения лечебно-профилактических учреждений имеющих лицензию на соответствующий вид медицинской деятельности.

Медицинская технология предназначена для специалистов:

Врачей онкоурологов и урологов, прошедших специализацию по лазерной медицине.

Авторы медицинской технологии:

д.м.н., проф. О. В. Теодорович, д.м.н., проф. Н. Б. Забродина, к.м.н. С. А. Нарышкин, к.м.н., доц., Г. Г. Борисенко, Д. Г. Кочиев

Организация, на которую выдается разрешение на применение медицинской технологии:

Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница №1 открытого акционерного общества «Российские железные дороги»
НУЗ «Центральная клиническая больница №1 ОАО «РЖД»
125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 84.

СОДЕРЖАНИЕ РАЗДЕЛОВ ОПИСАНИЯ

| | |
|---|-----------|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| 1. ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ | 8 |
| 2. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ..... | 9 |
| 3. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ..... | 9 |
| 4. ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ | 12 |
| 5. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ..... | 32 |
| 6. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ..... | 34 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 40 |

Введение

По данным Американского онкологического общества, более 70 980 новых случаев диагностирования рака мочевого пузыря (РМП) было зафиксировано в 2010 году в США. Заболеваемость этой формой рака примерно в три раза выше у мужчин в сравнении с женщинами, и по оценкам один из 28 мужчин подвержен риску развития рака мочевого пузыря в течение жизни [1]. В период с 1995 по 2005 гг. прирост больных раком мочевого пузыря в России составил 58,6% [2].

Согласно современной клинической классификации рака мочевого пузыря, к поверхностным опухолям относятся опухоли, не выходящие за пределы слизистой оболочки: Tcis (карцинома in situ), Ta (неинвазивная папиллярная карцинома) и T1 (опухоль распространяющаяся на субэпителиальную соединительную ткань) (Рис. 1). Помимо глубины инвазии, большое значение в отношении прогноза эффективности лечения и продолжительности жизни имеет степень дифференцировки опухоли (G). Поверхностные опухоли мочевого пузыря, распространяющиеся только на субэпителиальную соединительную ткань или поражающие только поверхностные отделы мышечного слоя, составляют около 70%-80% от всех опухолей мочевого пузыря [3].

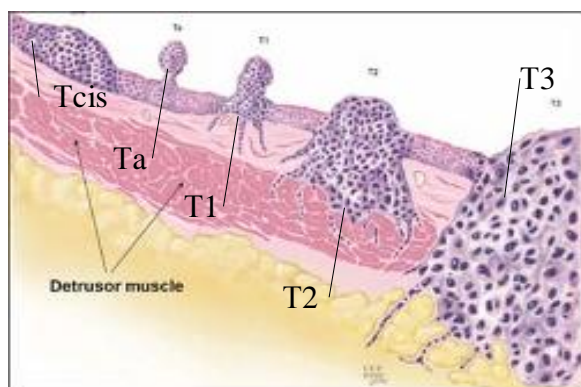


Рис. 1. Формы рака мочевого пузыря. Патологические стадии Tcis, Ta, и T1 представляют собой опухоли без инвазии в мышечный слой мочевого пузыря [5].

Папиллярная опухоль, ограниченная слизистым слоем, в соответствии с TNM – классификацией градируется как Ta. Опухоли, которые прорастают собственную пластинку слизистой оболочки, градируются как T1. Опухоли Ta и T1 могут быть объединены в одну группу - группу поверхностного (неинвазивного) рака мочевого пузыря. В эту группу включены также плоские опухоли высокой степени злокачественности, ограниченные слизистым слоем, классифицируемые как карцинома in situ (CIS).

Поверхностные формы рака мочевого пузыря (Рис. 1), обладают выраженной тенденцией к проявлению рецидивов. Пациенты с поверхностными опухолями мочевого пузыря классифицируются основываясь на прогностических данных, полученных при многофакторном анализе. Используя данный метод больные делятся на группы низкого, промежуточного и высокого риска [7, 8]. Группу высокого риска в отношении частоты рецидивов и возможного перехода в инвазивные стадии составляют больные с мультифокальным поражением мочевого пузыря, низкодифференцированными формами (G3), а также больные раком *in situ*. Так, при низкодифференцированном поверхностном раке мочевого пузыря рецидивы после проведенного лечения возникают у 80% больных, а почти у половины из них поверхностный рак переходит в инвазивные формы [9]. Рак *in situ* мочевого пузыря прогрессирует в инвазивные формы у 54% больных [10].

Европейская организация по исследованию и лечению рака (EORTC) разработала систему балльной оценки и таблицы риска рецидивирования и прогрессирования заболевания в каждом конкретном случае. Таблица предназначена как для краткосрочного, так и долгосрочного прогнозирования у пациентов с T_a и T₁ [11,12]. Система баллов основывается на шести наиболее важных клинических и морфологических признаках: число опухолей, размер опухоли, частота предшествующего рецидива, T-критерий, наличие сопутствующей CIS, степень дифференцировки опухоли. В нашей работе всем пациентам исследуемой и контрольной групп проводилась оценка риска рецидивирования по вышеуказанным таблицам.

Основными методами лечения поверхностного РМП являются трансуретральная резекция (ТУР), иммуно- и химиотерапия. Для уменьшения частоты рецидивов после ТУР применяют методы внутривезикулярной терапии с использованием цитостатиков и вакцины БЦЖ, но эти препараты обладают рядом серьезных побочных реакций: острые и хронические циститы, лихорадка, гранулемы, туберкулез, сепсис. На сегодняшний день всем больным после ТУР рекомендовано однократное непосредственно послеоперационное

внутрипузырное введение химиопрепарата, за исключением случаев, когда предполагается, что в ходе резекции произошла перфорация мочевого пузыря [11, 13]. ТУР является лечебно-диагностической операцией, т.к. позволяет уточнить степень инвазии, что может повлечь за собой изменение тактики лечения. Кроме того ТУР может быть применена как паллиативная лечебная манипуляция [14]. Показаниями к органосохраняющему хирургическому лечению методом ТУР и ТУР вапоризации у большинства больных с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря являются: наличие солитарного опухолевого узла небольших размеров, ограниченного стенкой мочевого пузыря, высокая степень дифференцировки, противопоказания для проведения цистэктомии, в связи с возрастом, наличием интеркуррентных заболеваний и отказом пациентов от органосохраняющей операции [15].

Трансуретральная резекция (ТУР), являясь на сегодняшний день «золотым» стандартом в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря, обладает рядом ограничений и недостатков, одним из которых является высокий показатель рецидивов заболевания (50÷70%) [18] вследствие оставшегося положительного края, имплантации опухолевых клеток, агрессивной природы опухоли.

Установлено, что трехмесячная частота рецидива является одним из главных прогностических факторов для T_a и T₁ опухолей мочевого пузыря [19]. Резидуальные опухоли после ТУР опухолей мочевого пузыря в стадии T_a, T₁ выявляются у 33—53% больных (уровень доказательности 1) [20].

Лазеры используются для абляции, коагуляции и/или резекции опухолей мочевого пузыря в зависимости от типа лазера и выходных параметров излучения. Перечень основных достоинств и недостатков применения лазерных методов в лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря представлен в Таблице 1.

Основным преимуществом применения лазеров в лечении опухолей мочевого пузыря в сравнении с ТУР является значительное (>3 раз) [17] сокращение частоты местных рецидивов.

Таблица 1.

Преимущества и недостатки лазерных методов при лечении опухолей мочевого пузыря [17].

| Преимущества | Недостатки |
|---|---|
| Уменьшение частоты локальных рецидивов | Неадекватность образцов ткани для гистологии |
| Улучшенный гемостаз и уменьшение болевого синдрома | Риск перфорации стенки мочевого пузыря и кишечника |
| Уменьшение необходимости катетеризации | Отсутствие контроля глубины проникновения излучения |
| Отсутствие стимуляции запирающего нерва | Необходимость обучения персонала и наличие опыта работы с лазерными установками |
| Использование физиологического раствора, вместо глицина (при монополярной резекции) | Дороговизна оборудования |

Преимуществом является и то, что при использовании лазерных методов болевые ощущения у пациентов снижены в сравнении с методами электрохирургии. По мнению некоторых авторов, это объясняется быстрым разрушением невральная ткани лазерным излучением, в отличие от электрорезекции, при которой электрический импульс распространяется вдоль нервных волокон. Потенциально, это дает возможность осуществления процедуры под местной анестезией в амбулаторных условиях. Кроме того воздействие лазерного излучения не приводит к возбуждению запирающего нерва, позволяя проводить полное воздействие на опухоли при такой локализации как боковая стенка мочевого пузыря. Применение лазерного излучения также позволяет выполнять абляцию опухолей других трудных локализаций – в дивертикулах мочевого пузыря и на передней стенке, где трансуретральная резекция технически невыполнима. За счет уменьшения кровопотери при применении лазеров в сравнении с методами диатермии, снижаются требования и к ирригации при проведении вмешательства. Становится возможным лечение пациентов при коагулопатии, пациентов принимающих антикоагулянты. Отсутствие гематурии в послеоперационном периоде в ряде случаев позволяет обходиться без катетеризации и установки промывной системы, что приводит к сокращению койко-дня. В отличие от монополярной электрорезекции, при-

менение лазерных технологий позволяет интраоперационно для ирригации использовать физиологический раствор вместо глицина или глюкозы [17].

Основным недостатком лазерных методов при лечении поверхностных опухолей мочевого пузыря является отсутствие гистологического материала, что делает невозможным определения степени инвазии. Проникновение излучения в ткани может вызвать трансмуральную коагуляцию стенки и привести к повреждению тканей тазовых органов, интимно прилежащих к мочевому пузырю, например кишечника в отсутствие повреждения самой стенки пузыря. Этот фактор необходимо учитывать при воздействии на более тонкие участки пузыря, в этих случаях для уменьшения риска перфорации вмешательства проводятся при ненаполненном пузыре. Частота таких осложнений относительно невысока. В серии вмешательств с использованием Nd:YAG лазера из более 2000 случаев частота перфораций составила не более 0,1% от общего количества случаев [21].

Возможности разных комбинаций органосохраняющего лечения рака мочевого пузыря изучены недостаточно. Мало публикаций об эффективности трансуретральной резекции в сочетании с лазерной вапоризацией и обработкой ложа опухоли при дистанционной коагуляции.

Целью исследования является разработка методики, позволяющей снизить количество рецидивов после хирургического лечения пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря.

Ниже приведено описание процедуры лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря при воздействии лазерного излучения в импульсно-периодическом режиме генерации на длине волны излучения 1064 нм как сочетанной процедуры после трансуретральной резекции.

1. Показания к использованию медицинской технологии

Использование данной медицинской технологии показано для лечения пациентов с опухолями мочевого пузыря в стадии T_a и T₁, при которых технически возможно выполнение трансуретральной резекции.

При определении показаний к данной медицинской технологии необходимо учитывать:

- диаметр основания опухоли
- локализацию новообразования
- диаметр просвета уретры
- наличие суправезикальной обструкции
- наличие данных за необластический процесс в верхних мочевых путях
- нарушения свертываемости крови
- возраст и общее состояние больного

2. Противопоказания к использованию медицинской технологии

Относительными противопоказаниями к применению являются:

1. непротяженная стриктура уретры;
2. доброкачественная гиперплазия предстательной железы с объемом более 100 см³ и выраженной деформацией простатического отдела уретры;
3. локализация новообразования в области передней стенки и дна мочевого пузыря.
4. общее тяжелое состояние пациента.

Абсолютные противопоказания:

1. острые гнойно-воспалительные заболевания мочеполовой системы;
2. протяженная стриктура уретры;
3. острое массивное кровотечение из опухоли;
4. крайне тяжелое состояние пациента.

3. Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

Вмешательство выполняется в условиях операционной и для его выполнения требуется:

1. Операционный стол, предназначенный для проведения эндоурологических вмешательств (производитель Dornier MedTech GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение ФС № 2006/304).
2. Комплекс универсальный анестезиологический (производитель «Дрегер

- Медикал АГ & Ко. КГаА», ФРГ). Регистрационное удостоверение ФС № 2002/882);
3. Столики процедурные передвижные (производитель – ООО «Медсталь-конструкция», г. Уфа, Россия). Регистрационное удостоверение № 29/16060701/2814-03);
 4. Оборудование эндоскопическое с принадлежностями для эндохирургических операций, включающее видеокамеру, осветитель, видеомонитор (производитель - Olympus Medical Systems Corp., Япония). Регистрационное удостоверение ФС № 2006/1737);
 5. Ультразвуковая установка, оснащенная набором датчиков (производитель - Dornier MedTech GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение ФС № 2006/304);
 6. Аппарат электрохирургический моно/биполярный (производитель - Olympus Medical Systems Corp., Япония). Регистрационное удостоверение ФС № 2006/1737);
 7. Лазерный хирургический комплекс «Лазурит» (производитель ООО «Лазерные технологии в медицине», г. Москва, Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/08698;
 8. Инструмент волоконный ИВ 0,6 с прямым выходом излучения, с диаметром кварцевой сердцевины 600 мкм (производитель ООО «Лазерные технологии в медицине», г. Москва, Россия). Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/09008;
 9. Цистоскоп: цистоскопический тубус, оптический obturator, механизм Альбарран с одним или двумя рабочими каналами, телескоп 4 мм 0°, 30°, 70°, 120° (производитель – «Olympus Winter & Ibe GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение – МЗ РФ №2002/780);
 10. Резектоскоп для монополярной/биполярной резекции: телескоп 4 мм 12° и 30°, наружный и внутренний тубусы, obturators (стандартный, оптический), рабочий элемент (активный или пассивный), высокочастотный кабель (монополярный и (или) биполярный), резекционные электроды, коа-

- гуляционные электроды, пассивный электрод с соединительным шнуром (для монополярной резекции) (производитель – «Olympus Winter & Ibe GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение – МЗ РФ №2002/780);
11. Щипцы для биопсии и эвакуатор резецированной ткани (производитель – «Olympus Winter & Ibe GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение – ФС № 2006/1493);
12. Набор для троакарной цистостомии (производитель – «Olympus Winter & Ibe GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение – ФС № 2005/293);
13. Катетер диаметром 6÷8 Ch и длиной 70 см при выполнении резекции устья мочеточника, либо при осуществлении вмешательства в непосредственной близости от последнего, для выполнения стентирования мочеточника и профилактики суправезикальной обструкции (производитель – «Olympus Winter & Ibe GmbH, ФРГ). Регистрационное удостоверение – МЗ РФ №2002/780);.

Лекарственное обеспечение:

1. Ирригационные растворы: 5% раствор глюкозы в пакетах по 1000мл (производитель – “B. Braun Melsungen AG”, ФРГ; регистрационный номер: № ЛС-001477), при монополярной резекции, 0,9 % раствор NaCl (хлорида натрия) в пакетах по 1000 мл (производитель – «Бакстер, Биеффе Медитал СА», Испания; регистрационный номер: № ПН011884/01) при биполярной резекции;
2. Антибактериальные препараты: цефалоспорины IV поколения, например цефотаксим (производитель – «Эльфа Лабораториз», Индия; регистрационный номер: № ЛСР-000048-260407); фторхинолоны IV поколения, например пefлоксацин (производитель – «ОАО Красфарма», Россия; регистрационный номер: № ЛСР-002513/07-310807);
3. Ангиопротекторы и гемостатики: раствор «Этамзилат» (производитель – «ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия; регистрационный номер: № ПН011884/01)
4. Рентгеноконтрастные препараты, как вариант «Урографин» раствор для

инъекций 760 мг/мл при выполнении стентирования мочеточника (производитель – «Байер Шеринг Фарма АГ», произведено Берлимед С.А., Испания; регистрационный номер: № ЛСР-008602/09).

4. Описание медицинской технологии

Симптомы рака мочевого пузыря

Трудность диагностики ранних форм рака мочевого пузыря (РМП) обусловлена бессимптомным течением заболевания и в связи с этим довольно поздним обращением к врачу. Одним из первых признаков болезни является гематурия. Степень кровотечения не отражает величины опухоли. Порой кровотечение из небольших опухолей может привести к гемотампонаде мочевого пузыря и последующему оперативному вмешательству. При начальной стадии заболевания кровотечение может быть однократным, а потом долго не повторяться, иногда годы. Если после обращения больного были выполнены внутривенная урография и ультразвуковое исследование мочевого пузыря, а опухоль не была выявлена, то это может привести к ошибочному диагнозу, что повлечет за собой длительное лечение больного по поводу мочекаменной болезни или “песка” в почках, гиперпластического или эрозивного цистита, простатита или доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Спустя определенное время такой пациент попадает к урологу с гемотампонадой мочевого пузыря или запущенными формами рака. Состояние больного не всегда соответствует распространенности опухолевого процесса. Больной с гематурией обязательно должен быть полностью обследован для исключения опухоли мочевого пузыря, желательно в условиях специализированного лечебного учреждения.

По мере увеличения стадии процесса и объема поражения могут присоединяются другие симптомы: частое болезненное, иногда затрудненное мочеиспускание, боли в нижних отделах живота, в промежности, в паховых областях и крестце. По мере развития заболевания уменьшается емкость мочевого пузыря, учащаются эпизоды кровотечений, что приводит к анемии и ухудшению общего самочувствия больного. При поражении шейки мочевого

пузыря и интрамуральных отделов мочеточников постепенно ухудшается функция почек, развивается хроническая почечная недостаточность, присоединяется мочевиная инфекция, что может привести к гибели больного без своевременного хирургического вмешательства.

С целью установления диагноза рак мочевого пузыря, оценки стадии поражения и распространенности онкологического процесса необходимо комплексное обследование, включающее объективный осмотр, пальпацию, лабораторные и инструментальные исследования.

Лабораторные исследования

Постановка диагноза требует проведения лабораторных исследований, которые в ряде случаев позволяют заподозрить и/или подтвердить рак мочевого пузыря:

1. Общий анализ мочи - при отсутствии активного кровотечения в осадке мочи зачастую обнаруживаются свежие эритроциты;
2. Бактериологический посев мочи – необходим для исключения инфекции мочевых путей;
3. Рутинным методом диагностики РМП является цитология мочи - исследование позволяющее в 40% случаев в осадке мочи выявить опухолевые клетки. Возможность выявления атипичных клеток затруднена при наличии сопутствующих процессов мочевых путей. Для исследования используют осадок мочи или промывные воды после цистоскопии. Чувствительность цитологии мочи возрастает при высоко злокачественных опухолях (G3 и carcinoma in situ). Однако для низкокодифференцированных опухолей (G1 и G2) информативность данного метода невысока.
4. Онкомаркеры - в настоящее время применяется ряд лабораторных тестов, позволяющих заподозрить рак мочевого пузыря на основании выявления в моче ряда веществ. Некоторые из маркеров уже нашли свое клиническое применение: тест на наличие специфического антигена ВТА (bladder tumor antigen) – чувствительность (достоверность) метода

67%. Достоинством теста ВТА служит его простота, возможность проведения в амбулаторных условиях, а также самым больным.

5. Биохимические исследования крови (мочевина, креатинин) – позволяет оценить функциональную способность почек.

Инструментальные исследования

Инструментальные исследования позволяют заподозрить и подтвердить диагноз РМП и определить, в большинстве случаев, стадию заболевания. На сегодняшний день в клинической практике распространены следующие инструментальные исследования:

1. Ультразвуковое исследование (УЗИ) – метод, обладающий большой информативностью и малой травматичностью, позволяет определить локализацию опухоли, ее размеры, структуру, особенности кровоснабжения, выявить признаки поражения мочеточников и оценить распространенность опухолевого процесса на окружающие органы. Используются как наружные методы диагностики, так и внутрисполостные. Точность исследования зависит от размеров опухоли и особенностей поражения стенки мочевого пузыря (поверхностный, инфильтративный рак, рак *in situ*). Чувствительность метода при определении стадии опухолевого процесса составляет при T1 - 80,6 %, при T2 - 91,2 %, при T3 и T4 - 93,3 %. Однако, при новообразовании размером менее 5 мм диагностируется лишь 38% опухолей [23]. Наиболее высока информативность диагностирования при трансректальном УЗИ – 94%. Чувствительность и специфичность метода трансректального сканирования для определения степени инвазии составляет для T1 89÷93%, а при инвазивных формах рака мочевого пузыря 92÷95%, Ультразвуковое сканирование также позволяет определить отдаленные метастазы (печень) и поражение тазовых лимфоузлов.
2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) – метод, обладающий наиболее высокой точностью стадирования рака мочевого пузыря. По данным разных авторов точность метода составляет от 72% до 96% [25, 26]. Высока

его диагностическая ценность и при выявлении метастазов в лимфотические узлы.

3. Компьютерная томография (КТ) на сегодняшний день является недостаточно информативным методом для определения степени инвазии опухоли мочевого пузыря. Его точность составляет 55-92% [26].
4. В последние годы для диагностики онкозаболеваний стали применять позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), функциональный метод визуализации, основанный на уникальных биохимических процессах, например, происходящих при метаболизме глюкозы в опухоли. ПЭТ имеет ограниченное значение при раке мочевого пузыря. Имея низкую чувствительность для диагностики первичной, высоко-дифференцированной опухоли мочевого пузыря, ПЭТ можно использовать (в сочетании с традиционными методами) для диагностики местно-распространенных стадий. Кроме того, ПЭТ полезна для выявления метастазов в л/узлах и отдаленных метастазов, а также для дифдиагноза между рецидивом и изменениями тканей после лучевой терапии [27].
5. Цистоскопия в сочетании с биопсией в настоящее время является основным и обязательным методом диагностики рака мочевого пузыря. Цистоскопия позволяет выявить опухоль мочевого пузыря на ранних стадиях заболевания. При осмотре определяют локализацию, количество, величину образований и характер их роста. Чаще выявляются ворсинчатые (растущие в просвет мочевого пузыря) и “стелющиеся” по стенке структуры. Оценить их строение и злокачественность только при осмотре не возможно, так как воспалительные процессы (хронический цистит), а также доброкачественные новообразования дают схожую картину изменений.
6. Рентгеновское исследование. Необходимость выполнения внутривенной урографии с нисходящей цистографией в последнее время оспаривается в связи с низкой диагностической ценностью при оценке новообразований мочевого пузыря.

7. Рентгенография грудной клетки, радиологическое исследование (остеоцинтиграфия) – применяются при подтверждении диагноза рак мочевого пузыря с целью определения метастатического поражения легких и костей скелета.

При решении вопроса о тактике лечения важно учитывать, что поверхностный РМП это болезнь всей слизистой. Данный тезис подтверждается многочисленными научными исследованиями, наличием многоочаговости опухолевого поражения и частого его рецидивирования. Лечение больных раком мочевого пузыря должно складываться не только из локального воздействия на опухоль при органосохраняющем хирургическом вмешательстве, но и на всю слизистую путем применения химио-, и иммунотерапии [18]. Однократное непосредственное введение химиопрепаратов после ТУР снижает количество рецидивов с 48,4% до 36,7% (уровень доказательности 1a) [28]. Несмотря на это частота рецидивирования поверхностных опухолей остается высокой. Например, в среднем у 15,4% пациентов после ТУР и адъювантной химиотерапии выявляются рецидивы (в том числе местные) при проведении первой контрольной цистоскопии [18]. Данный показатель колеблется от 6,7% до 27,4% для солитарных и множественных опухолей соответственно.

При лечении поверхностного РМП общепринятыми являются рекомендации Европейской и Российской ассоциаций урологов. При поверхностных опухолях выбирается органосохраняющая тактика - трансуретральная резекция мочевого пузыря (ТУР). Учитывая склонность поверхностных опухолей к рецидивам после ТУР, рекомендуется проведение адъювантной внутрипузырной химиотерапии. Европейская ассоциация урологов не исключает проведение повторной ТУР в качестве стандартного лечения поверхностного РМП.

Выбор методов лечения у больных поверхностным РМП основывается на группах риска. Выделяют три группы риска:

-низкий риск: единичные опухоли, TaG1, <3 см в диаметре.

-высокий риск: T1G3, множественные или рецидивные опухоли, CIS

-умеренный риск: все остальные опухоли: Ta и T1; G1 и G2; множественные опухоли, размером > 3,0 см в диаметре.

Выбор метода лечения в зависимости от группы риска

1. Больные низкого риска: Полное удаление всех опухолей (ТУР). Однократная инстилляционная цитостатика (митомицин С, эпирубицин или доксорубицин) в течение 6 часов после ТУР. Дополнительного лечения не проводят.

2. Больные умеренного риска: Полное удаление всех опухолей (ТУР). Повторная ТУР через 4-6 недель в случае неполной резекции опухолей (по выбору). Адьювантная внутрипузырная химиотерапия (по выбору), поддерживающее лечение не более 1 года либо адьювантная внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ (полная доза или редуцированная в случае осложнений) с поддерживающим лечением от 1 до 3 лет.

3. Больные высокого риска: Полное удаление всех опухолей (ТУР). Повторная ТУР через 4-6 недель (рекомендуется). Адьювантная внутрипузырная терапия вакциной БЦЖ (полная доза или редуцированная в случае осложнений) с поддерживающим лечением от 1 до 3 лет, или цистэктомия (как метод выбора или в случае неэффективности БЦЖ терапии).

Сочетанная трансуретральная резекция с лазерной коагуляцией ложа при опухолях мочевого пузыря

Методика выполнения сочетанной ТУР и лазерной коагуляции состоит из двух последовательных этапов:

- моно- или биполярная ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью;
- обработка ложа удалённой опухоли с окружающими тканями лазерным излучением (лазерная коагуляция).

ТУР - это основной метод хирургического лечения поверхностных опухолей мочевого пузыря и опухолей с инвазией в поверхностный мышечный слой (внутренняя половина). При этом ТУР одновременно является и

диагностической процедурой, так как позволяет установить гистологическую форму и степень инвазии опухоли.

Проведение ТУР предусматривает удаление опухоли в пределах здоровых тканей с обязательным морфологическим контролем краев резекции, в том числе дна резекционной раны. План резекции зависит от ширины основания опухоли. Небольшие опухоли, или крупные опухоли на тонком основании (на ножке) могут быть удалены единым блоком. При опухолях на широком основании электрорезекция выполняется в три этапа: резецируется экзофитная часть опухоли, затем основание с участком мышечного слоя, далее – слизистая по периферии ложа опухоли на ширину 5 мм. В случае планирования радикальной цистэктомии необходимо выполнить биопсию простатического отдела уретры. Стадия заболевания устанавливается после гистологического исследования на основании данных о глубине инвазии стенки мочевого пузыря (инвазия базальной мембраны и мышечного слоя).

Проведенные в последнее время исследования выявили непосредственную связь рака мочевого пузыря с курением, поэтому отказ от курения является необходимой профилактической мерой для предупреждения разных онкологических заболеваний, в том числе и рака мочевого пузыря.

Монополярная ТУР.

Традиционная ТУР представляет собой типичный пример радиочастотной электрохирургии, с диатермическими установками, работающими на частоте выше 100 кГц. Токи высокой частоты при прохождении через организм не индуцируют возбуждение мышечных волокон и нервных окончаний, поскольку не приводят к электролизу в их клетках. Пациент является частью закрытой электрической цепи. Энергия генератора проходит через стенку мочевого пузыря на пассивный электрод, крепящийся обычно на проксимальную часть бедра пациента. Во избежание термических повреждений площадь поверхности пассивного электрода значительно большей, чем у активного.

В основе монополярной хирургии лежит резкое повышение сопротивления переменному электрическому току высокой частоты в месте соприкосновения активного электрода со стенкой мочевого пузыря. Данный процесс сопровождается трансформацией электрической энергии в тепловую, приводящей к резкому повышению температуры вне- и внутриклеточной жидкости более 100 °С. При этом образуется зона интенсивного кипения, разрушающая клетки - электрохирургический разрез ткани. Для предотвращения утечки тока, в качестве ирригантов (жидкость вводимая в мочевой пузырь) обычно используются несолевые растворы глюкозы или глицина.

Вне зависимости от типа используемого электрода (режущая петля или коагулирующий электрод) принцип монополярной электрохирургии остается неизменным. Меняется лишь уровень мощности электрогенератора в соответствии с площадью поверхности активного электрода.

Во время рассечения ткани проволочной петлей описанные выше физические эффекты происходят на очень ограниченном объеме ткани: зона кипения, где разрушается ткань, чуть больше сечения петли, при этом зона коагуляции составляет 0,1-0,5 мм. При применении выпаривающих электродов в режиме вапоризации образуется зона интенсивного кипения, разрушающая клетки на глубину 3-4 мм, а на 1-3 мм подлежащую ткань.

Биполярная ТУР:

Биполярная технология принципиально отличается от монополярной, так как энергия не направлена в толщину ткани. Это достигается специальной конструкцией резектоскопов либо на режущем электроде имеются две тщательно изолированные друг от друга петли (возвратный электрод и активный электрод), либо возвратным электродом является наружный тубус. В режиме резекции при прохождении высокочастотного тока между электродами происходит перевод проводящего солевого ирриганта в плазменное состояние, что приводит к разрушению молекулярных связей в клетках ткани.

Для остановки кровотечения во время биполярной ТУР используют режим коагуляции, характеризующийся меньшими мощностными характеристиками.

Для проведения трансуретральных операций необходим набор эндоскопических инструментов, включающий резектоскоп с набором электродов, осветитель со световодом, генератор высокочастотного электрического тока с кабелем, системы подачи и эвакуации ирригационной жидкости, видеосистема для визуализации операционного поля, операционный стол с электроприводом, а также множество других инструментов и приспособлений которые мы опишем далее.



А

Б

Рис. 2. Резектоскопы: А - типа Марбергер с «выпаривающей» петлёй фирмы «R. WOLF»; Б - биполярный резектоскоп фирмы «ACMI»

Основным рабочим элементом для выполнения трансуретральных операций является резектоскоп. Мы имеем опыт работы с монополярными и биполярными инструментами ведущих фирм-производителей «OLYMPUS», «R. WOLF», «K. STORZ» и «ACMI» (как с постоянной ирригацией (типа Iglesias), так и с переменной) (Рис. 2).

Любой резектоскоп состоит из резекционного тубуса (внутреннего) с изолированным (непроводящим) керамическим концом, obtуратора, рабочего элемента, в который вставляются различные электроды и телескопы. Также имеется еще один дополнительный ирригационный (наружный) тубус, по которому ирригационная жидкость эвакуируется из мочевого пузыря. Размеры используемых нами резектоскопов по шкале Шаррьера составляют 24÷27 Ch.

Для переноса света и визуализации зоны операции мы использовали телескопы типа «Hopkins II» с углом наблюдения от 12 до 30 градусов, позволяющими четко рассмотреть все необходимые детали операционного поля. Устройством, передающим высокочастотный электрический ток к тканям, является рабочий электрод, дизайн и размер которого различен в зависимости от выбранного электрохирургического метода и поставленных задач.

Ирригация промывной жидкостью осуществлялась за счет разницы гидростатического давления, при этом имелась возможность изменять давление ирригационной жидкости при изменении высоты накопительного резервуара. Мы не повышали его выше 700 мм водного столба, для предотвращения развития пузырно-мочеточникового рефлюкса.

С целью профилактики тромбоэмболии, всем больным в день операции надевалось компрессионное белье.

Правильный выбор метода обезболивания при оперативном лечении больных раком мочевого пузыря имеет большое значение, особенно у пожилых и пациентов с расположением опухоли на боковых стенках в зоне иннервации запирающим нервом. Многие из наших пациентов имели сопутствующие заболевания и, соответственно, высокий риск развития послеоперационных осложнений, что требует применения у таких больных простых и безопасных способов анестезии. Спинальная анестезия занимает значительное место в оперативном лечении опухолей мочевого пузыря и имеет ряд преимуществ перед эндотрахеальным наркозом и внутривенной анестезией. Перед началом операции большинству больных проводили обезболивание методом спинномозговой анестезии. Пациентам, где участок резекции должен был проходить через зону, иннервируемую запирающим нервом, с целью профилактики перфорации мочевого пузыря вследствие синдрома запирающего нерва, проводился эндотрахеальный наркоз.

Операции проводились на операционном столе, позволяющем поднимать больного на различную высоту, приводить в движение ножной или головной конец. Кроме того, имелась дренажная система для эвакуации ис-

пользованной ирригационной жидкости. Больного укладывали на стол с разведёнными и согнутыми в тазобедренных и коленных суставах ногами, уложенными на специализированные подставки.

Методика биполярной ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью несколько отличалась от монополярной резекции. Так, первый срез осуществлялся при непосредственном контакте (прямой контакт) биполярной петли с резецируемой тканью. Это позволяло не только усилить ощущение контакта инструмента с тканью, но и улучшить гемостаз. Кроме того, отсутствие выраженной карбонизации подлежащих тканей давало возможность осуществлять биполярную ТУР медленным продвижением петли через ткань (небольшая скорость), что улучшало не только гемостаз, но и позволяло оценить глубину резекции.

Объем оперативного пособия при биполярной ТУР определяли в зависимости от формы роста опухоли. Небольшие опухоли, или крупные опухоли на тонком основании (на ножке) удалялись единым блоком. Экзофитная часть опухоли на широком основании резецировалась последовательно от верхушки к основанию. Вторым этапом в обоих случаях производилась резекция ложа с участком мышечного слоя. Третьим этапом резецировалась слизистая по периферии ложа опухоли на ширину 5 мм. Гистологический материал, полученный на каждом из этапов, отправляется на исследование в отдельных контейнерах.



Рис. 3. Цистоскопия. Опухоль расположена на левой боковой стенке мочевого пузыря.

После завершения резекции опухоли в пределах «здоровых тканей» осуществлялась эвакуация с помощью пассивной и активной аспирации (эвакуатор Элика). Выполнялась электрокоагуляция кровоточащих участков ложа удаленной опухоли и слизистой по контуру резекции. Резектоскоп извлекался и под эндоскопическим контролем вводился кате-

теризационный цистоскоп 17÷21 Fr для выполнения следующего этапа - этапа лазерной коагуляции.

Лазерная коагуляция ложа удаленной опухоли и окружающих тканей

В качестве источника излучения использован лазерный хирургический комплекс «Лазурит», технические характеристики которого приведены в Таблице 2. Комплекс предназначен для рассечения и коагуляции тканей при проведении эндоскопических и лапароскопических вмешательств.

Таблица 2.

Технические характеристики лазерного хирургического комплекса «Лазурит»

| Характеристики | | | |
|---|-----|------------------|----------------------|
| Конфигурация | | Литотриптор | Скальпель-коагулятор |
| Макс. средняя мощность, | Вт | 14 | 100 |
| Тип лазера | | Nd:YAP | Nd:YAG |
| Длина волны, | мкм | 0,54/1,08 | 1,06 |
| Длительность импульса | мкс | 1,0 | 300 |
| Макс, энергия импульса, | Дж | 0,140 | 1,0 |
| Пиковая мощность, | кВт | ~140 | 3,3 |
| Пилотный луч | | + | |
| Волоконная система доставки излучения | | + | |
| Воздушно-водяной теплообменник замкнутого цикла | | + | |
| Электропитание | | 220В, 50Гц, 16 А | |
| Управление работой | | 17"LCD монитор | |

В состав комплекса входят:

- лазерный излучатель на основе алюмината иттрия с неодимом (Nd:YAP) с оптоволоконной доставкой выходного излучения (литотриптор);

- лазерный излучатель на основе иттрий-алюминиевого граната с неодимом (Nd:YAG) с оптоволоконной доставкой выходного излучения (скальпель-коагулятор);

- система обработки и отображения видеoinформации хода операции в реальном времени и управления комплексом на основе компьютера и сенсорного монитора.

Режим работы лазеров, входящих в состав комплекса – импульсно-периодический. Комплекс имеет встроенную автономную систему охлаждения. Питание комплекса осуществляется от сети 220 Вт, 50 Гц.

Управление комплексом производится с помощью 17” сенсорного монитора. Встроенная система обработки видеосигнала позволяет отображать ход проведения хирургического вмешательства на экране монитора в режиме реального времени.

Механизм взаимодействия лазерного излучения с биологическими тканями определяется как параметрами самого излучения: длиной волны, плотностью энергии падающего лазерного излучения, длительностью лазерного импульса, так и оптическими свойствами ткани, на которую оказывается воздействие.

Ткань стенки мочевого пузыря является сильнорассеивающей биологической средой ($\mu_a \ll \mu'_s$) в которой выполняются условия диффузионного при-

ближения. Рассмотрим взаимодействие импульсного излучения Nd:YAG лазера с длиной волны $\lambda=1.064$ мкм и длительностью импульса $\tau_L = 200$ мкс с тканью стенки мочевого пузыря человека, оптические характеристики которой представлены в Таблице 3. Будем считать ткань полубесконечной средой, на которую падает лазерный пучок диаметром $d=0,6$ мм, с энергией в импульсе равной $E=0,4$ Дж. Выбранное значение энергии импульс типично при лазерной коагуляции и вапоризации поверхностных опухолей мочевого пузыря.

Таблица 3.

Оптические характеристики ткани мочевого пузыря человека на $\lambda=1,064$ мкм

| μ_a [cm ⁻¹] | μ_s [cm ⁻¹] | μ'_s [cm ⁻¹] | μ_{eff} [cm ⁻¹] | g | δ [mm] | Ссылка |
|--|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|------|------------------|--------|
| 0.9 | 54.3 | 8.1 | (4,9) | 0.85 | (0.2) | [22] |
| Значения в скобках рассчитаны исходя из данных [22]. | | | | | | |

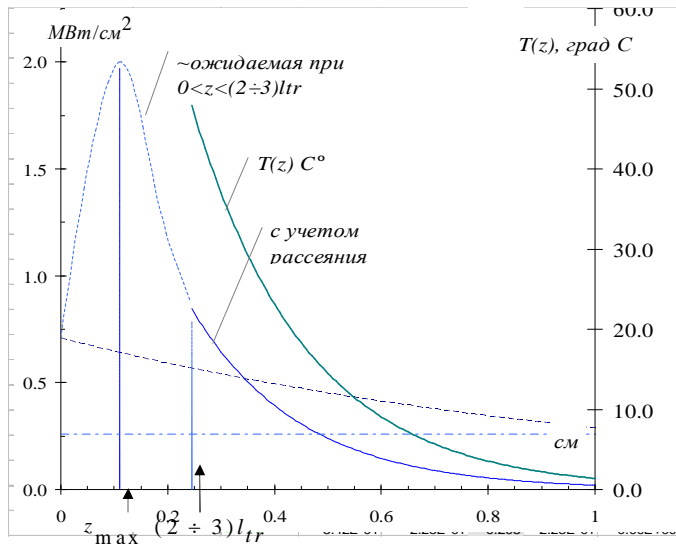


Рис. 4. Распределение интенсивности излучения в стенке мочевого пузыря человека ($\tau_L=200$ мкс, $E_0=0,4$ Дж, $\varnothing=0,6$ мм). Приведены: кривая ослабления интенсивности в отсутствие рассеяния, когда интенсивность в ткани зависит только от поглощения и произвольно приведена ожидаемая форма зависимости интенсивности излучения в области $0 < z < 2l_{tr}$.

Рассмотрим среду, в которой реализуется режим многократного рассеяния излучения, с коэффициентами поглощения и рассеяния света μ_a и μ_s соответственно, занимающую полупространство $z > 0$. Пусть рассеяние преобладает над поглощением $\mu_a \ll \mu_s$.

Используя значения

оптических параметров из Таблицы 3 и метод оценки интенсивность излучения внутри рассеивающей среды на расстояниях $z \geq l_{tr}$ описанный в [29-32] можно получить пространственное распределение интенсивности света в диффузионном приближении в ткани стенки мочевого пузыря (Рис. 2.). На рисунке также, в качестве примера, представлено распределение интенсивности излучения в ткани в отсутствие рассеяния ($\mu_s = 0$), когда только поглощение (μ_a) вносит вклад в уменьшение интенсивности.

Распределение интенсивности излучения имеет типичный для сильно рассеивающих сред ($\mu_a \ll \mu'_s$) вид, с максимумом интенсивности излучения при данных параметрах ткани расположенном на глубине $z_{max}=1,1$ мм. Значение глубины оптической зоны, на которой значение плотности мощности падающего излучения равно $1/e$ (37%) от своего первоначального значения превышает значение эффективной глубины проникновения излучения $\delta = 1/\mu_{eff} = 2,0$ мм и, в рассматриваемом случае, имеет значение равное - 4,8 мм.

При длительности импульса $\tau_L = 200$ мкс соблюдается условие $\tau_d^* = 4\chi\tau_L / \delta^2 \cong 2,8 \cdot 10^{-5} \ll 1$ и диффузией тепла можно пренебречь за время равное длительности единичного лазерного импульса. Тогда распределение температуры на расстояниях больших $2 \div 3$ длин свободного пробега фотона в ткани в диффузном приближении можно представить в виде $T(z) \cong \mu_a H_0 h(z) / \rho C_p$ где, H_0 – плотность энергии падающего излучения на поверхности ткани, $h(z)$ – функция пространственного распределения интенсивности света в диффузионном приближении на расстояниях $z > (2 \div 3)l_{tr}$.

При частоте повторения импульсов 100 Гц, за время между двумя импульсами процессы переноса тепла начинают играть значительную роль в установлении картины распределения температуры. Размеры зоны повреждения при длительном, много больше длительности импульса ($1 \div 10$ с), воздействии, определяются балансом процессов генерации тепла и теплопереноса в ткани. При импульсно-периодическом режиме генерации и при длительностях воздействия больших характерного времени диффузии тепла из области воздействия (несколько секунд) область термического повреждения ткани, где температура ткани выше 50°C увеличивается.

Таким образом, эффективная глубина термического повреждения тканей сильно зависит как от свойств ткани, так и от режима и параметров воздействия на нее. Поэтому в каждом конкретном случае требуется экспериментальное определение режимов и доз воздействия. В работе [33] в экспериментах с животными измеренная глубина термического повреждения ткани мочевого пузыря составили 2,62 мм при мощности излучения Nd:YAG лазера, равной 50 Вт и продолжительности воздействия 4 с, а при 40 Вт выходной мощности, при 2 с продолжительности воздействия глубина воздействия не превышала 1 мм.

На основе результатов доклинических исследований с экспериментальными животными (кроликами) нами определены диапазоны режимов воздействия и выходной мощности импульсно-периодического излучения

($\lambda=1,064$ мкм) скальпеля-коагулятора комплекса «Лазурит» (Nd:YAG лазер) на ткани мочевого пузыря. Экспериментально определены диапазоны плотностей энергии для эффективной и безопасной коагуляции стенки мочевого пузыря. Ни в одном из случаев диапазоне плотностей энергии падающего излучения от 64 Дж/см^2 до 195 Дж/см^2 на поверхности и продолжительности воздействия 3 с перфорации стенки мочевого пузыря не наблюдалось.

Воздействие на ткани пузыря лазерного излучения с выходной мощностью в диапазоне значений $18 \div 33 \text{ Вт}$ в течении 3 с (диапазон плотностей энергии излучения на поверхности ткани $64 \text{ Дж/см}^2 \div 117 \text{ Дж/см}^2$) приводит к умеренной коагуляции тканей на глубину до 2 мм мышечного слоя мочевого пузыря. Толщина стенки в зоне повреждения не отличается от толщины стенки вне зоны. В процессе взаимодействия не происходит абляции ткани мочевого пузыря. Средняя доза излученной энергии находится в диапазоне $77 \text{ Дж} \div 98 \text{ Дж}$.

Воздействие на ткани пузыря лазерного излучения с выходной мощностью в диапазоне значений $41 \text{ Вт} \div 55 \text{ Вт}$ (диапазон плотностей энергии излучения на поверхности ткани $145 \text{ Дж/см}^2 \div 195 \text{ Дж/см}^2$) приводит к коагуляции тканей на глубину до 4 мм \div 6 мм мышечного слоя мочевого пузыря на седьмой день после воздействия и уменьшению толщины стенки в зоне воздействия ≈ 1 мм. Отмечается уменьшение толщины стенки мочевого пузыря на 21 день после воздействия на $1,5 \text{ мм} \div 2 \text{ мм}$ в зоне воздействия в сравнении с толщиной стенки вне зоны повреждения, что свидетельствуют о наличии частичной абляции ткани при взаимодействии. Средняя доза излученной энергии в этом режиме воздействия соответствовала диапазону $139 \text{ Дж} \div 175 \text{ Дж}$.

Результаты воздействия излучения на ткани мочевого пузыря экспериментальных животных получены при реализации контактного способа, когда дистальный торец волоконного инструмента касался стенки пузыря, обеспечивая тем самым максимальное значение интенсивности излучения на поверхности стенки. Несмотря на это ни в одном из

наблюдаемых случаев нами не зафиксировано перфорации стенки мочевого пузыря экспериментальных животных (кроликов).

При выполнении клинических вмешательств, воздействие на ткани ложа опухоли осуществляется дистанционно. Дистальный торец волокна при этом располагается на расстоянии $2,0 \div 3,0$ мм от поверхности ткани. Плотность энергии излучения на поверхности ткани, в сравнении с плотностями энергии излучения на поверхности тканей экспериментальных животных при контактной коагуляции, была меньше. В зависимости от расстояния между торцом и тканью значение плотности энергии уменьшалась в $9 \div 25$ раз и не превышало 20 Дж/см^2 . Таким образом, при описанных регламентирующих факторах достигалась абсолютная безопасность лечебного воздействия, что показано в экспериментах *in vivo*.

Так как лечение поверхностного рака мочевого пузыря требует комплексного подхода, то частью методики, в особых случаях, является лазерная абляция опухоли мочевого пузыря без выполнения ТУР. К таким случаям относятся: локализация опухоли в местах, где ТУР невозможна; наличие множественных опухолей, когда после ТУР наиболее крупной из них (что позволит провести морфологическое исследование с оценкой степени инфильтрации тканей), остальные опухоли могут быть подвергнуты лазерной коагуляции, так как этот метод является более безопасным по сравнению с электрорезекцией; общее тяжелое состояние пациентов или преклонный возраст, когда информация о степени инфильтративного роста не имеет прогностической ценности; рецидивные опухоли с высокой степенью дифференцировки и диаметром основания не более 1 см. При абляции производится как дистанционное, так и контактное воздействие на опухоль. Значение выходной мощности излучения устанавливается в диапазоне значений $34 \div 48$ Вт. При наличии зоны кровотечения из отдельных сосудов допускалась контактная лазерная коагуляция, со временем экспозиции не более 3 с в каждой точке касания.

После введения цистоскопа в мочевой пузырь для визуализации ложа удаленной опухоли в зависимости от ее локализации используется оптика 30° (реже 70°). Далее по рабочему каналу вводится волоконный инструмент с прямым или боковым выходом излучения. Так как волоконный инструмент с боковым выводом излучения имеет диаметр кварцевого колпачка до 2,2 мм на дистальном конце, то при его применении необходимо использовать цистоскоп с тубусом не менее 23 Ch. Ориентируясь на световое пятно от пилотного лазера, дистальный торец волоконного инструмента (устанавливается на расстоянии 2÷3 мм от зоны, подлежащей коагуляции, после чего включается лазер.



Рис. 5. Этап выполнения операции. Лазерная коагуляция ложа опухоли.

Обработку ложа опухоли осуществляли дистанционно (на расстоянии 2÷3 мм от поверхности ткани) последовательно подвергая «воздействию» всю площадь резекции. Время коагуляции прямо пропорционально размерам ложа опухоли. Результатом абляции является полный гемостаз в зоне резекции, при этом на подвергающихся воздействию лазерного излучения тканях, отмечается эффект «мерцания», а слизистая вокруг зоны резекции коагулируется (сморщивается и изменяет свой цвет на белесоватый). На этом этапе промывная жидкость становилась светлой и прозрачной (примесь крови в ней отсутствовала). Цистоскоп удаляется и устанавливается двухходовой катетер на 8÷24 часа. Длительность дренирования мочевого пузыря в 8÷24 часа при макрогематурии 1-ой степени обусловлена проведением спинномозговой анестезии, а не осуществлением самого оперативного вмешательства. В тех случаях, когда пациенту выполняется лазерная абляция (что допустимо под внутривенным наркозом, вследствие отсутствия стимуляции нервных окончаний электрическим током) при отсутствии макрогематурии, или при макрогематурии 1-ой степени уретральный катетер может быть удален через час после оперативного вмешательства.

На сегодняшний день согласно рекомендациям Европейского Общества Урологов необходимо гистологическое подтверждение поверхностного характера опухоли, что делает обязательным выполнение трансуретральной резекции в пределах мышечного слоя стенки мочевого пузыря с целью определения степени инвазии. Следовательно, при наличии солитарной (единичной) опухоли, перед воздействием на последнюю или на ее ложе какими-либо видами энергии (в том числе и лазерной) необходимо выполнить ТУР. Последующее воздействие лазерного излучения на ткани мочевого пузыря в зоне резекции и по периферии ложа опухоли за счет коагуляционного и абляционного эффектов приводит к некрозу обрабатываемых тканей. Таким образом, риск оставленного «положительного края» становится минимальным.

В клинической практике встречаются ситуации, при которых выполнение трансуретральной резекции с применением телескопов 12° и 30° технически невозможно, так как данная область недоступна для визуализации. Телескопы, имеющие угол обзора 70° и более, позволяют «увидеть» опухоли данной локализации, однако контролировать ход петли резектоскопа не представляется возможным. В связи с вышеизложенным, единственным способом радикального удаления поверхностной опухоли, локализованной на передней стенке мочевого пузыря, является лазерная абляция опухоли после предварительной биопсии (Рис. 6.).

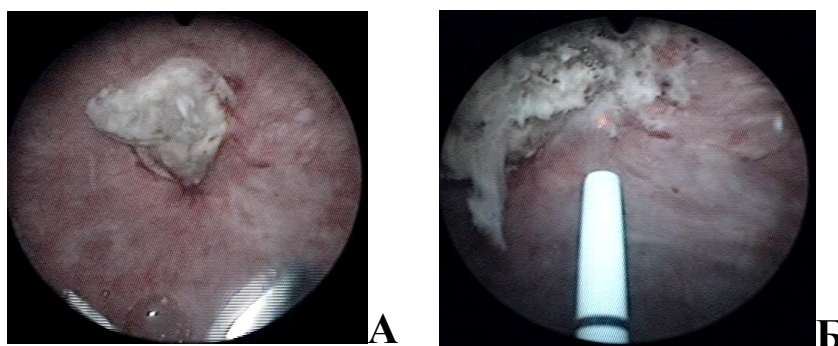


Рис. 6. Этапы удаления поверхностной опухоли, локализованной на передней стенке мочевого пузыря: А – выполнение биопсии; Б – лазерная абляция опухоли

При выполнении данной процедуры используются лазерные волоконный инструмент с прямым выводом излучения и диаметром кварцевой сердцевины 600 мкм

(Рис. 4.), совместимый с телескопами 0°, 5°, 12° и 30°. Если для визуализации опухоли необходимо использование оптики 70°, 90° или 110°, то дистальный конец световода с прямым выходом излучения должен быть изогнут механизмом Альбарана под тем же углом, что не всегда технически выполнимо, и есть вероятность выхода из строя инструментария.



Рис. 7. Абляция опухоли с локализацией на передней стенке мочевого пузыря волоконным инструментом с боковым выводом излучения

При опухолях с локализацией на передней стенке мочевого пузыря в большинстве случаев мы используем волоконный инструмент с боковым выводом излучения (Side-Fire) (Рис. 7). Отличительными особенностями данного световода являются ограниченный срок эксплуатации и наличие кварцевого защитного колпачка большего диаметра (до 2,2 мм), что требует применения цистоскопа с диаметром наружного тубуса не менее 23 F. Дистальный конец световода имеет метку на стороне противоположной выходу излучения, для облегчения позиционирования инструмента. Наведение на опухоль во всех случаях осуществляется по красному излучению полупроводникового лазера-пилота, входящего в состав комплекса «Лазурит».

При множественных мелких поверхностных опухолях мочевого пузыря выполняется электрорезекция в пределах мышечного слоя наиболее крупной из них. Оставшиеся мелкие опухоли удаляются методом лазерной абляции. Данная методика значительно упрощает, облегчает процесс лечения и является более безопасной по сравнению с ТУР, так как не происходит нарушения целостности стенки мочевого пузыря. Следовательно, такие интраоперационные осложнения как кровотечение из зоны резекции – исключены, а забрюшинные затеки встречаются крайне редко, как правило, при плохо функционирующем уретральном катетере.

При множественных мелких поверхностных опухолях мочевого пузыря выполняется электрорезекция в пределах мышечного слоя наиболее крупной из них. Оставшиеся мелкие опухоли удаляются методом лазерной абляции. Данная методика значительно упрощает, облегчает процесс лечения и является более безопасной по сравнению с ТУР, так как не происходит нарушения целостности стенки мочевого пузыря. Следовательно, такие интраоперационные осложнения как кровотечение из зоны резекции – исключены, а забрюшинные затеки встречаются крайне редко, как правило, при плохо функционирующем уретральном катетере.

Лазерная абляция опухоли, как самостоятельный метод лечения, может быть применена у пациентов со стриктурой уретры, когда введение резектоскопа невозможно. В данном случае, лазерный световод доставляется в просвет мочевого пузыря по рабочему каналу уретерореноскопа, наружный диаметр которого 7÷10 F.

5. Возможные осложнения и способы их устранения

В Таблице 4 представлен перечень возможных осложнений, их характер, методы профилактики и лечения.

Таблица 4.

Интраоперационные осложнения

| № п/п | Характер осложнений | Профилактика осложнений | Методы лечения осложнений |
|-------|--|---|---|
| 1. | Обтурация «заваривание» устья мочеточника при электро- или лазерной коагуляции | Не выполнять без крайней необходимости электро- или лазерную коагуляцию в области устья. | Ретроградное, или антеградное стентирование мочеточника, чрескожная пункционная нефростомия (ЧПНС) |
| 2. | Внебрюшинная перфорация стенки мочевого пузыря | Контролировать глубину срезов. Избегать выполнения электрорезекции в области дна мочевого пузыря. При локализации новообразований на боковых стенках для предотвращения синдрома раздражения запирающего нерва необходимо: использовать внутривенный наркоз с применением миорелаксантов короткого действия или интубационный наркоз; использовать биполярную электрорезекцию; во время резекции осуществлять дополнительную фиксацию пациентов и его ног | Специального лечения не требует. После гемостаза дренирование мочевого пузыря уретральным катетером на 3-5 суток. |
| | Внутрибрюшинная перфорация стенки мочевого пузыря | | Ревизия брюшной полости, ушивание мочевого пузыря, брюшины, дренирование брюшной полости и мочевого пузыря на 5 суток |
| 3. | Кровотечение из зоны резекции | Превентивная коагуляция крупных сосудов по периметру зоны резекции | Эндоскопическая электро- или лазерная коагуляция. Ревизия мочевого пузыря, прошивание кровоточащих сосудов |

Среди осложнений можно выделить интраоперационные, раннего и позднего послеоперационных периодов. Также можно классифицировать осложнения по виду применяемого метода лечения: осложнения, возникшие вследствие выполнения ТУР; осложнения вследствие лазерной коагуляции и абляции; осложнения, характерные для трансуретрального доступа.

В Таблицах 5 и 6 представлены возможные интраоперационные осложнения и осложнения раннего и позднего послеоперационных периодов соответственно.

Таблица 5.

Осложнения раннего послеоперационного периода.

| № п/п | Характер осложнений | Профилактика осложнений | Методы лечения осложнений |
|-------|--|---|---|
| 1. | Обструктивный пиелонефрит (вследствие отека устья или интрауретрального отдела мочеочника) | Осторожное выполнение коагуляции в зоне устья. Превентивное ретроградное стентирование | Ретроградное или антеградное стентирование мочеочника, при невозможности - ЧПНС |
| 2. | Кровотечение из зоны резекции | Тщательная интраоперационная коагуляция | Эндоскопическая ревизия мочевого пузыря, электро- или лазерная коагуляция кровоточащих сосудов |
| 3. | Острые воспалительные заболевания нижних мочевых путей | Адекватное дренирование мочевого пузыря, адекватная антибиотикотерапия, сокращение времени дренирования мочевого пузыря уретральным катетером, тщательный туалет уретрального катетера. | Дренирование мочевого пузыря цистостомой. Антибиотикотерапия. |
| 4. | Абсцесс предстательной железы | Адекватная антибиотикотерапия, сокращение времени операции и дренирования мочевого пузыря уретральным катетером | Чрескожное пункционное дренирование абсцесса предстательной железы дренажем типа «pig tail» промежностным доступом, антибиотикотерапия. |

Таблица 6.

Осложнения позднего послеоперационного периода.

| № П/п | Характер осложнений | Профилактика осложнений | Методы лечения осложнений |
|-------|---------------------|--|--|
| 1. | Стриктура уретры | Минимальная травматизация уретры при трансуретральном доступе, сокращение времени дренирования мочевого пузыря мочеточниковым катетером, тщательный туалет уретрального катетера | Оптическая уретротомия, стентирование уретры |

6. Эффективность использования новой медицинской технологии

В период с 2007÷2011 г.г. включительно на базе кафедры «Эндоскопической урологии» 42-м пациентам выполнены операции с применением лазерной коагуляции ложа опухоли после ТУР.

16 пациентам операции выполнялись в период с 2007 г по 2009 г., у 14-ти из них диагностированы солитарные опухоли, а у 2 человек – множественные. Результаты лечения этой группы пациентов в разные сроки лечения представлены в Таблице 7.

Таблица 7.

Частота рецидивов в зависимости от стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли и сроков наблюдения пациентов с лазерной коагуляции ложа опухоли после ТУР

| № п/п (пациенты) | ТУР+лазер | | | | | |
|------------------|------------------------|------------|-----------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|
| | Срок наблюдения (мес.) | Стадия (Т) | Степень анаплазии (G) | Баллы риска развития рецидива | Рецидив | Срок развития рецидива (мес.) |
| Единичные | | | | | | |
| 1 | 42 | Ta | G2 | 1 | нет | Неприменимо |
| 2 | 42 | T1 | G2 | 2 | нет | Неприменимо |
| 3 | 36 | T1 | G3 | 3 | 1 | 24 |
| 4 | 36 | Ta | G1 | 0 | нет | Неприменимо |
| 5 | 36 | T2a | G2 | Неприменимо | нет | Неприменимо |
| 6 | 30 | T1 | G1 | 1 | нет | Неприменимо |
| 7 | 30 | T1 | G2 | 2 | нет | Неприменимо |
| 8 | 24 | T1 | G1 | 1 | нет | Неприменимо |
| 9 | 24 | Ta | G1 | 0 | нет | Неприменимо |
| 10 | 24 | T1 | G2 | 2 | 1 | 42 |
| 11 | 24 | T1 | G1 | 1 | нет | Неприменимо |
| 12 | 18 | Ta | G2 | 1 | нет | Неприменимо |
| 13 | 18 | T1 | G3 | 3 | нет | Неприменимо |
| 14 | 18 | Ta | G1 | 0 | нет | Неприменимо |

| Множественные | | | | | | |
|---------------|----|-----|----|------------------|-----|-------------|
| 15 | 42 | T2b | G3 | Непримени- мо | 1 | 6 |
| 16 | 30 | T1 | G2 | 5 | нет | Неприменимо |

Сроки наблюдения по данным пациентам составили от 18 до 42 месяцев. У больных наблюдались рецидивы, возникшие через 6, 24 и 42 месяца, соответственно, что составило 18,8%. Из них у одного пациента местный рецидив (6,3 %), и у двух больных – рецидивы заболевания (12,5 %). У пациента с местным рецидивом опухолевого роста диагностирована стадия T2b, однако от выполнения цистэктомии и адьювантной терапии пациент отказался.

Вторая группа из 26 человек пациентов наблюдалась в период с 03.2010 г. по 06.2011 г. На ее основе сформирована группа (группа «ТУР+лазер») пациентов которым выполнялась лазерная коагуляция ложа после ТУР. Проводилось сравнительное исследование результатов лечения этой группы с контрольной группой пациентов, которым выполнена только трансуретральная резекция (группа «ТУР»)

В состав группы «ТУР+лазер» из 26 пациентов вошли: 22 мужчины и 4 женщины, в возрасте от 26 до 84 лет. Время наблюдения составило от 12 до 16 месяцев. Единичные опухоли наблюдались у 19 пациентов, из них: у 14 - на широком основании; у 5 – «на ножке». Множественные опухоли выявлены у 7 пациентов (у 6 пациентов – по 2 опухоли, и у одного пациента – 3 опухоли). Размеры новообразований колебались от 5 мм до 30 мм, в среднем 11 мм.

Всем пациентам была выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью и последующей лазерной коагуляцией ложа. Исключение составили 3 пациента с множественными опухолями, которым помимо ТУР и лазерной коагуляции одной из опухолей выполнялась лазерная абляция дополнительных новообразований. Это было обусловлено особенностью локализаций, при которых невозможно выполнение ТУР или имелся высокий риск интраперинеальной перфорации мочевого пузыря.

Величина интраоперационной кровопотери у всех пациентов была не более 100 мл. Послеоперационная макрогематурия оценивалась в первые сутки после вмешательства. Было выделено 3 степени макрогематурии:

1 степень - незначительно выраженная: моча цвета «мясных помоев»;

2 степень – умеренно выраженная: моча ярко-розового цвета без сгустков;

3 степень – выраженная: моча интенсивно окрашена кровью со сгустками.

У 6 пациентов макрогематурия не отмечалась, у 16 пациентов определена макрогематурия первой степени, у 4 – второй степени. В результате проведенной лазерной коагуляции ложа опухоли достигнуты хорошие показатели интраоперационного гемостаза и ни у одного пациента данной группы третья степень гематурии не выявлена.

Уретральный катетер удалялся на 1÷3 сутки после операции, в среднем через 1,6 дня. У 4-х пациентов катетер удален через 8 часов после оперативного вмешательства. Длительность послеоперационного койко-дня составила от 2÷6 дней (в среднем 3,1 дня).

Интраоперационных и осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов, включенных в группу, не отмечено.

Контрольные обследования проводились всем пациентам в течение первого, третьего, шестого, девятого и двенадцатого месяцев. В последующий период - каждые шесть месяцев. По показаниям (при выявлении сомнительных участков в зоне резекции или на слизистой, граничащей с последней) выполнялась щипковая биопсия и дополнительная лазерная абляция. Ни в одном случае у пациентов группы «ТУР+лазер» в 12-ти месячный срок наблюдения местные рецидивы выявлены не были.

У одного пациента спустя 12 месяцев после операции выявлен рецидив заболевания: при контрольной цистоскопии обнаружена единичная опухоль диаметром 1 мм на противоположной стенке мочевого пузыря от зоны первичного вмешательства. Выполнена щипковая биопсия с последующей лазерной абляцией опухоли.

В контрольную группу (группа «ТУР») включено 28 пациентов: 23 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 37 до 81 года. Единичные опухоли у 24 человек, из них: у 19 пациентов опухоли на широком основании; у 5 – «на ножке». Множественные опухоли у 4 пациентов (у 2 пациентов – по 2 опухоли, и у 2 пациентов – по 3 опухоли). Размеры новообразований колебались от 4 мм до 30 мм, в среднем 13 мм.

Всем пациентам контрольной группы выполнена ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью и последующей электрокоагуляцией кровоточащих сосудов. Величина интраоперационной кровопотери у всех пациентов также как и в первой группе не превышала 100 мл.

У 1 пациента макрогематурия не отмечалась, у 9 – макрогематурия первой степени, у 14 – второй степени, и у 4 – третьей степени. 2-м пациентам с третьей степенью макрогематурии потребовалась эндоскопическая ревизия мочевого пузыря, эвакуация сгустков и дополнительная электрокоагуляция кровоточащих сосудов.

Уретральный катетер удален на 1÷4 сутки после операции, в среднем через 2,4 суток. Длительность послеоперационного койко-дня составила от 2 до 7 дней (в среднем 3,8 дня).

В контрольной группе отмечено одно интраоперационное осложнение у пациента с локализацией солитарной опухоли на правой боковой стенке. Произошла внебрюшинная перфорация мочевого пузыря вследствие синдрома запирательного нерва. Данное осложнение потребовало дренирования паравезикального пространства сроком на двое суток. Катетер удален на 4-е сутки.

Также как и в первой группе, пациентам контрольной группы обследования проводились в течение первого, третьего, шестого, девятого и двенадцатого месяцев. В последующий период - каждые шесть месяцев. По показаниям выполнялась щипковая биопсия.

У шести пациентов при контрольной цистоскопии выявлен рецидив: у четырех пациентов – местные рецидивы через 3, 6 и 9 месяцев после

первичного вмешательства; у двух пациентов – рецидивные опухоли, не связанные с зоной резекции через 6 и 12 месяцев. Размеры опухолей от 2 до 5 мм. Данным пациентам выполнена щипковая биопсия с последующей лазерной абляцией новообразований. Во всех случаях диагноз гистологически подтвержден.

За время наблюдения в группе «ТУР+лазер» выявлен один рецидив заболевания при контрольной цистоскопии через 12 месяцев после оперативного лечения, местные рецидивы не выявлены. В группе «ТУР» выявлено 6 рецидивов в сроки 3, 6, 9 и 12 месяцев (из них 4 рецидива являлись местными) (Таб. 8). Процент рецидивирования в двух группах составил 3,8 % и 21,4 % соответственно. Местные рецидивы в группе «ТУР» составили 14,3% при сроке наблюдения 12 месяцев.

Таким образом, при выполнении лазерной коагуляции ложа опухоли после ТУР, или лазерной абляции опухоли отмечается достоверное снижение местных рецидивов, что может быть связано с абластичным эффектом воздействия Nd: YAG лазерного излучения на ложе опухоли. При сравнении частоты возникновения рецидивов заболевания по двум группам, достоверных различий выявить не удалось (3,8% и 7,1% соответственно). В пяти случаях из семи рецидивы возникли у пациентов со степенью дифференцировки опухоли G3 (Таб.2), оставшиеся два пациента имели степень дифференцировки G2.

Таблица 8.

Рецидивы заболевания в двух группах пациентов по срокам контрольных осмотров и видам рецидивирования.

| | | ТУР+лазер (26 пациентов) | | ТУР (28 пациентов) | |
|--|------------|-----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| | | Рецидив за- болевания | Местные рецидивы | Рецидив за- болевания | Местные рецидивы |
| Количество рецидивов по срокам на- блюдения | 3 месяца | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 6 месяцев | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 9 месяцев | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 12 месяцев | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Местные рецидивы (%) | | 0 | | 14,3 | |
| Рецидивы заболевания (%) | | 3,8 | | 7,1 | |
| Всего рецидивов (%) | | 3,8 | | 21,4 | |

В исследуемой группе «ТУР+лазер» 5 пациентов имеют низкий риск развития рецидива (0 баллов – вероятность рецидива на 1-ом году 15%) и 21 пациент - промежуточный риск развития рецидива (1-6 баллов – вероятность развития рецидива на 1-ом году 24-38%) [11,12]. В контрольной группе 6 больных с низким риском и 22 – имеют промежуточный риск развития рецидива. В группе «ТУР+лазер» среди пациентов с множественными опухолями преобладают больные, имеющие риск развития рецидива, оцененный в 5-6 баллов. Данный показатель несколько выше, чем у аналогичных больных в группе «ТУР», но, не смотря на это, количество развившихся местных рецидивов значительно меньше.

Таким образом, суммируя больных основной группы исследования и пролеченных методом «ТУР+лазер» ранее, можно говорить, что среди 42 пациентов через 1 год после оперативного лечения рецидив заболевания возник в 2,3 % случаев, а местный рецидив развился также в 2,3 % наблюдений.

В наблюдаемых группах больных проводилась оценка интраоперационной и постоперационной кровопотери. Во время проведения операций значимых различий по объему кровопотери мы не наблюдали. В послеоперационном периоде степень выраженности макрогематурии выше в группе пациентов, которым выполнялась только ТУР.

В группе пациентов «ТУР+лазер» макрогематурия отсутствовала или была выражена незначительно у 21 пациента (81%), в то время, как в группе «ТУР» - у 10 пациентов (36%). При 2-ой и 3-ей степени гематурии уретральный катетер не удалялся. 3-я степень требовала установки промывной системы для предотвращения тампонады мочевого пузыря. Во всех случаях гематурия была купирована консервативно, за исключением 2-х пациентов с третьей степенью макрогематурии из группы «ТУР», которым потребовалась эндоскопическая ревизия мочевого пузыря, эвакуация сгустков и дополнительная электрокоагуляция кровоточащих сосудов.

Необходимо отметить, что у 4-х пациентов группы «ТУР+лазер», а также пациентов с рецидивными опухолями (последним выполнялась только

лазерная абляция) – интраоперационное кровотечение и послеоперационная макрогематурия практически отсутствовали, что позволило удалить уретральный катетер спустя 8 часов после вмешательства.

По результатам проведенного исследования средние сроки удаления уретрального катетера в основной и контрольной группах составили 1,6 и 2,4 суток соответственно. Средний койко-день в первой группе – 3,1, а в группе «ТУР» - 3,8. Следовательно, средний срок удаления уретрального катетера в группе «ТУР+лазер» короче на 0,8 суток, а средний койко-день короче на 0,7 суток.

Заключение

Суммируя больных основной группы исследования и пролеченных ранее в период 2007÷2009 г.г. (Таб. 7) с использованием сочетанной процедуры трансуретральной резекции и лазерной коагуляции ложа при опухолях мочевого пузыря, можно заключить, что у 42 пациентов через 1 год после оперативного лечения местный рецидив возник в 2,3 % случаев.

Учитывая небольшое количество рецидивов у больных на первом году после применения ТУР стенки мочевого пузыря с опухолью в сочетании с лазерной коагуляцией ложа, можно говорить о статистически достоверном преимуществе данной методики перед стандартной трансуретральной резекцией.

Сравнение по показателю макрогематурии продемонстрировало, что в группе пациентов «ТУР+лазер» макрогематурия отсутствовала или была выражена незначительно у 21 пациента (81 %), в то время, как в группе «ТУР» - у 10 пациентов (36%). У 4-х пациентов группы «ТУР+лазер», а также пациентов с рецидивными опухолями (последним выполнялась только лазерная абляция) – интраоперационное кровотечение и послеоперационная макрогематурия практически отсутствовали, что позволило удалить уретральный катетер спустя 8 часов после вмешательства.

По результатам проведенного исследования средние сроки удаления уретрального катетера в основной и контрольной группах составили 1,6 и 2,4

суток соответственно. Средний срок удаления уретрального катетера в исследуемой группе короче на 0,8 суток. Полученные данные свидетельствуют о сокращении сроков реабилитации при использовании методики с лазерной обработки ложа удаленной опухоли после трансуретральной резекции. На основе обработки результатов исследования видно, что средний послеоперационный койко-день в основной группе короче на 0,7 суток, чем в контрольной.

Таким образом, применение лазерной технологии в лечении пациентов, страдающих поверхностным раком мочевого пузыря эффективно и безопасно, что позволяет значительно уменьшить количество местных рецидивов, а также улучшить интраоперационный гемостаз и сократить послеоперационную реабилитацию пациентов.

Список литературы

1. Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society 2009
2. *О. И. Анолихин*. Состояние оказания урологической помощи в России и задачи службы по реализации национального проекта «Здоровье» // Материалы XI Юбилейный Съезд Российского общества урологов 6-8 ноября 2007 года, Москва (Россия).
3. *S. B. Malkowicz*. Management of superficial bladder cancer / In: Walsh PC ed. Campbell's urology 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders. 2002. pp. 2785-2802.
4. *O. Traxer, F. Pasqui, B. Gattegno, M. S. Pearle*. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours // BJU International. 2004 v. 94. pp. 492–496.
5. *Amit R. Patel, Steven C. Campbell*. Current Trends in the Management of Bladder Cancer // Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing. 2009. v. 36. № 4. pp. 413-421.
6. *M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Bohle, J. Palou*. Рекомендации по лечению рака мочевого пузыря TaT1 (без инвазии мышечного слоя) // Guideline of EAU. 2009.
7. *M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Buhle, J. Palou*. Рекомендации по лечению рака мочевого пузыря Ta T1 (без инвазии мышечного слоя) // Guideline of European Association of Urology. 2010.
8. *Millan-Rodrigues F, Chechile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente-Rodrigues J*. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. // J Urol. 2000. v. 164(3Pt1). Pp. 680-684.
9. *О. Б. Лоран, Д. Ю. Пушкарь, П. И. Раснер* Лечение поверхностного рака мочевого пузыря // Материалы V Российской Онкологической конференции. 27-29 ноября 2001 г. Москва.
10. *D. L. Lamm*, Carcinoma in situ // Urol.clin. North.Amer. 1992. v. 19. p. 499.
11. Клинические рекомендации Европейской Ассоциации Урологов. 2010. / «АБВ-пресс».
12. *Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffieux C, Denis L, Newling DW, Kurth K*. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials // Eur. Urol. 2006. v. 49. pp. 466-475; discussion 475-477.
13. *Oddens J. R, van der Meijden A. P, Sylvester R*. One imediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? // Eur. Urol. 2004. v. 46. pp. 336 – 338.
14. *А. Д. Каприн*, Современные концепции лечения рака мочевого пузыря // Лечащий врач. 1999. №4.

15. *Д. В. Гуменецкий* Органосохраняющее лечение мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря и совершенствование диагностики его рецидивов // Дисс. к.м.н. – Москва, 2009.
16. *П. А. Сысоев*, Электровапоризация в лечении рака мочевого пузыря // Дисс. к.м.н., - Москва, 2001.
17. *N. Smith, K. Thomas*. Lasers for bladder tumors – in Springer London: New Techniques in Surgery Series. 2010. v. 7. pp. 71-78.
18. *Brausi M, Collette L, Kurth K*. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. // *Eur Urol*. 2002.v. 41, pp. 523–531.
19. *K. Thomas, T. O'Brien*. Improving transurethral resection of bladder tumour: the gold standard for diagnosis and treatment of bladder tumours. // *European urology supplements*. 2008. v. 7. pp. 524–528.
20. *M. Babjuk, W. Oosterlinck, R. Sylvester, E. Kaasinen, A. Buhle, J. Palou*. Рекомендации по лечению рака мочевого пузыря Ta T1 (без инвазии мышечного слоя) // *Guideline of European Association of Urology*. 2009.
21. *A. G. Hofstetter*. Application of lasers in bladder cancer // *Semin Surg Oncol*. 1992. v 8. № 4. pp. 214–216.
22. *Tuan Vo-Dinh*. Biomedical photonics handbook - New York: CRC Press LLC. 2003. pp. 2-52 – 2-62.
23. *Dershaw Z. D., Sher H. J*. Sonography in evaluation of carcinoma of the bladder// *Urology*. 1987. v. 29. pp. 454 – 457.
24. *Сидоренко Ю. С., Франциянц Е. М., Гадзиян М. В, Мусиенко Н. В*. Новые подходы к лечению поверхностного рака мочевого пузыря с неблагоприятными прогностическими признаками // *Сибирский онкологический журнал*. 2008. № 3(27). стр. 70-73.
25. *Caruso G, Salvaggio G, Campisi A, Melloni D, Midiri M, Bertolotto M, Lagalla R*. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced and gray-scale ultrasound. // *Int. braz j urol.* . 2010. v. 36. № 1. з. 37.
26. *Ahmed El-Assmy, Mohamed E. Abou-El-Ghar, Ahmed Mosbah, Ahmed R. El-Nahas, Huda F. Refaie, Ihab A. Hekal, Tarek El-Diasty and El Housseiny Ibrahiem*. Bladder tumour staging: comparison of diffusion- and T₂-weighted MR imaging. // *European Radiology*. 2009. v. 19. № 7ю pp. 1575-1581.
27. *Oleg Shvarts, Ken-ryu Han, Marc Seltzer, Allan J. Pantuck, Arie S. Belldegrun*. Positron emission tomography in urologic oncology // *Cancer Control*. 2002. v. 9. pp. 335-342.

28. *Sylvester R. J., Oosterlinck W, van der Meijden A. P.* A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials // *J Urol.* 2004. v. 171(6 Pt 1). Pp. 2186-2190, quiz 2435.
29. *А. А. Карабутов, И. М. Пеливанов, Н. Б. Подымова, С. Е. Скипетров.* Прямое измерение пространственного распределения интенсивности света в рассеивающей среде. // *Письма в ЖЭТФ.* 1999. т. 70, вып. 3. с. 187-192.
30. *А. А. Карабутов, И. М. Пеливанов, Н. Б. Подымова, С. Е. Скипетров.* Измерение оптических характеристик рассеивающих сред лазерным оптико-акустическим методом. // *Квантовая электроника.* 1999. т. 29. № 3. с. 215-220.
31. *Грашин П. С, Карабутов А. А., Ораевский А. А., Пеливанов И. М., Подымова Н. Б., Саватеева Е.В., Соломатин В.С.* Распределение интенсивности лазерного излучения в сильнорассеивающих средах: моделирование методом Монте-Карло, теоретический анализ и результаты оптико-акустических измерений. // *Квантовая электроника.* 2002. т. 32. № 10. с. 868-874.
32. *И. М. Пеливанов, С. А Белов, В. С. Соломатин, Т. Д. Хохлова, А. А. Карабутов.* Прямое измерение пространственного распределения интенсивности лазерного излучения в биологических средах *in vitro* оптико-акустическим методом. // *Квантовая электроника.* 2006. т. 36. № 12. с. 1089-1096.
33. *Stein B. S.* Urologic dosimetry studies with the Nd:YAG and CO₂ lasers: bladder and kidney // *Lasers Surg Med.* 1986. v. 6. № 3. pp. 353-63.