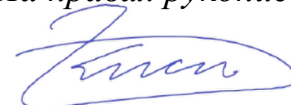


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Кисляков Дмитрий Андреевич

**Клинико-морфологическое обоснование трансуретральной лазерной
резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком**

14.01.23 - Урология

14.03.02 - Патологическая анатомия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Сорокин Николай Иванович,

доктор медицинских наук, профессор

Севергина Любовь Олеговна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Лечение НИРМП.....	19
1.1.1. Основные принципы лечения НИРМП. Исторический очерк	19
1.1.2. Первичная и повторная резекция – действующий «золотой стандарт» оперативного лечения НИРМП	23
1.1.3. Резекция единым блоком – новая парадигма оперативного лечения НИРМП.....	30
1.1.4. Стратификация пациентов по группам риска. Предикторы рецидива и прогрессирования	36
1.1.5. Адьювантная терапия. Противопоказания к химиотерапии	37
1.1.6. Оперативное лечение опухолей размером более 3 см	39
1.2. Клинические недостатки ТУРМП.....	42
1.2.1. Обтураторный рефлекс	42
1.2.2. Перфорация мочевого пузыря	44
1.2.3. ТУР-синдром	45
1.2.4. Кровотечения	46
1.2.5. Ирригация мочевого пузыря.....	47
1.2.6. Обсеменение опухолевыми клетками во время резекции	48
1.3. Морфологическое исследование препарата после резекции.....	49
1.3.1. Оценка основных морфологических параметров G, T, DM, CIS, LVI, VN.....	49
1.3.2. Оценка перспективных дополнительных морфологических параметров (T1 субстадирование, край резекции).....	54
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	59
2.1. Общая характеристика групп наблюдения	59
2.2. Модификация техники L-ERBT	61

2.2.1. Методика циферблат	62
2.2.2. Способы извлечения макропрепарата	66
2.3. Подготовка макропрепарата и особенности патоморфологического исследования	67
2.4. Статистическая обработка данных и мощность исследования	70
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	72
3.1. Характеристика групп по полу, возрасту, локализации, размеру и количеству опухолей	72
3.2. Абластичность модифицированных методик L-ERBT и ТУРМП	79
3.3. Безопасность модифицированного метода L-ERBT в сравнении с традиционной ТУРМП	87
3.4. Эффективность модифицированного метода L-ERBT в сравнении с традиционной ТУРМП	91
3.4.1. Интра - и послеоперационные параметры	91
3.4.2. Рецидив	96
3.4.3. Предикторы рецидива	102
3.4.4. Прогрессирование	104
3.5. Морфологическая оценка основных диагностических параметров опухоли при НИРМП	107
3.6. Влияние методов удаления и извлечения опухоли на качество макропрепарата	113
3.7. Дополненная морфология	122
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	135
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	142
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак мочевого пузыря (РМП) – одно из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний, занимающее второе место по распространенности среди всех опухолей мочевыделительной системы после рака простаты [112]. Среди злокачественных опухолей во всем мире РМП занимает 10-е место среди представителей обоих полов и 7-е место среди мужского населения [111]. В России РМП в 2017 г. заболели 17,2 тыс. человек. В структуре заболевших он занимал 5-е ранговое место в возрасте 40–54 лет (4,1 %) и 85 лет и старше (6,0 %) [1].

В Российской Федерации доля РМП в общей структуре злокачественных новообразований составляет около 2,8%, и по распространенности находится на втором месте после рака предстательной железы, причем среди злокачественных новообразований у мужчин РМП находится на 9-м месте, у женщин – на 18-м [9].

На момент выявления первичной опухоли примерно у 75% пациентов выявляется РМП без инвазии в мышечный слой, при этом опухолевый процесс ограничен базальной мембраной (стадия T_a, CIS) или подслизистой оболочкой (стадия T₁); у более молодых пациентов (<40 лет) этот процент еще выше [68].

Качество первичной операции у пациентов с немышечноинвазивным раком мочевого пузыря (НИРМП) имеет крайне важное значение, поскольку призвано решать диагностическую и лечебную задачи одновременно. Целями такой операции является удаление всех видимых опухолей, а также точное стадирование ракового процесса с определением морфологических характеристик опухоли. В ряде исследований было показано, что радикально выполненная первичная резекция благоприятно влияет на прогноз заболевания [50, 206]. В то же время морфологическое исследование макропрепарата, полученного в ходе первичной резекции, является важным этапом в диагностике и лечении РМП, поскольку позволяет стратифицировать пациента в ту или иную группу риска и,

соответственно, позволяет определить оптимальный послеоперационный менеджмент персонально для каждого пациента [171].

На настоящее время наиболее распространенной операцией для удаления НИРМП остается традиционная трансуретральная электрорезекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП), имеющая более чем 90-летнюю историю [151].

С клинической точки зрения ТУРМП не соответствует современным требованиям онкоурологии. Это выражается в несоблюдении правил абластики (нарушение целостности опухоли и свободное флотирование опухолевых масс во время резекции), высоком проценте «оставленных» опухолей в зоне резекции, достигающем 51-58%, занижении стадии опухолевого процесса, достигающем 8-11%, а также в высоком проценте осложнений, таких, как случайные перфорации и кровотечения, обусловленные обтураторным рефлексом [69, 158].

С морфологических позиций ТУРМП также не отвечает современным требованиям, предъявляемым к макропрепарату, получаемому в ходе операции. Это проявляется в выраженном термическом повреждении макропрепарата, перемешанном характере материала, его фрагментации, нарушении вертикальной дифференцировки опухоли, а также разобщении блока «опухоль-резецированная стенка» [49, 113, 142, 181].

Наиболее значимым критерием адекватности резекции считается наличие элементов детрузора в макропрепарате, что позволяет исключить мышечно-инвазивный рак (МИРМП). Однако, при ТУРМП этот показатель даже в центрах с большим опытом подобных операций не превышает 67-85% [207]. Также было показано, что отсутствие детрузора в препарате ассоциировано с повышенным риском резидуальных опухолей, а также с ранним рецидивом [146].

Определение патоморфологической стадии T (глубина инвазии) и дифференцировки опухоли (G) – основные морфологические критерии для стратификации пациента по группам риска. При отсутствии детрузора в препарате критерий T порой определить не представляется возможным (Tx), а при выраженном термическом повреждении препарата может быть затруднительна и

градация по критерию G. Также не менее важными, а порой определяющими морфологическими характеристиками опухоли являются: наличие сопутствующих фокусов *carcinomainsitu* (CIS), вариантных гистологий (VN) и лимфоваскулярной инвазии (LVI). Обнаружение таких дополнительных параметров переводит пациента в подгруппы высокого или наивысшего риска и требует более агрессивного лечения (немедленная радикальная цистэктомия или 3-х летний курс БЦЖ) [76]. Ввиду фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка» и резекции слизистой, прилегающей к опухоли, при ТУРМП высока вероятность недооценки данных характеристик, так недооценка VN, по данным литературы, может достигать 43%. [31].

Такие неудовлетворительные клинические и морфологические результаты первичной резекции вынуждают выполнять повторную трансуретральную резекцию (реТУР) в значительном проценте случаев, поскольку реТУР повышает безрецидивную выживаемость, улучшает результаты БЦЖ-терапии и дает важную прогностическую информацию [18, 83, 92, 167]. Многими авторами высказывается мнение, что стратегия ТУРМП + реТУР прочно закрепились в клинической практике из-за низкого качества первичной резекции и требует пересмотра [155, 187].

Поиски хирургических методик, позволяющих повысить радикальность первичной резекции, равно как и обеспечивающих получение качественного материала для гистологического исследования, имеют важное клиническое значение. Одной из многообещающих методик хирургического лечения больных НИРМП, приходящих на смену ТУРМП, является резекция «единым блоком» (enbloc, ERBT). Данная методика была предложена Kawada T. и соавторами в 1997г. с использованием монополярного электрода особенного дизайна, однако, интерес к ней возрос связи с активным внедрением в трансуретральную хирургию гольмиевого (Ho:YAG) и тулиевого кристаллического (Tm:YAG) лазеров последние 10 -15 лет [147]. В 2015г. в России в клиническую практику был внедрен тулий-волоконный лазер (Tm-fiber) «FiberLaseU1», фирмы IRE – Polus. Он имеет глубину проникновения <0,15 мм, что в два раза меньше, чем у тулиевого

кристаллического лазера (Tm:YAG), а также открывает возможность более прецизионного резания тканей при сохранении хорошего гемостаза [86].

Важным отличием использования лазерной энергии при резекции «единым блоком» от электрохирургии при ТУРМП является полное отсутствие обтураторного рефлекса и соответственно, связанных с ним осложнений: случайных перфораций и кровотечений. Кроме того, лазерные источники энергии (тулиевый кристаллический, гольмиевый и тулиевый волоконный лазеры) обладают меньшей проникающей способностью по сравнению с моно- и биполярной электрорезекцией и, следовательно, вызывают меньшие коагуляционные повреждения макропрепарата.

В последнее время в диагностике НИРМП все большее значение придается более углубленной морфологической оценке опухоли, поскольку именно «биология» опухоли позволяет прогнозировать течение опухолевого процесса и правильно выбирать меры профилактики рецидивирования и прогрессирования [171]. В этой связи точное и углубленное исследование опухоли, а также оценка перспективных, дополнительных морфологических характеристик, таких, как субклассификация T1, края резекции, перитуморозная воспалительная реакция, приобретают очень важное значение [137, 206].

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

Степень разработанности темы

Согласно данным базы PubMed, на протяжении последних лет отмечается рост количества публикаций по теме «enbloc, bladder cancer»: за последние 10 лет

количество публикаций составило 217, а за 2020г. –48, что отражает интерес урологов во всем мире к данному методу. Ежегодно проводится корректировка рекомендаций EAUGuidelines и вносятся новые данные по методу L-ERBT, отмечается тенденция в расширении показаний для L-ERBT по сравнению с ТУРМП. Как подтверждение растущего интереса к L-ERBT, специально для разработки обобщенных заявлений для стандартизации различных аспектов ERBT для клинической практики и руководства к будущим исследованиям, в 2020году был создан международный совместный консенсус для создания обобщенных заявлений, включающий два систематических обзора, двухраундовый опрос Delphi и совещание [206].

Таким образом, раскрытие потенциала методики L-ERBT как в клиническом, так и в морфологическом аспекте, как потенциально более совершенного метода удаления опухолей мочевого пузыря (по сравнению с ТУРМП), является крайне актуальной задачей.

Цель исследования

Цель: улучшить результаты хирургического лечения больных с раком мочевого пузыря на основании комплексного клинико-морфологического анализа.

Задачи исследования

1. Определить безопасность Tm-fiberLRBT по сравнению с ТУРМП и HoLRBT.
2. Определить эффективность L-ERBT по сравнению с традиционной ТУРМП.
3. Модифицировать технику выполнения L-ERBT при опухолях большого размера.
4. Провести расширенный морфологический анализ биопсийного материала в группе L-ERBT на основании разработанных дополнительных критериев его оценки.

Научная новизна исследования

Оценен профиль безопасности методики Tm-fiberLRBT по сравнению с традиционной ТУРМП, а также по сравнению с HoLRBT. Подтверждено

отсутствие обтураторного рефлекса при LRBT, что снижает частоту ассоциированных с ним осложнений (случайные перфорации, кровотечение), увеличивает возможность проведения немедленной однократной инстилляцией химиопрепарата, а также уменьшает продолжительность катетеризации мочевого пузыря и койко-день по сравнению с ТУРМП.

Проведен анализ нерешенных проблем L-ERBT, в частности, удаление и извлечение из мочевого пузыря больших опухолей. Исходя из принципов онкоурологии: радикальности удаления опухоли, абластичности, а также получения максимально качественного макропрепарата для морфологического исследования, - предложены две новые методики L-ERBT для удаления опухолей мочевого пузыря большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». В результате их внедрения в клиническую практику достигнуто сохранение целостности блока «опухоль + резецированная стенка» в подавляющем большинстве наблюдений, что привело к значимому улучшению качества морфологического исследования в группе L-ERBT по сравнению с ТУРМП.

Показано негативное влияние нарушения целостности массива опухоли на рецидивирование на сроках наблюдения 1 год и 1-5 лет, что подтверждает теорию имплантационного метастазирования.

Выявлено превосходство методики L-ERBT над традиционной ТУРМП по частоте рецидивов опухоли при однофакторном анализе и многофакторном анализе (с учетом T и G), что, возможно, обусловлено более радикальным удалением первичной опухоли, однако, установлено отсутствие влияния метода удаления опухоли на рецидив при многофакторном анализе с учетом всех анализированных параметров, что может быть обусловлено отсутствием рандомизации в исследовании.

В результате тесного сотрудничества оперирующих урологов и морфологов (танDEM хирург + морфолог) выявлены неоспоримые преимущества метода L-ERBT в плане обеспечения качества макропрепарата. Определена оптимальная ширина отступа от края опухоли до линии разреза в 5 - 10 мм, а также определены маневры, позволяющие улучшить диагностику края резекции: методика

«пенопласт» позволяет предотвратить сморщивание макропрепарата и дает возможность оценки вертикального, горизонтального, а также дополнительного циркулярного (хирургического) края резекции, диагностическую значимость еще предстоит оценить.

Показана возможность проведения T1 субстадирования практически всем пациентам, перенесшим L-ERBT, что связано с сохранением блока «опухоль + резецированная стенка» у подавляющего большинства больных и значительно лучшей дифференцировкой ММ по сравнению с традиционной ТУРМП.

Теоретическая значимость работы

Проанализированы основные недостатки методики, имеющей титул «золотого стандарта» лечения НИРМП – традиционной ТУРМП: низкая радикальность удаления первичной опухоли, высокая частота осложнений, а также низкое качество макропрепарата. Проанализированы потенциальные преимущества L-ERBT в данных аспектах, особенности основных типов лазеров, применяющихся для L-ERBT, а также теоретические преимущества Tm-fiber лазера, обусловленные минимальным термическим повреждением тканей и импульсным характером работы.

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

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

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

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

Определена возможность оценки края резекции при L-ERBT в подавляющем большинстве наблюдений (93,66%), клиническую значимость данного параметра, а именно: корреляцию с данными реТУР и влияние на необходимость выполнения реТУР - еще предстоит оценить.

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

Практическая значимость работы

В результате совместной работы оперирующих урологов, физиков компании IRE-Polus, а также морфологов определены оптимальные режимы работы при резекции опухолей мочевого пузыря «единым блоком» с использованием тулиевого волоконного лазера. Проработаны основные этапы и технические приемы выполнения L-ERBT при опухолях различной локализации и различного размера. Для уменьшения термического повреждения краев резекции разработана методика отсечения слизистой с сохранением постоянного натяжения – методика «циферблат». Разработаны и внедрены в клиническую практику урологических отделений две методики L-ERBT для удаления опухолей большого размера: «вершки-корешки» и «морцелляция». Определен оптимальный отступ от видимого края опухоли до линии резекции, необходимый для оценки как основных, так и наиболее перспективных дополнительных морфологических параметров в 5-10 мм.

На основании анализа качества макропрепарата, получаемого при L-ERBT, определены способы его подготовки для исследования непосредственно после извлечения: методика «пенопласт», а также способы нарезки: мультиплицированные срезы, отсечение и исследование хирургического (циркулярного) края резекции.

Определены возможные технические ограничения метода L-ERBT: локализация опухоли в области дна и передней стенок при повышенной емкости мочевого пузыря, сочетание с гиперплазией простаты больших размеров, а также меры преодоления таких технических трудностей.

Методология и методы исследования

Дизайн исследования: нерандомизированное, проспективное, когортного типа. В исследование вошли 270 пациентов с впервые установленным РМП стадии T_a - T₁, которым выполнено оперативное лечение - ТУРМП (моно-/биполярная) или L-ERBT (гольмиевая/тулиевая волоконная) в период с января 2015 по октябрь 2019. Пациенты оперированы на 2 клинических базах: Институт урологии и репродуктивного здоровья человека. Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна; Урологическое отделение Воскресенской районной больницы №2. Морфологическое исследование осуществлялось на базе Централизованного патологоанатомического отделения Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, патологоанатомического отделения Воскресенской районной больницы №2.

В исследовании проведен сравнительный анализ двух методов удаления опухоли мочевого пузыря, входящих в стандарты лечения НИРМП: L-ERBT (с использованием гольмиевого и тулиевого волоконного лазеров), а также традиционная ТУРМП (моно- и биполярная).

Различия в клинике (эффективность и безопасность методик) оценивались в трех основных группах - традиционная ТУРМП, T_m-fiberLRBT и HoLRBT.

Для стадирования опухолей и оценки основных морфологических параметров опухоли использованы классификации TNM 2017г, WHO 2004/2016. Для T₁ субстадирования использована субклассификация T_{1a}/b. Возможности патоморфологической оценки макропрепарата после L-ERBT были оценены в трех

группах: L-ERBT традиционная морфология, L-ERBT «дополненная» морфология и группа сравнения – традиционная ТУРМП.

На этапе патоморфологического исследования в группе L-ERBT «дополненная» морфология осуществлялось патоморфологическое исследование с определением основных и дополнительных морфологических характеристик опухоли.

Для оценки влияния на рецидив сравнивались ТУРМП и L-ERBT (ввиду отсутствия принципиальных различий между методиками Tm-fiberLRBT и NoLRBT были объединены). Рецидивы опухоли оценивались согласно контрольным точкам обследования – 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев, и максимальный период наблюдения 1-5 лет. Анализ рецидивов осуществлялся по данным историй болезни пациентов, по базам данных 1С и ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система), а также в результате телефонного опроса (пациентов, продолживших наблюдение в других лечебных учреждениях). Прогрессирование опухолей оценивалось ежегодно на протяжении 5 лет по данным мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и грудной клетки (в случае наличия специфической клинической картины на момент обращения).

В работе анализировались следующие данные:

1. Продолжительность госпитализации.
2. Пол.
3. Возраст.
4. Максимальный размер опухоли (наиболее крупной).
5. Количество опухолей.
6. Локализация опухоли.
7. Вид энергии.
8. Способ извлечения опухоли.
9. Нарушение целостности массива опухоли при ее извлечении.
10. Фрагментация блока «опухоль + резецированная стенка».
11. Длительность операции.

12. Продолжительность катетеризации мочевого пузыря.
13. Наличие/отсутствие ирригации мочевого пузыря.
14. Использование ФДД.
15. Использование NBI.
16. Использование гибкого резектоскопа (цистоскопа).
17. Резекция устья мочеточника.
18. Уретероскопия.
19. Установка мочеточникового стента.
20. Обтураторный рефлекс.
21. Перфорация мочевого пузыря случайная.
22. Перфорация контролируемая.
23. Кровотечение после операции.
24. Инфекционно-воспалительные осложнения.
25. Стриктура мочеточника.
26. Стриктура уретры.
27. ТУР простатического отдела уретры (диагностическая).
28. Однократная инстилляционная химиотерапия.
29. Курсовая интрапузырная химиотерапия.
30. БЦЖ-терапия.
31. РеТУР в сроки от 2 до 6 недель.
32. Рецидив 3 месяца.
33. Рецидив 6 месяцев.
34. Рецидив 1 год.
35. Рецидив с 1 до 5 лет наблюдения.
36. Период наблюдения.
37. Прогрессия 1 год.
38. Прогрессия 5 лет.
39. Стадия Т после операции.
40. Субклассификация T1.
41. Дифференцировка опухоли G (WHO1973г).

42. Дифференцировка опухоли G (WHO 2004/2016).
 43. Пролиферация/атипия/дисплазия.
 44. Фокусы CIS.
 45. Вариантные гистологииVN.
 46. Фокусы LVI.
 47. Опухолевые эмболы в сосудах.
 48. Присутствие детрузора.
 49. Край резекции вертикальный.
 50. Край резекции горизонтальный.
 51. Хирургический (циркулярный) край.
 52. Биопсия/ТУР кратера резекции.
 53. Воспаление.
 54. Некроз в опухоли.
 55. Зона коагуляции.
 56. Интра- и периневральная инвазия.
 57. Балл рецидива по шкале EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).
 58. Балл прогрессии по шкале EORTC.
- Для групп исследования определены контрольные точки:
1. Получение гистологического заключения, стадирование опухоли.
 2. реТУР (если показана).
 3. Цистоскопия 3 месяца, цитология мочи.
 4. Цистоскопия 6 месяцев, цитология мочи.
 5. 1 год наблюдения – цистоскопия, цитология мочи, МСКТ.
 6. 2 года наблюдения - цистоскопия, цитология мочи, МСКТ.
 7. 3 года наблюдения - цистоскопия, цитология мочи, МСКТ.
 8. 4 года наблюдения - цистоскопия, цитология мочи, МСКТ.
 9. 5 лет наблюдения – цистоскопия, цитология мочи, МСКТ.
 10. Максимальный период наблюдения (если срок наблюдения составляет от 1 года до 5 лет) на момент октября 2020г.

11. Наступление прогрессирования заболевания (стадия T2 и более; метастазирование опухоли; появление позитивных лимфоузлов).

Внедрение результатов работы

Результаты проделанной работы внедрены в практическую деятельность Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, урологического отделения Воскресенской районной больницы №2, в работу централизованного патологоанатомического отделения Сеченовского университета. Результаты проведенных исследований используются при обучении студентов аспирантов в Институте Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ имени И.М. Сеченова.

В работу клинических отделений внедрены модифицированные методики L-ERBT: «вершки-корешки» и «морцелляция». Для больших опухолей (более 3см) рекомендована поэтапная техника: отсечение экзофитной части опухоли и ее экстракция; последующая лазерная резекция стенки мочевого пузыря с основанием опухоли «единым блоком». Для получения макропрепарата, позволяющего провести комплексную морфологическую оценку циркулярного (хирургического) края резекции, соблюдается отступ 5 –10мм от края экзофитной части опухоли до линии разреза. Для более корректной оценки параметров блока «опухоль + резецированная стенка» используется фиксация макропрепарата иглами - методика «пенопласт» до погружения в раствор формалина, а также мультиплицированные срезы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методика Tm-fiber LRBT позволяет полностью избежать obturatorного рефлекса и минимизирует риск ассоциированных с ним случайных перфораций и кровотечений.

2. L-ERBT позволяет выполнять немедленную однократную инстилляцию химиопрепарата в подавляющем большинстве наблюдений, а также сократить продолжительность катетеризации мочевого пузыря и койко-день по сравнению с традиционной ТУРМП.

3. Модифицированные методики L-ERBT для удаления больших

опухолей при НИРМП: «вершки-корешки» и «морцелляция», заключающиеся в поэтапном удалении экзофитной части опухоли и в последующей лазерной резекции стенки мочевого пузыря с основанием опухоли единым блоком, позволяют избежать фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка» в большинстве наблюдений, что позволяет улучшить качество макропрепарата для всестороннего морфологического исследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифрам специальностей 14.01.23 - урология, 14.03.02 - патологическая анатомия.

Степень достоверности

В качестве оптимального уровня статистической мощности была выбрана мощность исследования 80%. Для оценки влияния метода операции на рецидив в период 1 год достаточное количество пациентов при указанной мощности составило 105 (количество пациентов в группах L-ERBT и ТУРМП составило 142 и 128 соответственно). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Диагностика опухолей на дооперационном этапе, тратификация по группам риска и послеоперационный менеджмент осуществлялись с учетом действующих рекомендаций (Российских клинических рекомендаций, рекомендацийEAU, AUA). Достоверность морфологической оценки обусловлена использованием современных классификаций: для определения глубины инвазии – 2017 TNM, для дифференцировки опухолей WHO 1973 и WHO2004/2016. Для субстадирования T1 использована широко распространенная субклассификация T1a/b, основанная на выявлении ММ. Для оценки края резекции использованы общепринятые вертикальный, горизонтальный и циркулярный (хирургический) края резекции.

Апробация работы

Основные результаты работы доложены на следующих конференциях:

1. Высокие технологии в урологии. Март 2018 г. Россия, Москва.
2. AUA 2018. Annual meeting. Май 2018 г. San Francisco, USA.
3. 2018 World Congress of Endourology. Сентябрь 2018 г. Paris, France.
4. 30-th European Congress of Pathology. Сентябрь 2018 г. Bilbao, Spain.

5. VI Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям. Сентябрь 2018 г. Санкт-Петербург.
6. XIII Конгресс РООУ. Октябрь 2018 г. Москва.
7. XIV Конгресс РООУ. Октябрь 2019г. Москва.
8. VII Российский конгресс по эндоурологии и новым технологиям (онлайн). Октябрь 2020г.
9. Endourocentermeeting. Октябрь 2021. Санкт Петербург.

Публикации по теме исследования

Результаты работ были опубликованы в 4 научных статьях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, индексируемых в международной базе данных Scopus и 1 статья в зарубежном рецензируемом издании Scopus (первый квартиль).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и обозначений и списка литературы. Содержит 42 рисунка и 26 таблиц. Список литературы содержит 240 источников, из них отечественных – 29, зарубежных - 211.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Лечение НИРМП

1.1.1. Основные принципы лечения НИРМП. Исторический очерк

Лечение при НИРМП начинается с тщательной трансуретральной инспекции мочевого пузыря и оперативного удаления всех подозрительных на опухоль образований. Цель операции не только удалить все видимые образования, но и получить материал для точного патоморфологического стадирования опухолевого процесса. В нескольких исследованиях было показано, что радикально выполненная первичная операция коррелирует с хорошим прогнозом[50, 206].

Как мера дооперационного планирования, в ряде случаев перед операцией выполняется цистоскопия под местной анестезией или в/в седацией с дооперационной визуализацией и маркированием всех изменений в мочевом пузыре и простатическом отделе уретры. Предпочтительно использование гибкого цистоскопа, поскольку его использование позволяет более полно осмотреть все стенки мочевого пузыря, включая зону шейки, особенно у мужчин [30, 125]. В настоящее время «золотым стандартом» оперативного лечения считается традиционная трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП). [42].

Для улучшения визуализации опухолей и контроля края резекции при наличии оборудования во время первичной операции могут быть использованы гибкая цистоскопия или технологии улучшенной визуализации (ФДД, NBI, Image1 S, конфокальная микроскопия) [75, 116, 122, 138, 185].

Непосредственно после операции (или в первые 24 часа после операции) в большинстве наблюдений выполняется немедленная однократная интрапузырная

инстилляцией химиопрепарата (ОИ) [76]. Цели немедленной однократной инстилляцией – хеморезекция (аблационный эффект в ложе удаленной опухоли и разрушение незамеченных опухолей маленького размера) и предотвращение имплантационного метастазирования опухолевых клеток [15, 54].

Лечебные мероприятия при НИРМП немедикаментозного характера включают также консультирование по вопросам отказа от курения (у курящей категории пациентов), поскольку рядом исследований было показано негативное влияние продолжения курения на рецидивирование и прогрессирование заболевания, а также общую выживаемость в связи с воздействием курения на другие системы и органы [133, 157].

Дальнейшая тактика зависит от патоморфологического заключения, по результатам которого (в совокупности с клиническими данными) осуществляется стратификация пациента в группу риска и в зависимости от этого определяется его дальнейшее лечение и наблюдение. Согласно большинству действующих рекомендаций (AUA, EAU, NCCN, Российские клинические рекомендации) все пациенты после первичной резекции подразделяются на группы низкого, промежуточного и высокого риска [19, 56, 76, 159]. В рекомендациях EAU и Российских клинических рекомендациях в группе высокого риска выделяют подгруппу пациентов с сочетанием неблагоприятных прогностических факторов – подгруппу наивысшего риска [19, 76].

У пациентов группы низкого риска адъювантная терапия ограничивается однократной интраоперационной инстилляцией химиопрепарата. У пациентов промежуточного риска помимо однократной инстилляцией химиопрепарата может быть проведена как интрапузырная БЦЖ терапия, так и интрапузырная курсовая химиотерапия. В группе высокого риска – курс интрапузырной БЦЖ-терапии на протяжении 3 лет. В подгруппе наивысшего риска рекомендуется предлагать немедленную радикальную цистэктомии (РЦЭ), а при невозможности последней – курс БЦЖ на протяжении 3 лет.

При неполной резекции, отсутствии в макропрепарате элементов мышечного слоя, а также при всех T1 опухолях показано выполнение повторной

операции (реТУР) в сроки от 2 до 6 недель после первичной резекции [76]. Целью реТУР является исключение занижения стадии опухолевого процесса и выявление пропущенных опухолей. РеТУР включает удаление послеоперационного рубца, краев резекции, а также всех подозрительных на опухоль участков [22]. При необходимости дополнительно выполняется ТУР – биопсия простатического отдела уретры.

Таким образом, качествоудаления опухоли при первичной операции и качество материала для патоморфологического исследования в значительной степени определяют судьбу пациента после операции. Радикальность первичной резекции влияет на необходимость повторной операции и частоту рецидивов в зоне резекции. А качество материала для патоморфологического исследования влияет на выявляемость морфологических характеристик опухоли (Т, G, CIS, LVI, VH, DM) и позволяет точно стратифицировать пациента в ту или иную группу риска и в конечном счете определяет весь план его дальнейшего лечения и контрольного обследования.

В связи с особой важностью радикальности первичной резекции и значимостью морфологической оценки препарата данная работа будет сфокусирована на клинических и морфологических аспектах нового и наиболее перспективного метода оперативного лечения НИРМП – лазерной резекции стенки мочевого пузыря с опухолью «единым блоком».

Исторически первое упоминание о опухолях мочевого пузыря встречается в работах Lасuna в 1551 году и Ferrу в 1553 году, хотя вероятно, опухоли данной локализации были известны и в античной древности. Хронологически первым появился трансуретральный способ удаления опухолей мочевого пузыря, описанный в работах Le Roy d’Etiolles, Civiale, Thompson, и Clado. Метод применялся только у женщин преимущественно при папиллярных опухолях в области шейки мочевого пузыря и заключался в дилатации уретры, захвате и удалении опухоли. В 1561 г. Franco впервые выполнил надлобковый доступ для удаления опухоли, которую ему не удалось удалить через уретру. Позднее Billroth с 1874 г. популяризировал надлобковый способ удаления опухолей мочевого

пузыря и длительное время надлобковый доступ считался основным для оперативного лечения РМП [95].

Началом эры эндоскопического метода диагностики и лечения опухолей мочевого пузыря можно считать первую цистоскопию, которую выполнил «отец эндоскопии» немецкий армейский врач Philip Bozzini в 1806г.[149].

Первые результаты трансуретрального эндоскопического удаления опухоли мочевого пузыря опубликовал AntoninJeanDesormeaux в 1853г при помощи разработанного им уретроскопа [71].

Позднее Joseph Grunfeld усовершенствовал уретроскоп, а также разработал эндоскопические нитки, петли, ножницы, щипцы и лезвия, и был первым, кто удалил опухоль в полости мочевого пузыря под непосредственным контролем глаза, в 1881 году. А в 1885 году он разработал “Polypenkneipe”, первый эндоскоп, специально предназначенный для удаления опухолей из мочеиспускательного канала и мочевого пузыря [94].

Maximilian Nitze из Берлина в 1877 г. объединил идеи освещения мочевого пузыря изнутри и необходимость использования оптических линз и представил свой первый цистоскоп, а в период с 1891 по 1894 гг. он разработал и сконструировал первый практический операционный цистоскоп. Он стал первым, кто скоагулировал опухоль мочевого пузыря, используя сильно нагретую лампочку цистоскопа, а в последующем сконструировал холодные и горячие проволочные петли для прижигания и удаления опухолей [161].

Nitze стал первым, кто начал систематически оперировать опухоль мочевого пузыря, используя цистоскоп, и опубликовал свою серию из 150 наблюдений с 1 летальным исходом и 20 рецидивами. Для удаления опухолей он использовал кюретку, режущие щипцы, прижигание и проволочную петлю.

Разработали оборудование и предложили оперативное лечение рака посредством электрического тока Nagelschmidt и Doyen из США, тогда же появился термин «диатермия».

А EdwinBeer в 1910г. из Нью-Йорка первым выполнил электрохирургическое удаление опухоли мочевого пузыря, а в последующем

доказал эффективность данного метода [44]. С 1916 года на смену биполярному источнику (D'Arsonval) пришел разработанный и внедренный Keyes более «взрывной и разрушительный» монополярный ток (Oudin).

Maximilian Stern в 1926г. представил биполярный резектоскоп, основное предназначение, которого было лечение аденомы простаты. Отличие его инструмента заключалось в том, что движение вольфрамовой электропетли осуществлялось от оператора, а для лечения опухолей мочевого пузыря он не был удобен [197].

В 1931г. Joseph McCarthy внес значительные доработки в резектоскоп, вынеся петлю на кончик резектоскопа, включая возможность движения петли резектоскопа «на себя», отдельные параметры электрического тока для резания и коагуляции (разработанные в 1928г. Н. Cushing и W.T. Bovie).

С момента внедрения в клиническую практику за свою 90-летнюю историю резектоскоп Stern-McCarthy претерпел многочисленные усовершенствования, но принцип остался прежним, и метод электрорезекции, пришедший на смену электрокоагуляции, концептуально претерпел незначительные изменения [151].

1.1.2. Первичная и повторная резекция – действующий «золотой стандарт» оперативного лечения НИРМП

С 1931г. по настоящее время наиболее распространенная операция для лечения НИРМП, имеющая статус «золотого стандарта лечения» во всем мире, остается традиционная трансуретральная электрорезекция стенки мочевого пузыря с опухолью (ТУРМП).

Суть методики заключается в трансуретральной отдельной электрорезекции при помощи режущей петли экзофитной части опухоли, подлежащей стенке мочевого пузыря и краев резекции [183].

Методология операции ТУР включает следующие шаги: бимануальную пальпацию под анестезией, визуальный осмотр всей уретры, осмотр всего мочевого пузыря, биопсию простатического отдела уретры (при показаниях), биопсию

мочевого пузыря (при показаниях), резекцию опухоли, оформление протокола операции с точным отдельным описанием всех макропрепаратов, направляемых на морфологическое исследование. В ходе операции поэтапно выполняют резекцию экзофитной части опухоли, подлежащей стенке мочевого пузыря с мышечным слоем и краев зоны резекции [76].

Первичная операция при НИРМП имеет двойные цели: с одной стороны она стремится обеспечить потенциально радикальное лечение отдельных опухолей мочевого пузыря (низкого риска), с другой стороны она крайне важна для точного стадирования опухолей "высокого риска" и особенно мышечно-инвазивных, которые требуют дополнительной терапии, включая радикальную цистэктомию, химиотерапию или лучевую терапию[43].

Успех хирургического лечения НИРМП низкого риска зависит от полноты выполненной ТУРМП. Однако, несмотря на все хирургические усилия, направленные на достижение полного удаления опухоли, высокая частота рецидивов (35-70%) и, следовательно, склонность этих поражений в конечном итоге прогрессировать (10-50%) представляют собой основные сложности [183].

Одной из главных проблем традиционной ТУРМП, как метода первичного оперативного лечения, считается высокий процент рецидивов, что связывают с тремя основными причинами: незамеченные опухоли малого размера («пропущенные опухоли»), недостаточная радикальность резекции («оставленные опухоли»), а также возможность имплантации резецированных опухолевых клеток (обсеменение опухолевыми клетками).

Совершенствование оптических систем и видеосистем, применяемых во время резекции, активное внедрение форматов высокого разрешения (HD и FullHD), совместное использование гибких видеоцистоскопов позволяют улучшить выявляемость небольших опухолей. Кроме того, методики улучшенной визуализации (NBI, ФДД, Inage1 S) показали свое превосходство над традиционной цистоскопией в «белом свете» в плане выявления опухолей, в том числе фокусов CIS, и рекомендуются к использованию (при наличии оборудования) при резекции как дополнение к цистоскопии «в белом свете».

Помимо способности имплантации опухолевых клеток и так называемого «эффекта поля» недостаточно полная резекция неоднократно обсуждалась как причина рецидива, особенно в месте первичной резекции. Многочисленные исследования, исследующие рутинную реТУР в качестве диагностики, показали, что частота обнаружения остаточных опухолевых клеток составляет 30-75% на всех стадиях опухоли [24, 240].

Суррогатным критерием качественно (радикально) выполненной первичной операции считается присутствие элементов детрузора в препарате. Статистически доказано влияние отсутствия детрузора в макропрепарате и наличие резидуальных опухолей при реТУР, недостадирование процесса, а также рецидивирование [146]. Таким образом, присутствие детрузора в патоморфологическом заключении является крайне важным критерием, в значительной степени определяющим дальнейшую лечебную тактику.

В качестве источника энергии для ТУР могут быть использованы как монополярная, так и биполярная электроэнергия. Биполярная электрорезекция была внедрена в практику для снижения риска осложнений вследствие стимуляции обтураторного нерва, таких, как случайные перфорации мочевого пузыря и кровотечения, и для снижения термического повреждения макропрепарата для патоморфологического исследования. Однако, в настоящее время онкологические и клинические преимущества биполярной электрорезекции над монополярной остаются недостаточноубедительными [48, 198, 207].

Попытки выполнять более агрессивную первичную ТУРМП незначительно улучшили результаты лечения. В попытке сравнить разные методы первичной резекции Langbeinetal. показали, что статус pR1 (подтвержденных опухолей при реТУР) после рутинно выполненной повторной операции был таким же высоким, как при традиционной технике (42%), так и при применении расширенного подхода ТУРМП (33%) [134]. Аналогичные результаты получили M. Richterstetteretal, использовавшие расширенную первичную ТУРМП, общий pR1 статус при реТУР составил 37,7% [183](Рисунок 1).



Рисунок 1 – Расширенная ТУРМП, включающая дополнительную резекцию в области дна резекции и краев резекции (M.Richterstetter et al., 2012)

По всей видимости ограничение качества самой методики ТУРМП кроется в ее технике, которая подразумевает послойный характер резекции, при этом хирург по мере приближения к наиболее важной зоне операции – основанию опухоли, в стремлении избежать более глубокой резекции и перфорации, а также опасаясь обтураторного рефлекса, невольно делает более «деликатные срезы». В результате из-за карбонизации при более «тонких» срезах в области основания опухоли повышается риск оставленных опухолей.

Такие неудовлетворительные результаты первичной ТУР закрепили статус повторной операции в сроки от 2 до 6 недель, как части лечебного подхода. Однако, попытки избежать необходимости рутинной повторной операции и найти более «качественный» способ первичного удаления опухолей при НИРМП продолжаются. И одной из наиболее перспективных методик оперативного лечения НИРМП в плане радикальности удаления опухолей и соблюдающих принцип абластичности, считается резекция «единым блоком».

Повторная резекция (реТУР), выполняемая в сроки от 2 до 6 недель после первичной резекции, преследует 3 основные цели:

1. Точное стадирование и исключение мышечноинвазивной опухоли;
2. Более обширная и глубокая резекция ложа опухоли с целью удаления возможных «оставленных» опухолей в зоне резекции;

3. Исключение «пропущенных» опухолей других локализаций (опухолей, которые могли иметь малые размеры на момент первичной ТУР или были пропущены).

Результаты долгосрочного клинического исследования, проведенного Herr и Donat, показали, что частота рецидивов может быть значительно уменьшена за счет ранней повторной резекции. Авторы пришли к выводу, что реТУР может помочь лучше оценить предполагаемый риск прогрессирования за счет улучшения стадирования [99].

При первоначальной резекции по поводу НИРМП, процент выявления опухолей при реТУР (pR1) варьирует от 15% до 45% для опухолей pTa и от 33% до 58% для опухолей стадии pT1 [36].

Среди выявленных опухолей при реТУР в сроки от 4 до 6 недель, по данным ряда авторов, преобладают оставленные опухоли в зоне резекции – до 80%, в то время как «пропущенные» при первичной операции опухоли других локализаций составляют до 20% [123, 214].

Анализ данных 8409 пациентов с опухолями Ta/NG и T1 продемонстрировал 51% риск персистенции опухолей и 8% риск занижения стадии при опухолях T1. Большинство резидуальных опухолей были обнаружены в зоне первичной локализации опухоли [69].

Другой мета-анализ 3 556 пациентов с опухолями T1 показал, что процент присутствия остаточных опухолей и процент повышения стадии до мышечно-инвазивного заболевания после ТУРМП оставались высокими даже в подгруппе с присутствием элементов детрузора в макропрепарате. В подгруппе из 1565 опухолей T1 с наличием мышечного слоя в макропрепарате персистирующая опухоль была обнаружена в 58% случаев, а занижение стадии составило 11% [158].

В сложившихся условиях невысокого качества первичной операции (традиционной ТУРМП) повторная резекция положительно влияет на результаты лечения: увеличивает безрецидивную выживаемость, улучшает результаты после лечения БЦЖ и обеспечивает качественную информацию для прогнозирования течения заболевания [29, 83, 92, 96, 167].

Таким образом, показания к реТУР в настоящее время включают: неполноценную первичную ТУРМП (или в случае сомнений в ее полноте); отсутствие элементов мышечного слоя в макропрепарате после первичной резекции (за исключением опухолей TaLG/G1 и первичных CIS); все опухоли стадии T1 [76].

Многими исследованиями было показано, что реТУР является безопасной и эффективной процедурой, которая имеет схожий профиль безопасности с первичной резекцией, при этом более короткой по времени [179, 231].

Несмотря на несомненные преимущества реТУР в плане улучшения стадирования опухолевого процесса и правильной стратификации пациента в группу риска, не стоит недооценивать моральный и финансовый аспекты повторной операции. Это повторная госпитализация, повторный наркоз, более агрессивная резекция по сравнению с первичной, имеющая более высокие риски перфорации и требующая соответствующего навыка от хирурга.

Рядом работ было доказано, что качество первичной резекции (ТУРМП) в значительной степени определяет прогноз пациента и общие затраты на лечение [192, 200]. Кроме того, большинство пациентов испытывают послеоперационную дизурию, а повторная операция удлиняет срок дизурии, особенно при необходимости адьювантного лечения, что значительно снижает качество жизни данной категории онкологических больных.

Некоторые исследователи отмечают, что утвержденная большинством рекомендаций концепция ТУР+реТУР, а также избегание более глубокой резекции при первичной ТУР (в связи с боязнью перфорации) привели к тому, что урологи не стремятся выполнять радикально первичную операцию, понимая, что «исправят ошибки» при реТУР, особенно при cT1 стадии. РеТУР увеличивает риски перфорации мочевого пузыря, стриктуры уретры, инфекции мочевой системы, кровотечения, дизурии, а также повышает риск сердечных, легочных, неврологических и других осложнений, ассоциированных с анестезией. Автор отмечает, что при минимально инвазивной стадии T1 (T1m, или T1a) такая стратегия не оправдана, а первичная операция более «высокого качества» (с

контролем края резекции с использованием технологии ФДД) помогла бы избежать отсрочки во времени до начала адекватной адьювантной терапии у этой категории пациентов[115].

Однако, помимо совершенствования систем визуализации (оптических систем, чипов камер, гибких цистоскопов, методик улучшенной визуализации) продолжают поиски более радикальных методик резекции, позволивших минимизировать количество нежелательных реТУР. Резекция опухоли единым блоком (enbloc техника) представляется на настоящий момент наиболее перспективной в плане повышения качества первичной резекции, а по мнению ряда авторов, лазерная enbloc резекция позволяет избежать повторной резекции у значительной когорты больных[217].

С морфологической точки зрения большое количество артефактных изменений в материале, полученном при реТУР, в значительном проценте наблюдений не позволяет точно поставить стадию опухолевого процесса. Фрагментированный и дезориентированный характер материала, реактивные и артефактные изменения, а также отсутствие возможности проследить всю линию кратера резекции не всегда позволяют окончательно исключить мышечно-инвазивный характер опухоли при реТУР.

В связи с этим в последнее время появляются статьи в пользу изменения вектора в оперативном лечении НИРМП со стратегии ТУР+реТУР в сторону высокого качества первичной резекции «единым блоком» без последующей реТУР [187].

Подводя итог теме ТУРМП+реТУР, становится понятным, что несовершенство методики ТУРМП и ее недостаточная радикальность в качестве первичной операции заставляют выполнять реТУР в значительном проценте случаев, а исследование эффективности более современных аналогов ТУРМП, таких как ERBT, является важной задачей для клинических исследований.

1.1.3. Резекция единым блоком – новая парадигма оперативного лечения НИРМП

Резекцию опухоли мочевого пузыря методом enbloc впервые успешно выполнили в 1997г. ToshioKawada и соавторы с использованием монополярного резектоскопа и специально спроектированного вращающегося электрода в форме крючка [119] (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Enblocрезекция (KawadaT. etal., 1997г.)

Техника enbloc резекции включала круговую электрорезекцию стенки мочевого пузыря (слизистой, подслизистого и мышечного слоя), при этом опухоль, согласно данной методике, отсекается вместе с основанием по кругу и удаляется целиком от стенки. Извлечение опухоли вместе с отсеченным участком стенки мочевого пузыря осуществляется также единым блоком по тубусу резектоскопа.

Первоначально у методики ERBT было немного сторонников, и метод имел статус «экспериментального», что было связано с недооцененными клиническими и морфологическими преимуществами, отсутствием специализированного инструментария, а также консервативностью клинических рекомендаций.

Начало 90-х годов прошлого столетия ознаменовалось активным внедрением лазеров в хирургическую практику, особенные изменения в эндouroлогии связаны с появлением твердотельного тулиевого (Tm: YAG) и гольмиевого (Ho: YAG) лазеров. Интерес урологической общественности к методу ERBT вернулся по мере широкого внедрения в клиническую практику лазеров, которые помимо литотрипсии стали широко использоваться для рассечения мягких тканей.

В 2015г. Марио Крамером и соавторами было проведено сравнительное мультицентровое исследование ERBT с использованием различных видов энергии: моно- и биполярной электрохирургической, а также лазерной тулиевой кристаллической (TmLRBT) и гольмиевой (HoLRBT) [147]. Результаты (длительность операции, продолжительность катетеризации мочевого пузыря, количество осложнений и количество рецидивов в течение года) не показали существенных различий между электрохирургической, лазерной гольмиевой и лазерной тулиевой кристаллической ERBT.

В 2016г. Yu-Peng Wu и соавторы провели метаанализ данных литературы по данным семи исследований и включили 886 пациентов: 438 ERBT и 448 ТУР. Результаты показали статистическое превосходство ERBT по сравнению с ТУР в отношении времени катетеризации мочевого пузыря, продолжительности госпитализации, количества осложнений и частоты рецидивов. Кроме того, превосходство отмечено и по качеству макропрепарата [219].

К маю 2021г. в общей сложности опубликованы результаты 10 рандомизированных клинических исследований, 3 метаанализов данных клинических исследований и 1 международный консенсус по теме enBloc резекции опухолей мочевого пузыря.

В исследовании Hurlle R. et al. в отношении возможности выполнения ре-резекции «единым блоком» после первичной ERBT резидуальные опухоли выявлены всего у 5 (6,41%) из 78 пациентов. Необходимо отметить, что отступ от края опухоли до края резекции составлял 5 - 10мм и всего у 1 пациента после

первичной ERBT был отмечен положительный горизонтальный край резекции [109].

По аналогии с историей применения электроэнергии для лечения РМП (первой появилась диатермия и лишь спустя 20 лет - электрорезекция), исторически первые лазеры, которые начали использовать для трансуретральной хирургии опухолей мочевого пузыря в середине 1970-х применяли для абляции опухолей, и лишь спустя двадцать лет, на заре 1990-х, с распространением гольмиевого лазера вернулся интерес к резекции стенки мочевого пузыря с опухолью. Первым применялся (Nd:YAG, Neodymium:YttriumAluminumGarnet) лазер с отличными гемостатическими свойствами, длиной волны 1,064 nm и проникающей способностью 4–18 mm. Основная сфера его применения была эндоскопическая лазерная абляция простаты (VLAP, visualla serablation of the prostate). Существенным побочным эффектом этих операций было отсутствие материала для патоморфологического исследования, а также такое грозное осложнение как перфорация кишечника, зафиксированное в серии около 2000 наблюдений в 0,15-0,3% случаев, при этом не во всех из них отмечена перфорация мочевого пузыря [45, 93, 127].

Для выполнения ERBT наиболее широкое распространение в настоящее время получили следующие виды энергии: монополярная (monoERBT), биполярная (bipoERBT) электрорезекция, а также лазерные – гольмиевая (HoLRBT), тулиевая с использованием твердокристаллического тулиевого лазера (Tm:YAG-LRBT), тулиевого волоконного лазера (Tm-fiberLRBT).

Отдельное место в enbloc резекции занимает методика Waterjet (HybridKnife), при которой первым этапом выполняется нагнетание раствора NaCl 0,9% в области основания опухоли, в результате чего опухоль «приподнимается» над мышечным слоем, а вторым этапом осуществляется резекция опухоли при помощи моно- или биполярного электрода методом единым блоком. Появившись в период активного внедрения в практику методики резекции «единым блоком», она не получила широкого применения [87]. Также описан опыт применения зеленого лазера (GreenLight – KTP:YAG и LBO:YAG) для резекции стенки

мочевого пузыря единым блоком, однако по ряду причин метод также не получил широкого распространения [58].

Монополярная enbloc резекция опухолей мочевого пузыря (monoERBT) исторически получила распространение в урологической практике первой и может быть выполнена как с использованием стандартной петли, hook – электрода или button-электрода. Настройки тока аналогичны таковым при традиционной ТУРМП. Существенными недостатками monoERBT над другими источниками для enbloc резекции можно считать присутствие obturatorного рефлекса, особенно при работе в области боковых стенок, повышенную карбонизацию тканей, а также использование гипотонических растворов (глюкозы 5% или глицина 1,5%) в ходе резекции, приводящих к ТУР-синдрому до 2,5% случаев и снижающих профиль безопасности операции [144].

Биполярная enbloc резекция (bipoERBT) в последние годы находит все больше сторонников в связи с лучшим качеством резекции в совокупности с использованием безопасного изотонического раствора NaCl 0.9%. Ведущими производителями оборудования для трансуретральной резекции в последние 5 лет разработаны и выпущены на рынок электроды специального дизайна для enbloc резекции при РМП: петли, игольчатые и крючковидные электроды. Основное отличие петель от стандартных – изгиб в 45% в сторону от инструмента, а также различный характер изгиба петель (овальный и прямоугольный). Такие технические решения облегчают резекцию и диссекцию в антеградном направлении (а не в ретроградном как при ТУРМП).

Гольмиевый лазер (Но: YAG) хорошо известен по лечению мочекаменной болезни и ДГПЖ и широко распространен среди урологических клиник во всем мире. Первое применение для удаления опухолей мочевого пузыря – начало 1990-х [114]. Хорошо изучены его физические параметры и режимы работы с мягкими тканями. Глубина проникновения лазерной волны в мягкие ткани по данным литературы (invitro) составляет 0,4мм[205]. Такие параметры обеспечивают минимальное термическое повреждение тканей в процессе рассечения с одной стороны, а также позволяют выполнять тонкие разрезы с минимальным

термическим повреждением краев инцизии с другой стороны. Кроме того, среди преимуществ гольмиевого лазера большинство хирургов отмечают хороший гемостаз в процессе резекции, а среди спорных преимуществ – пульсирующий характер импульса [128, 187].

Для работы в мочевом пузыре используются в основном волокна диаметром 365-550 мкм. Наиболее распространенные настройки гольмиевого лазера - мощность 5–15 W, энергия 0.5–1.5 J, частота 8–15 Hz [204].

Тулиевый твердотельный лазер (Tm:YAG) был внедрен в клиническую практику в 2005г. [222]. В отличие от гольмиевого лазера тулиевый твердотельный лазер имеет постоянный тип излучения, а не импульсный. Из-за немного более короткой длины волны по сравнению с гольмиевым лазером (Ho: YAG) глубина проникновения в воде уменьшается до 250 мкм (примерно в 2,5 раза сильнее поглощение водой по сравнению с Ho:YAG) [205].

Кроме того, в отличие от импульсного режима гольмиевого лазера, способствующего «разраванию» волокон тканей, постоянный тип излучения тулиевого кристаллического лазера обеспечивает плавность разреза и тонкую линию разреза, а также отличный гемостатический эффект [40].

Среди недостатков можно отметить высокую стоимость процедуры и не повсеместное распространение среди урологических клиник.

Наиболее инновационной лазерной технологией, прочно закрепившейся в клинической практике, за последнее десятилетие по праву можно считать тулиевый волоконный лазер (FiberLase U1 (NTO IRE-Polus, Russia)).

Поскольку каждый тип лазера имеет свою длину волны, это отражается на уникальной способности поглощаться водой и соответственно определяет различное воздействие на ткани [39]. Кроме того, различие в воздействии на мягкие ткани определяется импульсным (как у гольмиевого лазера) или постоянным типом излучения (как у тулиевого волоконного лазера).

Отличительной особенностью тулиевого волоконного лазера можно считать длину волны 1,94 мкм, которая имеет максимум поглощения в воде по сравнению с твердотельными гольмиевым Ho: YAG и тулиевым Tm:YAG

лазерами, а также возможность работы как в суперимпульсном, так и в постоянном режимах [80].

Несмотря на явные преимущества, у метода L-ERBT также имеются нерешенные проблемы. К ним можно отнести трудности при локализации опухолей в области дна и передней стенки, трудности извлечения макропрепарата, а также резекция опухолей больших размеров.

В большинстве исследований, посвященных ERBT, критериями исключения считали размер опухоли более 30мм, при которых в большинстве случаев размер макропрепарата не позволяет извлечь его по тубусу резектоскопа «единым блоком» [41, 61, 70, 104, 105].

Тем не менее, выполнение ERBT описывается многими авторами и при размерах опухолей >30мм, как возможное и сохраняющее основные преимущества, а именно: более радикальное удаление и хорошее качество макропрепарата по сравнению с традиционной ТУРМП. Однако, также указывается на повреждение препарата при необходимости его фрагментации и потенциальную возможность имплантационного метастазирования (по сравнению с экстракцией «единым блоком») [62, 97, 141, 225].

При больших опухолях, удаленных методом «единым блоком», наиболее распространенным способом извлечения макропрепарата, описываемым исследователями в данной области, является фрагментация макропрепарата на несколько частей и раздельное извлечение последних. Также в литературе описана морцелляция всего макропрепарата (была предпринята как вынужденная мера при невозможности извлечения по тубусу резектоскопа) в просвете мочевого пузыря [58, 62, 172, 199].

У части пациентов возникают технические трудности с доступом к некоторым отделам мочевого пузыря. Наиболее остро такие проблемы обнаруживаются у мужчин при сочетании РМП и доброкачественной гиперплазией простаты (ДГПЖ). Также резекция может быть затруднительна или невыполнима при локализации опухоли в области дна мочевого пузыря, при увеличенной емкости мочевого пузыря и при истончении стенок у пожилых больных. Одним из

возможных путей решения таких технических проблем является использование эндоскопов увеличенной длины, а также гибких эндоскопов [89].

1.1.4. Стратификация пациентов по группам риска.

Предикторы рецидива и прогрессирования

До настоящего времени было разработано огромное количество таблиц и схем расчета риска пациента. Наиболее распространенные на настоящий момент: The 2006 European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), ClubUrologicoEspañoldeTratamientoOncologico (CUETO)(для пациентов, проходящих лечение БЦЖ) и EAU NMIBC 2021.

Для удобства расчетов предложены калькуляторы рецидива и прогрессии EAU risk group calculator и EORTCcalculator [220,221].

Основываясь на имеющихся прогностических факторах, рекомендуется стратификация пациентов на три группы риска: низкий, умеренный и высокий риск. Разделение на три категории используется во всех действующих рекомендациях (AUA, NCCN, EAU, российских клинических рекомендациях). В рекомендациях EAU в группе высокого риска выделяют подгруппу наивысшего риска с комбинацией неблагоприятных прогностических факторов [19, 56, 76, 159].

На определение пациента в ту или иную группу риска влияют клинические данные: максимальный размер опухоли, количество опухолей, количество рецидивов, пол, возраст пациента.

А также данные патоморфологического заключения: T-стадия, G-стадия, наличие сопутствующих CIS, LVI, Vh. Кроме того, определение G-стадии по обеим классификациям (WHO-1973 и WHO 2004/2016) входит в наиболее современную модель EAU NMIBC 2021, в то время как лишь WHO-1973 входит во все остальные модели.

Использование обеих систем градации опухолей: WHO 1973 и WHO 2004/2016 по критерию G показало лучшие результаты по сравнению с

использованием каждой из них в отдельности, что говорит о увеличивающейся роли морфологии в стратификации пациентов в группы риска [196].

Исходя из исключительной важности стратификации пациента в группу риска, важно расставить приоритеты в морфологическом заключении. В этой связи важно отметить, что определение морфологических характеристик экзофитной части опухоли имеет важное значение: в этой части макропрепарата возможно определение G-стадии и некоторых вариантов VH. Однако, ключевую роль в патоморфологическом исследовании имеет определение морфологических параметров блока «опухоль+ резецированная стенка». Именно в этой части макропрепарата возможно определение T, G-стадии, LVI, CIS и VH, то есть всех основных морфологических характеристик опухоли, принимаемых во внимание при стратификации пациентов по группам риска.

Важно подчеркнуть, что для оценки наличия или отсутствия CIS необходим достаточно широкий участок слизистой, прилегающий к опухоли. А достаточная глубина резекции имеет важное значение для точного определения глубины инвазии (T-стадии), исключения LVI и некоторых вариантов VH (гнездный, инвертированный типы и пр.).

Учитывая то, что для стратификации пациента в ту или иную группу риска необходимы точные данные о морфологическом строении опухоли, качеству патоморфологического исследования в последнее время уделяется очень большое значение.

1.1.5. Адьювантная терапия. Противопоказания к химиотерапии

Несмотря на то, что ТУРМП сама по себе может быть радикальным методом удаления опухолей стадии Ta и T1, эти опухоли часто рецидивируют и могут прогрессировать до МИРМП. Высокая вариабельность трехмесячной частоты рецидивов по данным различных источников указывает на то, что ТУРМП могла быть не радикальной или провоцирует рецидивы у высокого процента пациентов

[50]. Поэтому необходимо рассматривать возможность проведения адъювантной терапии у всех пациентов.

Было показано, что однократная немедленная инстилляционная химиопрепарата (ОИ) действует путем разрушения циркулирующих опухолевых клеток после ТУРМП, абляционного эффекта (химиорезекция) на остаточные опухолевые клетки в месте резекции и на небольшие незамеченные опухоли [54, 164].

Четыре крупных метаанализа, включавшие от 1476 до 3103 пациентов показали, что после ТУРМП проведение ОИ значительно снижает частоту рецидивов по сравнению с операцией без ОИ [33, 175, 201, 203]. В систематическом обзоре и мета-анализе данных 2 278 пациентов ОИ уменьшала пятилетнюю частоту рецидивов на 14% с 59% до 45% [203].

Рекомендуется проводить ОИ в течение первых нескольких часов после ТУРМП, как профилактику имплантации опухолевых клеток. Было показано, что после нескольких часов флотирования в мочевом пузыре опухолевые клетки прочно имплантируются и покрываются внеклеточным матриксом [46,91].

Однако, ОИ нельзя считать абсолютно безопасной процедурой. Она противопоказана и может приводить к тяжелым осложнениям в случаях перфорации мочевого пузыря и кровотечения с экстравазацией химиопрепарата [79, 162].

Описаны тяжелые осложнения после интрапузырной химиотерапии. В литературе сообщалось о таких редких осложнениях, как некроз стенки мочевого пузыря или даже перфорация мочевого пузыря после ранней инстилляции. Причем такие осложнения возникали даже при полной уверенности хирурга в отсутствии перфорации во время операции. Предположительно некроз детрузора у таких пациентов происходил вследствие инстилляции, что впоследствии привело к вторичной перфорации с суперинфекцией [107].

Поскольку ОИ является важным аспектом послеоперационного менеджмента особенно у пациентов низкого и промежуточного риска и ее проведение является мерой, предотвращающей значительное количество рецидивов, современные способы оперативного лечения должны быть

безопасными в отношении непредвиденных перфораций и кровотечений. К сожалению, ТУРМП не обеспечивает необходимой прецизионности резекции и в значительном проценте наблюдений пациенты недополучают важной для них ОИ ввиду непредвиденной перфорации или кровотечения. В отношении возможности выполнения ОИ после первичной резекции более предпочтительной является L-ERBT, в ходе которой глубина резекции лучше контролируется, а глубина термического повреждения тканей минимальна.

Решение о проведении курсовой химиотерапии или БЦЖ – терапии принимается после получения патоморфологического заключения и определения пациента в группу риска[3].

Однако, при традиционной ТУРМП патоморфологическое заключение не всегда позволяет стратифицировать пациента в ту или иную группу риска, как например при Tх стадии или отсутствии элементов детрузора (особенно при T1). В таких случаях возникает необходимость реТУР, которая рекомендуется в сроки от 2 до 6 недель. После реТУР также имеется отсрочка до времени получения макропрепарата.

Таким образом, при ТУР у значительной когорты пациентов среднего, высокого и наивысшего риска происходит временной разрыв или затягивание сроков в проведении адъювантной химиотерапии, вызванное низким качеством макропрепарата. По мнению многих авторов, отсрочка в начале адъювантной терапии однозначно негативно влияет на результаты лечения, а получение макропрепарата высокого качества при первичной резекции и T1 субстадирование помогли бы избегать ненужной реТУР у части больных (особенно стадии T1a/T1m) и начинать курсовую адъювантную терапию непосредственно после первичной операции без задержки во времени [115].

1.1.6. Оперативное лечение опухолей размером более 3 см

К трансуретральному оперативному лечению опухолей размером более 30мм предъявляются более строгие требования по сравнению с удалением

опухолей небольшого размера. При отсутствии данных за инвазию опухоли в мышечный слой на дооперационном этапе (сTа-T1) крайне важно получить макропрепарат высокого качества для точного патоморфологического стадирования. Это продиктовано тем соображением, что опухоли размером более 30мм при морфологическом заключении чаще оказываются мышечноинвазивными и, как правило, имеют более агрессивную биологию по сравнению с опухолями небольшого размера и имеют худший прогноз. [2]. Однако, встречаются опухоли большого объема и с низким потенциалом злокачественности [26]. Точное определение инвазии в мышечный слой (T2) или глубины инвазии *laminarprogria* (T1) является важной информацией для оптимизации адьювантного лечения и последующего наблюдения. Согласно всем актуальным рекомендациям, размер опухолей 30мм и более автоматически помещает пациента в группу высокого риска и требует более агрессивного лечения по сравнению с пациентами низкого и промежуточного риска [19, 56, 76, 159].

Всеми текущими рекомендациями при опухолях стадии Та-T1 предлагается выполнять традиционную ТУРМП, что требует хорошего навыка подобных операций от хирурга [16]. В свою очередь ТУРМП при опухолях большого размера также имеет большие ограничения и существенные недостатки. Это снижение визуализации при послойной резекции большого объема опухолевой массы, а также необходимость использования коагуляции во время резекции в области основания опухоли, где расположены основные сосуды, питающие опухоль.

Послойный характер резекции при опухолях большого размера представляет технически непростую задачу в связи с тем, что во время резекции экзофитной части опухоли происходит значительное снижение визуализации за счет постоянной геморрагии из всей поверхности резекции, а одни и те же сосуды приходится пересекать несколько раз (в каждом из чипсов). Поскольку использование коагуляции в процессе резекции экзофитной части опухоли не рекомендуется (так как снижает качество макропрепарата), окрашивание промывной жидкости и как следствие ухудшение визуализации в процессе резекции может быть причиной случайных перфораций и кровотечений. При

резекции области основания опухоли хирург вынужден выполнять более «деликатные» срезы и «точечный» гемостаз.

Многими исследованиями было показано, что при традиционной ТУРМП происходит коагуляционное повреждение макропрепарата, что в свою очередь скрывает стадию опухолевого процесса [100, 132, 210].

Термическое повреждение или «артефакт коагуляции» в морфологическом заключении варьирует по данным литературы от 25% до 66% [170, 213]. Также было показано, что при опухолях большого размера частота выявления артефактных изменений в патоморфологических заключениях выше по сравнению с опухолями небольшого размера [215].

При наличии артефактов коагуляции недостадирование опухолевого процесса составляет 50% [210].

Несмотря на эти значительные недостатки, традиционная ТУРМП в настоящее время остается основным способом удаления НИРМП при размере опухоли >30мм.

Большой размер опухоли считается противопоказанием к резекции единым блоком в связи с трудностями удаления опухоли и извлечения отсеченного макропрепарата. Однако, большими сериями наблюдений было показано, что удаление опухолей размером более 30мм возможно, и, несмотря на нерешенный вопрос извлечения опухоли, фрагментация макропрепарата в просвете является приемлемым вариантом, а рекомендации оставляют выбор метода резекции на усмотрение хирурга [206].

Таким образом, поскольку традиционная ТУРМП при опухолях большого размера остается субоптимальным решением, продолжается поиск методик удаления и извлечения макропрепарата единым блоком с сохранением основных преимуществ ERBT: радикальность резекции, минимизация обсеменения опухолевыми клетками и высокое качество макропрепарата.

1.2. Клинические недостатки ТУРМП

1.2.1. Обтураторный рефлекс

Обтураторный рефлекс возникает вследствие стимуляции близко расположенного к заднебоковым стенкам мочевого пузыря запирающего нерва. Эта стимуляция приводит к внезапному сокращению приводящих мышц бедра и движениям ног, которые затрудняют процедуру и вызывают множество осложнений. [129, 184].

Наиболее грозными осложнениями обтураторного рефлекса, описанными в литературе, являются внутрибрюшинные перфорации и повреждения запирающей артерии, требующие немедленной конверсии в лапаротомию. Помимо внебрюшинной или внутрибрюшинной перфорации и кровотечений, которые могут возникать в результате неконтролируемого действия активированной петли резектоскопа, описана возможность экстравезикального распространения опухоли в результате обсеменения забрюшинного пространства или брюшной полости свободно флотирующими опухолевыми клетками [59, 174, 204, 229].

Некоторые маневры позволяют уменьшить выраженность обтураторного рефлекса во время электрорезекции: уменьшение наполненности мочевого пузыря, более тонкие срезы и снижение мощности тока. Однако, более тонкие срезы и большее термическое повреждение макропрепарата в свою очередь снижают его диагностическую ценность [102].

Введение в практику биполярной электрорезекции ставило целью обезопасить резекцию. Использование современных электрогенераторов, позволяющих формировать плазму вокруг электропетли, минимизация токов утечки теоретически должны снижать процент возникновения обтураторного рефлекса. Однако, в сравнительных исследованиях моно- и биполярной ТУР показаны противоречивые данные в плане частоты возникновения обтураторного рефлекса [48, 198, 207].

Наиболее часто obturatorный рефлекс возникает при расположении опухоли в области боковых и задней стенок мочевого пузыря. При наличии множественных опухолей обеих стенок рефлекс может быть выражен с обеих сторон. Предположить возникновение obturatorного рефлекса еще до операции можно у пациентов с крупными опухолями при локализации их в области боковых стенок, особенно при опухолях на широком основании.

Реальными путями профилактики obturatorного рефлекса являются:

1. Использование наркоза и миорелаксантов;
2. Блокада obturatorного нерва местными анестетиками;
3. Использование видов энергии, не способных стимулировать запирающий нерв, таких как лазер.

1) Эндотрахеальный наркоз и введение миорелаксантов у ряда больных менее предпочтительно по сравнению с регионарными видами анестезии. Так, у пациентов более старшей возрастной категории повышаются риски послеоперационных когнитивных расстройств, в том числе делирия и деменции. Вместе с тем ЭТН может быть более предпочтительным по сравнению с регионарными методиками у пациентов, постоянно принимающих антикоагулянтные препараты, так как регионарная анестезия повышает риск геморрагических осложнений в оболочках спинного мозга. Долгое время считалось, что эндотрахеальный наркоз и использование миорелаксантов полностью исключают obturatorный рефлекс, однако, несмотря на применение миорелаксантов, отмечены случаи сокращения аддукторов во время ТУРМП [194].

Два ретроспективных сравнительных исследования показали преимущества выполнения трансуретрального удаления опухолей под спинальной анестезией в сравнении с эндотрахеальным наркозом в отношении частоты рецидивов опухоли [124, 218].

2) Блокада запирающего нерва при помощи местных анестетиков хорошо известна и может быть применена как до, так и во время операции. Блокада запирающего нерва во время операции требует дополнительного времени, что при работе в области основания опухоли осложняет резекцию и порой требует

временного гемостаза. Описаны множество вариантов блокады запирающего нерва, однако, в клинической практике применяются в основном трансуретральный, паховый и обтураторный доступы. Наибольший процент полной блокады обтураторного рефлекса отмечен при использовании блокады запирающего нерва под УЗИ-контролем и трансуретральным доступом [193, 226].

Однако, блокаду запирающего нерва местными анестетиками также нельзя считать абсолютно безопасной процедурой. Были описаны случаи повреждения запирающей артерии при перфорации мочевого пузыря, потребовавшие перехода к лапаротомии [35].

3) При использовании принципиально иных видов энергии, таких как лазер, в отличие от электрохирургии возникновение обтураторного рефлекса не описано. Метаанализ данных 9 исследований, включивших в общей сложности 1166 пациентов (473 перенесли гольмиевую enbloc резекцию и 693 ТУРМП), выявил статистически значимую разницу в частоте возникновения обтураторного рефлекса (OR = 0.06; 95% CI [0.01, 0.23], $P < 0.0001$). При этом в группе HoLRBT обтураторный рефлекс не встречался [57].

Еще один метаанализ, в котором сравнивались результаты enbloc резекции и ТУРМП, включивший 19 исследований и 2651 пациентов (1369 EBRT и 1282 ТУРМП), показал значительно меньший риск обтураторного рефлекса (OR, 0.12; 95% [CI], 0.07 to 0.19; $P < 0.00001$), перфораций [OR, 0.17; 95% [CI], 0.09 to 0.35; $P < 0.00001$] и необходимости ирригации мочевого пузыря в послеоперационном периоде [OR, 0.21; 95% [CI], 0.14 to 0.32; $P < 0.00001$] в группе enbloc резекции по сравнению с ТУРМП (хотя в исследование вошли и пациенты, перенесшие как лазерную, так и электрохирургическую EBRT) [232].

1.2.2. Перфорация мочевого пузыря

Перфорации, возникшие преднамеренно во время агрессивной резекции или случайные, возникшие как следствие обтураторного рефлекса, могут

обуславливать осложнения как в периоперационном периоде, так и в раннем и позднем послеоперационных периодах.

К периоперационным последствиям перфорации можно отнести перитонит, нагнетание промывной жидкости в забрюшинное пространство и кровотечения.

Послеоперационные осложнения могут быть связаны с обсеменением опухолевыми клетками и метастазированием, которое описано не только при массивных перфорациях, но и при микроперфорации [139, 209].

Также к послеоперационным осложнениям можно отнести те, которые возникают при интрапузырном введении химиопрепаратов на фоне нераспознанной перфорации.

Все перфорации мочевого пузыря принято разделять на внутрибрюшинные и внебрюшинные.

При внебрюшинных перфорациях проводится консервативная терапия, при внутрибрюшинных менеджмент отличается в зависимости от клинической ситуации и может ограничиваться установкой дренажа, выполнением лапароскопии с дренированием брюшной полости, или лапаротомией [180].

Повреждения органов брюшной полости можно отнести к наиболее тяжелым осложнениям ТУРМП, при которых, как правило, выполняется лапаротомия.

1.2.3. ТУР-синдром

Использование гипотонических растворов диэлектриков (раствора 5% глюкозы или 1,5% глицина) снижает профиль безопасности резекции в связи с возможностью избыточной реабсорбции гипотонической жидкости (ТУР-синдром). ТУР-синдром, по данным литературы, встречается примерно в 2,0-2,5% наблюдений при ТУРМП и в большинстве случаев ассоциируется с большой поверхностью резекции, большими размерами опухоли и перфорацией мочевого пузыря [74, 144].

Причем низкая частота встречаемости этого осложнения обуславливает отсутствие существенной разницы при клиническом ТУР синдроме между монополярной и биполярной ТУРМП [213, 224].

В отличие от традиционной монополярной ТУРМП при L-ERBT используется физиологический раствор NaCl 0,9%, что улучшает профиль безопасности операции и сводит к минимуму риск ТУР-синдрома.

1.2.4. Кровотечения

Кровотечения, возникающие в интра- и послеоперационном периоде, можно разделить на острые кровотечения и послеоперационную гематурию. Острые кровотечения возникают в результате повреждения крупных сосудов, а послеоперационная гематурия, как правило, имеет диффузный характер из некрупных сосудов всей поверхности резекции.

Кровопотерю при трансуретральном удалении опухолей мочевого пузыря оценивают по падению гемоглобина, проценту пациентов, требующих гемотрансфузию, или проценту случаев, требующих ирригации мочевого пузыря в послеоперационном периоде, а также по продолжительности ирригации мочевого пузыря в послеоперационном периоде (измеряют в часах или сутках).

Процент пациентов, требующих ирригации на протяжении первых суток после монополярной ТУРМП, достигает 60% [144].

В проспективном мультицентровом исследовании частота кровотечений в послеоперационном периоде после ТУРМП составила 14,1%, из них потребовали повторной операции из-за кровотечения - 1,7% [177].

В мультицентровом исследовании, сравнившем различные виды энергии для ERBT, частота кровотечений в зависимости от источника энергии составила от 1,5% до 3,9% наблюдений и была отмечена несколько чаще при использовании электрохирургической резекции по сравнению с L-ERBT, хотя разница статистически не значима ($p=0.68$) [147].

1.2.5. Ирригация мочевого пузыря

Одним из наиболее эффективных способов коррекции таких осложнений, как перфорация или кровотечение в послеоперационном периоде, является ирригация мочевого пузыря. Важно отметить, что при возникновении таких осложнений, как кровотечение и перфорация, в послеоперационном периоде выполняется вынужденная ирригация мочевого пузыря и в подавляющем большинстве случаев не выполняется однократная немедленная инстилляционная химиотерапия (митомидин, доксорубин, эпирубин) в связи с опасностью тяжелых осложнений [79, 162]. Перспективным кажется применение гемцитобина для однократной немедленной инстилляционной химиотерапии в связи с его низкой токсичностью, однако, исследования эффективности и безопасности этого препарата продолжаются [23, 152]. Многими исследованиями было показано благотворное влияние однократной инстилляционной химиотерапии на рецидивирование опухолей благодаря препятствию имплантации циркулирующих в просвете опухолевых клеток и аблативному эффекту на «оставленные» опухоли в зоне резекции и маленькие незамеченные опухоли [20, 54, 164, 168, 195].

В противоположность вынужденной ирригации мочевого пузыря в послеоперационном периоде, призванной предотвратить более тяжелые последствия, в последние годы был открыт лечебный эффект ирригации мочевого пузыря [47, 145].

Теоретически обоснованием лечебного эффекта ирригации в первые 24 часа после операции считается физическое «вымывание» опухолевых клеток, которые могли бы имплантироваться. Эта терапия возможна при отсутствии нарушения целостности мочевого пузыря и может быть комбинирована с однократно инстилляционной химиотерапией в течение первых 24 часов [238].

1.2.6. Обсеменение опухолевыми клетками во время резекции

Стоит оговориться, что ТУРМП не относится к радикальным методам лечения РМП, являясь органосохраняющим. Техника ТУРМП сама по себе противоречит правилам абластики ввиду того, что сам массив опухоли подвергается резекции, а «чипсы» опухолевой ткани, образующиеся в процессе резекции, свободно флотируют в просвете мочевого пузыря и контактируют с неизменными стенками мочевого пузыря. Сами принципы абластики, а в частности принципы анатомической зональности и футлярности, подразумевающие удаление опухоли единым блоком в целостном «футляре из здоровых тканей» при поэтапной ТУРМП, невозможно соблюсти. Примером того, что ТУРМП не является абластичной резекцией, является значительное повышение количества регистрируемых циркулирующих опухолевых клеток circulating tumor cell (СТС) в нижней полой вене во время резекции [34].

Возможность опухолевых клеток к имплантации в неизменный эпителий – один из вероятных путей рецидивирования РМП. Во время поэтапной резекции «чипсы» (резецированные фрагменты опухоли) свободно флотируют в просвете мочевого пузыря, и до момента извлечения имеют возможность имплантироваться в визуально неизменный уротелий [46, 91, 176].

В наиболее свежем фундаментальном исследовании из Словении, посвященном возможности имплантации опухолевых клеток на мышцах, было показано, что опухолевые клетки покрываются полисахаридным матриксом через 2 часа после попадания на травмированный эпителий, а через 3 дня достигают уровня базальной мембраны эпителия и даже проникают в нее. Авторы отводят важную роль тому, что в установленных опухолях мочевого пузыря Е-кадгерин и десмоплакин 1/2 были показаны в качестве возможных иммуногистохимических маркеров границ опухоли на основе иммунометрирования различных соединительных белков [82].

Перспективными направлениями, снижающими вероятность имплантационных метастазов в реальной практике оперативного лечения

НИРМП, считаются использование метода ERBT (при которой не фрагментируется массив опухоли) и специальных контейнеров-эвакуаторов (по аналогии с используемыми в гастроэнтерологии), которые пока находятся в стадии разработки.

1.3. Морфологическое исследование препарата после резекции

1.3.1. Оценка основных морфологических параметров G, T, DM, CIS, LVI, VH

Для точной стратификации пациента в группу риска необходима оценка следующих морфологических параметров удаленной опухоли: дифференцировка (G), глубина инвазии (T), наличие или отсутствие фокусов карциномы *insitu* (CIS), наличие или отсутствие лимфоваскулярной инвазии (LVI), помимо «чистой» переходо-клеточной карциномы, наличие или отсутствие вариантных гистологий опухоли (VH), таких, как саркоматоид, плазмоцитотид, микропапиллярный вариант и пр.

Помимо указанных параметров, необходимых для стратификации пациента в группу риска, в патоморфологическом заключении необходима информация о наличии или отсутствии элементов детрузора в макропрепарате (detrusormuscle, DM), так как этот параметр считается суррогатным критерием радикально выполненного удаления опухоли, а его отсутствие в заключении ассоциировано с наличием резидуальных опухолей, недостадированием опухолевого процесса и ранним рецидивом и вынуждает выполнять реТУР в сроки 2-6 недель (кроме опухолей TaG1/LG) [146].

Дифференцировка опухоли (G-критерий)

В настоящее время широкое распространение получили две системы градации опухоли: наиболее распространенная 1973 WHO и более поздняя версия 2004\2016 WHO. Обе системы доказали свою эффективность в плане предиктора прогрессии, но ни одна из них не продемонстрировала перед другой абсолютных преимуществ [11, 196].

Анализ данных 5145 пациентов из 17 центров в Европе и Канаде показал превосходство использования обеих классификаций одновременно над каждой в отдельности, и в актуальных на 2021г рекомендациях EAU, рекомендуется использовать обе системы [202, 212].

Если смотреть с позиции влияния различных частей макропрепарата на оценку степени дифференцировки опухоли, то становится понятным, что для определения данного параметра достаточно экзофитной части опухоли. Однако, при выраженном термическом повреждении этой части возможны трудности с интерпретацией выявленных изменений. Недостадирирование по G-критерию может повлиять на прогноз пациента, что особенно важно для пациентов с G3/HG опухолями, у которых после точного стадирования опухоли могут быть своевременно выполнены наиболее агрессивные методы лечения, такие как радикальная цистэктомия.

Для качественной оценки G критерия также важно исследовать достаточный объем экзофитной части опухоли, так как опухоли гетерогенны по морфологическому строению и при более исследовании всего объема опухоли возможно выявление фокусов более агрессивной опухоли среди общего объема менее агрессивной биологии (например, фокусов HG среди общего объема LG опухоли).

Таким образом, важно избегать термического и механического повреждения экзофитной части опухоли при ее резекции и извлечении, а также исследовать по возможности весь объем опухоли (серийные срезы).

Глубина инвазии (T)

Согласно классификации TNM 2009г., обновленной в 2017г. (8-я редакция), по глубине инвазии НИРМП подразделяется на T_a (опухоль ограничена базальной мембраной), T₁ (опухоль прорастает в субэпителиальную соединительную ткань, но не достигает мышечного слоя) и T_{is} (*carcinoma in situ*) [208].

T-критерий невозможно оценить по экзофитной части опухоли, а можно лишь в блоке «опухоль+ резецированная стенка». Если при T_a опухолях для точного определения глубины инвазии достаточно присутствие собственной

пластинки (*lamina propria*) и подслизистой основы (*submucosal layer*), то для T1 опухолей обязательным является присутствие элементов детрузора. В этой связи крайне важной является достаточная глубина резекции с обязательным забором в препарат как минимум поверхностного слоя детрузора.

Учитывая тот факт, что опухоль может иметь различную глубину инвазии в разных участках и иметь также «щупальцевидное» основание, крайне важно оценивать весь блок «опухоль+ резецированная стенка». Это возможно лишь с использованием мультиплицированных серийных срезов, проходящих через весь блок «опухоль+ резецированная стенка». Учитывая особенность методики ТУРМП с послойным характером срезов выполнение качественного исследования всего комплекса «опухоль+ резецированная стенка» возможно лишь при крайне малых размерах основания опухоли, сопоставимых с диаметром петли резектоскопа. Во всех остальных случаях материал для патоморфологического исследования лишен ориентировки и перемешан, а фрагменты блока «опухоль + резецированная стенка», в том числе детрузор, могут быть пропущены при проведении проводки [216]. Отсутствие элементов блока «опухоль + резецированная стенка» в препарате вынуждает морфологов констатировать стадию Tх в значительном проценте случаев при ТУРМП, что автоматически делает невозможным стратификацию пациента в ту или иную группу риска и вынуждает выполнять реТУР.

Таким образом, для оценки одного из наиболее важных морфологических параметров опухоли необходимо выполнять резекцию с максимальным сохранением блока «опухоль + резецированная стенка».

Детрузор (DM)

В патоморфологическом заключении обязательно должна быть отмечена информация о присутствии или отсутствии DM [76]. Наличие детрузора в препарате считается суррогатным критерием хорошо выполненной первичной резекции: его присутствию может свидетельствовать о радикальном удалении опухоли, а также позволяет исключить МИРМП. В то же время интактные волокна мышечного слоя не гарантируют отсутствие оставленных опухолевых масс в области операции и не гарантируют отсутствие инвазии в мышечный слой в другом

из фрагментов. Методика послойного удаления опухолей (ТУРМП) не позволяет исключить оставленные опухоли в области кратера резекции даже при наличии элементов детрузора в макропрепарате [146].

Было показано, что, если в макропрепарате, полученном во время первичной резекции, отсутствовал детрузор, частота МИРМП может составлять до 45% [90, 160].

Наибольшее значение присутствие DM в патоморфологическом заключении имеет при T1 опухолях. Поскольку большинство опухолей стадии T1 признается HG (G3), у данной категории больных крайне важно быть уверенным в полноте резекции, отсутствии инвазии в мышечный слой, а также в отсутствии дополнительных негативных характеристик опухоли (LVI, CIS, VH). Данные параметры крайне важны, поскольку для этой категории больных характерно наибольшее количество недостаивирования процесса (у части из них истинная стадия T2 и выше), а основным методом лечения является курсовая БЦЖ терапия, а части больным (наивысшего риска) наиболее целесообразна РЦЭ [28, 150, 211].

В настоящее время все действующие рекомендации советуют выполнять реТУР при T1 опухолях и отсутствии DM в макропрепарате при первичной резекции [19, 56, 76, 159].

В противовес ТУРМП, при которой присутствие детрузора даже в онкологических центрах с большим опытом не превышает 49-60%, при методике ERBT присутствие детрузора составляет 96-100% [110, 147, 148, 153, 234].

Carcinoma in situ (CIS)

Плоская опухоль, имеющая высокий потенциал злокачественности (CIS), может быть визуально неотличима от нормальной слизистой или иметь сходство с воспалительными изменениями. Выявляются фокусы CIS в крае слизистой, прилегающей к опухоли, а также при ТУР-биопсии или щипковой биопсии подозрительных участков. Обнаружение фокусов сопутствующей CIS в ходе резекции папиллярной опухоли кардинальным образом меняет тактику дальнейшего лечения и наблюдения за пациентом. Поскольку единственным действенным методом лечения CIS (помимо цистэктомии) является БЦЖ-терапия

и трансуретральное хирургическое лечение сводится к диагностике рецидивов, крайне важно выявить фокусы CIS во время первичной операции. Конечно, методы улучшенной визуализации (ФДД, NBI, Image1 S) играют ведущую роль в выявлении CIS, однако, дополнительная резекция края слизистой, прилегающей к опухоли, также имеет важное значение.

Лимфоваскулярная инвазия (LVI)

Лимфоваскулярная инвазия – характеристика опухоли, выявляемая в блоке «опухоль + резецированная стенка». Поскольку сосудистый компонент присутствует в lamina propria, подслизистой основе и мышечном слое, важно уделять внимание данному параметру. Как известно, LVI – характеристика опухоли, определяющая ее потенциальное лимфогенное распространение. Ее выявление ассоциировано с повышенным риском увеличения стадии при РЦЭ и худшим прогнозом. В связи с важностью обнаружения LVI можно считать перспективным использование методик удаления опухоли единым блоком и исследование всего блока «опухоль + резецированная стенка» при помощи мультиплицированных срезов.

Вариантные гистологии VH

Идентификация вариантных гистологий уротелиальной карциномы зависит от количества и качества ткани, удаленной во время операции, опыта морфолога, а также от того, насколько «глубоко» исследуется макропрепарат после операции.

В исследовании Abd El-Latif с соавт. оценивалась чувствительность ТУРМП для выявления гистологических вариантов уротелиальной карциномы. При анализе 302 пациентов, которым была выполнена диагностическая ТУРМП, а затем радикальная цистэктомия, было показано, что выявление вариантных гистологий было пропущено по крайней мере в половине резецированных образцов.

Неудивительно, что гнездный вариант (nestedvariant) при первичной ТУРМП был выявлен только в 21% случаев, главным образом из-за его внешнего вида. Аналогичным образом общая способность ТУРМП предсказывать точную морфологию после радикальной цистэктомии составила примерно 43%. Авторы подчеркивают, что низкая выявляемость VH при ТУРМП была результатом

низкого качества материала и гетерогенности опухоли, а не различий в методологии оценки макропрепарата. [31].

По данным ряда авторов, во время ТУРМП перемешанный характер материала и небольшое количество неповрежденной ткани для анализа занижает общее количество вариантных гистологий. Так, при анализе пациентов, у которых выявлены вариантные гистологии при РЦЭ, показал процент недостадирования 39% при ТУРМП[31].

Важно отметить, что квалификация морфолога имеет важное значение для выявления VН. Так, в работе Shah и соавт. было показано, что процент присутствия редких вариантов VН в препарате не коррелирует с их выявляемостью. Так, в данной работе было показано, что такие варианты, как гнездный и микропапиллярный, были часто не распознаны морфологами даже при большом проценте присутствия в препарате [190]. Это подчеркивает значимую роль специализации по уропатологии и роли иммуногистохимии в диагностике VН [66, 186].

1.3.2. Оценка перспективных дополнительных морфологических параметров (T1 субстадирование, край резекции)

T1 субстадирование

Исторически первую субклассификацию T1 стадии НИРМП предложил Mamoun Younes в 1990г. в настоящее время ее называют T1a/b/c. В ее основе лежало субстадирование, основанное на выявлении анатомической структуры - мышечной пластинки слизистой оболочки (muscularismucosae, MM). Согласно этой классификации, инвазия в lamina propria (T1) подразделяется на T1a – инвазия до MM, T1b - инвазия в MM и T1c - инвазия за MM, но не доходя до мышечной стенки (muscularispropria, MP)[98].

В 2005г. была опубликована новая метрическая субклассификация, в основу которой положено измерение глубины инвазии опухоли в LP[143].

Согласно данной классификации, T1 стадию подразделяют на T1minimal (T1m) (максимальная глубина инвазии 0,5мм) и T1extensive (T1e) (инвазия более 0,5мм (в пределах одного поля высокой мощности; объектив × 40))[191].

Важно отметить современную тенденцию в патоморфологии: большинство опухолей Tа относят к LG и лишь часть из них кHG, а все опухоли T2 - к HG.

Система классификации ВОЗ 2016 года делит опухоли pT1 на опухоли LG и HG, но все чаще признается, что большинство опухолей pT1, вероятно, являются HG. Таким образом, прослеживается четкая взаимосвязь глубины инвазии опухоли и ее агрессивности [108].

Опухоли, проникающие в собственную пластинку (laminarprogria), обладают высоким агрессивным потенциалом и могут вызывать метастазирование. Кроме того, трудно избежать как занижения, так и завышения агрессивности (критерия G) опухолей pT1. В исследовании EM Compérat et al. подчеркивается сложность диагностики таких опухолей даже для группы опытных патологов, специализирующихся на мочеполовой системе. Оценка Карра (k) для воспроизводимости между морфологами варьировала от 0,42 до 0,6 (среднее значение 0,49), демонстрируя сложность правильного стадирования pT1 опухолей[65].

Многими ведущими морфологами отмечается несовершенство системы градации агрессивности опухолей (критерия G), что отражается в наличии двух действующих и конкурирующих систем: более традиционной WHO 1973 и более современной, но требующей валидации, WHO 2004/2016. В этой связи отмечается крайне важное прогностическое значение субклассификации глубины инвазии опухолей внутри LP (T1 субклассификации) [27, 67, 196].

ICCR (INTERNATIONALCOLLABORATIONONCANCERREPORTING) в субстадировании T1 рекомендуется ориентироваться на объем или глубину инвазии (в мм), и/или ширину «пятна» инвазии, и/или вовлеченностьанатомической структуры - MM[103].

Помимо наиболее распространенных упомянутых выше двух субклассификаций (T1a/b/c и T1m/e) в последние годы получила распространение упрощенная субклассификация, включающая T1a и T1b субстадии (Рисунок 3).

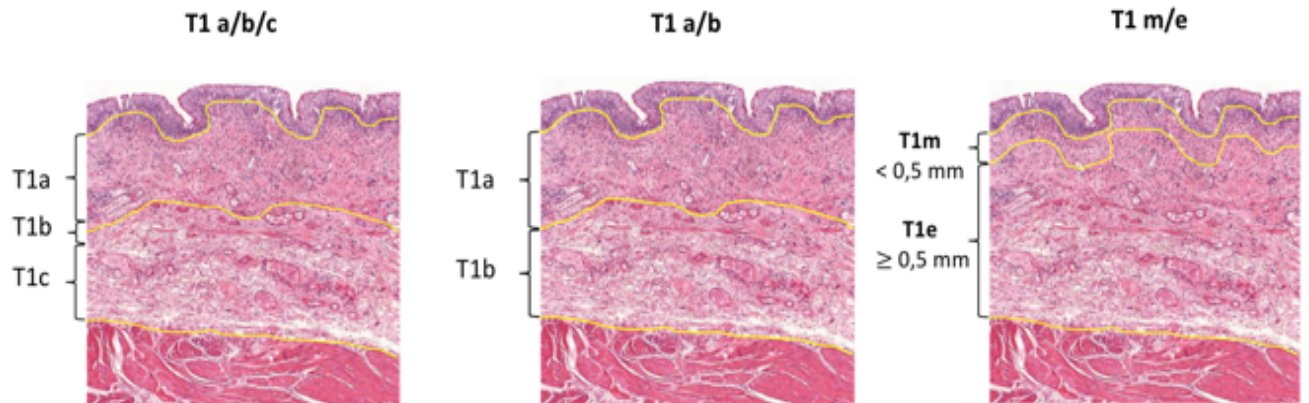


Рисунок 3 – Субклассификации T1

Исследование OrsolaAetal. 2015 года имеет важное значение в том, что это проспективное исследование, в котором для стратификации лечения пациентов впервые использовалась упрощенная субклассификация (T1a/b). T1a субстадию составляют опухоли, не достигающие ММ, в то время, как T1b – инвазия в ММ и глубже ММ, но не доходя до МР. В публикации сообщается о первых 200 пациентах, включенных в исследование. И хотя последующее наблюдение за пациентами было ограничено, в этом первоначальном отчете сообщается, что субклассификация T1 был весьма значимым предиктором прогрессирования опухоли при многофакторном анализе. Авторы пришли к выводу: «При опухолях T1HG выполнение реТУР только при T1b опухолях позволило снизить общий уровень прогрессирования до 15,5%. Опухоли, глубоко проникающие в собственную пластинку (T1bHG), показали трехкратное увеличение риска прогрессии. Субклассификацию T1 следует использовать рутинно. Пациенты с опухолями T1bHG должны быть тщательно обследованы, как кандидаты для цистэктомии.»[165].

Недавно опубликованы результаты метаанализа 36 исследований, за период с 1994 г. по 2018г., в который вошли 6781 пациентов с НИРМП стадии T1(или pT1).

В исследование были включены все три действующие субклассификации T1: метрическая (T1m/T1e) и основанные на выявлении ММ: T1a/b/c и упрощенная T1a/T1b. Оба варианта субклассификации: метрическая и основанная на выявлении ММ - показали сильное влияние на рецидивирование и прогрессирование [117].

Край резекции (R)

Полноценная радикальная резекция опухоли является краеугольным камнем при НИРМП, так как обеспечивает макропрепарат высокого качества для правильного морфологического стадирования опухоли и снижает риск прогрессирования с 45% до 4-25% [101].

Несмотря на то, что оценка края резекции известна давно и широко распространена в онкологии, ее применение при НИРМП было ограничено возможностями ТУРМП, как основного метода оперативного лечения. С активным внедрением ERBT появилась возможность оценки края резекции.

Из опыта лечения колоректального рака pT1 мы знаем, что эндоскопическое иссечение «единым блоком» уже стало золотым стандартом лечения, а оценка края резекции является сильным предиктором рецидива опухоли после резекции [120, 230].

При колоректальном раке патоморфологическое исследование макропрепарата определяет важные параметры для прогнозирования риска рецидива, прогрессирования или метастазирования опухоли; одним из них является состояние хирургического края, а именно расстояние между опухолью и линией резекции, маркированное или определяемое визуально [72, 182].

В работе KimJYetal. определялась ширина положительного края после удаления опухолей кишечника единым блоком и была показана ширина позитивного края в 8мм, как значимого предиктор-фактора рецидива [120].

В недавно опубликованной работе EissaAetal., посвященной возможности оценки края резекции при ERBT у больных НИРМП, у 50 больных край резекции удалось проследить у 86% (n=43). В 48% отмечен отрицательный край резекции, в 32% выявлена дисплазия уротелия в горизонтальном крае резекции, у 6% пациентов выявлен рак в горизонтальном крае резекции. При этом необходимо

отметить, что в технике операции отступ от края опухоли составлял 5мм, а резекция выполнялась при помощи монополярного Collins loop электрода. Исследование имело ограничения, в том числе небольшое количество наблюдений и то, что многие операции были выполнены во время кривой обучения. И хотя не было подтверждено статистически значимой корреляции между краем резекции и рецидивом, наблюдалась тенденция к увеличению частоты рецидивов у пациентов с дисплазией в крае слизистой или положительным хирургическим краем [77].

Подводя итог обзору литературы, необходимо отметить важность всестороннего изучения наиболее перспективного метода оперативного лечения опухолей мочевого пузыря – лазерной резекции единым блоком. Одним из наиболее современных среди различных типов лазеров в настоящее время является тулиевый волоконный лазер, эффективность и безопасность применения которого для лечения НИРМП в сравнении с ТУРМП и наиболее распространенной гольмиевой резекцией единым блоком, пока не определялась. Не менее важное значение в клинической практике имеет оценка влияния метода резекции на возможность получения макропрепарата максимального качества, позволяющего проводить всестороннее патоморфологическое исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика групп наблюдения

В проспективное клиническое исследование (с последующим активным наблюдением) вошли 270 пациентов с впервые выявленным раком мочевого пузыря стадии Ta-T1, оперированные с января 2015 г. по октябрь 2019г. Обязательным условием вхождения в исследование было информированное письменное согласие. Операции выполнялись четырьмя хирургами, имеющими большой опыт трансуретральной хирургии опухолей мочевого пузыря – более 100 ТУРМП и 50 резекций «единым блоком».

В клинике урологии Сеченовского университета оперированы 177 пациентов, 93 - на базе урологического отделения Воскресенской районной больницы №2 (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов на этапе включения в исследование

Этап включения в исследование	
Клиника урологии Сеченовского университета	n=200
Воскресенская районная больница №2	n=128
Всего	n=328
Исключены на этапе «не включения» и «исключения»	
Клиника урологии Сеченовского университета	n=23
Воскресенская районная больница №2	n=35
Всего	n=58
Вошли в исследование	
Клиника урологии Сеченовского университета	n=177
Воскресенская районная больница №2	n=93
Всего	n=270

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Симультанное оперативное вмешательство по поводу гиперплазии простаты (ТУРП, энуклеация простаты).
2. Наличие папиллярных образований верхних мочевых путей.
3. Интраоперационная конверсия L-ERBT в ТУРМП.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отсутствие уротелиального рака при патоморфологическом исследовании.

2. Чистая карцинома in situ (CIS) без папиллярной опухоли стадии Ta-T1.

3. Другие морфологические типы рака мочевого пузыря кроме переходноклеточного рака.

4. Стадия T2 и более, выявленная при патоморфологическом исследовании.

5. Смерть пациента в течение первого года наблюдения от других причин кроме РМП.

6. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Традиционная ТУРМП выполнена 128 пациентам, из которых 92 выполнена монополярная резекция и 36 - биполярная, в исследовании эти пациенты были объединены в одну группу (Таблица 2).

Таблица 2 – Распределение пациентов в группе ТУРМП

ТУРМП	Монополярная	Биполярная	Всего
Клиника урологии Сеченовского университета	46	29	75
Воскресенская районная больница №2	46	7	53
Всего	92	36	128

Лазерная резекция опухолей мочевого пузыря «единым блоком» (L-ERBT) выполнена 142 пациентам, среди которых 102 пациентам выполнена резекция тулиевым волоконным лазером (Tm-fiberLRBT) и 40 – гольмиевым лазером (HoLRBT) (Таблица3).

Таблица 3 – Распределение пациентов в группе L-ERBT

L-ERBT	
Клиника урологии Сеченовского университета	102 (Tm-fiberLRBT)
Воскресенская районная больница №2	40 (HoLRBT)
Всего	142

Для изучения возможностей метода L-ERBT, а именно, получения качественного макропрепарата для патоморфологического исследования, части пациентам данной группы было выполнено «дополненное» патоморфологическое

исследование. Оно включало определение как основных морфологических параметров опухоли (T, G, DM, CIS, LVI), так и наиболее перспективных дополнительных параметров: T1 субклассификацию, вертикальный край резекции, горизонтальный край резекции, а также циркулярный (хирургический) край резекции (Таблица 4).

Таблица 4 – Традиционная и дополненная морфология

ТУРМП n=128	L-ERBT традиционная морфология n=91		L-ERBT дополненная морфология n=51	
	Tm-fiberLRBT n=71	HoLRBT n=20	Tm-fiberLRBT n=31	HoLRBT n=20

2.2. Модификация техники L-ERBT

В результате тесного сотрудничества с морфологами, физиками, инженерами-разработчиками, а также на основании накопленного опыта операций L-ERBT нами был разработан ряд модификаций методики с использованием нового тулиевого волоконного лазера (Tm: fiber) и гольмиевого (Ho: YAG) лазеров.

Были определены оптимальные настройки тулиевого волоконного лазера, а также внедрены в клиническую практику две модификации L-ERBT для удаления опухолей большого размера: морцелляция (с использованием Tm: fiber лазера) и «вершки-корешки» (с использованием как Tm: fiber, так и Ho: YAG лазеров).

Для лазерной резекции опухолей мочевого пузыря «единым блоком» с использованием тулиевого волоконного лазера (Tm-fiberLRBT) использовался лазер «Уролаз U1», фирмы IRE – Polus (FiberLase U1 (NTO IRE-Polus, Russia)), мощностью 120 Вт. Использовалось лазерное волокно диаметром 600 мкн, режимы работы: длина волны - 1,94 мкм, энергия излучения – 1,0 Дж, мощность 10 Вт. Режимы работы и параметры гольмиевого лазера (Ho: YAG) во время HoLRBT неоднократно описаны в литературе и хорошо известны (нами использовался гольмиевый лазер Lumenis Pulse 100H с длиной волны 2,1 мкм, энергия 1J, частота импульсов 10-20Hz, длинный импульс, волокно 550 мкн).

В результате совместной работы с морфологами нами было установлено, что для всесторонней морфологической оценки макропрепарата, включающей T1 субстадирование, оценку вертикального, горизонтального и циркулярного (хирургического) края, а также адекватной верификации фокусов, сопутствующей CIS, расстояние от края опухоли до линии разреза должно составлять не менее 5-10 мм.

2.2.1. Методика циферблат

Первым шагом операции является маркировка границ резекции на хорошем наполнении мочевого пузыря при помощи коротких надразов слизистой, отступив от края опухоли 5 - 10 мм. Для предотвращения деформации края резекции и обеспечения четкой границы здоровой ткани нами разработана собственная техника «циферблат». Данная методика также позволяет сохранить натяжение слизистого слоя во время начального этапа резекции, что позволяет минимизировать термическое повреждение края резекции для облегчения его оценки.

Методика «циферблат» заключается в особенном порядке маркирования и отсечения стенки мочевого пузыря с опухолью. Методика начинается сразрезом слизистой, подслизистого слоев на 12,6,3,9 часов условного циферблата, далее соответственно 1,4,7,10 часов и 2,5,8,11 часов (Рисунок 4). Такой порядок рассечения слизистой обеспечивает равномерное ее «подтягивание» к проекции центра опухоли.

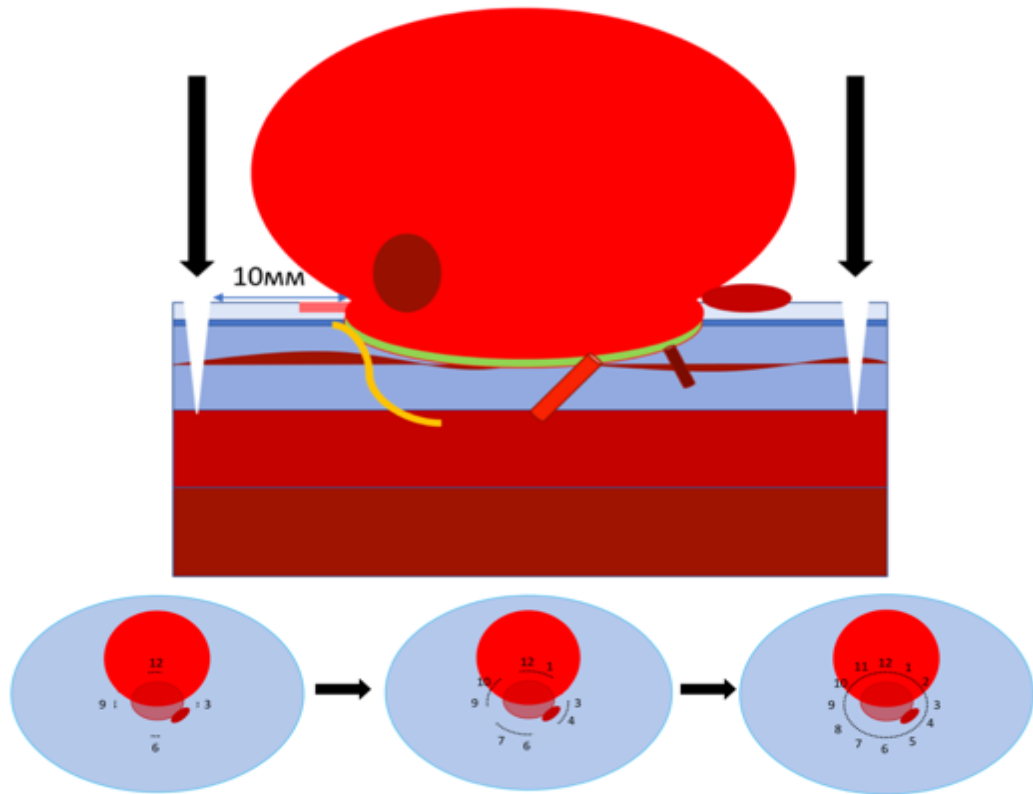


Рисунок 4 – Начало резекции: разрез слизистого, подслизистого слоев

Второй этап - обнаружение пучков мышечных волокон (детрузора), их пересечение и вхождение в поверхностный (внутренний) мышечный слой «за опухолью» с 10 до 2 часов условного циферблата (Рисунок 5).

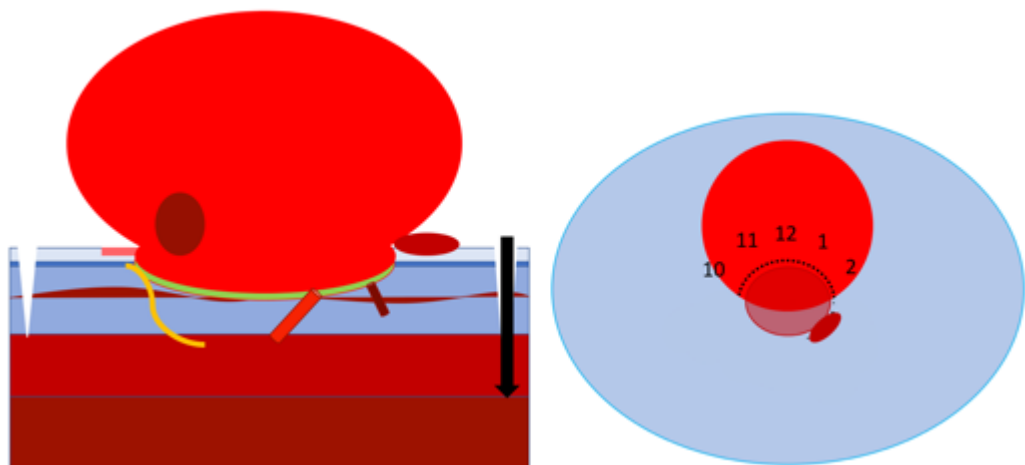


Рисунок 5 – Вхождение в поверхностный (внутренний) мышечный слой «за опухолью»

При стандартной ситуации, клинической стадии T1, глубина резекции должна быть граница поверхностного и глубокого мышечных слоев. Как правило, поверхностный (внутренний) слой детрузора содержит более тонкие волокна, в то время как глубокий (наружный) мышечный слой представлен более толстыми и разрозненными волокнами (пучками).

По нашим наблюдениям, именно лазерное пересечение волокон позволяет их четко идентифицировать, а также дифференцировать поверхностный (внутренний) и глубокий (наружный) слой. По всей видимости, это связано с минимальной карбонизацией тканей и эффектом гидродиссекции.

Первоначальное вхождение в слой за опухолью облегчает финальное отсечение и позволяет соблюсти блюдцеобразную конфигурацию дна резекции (поскольку глубина резекции задана на начальном этапе).

Третий этап - резекция в антеградном направлении и от периферии к проекции центра опухоли (Рисунок 6).

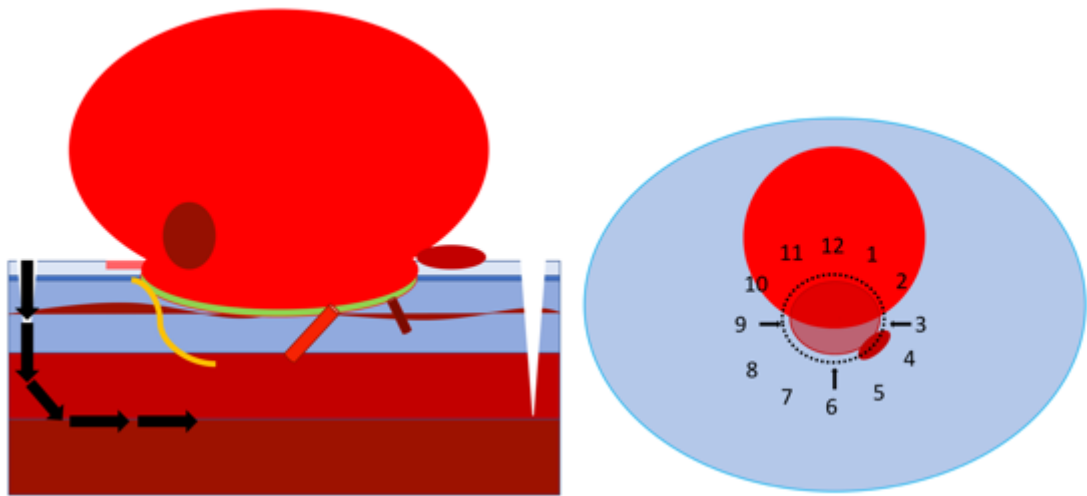


Рисунок 6 – Резекция в антеградном направлении и от периферии к проекции центра опухоли

Идентификация «тонких волокон» поверхностного (внутреннего) мышечного слоя, пересечение их, идентификация «толстых волокон» глубокого мышечного слоя (наружного), вхождение в слой, следование глубине резекции между поверхностным и глубоким мышечными слоями, используя принцип «pull

and cut». Для механического натяжения тканей и облегчения резания используется «клюв» лазероскопа.

Четвертый этап - соединение всех разрезов в единый циркулярный, выравнивание плоскости резекции и финальное отсечение макропрепарата. (Рисунок 7).

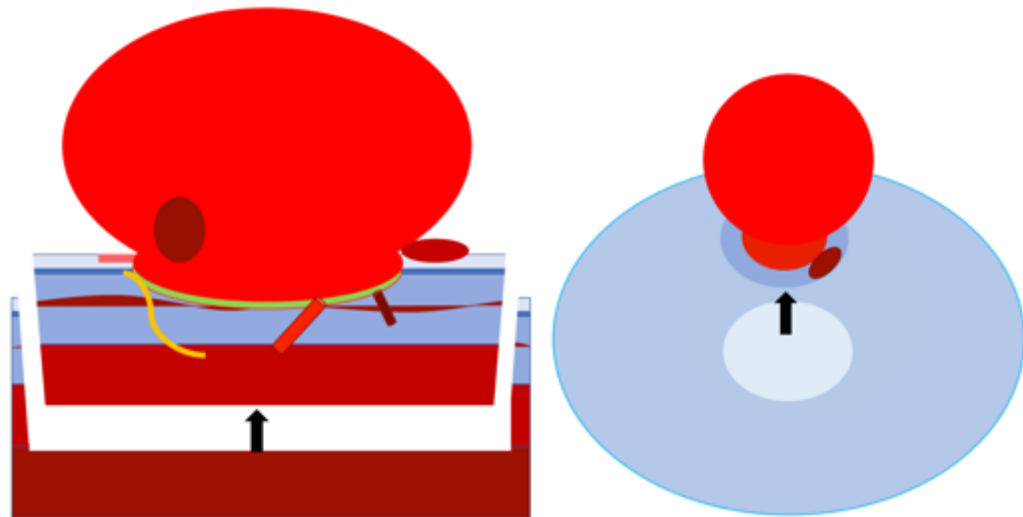


Рисунок 7 – Окончание резекции

По окончании резекции критерием адекватности резекции можно считать неизменный циркулярный край слизистой и «чистые» волокна глубокого (наружного) слоя детрузора.

После извлечения макропрепарата в ряде наблюдений выполнялась случайная щипковая биопсия (или ТУР-биопсия) ложа опухоли (кратера резекции).

При локализации опухоли в области передней стенки техническая трудность (нехватка длины лазероскопа) была успешно решена путем использования фиброцистоскопа 18СН (СУФ-5А, Olympus, Japan). Резекция была выполнена в следующей последовательности: первый, основной этап был выполнен стандартным лазероскопом, финальное отсечение опухоли от дистальной границы – с использованием фиброцистоскопа. После рассечения слизистой оболочки в области боковых границ резекции и проксимальной границы осуществлен «вход в слой» между поверхностным и глубоким мышечными

слоями, и резекция осуществлена до проекции центра опухоли. Затем ввиду нехватки длины лазероскопа последний заменен на фиброцистоскоп с волокном 365 мкн (HoLRBT), следуя намеченной плоскости резекции, выполнено финальное отсечение опухоли от стенки сначала в области границы мышечных слоев, затем в области дистальной границы слизистой. При извлечении макропрепарата использованы стандартный резектоскоп и «холодная петля».

2.2.2. Способы извлечения макропрепарата

При размерах опухоли до 30мм для извлечения макропрепарата из мочевого пузыря после резекции использовали «холодную» петлю резектоскопа, корзинчатые захваты (типа Дормиа), щипцы, проводимые по нефроцистоскопу, а также шприц Рене-Александера.

При размерах опухолей более 30мм использовался дифференцированный подход к извлечению опухолей. Основные критерии, по которым выбирался способ извлечения, – ворсинчатая (папиллярная) структура опухоли или «солидная», а также ширина основания опухоли – более 10мм или менее 10мм.

Использованы 4 способа извлечения макропрепарата из мочевого пузыря:

1. Техника «фрагментация» - заключается в L-ERBT и последующей фрагментации всего макропрепарата в просвете. Данная методика применялась в тех случаях, когда размеры макропрепарата были недооценены и после осуществления резекции стенки с опухолью размеры макропрепарата не позволяли его извлечь по тубусу лазероскопа целиком. Использовали при любом сочетании консистенции опухоли и ширины ее основания

2. Извлечение макропрепарата «единым блоком» применялось при нежноворсинчатом характере опухоли, и нешироком основании, преимущественно у женщин (ввиду особенностей строения уретры). Для облегчения извлечения использовались корзинки-эвакуаторы, щипцы, «холодная» петля резектоскопа.

3. Техника «морцелляция» с использованием тулиевого волоконного лазера. В ходе операции первым этапом выполняли отсечение экзофитной части

опухоли от основания при помощи тулиевого волоконного лазера с сохранением 10мм «пенька» опухоли. Вторым этапом осуществляли морцелляцию отсеченной части. Третьим этапом-лазерную резекцию «единым блоком» комплекса опухоль+основание. Применялась преимущественно при нешироком основании опухоли и ее папиллярном строении.

4. Методика «вершки-корешки». В ходе операции первым этапом выполняли ТУР экзофитной части опухоли при помощи петли резектоскопа (моно- или биполярной) с оставлением 10 мм опухолевой ткани над основанием опухоли и отмывание резецированных фрагментов по тубусу. Вторым этапом осуществляли лазерную резекцию «единым блоком» комплекса опухоль+основание. Данная техника применялась при любом сочетании ширины основания опухоли и ее консистенции с использованием как тулиевого волоконного, так и гольмиевого лазера.

2.3. Подготовка макропрепарата и особенности патоморфологического исследования

У пациентов группы «дополненной морфологии» для оценки циркулярного (хирургического) края резекции непосредственно после операции от макропрепарата отсекался край слизистой шириной 1-2мм и отдельно маркировался (Рисунок 8).

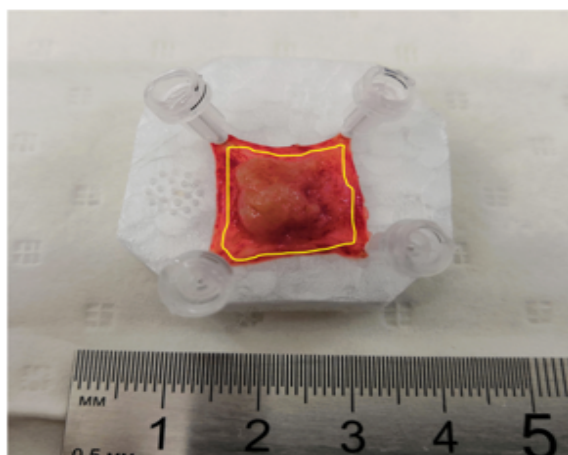


Рисунок 8 – Циркулярный (хирургический) край резекции

В большинстве наблюдений для осуществления точных «серийных срезов» в качестве подготовительной меры нами использовалась методика фиксации «пенопласт». Она заключается в том, что резецированный фрагмент стенки пузыря с опухолью непосредственно после операции растягивается при помощи игл (от 4 до 8 игл) на специально подготовленной основе из пенопласта и уже в таком виде фиксируется в растворе формалина (Рисунок 9).



Рисунок 9 – Методика фиксации макропрепарата в растворе формалина «пенопласт»

При опухолях небольшого размера для правильной ориентации макропрепарата и возможности проведения продольного среза через его срединную часть основание опухоли маркировали. При достаточном объеме макропрепарата использовали «серийные срезы» через 2 мм (Рисунок 10).

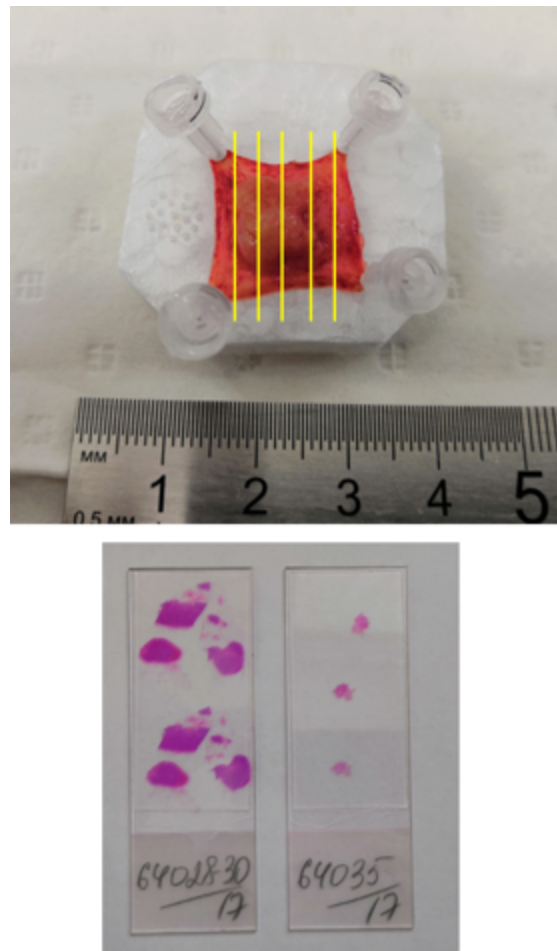


Рисунок 10 – Серийные срезы

Весь операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине, в последующем осуществляли стандартную методику его проводки, заключение в парафин и окрашивание гематоксилином и эозином.

Вертикальный и горизонтальный края резекции определяли в основном блоке «опухоль+ резецированная стенка». Негативный край – при отсутствии опухолевых клеток в области края резекции, положительный – при наличии опухолевых клеток непосредственно в крае резекции. Отрицательный циркулярный (хирургический) край резекции определялся в случае отсутствия опухолевых клеток в отсеченной циркулярной полоске слизистой, положительный – при выявлении опухолевых клеток в нем.

Для T1 субстадирования использована схема оценки глубины инвазии опухоли T1a/T1b. Стадия T1a определялась как инвазия за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) до *muscularismucosae*

(ММ) - микроинвазия, T1b – инвазия в ММ и глубже, в собственную пластинку, но не доходя до МР (Рисунок 11).

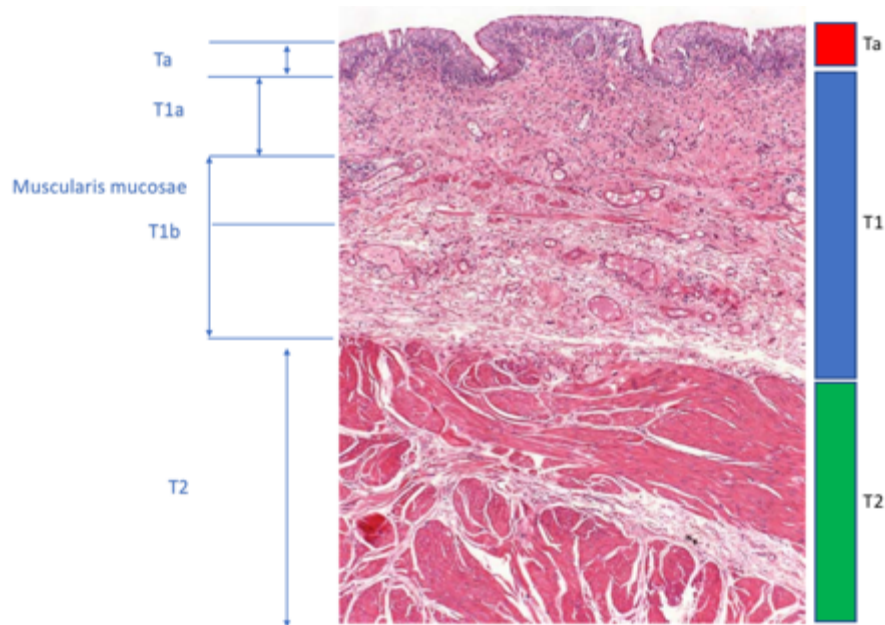


Рисунок 11 – Субклассификация T1 (T1a/T1b)

2.4. Статистическая обработка данных и мощность исследования

Для расчёта необходимого объёма выборки на этапе планирования исследования был использован z-тест для модели логистического регрессионного анализа (программное обеспечение G*Power версия 3.1.9.7), желаемая мощность принималась равной 0,8.

На этапе обработки данных аналогичная модель была использована для расчёта действительной мощности исследования. Статистическая обработка данных была проведена с использованием программных обеспечений STATISTICA12 и IBM SPSS Statistics версия 26.0.0.0 (IBM, 2019). Данные были проверены на нормальность с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий в исследуемых группах была проведена с применением t-критерия Стьюдента (для нормально распределённых количественных переменных), критерия Манна-Уитни (для ненормально распределённых количественных переменных), Хи-квадрата Пирсона и F-критерия

Фишера (для номинальных переменных). Для оценки предиктивной функции исследуемых переменных был использован одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ и модель Кокса с зависящими от времени ковариатами.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

3.1. Характеристика групп по полу, возрасту, локализации, размеру и количеству опухолей

Распределение пациентов по полу

ТУРМП выполнена 104 мужчинам и 24 женщинам, соотношение 81,25%/18,75% (1:4,2).

L-ERBT выполнена 104 мужчинам и 38 женщинам, соотношение 73,24%/26,76% (1:2,7). Различие по полу в группах оказалось статистически не значимым ($p=0,118$) (Рисунок 12).

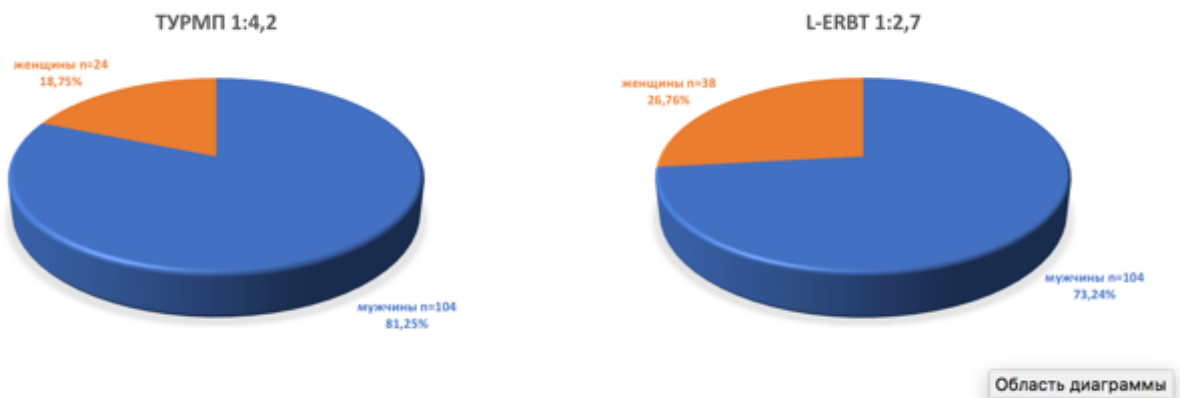


Рисунок 12 – Распределение пациентов по полу в группах ТУРМП и L-ERBT

Преобладание в структуре заболевания мужчин (более 2/3 впервые выявленных опухолей диагностировано у мужчин в обеих группах) коррелирует с данными литературы. Соотношение мужчины/женщины среди впервые выявленных опухолей колеблется от 6:1 до 2:1 в зависимости от региона мира [84]. Считается, что причины таких различий в распределении по полу связаны с несколькими факторами, такими, как различия в доступности медицинской помощи, несвоевременная диагностика, воздействие профессиональных вредных

факторов и характер курения [55]. Потенциальные молекулярные механизмы включают разрозненную метаболическую детоксикацию канцерогенов и различия в метаболизме половых гормонов [55, 73].

Распределение пациентов по возрасту

Средний возраст пациентов в группе ТУРМП составил 63,5 года. Минимальный – 32 года, максимальный – 89 лет. Средний возраст пациентов в группе L-ERBT составил 60,9 лет. Минимальный – 22 года, максимальный – 82 года. Различие по возрасту в группах оказалось статистически не значимым ($p=0,053$).

В некоторых исследованиях было показано, что риск развития рака мочевого пузыря (РМП) увеличивается с возрастом, причем возрастные кривые резко возрастают после 50 лет [51]. Также несколькими исследованиями было показано, что возраст является фактором риска развития опухолей более высокой стадии и степени [52, 178].

В исследовании Lenfant L. et al. было показано, что возраст на момент постановки диагноза был независимым фактором, связанным с тяжестью стадии НИРМП. Этот результат авторы объясняют более поздней диагностикой и более длительным «естественным анамнезом» заболевания, а также более продолжительным воздействием на пациента токсинов (табака или профессиональных факторов) [135].

Локализация опухолей

У 270 пациентов в 2 группах проанализирована локализация 392 опухолей. При анализе локализации опухолей в группах ТУРМП и L-ERBT оказалось, что наиболее распространенными в обеих группах оказались боковые стенки - левая и правая, а также задняя стенка (Рисунок 13, Рисунок 14). При этом, в группах ТУРМП и L-ERBT частота встречаемости опухолей правой боковой стенки (26,53% и 21,43%, $p=0,248$) и левой боковой стенки (26,53% и 26,02%, $p=0,933$) статистически не отличалась, опухоли задней боковой стенки встречались несколько чаще в группе L-ERBT, чем в группе ТУРМП (21,94% и 12,24%, $p=0,014$).

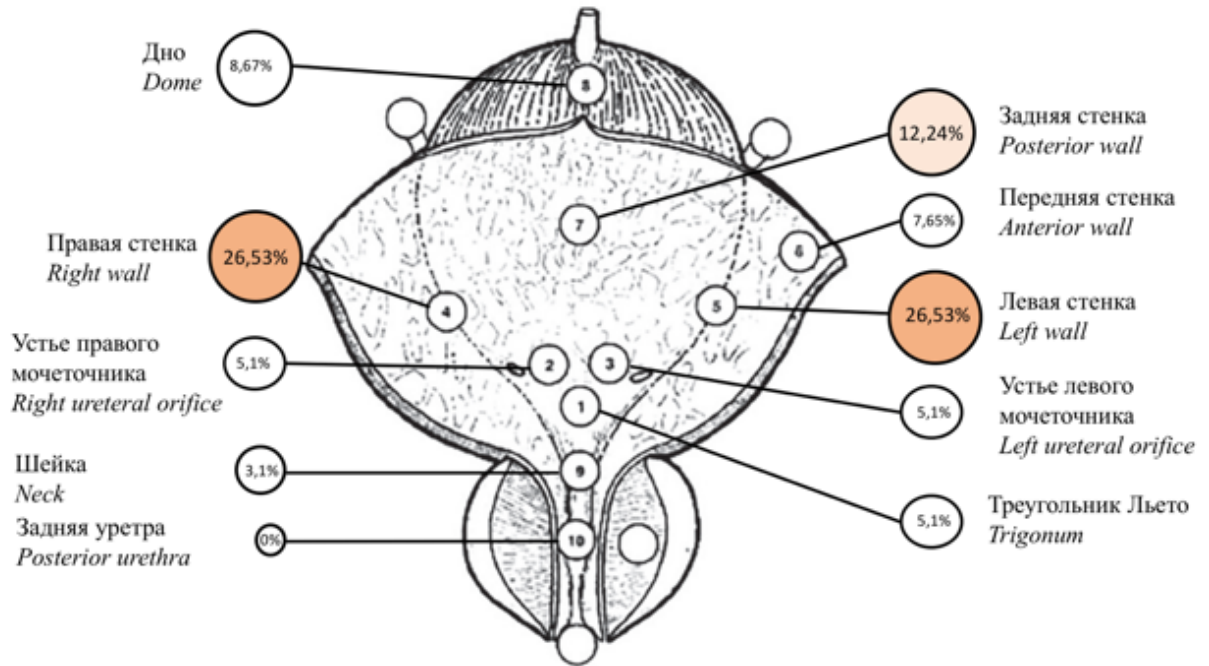


Рисунок 13 – Локализация опухолей в группе ТУРМП

Считается, что наибольшую проблему для ТУРМП представляют опухоли, расположенные в области боковых стенок, так как при данной локализации значительно возрастает риск обтураторного рефлекса и ассоциированных с ним осложнений, таких, как перфорация мочевого пузыря и кровотечения [166, 169, 223, 237].

В нашей серии наблюдения в группе ТУРМП локализация опухолей в области правой и левой боковых стенок в сумме составила 53,06% (n=104). Частота перфораций составила 10,16% (n=13). У 2 пациентов отмечена единичная опухоль, у 11 – множественные. При анализе перфораций по локализации выявлена корреляция перфорации и локализации опухоли: во всех 13 наблюдениях (100%) хотя бы одна из опухолей локализовалась в области боковой стенки.

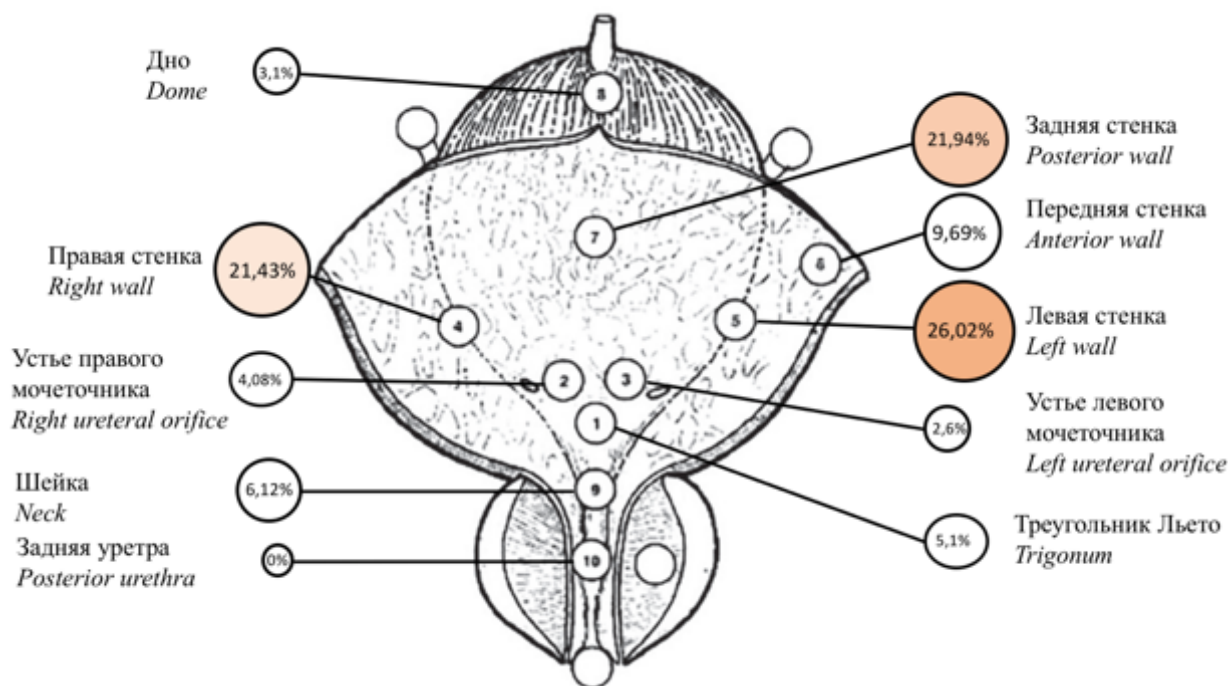


Рисунок 14 – Локализация опухолей в группе L-ERBT

В противоположность ТУРМП при локализации опухоли в области боковых стенок при выполнении L-ERBT риск осложнений, таких, как кровотечение и случайные перфорации, минимален в виду отсутствия обтураторного рефлекса. Таким образом, при локализации опухоли в области боковой стенки L-ERBT имеет явные преимущества по сравнению с ТУРМП и может считаться методом выбора.

«Ахиллесовой пятой» или относительным противопоказанием для L-ERBT, согласно данным некоторых авторов, является наличие опухоли в области дна и передней стенки [38, 60, 126, 239]. В нашей серии наблюдений в данных локализациях оказалось 12,79% (25 опухолей). В группе ТУРМП локализация опухолей в области дна отмечалась несколько чаще, чем в группе L-ERBT (8,67% и 3,1%, $p=0,019$), а частота встречаемости опухолей в области передней стенки в группах ТУРМП и L-ERBT статистически не отличалась (7,65% и 9,69%, $p=0,463$).

Необходимо отметить, что в 3 наблюдениях (11,1%) из 27 (2 пациента были исключены из исследования) возникли технические трудности при локализации опухоли в области дна и передней стенки.

В 2 наблюдениях (7,4%) на этапе включения в исследование во время операции L-ERBT при локализации опухоли в области дна резекция оказалась

технически невозможной в связи с нехваткой длины лазероскопа и выполнена конверсия в ТУРМП. У обоих пациентов была повышенная емкость мочевого пузыря на фоне инфравезикальной обструкции, вызванной доброкачественной гиперплазией простаты (Рисунок 15).

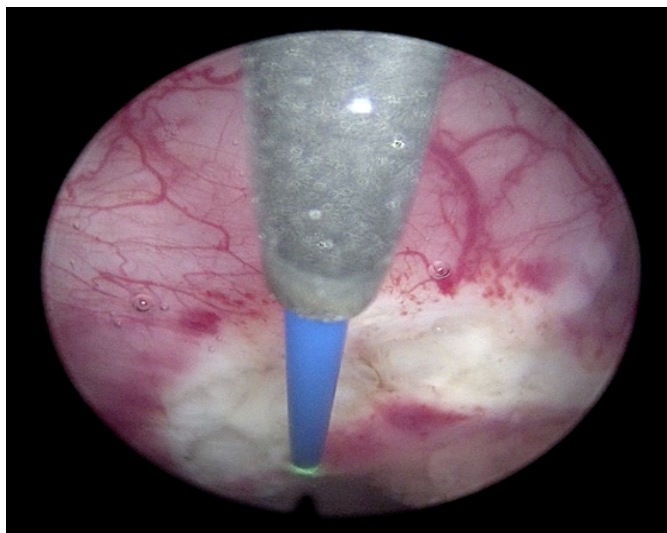


Рисунок 15 – Опухоль в области дна, длины лазероскопа не хватает для доступа к всей окружности края резекции (KarlStorz, рабочий элемент по Kunz)

Поскольку конверсия из L-ERBT в ТУРМП, согласно дизайну исследования, является критерием исключения, данные 2 наблюдения были исключены из исследования. При этом возможность работы на не полностью наполненном мочевом пузыре, а также дополнительная длина, достигаемая за счет выдвижения петли резектоскопа (+15-20мм) при ТУРМП, обеспечили успешное завершение резекции.

В 1 (3,7%) наблюдении при локализации опухоли в области передней стенки возникшая техническая трудность (нехватка длины лазероскопа) была успешно решена путем использования фиброцистоскопа 18СН (СУF-5А, Olympus, Japan). Использование фиброцистоскопа описано Gao et al. в 2008г. и, по мнению ряда авторов, может применяться для лазерной резекции и вапорезекции при сложных локализациях опухолей в области передней стенки, дна, а также в области шейки мочевого пузыря.

Помимо решения задачи резекции использование фиброцистоскопа помогает осмотреть «слепые зоны» в области шейки мочевого пузыря и улучшает выявляемость опухолей. [12,14, 89,235].

Также необходимо отметить, что при наличии выраженной инфравезикальной обструкции, обусловленной доброкачественной гиперплазией предстательной железы, в ряде случаев возникают трудности с удалением опухоли, которые описаны и при традиционной ТУРМП [4,17]. Это может быть обусловлено несколькими причинами: увеличение длины уретры за счет простатического отдела уретры, фиксированный уретровезикальный угол, а также увеличение емкости мочевого пузыря.

Существуют надежные технические приемы, помогающие обеспечить доступ кончика инструмента ко всем отделам мочевого пузыря при наличии сопутствующей доброкачественной гиперплазии простаты при различной локализации опухолей: выполнение паллиативной ТУРП или энуклеации простаты.

В нашей серии наблюдений выполнение ТУРП или энуклеации простаты являлось критерием исключения из исследования, так как это сильно сказывалось как на интра-, так и на послеоперационных параметрах. Симультанные вмешательства по поводу гиперплазии простаты были запланированы в ряде наблюдений до операции, в ряде случаев выполнены как прием, позволивший обеспечить резекцию при недоступности опухоли.

Всего операции на предстательной железе (энуклеация или ТУРП) выполнены 19 пациентам из 328, первоначально включенным в исследование, что составило 5,79%. Энуклеация выполнена в 4 наблюдениях, в 15 – ТУРП.

Опухоли дивертикулов также, согласно дизайну нашего исследования, являлись критерием исключения, поскольку многими исследованиями было показано, что данные опухоли могут быстро распространяться за пределы мышечной стенки ввиду ее сильного истончения.

Размер опухолей

Средний размер опухоли в группе ТУРМП составил 22,008 мм (от 4мм до 70 мм), в группе L-ERBT - 21,141мм (от 4мм до 65 мм), различия в группах оказались статистически не значимыми ($p=0,807$).

Пациентов с большими опухолями (размер наибольшей опухоли >30 мм) в группе ТУРМП оказалось 25,78% ($n=33$), в группе лазерной резекции единым блоком – 24,65% ($n=35$), по данному параметру группы также оказались уравновешены ($p=0,83$).

Количество опухолей

Количество опухолей у одного пациента в группе ТУРМП варьировало от 1 до 10, а в группе L-ERBT – от 1 до 15. При этом в группе ТУРМП среднее количество опухолей на одного пациента оказалось несколько больше - $2,258 \pm 1,941$, по сравнению с группой L-ERBT - $2,042 \pm 2,089$, различия составили $p=0,036$ (Рисунок 16).

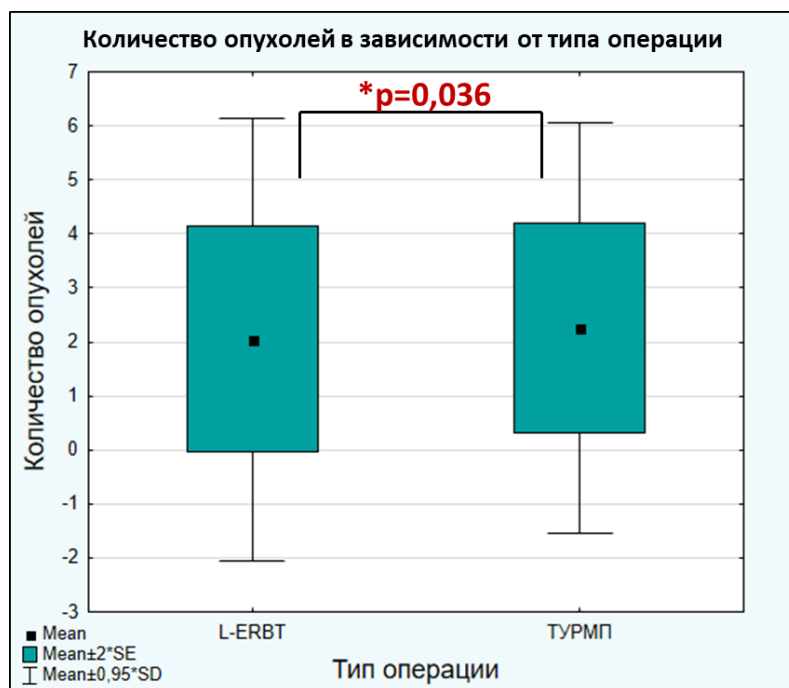


Рисунок 16 – Количество опухолей в группах ТУРМП и L-ERBT

Что же касается соотношения единичных опухолей и множественных, то в группе ТУРМП оно оказалось практически равным (единичные опухоли -

50,39%(n=64); множественные - 49,61%(n=63)), а в группе L-ERBT количество пациентов с единичными опухолями оказалось меньше, а с множественными опухолями – значительно больше (единичные опухоли - 35,21% (n=50); множественные - 64,79%(n=92)), $p=0,012$ (Рисунок 17).

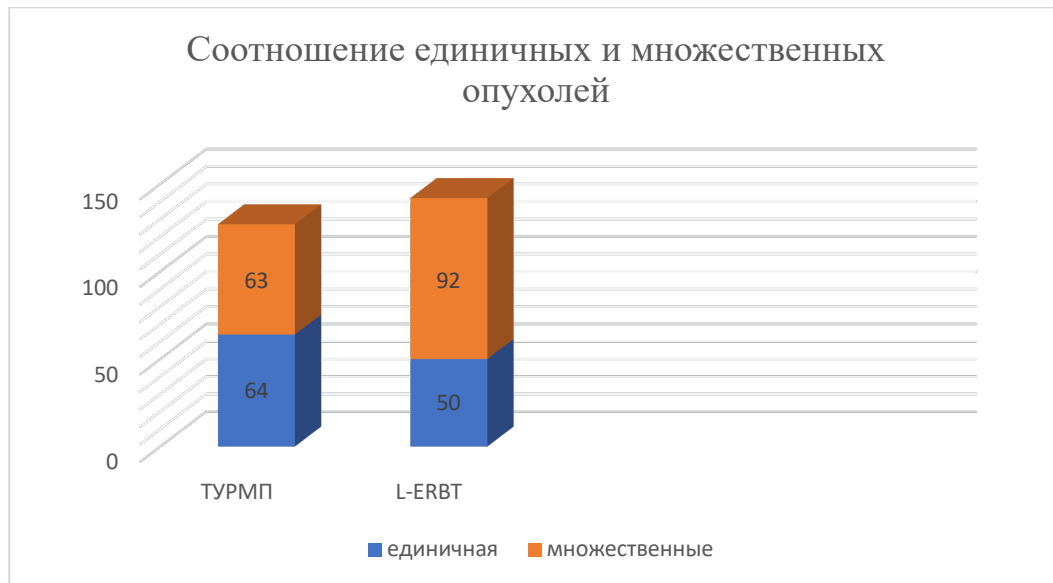


Рисунок 17 – Соотношение единичных и множественных опухолей

Таким образом, по количеству опухолей группы оказались несбалансированными: среднее количество опухолей на одного пациента было больше в группе ТУРМП ($p=0,036$), в то время как множественных опухолей по сравнению с единичными было больше в группе L-ERBT ($p=0,012$). Такие различия объясняются дизайном исследования, а именно, отсутствием рандомизации на этапе включения.

3.2. Абластичность модифицированных методик L-ERBT и ТУРМП

Все методики, использовавшиеся в работе, были разделены на две группы: «с нарушением целостности массива опухоли» и «без нарушения целостности массива опухоли» в просвете мочевого пузыря. Данное разделение преследовало цель определить влияние свободного флотирования фрагментов резецированной опухоли на рецидив (возможность имплантационного распространения).

В группу «без нарушения целостности массива опухоли» были отнесены пациенты, у которых удаление опухоли выполнено методом L-ERBT, а извлечение макропрепарата осуществлено полностью «единым блоком». Среди всех пациентов группы L-ERBT полностью «единым блоком» удалось удалить и извлечь опухоли у 80,99% (n=115) пациентов.

В группу «с нарушением целостности массива опухоли» вошли 155 пациентов: к ним были отнесены все пациенты группы ТУРМП (n=128), а также 27 пациентов группы L-ERBT (19,01% всех пациентов группы L-ERBT), у которых в процессе операции массив опухоли подвергался разрушению: методики «вершки-корешки» (n=10), «морцелляция» (n=8) и «фрагментация» (n=9) (Таблица 5).

Таблица 5 – Способы извлечения и нарушения целостности массива опухоли

Методика	Способ удаления	Способ извлечения	Количество
С нарушением целостности массива опухоли (n=155)	ТУРМП (последняя резекция)	ТУРМП «фрагментация»	100% (n=128)
	L-ERBT	«фрагментация»	6,34% (n=9)
	L-ERBT	«морцелляция»	5,63% (n=8)
	L-ERBT	«вершки-корешки»	7,04% (n=10)
Без нарушения целостности массива опухоли (n=115)	L-ERBT	«полностью единым блоком»	80,99% (n=115)

В группе L-ERBT разрушению массива опухоли в просвете выполнили всего в 19,01% (n=27). По данному критерию отмечена статистически значимая разница между ТУРМП и L-ERBT: $p < 0,001$. Таким образом, методика L-ERBT позволяет в большинстве случаев (80,99%) не только удалить опухоли в пределах неизмененных тканей, но и избежать фрагментации массива опухоли в просвете мочевого пузыря, тем самым снизив риск имплантационного метастазирования, что соответствует критериям онкологии.

При анализе влияния фактора «нарушение целостности массива опухоли» на рецидив опухоли при однофакторном анализе установлено влияние на общее количество рецидивов на сроках 6 месяцев, 1 год и 1-5 лет, причем на новые рецидивы отмечено влияние лишь на сроке 1 год. Однако при многофакторном анализе влияние данного параметра на рецидивы ни на одном сроке не отмечено.

Таким образом, несмотря на то, что корреляция при многофакторном анализе оказалась незначимой, отмечена тенденция к снижению рецидивирования НИРМП при сохранении целостным массива опухоли (Таблица 6).

Таблица 6 – Влияние нарушения целостности массива опухоли на рецидив

Период наблюдения	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
3 месяца	2,299 (0,801-6,600)	0,122	-	-
6 месяцев de novo	2,742 (0,978-7,691)	0,055	-	-
6 месяцев всего	2,541 (1,180-5,468)	0,017	-	0,999
12 месяцев de novo	2,381 (1,071-5,292)	0,033	1,480 (0,330-6,628)	0,608
12 месяцев всего	2,392 (1,358-4,214)	0,003	0,670 (0,184-2,436)	0,544
1-5 лет de novo	1,430 (0,744-2,749)	0,283	-	-
1-5 лет всего	1,732 (1,113-2,694)	0,015	1,185 (0,473-2,969)	0,717

В рамках данной работы не проводилась проверка абластичности методик (в связи с отсутствием стандартизированных способов оценки количества, циркулирующих в просвете мочевого пузыря опухолевых клеток), однако предпринята попытка разделения методик на менее и более абластичные.

Рассмотрим модифицированные методики L-ERBTи ТУРМП с позиции флотирования опухолевых клеток.

L-ERBT «полностью единым блоком» теоретически можно признать наиболее абластичной, поскольку макропрепарат извлекается из мочевого пузыря цельным. Однако, стоит отметить, что более упругая часть «опухоль + резецированная стенка», содержащая часть детрузора, при извлечении действительно подвергается минимальным механическим повреждениям, в то время как нежная папиллярная часть опухоли иногда частично разрушается. И нередко приходится отмывать «ворсинки» экзофитной части опухоли после извлечения основной части препарата (Рисунок 18). Таким образом, утверждать об абсолютной абластичности данного метода также не представляется возможным.

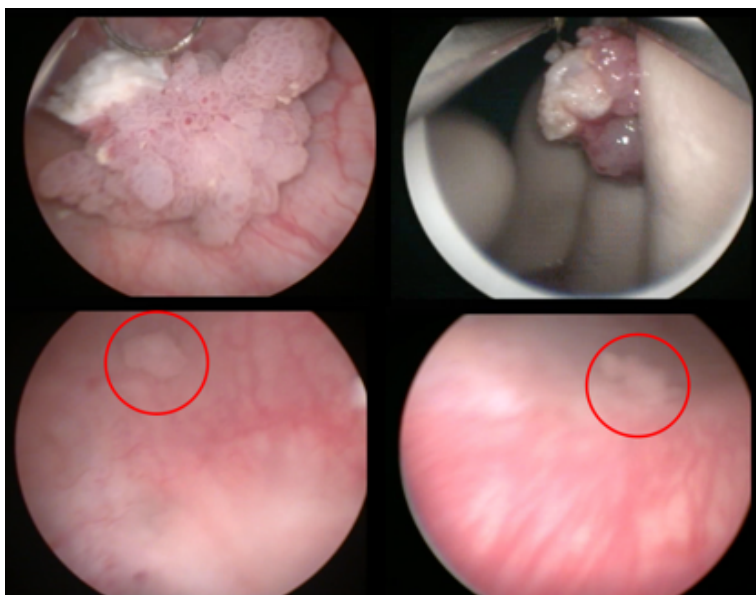


Рисунок 18 – Извлечение макропрепарата после L-ERBT «единым блоком» при помощи петли резектоскопа

Морцелляция макропрепарата в просвете мочевого пузыря после его отсечения описана в литературе, как вынужденная мера при невозможности извлечь макропрепарат по тубусу резектоскопа. Однако, морцелляции подвергался весь макропрепарат, и это, по мнению авторов, сказалось негативно на качестве макропрепарата [172].

В нашей модификации морцелляции подвергалась исключительно отсеченная экзофитная часть опухоли (макропрепарат №1), а наиболее ценная часть – блок «опухоль + резецированная стенка»(макропрепарат №2) - извлекалась целиком по тубусу.

На этапе отсечения экзофитной части опухоли имеет место контакт опухоли, лишенной кровоснабжения, с неизменной слизистой (однако, опухолевая ткань практически целостная). При морцелляции происходит нарушение целостности опухоли, однако, не в полости мочевого пузыря, а в трубке морцеллятора на отрицательном давлении жидкости. Визуального свободного флотирования опухолевых масс в просвете при данном этапе не происходит (Рисунок 19).

Во время заключительного этапа выполняется L-ERBT стенки мочевого пузыря с основанием опухоли (пенька опухоли размером около 10мм) и извлечение

макропрепарата №2 (блок «опухоль+ резецированная стенка») наружу целиком по тубусу.

Таким образом, возможно, при данной методике и не происходит непосредственного обсеменения опухолевыми клетками слизистой, что делает ее приближенной к абластичной.

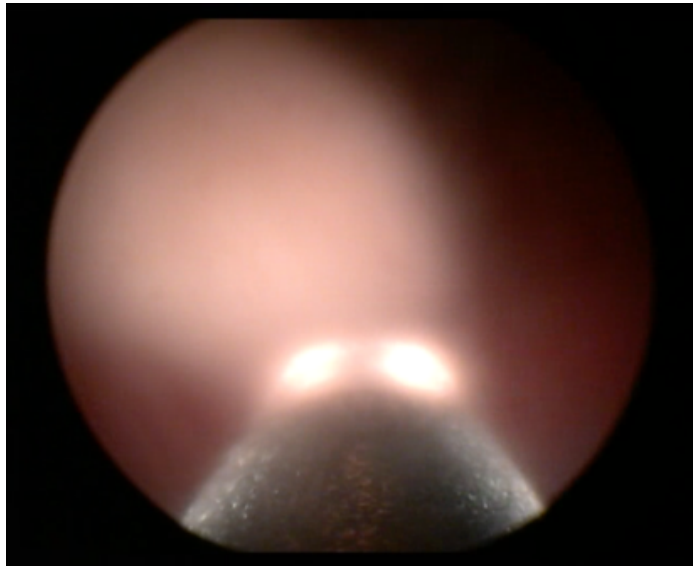


Рисунок 19 – Морцелляция отсеченной при помощи тулиевого волоконного лазера экзофитной части опухоли

Методика L-ERBT«вершки-корешки» была разработана коллективом авторов в рамках данной работы [10]. Последующее развитие данной методики закреплено патентом [№ 2749185].

При данном способе первым этапом операции выполняется ТУР экзофитной части опухоли «толстыми чипсами» с оставлением, прилегающей к стенке мочевого пузыря части размером около 10 мм. На данном этапе «чипсы», состоящие из экзофитной части опухоли, так же как при традиционной ТУРМП, свободно флотируют в просвете и имеют высокую теоретическую способность к имплантации. После первого этапа резецированные фрагменты экзофитной части опухоли (гистология №1) извлекаются по тубусу (петлей, «самотеком» или при помощи шприца Рене-Александера). Второй этап – L-ERBTстенки мочевого пузыря с основанием опухоли, извлечение его по тубусу целиком наружу (гистология №2 – блок «опухоль+ резецированная стенка») (Рисунок 20).

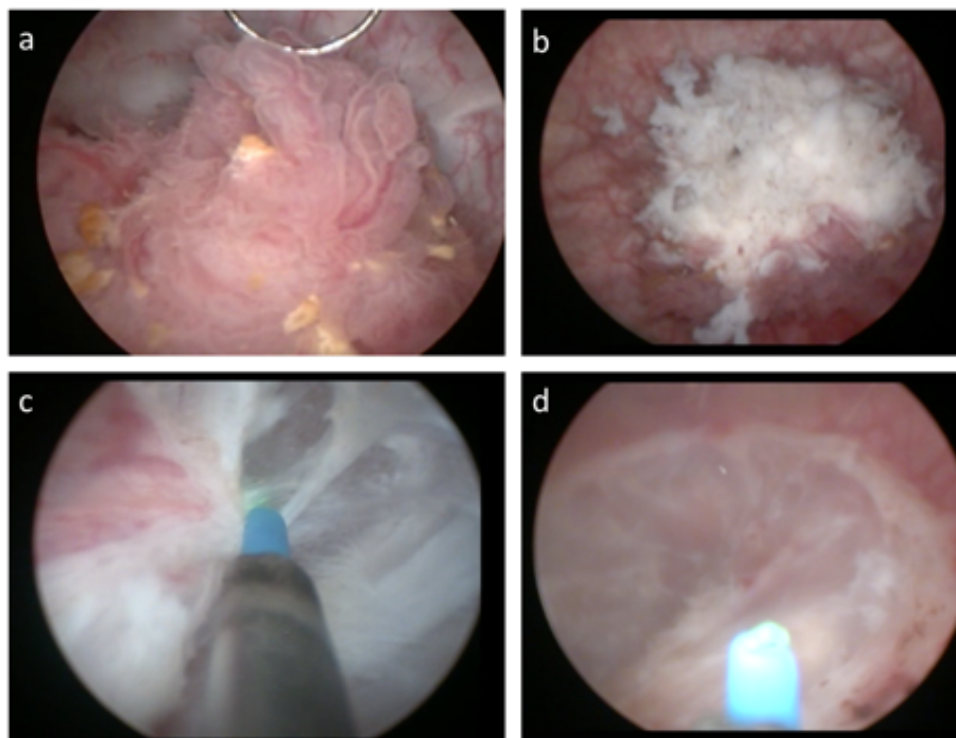


Рисунок 20 – Методика «вершки-корешки»

Таким образом, у данной методики имеется недостаток – теоретическая возможность имплантации опухолевых клеток (на этапе резекции и отмывания фрагментов экзофитной части опухоли). В последние годы рядом работ было показано, что ирригация мочевого пузыря раствором NaCl 0,9% в послеоперационном периоде сама по себе и совместно с однократной инстилляцией химиопрепарата является фактором, снижающим вероятность рецидивирования [130, 145, 163].

Вопрос: «Достаточно ли ирригации во время второго этапа операции, чтобы физически «отмыть» флотировавшие клетки для предотвращения или снижения вероятности рецидивирования?» остается открытым.

Третья методика L-ERBT «фрагментация» выполняется при уже выполненной L-ERBT, когда попытки извлечения макропрепарата из мочевого пузыря не увенчались успехом. При данном способе при помощи петли выполняется ТУР макропрепарата в просвете мочевого пузыря.

В данном случае однозначно происходит флотирование опухолевых масс в просвете и по абластичности метод не сильно отличается от ТУРМП (Рисунок 21).

Данную методику нельзя считать абластичной, поскольку она используется преимущественно как «мера отчаяния», и применяется в случаях, когда размеры макропрепарата оказались значительно больше предполагавшихся. В таких случаях каким-то способом необходимо извлечь макропрепарат из мочевого пузыря, а его размеры и диаметр тубуса резектоскопа не сопоставимы.

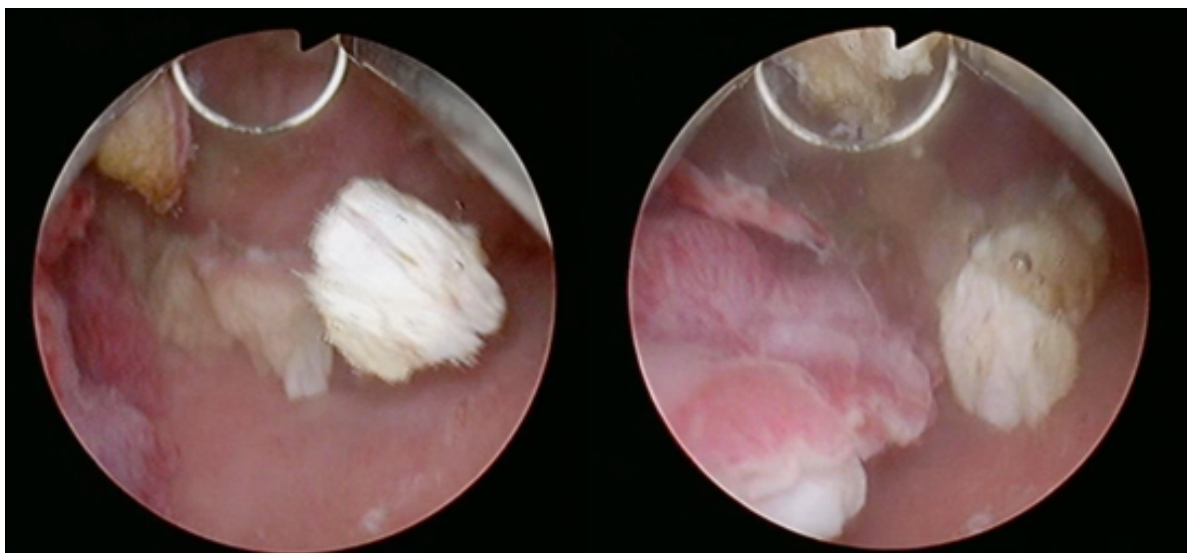


Рисунок 21 – Фрагментация макропрепарата после L-ERBT в просвете мочевого пузыря

Методика ТУРМП, как известно с момента первых публикаций и по настоящее время прошла незначительную эволюцию и по-прежнему заключается в послойной резекции, в ходе которой срезанные «чипсы» опухоли и подлежащей стенки свободно флотируют в просвете, создавая риск обсеменения опухолевыми клетками (Рисунок 22). Данную методику традиционно относим к методикам с высокой теоретической способностью к обсеменению опухолевыми клетками и к наименее абластичным из вышеперечисленных.

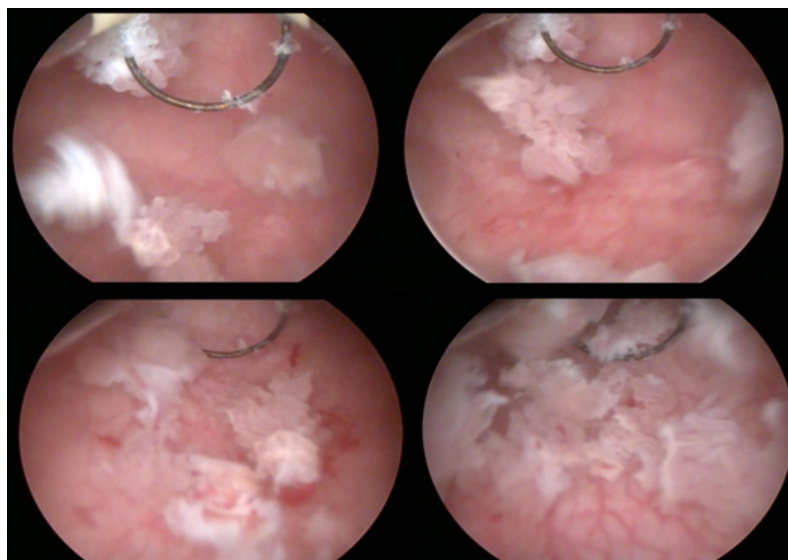


Рисунок 22 – Флотирование резецированных «чипсов» опухоли в процессе ТУРМП

Таким образом, при методиках L-ERBT «морцелляция» и «вершки-корешки» после первого этапа операции, при котором происходит нарушение целостности массива опухоли, следует этап L-ERBT с активным орошением мочевого пузыря физиологическим раствором NaCl 0,9%, что, возможно, приводит к снижению количества опухолевых клеток, способных к имплантации.

Полученные данные в отношении влияния на рецидив сохранения целостности массива опухоли и описанные новые методики извлечения макропрепарата («вершки-корешки» и «морцелляция») подтверждают важность дальнейших исследований в данной области и поиска абластичных методик извлечения макропрепарата, таких, как использование контейнеров-эвакуаторов.

И хотя в настоящее время существует множество теорий рецидивирования опухолей мочевого пузыря, в том числе «клональная» теория и теория «канцеризации поля» (точный механизм которых на настоящий момент неясен), имплантанционная теория развития рецидивов остается одной из основных [54,82, 109, 195].

3.3. Безопасность модифицированного метода L-ERBT в сравнении с традиционной ТУРМП

Осложнения по классификации Clavien-Dindo

По общепринятой классификации осложнений Clavien-Dindo тяжелых осложнений 4 баллов и выше не отмечено ни в группе ТУРМП, ни в группе L-ERBT.

Осложнений грейд IIIb (потребовавших повторной операции под наркозом) в группе L-ERBT не отмечено.

В группе ТУРМП частота осложнений IIIb составила 1,56% (n=2). У данных 2 пациентов возникло кровотечение в послеоперационном периоде и тампонада мочевого пузыря. В обоих наблюдениях выполнены отмывание тампонады мочевого пузыря, остановка кровотечения под наркозом.

По частоте осложнений грейд IIIb разница в группах ТУРМП и L-ERBT оказалась статистически не значимая (p=0,224).

Количество осложнений степени IIIa и менее в работе не учитывалось.

Согласно метаанализу клинических исследований, свидетельств серьезных жизнеугрожающих осложнений после оперативного лечения РМП методом резекции «единым блоком» не получено [227].

Обтураторный рефлекс

Ввиду отсутствия способности лазерного излучения вызывать стимуляцию обтураторного рефлекса, данное осложнение не выявлено ни у одного пациента группы L-ERBT.

В группе ТУРМП данное осложнение (вызвавшее трудности во время резекции) зафиксировано в 28,91% наблюдений (n=37), разница в возникновении обтураторного рефлекса в основной и контрольной группах оказалась статистически значимой: p<0,001.

Среди всех пациентов с обтураторным рефлексом в группе ТУРМП он был отмечен в 35,1% (n=13) операций с использованием биполярной резекции, во время

монополярной резекции - в 64,9% (n=24), различия оказались статистически не значимыми (p=0,261).

Согласно литературным данным, метод ERBT (с учетом использования различных видов энергии) значительно реже вызывает обтураторный рефлекс по сравнению с ТУРМП [5, 81, 232].

Перфорация мочевого пузыря

Значимыми перфорациями мочевого пузыря в работе мы считали те, которые потребовали изменения тактики операции или послеоперационного менеджмента больного. Диагностика перфораций включала обязательное наличие затека (нарушение целостности) мочевого пузыря при цистографии.

Среди пациентов группы L-ERBT случайных перфораций зафиксировано не было.

Количество случайных перфораций мочевого пузыря в группе ТУРМП составило 10,16% (n=13). Разница в возникновении перфораций мочевого пузыря в группе ТУРМП и L-ERBT оказалась статистически значимой: $p < 0,001$.

У 2 пациентов была зафиксирована утечка промывной жидкости во время операции, у 11 пациентов во время операции в результате обтураторного рефлекса визуально выявлена перфорация.

В 76,9 % (n=10) наблюдений после диагностики перфорации во время операции удалось завершить резекцию, в 23,1% (n=3) наблюдений потребовалось выполнение реТУР в связи с неполным удалением опухоли или наличием оставленных опухолей.

В большинстве наблюдений (84,6% (n=11)) возникновение случайной перфорации было ассоциировано с обтураторным рефлексом во время операции, в 2 наблюдениях (15,4%) возникновение перфорации не было связано с обтураторным рефлексом.

Во всех наблюдениях перфорация оказалась внебрюшинная и купировалась консервативно. Внутрибрюшинных перфораций с необходимостью ревизии органов брюшной полости и ушиванием перфорации в нашей серии наблюдений не отмечено.

Во всех наблюдениях при подтверждении перфорации однократную инстилляцию химиопрепарата не выполняли.

Данные, полученные в работе, коррелируют с литературными. Согласно метаанализу, 14 исследований, в которых сравнивали вероятность перфорации при ТУРМП и ERBT, статистическая разница оказалась $p < 0,00001$ [232].

Особенностью метода L-ERBT можно назвать прецизионность и четкий контроль глубины резекции. Целевой уровень глубины резекции при L-ERBT – граница между поверхностным и глубоким мышечными слоями и при соблюдении методологии в области кратера резекции остаются чистые пучки детрузора. Кроме того, в случае, если оперирующий уролог во время резекции подозревает инвазивный характер опухоли, он может «углубиться» вплоть до глубокого слоя детрузора и даже, при необходимости, до паравезикальной клетчатки. В связи с такой возможностью метода А. Breda неоднократно высказывал необходимость введения термина «контролируемая перфорация» и даже предлагал классифицировать перфорации на 3 категории: Grade 1 – наличие жира между мышечными волокнами (целевой уровень стандартной L-ERBT – небольшие прослойки жировой ткани между поверхностным и глубоким мышечными слоями), Grade 2 – только жир без волокон – внебрюшинная перфорация; Grade 3 – «черная дыра» - внутрибрюшинная перфорация (требует прекращения операции и контроля состояния органов брюшной полости).

Кровотечение

В работе учитывались значимые кровотечения, потребовавшие дополнительных мероприятий, таких, как гемотрансфузия, отмывание тампонады мочевого пузыря под наркозом с остановкой кровотечения или отмывание тампонады по уретральному катетеру с последующей более длительной ирригацией мочевого пузыря. Все кровотечения нашей серии наблюдений зафиксированы в течение 1 суток с момента операции, отсроченных кровотечений зафиксировано не было.

В группе L-ERBT кровотечения в интра- и послеоперационном периоде составили 1,41% (n=2), а в группе ТУРМП 8,59% (n=11), разница оказалась статистически значимой $p=0,014$.

Среди всех пациентов группы ТУРМП с кровотечениями в послеоперационном периоде (n=11), у 63,6% (n=7) был отмечен obturatorный рефлекс во время операции, у 36,4% (n=4) – нет.

Во всех наблюдениях с кровотечениями однократная инстиляция химиопрепарата не выполнялась.

Инфекционно-воспалительные осложнения

В группе L-ERBT инфекционно-воспалительные осложнения в послеоперационном периоде возникли в 7,75% (n=11), в группе ТУРМП – в 4,69% (n=6).

Отсутствие принципиальных различий в доступе между методами ТУРМП и L-ERBT (оба выполняются трансуретральным путем) сказалось на отсутствии статистической разницы в возникновении инфекционно-воспалительных осложнений после операции: $p=0,434$.

Среди всех инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде в обеих группах (n=17) в большинстве наблюдений 88,2% (n=15) проводилась консервативная терапия (включавшая антибактериальную терапию, нестероидные противовоспалительные средства, дезинтоксикационную терапию); в 11,8% (n=2) потребовалась операция под местной анестезией: в 5,9% (n=1) при остром пиелонефрите выполнена установка мочеточникового катетера-стента на 2 сутки после операции, в 1 наблюдении (5,9%) острый простатит привел к острой задержке мочеиспускания, что потребовало троакарной цистостомии на 2 сутки после операции.

В литературе инфекционно-воспалительные осложнения, как правило, объединяют термином «лихорадка», частота данного осложнения при ТУРМП и L-ERBT значимо не отличалась [106, 136].

Стриктура уретры

Частота развития стриктуры уретры, потребовавшей оперативного лечения, в группе L-ERBT составила 9,62% (n=10), а в группе ТУРМП - 8,65% (n=9), что оказалось статистически не значимым различием $p=0,81$. Частота возникновения стриктуры уретры после ТУРМП и L-ERBT в нашей серии наблюдения значительно не отличалась, что, вероятно, связано с отсутствием прямого влияния способа трансуретральной резекции (и вида энергии) непосредственно на формирование стриктуры уретры, а также с отсутствием различий в диаметре инструмента и длительности операции.

Таким образом, по основным параметрам безопасности (обтураторный рефлекс, случайные перфорации и кровотечения) методика L-ERBT показала превосходство по сравнению с ТУРМП, что коррелирует с литературными данными [32, 57, 219, 227] (Таблица 7).

Таблица 7 – Влияние метода операции на безопасность

	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	P
Обтураторный рефлекс	28,91% (37)	0% (0)	$p<0,001$
Перфорация случайная	10,16% (13)	0% (0)	$p<0,001$
Кровотечение	8,59% (11)	1,41% (2)	$p=0,014$
Инфекционно-воспалительные осложнения	4,69% (6)	7,75% (11)	$p=0,434$
Стриктуры уретры	8,65% (9)	9,62% (10)	$p=0,81$

3.4. Эффективность модифицированного метода L-ERBT в сравнении с традиционной ТУРМП

3.4.1. Интра - и послеоперационные параметры

Продолжительность операции

В группе L-ERBT минимальная продолжительность операции составила 10 мин; максимальная – 150 минут. В группе ТУРМП минимальная продолжительность операции составила 15 мин; максимальная – 160 минут.

Средняя продолжительность операции в группе L-ERBT составила $42,852 \pm 23,166$ минут, а в группе ТУРМП - $45,586 \pm 23,153$ минут, что оказалось статистически не значимым различием $p=0,147$.

Катетеризация мочевого пузыря

Продолжительность катетеризации мочевого пузыря измеряли в сутках. В случае неосложненного послеоперационного периода катетер удалялся на 1 сутки после операции. В группе L-ERBT минимальная длительность катетеризации мочевого пузыря составила 1 сутки, максимальная – 7 суток. В группе ТУРМП продолжительность катетеризации мочевого пузыря варьировала от 1 до 8 суток.

Средняя продолжительность катетеризации в группе L-ERBT составила – 1,18 суток; в группе ТУРМП – 1,72 суток, что оказалось статистически значимым ($p < 0,001$) (Рисунок 23).

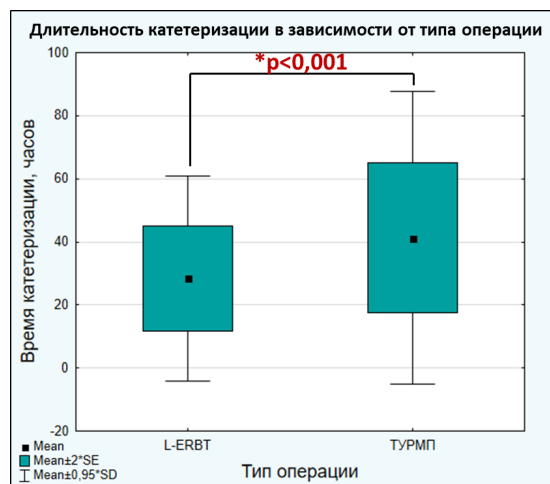


Рисунок 23 – Продолжительность катетеризации мочевого пузыря в группах L-ERBT и ТУРМП

Меньшая продолжительность катетеризации в группе L-ERBT по сравнению с ТУРМП была сопряжена с меньшим количеством осложнений, таких, как перфорация мочевого пузыря и кровотечения (у данных категорий пациентов продолжительность катетеризации мочевого пузыря значительно превышала среднестатистические).

Ирригация мочевого пузыря

В группе L-ERBT необходимость в ирригации мочевого пузыря возникла в 7,75% (n=11), в то время как в группе ТУРМП – в 69,53% (n=89), что оказалось статистически значимо - $p < 0,001$.

В рамках данной работы ирригация мочевого пузыря применялась нами преимущественно с лечебной целью при значительном окрашивании мочи кровью, как мера консервативной терапии при кровотечениях и в некоторых случаях при перфорациях мочевого пузыря. Как мера профилактики рецидивирования опухоли, приоритетно выполнялась однократная инстилляция химиопрепарата. В последние годы появляется все больше работ, подтверждающих эффективность ирригации мочевого пузыря, как совместно с инстилляцией химиопрепарата, так и как самостоятельная мера. У отобранных больных мы также начали применять комбинацию ирригации мочевого пузыря в первые сутки и введение химиопрепарата перед удалением катетера (в первые 24 часа с момента операции).

Таким образом, в нашей серии наблюдений ирригация мочевого пузыря в основном была вынужденной мерой при «негладком» течении послеоперационного периода.

Продолжительность госпитализации

Продолжительность госпитализации в группе L-ERBT составила $4,866 \pm 1,273$ дней, что оказалось значимо меньше по сравнению с ТУРМП ($6,383 \pm 2,141$ дней), $p < 0,001$ (Рисунок 24).

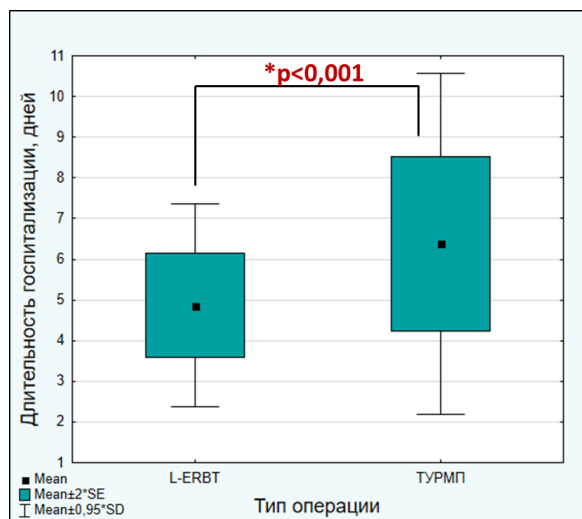


Рисунок 24 – Продолжительность госпитализации в группах L-ERBT и ТУРМП

Меньшая продолжительность госпитализации отражает в целом более благоприятный профиль L-ERBT по сравнению с ТУРМП, на который преимущественно влияет более низкий уровень осложнений (кровотечение и перфорация), отсутствие необходимости более длительной катетеризации мочевого пузыря, а также ряд факторов, которые не учитывались в работе, например ирритативная симптоматика, которая, по данным ряда авторов, значительно чаще присутствует после ТУРМП по сравнению с L-ERBT[25, 70, 141].

Однократная немедленная инстилляция химиотерапевтических препаратов

Для профилактики имплантационных метастазов и «хеморезекции» в первые 24 часа с момента операции вводились химиопрепараты в стандартных дозировках с экспозицией 1-2 часа. Применялись митомицин С в дозировке 40 мг и доксорубицин 50 мг в стандартном разведении. Выбор препарата зависел от лекарственного обеспечения клиник в конкретный период времени.

Противопоказаниями для введения химиопрепарата были: перфорация мочевого пузыря, кровотечение, неполная резекция (явная необходимость реТУР).

Возможность введения химиопрепарата в группе L-ERBT составила 93,66% (n=133), в то время, как в группе ТУРМП – всего 66,41% (n=85), что оказалось статистически значимым $p < 0,001$.

Возможность введения химиопрепаратов, как было неоднократно показано в различных исследованиях, улучшает безрецидивную выживаемость у больных с НИРМП [175, 203].

Методика оперативного лечения L-ERBT позволила выполнить однократную немедленную инстилляцию 93,66% пациентов за счет минимизации таких осложнений, как перфорация и кровотечение.

Курсовое введение химиотерапевтических препаратов

Курсовая адъювантная терапия проводилась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и ее назначение определялось группой риска пациента. В группе L-ERBT ее частота составила 73,76% (n=104), в группе ТУРМП 68,55% (n=85), различие статистически не значимо (p=0,349).

Таким образом, метод оперативного лечения НИРМП L-ERBT показал превосходство над ТУРМП в плане сокращения количества вынужденных ирригаций мочевого пузыря, продолжительности катетеризации мочевого пузыря, общей продолжительности госпитализации, а также возможности однократной инстилляции химиопрепарата в первые часы после операции (Таблица 8).

Таблица 8 – Влияние метода операции на пери- и послеоперационные параметры

Параметр	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	P
Длительность операции (mean±SD), минут	45,586±23,153	42,852±23,166	p=0,147
Время катетеризации, суток	1,72	1,18	p<0,001
Ирригация	69,53% (89)	7,75% (11)	p<0,001
Продолжительность госпитализации, дней	6,383±2,141	4,866±1,273	p<0,001
Однократное введение химиотерапевтических препаратов	66,41% (85)	93,66% (133)	p<0,001
Курсовое введение химиотерапевтических препаратов	68,55% (85)	73,76% (104)	p=0,349

3.4.2. Рецидив

Общая частота рецидивов

Средний период наблюдения в группе ТУРМП составил 3 года (36,286 месяца), в группе L-ERBT – 2 года. Все пациенты в обеих группах прошли контрольную точку обследования в 12 месяцев с момента первичной операции.

По влиянию на рецидив при однофакторном анализе выявлено статистически значимое превосходство L-ERBT над ТУРМП на всех этапах наблюдения (Таблица 9).

Таблица 9 – Частота рецидивов в группах L-ERBT и ТУРМП на разных сроках наблюдения

	ТУР МП n=128	L-ERBT n=142	P
Частота рецидивов: 3 месяца	12,39% (n=14)	3,85% (n=5)	p=0,025
Частота рецидивов 6 месяцев	25,86% (n=30)	7,75% (n=10)	p<0,001
Частота рецидивов: 1 год	35,71% (n=45)	14,57% (n=19)	p<0,001
Частота рецидивов: 1-5 лет	45,24% (n=57)	26,43% (n=37)	p=0,0014
Время до первого рецидива, месяцы	15,789±23,179	17,703±15,120	p=0,005
Количество рецидивов на 1 пациента	0,664±0,879	0,317±0,590	p<0,001
Период наблюдения, месяцы	36,286	24,0	p<0,001

Новые рецидивы

Метод резекции L-ERBT оказал статистически значимое влияние на развитие новых рецидивов в период наблюдения с 3 месяцев до 6 месяцев (p=0,003), а также с 6 месяцев до 12 месяцев (p=0,016).

В максимальный период наблюдения от 1 до 5 лет количество новых рецидивов статистически не различалось в двух группах (p=0,345), что может быть подтверждением гипотезы о том, что ключевую роль в развитии новых рецидивов в отдаленный период наблюдения начинает играть агрессивная «биология опухоли» [50] (Таблица 10).

Таблица 10 – Частота новых рецидивов в группах L-ERBT и ТУРМП

	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	P
Частота рецидивов: 6 месяцев <i>denovo</i>	14,66% (17)	3,85% (5)	p=0,003
Частота рецидивов: 1 год <i>denovo</i>	19,05% (24)	8,82% (12)	p=0,016
Частота рецидивов: 1-5 лет <i>denovo</i>	25,96% (27)	20,54% (23)	p=0,345

В группе ТУРМП оказалось больше общее количество рецидивов на 1 пациента – 0,664, в то время как в группе L-ERBT этот показатель составил 0,317 рецидивов на 1 пациента ($p < 0,001$) (Рисунок 25).

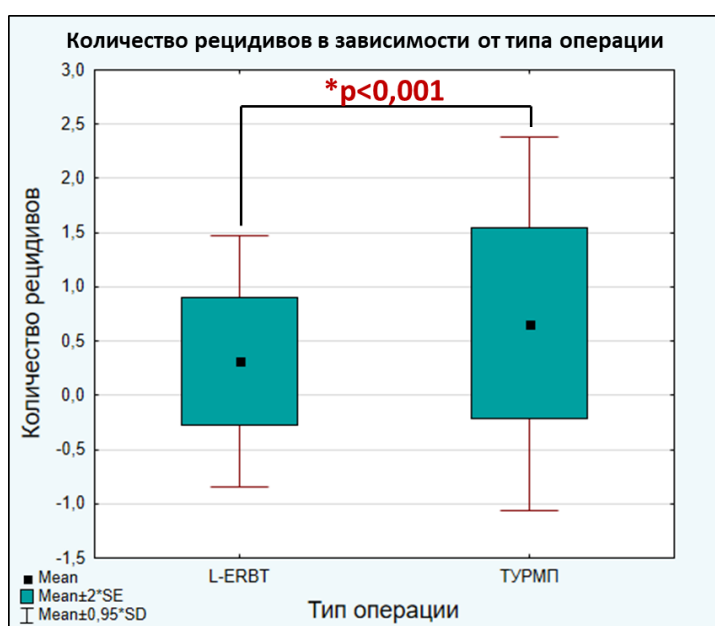


Рисунок 25 – Количество рецидивов в группах L-ERBT и ТУРМП

В группе ТУРМП оказался значительно меньше средний период до наступления первого рецидива, он составил 15,789 месяцев, а в группе L-ERBT – 17,703 месяцев ($p=0,005$) (Рисунок 26).

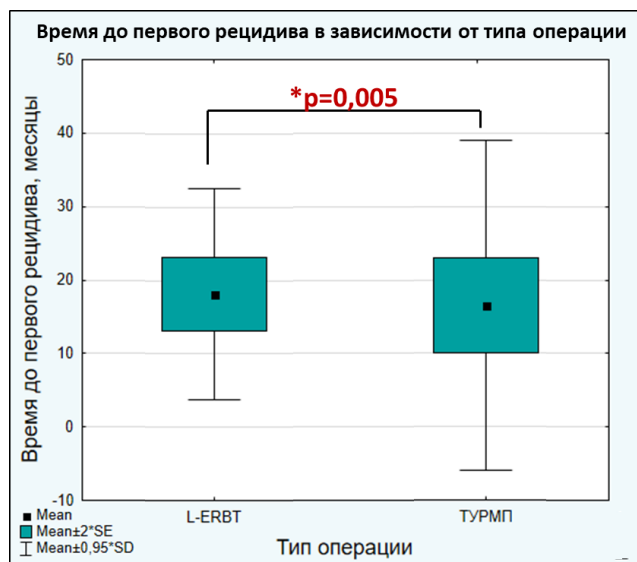


Рисунок 26 – Время до первого рецидива в группах L-ERBT и ТУРМП

Полученные нами данные говорят о том, что лечение больных с НИРМ с применением L-ERBT, позволяет снизить риск развития рецидивов (Рисунок 3).

Предполагается, что данный эффект достигается за счет более качественного удаления первичной опухоли, меньшего количества оставленных опухолей, возможности выполнять немедленную инстилляцию химиопрепарата в послеоперационном периоде подавляющему большинству пациентов, а также более «правдивого» морфологического заключения, позволяющего корректно стратифицировать пациентов по группам риска.

В работах EORTC и UKMedicalResearchCouncil, посвященных оценке рецидивирования и прогрессирования НИРМП, было показано, что рецидив на первой контрольной цистоскопии через 3 месяца – один из наиболее важных факторов, влияющих на прогрессирование заболевания [64, 131, 173].

В 2002 г. в мультицентровом исследовании M. Brausietal. при анализе 2410 пациентов из 7 исследований EORTC было показано, что именно на 3 месячный рецидив наиболее сильно влияет оперативная техника, в то время как на более поздние рецидивы начинает влиять агрессивная биология опухоли [50].

Исследователи выявили значительные различия в частоте рецидивов после ТУРМП между различными клиниками и не смогли точно определить причину

таких различий, предположив, что опыт хирурга и техника операции оказывают наибольшее влияние.

Однако, литературные данные в оценке резидуальных опухолей при ТУРМП и ERBT разнятся. В некоторых работах было показано незначительно меньшее или аналогичное количество выявляемых опухолей в области рубца после L-ERBT, по сравнению с ТУРМП (OR, 0.47; 95% [CI], 0.07 to 3.27; P = 0.44)[233, 234].

В мультицентровом исследовании F. Soriaetal., дизайн которого был сфокусирован на предикторах отсутствия резидуальных опухолей при реТУР, было показано, что метод резекции «единым блоком» является независимым предиктор-фактором отсутствия резидуальных опухолей при реТУР (HR 7.71, P = 0.01) [85]. В рандомизированном исследовании HoLRBT и ТУРМП показана статистически значимая разница в выявлении опухоли при реТУР– соответственно в 7% и 27,7% наблюдений (p=0.01) [32].

По данным статистического исследования полученных нами данных, риск развития рецидива в группе ТУРМП во всех временных точках на протяжении 1 года наблюдения оказался статистически значимо больше, чем для L-ERBT. Так, максимальный риск развития рецидива в группе ТУРМП в 2,95 раз больше, чем в группе L-ERBT (OR – 0,339) (Рисунок 27).

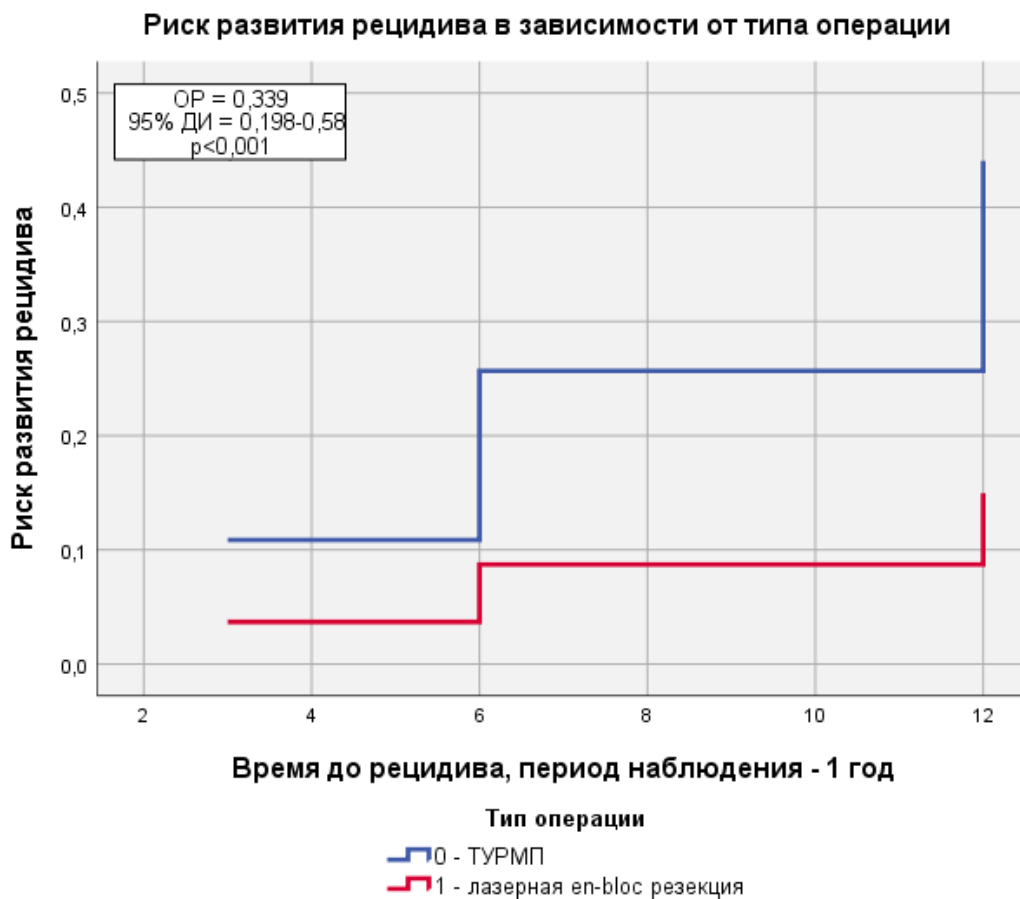


Рисунок 27 – Риск развития рецидива в зависимости от типа операции, период наблюдения – 1 год

Безрецидивная выживаемость в течение одного года наблюдения во всех временных точках (начиная с трёх месяцев) в группе L-ERBT статистически значительно превышает аналогичный показатель в группе ТУРМП (Рисунок 28).

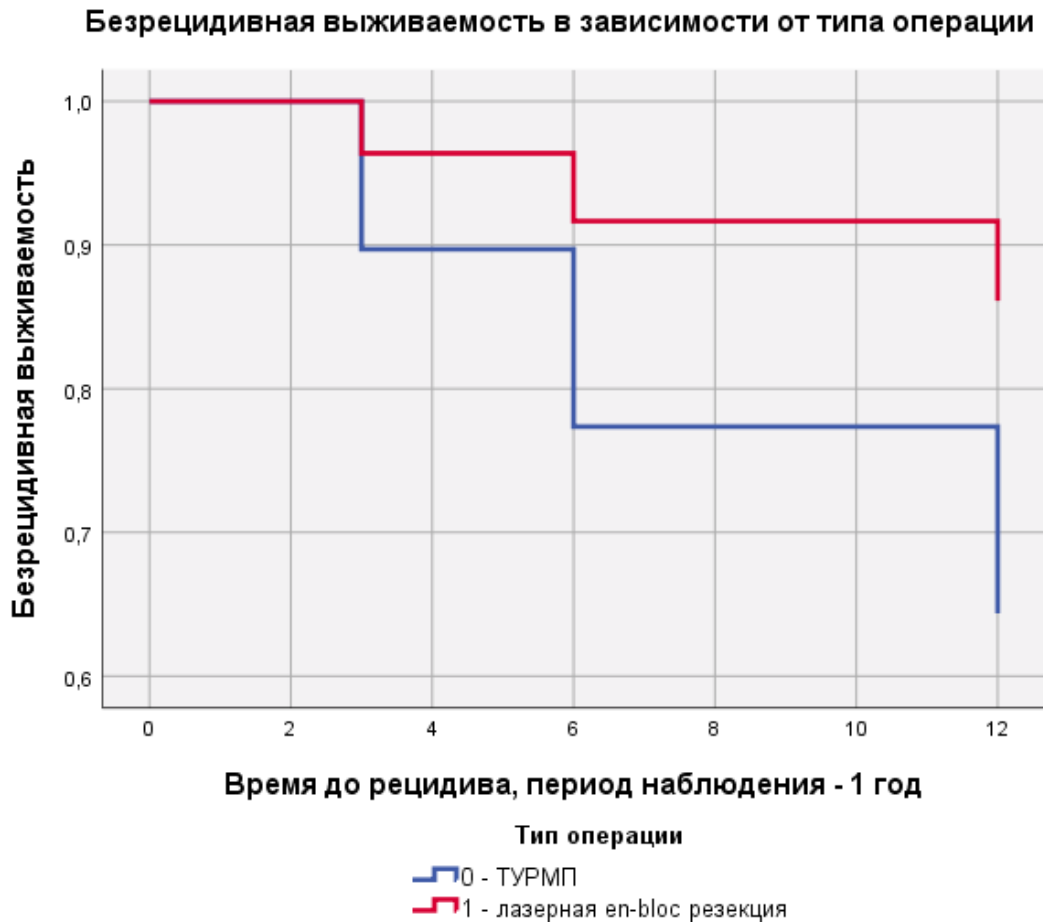


Рисунок 28 – Безрецидивная выживаемость в зависимости от типа операции

Комментируя полученные данные (однофакторного анализа) влияния типа операции на рецидив РМП, необходимо отметить гетерогенность групп по критериям T и G. При мультивариантном анализе с учетом дифференцировки опухоли и глубины инвазии также прослеживается влияние метода L-ERBT на рецидив на всех сроках наблюдения (Таблица 11).

Таблица 11 – Влияние вида операции на рецидив с учетом стадии T и G

Период наблюдения	ОШ (95%ДИ)	p
3 месяца	0,296 (0,100-0,872)	0,027
6 месяцев	0,229 (0,078-0,671)	0,007
1 год	0,321 (0,183-0,563)	<0,001
1-5 лет	0,544 (0,349-0,847)	0,007

Однако, при мультивариантном анализе с учетом всех параметров, оцененных в исследовании (максимальный размер опухолей, количество опухолей, возраст и пр.), влияние метода L-ERBT на рецидив не отмечено ни на одном сроке наблюдения (Таблица 12).

Таблица 12 – Влияние вида операции на рецидив РМП при многофакторном анализе

Тип анализа	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
Период наблюдения				
3 месяца de novo	0,283 (0,099-0,812)	0,019	2,511 (0,103-119,749)	0,485
6 месяцев de novo	0,233 (0,083-0,653)	0,006	0,302 (0,071-1,288)	0,106
6 месяцев всего	0,241 (0,112-0,519)	<0,001	-	0,999
12 месяцев de novo	0,411 (0,196-0,863)	0,019	0,771 (0,180-3,304)	0,726
12 месяцев всего	0,339 (0,198-0,580)	<0,001	0,548 (0,113-2,656)	0,455
1-5 лет de novo	0,737 (0,391-1,390)	0,346	-	-
1-5 лет всего	0,557 (0,366-0,848)	0,006	0,739 (0,237-2,301)	0,602

Для каждого пациента был рассчитан балл EORTCrecurrence. В группе ТУРМП он оказался 3,784, что существенно выше по сравнению с L-ERBT - 2,785, $p=0,004$.

Учитывая отсутствие корреляции по данным мультивариантного анализа с учетом всех параметров (возраст, размер опухоли, количество опухолей и пр.), можно говорить о тенденции по снижению рецидивирования НИРМП после L-ERBT по сравнению с ТУРМП.

3.4.3. Предикторы рецидива

Согласно проведенным расчетам, статистически значимое влияние на развитие рецидивов на всех этапах наблюдения оказали следующие факторы: вид операции (L-ERBT/ТУРМП) и оценка края резекции (Таблица 13).

Таблица 13 – Влияние различных факторов на рецидив

Параметр	3 месяца	6 месяцев	1 год	1-5 лет
Тип операции	+	+	+	+
Количество опухолей	+			+
G1/G2/G3		+	+	
PUNLMP/LG/HG	+			
Некроз в опухоли		+		
Детрузор	+		+	
Негативный край резекции	+	+	+	+
Однократная инстилляционная химиотерапия		+	+	+
Нарушение целостности массива опухоли при извлечении			+	+
Ta/T1			+	+
CIS			+	+
LVI			+	+
Балл EORTC Recurrence		+	+	+

Таким образом, у пациентов с негативным краем резекции (учитывался хотя бы один край: вертикальный, горизонтальный, циркулярный) количество рецидивов оказалось статистически меньшим по сравнению с пациентами, которым данный параметр не удалось оценить.

Как видно из таблицы 13, прослеживается тенденция влияния «факторов, ассоциированных с операцией» на более ранних сроках наблюдения, в то время как «биология опухоли» (CIS, LVI, VH, T-стадия) влияет на частоту рецидивов на более отдаленных сроках наблюдения.

3.4.4. Прогрессирование

К прогрессированию относились пациенты с повышением стадии до T2 и выше, а также подтвержденное метастазирование РМП в процессе послеоперационного наблюдения (в период наблюдения от 3 месяцев до 5 лет).

В период наблюдения 1 год в двух группах отмечена прогрессия у 5 пациентов: у 4 пациентов, перенесших ТУРМП (3,17%) и у 1 пациента после L-ERBT (0,7%). На данном этапе наблюдения разница оказалась статистически не значимой ($p=0,141$).

В максимальный период наблюдения (от 1 до 5 лет) прогрессирование в общей сложности отмечено у 15 пациентов: в группе ТУРМП в 12,04% ($n=13$), в группе L-ERBT в 1,63% ($n=2$), разница оказалась статистически значимой ($p=0,003$).

Радикальная цистэктомия (РЦЭ) в группе ТУРМП выполнена в 2,63% ($n=3$) наблюдений, в группе L-ERBT в 0,7% ($n=1$), $p=0,273$.

Всего от осложнений РМП в нашем исследовании за указанный период наблюдения умерло 7 пациентов: 6 в группе ТУРМП (4,69%) и 1 в группе L-ERBT (0,7%), $p=0,045$ (Таблица 14).

Таблица 14 – Влияние типа операции на прогрессирование НИРМП

	ТУРМП $n=128$	L-ERBT $n=142$	p
Прогрессия: 1 год	3,17% ($n=4$)	0,7% ($n=1$)	$p=0,141$
Прогрессия: 1-5 лет	12,04% ($n=13$)	1,63% ($n=2$)	$p=0,003$
Период наблюдения, месяцы	36,286	24,0	$p<0,001$
Балл EORTC Progression	5,706 \pm 4,332	4,533 \pm 3,62	$p=0,079$
Радикальная цистэктомия (РЦЭ)	2,63% ($n=3$)	0,7% ($n=1$)	$p=0,273$
Летальный исход из-за РМП	4,69% ($n=6$)	0,7% ($n=1$)	$p=0,045$

Разница в прогрессировании в группах L-ERBT и ТУРМП может быть обусловлена несколькими причинами.

Первая группа причин очевидная, включает меньший период наблюдения в группе L-ERBT, а также отсутствие сбалансированности групп.

Средний период наблюдения в группе L-ERBT составил 24 месяца, в группе ТУРМП - 36,286 месяцев, $p < 0,001$ (возможно, у части пациентов этой группы прогрессирование еще не наступило).

Несбалансированность групп обусловлена отсутствием рандомизации в дизайне исследования, как следствие – преобладание пациентов с T1 над Ta, а также G3 над G1 в группе ТУРМП по сравнению с L-ERBT.

Однако, рассчитанный EORTCprogressionscore показал, что по основным параметрам, влияющим на прогрессирование, группы оказались практически сбалансированы. Балл EORTCprogression статистически не значимо, но был выше в группе ТУРМП - $5,706 \pm 4,332$, в группе L-ERBT он составил $-4,533 \pm 3,62$ ($p = 0,079$).

Вторая группа причин меньшего количества прогрессирования в группе L-ERBT по сравнению с ТУРМП может быть обусловлена более точным стадированием опухолевого процесса (правдивая морфология), более корректной стратификацией пациентов в группы риска и более своевременным агрессивным лечением пациентов высокой и высочайшей групп риска и, возможно, улучшенным выявлением первично мышечно-инвазивного РМП.

Как было показано в ряде исследований, пациенты, у которых наблюдается прогрессирование заболевания до мышечно-инвазивной стадии, имеют худший прогноз, чем пациенты с "первичным" МИРМП [154, 188].

Традиционную ТУРМП отличает высокий процент занижения стадии опухоли (особенно у пациентов с отсутствием детрузора в препарате). Так, при T1 опухолях при ТУРМП до 27-51% опухолей оказываются мышечно-инвазивными, по данным гистологического исследования при РЦЭ [88, 150, 211].

Теоретически с большим процентом присутствия детрузора в препарате и более качественной морфологией при L-ERBT должен коррелировать более высокий процент выявления первично МИРМП при операциях по поводу cT1 опухолей [20]. Однако, это не входило в задачи данной работы, и пациенты с МИРМП, согласно дизайну, были исключены из статистического анализа.

Проведен однофакторный и многофакторный анализ на предмет причин прогрессирования на максимальный период наблюдения (от 1 до 5 лет) (Таблица 15).

Таблица 15 – Влияние факторов на прогрессирование опухоли на сроке наблюдения 1-5 лет

Параметр	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОР (95% ДИ)	p	ОР (95% ДИ)	p
Тип операции	0,314 (0,085-1,167)	0,084		
Максимальный размер опухоли	1,041 (1,002-1,080)	0,037	1,048 (0,966-1,137)	0,257
Опухоли менее 3 см/более 3 см	4,155 (1,396-12,370)	0,011	9,545 (1,125-80,988)	0,039
Количество опухолей	0,996 (0,753-1,316)	0,976		
Нарушение целостности массива опухоли	3,635 (0,794-16,641)	0,096		
ОИ	0,869 (0,272-2,772)	0,812		
Курсовая интрапузырная химиотерапия	0,931 (0,287-3,024)	0,905		
Ta/T1	3,753 (0,847-16,639)	0,082		
G1/G2/G3	3,505 (1,628-7,544)	0,001	0,78 (0,087-6,974)	0,824
PUNLMP/LG/HG	6,807 (1,456-31,834)	0,015	1,535 (0,045-52,414)	0,812
CIS	0,728 (0,097-5,489)	0,758		
Variant Histology	0,611 (0,071-5,265)	0,654		
LVI	19,824 (4,225-93,022)	<0,001	-	0,999
Детрузор	1,386 (0,407-4,722)	0,602		
Некроз в опухоли	10,468 (2,768-39,591)	0,001	-	0,999
Периневральная инвазия	8,583 (1,069-68,913)	0,043	7,583 (0,625-91,938)	0,112
Возможность оценки края резекции	0,300 (0,081-1,117)	0,073		
Балл EORTCProgression	1,188 (1,040-1,358)	0,011	1,729 (1,079-2,769)	0,023

При однофакторном анализе выявлено статистически значимое влияние следующих факторов: максимальный размер опухоли ($p=0,037$), опухоли менее 3 см/более 3 см ($p=0,011$), дифференцировка опухоли WHO 1973 ($p=0,001$), дифференцировка опухоли WHO 2004/2016 ($p=0,015$), LVI ($p<0,001$), некроз опухоли ($p=0,001$), периневральная инвазия ($p=0,043$), балл EORTC ($p=0,011$).

Однако, при многофакторном анализе выявлено влияние размера опухоли более 30мм (ОР (95% ДИ)=9,545 (1,125-80,988), $p=0,039$) и балла EORTCprogression (ОР (95% ДИ)=1,729 (1,079-2,769), $p=0,023$).

Влияние факторов «биологии» опухоли, а именно, дифференцировки опухоли (G), LVI, некрозов опухоли, наличия периневральной инвазии на прогрессирование РМП, по всей видимости имеет место, однако, для их окончательной оценки в данной серии необходимо прохождение всеми пациентами контрольной точки 5 лет.

Влияние размеров опухоли (менее 30мм/более 30мм) еще раз продемонстрировало силу, как при однофакторном, так и при многофакторном анализе, что подчеркивает перевод пациентов с опухолями размером более 30мм в категорию высокого риска и необходимость более пристального наблюдения за этой категорией пациентов [202].

Использование шкалы EORTC, как объединяющего несколько показателей, продемонстрировало свою ценность.

Полученные нами данные частично коррелируют с результатами многофакторного анализа, проведенного Sylvester, R.J., et al. Стадия опухоли, G-стадия WHO 1973, G-стадия WHO 2004/2016 года, наличие сопутствующей CIS, количество опухолей, размер опухоли и возраст оказались независимыми предикторами прогрессирования НИРМП [202].

3.5. Морфологическая оценка основных диагностических параметров опухоли при НИРМП

Глубина инвазии (T)

По стадиям T_a (глубина инвазии опухоли ограничена эпителием и не выходит за базальную мембрану, basementmembrane) и T₁ (опухоль ограничена подслизистой основой, lamina propria и не проникает в мышечный слой, muscularis propria) группы ТУРМП и L-ERBT оказались сбалансированы.

Соотношение T_a/T₁ в группе ТУРМП составил 57,81%(n=74)/33,59%(n=43), а в группе лазерной резекции единым блоком - 62,68% (n=89) /37,32% (n=53). Таким образом, по стадии T_a (p=0,415) и T₁ (p=0,523) группы оказались сбалансированными (Таблица 16).

Таблица 16 – Распределение пациентов по стадии Т в группах L-ERBT и ТУРМП

Параметр	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	p
Ta	57,81% (74)	62,68% (89)	p=0,415
T1	33,59% (43)	37,32% (53)	p=0,523
Tx	8,59% (11)	0% (0)	p<0,001

По глубине инвазии в группе ТУРМП удалось стадировать 91,41% пациентов, у 8,59% (n=11) стадия Т после операции осталась неопределенной (Tx). Наличие стадии Tx было связано с низким качеством макропрепарата и потребовало выполнения повторной операции для точного стадирования опухоли. У всех пациентов Tx стадии морфологами отмечено отсутствие детрузора в препарате. В группе лазерной резекции «единым блоком» всем пациентам было выполнено стадирование опухоли по глубине инвазии, пациентов со стадией Tx не было, что говорит о более высоком качестве макропрепарата. Различие по выявлению Tx в двух группах оказалось статистически значимым $p<0,001$, что говорит о явном превосходстве метода L-ERBT над ТУРМП.

Степень дифференцировки опухоли (G)

По наиболее распространенной классификации WHO 1973г (G1/G2/G3) были оценены все пациенты, как в группе ТУРМП, так и в группе L-ERBT.

По критерию G (WHO 1973) группы ТУРМП и L-ERBT были несколько гетерогенны: в группе ТУРМП преобладали пациенты с умеренно дифференцированным РМП (G2) – 56,25%(n=72), несколько меньше выявлено высокодифференцированных опухолей – 28,13%(n=36).

В то время, как в группе L-ERBT превалировали высокодифференцированные опухоли (G1) – 56,34% (n=80) и меньше было умереннодифференцированных опухолей (G2) - 35,21% (n=50). Различия по соотношению пациентов в основной и контрольной группах по критериям G1 и G2 (WHO 1973) оказались статистически значимыми ($p<0,001$).

В группе ТУРМП также оказался несколько больше (по сравнению с L-ERBT) процент пациентов с наиболее трудными (в плане послеоперационного менеджмента и прогноза) низкодифференцированными опухолями (G3) - 15,63%

(n=20), при этом в группе L-ERBT их процент составил 8,45% (n=12), однако это различие не имело статистической значимости (p=0,069) (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли (WHO 1973)

Степень дифференцировки (WHO 1973)	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	p <0,001
G1	28,13% (36)	56,34% (80)	p <0,001
G2	56,25% (72)	35,21% (50)	p <0,001
G3	15,63% (20)	8,45% (12)	p=0,069

По классификации WHO 2004/2016г (PUNLMP/LG/HG) были оценены 48,4% (n=42) пациентов группы ТУРМП и 91,6% (n=130) пациентов группы L-ERBT. Несмотря на то, что по классификации WHO 2004/2016 были оценены далеко не все пациенты, особенно в группе ТУРМП, гетерогенность по G-критерию в группах ТУРМП и L-ERBT была не сильная (p=0,069).

PUNLMP не встречалась у пациентов группы ТУРМП и была выявлена у 5,38%(n=7) пациентов группы L-ERBT (p=0,062).

LowGrade (LG) опухоли были выявлены в 56,45% (n=35) пациентов группы ТУРМП и 63,08% (n=82) в группе L-ERBT (p=0,721).

HighGrade опухоли диагностированы у 43,55% (n=27) пациентов в группе ТУРМП и у 31,54% (n=41) пациентов в группе L-ERBT, что оказалось статистически значимым превалярованием (p=0,014) (Таблица 18).

Таблица 18 – Распределение пациентов по степени дифференцировки опухоли (WHO 2004/2016)

Степень дифференцировки (WHO2004/2016)	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	p <0,001
PUNLMP	0% (0)	5,38% (7)	p=0,062
LG	56,45% (35)	63,08% (82)	p=0,721
HG	43,55% (27)	31,54% (41)	p=0,014

CIS, LVI, VH

По выявлению таких характеристик опухолей как карцинома «*insitu*» (CIS), лимфоваскулярная инвазия (LVI) и варианты гистологии (VH), группы ТУРМП и L-ERBT оказались сопоставимы (Таблица 19).

Таблица 19 – Выявление CIS, LVI, VH

Параметр	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142	p
CIS	3,13% (4)	1,41% (2)	p=0,588
LVI	1,56% (2)	0% (0)	p=0,224
Variant Histology	2,34% (3)	6,34% (9)	p=0,195

Отсутствие выраженной корреляции между группами ТУРМП и L-ERBT в плане выявления этих параметров может быть связано и с гетерогенностью групп по критерию G (в группе ТУРМП было больше HG, а в L-ERBT – LG опухолей) из-за отсутствия рандомизации.

А также - с общим уровнем недостадирования по этим критериям. По данным литературы, при HG опухолях присутствие вариантов гистологий (таких, как гнездный тип, плазмоцитозид, микропапиллярный тип и прочие) по данным цистэктомии достигает 30% [108, 121, 140].

Перемешанный характер материала (нарушение вертикальной дифференцировки опухоли) и термическое повреждение препарата (при ТУРМП) теоретически могут снижать вероятность выявления таких вариантов гистологического строения опухолей среди общего объема опухоли. И напротив, выполнение «серийных срезов» при целостном характере макропрепарата после L-ERBT теоретически может повысить процент выявления VH.

Данное предположение нашло частичное подтверждение в нашей работе. Процент вариантов гистологий отличался в группах ТУРМП - 2,34%(n=3), традиционной морфологии L-ERBT 3,3% (n=3) и дополненной морфологии L-ERBT 11,76% (n=6), что оказалось статистически значимым различием (Таблица 20).

Таблица 20 – Выявляемость вариантных гистологий уротелиальной карциномы в группах ТУРМП, L-ERBT традиционной и L-ERBT дополненной морфологии

	ТУРМП	L-ERBT традиционная морфология	L-ERBT дополненная морфология	p
Частота выявления VH	3 (2,34%)	3 (3,30%)	6 (11,76%)	0,018

Методика L-ERBTс фиксацией по методике «пенопласт» и проведением серийных срезов теоретически может значительно увеличить выявляемость таких морфологических параметров, как CIS, LVI и VH. Для этого имеются следующие предпосылки: 1. Край слизистой, прилегающий к опухоли достаточной ширины для оценки – от 5 до 10мм; 2. Сохранен целостным блок «опухоль+резецированная стенка»; 3. Благодаря серийным срезам возможно исследование всего массива опухоли.

Детрузор

Поскольку выявление детрузора считается суррогатным критерием качественно выполненной первичной резекции, данному параметру уделяется повышенное внимание в большинстве публикаций на тему оперативного лечения НИРМП [146].

В нашей серии наблюдений было показано значительное превосходство метода L-ERBT над традиционной ТУРМП по выявлению элементов мышечного слоя.

Присутствие детрузора в группе ТУРМП составило всего 60,16% (n=77), в то время как в группе L-ERBT - 97,89% (n=139), что оказалось статистически значимым ($p < 0,001$) (Рисунок 29).

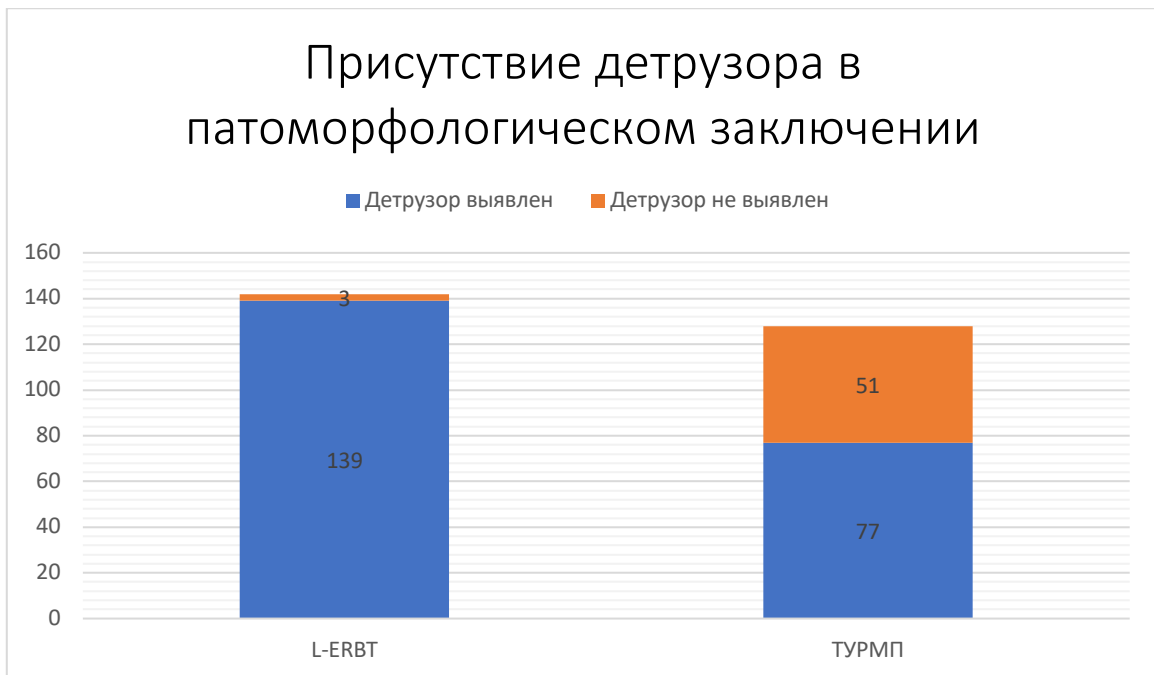


Рисунок 29 – Присутствие детрузора в патоморфологическом заключении в зависимости от типа операции

В группе L-ERBT отсутствие элементов детрузора было зафиксировано в 3 наблюдениях. Во всех данных наблюдениях опухоль оказалась стадии T_a, в 2 из 3 наблюдений - G1 (LG), в 1 наблюдении - G3 (HG), во всех 3 наблюдениях размер опухоли оказался менее 30мм. Также необходимо отметить, что в морфологическом заключении фигурировал негативный край резекции, что послужило аргументом избежать реТУР в 2 из 3 наблюдений – у пациентов с G1(LG).

В группе ТУРМП информация о детрузоре отсутствовала у 51 пациента (39,84%), из них у 11 пациентов (21,57%) не удалось установить глубину инвазии опухоли (T_x).

Необходимо отметить, что отсутствие элементов детрузора в патоморфологическом заключении (за исключением опухолей T_aG1), согласно всем действующим рекомендациям, является показанием к повторной резекции для точного стадирования и исключения резидуальных опухолей [56, 159, 202].

Более качественная резекция и получение детрузора практически у всех пациентов при ERBT – дополнительный аргумент, позволяющий снизить процент «ненужных» реТУР у части больных с НИРМП.

Однако присутствие детрузора необходимо рассматривать именно как суррогатный критерий радикальности выполненной операции. ERBT позволяет выполнять более глубокую резекцию по сравнению с ТУРМП в случаях когда хирург подозревает негативный морфологический профиль опухоли (даже при отсутствии инвазии по данным МРТ и МСКТ). В том числе осуществлять контролируемую перфорацию и удалять опухоль в пределах паравезикальной клетчатки. Так в одном наблюдении в нашей серии при с T1 опухоли была выполнена глубокая резекция (Grade 2 перфорация по А. Breda). При гистологическом исследовании была выявлена pT1bG3(HG) опухоль, однако, в паравезикальной клетчатке выявлен опухолевый эмбол в сосуде (LVI) (Рисунок 30). В связи с выявлением сопутствующего рака мочеочника данному пациенту была выполнена нефруретерэктомия и РЦЭ и он (согласно дизайну исследования) был исключен из дальнейшего наблюдения.

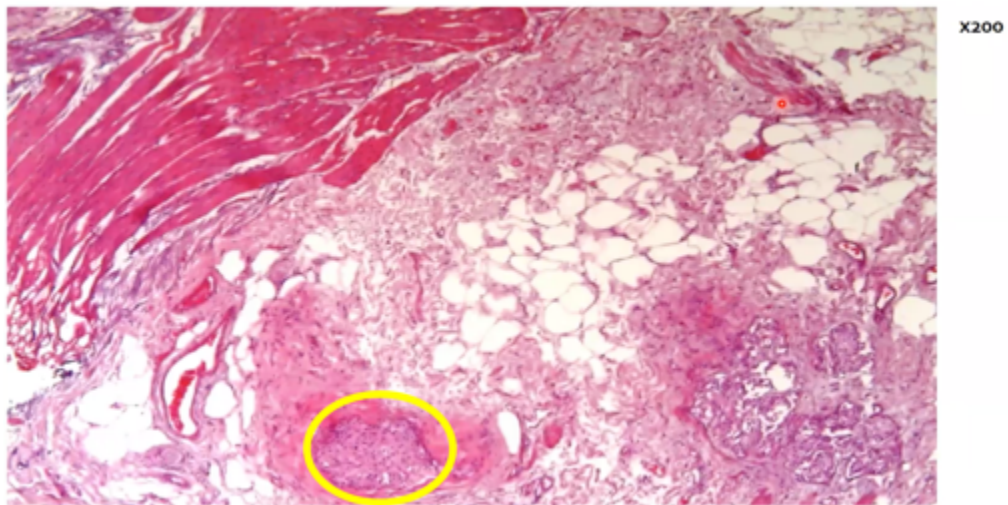


Рисунок 30 – Опухолевый эмбол в сосуде (обведен желтым цветом) паравезикальной клетчатки (LVI) при интактном DM

3.6. Влияние методов удаления и извлечения опухоли на качество макропрепарата

Чтобы определить влияние принципа удаления и извлечения опухоли на качество морфологического заключения, методики были сгруппированы в 2 группы.

В группу «с нарушением целостности блока опухоль + резецированная стенка» вошли все пациенты группы ТУРМП (n=128) и 9 пациентов группы L-ERBT (6,34% от всех пациентов, перенесших L-ERBT), которым выполнено извлечение макропрепарата методом «фрагментация».

В группу «без нарушения целостности блока опухоль + резецированная стенка» вошли пациенты группы L-ERBT, которым извлечение макропрепарата осуществлялось по одной из следующих методик: «полностью единым блоком», «морцелляция» или «вершки-корешки» (Таблица 21).

Таблица 21 – Распределение пациентов в зависимости от способа удаления и извлечения опухоли

Методика	Способ удаления	Способ извлечения	Количество
С нарушением целостности «опухоль + резецированная стенка» (n=137)	ТУРМП (послойная резекция)	ТУРМП «фрагментация»	(n=128)100%
	L-ERBT	«фрагментация»	6,34% (n=9)
Без нарушения целостности «опухоль + резецированная стенка» (n=133)	L-ERBT	«полностью единым блоком»	80,99% (n=115)
	L-ERBT	«морцелляция»	5,63% (n=8)
	L-ERBT	«вершки-корешки»	7,04% (n=10)

При сохранении неразделенным блока «опухоль + резецированная стенка» отмечено статистически значимое превосходство в определении основных морфологических параметров опухоли по сравнению с методиками, при которых блок «опухоль + резецированная стенка» подвергался механическому разделению (методики ТУРМП и «фрагментация»), а именно: выявлению Тх стадии, Т субстадированию, выявлению детрузора, а также в оценке края резекции (вертикального, горизонтального и циркулярного) (Таблица 22).

Таблица 22 – Влияние нарушения целостности блока «опухоль+резецированная стенка» на выявление морфологических характеристик опухоли

Параметр	Без нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (133)	С нарушением целостности блока «опухоль + резецированная стенка» (137)	p
Tx	0	8,03% (11)	0,002
Ta	39,85% (53)	31,39% (43)	0,146
T1	60,15% (80)	60,58% (83)	0,942
Субстадирование T1	41,25% (33)	6,02% (5)	<0,001
Детрузор	97,74% (130)	62,77% (86)	<0,001
Возможность оценки края (вертикальный край)	95,49% (127)	15,33% (21)	<0,001
Возможность оценки края (горизонтальный край)	83,46% (111)	7,3% (10)	<0,001
Возможность оценки края (циркулярный край)	28,57% (38)	0,73% (1)	<0,001
G1/G2/G3			<0,001
• G1	• 58,65% (78)	• 27,74% (38)	
• G2	• 32,33% (43)	• 57,66% (79)	
• G3	• 9,02% (12)	• 14,6% (20)	
PUNLMP/LG/HG			0,01
• PUNLMP	• 5,79% (7)	• 0	
• LG	• 65,29% (79)	• 53,52% (38)	
• HG	• 28,93% (35)	• 46,48% (33)	
CIS	1,5% (2)	2,92% (4)	0,356
LVI	0	1,46% (2)	0,257
VH	6,77% (9)	2,19% (3)	0,126

Таким образом, наиболее значимой частью макропрепарата для морфологов является неразделенный блок «опухоль + резецированная стенка», который несет в себе практически всю необходимую для клиницистов информацию. Это глубина инвазии (T), дифференцировка опухоли (G), наличие детрузора (DM), наличие фокусов CIS в крае слизистой, прилегающей к опухоли, наличие фокусов LVI. Экзофитная часть опухоли ценна лишь для уточнения дифференцировки опухоли (G) и наличия фокусов VH [109] (Рисунок 31).

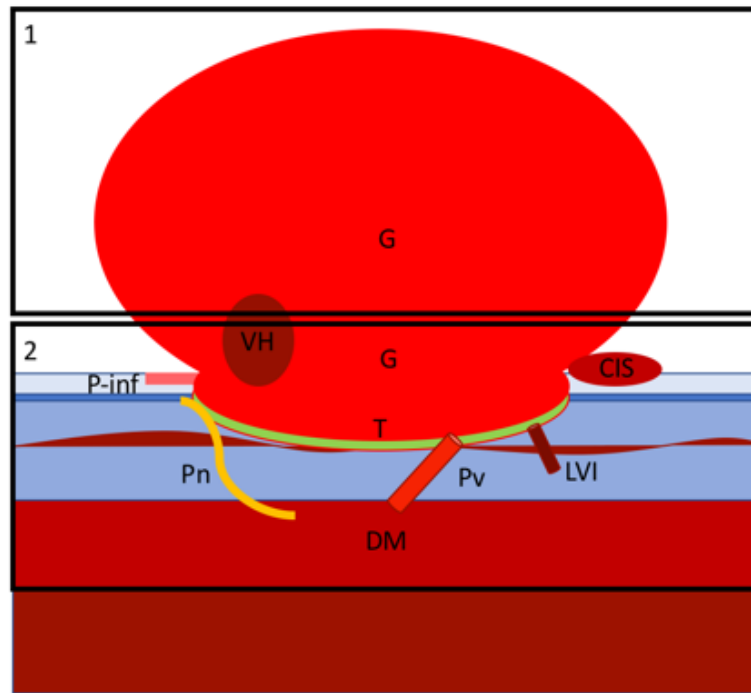


Рисунок 31 – Части макропрепарата. 1 - экзофитная часть опухоли; 2 - блок «опухоль + резецированная стенка»

Помимо основных параметров, при сохранении целостного блока «опухоль + резецированная стенка» морфологу значительно проще проследить весь слой *lamina propria* и внутри него отдифференцировать прослойку *muscularis mucosae*.

Это позволяет значительно легче выполнить субстадирование T1 по любой из действующих субклассификаций: гистоанатомических (T1a/T1b или T1a/T1b/T1c), основанных на инвазии относительно *muscularis mucosae*, или метрической (T1m/T1e), основанной на измерении глубины и ширины инвазии (Рисунок 32).

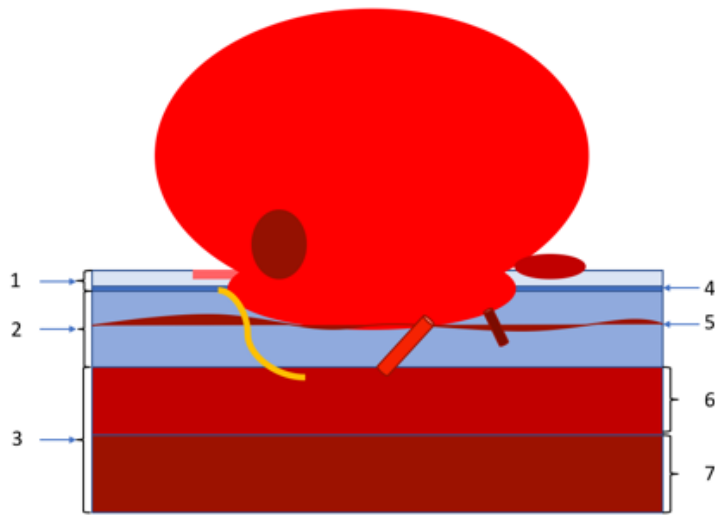


Рисунок 32 – Стенка мочевого пузыря. 1 уротелий (urothelium); 2 собственная пластинка (lamina propria); 3 мышечная оболочка (muscularis propria); 4 базальная мембрана (basement membrane); 5 мышечная пластинка слизистой (muscularis mucosae); 6 детрузор (поверхностный, внутренний слой); 7 детрузор (глубокий, наружный слой)

Если рассмотреть схематично влияние методики традиционной ТУРМП на качество макропрепарата, то становится понятным трудности морфологической интерпретации такого материала. Удаление экзофитной части опухоли, основания опухоли, а также дополнительная резекция кратера резекции и края слизистой, прилежащей к опухоли, осуществляются послойно, а «чипсы», получаемые в ходе резекции, перемешиваются.

В результате ТУРМП макропрепарат имеет перемешанный несистематизированный характер. Наиболее ценные участки его при проведении фиксации в парафине и выполнении проводки могут попадать в тангенциальные срезы. Кроме того, при работе в области основания опухоли хирург использует более поверхностные «деликатные срезы», чтобы избежать перфорации, увеличивая термическое повреждение препарата (Рисунок 33).

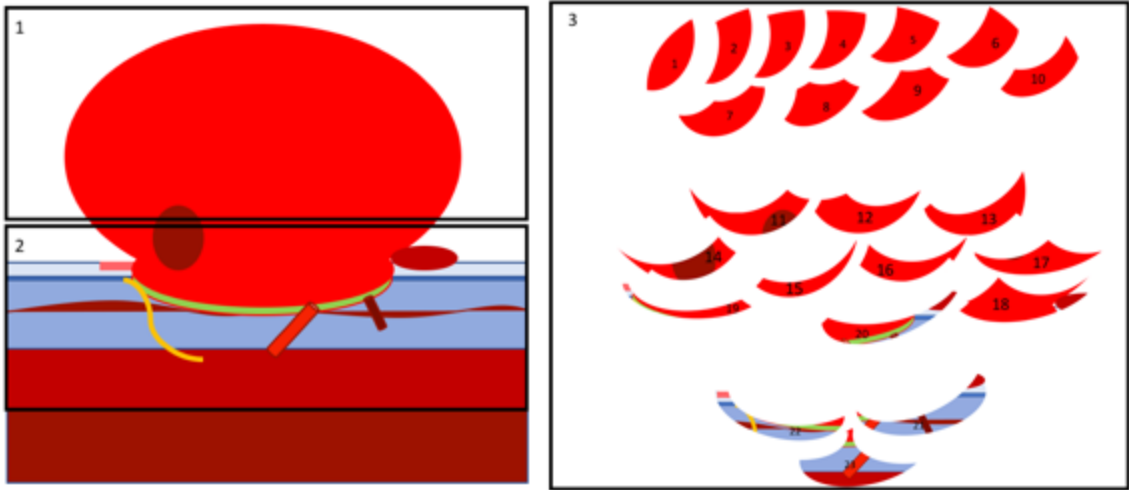


Рисунок 33 – Макропрепарат после ТУРМП. 1 – экзофитная часть опухоли; 2 – блок опухоль + стенка; 3 – макропрепарат после ТУРМП

В результате вероятность обнаружения даже основных элементов, таких, как детрузор и глубина инвазии опухоли, может быть затруднительна или невозможна.

В нашей серии наблюдений в группе ТУРМП разобщенность блока «опухоль + стенка» в связи с особенностями методики составила 100%. В результате этого у морфологов отмечены трудности в стадировании опухолей по основным морфологическим параметрам: детрузор дифференцирован всего в 60,16% (n=77), невозможность оценить глубину инвазии (Тх) составила 8,59% (n=11). Диагностика наиболее перспективных дополнительных морфологических параметров оказывается еще более затруднительна: возможность субклассификации Т1 на основании выявления ММ(Т1a/b) составила всего 4,05% (n=3), оценка вертикального края резекции составила всего 9,38%(n=12), горизонтальный край резекции удалось определить в 3,91%(n=5), а циркулярный (хирургический) край оказалось невозможно оценить в связи с ограничениями метода (0%).

В условиях разобранного блока «опухоль + резецированная стенка» при ТУРМП трудности субклассификации Т1 (которая показала сильное прогностическое влияние на рецидив и прогрессирование НИРМП) связаны с низкой выявляемостью тонкой прослойки ММ внутри слоя LP (Т1a/b/c или Т1a/b),

а также с трудностями в измерении глубины инвазии (T1m/e). Согласно литературным данным, выявляемость muscularismucosae при ТУРМП не превышает 15-83% [53].

При методике L-ERBT «фрагментация», когда после лазерного отсечения единого блока «опухоль + резецированная стенка», как вынужденная мера, для извлечения выполняется его фрагментация при помощи моно- или биполярной петли резектоскопа. Макропрепарат имеет 2 части: основной фрагмент (остатки блока «опухоль + резецированная стенка») и «чипсы».

Стоит отметить, что во всех наблюдениях в подгруппе «фрагментация» (n=9) в нашей серии макропрепарат содержал детрузор (DM-100%) и выполнено точное стадирование Т (Тх-0%), возможность оценить вертикальный край резекции удалось во всех наблюдениях (VR-100%), Качество макропрепарата при такой методике имеет преимущества перед традиционной ТУРМП, однако, имеет недостатки по сравнению с методиками L-ERBT, при которых не происходит нарушения целостности блока «опухоль + резецированная стенка». По всей видимости, это связано с высокой «остаточной» диагностической ценностью основного фрагмента (остатки блока «опухоль + резецированная стенка») по сравнению с «чипсами» («основные фрагменты» обведены пунктиром) (Рисунок 34).

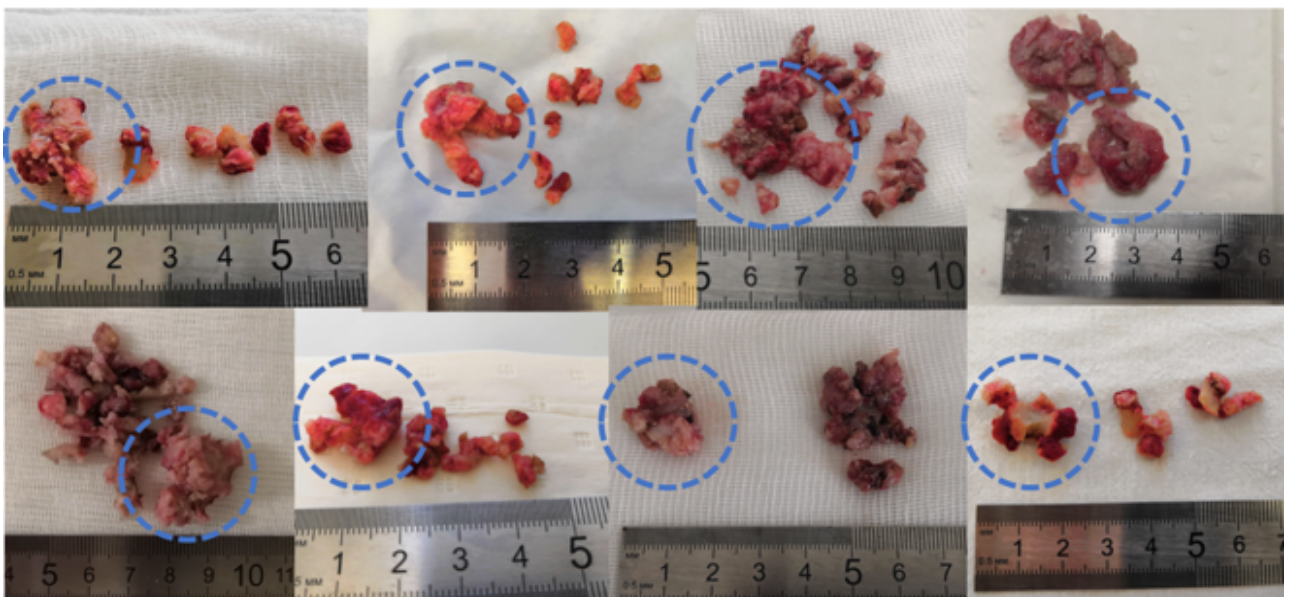


Рисунок 34 – Макропрепараты после извлечения методом «фрагментация»

Рассмотрим подробнее методики L-ERBT, при которых сохраняется блок «опухоль + резецированная стенка».

Методика «полностью единым блоком» по возможностям морфологической диагностики показывает максимальный результат, поскольку позволяет определить как основные, так и дополнительные морфологические характеристики у всех пациентов с максимальной точностью (Рисунок 35).

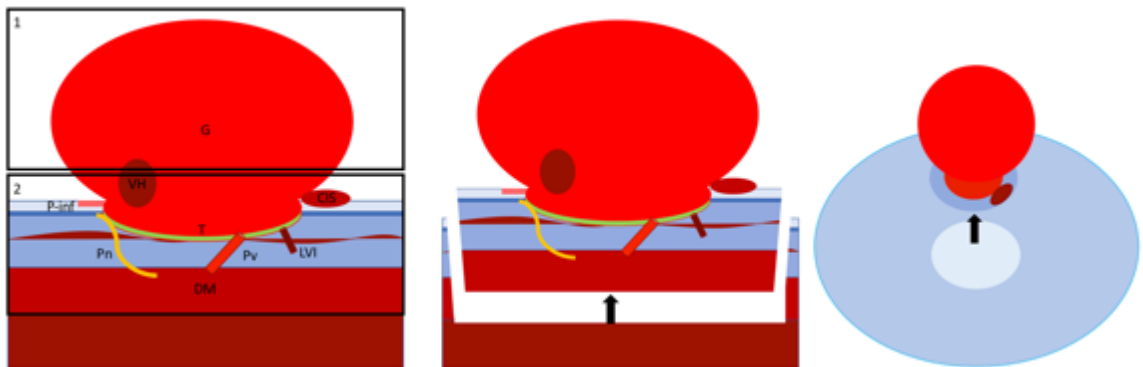


Рисунок 35 – Сохранение блока «опухоль+резецированная стенка» при методике L-ERBT «полностью единым блоком»

Как известно, фиксация макропрепарата в растворе формалина может приводить к сильной усадке (сжиманию) макропрепарата до 10-50% (в среднем - 25%), что может вводить в заблуждение морфолога и приводить к неправильной интерпретации края резекции [109].

При сохранении целостного блока «опухоль + резецированная стенка» мы использовали методику фиксации края резецированной стенки при помощи игл (методика «пенопласт»). Этот маневр предотвращает сжимание края слизистой и предоставляет морфологу возможность оценки горизонтального края резекции, а при необходимости циркулярно отсечь край слизистой и выполнить оценку циркулярного (хирургического) края резекции (Рисунок 36).

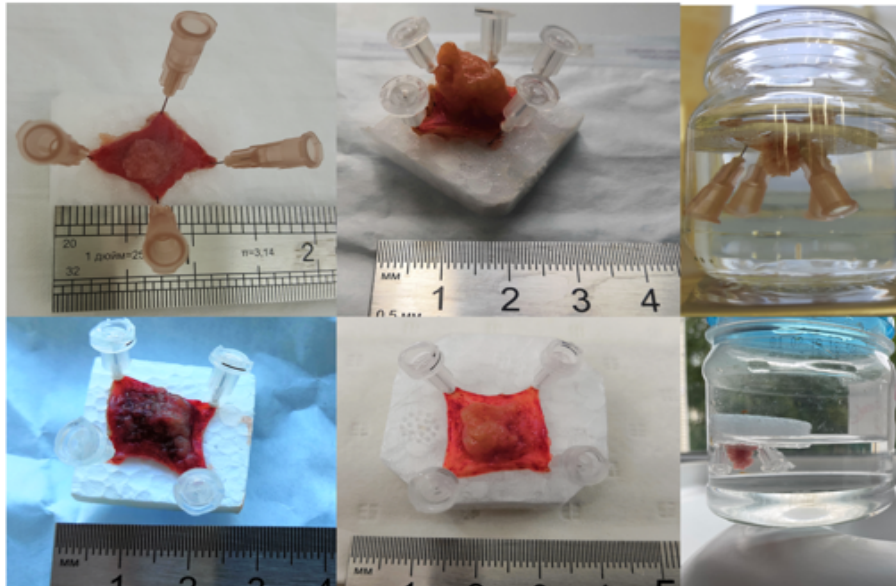


Рисунок 36 – Фиксация макропрепарата при помощи игл перед погружением в раствор формалина (методика «пенопласт»)

Методика «вершки-корешки», которая применялась нами при опухолях большого размера, также позволяет сохранить целостным блок «опухоль+резецированная стенка» в 100% случаев и выполнить его фиксацию по методике «пенопласт» (Рисунок 37).

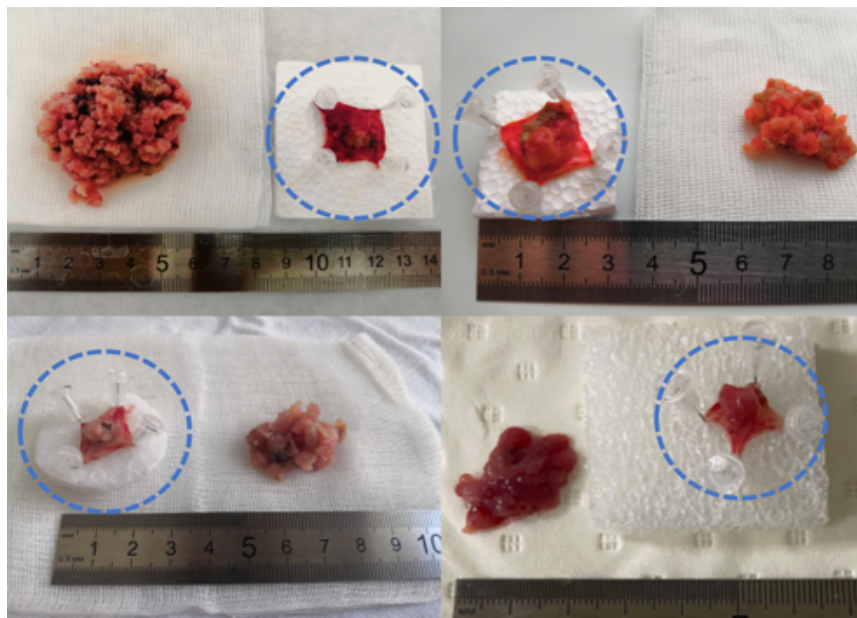


Рисунок 37 – Макропрепарат после извлечения с использованием методики «вершки - корешки» и фиксация блока «опухоль + резецированная стенка» по методике «пенопласт»

Важно отметить, что при данной методике резекция экзофитной части опухоли выполняется «толстыми чипсами», и, по данным морфологов, данный пример позволяет лучше сохранить «вертикальную дифференцировку» опухоли и более точно определять G-стадию (по сравнению с ТУРМП, когда резекция осуществляется «тонкими чипсами»).

Трудности по определению G-стадии при тонких чипсах при ТУРМП и «смазанной» вертикальной дифференцировке опухоли находят отражение в литературе [37].

При методике «морцелляция» экзофитная часть опухоли подвергается выраженному механическому повреждению и несет невысокую диагностическую ценность.

Однако, следует отметить, что наиболее важным в определении G-стадии становится оставленный «пенек» опухоли (около 10 мм), который в нашей серии наблюдений позволил установить стадию G у всех пациентов, и у морфолога не возникло сложностей.

3.7. Дополненная морфология

Для оценки потенциала метода L-ERBT в плане возможности получения более качественного материала для морфологического заключения в группе L-ERBT (n=142) была выделена подгруппа «дополненной» морфологии (n=51). В данную подгруппу вошли 20 пациентов (39,22%), перенесших HoLRBT, и 31 пациент (60,78%), которым была выполнена Tm-fiberLRBT.

Методика операции в подгруппах традиционной и дополненной морфологии не различалась, за исключением увеличенной ширины отступа в 5-10мм в подгруппе дополненной морфологии и особой методики подготовки макропрепарата по методике «пенопласт».

Согласно существующим рекомендациям (EAU, AUA, WHO), по морфологической оценке макропрепарата определяли такие параметры, как структура, степень злокачественности опухоли (по классификациям WHO 1973 и

WHO 2004/2016), наличие элементов детрузора, глубина инвазии (до базальной мембраны - T_a, CIS, в собственную пластинку - T₁), наличие фокусов CIS, LVI, периваскулярной и периневральной инвазии, наличие вариантных гистологий (VH).

Особое внимание в подгруппе «дополненная морфология» было сфокусировано на определении помимо основных морфологических характеристик таких дополнительных параметров, как края резекции (вертикального, горизонтального и циркулярного), а также T₁ субстадирования.

Вертикальный и горизонтальный края резекции определяли в основном блоке «опухоль+ резецированная стенка».

Циркулярный (хирургический) край резекции определялся в отсеченной от основного блока макропрепарата циркулярной полоске слизистой шириной 1-2мм.

Для T₁ субстадирования использована субклассификация T_{1a/b}: T_{1a} - инвазия за базальную мембрану в собственную пластинку слизистой оболочки до muscularismucosae (ММ) - микроинвазия (Рисунок 38), T_{1b} – инвазия в ММ и глубже, в подслизистую основу (Рисунок 39).

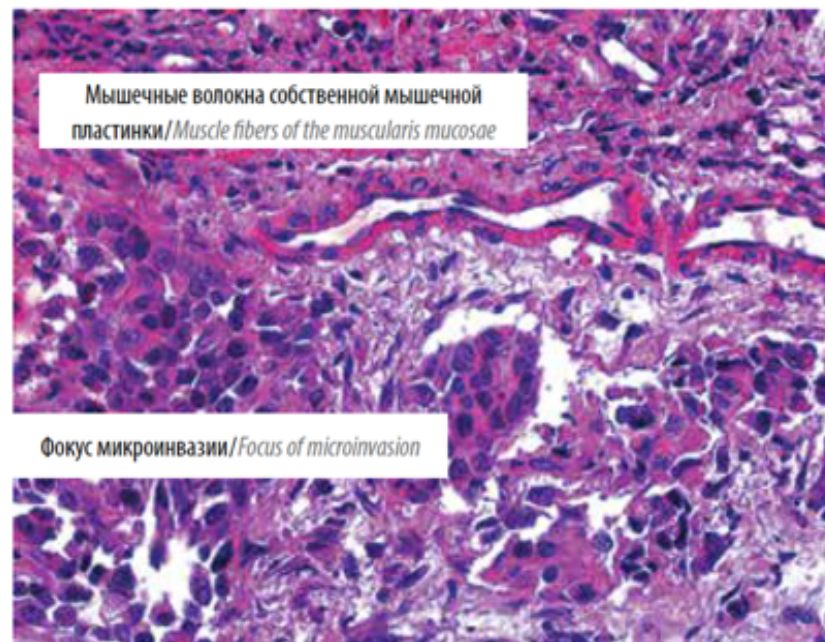


Рисунок 38 – Фокус микроинвазии опухоли за базальную мембрану до собственной мышечной пластинки (окраска гематоксилином и эозином, × 200)

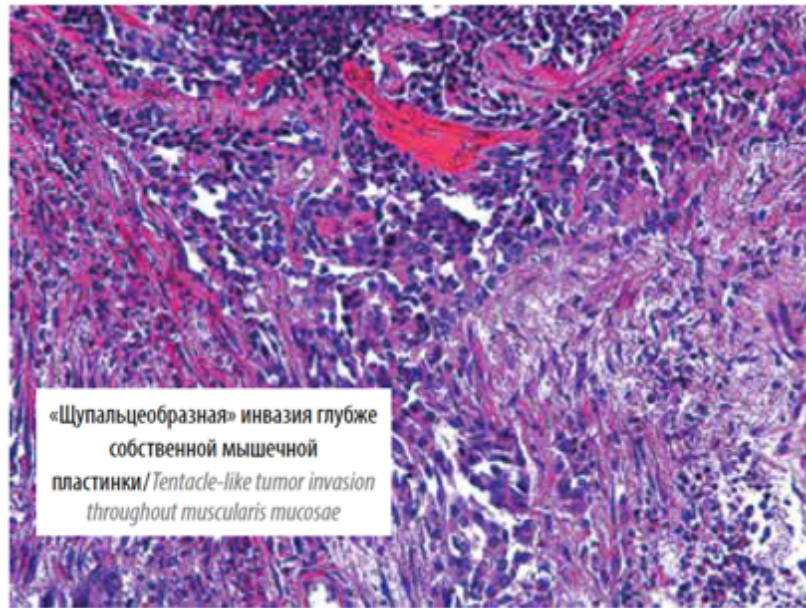


Рисунок 39 – Фокус инвазии опухоли через толщу собственной мышечной пластинки в поверхностные отделы подслизистого слоя (окраска гематоксилином и эозином, × 200)

По основным морфологическим параметрам выполнен сравнительный анализ трех групп: L-ERBT «традиционная морфология» (n=91), L-ERBT «дополненная морфология» (n=51) и группа сравнения – ТУРМП (n=128) (Таблица 23).

Таблица 23 – Основные морфологические параметры при дополненной морфологии

Параметр	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142		p
		Традиционная морфология n=91	«Дополненная» морфология n=51	
Tx	11 (8,59%)	0	0	0,002
Ta	43 (33,59%)	32 (35,16%)	21 (41,18%)	0,63
T1	74 (57,81%)	59 (64,84%)	30 (58,82%)	0,56
T1 субстадирование	4,05%	10,17%	96,67%	<0,001
G1/G2/G3				<0,001
• G1	36 (28,13%)	49 (53,85%)	31 (60,78%)	<0,001
• G2	72 (56,25%)	35 (38,46%)	15 (29,41%)	0,001
• G3	20 (15,63%)	7 (7,69%)	5 (9,81%)	0,177

Продолжение таблицы 23

PUNLMP/LG/HG				0,086
• PUNLMP	0	5 (6,25%)	2 (4%)	0,142
• LG	35 (56,45%)	46 (57,5%)	36 (72%)	0,237
• HG	27 (43,55%)	29 (26,25%)	12 (24%)	0,018
Частота выявления CIS	4 (3,13%)	0	2 (3,92%)	0,199
Частота выявления LVI	2 (1,56%)	0	0	0,327
Частота выявления VH	3 (2,34%)	3 (3,30%)	6 (11,76%)	0,018
Детрузор	77 (60,16%)	89 (97,80%)	50 (98,04%)	<0,001

По глубине инвазии (Tа/T1) группы оказались сбалансированы ($p=0,63$ и $0,56$), в группе ТУРМП статистически значимо было Тх опухолей ($p=0,002$).

T1 субстадирование

Поскольку ММ представляет собой тонкую и достаточно «деликатную» структуру, мнения патоморфологов относительно локализации опухолевых клеток именно в толще ее самой, а уже не за ее пределами, могут различаться. Именно поэтому в нашей работе использована упрощенная схема оценки глубины инвазии опухоли T1a/T1b. Даже если слой ММ выражен плохо и носит чрезмерно прерывистый характер – достоверный ориентир представляют собой достаточно крупные и обычно полнокровные сосуды подслизистой основы, расположенной под ММ и над МР (Рисунок 40).

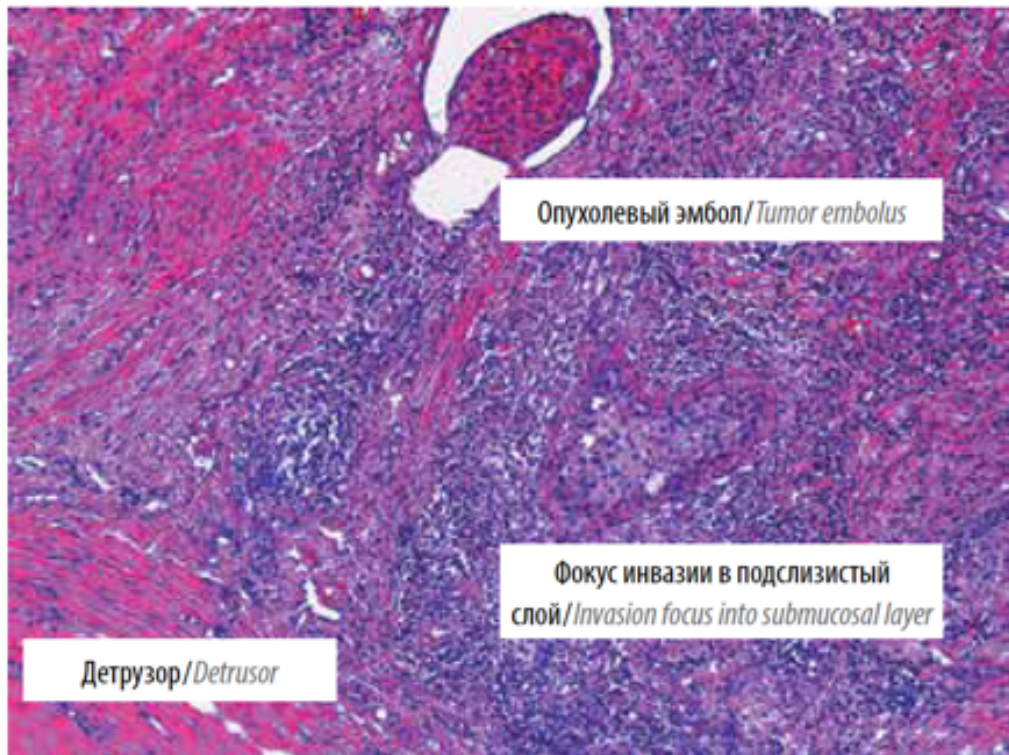


Рисунок 40 – Инвазия опухоли в глубокие отделы подслизистого слоя: расположенные ниже пучки детрузора интактны; в просвете зияющего лимфатического коллектора – опухолевый эмбол; в подслизистом слое – признаки резко выраженного хронического воспаления (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$)

В нашей серии наблюдений субстадирование T1 в группе дополненной морфологии оказалось возможным в 96,67% (n=29), в группе традиционной морфологии – в 10,17% (n=6), а в группе ТУРМП – в 4,05% (n=3), $p < 0,001$.

Такой высокий процент субстадирования в группе L-ERBT по классификации T1a/b (96,67%) обусловлен сохранением нативным блока «опухоль+ резецированная стенка».

Согласно литературным данным, процент выявления muscularismucosae при ТУРМП составляет 15-83%, что обусловлено фрагментацией блока «опухоль+ резецированная стенка» в процессе резекции, а также нарушением вертикальной дифференцировки препарата и его фрагментарным характером[53].

В серии дополненной морфологии выявляемость T1a (микроинвазия за базальную мембрану, не доходящая до ММ) составила 79,31% (n=23), T1b (инвазия в ММ и глубже, но не доходя до МР) – 20,69% (n=6).

Послеоперационный койко-день оказался статистически меньше в подгруппе T1a-4,826±1,193, чем в подгруппе T1b-6,167±1,472, p=0,011). Влияние T1 субстадирования на другие параметры послеоперационного менеджмента не оказалось статистически значимым, что, по всей видимости, связано с небольшим количеством наблюдений.

Что касается морфологических характеристик, в подгруппе T1b оказалось больше CIS - 33,33% (n=2), при T1a-0, p=0,037; интра- и периневральной инвазии T1b- 50% (n=3), при T1a-0, p=0,005; выше процент G3 T1b - 50% (n=3) при T1a - 8,7% (n=2), p=0,048; и HG - 83,33% (n=5), T1a-26,09% (n=6), p=0,018, что отражает более агрессивный профиль опухолей более глубокой инвазии и коррелирует с данными литературы.

За период наблюдения 1 год у 1 пациента (16,67%) подгруппы T1b возникло прогрессирование заболевания, потребовалось проведение ПХТ+РЦЭ, в подгруппе T1a прогрессирования не отмечено ни у одного пациента, хотя разница оказалась статистически не значимой, p=0,207 (Таблица 24).

Таблица 24 – Влияние субстадирования T1 на пери- и послеоперационные параметры

Параметр	pTa (n=23)	pTb (n=6)	p
Госпитализация, дней	4,826±1,193	6,167±1,472	0,011
Длительность операции	49,783±21,767	40±16,432	0,317
Время катетеризации	26,087±6,915	24±0,00	0,5
Время до первого рецидива	14,33±6,501	7,5±6,364	0,287
Количество рецидивов	0,348±0,647	0,5±0,837	0,706
Нарушение целостности опухоли при извлечении	26,09% (6)	16,67% (1)	p=0,545
Однократная инстилляционная химиопрепарата	95,65% (22)	100% (6)	p=0,793
Рецидив: 3 месяца	0% (0)	20% (1)	p=0,179
Рецидив: 6 месяцев	4,55% (1)	0% (0)	p=0,786
Рецидив 1 год	17,39% (4)	33,33% (2)	p=0,362
Рецидив 1-5 лет	26,09% (6)	33,33% (2)	p=0,543
Прогрессия 1 год	0% (0)	16,67% (1)	p=0,207
Прогрессия 5 лет	5,88% (1)	0% (0)	p=0,773
Радикальная цистэктомия	0% (0)	20% (1)	p=0,2
Химиотерапия системная	5% (1)	20% (1)	p=0,367

Продолжение таблицы 24

G1/G2/G3			p=0,048
• G1	52,17% (12)	16,67% (1)	
• G2	39,13% (9)	33,33% (2)	
• G3	8,7% (2)	50% (3)	
PUNLMP/LG/HG			p=0,018
• PUNLMP	0% (0)	0% (0)	
• LG	73,91% (17)	16,67% (1)	
• HG	26,09% (6)	83,33% (5)	
Фокусы CIS	0% (0)	33,33% (2)	p=0,037
Variant Histology	3,35% (1)	33,33% (2)	p=0,1
Детрузор	100%	100%	-
Периневральная инвазия	0% (0)	50% (3)	p=0,005

Сравнивая полученные нами данные с литературными, необходимо отметить, что в ретроспективном мультицентровом исследовании, в которое были включены 601 первичные T1 опухоли, при многофакторном анализе было показано сильное прогностическое влияние метрической T1 субклассификации (T1m/T1e) на выживаемость без прогрессирования (hazard ratio [HR]=3,8) и раково-специфическую выживаемость (HR=2,7) [43]. Однако, исследование было лимитировано данными ТУРМП, при которой возможность выявления ММ для субстадирования по T1a/T1b субклассификации в целом была лишь 78% [78].

В ряде случаев при оценке макропрепарата после L-ERBT нами был выявлен широкий фронт инвазии за ММ (T1b) всего лишь на одном из серийных срезов при большом (x200) увеличении (Рисунок 41).

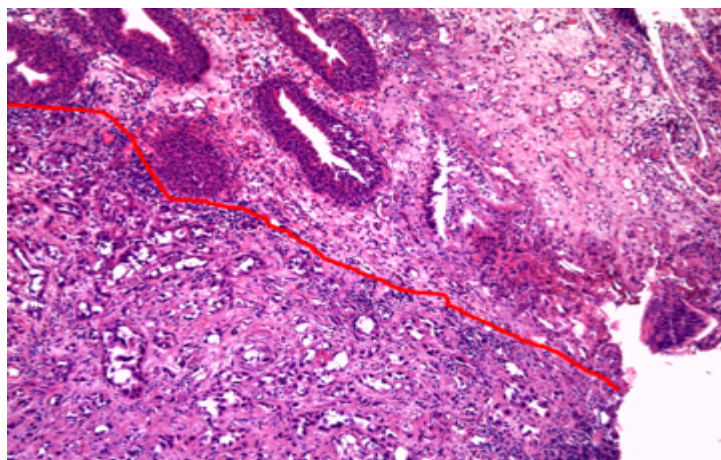


Рисунок 41 – Широкий фронт инвазии за ММ (T1bHG) (окраска гематоксилином и эозином, × 200)

Эти наблюдения подчеркивают значимость подготовки макропрепарата для его точной ориентировки (фиксация до погружения в формалин) и оценки всего макропрепарата при серийных срезах, что исключает тангенциальность срезов (как при ТУРМП) и позволяет исследовать весь объем макропрепарата.

Таким образом, получая макропрепарат высокого качества при L-ERBT, мы получаем возможность субстадирования T1 до 96,67%, что поможет улучшить послеоперационный менеджмент за больными с НИРМП и улучшит выживаемость без прогрессирования и раково-специфическую выживаемость.

И хотя на настоящий момент T1 субстадирование не входит в прогностические модели (такие как EORTC), можно предположить, что по аналогии с подразделением на НИРМП и МИРМП, через некоторое время мы будем вести субстадирование T1 рутинно. И, конечно, возможности метода L-ERBT в плане получения материала для патоморфологического исследования высочайшего качества делают его наиболее перспективным методом оперативного лечения НИРМП.

Край резекции

В нашем исследовании возможность оценить вертикальный край резекции в группе ТУРМП составила 9,38% (n=12), в то время, как в группе L-ERBT в подгруппе традиционной морфологии - 94,51% (n=86), а в подгруппе дополненной морфологии - 98,04%(n=50), $p < 0,001$.

Горизонтальный край резекции в ТУРМП оказалось возможным оценить в 3,91% (n=5), в то время, как в группе L-ERBT в подгруппе традиционной морфологии – в 75,82% (n=69), а в подгруппе дополненной морфологии - 92,16% (n=47), $p < 0,001$.

Циркулярный (хирургический) край резекции при ТУРМП оказалось невозможно оценить, поскольку метод послойной резекции не позволяет удалить отдельно и оценить край слизистой, прилегающий к опухоли, в то время как в группе L-ERBT при прицельном исследовании в подгруппе дополненной морфологии циркулярный край оказалось возможным оценить в 76,47% (n=39) наблюдений $p < 0,001$ (Таблица 25).

Таблица 25 – Возможность оценки края резекции (вертикального, горизонтального и циркулярного)

Параметр	ТУРМП n=128	L-ERBT n=142		p
		Традиционная морфология n=91	«Дополненная» морфология n=51	
Возможность оценки вертикального края резекции	12 (9,38%)	86 (94,51%)	50 (98,04%)	<0,001
Возможность оценки горизонтального края резекции	5 (3,91%)	69 (75,82%)	47 (92,16%)	<0,001
Возможность оценки края (циркулярный край)	0 (0%)	0 (0%)	39 (76,47%)	<0,001
Биопсия кратера резекции	14 (10,94%)	19 (20,88%)	39 (76,47%)	<0,001

Биопсия кратера резекции (щипковая или ТУР-биопсия) не показала корреляции ни с одним из показателей, и в нашей серии наблюдений не отмечено преимуществ от ее использования по сравнению с данными о крае резекции.

Вертикальный край резекции

В группе ТУРМП вертикальный край резекции удалось оценить у 9,38% (n=12), в группе L-ERBT в подгруппе традиционной морфологии - 94,51% (n=86), а в подгруппе дополненной морфологии - 98,04%(n=50), p <0,001.

По нашему мнению, такая разница связана с особенностями метода L-ERBT.

При соблюдении методики глубина резекции при L-ERBT – граница между поверхностным и глубоким мышечными слоями, и в макропрепарат в обязательном порядке попадает детрузор в области всей поверхности прилегания опухоли к стенке мочевого пузыря. Таким образом, получая при L-ERBT неразделенный блок «опухоль + резецированная стенка» с волокнами детрузора, морфолог может оценить вертикальный край резекции. В отличие от L-ERBT при традиционной ТУРМП резекция осуществляется послойно, «чипсами», и особенно в области основания опухоли и поверхностных волокон мышечного слоя хирургу необходимо соблюдать баланс между, с одной стороны, необходимостью получить

детрузор в препарат и осуществить полноценную по глубине резекцию и опасностью перфорации с другой стороны. Из-за необходимости соблюдать этот баланс в области основания опухоли срезы имеют более поверхностный «деликатный» характер и повреждаются термически с обеих сторон, что делает оценку вертикального края резекции крайне затруднительной. Кроме того, при ТУРМП «чипсы» перемешиваются и в стеклопрепарат для оценки морфологом далеко не всегда попадают срезы из области основания опухоли. В противоположность ТУРМП при L-ERBT макропрепарат имеет четкую вертикальную ориентацию. Даже в случаях необходимости фрагментации макропрепарата при извлечении (как при методике «фрагментация») основной наиболее крупный фрагмент блока «опухоль+ резецированная стенка» сохраняет вертикальную ориентировку и оценка вертикального края резекции возможна.

Горизонтальный край резекции

В группе ТУРМП горизонтальный край резекции удалось оценить у 3,91% (n=5), в группе L-ERBT в подгруппе традиционной морфологии - 75,82% (n=69), а в подгруппе дополненной морфологии - 92,16% (n=47), $p < 0,001$. Во всех наблюдениях при оценённом горизонтальном крае резекции он оказался негативным.

Для утверждения о негативном горизонтальном крае резекции морфологу в макропрепарате необходимо наличие неизмененного края слизистой, прилегающей к опухоли. Одним из рекомендованных шагов при описании методики традиционной ТУРМП является дополнительная резекция края резекции для оценки CIS и края резекции. Однако, дополнительная резекция увеличивает операционную травму, а кроме того, даже при соблюдении методологии фрагменты слизистой подвергаются термическому повреждению и по отдельным фрагментам слизистой судить об отрицательном крае резекции не всегда представляется возможным.

Методика ERBT подразумевает отсечение блока опухоль+основание с прилегающим краем слизистой «единым блоком». Общепринятым стандартом отступа от края опухоли до границы резекции считается 5мм [206].

По нашим данным, при соблюдении данной ширины отступа оценка горизонтального края резекции может быть затруднена (в нашей серии традиционной морфологии - до 24,18%). Отчасти такой процент неоцененного горизонтального края резекции может быть обусловлен деформацией макропрепарата при попадании в формалин.

Для увеличения процента оценки края резекции в группе дополненной морфологии мы применили две модификации общепринятой техники. Во-первых, ширина отступа в группе составила не 5мм, а 5 - 10мм, что позволило оценить и горизонтальный край резекции, но и циркулярный (хирургический) край. Во-вторых, макропрепарат фиксировался на участке пенопласта при помощи игл до погружения в раствор формалина.

Данные меры позволили повысить процент оценки горизонтального края резекции до 92,16%.

Технические трудности, связанные с оценкой горизонтального края резекции, возникли при множественных опухолях (в нашей серии наблюдений при количестве опухолей 5 и более).

Необходимо отметить также, что при сохранении достаточно широкого края слизистой, прилегающей к опухоли, увеличивается вероятность выявить сопутствующую CIS, одного из наиболее важных морфологических параметров (Рисунок 42).

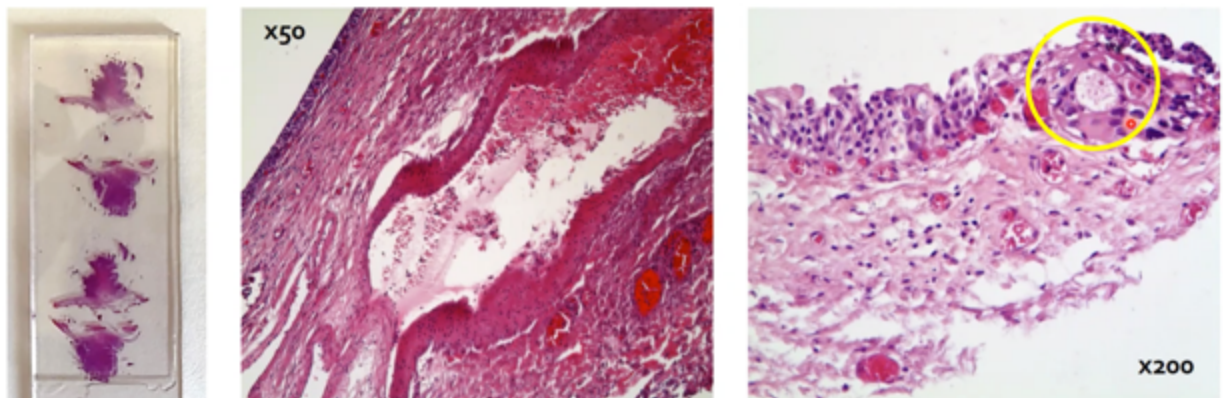


Рисунок 42 – Фокус CIS в резецированной части слизистой, прилегающей к опухоли

И если в настоящее время прогностическая важность отрицательного края резекции еще не прописана в калькуляторах риска и клинических рекомендациях, наличие или отсутствие фокусов CIS обязательно должно быть указано в заключении морфолога (так как кардинальным образом меняет лечебную тактику) [202].

Поскольку в оперативном удалении опухолей кишечника метод en bloc уже имеет статус «золотого стандарта» лечения, оценка края резекции для таких опухолей доказала важное прогностическое значение. Для оценки горизонтального края используются серийные срезы через каждые 2мм, а при положительном крае определяют ширину позитивного края [120].

Циркулярный край резекции (хирургический край)

Ввиду особенностей техники операции при ТУРМП оценить циркулярный (хирургический) край невозможно. Рутинно в практике оценка хирургического края нами не проводилась, однако, в рамках данного исследования у 51 пациента группы дополненной морфологии предпринята попытка оценить хирургический (циркулярный) край резекции.

Первый опыт оценки циркулярного края резекции показал, что у 76,47%(n=39) это возможно.

В ходе работы выявлено, что при ширине отступа от края опухоли до границы резекции менее 5мм, полноценная оценка циркулярного (хирургического) края резко затруднительна.

Для дополнительной оценки края резекции в большинстве наблюдений 76,47% (n=39) в группе «дополненной» морфологии после удаления опухоли мы осуществляли рандомную щипковую биопсию (или ТУР-биопсию) кратера резекции. Однако, по данным актуальной литературы, дополнительная щипковая биопсия кратера резекции не рекомендуется к выполнению рутинно [206].

В нашей работе при однофакторном анализе была показана значимость критерия края резекции, как предиктора отсутствия рецидива на всех сроках наблюдения (Таблица 26).

Таблица 26 – Влияние негативного края резекции на возникновение рецидива

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95%ДИ)	p	ОШ (95%ДИ)	p
3 месяца	0,258 (0,09-0,742)	0,012	0,330 (0,013-8,456)	0,503
6 месяцев	0,292 (0,140-0,606)	0,001	0,897 (0,114-7,038)	0,918
1 год	0,387 (0,231-0,648)	<0,001	1,08 (0,378-3,085)	0,886
1-5 лет	0,632 (0,417-0,957)	0,03	1,424 (0,615-3,293)	0,409

Подводя итог результатов оценки краев резекции, хотелось бы отметить, что прогностическая ценность данного критерия не была оценена. Для определения клинической ценности и значимости краев резекции (вертикального, горизонтального и циркулярного) необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось проанализировать полученные в ходе работы данные по оценке безопасности, клинической и онкологической эффективности методик трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря (L-ERBT и ТУРМП) при НИРМП, а также дать оценку возможностям морфологического исследования макропрепарата после различных способах его извлечения.

В работе впервые была проведена оценка безопасности методики L-ERBT с использованием наиболее современного Thulium-fiber лазера в сравнении с широко распространенным Holmium:YAG лазером и традиционной ТУРМП. В результате выявлено значительное превосходство лазерных методик удаления опухолей единым блоком (Tm-fiberLRBT, HoLRBT) над операцией, носящей титул «золотого стандарта» лечения НИРМП более 90 лет - ТУРМП. Данное преимущество обусловлено: во-первых, прецизионным характером резекции стенки мочевого пузыря с опухолью в пределах не измененных тканей, во-вторых, снижением карбонизации тканей, что улучшает их дифференцировку, и, в-третьих, отсутствием обтураторного рефлекса и обусловленных им случайных перфораций и кровотечений. В результате отсутствия обтураторного рефлекса при Tm-fiberLRBT снижается количество случайных перфораций (на 10,16% по сравнению с ТУРМП) и кровотечений (на 7,61% по сравнению с ТУРМП) в результате создаются условия для большей эффективности адьювантной терапии. В частности, однократную инстилляцию химиопрепарата непосредственно после операции при L-ERBT выполнили в 95,1% наблюдений (при ТУРМП – в 66,41%, $p < 0,001$).

При оценке эффективности методик оценивалось влияние методов операции на периоперационный период (длительность катетеризации, общая продолжительность госпитализации), а также на онкологические результаты (рецидивирование и прогрессирование). Проведенный сравнительный анализ показал, что в результате снижения процента осложнений в периоперационном периоде при L-ERBT снижается продолжительность катетеризации мочевого

пузыря до $1,18 \pm 0,69$ суток (при ТУРМП - $1,72 \pm 0,99$, $p < 0,001$) и как следствие – сокращается общая продолжительность госпитализации до $4,866 \pm 1,273$ суток (при ТУРМП - $6,383 \pm 2,141$, $p < 0,001$).

Онкологическая эффективность методик определена на протяжении первого года наблюдения (все пациенты прошли контрольную точку), а также на максимальном сроке наблюдения (L-ERBT – 24 месяца, ТУРМП - 36 месяцев).

При оценке влияния методик на рецидивирование опухолей при однофакторном анализе показано протективное влияние метода L-ERBT (по сравнению с ТУРМП) на всех сроках наблюдения. При многофакторном анализе с учетом стадии T и G, также отмечено снижение количества рецидивов на всех сроках наблюдения (3 месяца - ОШ (95%ДИ)=0,296 (0,100-0,872), $p=0,027$; 6 месяцев ОШ (95%ДИ)=0,229 (0,078-0,671), $p=0,007$; 1 год ОР(95% ДИ)=0,321 (0,183-0,563), $p < 0,001$; 1-5лет ОР (95% ДИ)=0,544 (0,349-0,847), $p=0,007$). Однако, при многофакторном анализе с учетом всех данных, которые были оценены в работе (размер, количество опухолей, возраст и пр.) данное влияние отсутствовало, что вероятно, связано с отсутствием рандомизации в исследовании.

При оценке влияния метода удаления опухолей на прогрессирование на контрольной точке 1 год отмечено отсутствие влияния метода операции (L-ERBT - 0,7%, ТУРМП - 3,17%, $p=0,141$), а на максимальном периоде наблюдения отмечено статистически значимое превосходство L-ERBT над ТУРМП (L-ERBT - 1,63%, ТУРМП - 12,04%, $p=0,003$). Однако, комментирую данные о прогрессировании на максимальном периоде наблюдения надо учитывать отсутствие рандомизации в исследовании и разницу максимального периода наблюдения (L-ERBT – 24 месяца, ТУРМП – 36 месяцев).

Полученные данные не позволяют четко утверждать о онкологических преимуществах метода L-ERBT над ТУРМП, однако отмечена тенденция в снижении рецидивов и прогрессирования.

В работе была предпринята попытка оценки влияния фрагментации массива опухоли в просвете мочевого пузыря на частоту рецидивирования (на основании теории флотирования опухолевых масс и возможности имплантационного

метастазирования). Для этого все методики удаления и извлечения опухоли были разделены на две группы. В подгруппу «без нарушения целостности массива опухоли» вошли пациенты группы L-ERBT, у которых макропрепарат извлекался из мочевого пузыря целиком, «единым блоком». Во вторую подгруппу «с нарушением целостности массива опухоли» вошли все пациенты группы ТУРМП, а также пациенты L-ERBT, у которых макропрепарат извлекался методом «фрагментации», «морцелляции» и по методике «вершки-корешки».

При анализе данных отмечено влияние нарушения целостности массива опухоли на рецидивирование: при однофакторном анализе установлено влияние на общее количество рецидивов на сроках 6 месяцев, 1 год и 1-5 лет, причем на новые рецидивы отмечено влияние лишь на сроках наблюдения 1 год. Однако, при многофакторном анализе влияние данного параметра на рецидивы ни на одном сроке наблюдения не отмечено. Также было показано, что методика L-ERBT позволяет снизить вероятность нарушения целостности массива опухоли в просвете мочевого пузыря при ее извлечении до 19,01% (при ТУРМП – 100%, $p < 0,001$), что улучшает абластичность удаления опухоли и теоретически снижает возможность имплантационных метастазов.

В рамках работы была модифицирована методика L-ERBT: определены оптимальные настройки Thulium-fiber лазера, определена оптимальная ширина отступа от края опухоли до линии разреза в 5-10мм, а также разработаны и внедрены в практику техники удаления опухолей большого размера методом L-ERBT: методика «вершки-корешки» и «морцелляция». Дальнейшее развитие методики «вершки-корешки» закреплено патентом (№ 2749185).

Ключевым отличием обеих методик от традиционных является двухэтапное удаление: лазерное отсечение (или ТУР) экзофитной части с оставлением «пенька» опухоли размером около 10мм и последующая L-ERBT стенки мочевого пузыря с основанием опухоли. Данный принцип основан на максимальном сохранении диагностической ценности макропрепарата, а именно его части «опухоль + резецированная стенка».

В результате было показано, что применение данных методик позволяет сохранить не разделенным блок «опухоль + резецированная стенка» в 93,66% наблюдений (среди всех пациентов L-ERBT), в то время как при ТУРМП в 100% наблюдений происходит фрагментация блока «опухоль + резецированная стенка» в связи с особенностями методики.

Для определения диагностической (морфологической) ценности блока «опухоль + резецированная стенка» все методики были разделены на две группы: «с нарушением целостности блока опухоль + основание» и «без нарушения целостности блока опухоль + основание». Анализ данных показал, что сохранение целостности блока «опухоль + резецированная стенка» позволяет выполнить точное стадирование Т во всех наблюдениях (при нарушении целостности Тх- 8,03%, $p=0,002$), выполнить субстадирование Т1 в 41,25% (при нарушении целостности - 6,02%, $p<0,001$), оценить край резекции в 95,49% (при нарушении целостности - 15,33%, $p<0,001$), получить элементы детрузора в 97,74% (при нарушении целостности - 62,77%, $p<0,001$). Полученные данные подтвердили первоначальные предположения о высокой диагностической ценности части макропрепарата «опухоль + резецированная стенка» и важности применения методик, позволяющих получить его в неизменном виде.

Учитывая накопленные в литературе данные по морфологии и молекулярном строении опухолей мочевого пузыря, их крайне высокому потенциалу гетерогенности (РМП по гетерогенности опухоли занимает третье место после меланомы и рака легкого), заключительная часть работы была сфокусирована на оценке потенциала метода L-ERBT в плане возможности глубокого всестороннего исследования макропрепарата.

Для этого в группе L-ERBT нами была выделена подгруппа «дополненной морфологии», в которую вошли 20 пациентов (39,22%), перенесших HoLRBT, и 31 пациент (60,78%), перенесший Tm-fiberLRBT. В качестве «дополнения» к оценке основных морфологических параметров опухоли определена возможность субстадирования Т1 по гистоанатомической субклассификации (Т1а/Т1b), а также

оценки вертикального, горизонтального и циркулярного (хирургического) краев резекции.

Субстадирование T1 в подгруппе L-ERBT «дополненной морфологии» оказалось возможным в 96,67% (в подгруппе L-ERBT традиционной морфологии – в 10,17%, а в группе ТУРМП – в 4,05%, $p < 0,001$).

Оценить вертикальный край резекции в подгруппе L-ERBT «дополненной морфологии» удалось в 98,04%, (в подгруппе L-ERBT традиционной морфологии в 94,51%, а в группе ТУРМП – в 9,38%, $p < 0,001$). Горизонтальный край резекции в подгруппе L-ERBT «дополненной морфологии» оказалось возможным оценить в 92,16% (в подгруппе L-ERBT традиционной морфологии – в 75,82%, а в ТУРМП всего в 3,91%, $p < 0,001$).

В нашей работе впервые была предпринята оценка циркулярного (хирургического) края резекции у пациентов с НИРМП, перенесших L-ERBT. При прицельном исследовании в подгруппе дополненной морфологии циркулярный край оказалось возможным оценить в 76,47% наблюдений, в то время как при ТУРМП данный параметр невозможно оценить в связи с техническим ограничением метода ($p < 0,001$).

Необходимо отметить, что субстадирование T1 в последнее время набирает популярность, поскольку во многих исследованиях показало сильное независимое влияние на рецидивирование и прогрессирование НИРМП. И хотя оптимальная субклассификация T1 не определена и в этом направлении продолжают появляться новые методики, большинством морфологов признается гистоанатомическая (использованная в нашей работе T1a/T1b) и метрическая (T1m/T1e) как наиболее удобные, воспроизводимые и диагностически ценные.

Также важно отметить, что диагностический потенциал оценки краев резекции при НИРМП не раскрыт и данный параметр в настоящее время используется лишь в рамках отдельных клинических исследований. Можно предположить, что в ближайшее время будут проведены исследования корреляции данных оценки краев резекции с результатами реТУР и возможно, негативный край

резекции станет одним из аргументов в пользу отказа от reТУР, что сократит время до начала адъювантной терапии и избавит от «лишней» диагностической операции.

Подводя итог, можно резюмировать: все примененные в исследовании методики хирургического лечения НИРМП (Tm-fiberLRBT, HoLRBT, ТУРМП) высокоэффективны. Однако именно L-ERBT (Tm-fiberLRBT и HoLRBT) позволяют избежать осложнений, ассоциированных с обтураторным рефлексом (особенно случайных перфораций), позволяют сократить общую продолжительность госпитализации, а также создают условия для проведения своевременной адъювантной терапии. А модифицированные методики L-ERBT имеют неоспоримые преимущества по сравнению с традиционной ТУРМП в плане получения качественного материала для всестороннего патоморфологического исследования и точной стратификации пациентов по группам риска. Более того, применение L-ERBT, а также создает предпосылки для изменения парадигмы лечения НИРМП с стратегии ТУРМП+reТУР в сторону более качественной первичной операции – L-ERBT.

ВЫВОДЫ

1. Методика Tm-fiberLRBT имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с ТУРМП. Развитие обтураторного рефлекса не отмечено (при ТУРМП - 28,91%, $p < 0,001$); случайная перфорация - 0% (при ТУРМП - 10,16%, $p < 0,001$), пери- и послеоперационные кровотечения - 0,98% (при ТУРМП - 8,59%, $p = 0,021$), возможность однократной инстиляции химиопрепаратов - 95,1% наблюдений (при ТУРМП - 66,41%, $p < 0,001$). По интра- и послеоперационным показателям статистической разницы между Tm-fiberLRBT и HoLRBT не отмечено.

2. Протективное влияние операции L-ERBT на развитие рецидива опухоли при однофакторном анализе показано на всех сроках наблюдения, при многофакторном анализе (с учетом стадии T и G) также отмечено на всех сроках (3 месяца - ОШ (95%ДИ)=0,296 (0,100-0,872), $p = 0,027$; 6 месяцев ОШ (95%ДИ)=0,229 (0,078-0,671), $p = 0,007$; 1 год ОР(95% ДИ)= 0,321 (0,183-0,563), $p < 0,001$; 1-5лет ОР (95% ДИ)=0,544 (0,349-0,847), $p = 0,007$), однако, при многофакторном анализе с учетом всех анализированных параметров (количество, размер опухолей, возраст, ирригация и пр.) данное влияние отсутствовало; L-ERBT позволяет уменьшить продолжительность катетеризации мочевого пузыря до $1,18 \pm 0,69$ сут (при ТУРМП - $1,72 \pm 0,99$, $p < 0,001$) и койко-день до $4,866 \pm 1,273$ сут (при ТУРМП - $6,383 \pm 2,141$, $p < 0,001$)

3. Модифицированные методики L-ERBT для удаления больших опухолей при НИРМП: «вершки-корешки» и «морцелляция», заключающиеся в поэтапном удалении экзофитной части опухоли и в последующем удалении стенки мочевого пузыря с основанием опухоли единым блоком, позволили избежать фрагментации блока «опухоль + резецированная стенка» в 93,66% наблюдений.

4. Сохранение целостности блока «опухоль + резецированная стенка» при L-ERBT позволило выполнить T1 субстадирование в 96,67% (при ТУРМП - в 4,05%, $p < 0,001$); оценить вертикальный край в 95,78% (при ТУРМП - 9,38%, $p < 0,001$), горизонтальный край в 81,69% (при ТУРМП - 3,91%, $p < 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При первичной опухоли клинической стадии T_a-T₁ можно рекомендовать лазерную резекцию стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком, как операцию выбора.

2. Оптимальные параметры тулиевого волоконного лазера для L-ERBT: длина волны - 1,94 мкм, энергия излучения – 1,0 Дж, мощность 10 Вт; лазерное волокно диаметром 600 мкм.

3. Локализацию опухолей в области боковых стенок можно считать относительным показанием для L-ERBT по сравнению с ТУРМП в связи с отсутствием риска возникновения обтураторного рефлекса.

4. При локализации опухолей в области передней стенки и дна необходимо быть готовым к конверсии в ТУРМП или иметь гибкий цистоскоп для отсечения опухоли.

5. Для удаления больших опухолей (более 3см) методом L-ERBT рекомендованы модифицированные техники: «вершки-корешки» или «морцелляция».

6. Для получения макропрепарата, позволяющего провести комплексную морфологическую оценку циркулярного (хирургического) края резекции, необходимо соблюдать отступ 5 – 10мм от края экзофитной части опухоли.

7. При L-ERBT фиксация макропрепарата до погружения в раствор формалина (методика «пенопласт») позволяет выполнить расширенную оценку вертикального и горизонтального краев резекции, а также циркулярного (хирургического) края.

8. Методика мультиплицированных (серийных) срезов единого комплекса «опухоль+ резецированная стенка» позволяет провести более достоверную морфологическую оценку биоптата: определить наличие фокусов Vh, LVI, CIS, применить субклассификацию T₁, что важно для выбора стратегии дальнейшего лечения пациента.

9. Следует избегать фрагментации массива опухоли в просвете мочевого пузыря, поскольку данный параметр показал влияние на рецидив на всех периодах наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БЦЖ - бацилла Calmette-Guerin;
- ДГПЖ - доброкачественная гиперплазия простаты;
- МИРМП - мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря;
- НИРМП – немышечноинвазивный рак мочевого пузыря;
- ОИ - немедленная однократная интрапузырная инстиляция химиопрепарата;
- РеТУР – повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря;
- РМП – рак мочевого пузыря;
- РЦЭ – радикальная цистэктомия;
- ТУРМП – трансуретральная резекция мочевого пузыря;
- ТУРП – трансуретральная электрорезекция простаты;
- ФДД - фотодинамическая диагностика;
- AUA - American Urological Association – Американская ассоциация урологов;
- ВироERBT - резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием биполярной электрохирургии;
- CIS - carcinoma in situ – рак на месте;
- DM - detrusor muscle – присутствие детрузора в макропрепарате;
- EAU – European Association of Urology – Европейская ассоциация урологов;
- En bloc – единым блоком;
- EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Европейская организация по исследованию и лечению рака;
- ERBT - en bloc resection of bladder tumor – резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком;
- G – grade - дифференцировка опухоли (по системе TNM);
- Ho:YAG (Holmium:YAG) – гольмиевый лазер на иттрий-алюминиевом гранате;
- HoLRBT - Holmium laser en bloc resection of bladder tumor – гольмиевая лазерная резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком;

IMAGE 1S – система улучшенной визуализации фирмы KarlStorz (первоначально называемая SPIES);

L-ERBT - laserenbloresectionofbladdertumor - лазерная резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком;

LP - lamina propria – собственная пластинка слизистой;

LVI - lymphovascularinvasion – лимфоваскулярная инвазия;

MM - muscularismucosae – мышечная пластинка слизистой оболочки;

MonoERBT - резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием монополярной электрохирургии;

NBI - narrow-bandimaging- узкоспектральная диагностика;

NCCN - National Comprehensive Cancer Network;

T - tumor – глубина инвазии опухоли (по системе TNM);

Tm-fiber (Thulium-fiber) – лазер на тулий-активированном волокне;

Tm-fiberLRBT - thuliumfiberlaserenbloresectionofbladdertumor - лазерная резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера;

Tm:YAG (Thulium:YAG) – тулиевый лазер на иттрийалюминиевом гранате;

VH - varianthistology – варианты гистологии уротелиальной карциномы;

Waterjet (HybridKnife) – резекция опухоли мочевого пузыря единым блоком с использованием водоструйной диссекции;

YAG – иттрийалюминиевый гранат;

КТР – калийтитанилфосфатный лазер;

LBO – литийборатный лазер;

5-ALA - 5-аминолевулиновая кислота;

НАЛ – гексаминолевулинат;

WLC – whitelightcystoscopy - цистоскопия в «белом свете»;

CUETO - Club Urologico Español de Tratamiento Oncologico;

СТС – circulating tumor cell - циркулирующие опухолевые клетки;

HG - highgrade - переходно-клеточный рак высокой степени злокачественности;

LG – lowgrade – переходно-клеточный рак низкой степени злокачественности;

MP – muscularispropria – мышечная стенка мочевого пузыря (детрузор, DM);

VR – vertical resection margin – вертикальный крайрезекции;

HR – horizontal resection margin – горизонтальный крайрезекции;

WHO - WorldHealthOrganization - Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ);

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. Онкоурология 2019;15(2):15–24.
2. Алексеев Б.Я., Андреева Ю.Ю., Новикова И.В. Факторы прогноза выживаемости у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2013;9(1):34-42.<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2013-9-1-34-42>
3. Алексеев Б.Я., Головащенко М.П. Поддерживающая внутривезикулярная терапия вакциной БЦЖ как стандарт профилактики и лечения у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря промежуточной и высокой групп риска. Онкоурология. 2012;8(3):12-17. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2012-8-3-12-17>
4. Аляев Ю. Г., А. М. Пшихачев, А. Н. Перекалина. Риск развития рака мочевого пузыря у больных гиперплазией простаты и тактика лечения при их сочетании. Урология. 2016; 5. С. 115-118.
5. Аляев Ю.Г., Л.М. Рапопорт, А.З. Винаров, Н.И. Сорокин, А.М. Дымов, Д.А. Кисляков, Е.В. Афанасьевская, В.Ю. Лекарев. Лазерное удаление опухоли мочевого пузыря единым блоком. Урология. 2018;2. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.2.147-153>.
6. Бабаев А.Б. Результаты использования отечественной флуоресцентной видеосистемы в диагностике и терапии немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / А.Б. Бабаев, О.Б. Лоран, А.А. Костин [и др.] // Журнал «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена» –2020. –Том 9. –№3. –С. 17–21.
7. Бабаев А.Б. Фотодинамическая диагностика отечественной флуоресцентной видеосистемой неинвазивного рака мочевого пузыря / Лоран О.Б., Серегин А.В., Дадашев Э.О., Бабаев А.Б., Лощенов В.Б. // Журнал «ConsiliumMedicum» –2018. –Том 20. –№ 7. –С. 37–40.

8. Бабаев А.Б. Фотодинамическая тераностика отечественной флуоресцентной видеосистемой немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря / Бабаев А.Б., Лоран О.Б. // Журнал «РМЖ» –2019. –№2. –С. 61–64.

9. Глухов А.И., Н.В. Потолдыкова, С.А. Гордеев, А.З. Винаров, К.А. Поляковский, Л.М. Рапопорт, Д.Г. Цариченко, Д.В. Еникеев, П.В. Глыбочко. Современные тенденции в диагностике рака мочевого пузыря. Урология. 2018;5. 100-105. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2018.5.100-105>

10. Кисляков Д.А., Л.О. Севергина, Д.Г. Цариченко, Л.М. Рапопорт, И.А. Коровин, Н.И. Сорокин. Новые подходы к методике трансуретрального удаления опухолей мочевого пузыря большого размера единым блоком. //Урология 2019, №4. С. 105-111. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.4.105-111>.

11. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Тупикина Н.В., Цыбуля О.А., Рева И.А. Новое в стадировании уротелиальной карциномы мочевого пузыря. Онкоурология. 2017;13(2):87-95.<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-87-95>

12. Мартов А.Г., Андронов А.С., Ергаков Д.В. Эндоскопический атлас. Фиброуретроцистоскопия с узкоспектровой диагностикой. М.: «Мегаполис». 2012. 140 с.

13. Мартов А.Г., И.А. Соломатников, Н.А. Байков, А.С. Андронов, О.А. Халмурзаев. Узкоспектровая диагностика и компьютерная хромоэндоскопия в диагностике эпителиальных новообразований нижних и верхних мочевыводящих путей. Урология. 2015;5. С. 55-59.

14. Мартов А.Г., Максимов В.А., Ергаков Д.В., Андронов А.С. Возможности узкоспектровой фиброцистоскопии в диагностике рака мочевого пузыря. Урология. 2009;5:54–59.

15. Протощак В.В., Кукушкин А.В., Бабкин П.А., Шестаев А.Ю., Кубин Н.Д., Шпиленья Е.С., Новиков А.И. Внутрипузырная терапия рака мочевого пузыря: современное состояние проблемы. Онкоурология. 2011;7(3):136-133. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-136-133>

16. Ролевич А.И. Влияние хирурга на безрецидивную выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря без мышечной инвазии. Онкоурология. 2016;12(2):40-52. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-2-40-52>

17. Ролевич А.И., Мириленко Л.В. Оценка риска рецидивирования и прогрессирования при раке мочевого пузыря без мышечной инвазии. Онкоурология. 2016;12(4):119-130. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-4-119-130>

18. Ролевич А.И., Суконко О.Г., Красный С.А., Строчкий А.В. Роль выполнения повторной трансуретральной резекции в лечении больных раком мочевого пузыря без мышечной инвазии. Онкоурология. 2010;6(1):59-64. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2010-6-1-59-64>

19. Российские клинические рекомендации. Рак мочевого пузыря. 2020.

20. Русаков И.Г., Быстров А.А., Теплов А.А., Перепечин Д.В. Адьювантная внутрипузырная химиотерапия поверхностного рака мочевого пузыря. Онкоурология. 2007;3(3):43-45. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2007-3-3-43-45>

21. Севергина Л.О., Сорокин Н.И., Дымов А.М., Цариченко Д.Г., Еникеев Д.В., Кисляков Д.А., Рапопорт Л.М., Коровин И.А., Королев Д.О. Лазерная резекция мышечно-неинвазивных опухолей мочевого пузыря единым блоком: клиничко-морфологические параллели. Онкоурология. 2018;14(3):78-84. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-78-84>

22. Семенов А.В., Косулина А.А. Повторная трансуретральная резекция мочевого пузыря и результаты лечения больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2011;7(4):37-41. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-4-37-41>

23. Серегин И.В., Самойленко В.М., Фигурин К.М. Внутрипузырное применение гемцитабина у больных поверхностным раком мочевого пузыря, резистентным к внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ. Онкоурология. 2005;1(2):32-34. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2005-1-2-32-34>

24. Серегин И.В., Серегин А.В., Дадашев Э.О., Положенцев М.С., Лоран О.Б. Морфологические результаты повторной трансуретральной резекции мочевого пузыря при мышечно-неинвазивном раке. Урология. 2013;6. 77-80.

25. Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Дымов А.М., Цариченко Д.Г., Кисляков Д.А., Гололобов Г.Ю., Севергина Л.О., Рапопорт Л.М. Эффективность и безопасность резекции стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком с использованием тулиевого волоконного лазера «Уролаз». Онкоурология. 2018;14(1):144-151. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-1-144-151>

26. Томилов А.А., Серегин И.В., Велиев Е.И., Паклина О.В., Сетдикова Г.Р. Клинический случай лечения папиллярной уротелиальной карциномы низкой степени злокачественности больших размеров. Онкоурология. 2018;14(3):139-142. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-139-142>

27. Ульянин М.Ю., Басиашвили Г.Т., Хасанов Р.Ш., Гатауллин И.Г., Бурмистров М.В., Хайруллина Г.Р. Роль собственной мышечной пластинки слизистой оболочки в прогнозе рецидивирования и прогрессирования при поверхностном раке мочевого пузыря. Онкоурология. 2015;11(4):42-50. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2015-11-4-42-50>

28. Фигурин К.М. Внутрипузырная БЦЖ-терапия при мышечно-неинвазивном раке мочевого пузыря. Онкоурология. 2012;8(1):14-22. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2012-8-1-14-22>

29. Халмурзаев О.А., Матвеев В.Б., Петерсон С.Б., Романов В.А., Панахов А.Д., Хайленко А.В. Влияние повторной трансуретральной резекции на частоту рецидивов у больных неммышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Онкоурология. 2012;8(2):66-71. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2012-8-2-66-71>.

30. Aaronson, D.S., et al. Meta-analysis: does lidocaine gel before flexible cystoscopy provide pain relief? BJU Int, 2009. 104: 506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239453>.

31. Abd El-Latif A, Watts KE, Elson P, et al. The sensitivity of initial transurethral resection or biopsy of bladder tumor(s) for detecting bladder cancer variants on radical cystectomy. J Urol 2013; 189: 1263–1267.

32. Abdelwahab Hashem, Ahmed Mosbah, Nasr A El-Tabey, Mahmoud Laymon, El-Houssieny Ibrahim, Mohamed Abd Elhamid, Ahmed M Elshal. Holmium Laser En-bloc Resection Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors for Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *EurUrolFocus*. 2020 Dec 29;S2405-4569(20)30303-5. doi: 10.1016/j.euf.2020.12.003.
33. Abern, M.R., et al. Perioperative intravesical chemotherapy in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11: 477. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23584348>.
34. Abrahamsson Johan, Kristina Aaltonen, Helgi Engilbertsson, Fredrik Liedberg, Oliver Patschan, Lisa Rydén, Gottfrid Sjö Dahl, Sigurdur Gudjonsson. Circulating tumor cells in patients with advanced urothelial carcinoma of the bladder: Association with tumor stage, lymph node metastases, FDG-PET findings, and survival *Urol Oncol*. 2017 Oct;35(10):606.e9-606.e16. doi: 10.1016/j.urolonc.2017.05.021.
35. Akata T, Murakami J, Yoshinaga A (1999) Life-threatening haemorrhage following obturator artery injury during transurethral bladder surgery: a sequel of an unsuccessful obturator nerve block. *Acta Anaesthesiol Scand* 43:784–788.
36. Ali MH, Ismail IY, Eltobgy A, Gobeish A. Evaluation of second-look transurethral resection in restaging of patients with nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Endourol* 2010 ; 24 :2047 – 50.
37. Antonio Lopez-Beltran, Liang Cheng. Stage T1 bladder cancer: diagnostic criteria and pitfalls. *Pathology*. 2021 Jan;53(1):67-85. doi: 10.1016/j.pathol.2020.09.014.
38. Bach T, Muschter R, Herrmann TR, Knoll T, Scoffone CM, Laguna MP, et al. 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. *BJU Int* 2015;115:14-23.
39. Bach T, Muschter R, Sroka R et al (2012). Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences. *Eur Urol* 61:317–325. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.009>.

40. Bach THT, Netsch C, Haecker A, Michel MS, Gross AJ (2010) Vapoenucleation of the prostate using the thulium:YAG 2 micron cw laser in high-risk patients. *J Urol* 183(4 Supplement): e745– e746.

41. Balan GX, Geavlete PA, Georgescu DA, et al. Bipolar en bloc tumor resection versus standard monopolar TURBT—which is the best way to go in non-invasive bladder cancer? *Rom J Morphol Embryol* 2018;59:773–80.

42. Balci M, et al. Comparison of Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. *Urol Int.* 2018. PMID: 28380492.

43. Bayraktar Z, Gurbuz G, Tasci AI, Sevin G. Staging error in the bladder tumor: the correlation between stage of TUR and cystectomy. *Int Urol Nephrol* 2001; 33: 627 – 9.

44. Beer E. Removal of neoplasms of the urinary bladder. *JAMA*, 1910;54:1768.

45. Beer M, Jocham D, Beer A, Staehler G (1989) Adjuvant laser treatment of bladder cancer: 8 years' experience with the NdYAG laser 1064 nm. *Br J Urol* 63(5):476–478

46. Bohle, A., et al. Inhibition of bladder carcinoma cell adhesion by oligopeptide combinations in vitro and in vivo. *J Urol*, 2002. 167: 357. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11743356>.

47. Bohle, A., et al. Single postoperative instillation of gemcitabine in patients with non-muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III multicentre study. *Eur Urol*, 2009. 56: 495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19560257>.

48. Bolat, D., et al. Comparing the short-term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancers: a prospective, randomized, controlled study. *Arch Esp Urol*, 2016. 69: 225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291558>.

49. Bostwick DG, Ramnani D, Cheng L. Diagnosis and grading of bladder cancer and associated lesions. *Urol Clin North Am* 1999; 26: 493–507.

50. Brausi, M., et al. 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. *EurUrol*, 2002. 41: 523. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12074794>.

51. Bray F, Colombet M, Mery L, et al. Cancer incidence in five continents, Vol. XI (electronic version). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2017.

52. Briggs NC, Young TB, Gilchrist KW, Vaillancourt AM, Messing EM. Age as a predictor of an aggressive clinical course for superficial bladder cancer in men. *Cancer* 1992; 69: 1445–51.

53. Brimo F, Wu C, Zeizafoun N, Tanguay S, Aprikian A, Mansure JJ, Kassouf W (2013) Prognostic factors in T1 bladder urothelial carcinoma: the value of recording millimetric depth of invasion, diameter of invasive carcinoma, and muscularis mucosa invasion. *Hum Pathol* 44(1):95–102. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2012.04.020>.

54. Brocks, C.P., et al. Inhibition of tumor implantation by intravesical gemcitabine in a murine model of superficial bladder cancer. *J Urol*, 2005. 174: 1115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16094076>.

55. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234–41.

56. Chang SS, Boorjian SA, Chou R et al: Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO guideline. *JUrol*. 2016; 196: 1021.

57. Changlong Li, Liang Gao, Jindong Zhang, Xiaokang Yang, Chuan Liu. The effect of holmium laser resection versus standard transurethral resection on non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis.

58. Chen J, Zhao Y, Wang S, et al. Green-light laser en bloc resection for primary non-muscle-invasive bladder tumor versus transurethral electroresection: a prospective, nonrandomized two-center trial with 36-month follow-up. *Lasers Surg Med* 2016;48:859–865. doi: 10.1002/lsm.22565. Epub 2016 Jul 25.

59. Chen WM, Cheng CL, Yang CR, Chung V (2008) Surgical tip to prevent bladder perforation during transurethral resection of bladder tumors. *Urology* 72:667–668

60. Chen, Xu; Liao, Jun; Chen, Lingwu; Qiu, Shaopeng; Mo, Chengqiang; Mao, Xiaopeng; Yang, Yuanzhong; Zhou, Shiyong; Chen, Junxing (2015). En bloc transurethral resection with 2-micron continuous-wave laser for primary non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *World Journal of Urology*, 33(7), 989–995. doi:10.1007/s00345-014-1342-1.

61. Cheng B, Qiu X, Li H, Yang G. The safety and efficacy of front-firing green-light laser endoscopic en bloc photoselective vapo-enucleation of non-muscle-invasive bladder cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:983–8.

62. Cheng YY, Sun Y, Li J, et al. Transurethral endoscopic submucosal en bloc dissection for nonmuscle invasive bladder cancer: a comparison study of HybridKnife-assisted versus conventional dissection technique. *J Cancer Res Ther* 2018;14:1606–12.

63. Chou, R., et al. Comparative Effectiveness of Fluorescent Versus White Light Cystoscopy for Initial Diagnosis or Surveillance of Bladder Cancer on Clinical Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *JUrol*, 2017. 197: 548. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27780784>.

64. Collette, L.; Sylvester, R.J.; Denis, L.J.; Bouffieux, C.; Kurth, K.H.; van der Meijden, A.P.; Parmar, M.K.B.; Pawinski, A. (1999). The three-month recurrence as a prognostic factor for the long term outcome in TaT1 bladder cancer. *European Journal of Cancer*, 35(), S342–. doi:10.1016/S0959-8049(99)81798-5.

65. Compérat E, Egevad L, Lopez-Beltran A, et al. An interobserver reproducibility study on invasiveness of bladder cancer using virtual microscopy and heatmaps. *Histopathology* 2013;63:756–66.

66. Comperat E, Rouprêt M, Conort P, et al. Aurora-A/STK-15 is differentially expressed in the micropapillary variant of bladder cancer. *Urol Int* 2009; 82: 312–317.

67. Compérat EM, Burger M, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, Rouprêt M, van Rhijn BWG, Shariat SF, Sylvester RJ, Zigeuner R, Babjuk M. Grading of Urothelial Carcinoma and The New "World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016". *Eur Urol Focus*. 2019 May;5(3):457-466. doi:10.1016/j.euf.2018.01.003.

68. Comperat, E., et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. *Virchows Arch*, 2015. 466: 589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25697540>.

69. Cumberbatch, M.G.K., et al. Repeat Transurethral Resection in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review. *EurUrol*, 2018. 73: 925. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523366>.

70. D'Souza N, Verma A. Holmium laser transurethral resection of bladder tumor: Our experience. *Uro Ann*. 2016;8(4):439–43 <https://doi.org/10.4103/0974-7796.190815>.

71. Desormeaux AJ. *De l'Endoscope et de ses Applications au Diagnostic et au Traitement des Affections de l'Urethre et de la Vessie*. Paris, 1865.

72. Di Gregorio C, Bonetti LR, de Gaetani C, Pedroni M, Kaleci S, Ponz de Leon M. Clinical outcome of low- and high-risk malignant colorectal polyps: results of a population-based study and meta-analysis of the available literature. *Intern Emerg Med* 2014;9:151–60.

73. Dobruch J, Daneshmand S, Fisch M, et al. Gender and bladder cancer: a collaborative review of etiology, biology, and outcomes. *Eur Urol* 2016;69:300–10.

74. Dorotta I, Basali A, Ritchey M, et al. Transurethral resection syndrome after bladder perforation. *Anesth Analg*. 2003;97:1536–1538.

75. Drejer, D., et al. Clinical relevance of narrow-band imaging in flexible cystoscopy: the DaBlaCa-7 study. *Scand J Urol*, 2017. 51: 120. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28266904>.

76. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.

77. Eissa A, Zoeir A, Ciarlariello S, Sarchi L, Sighinolfi MC, Ghaith A, Puliatti S, Inzillo R, Reggiani Bonetti L, Rizzo M, Rocco B, Micali S. En-bloc resection of bladder tumors for pathological staging: the value of lateral margins analysis. *Minerva Urol Nefrol*. 2020 Dec;72(6):763-769. doi: 10.23736/S0393-2249.20.03551-1.

78. Elisabeth E Fransen van de Putte, Wolfgang Otto, Arndt Hartmann, Simone Bertz, Roman Mayr, Johannes Bründl, Johannes Breyer, Quentin Manach, Eva M

Compérat, Joost L Boormans, Judith Bosschieter, Michael A S Jewett, Robert Stoehr, Geert J L H van Leenders, Jakko A Nieuwenhuijzen, Alexandre R Zlotta, Kees Hendricksen, Morgan Rouprêt, Maximilian Burger, Theo H van der Kwast, Bas W G van Rhijn. Metric substage according to micro and extensive lamina propria invasion improves prognostics in T1 bladder cancer. *Urol Oncol*. 2018 Aug; 36(8):361.e7-361.e13. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.05.007.

79. Elmamoun, M.H., et al. Destruction of the bladder by single dose Mitomycin C for low-stage transitional cell carcinoma (TCC)--avoidance, recognition, management and consent. *BJU Int*, 2014.113: E34. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24053461>.

80. Enikeev D, Okhunov Z, Rapoport L et al (2018) Novel thulium fiber laser for enucleation of prostate: a retrospective comparison with open simple prostatectomy. *J Endourol*. <https://doi.org/10.1089/end.2018.0791>.

81. Enikeev D., Taratkin M., Sorokin N., Kislyakov D., Rapoport L., Shariat S.F., Glybochko P., Margulis V., Severgina L., Paramonova N., Kozlov V. Safety and Short-Term Oncological Outcomes of Thulium Fiber Laser En Bloc Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Non-Randomized Phase II Trial. *Bladder Cancer* 6 (2020) 201–210. DOI 10.3233/BLC-200275.

82. Erman A, Kamensšek U, Dragin Jerman U, Pavlin M, Čemažar M, Veranič P, Romih R. How Cancer Cells Invade Bladder Epithelium and Form Tumors: The Mouse Bladder Tumor Model as a Model of Tumor Recurrence in Patients. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 13;22(12):6328. doi: 10.3390/ijms22126328.

83. Eroglu, A., et al. The prognostic value of routine second transurethral resection in patients with newly diagnosed stage pT1 non-muscle-invasive bladder cancer: results from randomized 10-year extension trial. *Int J Clin Oncol*, 2020. 25: 698. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760524>.

84. Ferlay J. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *GLOBOCAN* 2012.

85. Francesco Soria, David D'Andrea Marco Moschini, Andrea Giordano, Simone Mazzoli, Giuseppe Pizzuto, Rodolfo Hurle, Renzo Colombo, Alberto Briganti, Vincenzo Altieri, Shahrokh F Shariat, Paolo Gontero. Predictive factors of the absence

of residual disease at repeated transurethral resection of the bladder. Is there a possibility to avoid it in well-selected patients? September 2019. *Urologic Oncology* 38(3) DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.08.010.

86. Fried NM, Murray KE. High-power thulium fiber laser ablation of urinary tissues at 1.94 microm. *JEndourol.* 2005;19(1):25-31 DOI: 10.1089/end.2005.19.25.

87. Fritsche HM, Otto W, Eder F, Hofstädter F, Denzinger S, Chaussy CG, Stief C, Wieland WF, Burger M. J. Water-jet-aided transurethral dissection of urothelial carcinoma: a prospective clinical study. *Endourol.* 2011 Oct;25(10):1599-603. doi: 10.1089/end.2011.0042. Epub 2011 Aug 4. PMID: 21815824 Clinical Trial.

88. Fritsche, H.M., et al. Characteristics and outcomes of patients with clinical T1 grade 3 urothelial carcinoma treated with radical cystectomy: results from an international cohort. *EurUrol*, 2010. 57: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19766384>.

89. Gao X, Ren S, Xu C, et al. Thulium laser resection via a flexible cystoscope for recurrent non-muscle-invasive bladder cancer: initial clinical experience. *BJU Int* 2008; 102: 1115-1118.

90. Gendy R, Delprado W, Brenner P et al (2016) Repeat transurethral resection for non-muscle-invasive bladder cancer: a contemporary series. *BJU Int.* <https://doi.org/10.1111/bju.13265>.

91. Gofrit, O.N., et al. The natural history of bladder carcinoma in situ after initial response to bacillus Calmette-Guerin immunotherapy. *Urol Oncol*, 2009. 27: 258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440839>.

92. Gordon, P.C., et al. Long-term Outcomes from Re-resection for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Potential to Rationalize Use. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 650. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089252>.

93. Gross AJ, Herrmann TR (2007) History of lasers. *World J Urol* 25(3):217–220. doi:10.1007/s00345-007-0173-8.

94. Grunfeld J. Polypen der Harnblase, auf endoskopischem Wege diagnostiziert und operiert. *Wien Med Presse* 1885; p 89.

95. Harry W Herr. Early history of endoscopic treatment of bladder tumors from Grunfeld's polypenkneipe to the Stern-McCarthy resectoscope. *JEndourol*. 2006 Feb;20(2):85-91.doi: 10.1089/end.2006.20.85.
96. Hashine, K., et al. Results of second transurethral resection for high-grade T1 bladder cancer. *Urol Ann*, 2016. 8: 10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26834394>.
97. Hayashida Y, Miyata Y, Matsuo T, et al. 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. *BMC Urol* 2019;19:56.
98. Hermann G G, T Horn, K Steven. The influence of the level of lamina propria invasion and the prevalence of p53 nuclear accumulation on survival in stage T1 transitional cell bladder cancer. *J Urol*. 1998 Jan;159(1):91-4. doi: 10.1016/s0022-5347(01)64021-7.
99. Herr HW, Donat SM. A re-staging transurethral resection predicts early progression of superficial bladder cancer. *BJU Int* 2006; 97 : 1194 – 8.
100. Herr HW, Reuter VE. Evaluation of new resectoscope loop for transurethral resection of bladder tumours. *J Urol* 1998;159:2067-8. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63249-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63249-X).
101. Herrmann TR, Wolters M, Kramer MW. Transurethral en bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer: trend or hype. *Curr Opin Urol* 2017;27:182–90.
102. Hızlı F, G Argun, I Güney, O Güven, A I Arık, S Başay, H Günaydın, H Başar, A Köşüş. Obturator nerve block transurethral surgery for bladder cancer: comparison of inguinal and intravesical approaches: prospective randomized trial *Ir J Med Sci*. 2016 Aug;185(3):555-560. doi: 10.1007/s11845-015-1300-y.
103. <http://www.iccr-cancer.org/datasets/docs/iccr-utbiopsy-substaging>.
104. Hu J, Song X, Yu X, Wang S. En Bloc transurethral resection with hybrid knife for treatment primary non-muscle-invasive bladder cancer: a single-center, randomized, controlled trial. *J Endourol* 2017;31(Suppl 2):A257.
105. Hu J. En bloc transurethral resection with hybrid knife for treatment primary non-muscle-invasive bladder cancer: a single-center, controlled trial based on pathological staging. *J Urol* 2018;199(4 Suppl 1):e615.

106. Huang J, Hu Y, Liu M, Wang G, Peng B, Yao X. Comparative study of 2 um laser versus Holmium laser for the resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(12):23618–23 <https://doi.org/10.4172/2161-1076.1000246>.
107. Humam Hatem, Jörg Leifeld. A rare complication of intravesical early instillation of mitomycin C after TURBT. *Urol Case Rep*. 2019 Sep; 26.
108. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.
109. Hurle R, Casale P, Lazzeri M, Paciotti M, Saita A, Colombo P, Morengi E, Oswald D, Colleselli D, Mitterberger M, Kunit T, Hager M, Herrmann TRW, Lusuardi L. En bloc re-resection of high-risk NMIBC after en bloc resection: results of a multicenter observational study. *World J Urol*. 2020 Mar;38(3):703-708. doi: 10.1007/s00345-019-02805-8.
110. Hurle, R., et al. “En Bloc” Resection of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Prospective Singlecenter Study. *Urology*, 2016. 90: 126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26776561>.
111. IARC, Cancer Today. Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. 2021.
112. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60:227–300.
113. Jimenez RE, Keane TE, Hardy HT, Amin MB. pT1 urothelial carcinoma of the bladder: criteria for diagnosis, pitfalls, and clinical implications. *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 13–25.
114. Johnson DE, Cromeens DM, Price RE (1992) Use of the holmium:YAG laser in urology. *Lasers Surg Med* 12(4):353–363.
115. Kamat AM. Is repeat transurethral resection needed for minimally invasive T1 urothelial cancer? *ConJUrol*. 2011;186(3):788–9.

116. Kamphuis, G.M., et al. Comparing Image Perception of Bladder Tumors in Four Different Storz Professional Image Enhancement System Modalities Using the iSPIES App. *JEndourol*, 2016. 30: 602. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26743929>.

117. Kardoust Parizi M, Enikeev D, Glybochko PV, Seebacher V, Janisch F, Fajkovic H, Chłosta PL, Shariat SF. Prognostic value of T1 substaging on oncological outcomes in patients with non-muscle-invasive bladder urothelial carcinoma: a systematic literature review and meta-analysis. *World J Urol*. 2020 Jun;38(6):1437-1449. doi: 10.1007/s00345-019-02936-y.

118. Kausch, I., et al. Photodynamic diagnosis in non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and cumulative analysis of prospective studies. *Eur Urol*, 2010. 57: 595. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004052>.

119. Kawada T, Ebihara K, T Suzuki, K Imai, H Yamanak. A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol*. 1997 Jun;157(6):2225-6.

120. Kim JY, Han SJ, Jung Y, Cho YS, Chung IK, Lee TH, et al. The relationship between local recurrence and positive lateral margin after en bloc resection of colorectal neoplasm. *ScandJGastroenterol* 2018;53:1541–6.

121. Kim SP, Frank I, Cheville JC, et al. The impact of squamous and glandular differentiation on survival after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *J Urol* 2012;188:405–9.

122. Kim, S.B., et al. Detection and recurrence rate of transurethral resection of bladder tumors by narrow-band imaging: Prospective, randomized comparison with white light cystoscopy. *Investig Clin Urol*, 2018. 59: 98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29520385>.

123. Klän R, Loy V, Huland H: Residual tumor discovered in routine second transurethral resection in patients with stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1991;146:316–318.

124. Koumpan Y, Jaeger M, Bitencourt Mizubuti G, et al. Spinal anesthesia is associated with lower recurrence rates after resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2018; 199:940–946.

125. Krajewski, W., et al. How different cystoscopy methods influence patient sexual satisfaction, anxiety, and depression levels: a randomized prospective trial. *Qual Life Res*, 2017. 26: 625. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050795>.

126. Kramer MW, Altieri V, Hurle R, Lusuardi L, Merseburger AS, Rassweiler J, et al. Current evidence of transurethral en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder cancer. *Eur Urol Focus* 2017;3:567-76.

127. Kramer MW, Bach T, Wolters M, Imkamp F, Gross AJ, Kuczyk MA, Merseburger AS, Herrmann TR (2011) Current evidence for transurethral laser therapy of non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 29(4):433–442. doi:10.1007/s00345-011-0680-5.

128. Kuntz RM (2007) Laser treatment of benign prostatic hyperplasia. *World J Urol* 25(3):241–247. doi:10.1007/s00345-007-0170-y.

129. Kuo JY (2008) Prevention of obturator jerk during transurethral resection of bladder tumor. *JTUA* 19:27–31.

130. Kuroda K, Tasaki S, Sato A, Asakuma J, Horiguchi A, Ito K. Effect of continuous saline bladder irrigation with concomitant single instillation of chemotherapy after transurethral resection on intravesical recurrence in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Mol Clin Oncol*. 2020 Sep;13(3):6. doi: 10.3892/mco.2020.2079.

131. Kurth K H, Denis L, C Bouffieux, R Sylvester, F M Debruyne, M Pavone-Macaluso, W Oosterlinck Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumours. *Eur J Cancer*. 1995 Oct;31A(11):1840-6. doi: 10.1016/0959-8049(95)00287-s.

132. Lagerveld BW, Koot RA, Smits GA. Thermal artifacts in bladder tumours following loop endoresection: Electrovaporization vs. electrocauterization. *J Endourol* 2004;18:583-6.

133. Lammers, R.J., et al. Smoking status is a risk factor for recurrence after transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 2011. 60: 713. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21794974>.

134. Langbein S, Badawi K, Haecker A et al. Persistence, recurrence and progression rates of superficial bladder tumours after resection using the differentiated technique. *Med Princ Pract* 2006 ; 15 :215 – 8.

135. Lenfant L, Cancel-Tassin G, Gazut S, Compérat E, Rouprêt M, Cussenot O. Genetic variability in 13q33 and 9q34 is linked to aggressiveness patterns and a higher risk of progression of non-muscle-invasive bladder cancer at the time of diagnosis. *BJU Int*. 2021 Mar;127(3):375-383. doi: 10.1111/bju.15254.

136. Li K, Xu Y, Tan M, Xia S, Xu Z, Xu D. A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers Med Sci*. 2019;34(1):85–9 <https://doi.org/10.1007/s10103-018-2604-8>.

137. Liang H. et al. En bloc resection improves the identification of muscularis mucosae in non-muscle invasive bladder cancer. *J World J Urol*. 2019 Dec;37(12):2677-2682. doi: 10.1007/s00345-019-02672-3.

138. Liem, E., et al. Validation of Confocal Laser Endomicroscopy Features of Bladder Cancer: The Next Step Towards Real-time Histologic Grading. *Eur Urol Focus*, 2020. 6: 81. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30033066>.

139. Lim HC, TL Khong, TA Ong, AC Roslani, and CW Ang: A rare case of extravesical, extraperitoneal metastasis after transurethral resection of urothelial carcinoma. *Urol Case Rep*. 2020 Mar; 29: Case report.

140. Linder BJ, Frank I, Cheville JC, et al. Outcomes following radical cystectomy for nested variant of urothelial carcinoma: a matched cohort analysis. *J Urol* 2013;189:1670–5.

141. Liu H, Wu J, Xue S, et al. Comparison of the safety and efficacy of conventional monopolar and 2-micron laser transurethral resection in the management of multiple nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Int Med Res*. 2013;41(4):984–92. <https://doi.org/10.1177/0300060513477001>.

142. Lopez-Beltran A, Bollito E, Luque RJ, Montironi R. A practical approach to bladder sampling and diagnostic reporting of pathological findings. *Pathologica* 2001; 93: 688–92.

143. Madelon N M van der Aa, Geert J L H van Leenders, Ewout W Steyerberg, Bas W van Rhijn, Adriaan C Jöbsis, Ellen C Zwarthoff, Theodorus H van der Kwast. A new system for substaging pT1 papillary bladder cancer: a prognostic evaluation. *HumPathol*. 2005 Sep;36(9):981-6. doi: 10.1016/j.humpath.2005.06.017.

144. Mahmoud MA, Tawfick A, Mostafa DE, Elawady H, Abuelnaga M, Omar K, Elshawaf H, Hasan M. Can bipolar energy serve as an alternative to monopolar energy in the management of large bladder tumours >3 cm? A prospective randomised study. *Arab J Urol*. 2019 Apr 23;17(2):125-131. doi: 10.1080/2090598X.2019.1590517.

145. Mahran, A., et al. Bladder irrigation after transurethral resection of superficial bladder cancer: a systematic review of the literature. *Can J Urol*, 2018. 25: 9579. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30553282>.

146. Mariappan, P., et al. 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. *Eur Urol*, 2010. 57: 843. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524354>.

147. Mario W Kramer, Jens J Rassweiler, Jan Klein, Alexey Martov, Nikolay Baykov, Lukas Lusuardi, Günter Janetschek, Rodolfo Hurle, Mathias Wolters, Mahmoud Abbas, Christoph A von Klot, Armin Leitenberger, Markus Riedl, Udo Nagele, Axel S Merseburger, Markus A Kuczyk, Marko Babjuk, Thomas R W Herrmann. En bloc resection of urothelium carcinoma of the bladder (EBRUC): a European multicenter study to compare safety, efficacy, and outcome of laser and electrical en bloc transurethral resection of bladder tumor. *World J Urol*. 2015 Dec;33(12):1937-43. doi: 10.1007/s00345-015-1568-6.

148. Maruniak NA, Takezawa K, Murphy WM. Accurate pathological staging of urothelial neoplasms requires better cystoscopic sampling. *J Urol* 2002;167:2404–7.

149. Mary K Samplaski, J Stephen Jones. Two centuries of cystoscopy: the development of imaging, instrumentation and synergistic technologies. *BJU Int*. 2009 Jan;103(2):154-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08244.

150. May, M., et al. Pathological upstaging detected in radical cystectomy procedures is associated with a significantly worse tumour-specific survival rate for

patients with clinical T1 urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 2011. 45: 251. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21388337>.

151. McCarthy JF. A new apparatus for endoscopic plastic surgery of the prostate, diathermia and excision of vesical growths. *J Urol*. 1931;26:695–697.

152. Messing, E.M., et al. Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence: SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 2018. 319: 1880. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29801011>.

153. Migliari, R., et al. Thulium Laser Endoscopic En Bloc Enucleation of Nonmuscle-Invasive Bladder Cancer. *J Endourol*, 2015. 29: 1258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26102556>.

154. Moschini, M., et al. Comparing long-term outcomes of primary and progressive carcinoma invading bladder muscle after radical cystectomy. *BJU Int*, 2016. 117: 604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25851271>.

155. Mostafid H. et al. Transurethral Resection of Bladder Tumour: The Neglected Procedure in the Technology Race in Bladder Cancer. *Eur Urol*. 2020 Jun;77(6):669-670. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.005. Epub 2020 Mar 17. PMID: 32192815.

156. Mowatt, G., et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis.

157. Muller, J., et al. Trends in the risk of second primary cancer among bladder cancer survivors: a population-based cohort of 10 047 patients. *BJU Int*, 2016. 118: 53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26469096>.

158. Naselli, A., et al. Role of Restaging Transurethral Resection for T1 Non-muscle invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 558. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753839>.

159. NCCN Guidelines. Version 3.2021.

160. Neuzillet Y, Methorst C, Schneider M et al (2014) Assessment of diagnostic gain with hexaminolevulinate (HAL) in the setting of newly diagnosed non-muscle-

invasive bladder cancer with positive results on urine cytology. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.04.005>.

161. Nitze M: Über intravesicale Operationen von Blasengeschwulsten. *Centr Chir* 1895;22:971.

162. Oddens, J.R., et al. One immediate postoperative instillation of chemotherapy in low risk Ta, T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol*, 2004. 46: 336. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15306104>.

163. Onishi T, Sekito S, Shibahara T, Uchida K, Sasaki T. The role of continuous saline bladder irrigation after transurethral resection in patients with high-grade non-muscle-invasive bladder cancer. *Scand J Urol*. 2018 Oct-Dec;52(5-6):385-388. doi: 10.1080/21681805.2018.1548502.

164. Oosterlinck, W., et al. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *JUrol*, 1993. 149: 749. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8455236>.

165. Orsola A, Werner L, de Torres I, Martin-Doyle W, Raventos CX, Lozano F, Mullane SA, Leow JJ, Barletta JA, Bellmunt J and Morote J (2015). Reexamining treatment of high-grade T1 bladder cancer according to depth of lamina propria invasion: a prospective trial of 200 patients. *BrJCancer* 112(3):468-474.

166. Ozer K, Horsanali MO, Gorgel SN, Ozbek E: Bladder injury secondary to obturator reflex is more common with plasmakinetic transurethral resection than monopolar transurethral resection of bladder cancer. *Cent European J Urol* 2015;68:284–288.

167. Palou, J., et al. Recurrence, progression and cancer-specific mortality according to stage at re-TUR in T1G3 bladder cancer patients treated with BCG: not as bad as previously thought. *WorldJUrol*, 2018. 36: 1621. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721611>.

168. Pan, J.S., et al. Inhibition of implantation of murine bladder tumor by thiotepa in cauterized bladder. *J Urol*, 1989. 142: 1589. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2511340>.

169. Panagoda PI, Vasdev N, Gowrie-Mohan S. Avoiding the Obturator Jerk during TURBT. *Curr Urol*. 2018 Oct;12(1):1-5. doi: 10.1159/000447223.

170. Paner GP, Brown JG, Lapetino S, et al. Diagnostic use of antibody to smoothelin in the recognition of muscularis propria in transurethral resection of urinary bladder tumour (TURBT) specimens. *Am J Surg Pathol* 2010;34:792-9. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181da7650>.

171. Paner, G.P., et al. Challenges in Pathologic Staging of Bladder Cancer: Proposals for Fresh Approaches of Assessing Pathologic Stage in Light of Recent Studies and Observations Pertaining to Bladder Histoanatomic Variances. *Adv Anat Pathol*, 2017. 24: 113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28398951>.

172. Pankaj N Maheshwari, Amandeep Manjeet Arora, Mahesh S Sane, Vivek Ganesh Jadhao. Safety, feasibility, and quality of holmium laser en-bloc resection of nonmuscle invasive bladder tumors - A single-center experience. *Indian J Urol*. Apr-Jun 2020;36(2):106-111. doi:10.4103/iju.IJU_348_19. Epub 2020 Apr 7.

173. Parmar M K, L S Freedman, T B Hargreave, D A Tolley. Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*. 1989 Aug;142(2 Pt 1):284-8. doi: 10.1016/s0022-5347(17)38731-1.

174. Patel D, Shah B, Patel BM (2004) Contribution of obturator nerve block in the transurethral resection of bladder tumors. *Indian J Anaesth* 48:47–49

175. Perlis, N., et al. Immediate post-transurethral resection of bladder tumor intravesical chemotherapy prevents non-muscle-invasive bladder cancer recurrences: an updated meta-analysis on 2548 patients and quality-of-evidence review. *EurUrol*, 2013. 64: 421. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23830475>.

176. Pode, D., et al. The mechanism of human bladder tumor implantation in an in vitro model. *J Urol*, 1986. 136: 482. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525861>.

177. Poletajew S, Krajewski W, Gajewska D, Sondka-Migdalska J, Borowik M, Buraczyński P, Dziegala M, Łykowski M, Przudzik M, Tukiendorf A, Woźniak R, Bar K, Jabłonowski Z, Roslan M, Słojewski M, Zdrojowy R, Radziszewski P, Dziobek K. Prediction of the risk of surgical complications in patients undergoing monopolar transurethral resection of bladder tumour - a prospective multicentre observational study. *Arch Med Sci*. 2019 Oct 7;16(4):863-870. doi: 10.5114/aoms.2019.88430.

178. Prout GR Jr, Wesley MN, Yancik R, Ries LA, Havlik RJ, Edwards BK. Age and comorbidity impact surgical therapy in older bladder carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 2005; 104: 1638–47.

179. Raja A, Malik K, Arunandhichelvan A, Kathiresan N, Ravishankar LS. Utility and Safety of Repeat Transurethral Resection of Bladder Tumor Performed at a Tertiary Center. *South Asian J Cancer*. 2020 Jun;9(2):86-89. doi: 10.1055/s-0040-1721213.

180. Ramaswamy Manikandan, Niall Lynch, Richard J Grills. Percutaneous peritoneal drainage for intraperitoneal bladder perforations during transurethral resection of bladder tumors *J Endourol*. 2003 Dec;17(10):945-7. doi: 10.1089/089277903772036343.

181. Raspollini MR, Montironi R, Mazzucchelli R, et al. pT1 high-grade bladder cancer: histologic criteria, pitfalls in the assessment of invasion, and substaging. *Virchows Arch* 2020; 477: 3–16.

182. Reggiani-Bonetti L, Di Gregorio C, Pedroni M, Domati F, Barresi V, Marcheselli L, et al. Incidence trend of malignant polyps through the data of a specialized colorectal cancer registry: clinical features and effect of screening. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:1294–301.

183. Richterstetter, M., et al. The value of extended transurethral resection of bladder tumour (TURBT) in the treatment of bladder cancer. *BJU Int*, 2012. 110: E76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313727>.

184. Rodri'guez JG, Monzo'n AJ, Alvarez RCG et al (2005) An Alternative technique to prevent of obturator nerve stimulation during lateral bladder tumors transurethral resection. *Actas Urol Esp* 29:445–447.

185. Rolevich, A.I., et al. Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 2017. 35: 745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27604374>.

186. Sangoi AR, Higgins JP, Rouse RV, et al. Immunohistochemical comparison of MUC1, CA125, and Her2Neu in invasive micropapillary carcinoma of the urinary tract and typical invasive urothelial carcinoma with retraction artifact. *Mod Pathol* 2009; 22: 660–667.

187. Schraml J, Silva JDC, Babjuk M. Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection. *Curr Opin Urol*. 2018 Nov;28(6):591-597. doi: 10.1097/MOU.0000000000000542.

188. Schrier, B.P., et al. Prognosis of muscle-invasive bladder cancer: difference between primary and progressive tumours and implications for therapy. *Eur Urol*, 2004. 45: 292. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036673>.

189. Seiji Naito, Ferran Algaba, Marko Babjuk, Richard T Bryan, Ying-Hao Sun, Luc Valiquette, Jean de la Rosette, CROES Narrow Band Imaging Global Study Group The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES). Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):506-15. doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.053.

190. Shah RB, Montgomery JS, Montie JE, Kunju LP. Variant (divergent) histologic differentiation in urothelial carcinoma is under-recognized in community practice: Impact of mandatory central pathology review at a large referral hospital. *Urol Oncol* 2013; 31: 1650–1655.

191. Shahrokh Shariat, Paolo Gontero, James W F Catto. How to Treat a Patient with T1 High-grade Disease and No Tumour on Repeat Transurethral Resection of the Bladder? *EurUrolOncol*. 2019 Sep 1;S2588-9311(19)30109-9. doi:10.1016/j.euo.2019.07.006.

192. Sievert KD, Amend B, Nagele U, Schilling D, Bedke J, Horstmann M, Hennenlotter J, Kruck S, Stenzl A (2009) Economic aspects of bladder cancer: what are the benefits and costs? *World J Urol* 27(3):295–300. doi:10.1007/s00345-009-0395-z.

193. Sinha SK, Abrams JH, Houle TT, Weller RS (2009) Ultrasound guided obturator nerve block: an intrafascial injection approach without nerve stimulation. *Reg Anesth Pain Med* 34(3):261–264.

194. So PC (2004) Two case reports of obturator nerve block for transurethral resection of bladder tumor. *Hong Kong Med J* 10:57–59.

195. Soloway, M.S., et al. Urothelial susceptibility to tumor cell implantation: influence of cauterization. *Cancer*, 1980. 46: 1158. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7214299>.

196. Soukup, V., et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *EurUrol*, 2017. 72: 801. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28457661>.

197. Stern M. A new cystoscopic instrument employing a cutting current capable of operation in a water medium. Read before the New York Academy of Medicine, January 20, 1926.

198. Sugihara, T., et al. Comparison of Perioperative Outcomes including Severe Bladder Injury between Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumors: A Population Based Comparison. *J Urol*, 2014. 192: 1355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24893311>.

199. Sureka SK, Agarwal V, Agnihotri S, Kapoor R, Srivastava A, Mandhani A. Is en-bloc transurethral resection of bladder tumor for non-muscle invasive bladder carcinoma better than conventional technique in terms of recurrence and progression? A prospective study. *Indian J Urol* 2014;30:144–9.

200. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S, Lee R, Kim SP, Stenzl A, Lotan Y (2014) The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *Eur Urol*. doi:10.1016/j.eururo.2014.01.006.

201. Sylvester, R.J., et al. 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. 171: 2186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126782>.

202. Sylvester, R.J., et al. European Association of Urology (EAU) Prognostic Factor Risk Groups for Non-muscle-invasive Bladder Cancer (NMIBC) Incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 Classification Systems for Grade: An Update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *EurUrol*, 2021. 79: 480.

203. Sylvester, R.J., et al. Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 2016. 69: 231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26091833>.

204. Tatlisen A, Sofikerim M (2007) Obturator nerve block and ransurethral surgery for bladder cancer. *Minerva Urol Nefrol* 59:137–141. Teichman JM (2002). Laser lithotripsy. *Curr Opin Urol* 12(4):305–309.

205. Teichmann HO, Herrmann TR, Bach T (2007) Technical aspects of lasers in urology. *WorldJUrol* 25(3):221–225. doi:10.1007/s00345-007-0184-5.

206. Teoh JY, MacLennan S, Chan VW, Miki J, Lee HY, Chiong E, Lee LS, Wei Y, Yuan Y, Yu CP, Chow WK, Poon DM, Chan R, Lai F, Ng CF, Breda A, Kramer MW, Malavaud B, Mostafid H, Herrmann T, Babjuk M. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. *Eur Urol*. 2020 Oct;78(4):546-569. doi: 10.1016/j.eururo.2020.04.059.

207. Teoh, J.Y., et al. Comparison of Detrusor Muscle Sampling Rate in Monopolar and Bipolar Transurethral Resection of Bladder Tumor: A Randomized Trial. *Ann Surg Oncol*, 2017. 24: 1428. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27882470>.

208. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn., G.M. Brierley JD, Wittekind C, Eds. 2017, Wiley-Blackwell and UICC: New York, USA.

209. Traxer O, Pasqui F, Gattegno B, et al. Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU Int.* 2004;94:492–496.

210. Truong M, Liang L, Kukreja J, O'Brien J, Jean-Gilles J, Messing E. Cautery artifact understages urothelial cancer at initial transurethral resection of large bladder tumours. *Can Urol Assoc J.* 2017 May;11(5):E203-E206. doi: 10.5489/cuaj.4172.

211. Turker, P., et al. Upstaging of urothelial cancer at the time of radical cystectomy: factors associated with upstaging and its effect on outcome. *BJU Int*, 2012. 110: 804. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22321341>.

212. van Rhijn, B.W.G., et al. Prognostic Value of the WHO1973 and WHO2004/2016 Classification Systems for Grade in Primary Ta/T1 Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A Multicenter European Association of Urology Non–muscle-invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Study. *European Urology Oncology*, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33423944>.

213. Venkatramani V, Panda A, Manojkumar R, et al. Monopolar versus bipolar transurethral resection of bladder tumors: a single center, parallel arm, randomized, controlled trial. *J Urol.* 2014;191:1703. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.004>.

214. Vögeli TA, Grimm M-O, Simon X, Ackermann R: Prospective study to assess repeat transurethral resection in superficial bladder cancer. *Urologe A* 2002;41:470–474.

215. Wang DS, Bird VG, Leonard VY, et al. Use of bipolar energy for transurethral resection of bladder tumours: Pathologic considerations. *J Endourol* 2004;18:578-82. <https://doi.org/10.1089/end.2004.18.578>.

216. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell Walsh. *Urology*. Eleventh edition. Elsevier; 2016. p. 2242–53.

217. Wenhao Zhou, Wei Wang, Wenbo Wu, Tingmang Yan, Guofang Du, Haitao Liu. Can a second resection be avoided after initial thulium laser endoscopic en bloc

resection for non-muscle invasive bladder cancer? A retrospective single-center study of 251 patients.

218. Woo Jong Choi, Baek S, Joo E-Y, et al. Comparison of the effect of spinal anesthesia and general anesthesia on 5-year tumor recurrence rates after transurethral resection of bladder tumors. *Oncotarget* 2017; 8:87667–87674.

219. Wu YP, Lin TT, Chen SH, Xu N, Wei Y, Huang JB, Sun XL, Zheng QS, Xue XY, Li XD. Comparison of the efficacy and feasibility of en bloc transurethral resection of bladder tumor versus conventional transurethral resection of bladder tumor: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Nov;95(45):e5372. doi: 10.1097/MD.0000000000005372.

220. www.nmibc.net.

221. https://www.eortc.be/tools/bladdercalculator/download_disclaimer.htm.

222. Xia SJ, Zhang YN, Lu J, Sun XW, Zhang J, Zhu YY, Li WG (2005) Thulium laser resection of prostate-tangerine technique in treatment of benign prostate hyperplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 85(45):3225–3228.

223. Xie K, Cao D, Wei Q, Ren Z, Li J, Li Y, Fu M. Bipolar versus monopolar transurethral resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol*. 2021 Apr;39(4):1177-1186. doi: 10.1007/s00345-020-03271-3.

224. Xishuang S, Deyong Y, Xiangyu C, et al. Comparing the safety and efficiency of conventional monopolar, plasmakinetic and holmium laser transurethral resection of primary non-muscle invasive bladder cancer. *J Endourol*. 2010;24:69–73.

225. Xu H, Ma J, Chen Z, et al. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection with 1.9 micron Vela laser for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Urology* 2018;113:246–50.

226. Yamauchi M, Sato Y (2008) Ultrasound-guided obturator nerve block. *Masui* 57(5):588–595.

227. Yang H, Lin J, Gao P, He Z, Kuang X, Li X, Fu H, Du D. Is the En Bloc Transurethral Resection More Effective than Conventional Transurethral Resection for

Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int.* 2020;104(5-6):402-409. doi: 10.1159/000503734.

228. Ye, Z., et al. A comparison of NBI and WLI cystoscopy in detecting non-muscle-invasive bladder cancer: A prospective, randomized and multi-center study. *Sci Rep*, 2015. 5: 10905. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26046790>.

229. Yıldırım I, Basal S, Irkilata HC (2009) Safe resection of bladder tumors with plasma kinetic energy. *Int J Hematol Oncol* 19:232–236.

230. Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y, Yoshio T, Ishiyama A, Hirasawa T, et al. A suitable marking method to achieve lateral margin negative in endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endosc Int Open* 2019; 7:E274–81.

231. Zapala P, Dybowski B, Poletajew S, Bialek Ł, Niewczas A, Radziszewski P. Clinical rationale and safety of restaging transurethral resection in indication-stratified patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *WorldJSurgOncol.* 2018 Jan 15;16(1):6. doi: 10.1186/s12957-018-1310-0.

232. Zhang D, Yao L, Yu S, Cheng Y, Jiang J, Ma Q, Yan Z. Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020 Jan 4; 18(1):4. doi: 10.1186/s12957-019-1776-4.

233. Zhang K, Xing J, Li W, Wu Z, Chen B, Bai D. A novel transurethral resection technique for superficial bladder tumor: retrograde en bloc resection. *World J Surg Oncol.* 2017; 15(1):125 <https://doi.org/10.1186/s12957-017-1192-6>.

234. Zhang X, Feng C, Zhu W, et al. Two micrometer continuous-wave thulium laser treating primary non-muscle-invasive bladder cancer: is it feasible? A randomized prospective study. *Photomed Laser Surg.* 2015; 33(10):517–23 <https://doi.org/10.1089/pho.2015.3913>.

235. Zhang Z, Zeng S, Zhao J, Lu X, Xu W, Ma C, Wang Y, Chen X, Jia G, Zhou T, Sun Y, Xu C. A Pilot Study of Vela Laser for En Bloc Resection of Papillary Bladder Cancer. *ClinGenitourinCancer.* 2017 Jun;15(3):e311-e314. doi:10.1016/j.clgc.2016.06.004.

236. Zheng, C., et al. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and metaanalysis. *BJUm Int*, 2012. 110:E680. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22985502>.

237. Zhong C, Guo S, Tang Y, Xia S. Clinical observation on 2 micron laser for non-muscle-invasive bladder tumor treatment: single-center experience. *World J Urol*. 2010;28(2):157–61 <https://doi.org/10.1007/s00345-010-0532-8>.

238. Zhou, Z., et al. Meta-analysis of efficacy and safety of continuous saline bladder irrigation compared with intravesical chemotherapy after transurethral resection of bladder tumors. *World JUrol*, 2019. 37: 1075. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612154>.

239. Zhu Y, Jiang X, Zhang J, Chen W, Shi B, Xu Z. Safety and efficacy of holmium laser resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer versus transurethral electroresection: Single-center experience. *Urology* 2008; 72:608-12.

240. Zurkirchen MA, Sulser T, Gaspert A, Hauri D. Second transurethral resection of superficial transitional cell carcinoma of the bladder: a must even for experienced urologists. *Urol Int* 2004; 72 : 97 – 102.