

Неинвазивная диагностика рака мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (слепое статистическое исследование)

О.С. Стрельцова¹, Н.Д. Гладкова², Е.Б. Киселева², М.М. Карабут², Е.А. Тарарова¹,
К.Э. Юнусова³, В.Н. Крупин¹, Е.В. Загайнова²

¹Кафедра урологии НижГМА; ²НИИ прикладной и фундаментальной медицины НижГМА;

³кафедра патологической анатомии НижГМА, Нижний Новгород

Контакты: Ольга Сергеевна Стрельцова strelzova_uro@mail.ru

Оценена возможность кросс-поляризационной (КП) оптической когерентной томографии (ОКТ) в выявлении раннего рака мочевого пузыря (РМП), выполнено сравнение ее с традиционной ОКТ в рамках клинических слепых (закрытых) статистических исследований. Исследованы данные 116 пациентов с локальными неэкзофитными («плоскими») патологическими процессами мочевого пузыря, получено и проанализировано 360 КП ОКТ-изображений. В работе использован КП оптический когерентный томограф «ОКТ 1300-У». КП ОКТ показала высокую чувствительность (94%) и специфичность (84%) в идентификации неэкзофитных подозрительных зон в мочевом пузыре.

Ключевые слова: кросс-поляризационная оптическая когерентная томография, рак мочевого пузыря, диагностика

Noninvasive diagnosis of bladder cancer by cross-polarization optical coherence tomography: a blind statistical study

O.S. Streltsova¹, N.D. Gladkova², E.B. Kiseleva², M.M. Karabut², E.A. Tararova¹, K.E. Yunusova³, V.N. Krupin¹, E.V. Zagainova²

¹Department of Urology, Nizhny Novgorod State Medical Academy; ²Research Institute of Applied and Fundamental Medicine, Nizhny Novgorod State Medical Academy; ³Department of Pathoanatomy, Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

Whether cross-polarization (CP) optical coherence tomography (OCT) could be used to detect early bladder cancer was ascertained; it was compared with traditional OCT within the framework of blind (closed) clinical statistical studies. One hundred and sixteen patients with local nonexophytic (flat) pathological processes of the bladder were examined; 360 CP OCT images were obtained and analyzed. The study used an OCT 1300-U CP optical coherence tomographer. CP OCT showed a high (94%) sensitivity and a high (84%) specificity in the identification of suspected nonexophytic areas in the urinary bladder.

Key words: cross-polarization optical coherence tomography, bladder cancer, diagnosis

Введение

Рак мочевого пузыря (РМП) — это полифокальная болезнь, которая может проходить различные стадии своего развития — от предраковых изменений с наличием атипии и дисплазии до выраженного инвазивного процесса [1]. Первичная профилактика и раннее выявление этих изменений в мочевом пузыре (МП) — первоочередная задача любого практикующего уролога [2–4]. Определяющими факторами применения того или иного метода диагностики считаются статистические показатели эффективности. Диагностические возможности методов в медицинской практике традиционно характеризуются основополагающими понятиями: «специфичность» — доля пациентов без заболевания, которые точно идентифицированы данным тестом/методом, и «чувствительность» — доля пациентов с заболеванием, которые точно диагностированы тестом/методом [5]. Современный арсенал средств выявления РМП представлен широко — от скрининговых методов, к которым относят определение различных специфических маркеров опухоли, до

методов высокоразрешающей структурной диагностики, таких как высокочастотный ультразвук. Однако чувствительность и специфичность указанных методов остается не всегда достаточной. Специфичность некоторых маркеров варьирует от 60 до 95% (в зависимости от типа биомаркера), а чувствительность — от 44 до 47% [6], причем чувствительность метода возрастает с увеличением злокачественности опухоли [7]. Флюоресцентная цистоскопия имеет достаточно высокие показатели для диагностики опухолей МП. При оценке результатов биопсийного материала, по данным M. Kriegmaier, ее чувствительность составила 95%, а специфичность — 68,5% [8]. Однако доля ложноположительных результатов при данном методе исследования высока (до 44%) и связана с воспалительными изменениями, наличием гиперплазии уротелия или плоскоклеточной метаплазии с ороговением [9], вследствие чего требуется выполнение биопсии из каждой люминесцентной зоны. Сочетание фотодинамической диагностики с локальной флюоресцентной спектроскопией позволило авторам повысить специ-

фичность исследования до 85% [10].

Благодаря развитию новых технологий методы неинвазивной диагностики поражений МП занимают все более значимое место, поскольку выполняются в режиме реального времени и безвредны для больного. В последнее десятилетие из методов диагностики поверхностного РМП признание клиницистов получила оптическая когерентная томография (ОКТ). Это прижизненный безбиопсийный высокоразрешающий метод диагностики в урологии [11–13], позволяющий интерпретировать доброкачественные и злокачественные процессы в ходе цистоскопии. Как было изложено ранее, метод кросс-поляризационной (КП) ОКТ позволяет преодолеть диагностические ограничения стандартной ОКТ, так как кроме характеристики рассеивающих свойств ткани предоставляет информацию об измененном в ходе неоплазии коллагене, лишенном деполяризационных свойств.

Цель исследования — сравнительная оценка диагностической эффективности КП и традиционной ОКТ по выявлению РМП на ранней стадии, проведенная в рамках слепого статистического исследования.

Материал и методы

По протоколу слепого статистического исследования обследовано 116 пациентов, получавших лечение в урологической клинике на базе областной клинической больницы (Нижний Новгород) в период 2006–2009 гг. с локальными неэкзофитными («плоскими») патологическими процессами МП. Показанием к цистоскопическому, гистологическому исследованиям и КП ОКТ у всех пациентов были симптомы хронического цистита и подозрение на РМП. Проанализировано 360 КП ОКТ-изображений, полученных у этих больных. Под плоской подозрительной зоной мы понимали изменения, имеющие следующие локальные цистоскопические признаки: возвышение участка над слизистой, неровность поверхности (мелковорсинчатый рост), гиперемия, расширенные сосуды, тусклая поверхность.

Пациенты подписывали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Каждая область интереса сканировалась несколько раз до получения повторяемого КП ОКТ-изображения, затем из нее бралась биопсия для установления морфологического диагноза.

В работе использован КП оптический когерентный томограф «ОКТ 1300-У», оснащенный торцевым эндоскопическим зондом, наружный диаметр которого составляет 2,7 мм [14]. Характеристики устройства были представлены в нашей предыдущей публикации [15].

У 100 из 116 пациентов диагностирован хронический цистит (доброкачественное состояние), отмечалось диффузное поражение МП, на фоне которого выявлялась локальная плоская подозрительная в отношении неоплазии зона. Пациенты были разделены на 7 групп в зависимости от особенностей цистита: с преобладанием экссу-

ративных ($n=13$), железистых метапластических ($n=16$), плоскоклеточных метапластических ($n=16$), пролиферативных процессов в МП ($n=29$), цистит с атрофией уротелия ($n=10$), эрозивно-язвенный цистит ($n=7$) и цистит с явлениями фиброза (рубца) в стенке МП ($n=8$). У 16 из 116 пациентов диагностирована малигнизированная «плоская подозрительная зона», в которой морфологически обнаружены признаки тяжелой дисплазии, рака *in situ* ($n=10$) или рак с инвазией в подслизистый слой ($n=6$). Биопсийный материал для гистологического исследования окрашивался гематоксилин-эозином и пикросириусом красным. Приготовление и оценка гистологических препаратов были описаны ранее [15].

Исследования носили накопительный характер, были поставлены следующие задачи: на основе большого количества КП ОКТ-изображений доброкачественных и злокачественных патологических состояний выделить присущие им признаки, с последующим ретроспективным анализом накопленного материала по проверке «работы» этих признаков и определением основных статистических показателей нового метода диагностики — КП ОКТ. Распознавание КП ОКТ-изображений по сформулированным признакам проводилось методом слепого (закрытого) статистического анализа 7 респондентами. В тестах участвовали врачи, знакомые с методикой КП ОКТ-исследования и принципами интерпретации КП ОКТ-изображений. Одной из задач исследования было сравнение диагностических возможностей традиционной ОКТ и КП ОКТ, поэтому тест состоял из 2 независимых фаз — оценки 1 традиционного ОКТ-изображения и оценки 2 КП ОКТ-изображений (в прямой и ортогональной поляризациях) по предлагаемым критериям. Оценка диагностической эффективности КП ОКТ и традиционной ОКТ также проводилась независимо.

В работе использованы традиционные методы статистического анализа с определением чувствительности, специфичности, предсказательной ценности положительного теста, предсказательной ценности отрицательного теста, диагностической точности и индекса каппа. Значение каппа от 0,6 до 0,8 расценивали как признак «хорошего» согласия, а от 0,8 до 1,0 — как «очень хорошего» [15]. Статистическая обработка материала выполнена в программе MedCalc (версия 7.3.).

Результаты и обсуждение

Анализ 5290 КП ОКТ-изображений доброкачественных и злокачественных патологических состояний МП [15] позволил нам выделить присущие им признаки.

КП ОКТ-признаки доброкачественных процессов МП

В прямой поляризации: слоистая организация ОКТ-изображений с продольной (горизонтальной) упорядоченностью подуротелиальных структур и контрастными слоями, где интенсивность сигнала первого (верхнего) слоя меньше, чем второго.

В ортогональной поляризации: наличие равномерно-го сигнала без очагов ослабления, который может иметь структуру контрастных тканевых слоев и продольную (горизонтальную) упорядоченность.

КП ОКТ-признаки злокачественных процессов МП

В прямой поляризации: отсутствие (или слабое проявление) слоистой организации ОКТ-изображений без горизонтальной упорядоченности подуротелиальных структур. Если слои прослеживаются, то интенсивность сигнала первого слоя приближается к интенсивности сигнала второго слоя; сигнал при этом неравномерный.

В ортогональной поляризации: сигнал отсутствует, а если и присутствует, то слабый, с очаговым исчезновением структур; возможна вертикальная ориентация участков с сигналом.

Наше внимание было сфокусировано на оценке диагностической ценности КП ОКТ в идентификации неэкзофитных («плоских») подозрительных зон и сравнении ее с традиционной ОКТ.

В табл. 1–3 содержатся статистические параметры и общие результаты тестов по «слепому» распознаванию КП ОКТ-изображений и ОКТ-изображений «плоских» образований МП.

Результаты «слепых» тестов по оценке КП ОКТ-изображений и традиционных ОКТ-изображений показали, что различные виды доброкачественных состояний МП распознавались с различной эффективностью. В одних случаях КП ОКТ надежно верифицирует доброкачественные изменения как доброкачественные (истинно отрицательные случаи), в других — процент ложноположительных результатов достаточно высок. В распознавании КП ОКТ-изображений двух состояний — хронического цистита с преобладанием экссудативных процессов и цистита с выраженным фиброзом — респондентами не было сделано ошибок, так как эти состояния во всех случаях имели слоистые контрастные изображения, как в прямой, так и в ортогональной поляризациях (рис. 1 и 2).

В распознавании большинства КП ОКТ-изображений доброкачественных процессов (хронического цистита вне обострения, хронического цистита с атрофией уротелия, с железистой и плоскоклеточной метаплазией) доля ошибочных распознаваний не превысила 20%. Ложноположительные случаи чаще наблюдались в зоне вокруг опухоли, где выявлялась интенсивная клеточная инфильтрация (рис. 3б), которая приводила к дезорганизации коллагена стромы протеолитическими фер-

Таблица 1. Статистические параметры теста по «слепому» распознаванию КП ОКТ-изображений и ОКТ-изображений «плоских» образований МП

Число респондентов (n = 7)	Тест – 2 КП ОКТ-изображения				Тест – 1 ОКТ-изображение			
	TN	TP	FP	FN	TN	TP	FP	FN
Общее количество определений								
812	588	105	112	7	490	91	210	21

Примечание. TN — истинно отрицательный случай; TP — истинно положительный случай; FP — ложноположительный случай; FN — ложноотрицательный случай.

Таблица 2. Ошибки в распознавании состояний МП методом КП ОКТ

Диагноз	Количество зон	Ошибки в распознавании, %
Локальные изменения («плоские подозрительные зоны») на фоне диффузных патологических процессов — доброкачественные процессы	100	16
• хронический цистит с гиперпластическими и железистыми метапластическими процессами в уротелии (гнезда Брунна, железистый цистит, гиперплазия уротелия)	16	18,7
• хронический цистит с плоскоклеточной метаплазией	16	18,7
• хронический цистит с обострением, развитием серозного экссудативного воспаления	13	0
• хронический цистит вне обострения	29	20,7
• хронический цистит с атрофией уротелия	10	10
• хронический цистит с выраженным фиброзом слизистого и подслизистого слоев	9	0
• эрозивно-язвенный цистит	7	42,8
Локальные плоские изменения («плоская подозрительная зона») — злокачественные процессы	16	6,2
• дисплазия уротелия, рак <i>in situ</i>	10	10
• рак (с визуально плоского участка) с инвазией в подслизистый слой	6	0

Таблица 3. Результаты тестов по распознаванию ОКТ-изображений РМП

Статистический параметр	Тест КП ОКТ, % n = 114	Тест ОКТ, % n = 114
Чувствительность	93,7	81,2*
Специфичность	84,0	70,0*
Диагностическая точность	85,3	71,5*
ПцПТ	48,3	30,2*
ПцОТ	98,8	95,8
Каппа-фактор	0,843	0,685

Примечание. Здесь и в табл. 4: ПцПТ — предсказательная ценность положительного теста, ПцОТ — предсказательная ценность отрицательного теста; *достоверность различий между результатами тестов $p \leq 0,001$.

ментами, что обеспечивало отсутствие сигнала в ортогональной поляризации КП ОКТ-изображений (рис. 3в) и слабый контраст слоев в прямой поляризации (рис. 3а).

Почти в половине случаев (42,8%) эрозивно-язвенного цистита КП ОКТ-изображения распознавались как злокачественные состояния (рис. 4б, в), однако наличие сигнала в ортогональной поляризации (рис. 4а) позволило в 57,2% случаев дифференцировать эти процессы от изъязвленного рака, что было практически невозможно при использовании традиционной ОКТ, где ошибка распознавания составила 92% случаев.

Низкие показатели предсказательной ценности положительного теста при оценке как КП ОКТ (48,3%), так и традиционной ОКТ (30,2%) подчеркивают некоторую неоднородность выборки и связаны не столько с результатами распознавания изображений, сколько с явным преобладанием в анализируемой выборке «доброкачественных» подозрительных зон ($n=100$) над «злокачественными» ($n=16$). В клинической урологической

практике относительно редко встречаются случаи плоских малигнизированных участков слизистой оболочки. Это еще раз подтвердили наши исследования — за 3 года работы в рамках протокола «плоские» стелющиеся злокачественные неоплазии были обнаружены только у 16 пациентов.

Высокие показатели предсказательной ценности отрицательного теста при оценке как КП ОКТ (98,8%), так и традиционной ОКТ (95,8%) указывают на малую вероятность ложноотрицательного случая, т. е. возможность пропустить неоплазию при использовании ОКТ и выработанных критериев оценки изображений.

Высокий уровень индекса каппа (0,68–0,82) указывает на адекватность сформулированных критериев [16], что обеспечивает «очень хорошее согласие» специалистов в распознавании изображений, причем согласованность возрастает (0,82 против 0,68) при добавлении изображений в ортогональной поляризации.

КП ОКТ имеет высокие общие диагностические показатели в определении раннего рака: чувствительность метода составила 93,7%; специфичность — 84%; диагностическая точность — 85,3%. КП ОКТ имеет достоверно более высокие диагностические показатели в определении ранней малигнизации ($p \leq 0,01$), чем традиционная ОКТ. Это связано с тем, что в использованных критериях распознавания присутствуют ключевые признаки, которые базируются на оценке ортогонального изображения: «сигнал отсутствует, а если и присутствует, то слабый с очаговым исчезновением; возможна вертикальная ориентация участков с сигналом».

Высокая диагностическая эффективность КП ОКТ в диагностике ранней неоплазии МП связана со способностью метода демонстрировать не только состояния доброкачественного и малигнизированного эпителия, но и реакцию соединительнотканной стромы на процессы, происходящие в эпителии. Наибольшую долю в нашей выборке больных с патологией МП составляют паци-

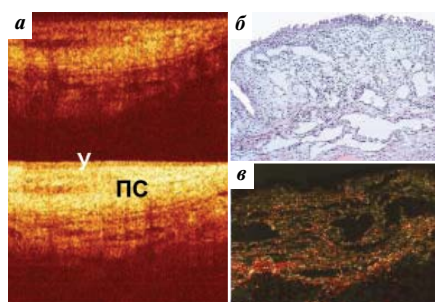


Рис. 1. Хронический цистит с обострением, развитием серозного экссудативного воспаления. ОКТ-изображение (а) в прямой (внизу) и в ортогональной поляризации (вверху) (У — уротелий, ПС — подслизистый слой); гистологический препарат, окраска гематоксилин-эозином (б); размер кадра — 2,5×1,7 мм, об.×10, ок.×10; гистологический препарат, окраска пикросирусом красным в поляризационном свете (в), размер кадра — 1,7×1,0 мм

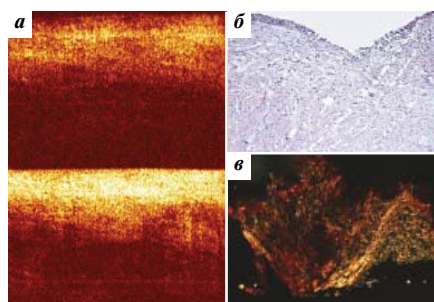


Рис. 2. Хронический цистит с очагом фиброза (послеоперационный рубец). ОКТ-изображение (а) в прямой (внизу) и в ортогональной поляризации (вверху); гистологический препарат, окраска гематоксилин-эозином (б), размер кадра — 2,5×1,7 мм, об.×10, ок.×10; гистологический препарат, окраска пикросирусом красным в поляризационном свете (в), размер кадра — 1,7×1,0 мм

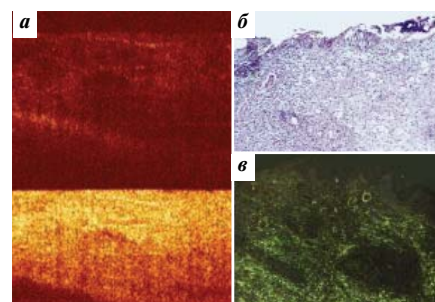


Рис. 3. Исследование фрагмента слизистой оболочки из зоны 2,5 см от опухоли. Хронический цистит — обострение, с развитием серозного воспаления. КП ОКТ-изображение (а); гистологический препарат, окраска гематоксилин-эозином (б), размер кадра — 2,5×1,7 мм, об.×10, ок.×10; гистологический препарат, окраска пикросирусом красным в поляризационном свете (в), размер кадра — 1,7×1,0 мм

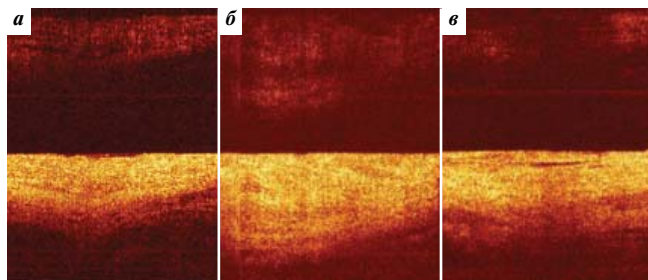


Рис. 4. Варианты КП ОКТ-изображений язвенного цистита: а – истинно отрицательный (TN) случай; б, в – ложноположительный (FP) случай

енты с хроническими циститами, основные феномены при которых связаны с соединительнотканной стромой, хорошо отражаемой в ортогональной поляризации КП ОКТ-изображений. Даже обильные лимфоидные инфильтраты не влияют на горизонтальную ориентацию волокон стромы МП и лишь незначительно уменьшают интенсивность сигнала. Именно поэтому большинство доброкачественных изображений остаются слоистыми.

Предыдущие исследования нашей группы продемонстрировали высокие диагностические возможности традиционной ОКТ в выявлении раннего рака в плоских подозрительных зонах МП (табл. 4, колонка 3) [12]. Однако при сравнении выборок, которые были использованы нашей группой в «слепом» тесте 2008 г. (Е.В. Загайнова и соавт., 2008, материал 2000–2005 гг.) и в настоящем исследовании (О.С. Стрельцова и соавт., 2010, материал 2006–2009 гг.) (табл. 5), можно заметить, что в ходе предыдущего исследования не рассматривались такие состояния, как плоскоклеточная метаплазия МП и эрозивно-язвенный цистит, поскольку вероятность диагностики с помощью традиционной ОКТ была минимальна.

Нами проведен сравнительный анализ результатов настоящего исследования (табл. 4, колонка 1) и единственного статистического ОКТ-исследования в области урологии, проведенного М. Sachs et al. в 2008 г. (табл. 4, колонка 4) [13]. Исследования различались по ряду параметров. Главное отличие состояло в особен-

ностях ОКТ-устройств: мы использовали КП ОКТ, а М. Sachs et al. – традиционную. Кроме численности, различались и группы больных. Мы рассматривали возможности КП ОКТ в диагностике таких доброкачественных состояний, которые сопровождаются глубокими структурными изменениями стенки МП (к примеру, язвенный цистит), в то время как в немецких исследованиях подобные больные в группу с доброкачественными образованиями не были включены. Мы также проанализировали возможности КП ОКТ в диагностике только «плоских» подозрительных зон, в то время как практически половину случаев в исследовании М.Д. Sachs et al. составили больные с массивным инвазивным раком, цистоскопическая диагностика которых не вызывает серьезных трудностей.

По данным обоих исследований, диагностическая ценность ОКТ в выявлении неоплазии МП высока и сопоставима. Но учитывая тот факт, что по сравнению с нашим исследованием М.Д. Sachs et al. продемонстрировали схожие результаты эффективности с учетом тяжелых экзофитных форм рака (включающих не только ранний рак), можно утверждать, что КП ОКТ повышает диагностическую эффективность традиционной ОКТ, а опыт многоцентровых исследований позволяет заявить о перспективности ОКТ в диагностике РМП.

Заключение

Результаты исследования показали следующее.

1. Выработанные критерии позволяют точно определить характер КП ОКТ-изменений в прямой и ортогональной поляризации из визуально плоских участков при дисплазии уротелия, раке *in situ* и раке с инвазией в подслизистый слой.

2. КП ОКТ показала высокую чувствительность (94%) и специфичность (84%) в идентификации неэкзофитных подозрительных зон в МП.

3. Доброкачественные состояния при использовании неинвазивной КП ОКТ правильно распознаются в 84% случаев, что в клинической практике позволяет сократить число необоснованных биопсий.

Таблица 4. Сравнительные результаты тестов по распознаванию ОКТ-изображений РМП, полученные различными группами исследователей

Статистический параметр	Тест КП ОКТ*, % (n = 114)	Тест ОКТ*, % (n = 114)	Тест ОКТ**, % (n = 116)	Тест ОКТ ***, % (n = 718)
Чувствительность	93,7	81,2	82,0	90,0
Специфичность	84,0	70,0	85,0	86,0
Диагностическая точность	85,3	71,5	85,0	87,5
ПцПТ	48,3	30,2	49,1	79,0
ПцОТ	98,8	95,8	96,5	93,8
Каппа-фактор	0,843	0,685	0,556	—

*О.С. Стрельцова и соавт., 2010; **Е.В. Загайнова и соавт., 2008; ***М. Sachs et al., 2008.

Таблица 5. Ошибки в распознавании состояний МП методом ОКТ в исследованиях российской группы

Диагноз	Тест 2008 г., материалы 2000–2005 гг. (n = 114)	Число ошибок, %	Тест 2009 г., материалы 2006–2009 гг. (n = 116)	Число ошибок, %
Хронический цистит с обострением, развитием серозного экссудативного воспаления	28	4	13	0
Хронический цистит с атрофией уротелия	21	14	10	10
Хронический цистит вне обострения (со слабо или умеренно выраженным пролиферативным воспалением)	10	15	29	20,7
Хронический цистит с гиперплазией уротелия	17	12	—	—
Хронический цистит с гнездами Брунна	15	26	—	—
Кистозный цистит	6	33	16	18,7
Хронический цистит с дисплазией II уротелия	5	30	—	—
Хронический цистит с плоскоклеточной метаплазией	—	—	16	18,7
Эрозивно-язвенный цистит	—	—	7	42,8
Рак <i>in situ</i>	10	15	10	10
Рак инвазивный	2	0	6	0

Таким образом, КП ОКТ может стать верифицирующим методом для оценки неэкзофитных подозрительных зон в МП, которые не могут быть идентифициро-

ваны при помощи цистоскопии и традиционной ОКТ, использование этого метода снизит процент выполнения неприцельных биопсий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мартов А.Г., Гушин Б.Л., Гнатюк А.П. и др. Ранняя повторная цистоскопия и биопсия в диагностике и лечении поверхностного рака мочевого пузыря. Урология 2004;3:54–8.
2. Говоров А.В. Отчет о 6-м Конгрессе Европейского общества онкоурологов. Онкоурология 2009;2:85–6.
3. Переверзев А.С. Этюды клинической онкоурологии. Харьков: Внешпромсервис, 2006.
4. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Эпидемиология и биология рака мочевого пузыря. В кн.: Практическая онкология: избранные лекции. Под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008;93–9.
5. Банержи А. Медицинская статистика понятным языком: вводный курс (пер. с англ.). Под ред. В.П. Леонова. М.: Практическая медицина, 2007.
6. Ramakumar S., Bhuiyan J., Besse J.A. et al. Comparison of screening methods in the detection of bladder cancer. J Urol 1999;161(2):388–94.
7. Sarosdy M.F., White R.W., Soloway M.S.,

- et al. Results of a multicenter trial using the BTA test to monitor for and diagnose recurrent bladder cancer. J Urol 1995;154(2):379–84.
8. Kriegmair M., Baumgartner R., Kuchel R. et al. Detection of early bladder cancer by 5-aminolevulinic acid induced porphyrin fluorescence. J Urol 1996;(155):105–10.
9. Baumgartner R., Wagner S., Zaak D., Knuchel-Klarke R. Fluorescence diagnosis of bladder tumor by use of 5-aminolevulinic acid: fundamental and results. Tuttingen, Germany: Endo-Press, 1991.
10. Русаков И.Г., Соколов В.В., Булгакова Н.Н. и др. Фотодинамическая диагностика и флуоресцентная спектроскопия при поверхностном раке мочевого пузыря. Онкоурология 2009;4:41–6.
11. Руководство по оптической когерентной томографии. Под ред. Н.Д. Гладковой, Н.Д. Шаховой, А.М. Сергеева. М.: Физматлит, Медкнига, 2007.
12. Загайнова Е.В., Гладкова Н.Д., Стрельцова О.С., Фельдштейн Ф.И. Эндо-

- скопическая оптическая когерентная томография в диагностике раннего рака мочевого пузыря. Онкоурология 2008;3:32–45.
13. Sachs M., Heinau M., Koenig F. et al. Optical coherence tomography (OCT) for the diagnosis of urothelial bladder cancer: sensitivity and specificity compared to white light cystoscopy. J Urol 2008;179(4):581.
14. Gelikonov V.M., Gelikonov G.V. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. Laser Phys Lett 2006;3(9):445–51.
15. Стрельцова О.С., Гладкова Н.Д., Киселева Е.Б., Карабут М.М., Тарарова Е.А., Юнусова К.Э., Крупин В.Н., Загайнова Е.В. Неинвазивная диагностика рака мочевого пузыря методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии: клинические результаты. Онкоурология 2010;(3):25–32.
16. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина, 1998.

Работа поддержана Государственным контрактом Российской Федерации № 02.522.11.2002, грантом № 08-02-01152 Российского фонда фундаментальных исследований.