

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA” BUCUREȘTI**

**FACULTATEA DE MEDICINĂ**



**REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT**

**LASERUL HOLMIUM ÎN TRATAMENTUL LITIAZEI**

**CALICEALE INFERIOARE**

**Conducător Științific: PROF. UNIV. DR. VIOREL JINGA**

**Doctorand: DR. MIHAI DUMITRACHE**

**București 2019**

## Cuprins

<b>I.</b>	<b>Partea Generală .....</b>	<b>4</b>
	<b>1. Introducere .....</b>	<b>4</b>
	<b>2. Noțiuni de Anatomie Relevante .....</b>	<b>7</b>
	<b>2.1 Anatomia Rinichiului .....</b>	<b>7</b>
	<b>2.2 Anomalii Renale .....</b>	<b>10</b>
	<b>3. Noțiuni de Litiază .....</b>	<b>12</b>
	<b>4. Noțiuni de Imagistică.....</b>	<b>15</b>
	<b>4.1 Urografia .....</b>	<b>16</b>
	<b>4.2 Tomografia Computerizată.....</b>	<b>16</b>
	<b>5. Noțiuni despre laser în general și Holmium în special.....</b>	<b>18</b>
	<b>6. Litotriția Extracorporeală cu unde de șoc.....</b>	<b>21</b>
	<b>7. Nefrolitotomia percutanată.....</b>	<b>23</b>
	<b>8. Ureteroscopia flexibilă.....</b>	<b>25</b>
<b>II.</b>	<b>Contribuții personale.....</b>	<b>30</b>
	<b>9. Obiectivele studiului.....</b>	<b>31</b>
	<b>9.1 Obiective urmărite.....</b>	<b>31</b>
	<b>9.2 Ipoteza studiului.....</b>	<b>32</b>
	<b>10. Protocolul studiului.....</b>	<b>34</b>
	<b>11. Materiale și Metodă.....</b>	<b>41</b>
	<b>12. Rezultate.....</b>	<b>46</b>
	<b>12.1 Studiul 1 - Locul ureteroscopiei flexibile cu laser     Holmium alături de litotriția extracorporeală cu unde     de șoc și de nefrolitotomia percutanată .....</b>	<b>46</b>
	<b>12.2 Studiul 2 - Costurile comparate ale celor trei metode.....</b>	<b>105</b>
	<b>12.3 Studiul 3 - Caracteristicile ureteroscopiei flexibile și     ale laserului Holmium .....</b>	<b>110</b>
	<b>13. Discuții.....</b>	<b>118</b>
	<b>14. Concluzii .....</b>	<b>120</b>
	<b>Bibliografie.....</b>	<b>123</b>
	<b>Anexe.....</b>	<b>129</b>

## Cuprins Al Rezumatului Tezei De Doctorat

<b>1. Introducere .....</b>	<b>4</b>
<b>2. Scopul studiului .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Materiale și Metodă .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Rezultate.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Studiul 1 - Locul ureteroscopiei flexibile cu laser     Holmium alături de litotriția extracorporeală cu unde     de șoc și de nefrolitotomia percutanată .....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Studiul 2 - Costurile comparate ale celor trei metode.....</b>	<b>16</b>
<b>4.3 Studiul 3 - Caracteristicile ureteroscopiei flexibile și     ale laserului Holmium .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Concluzii .....</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografie.....</b>	<b>28</b>
<b>Abrevieri .....</b>	<b>32</b>

## 1. Introducere

Boala litiazică este complexă. Factorii care predispun la formarea calculilor sunt heterogeni - modificări anatomice, modificări metabolice, factori alimentari. Cel mai probabil, din cauza evacuării mai dificile a urinei din calicele inferioare – gravitațional și ca urmare a unghiului infundibulo-pelvic ascuțit - acestea sunt predispuse la formarea de calculi, dovadă fiind rata mai mare de calculi cu această localizare întâlnită în practică [1].

Opțiunile terapeutice pentru calculii caliceali inferiori sunt:

- Supraveghere
- Litotriție extracorporeală cu unde de șoc (ESWL)
- Nefrolitotrițiepercutanata (NLP)
- Ureteroscopie flexibilă (fURS + RIRS)

Toate aceste opțiuni sunt viabile și prezintă avantaje și dezavantaje specifice.

Studiile efectuate până la momentul începerii acestei lucrări, nu au reușit să stabilească cu exactitate care este varianta cea mai bună pentru managementul litiazei caliceale inferioare. Corelațiile care au fost stabilite între diversele caracteristici ale calicelor, infundibulelor și pielonului nu se uniformizează și din această cauză nu se poate ajunge la un consens.

Scopul intervențiilor chirurgicale este de a asigura vindecarea cu risc minim pentru pacient și cu morbiditatea cea mai scăzută. În cazul intervențiilor chirurgicale pentru litiaza renală, scopul este de a obține statusul de “stone-free” – fără calculi, bineînțeles cu morbiditatea cea mai scăzută. Pentru aceasta există trei metode consacrate: litotriția extracorporeală cu unde de șoc (ESWL), nefrolitotriția percutanată (NLP) și ureterosopia flexibilă(fURS) prin chirurgie retrogradă intrarenală (RIRS). Dacă pentru ESWL, metoda de fragmentare presupune emiterea de unde de șoc (ultrasunete) focalizate, pentru celelalte două metode există mai multe variante de aplicare a unei energii la nivelul calculului în vederea fragmentării acestuia. Laserul Holmium pare să reprezinte cea mai bună metodă de litotriție în momentul de față.. Puterea, durata crescută a pulsului (ca. 500 microni) și penetranța redusă a acestuia în țesuturi l-au recomandat pentru folosirea atât pentru fragmentarea calculilor, cât și pentru ablația țesuturilor moi și coagulare (tratamentul tumorilor uroteliale și a HBP).

În tratamentul litiazei, fURS oferă posibilitatea rezolvării in situ și în același timp operator atât a litiazei renale, cât și a diverselor cauze ce o pot provoca (stenoze infundibulare, diverticuli caliceali, sindrom de joncțiune pieloureterală).

Apariția și dezvoltarea ureteroscopiei flexibile a venit ca o continuare firească a ureteroscopiei semirigide, oferind șansa accesării sistemului pielocaliceal, mai ales a calicelor mijlocii și inferioare. Este o tehnică endoscopică (minim invazivă), care asigură accesul printr-un organ cavitat și nu necesită incizii sau aborduri neanatomice.

## **2. Scopul Studiului**

Scopul studiului de față este de a analiza varianta de tratament a calculilor caliceali inferiori prin ureteroscopie flexibilă (chirurgie retrogradă intrarenală), folosind ca metodă de fragmentare/pulverizare laserul Holmium. Ipoteza de studiu a fost, prin urmare, că laserul Holmium și chirurgia retrogradă intrarenală sunt variante de tratament cel puțin la fel de bune ca litotriția extracorporeală cu unde de șoc sau nefrolitotomia percutanată.

### 3. Materiale și Metodă

Studiul pe care l-am realizat este un studiu analitic observațional prospectiv, ale cărui date au fost colectate de la pacienți internați în clinicile de urologie ale Spitalului de Urgență “Sf. Ioan” și Spitalului Clinic “Prof. Dr. Th. Burghele” din București. Studiul s-a desfășurat în perioada 01.01.2014 și 01.06.2018.

S-au identificat variabile:

- cantitative: de tip continuu - vârsta, scăderea hemoglobinei (indice al sângerării intraoperatorii sau postoperatorii), timpul operator, timpul de spitalizare, dimensiunea calculului
- calitative: de tip nominal - gen, retratare, succes terapeutic la T0/T3, complicații

Criterii de includere în studiu:

- vârsta peste 18 ani
- litiaza caliceală inferioară

Criterii de excludere din studiu:

- pacienți cu litiază caliceală multiplă
- pacienți cu comorbidități multiple
- pacienți cu tentative anterioare eșuate de tratare a aceluiași calcul

Datele au fost centralizate din foile de observație ale pacienților, respectându-se confidențialitatea datelor.

Acestea au fost curățate și prelucrate cu ajutorul Microsoft Office Excel și IBM SPSS-varianta 22. S-au folosit tehnici de statistică descriptivă, calculându-se indicatori de tendință centrală (medie, mediană, valoare modală) și de dispersie (deviație standard, coeficient de variație, amplitudinea absolută) și s-a verificat normalitatea distribuției pentru variabilele cantitative cu ajutorul testului Kolmogorov-Smirnov. Pentru a compara cele trei metode terapeutice, în ceea ce privește media variabilelor cantitative, s-a aplicat testul de comparare a mediilor ”one-way” ANOVA pentru valorile distribuite normal (vârsta), testul Kruskal-Wallis pentru cele cu distribuție nenormală (dimensiune calcul, timp operator, timp

spitalizare), iar pentru compararea mediilor în ceea ce privește scăderea hemoglobinei pentru tehnica fURS și NLP, s-a aplicat testul Mann-Whitney (distribuție nenormală). Compararea celor trei metode terapeutice în ceea ce privește variabilele calitative dihotomice (gen, retratament, succes terapeutic la T0, complicații) s-a făcut cu ajutorul testului  $\chi^2$ . Datele au fost reprezentate prin grafice de tip histograme și poligonul frecvențelor, diagrame de structură de tip dreptunghi, diagrame în coloane.

Lucrarea a fost structurată sub forma a trei studii:

Studiul 1 – Locul ureteroscopiei flexibile cu laser Holmium alături de ESWL și NLP

Studiul 2 – Costurile comparate ale metodelor

Studiul 3 – Caracteristici ale ureteroscopiei flexibile și ale laserului Holmium

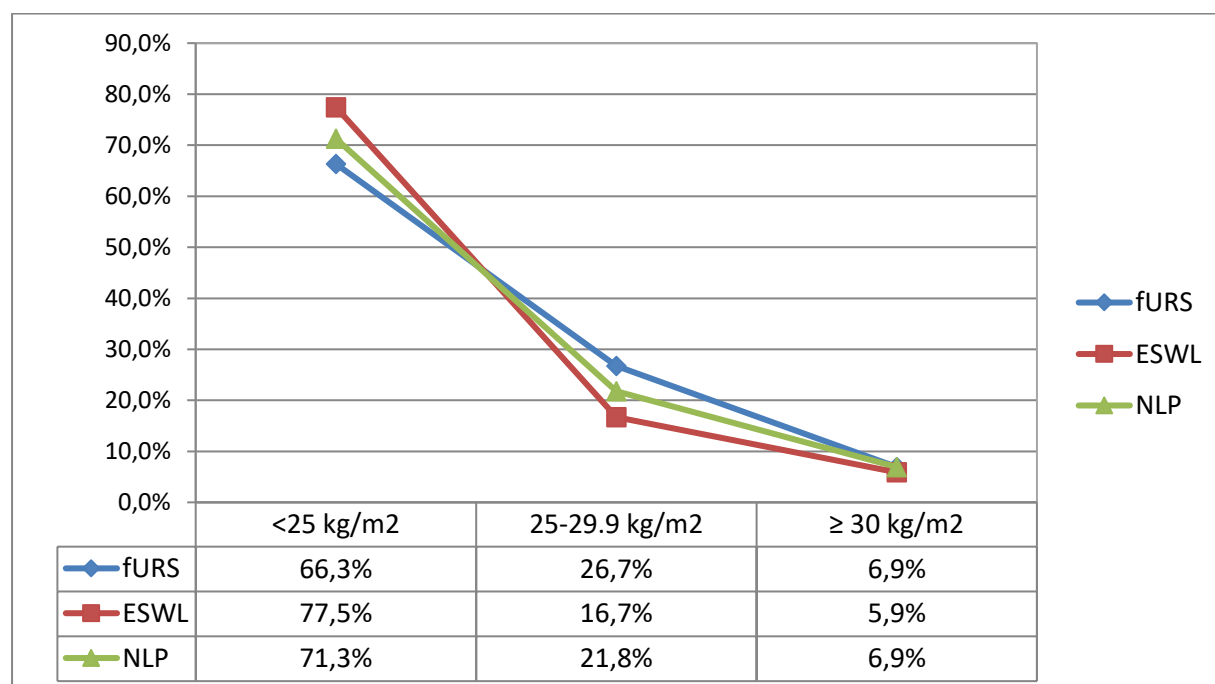
## 4. Rezultate

### 4.1 Locul ureteroscopiei flexibile cu laser Holmium alături de ESWL și NLP

În studiul nostru au fost incluși 304 pacienți, în conformitate cu criteriile de includere și excludere. Vârsta pacienților a fost cuprinsă între 20 și 87 de ani, iar distribuția acestora în funcție de grupa de vârstă se poate vedea în graficul numărul 1, iar în graficul numărul 2, a fost comparată distribuția pe grupe de vârstă în funcție de metoda terapeutică aleasă.

Distribuția pacienților pe sexe și pe grupe de vârstă a fost uniformă, deși s-a observat o preponderență către sexul feminin a litotriției cu unde de șoc. În cazul ureteroscopiei flexibile, procentul a fost mai mare în favoarea pacienților de sex masculin.

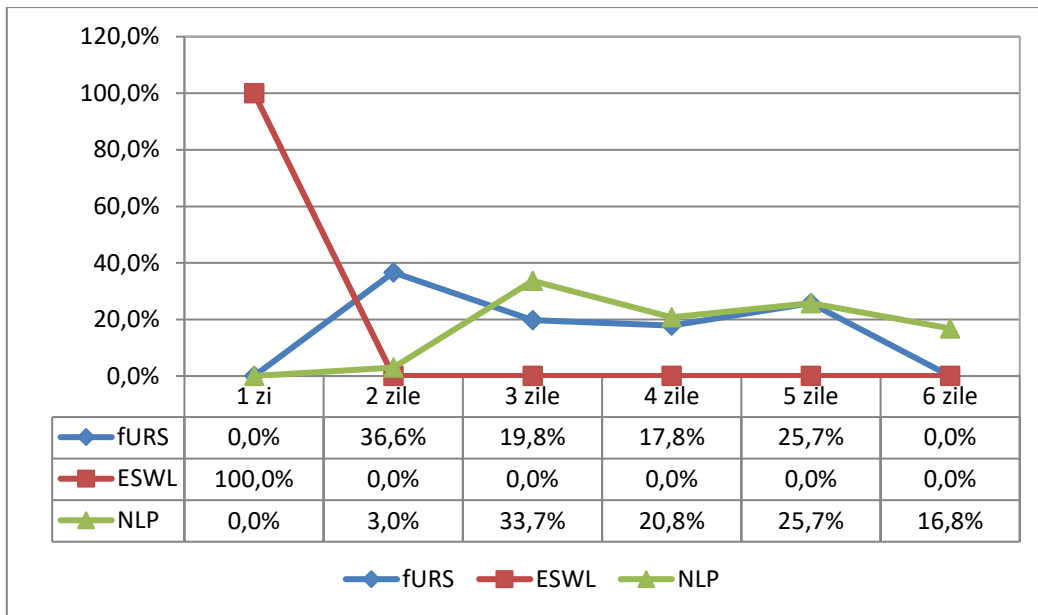
Am analizat indicele de masă coroporeală (IMC) și cum a afectat acesta timpul operator (distribuție ne-normală) – Kruskal-Wallis. Am comparat timpul operator în funcție de IMC.



Grafic nr. 1 - Distribuția pacienților tratați prin cele 3 metode în funcție de IMC

Nu s-a găsit o corelație între IMC și timpul operator în cazul niciuneia dintre cele trei variante de tratament.

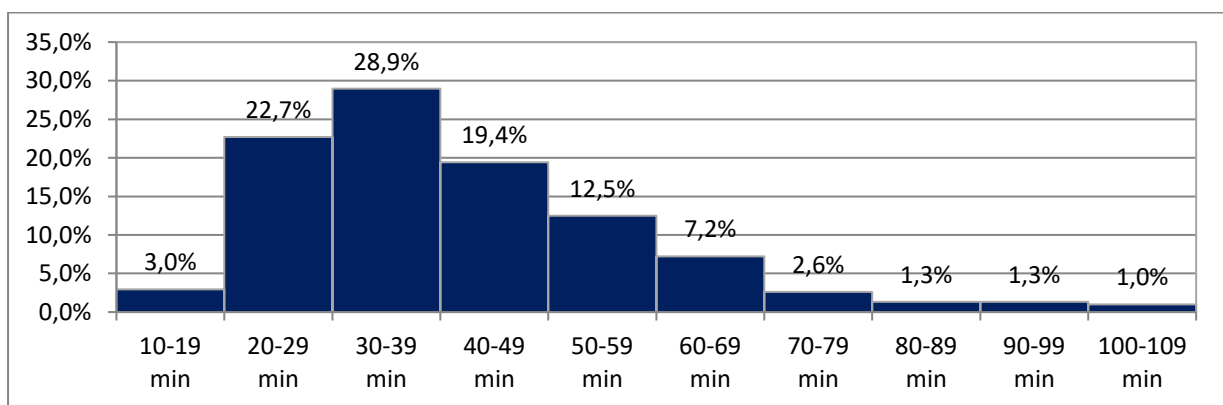
A fost analizată distribuția pacienților în funcție de timpul de spitalizare și de metoda terapeutică.



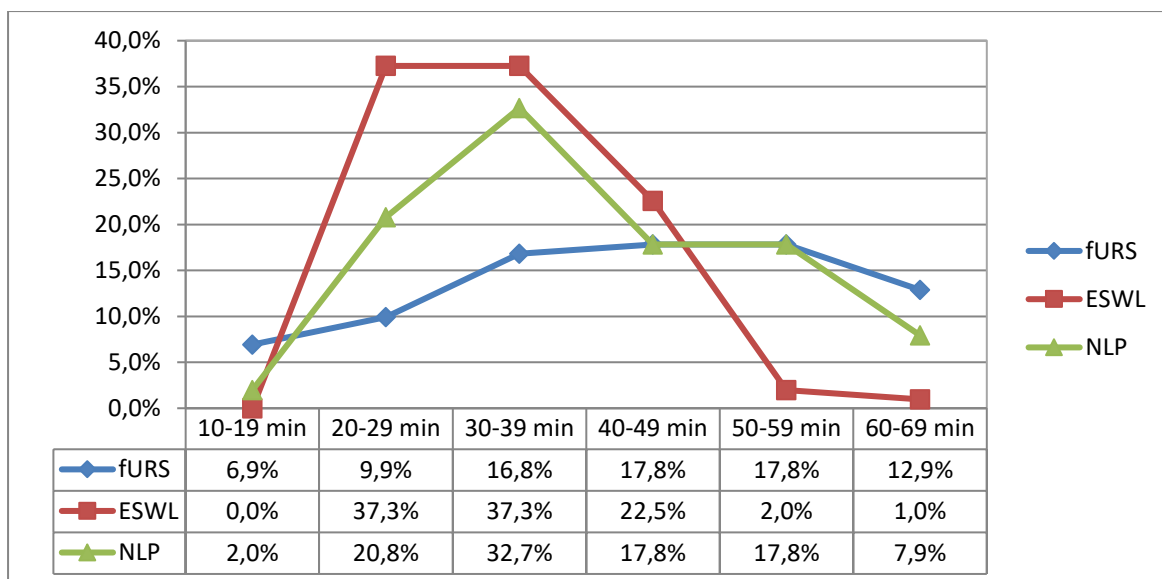
Grafic nr. 2 - Distribuția pacienților în funcție de timpul de spitalizare și de metoda terapeutică

Un test Kruskal-Wallis a arătat că a existat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește timpul de spitalizare între diferitele metode terapeutice,  $\chi^2(2) = 224.217$ ,  $p < 0.001$ , cu un scor mediu de spitalizare de 184.25 pentru metoda fURS, 51.50 pentru metoda ESWL și 222.75 pentru metoda NLP.

Analizând timpul operator, am observat că majoritatea intervențiilor au avut durate cuprinse între 20 și 59 de minute - 83.5% dintre pacienți s-au încadrat în acest interval.



Grafic nr. 3 - Distribuția pacienților în funcție de timpul operator- total



Grafic nr. 4 - Distribuția pacienților în funcție de timpul operator și de metoda terapeutică

Analiza distribuției pacienților în funcție de timpul operator și de metoda terapeutică, prin testul Kruskal-Wallis, a arătat că a existat o diferență statistic semnificativă în ceea ce privește timpul operator între diferitele metode terapeutice,  $\chi^2(2) = 48.632$ ,  $p < 0.001$ , cu un scor mediu de 195.52 pentru metoda fURS, 109.50 pentru metoda ESWL și 152.91 pentru metoda NLP. Comparativ cu alte studii din literatură, în cazul loturilor noastre, ureterosopia flexibilă a avut durata mai mare.

### Complicații

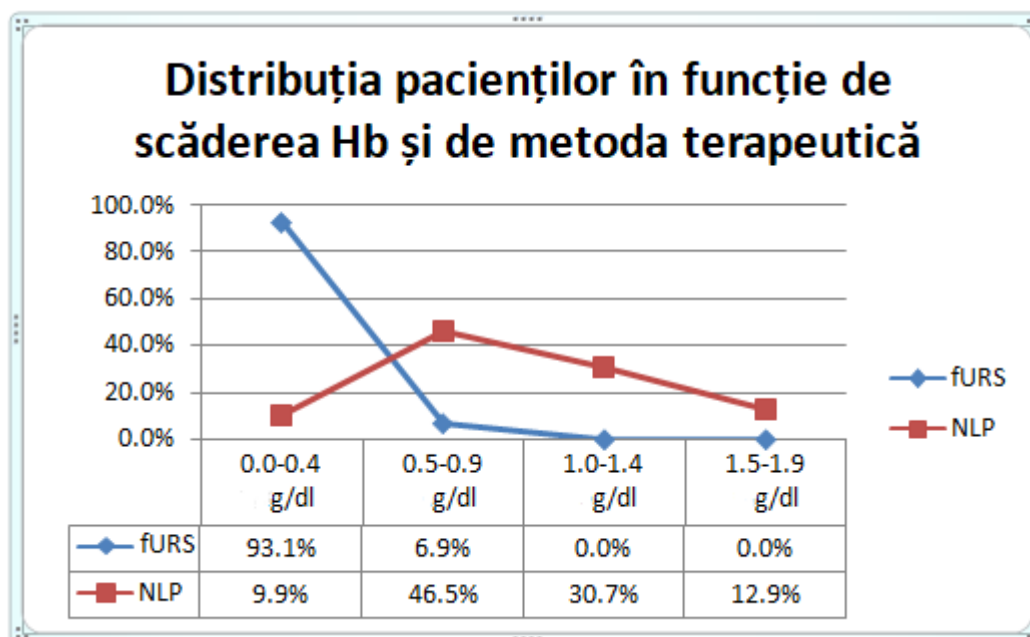
Complicațiile au fost analizate pentru fiecare metodă terapeutică în parte.

Cea mai redutabilă complicație a nefrolitotomiei percutanate este sângerarea, fie ea intraoperatorie sau post-operatorie.

Din aceste considerente a fost analizată statistic scăderea hemoglobinei serice, total și defalcată în funcție de metoda terapeutică.

Având în vedere rata foarte mică a complicațiilor hemoragice survenite în urma ESWL, în clinica noastră nu se practică în mod curent, recoltarea hemogramei după astfel de intervenții, decât în cazuri cu indicație clinică.

S-a observat că 51,5% dintre pacienți au avut o scădere a hemoglobinei serice de până la 0.04g/dL, 26,7% au avut scădere între 0,5-0,9 g/dL și 15,3% o scădere între 1,0-1,4g/dL.

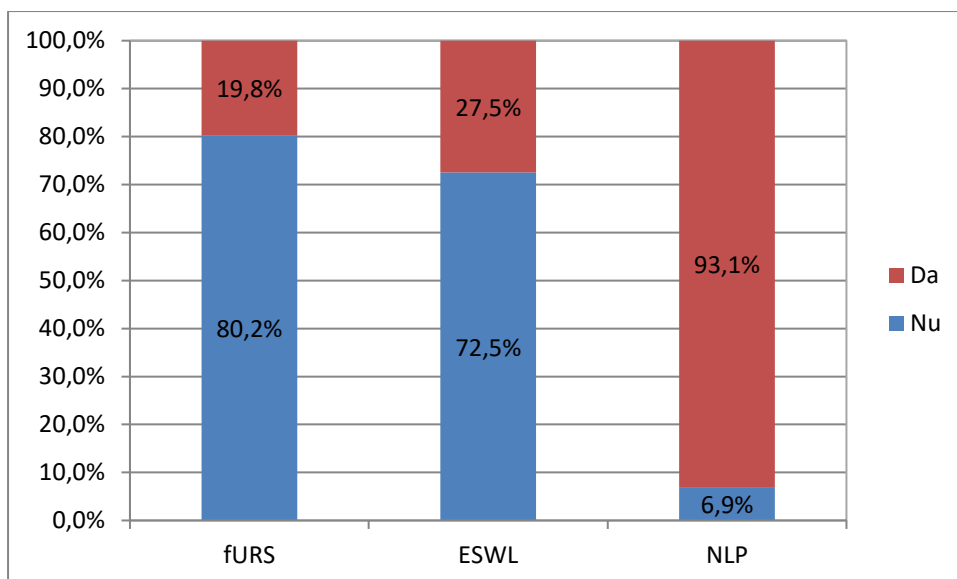


Grafic nr. 5- Distribuția pacienților în funcție de scăderea hemoglobinei și metoda terapeutică

Dintre aceștia, după analiza în funcție de metoda terapeutică, s-a observat că scăderea hemoglobinei serice a fost mai mică în cazul pacienților la care s-a practicat ureteroscopie flexibilă decât la cei tratați prin NLP. Testul Mann-Whitney aplicat, a avut valoarea de  $U=232.000$ ,  $p<0.001$ , ceea ce arată că hemoglobina a scăzut semnificativ mai puțin la pacienții tratați prin fURS.

Complicațiile apărute la pacienți în cadrul studiului au fost analizate conform scării Clavien. S-a folosit scara Clavien modificată pentru fURS (MCCS – ModifiedClavienClassificationSystem) [2].

Din totalul pacienților, complicații au apărut la 46,7% dintre aceștia, iar statistic, în funcție de metoda terapeutică, nefrolitotomia percutanată a prezentat cele mai multe complicații, însumând 93,1% din totalul pacienților la care s-a practicat. Comparativ, pacienții la care s-a practicat ESWL, au prezentat complicații în 27,5% din cazuri, iar cei la care s-a practicat ureteroscopie flexibilă, în 19,8% din cazuri.



Grafic nr. 6 - Structura pacienților în funcție de complicații și de metoda terapeutică

Testul chi pătrat aplicat a arătat că există diferențe semnificative statistice pentru pacienții studiului în funcție de apariția complicațiilor și metoda terapeutică ( $p < 0.05$ ).

În rândul pacienților la care s-a practicat ESWL, 28 dintre aceștia au prezentat una sau mai multe complicații. Complicațiile au fost Clavien 1 și 2 și au fost reprezentate de:

- 27 de pacienți au prezentat hematurie autolimitată, care nu a necesitat intervenție
- 19 pacienți au prezentat colică renală; durerea asociată precum și fenomenele vegetative (greață, emeză) au fost controlate medicamentos
- nu au fost evidențiate ecografic leziuni renale după ESWL, deși ele sunt descrise în literatură.

Deși în studiul nostru nu au fost decât 5 pacienți cu infecție urinară, bacteriuria pare a fi întâlnită la 23,5% dintre pacienți, dar dintre aceștia, nu ajung să dezvolte infecție urinară decât un procent foarte mic, de obicei asociat cu calculi infecțioși (struvitici) multipli sau coraliformi [3]. De menționat faptul că nu folosim de rutină tratament antibiotic înaintea procedurii ESWL decât în cazul pacienților cu calculi vechi, de mari dimensiuni, care au mai prezentat episoade infecțioase anterior sau care au mai urmat tratamente urologice .

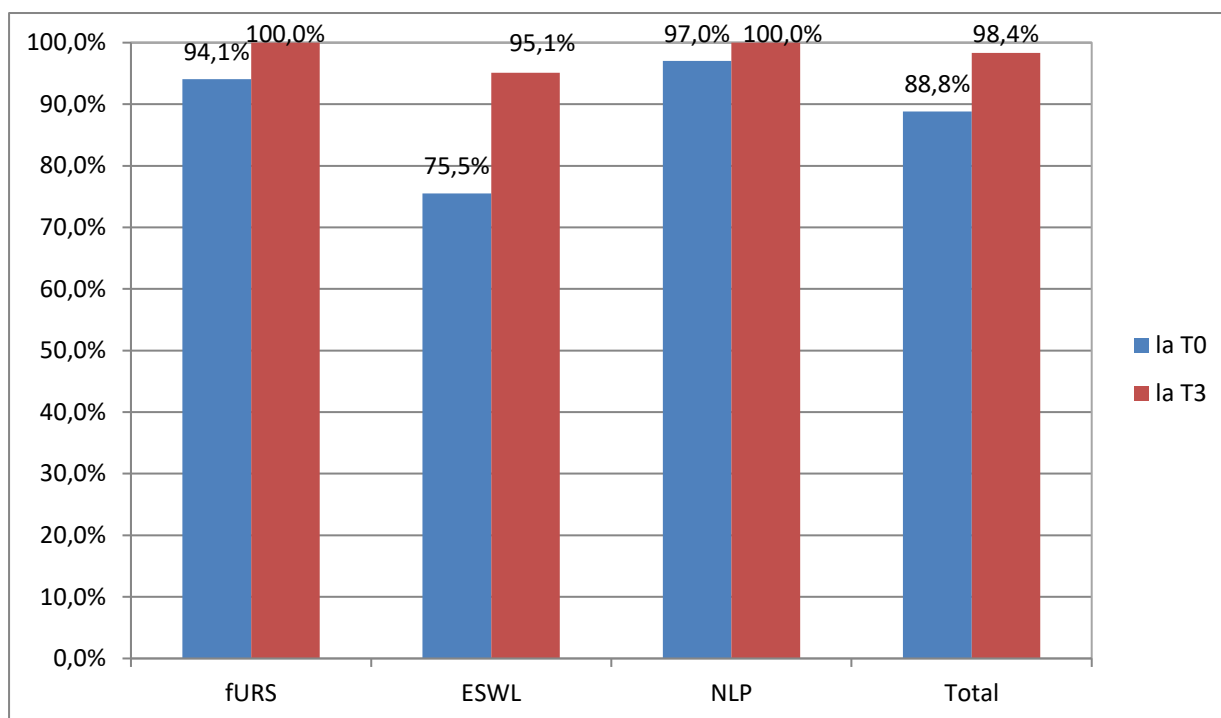
## Succesul terapeutic

Succesul terapeutic a fost evaluat prin compararea ratei de stone-free (SFR).

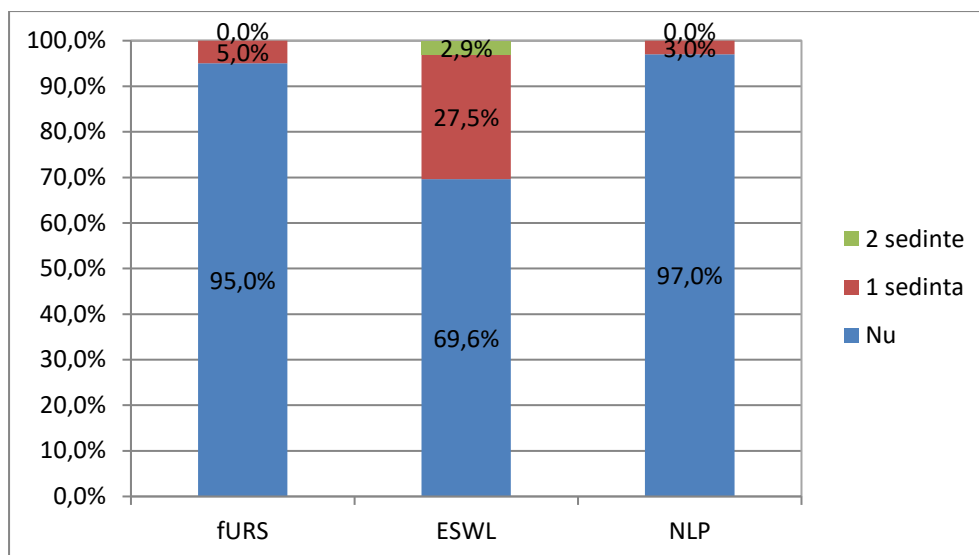
Rata de stone-free (SFR) a fost evaluată prin radiografie reno-vezicală simplă (RRVS) și ecografie și a fost definită ca reprezentând absența fragmentelor sau prezența fragmentelor cu diametrul mai mic de 4mm [4].

Evaluarea s-a făcut la 2 momente prestabilite: în primele zile post-operator și apoi la 3 luni, după efectuarea tuturor intervențiilor cu viza curativă asupra calculilor – ureteroscopie flexibilă sau ESWL suplimentare sau după eliminarea spontană a eventualelor fragmente restante.

Există diferențe semnificative statistice pentru succesul terapeutic la T0 pentru pacienții celor trei metode terapeutice (chi pătrat=26.35,  $p < 0.05$ ), pacienții la care s-a efectuat ESWL având o rată mai mică de succes la T0. De asemenea, există diferențe semnificative statistice și pentru succesul terapeutic la T3 între cele 3 metode ( $p = 0.007$ ). Un test McNemar aplicat a stabilit că există o diferență statistic semnificativă pentru cei 304 pacienți ai studiului în proporția dintre succesul terapeutic la T0 și la T3, ( $p = 0.000$ ).



Grafic nr. 7 - Distribuția pacienților în funcție de succesul terapeutic la T0 și T3, total și în funcție de metodă



Grafic nr. 8 - Structura pacienților în funcție de necesitatea retratării și metoda terapeutică

Testul chi pătrat aplicat a arătat diferențe semnificative statistic ( $p < 0.05$ ) în ceea ce privește necesitatea retratării pacienților celor 3 grupe terapeutice.

### Structura calculilor

Ca și în cazul ureteroscopiei flexibile și al ESWL, și în cazul NLP structura calculilor a fost complexă. Calculii de oxalat și fosfat au fost cei mai frecvent întâlniți.

În cadrul studiului nostru, nu s-a demonstrat o asociere semnificativă statistic între succesul terapeutic și tipul de calcul (chisquare- Fisher Exact Test= 13.388,  $p=0.252$ ).

## URETEROSCOPIA FLEXIBILĂ

Datele pacienților din loturile de studiat, la care s-a practicat ureteroscopie flexibilă, au fost analizate separat.

Și în cazul pacienților tratați prin fURS, cel mai frecvent au fost evidențiați calculi formați din oxalat și fosfați (42,6%). Rezultatele obținute nu sunt concordante cu cele prezentate în literatura de specialitate, în cazul nostru, procente fiind mai mici. [5]

Definiția fragmentării este bine stabilită – folosirea energiei asupra unui calcul, pentru obținerea unor fragmente de dimensiuni mai reduse, care pot fi extrase sau eliminate natural în mod ușor. Se pune întrebarea ce reprezintă, de fapt, pulverizarea? Pulverizarea este un concept mai nou. Aceasta reprezintă o metodă de dezintegrare a calculului cu laser, folosind energie mică, frecvență mare și, la aparatele care permit reglarea lungimii pulsului, acesta

trebuie reglat pe puls lung. Important este să se realizeze un contact superficial între fibra laser și calcul. Rezultatul este descompunerea calculilor sub formă de pulbere – „dust” în literatura anglo-saxonă [6,7].

În lotul nostru de pacienți la care s-a practicat ureteroscopie flexibilă, dintre cei cu calculi de sub 1cm, fragmentarea s-a efectuat la 16, pe când pulverizarea s-a efectuat la 25. La pacienții cu calculi cu dimensiuni între 1 și 2 cm, s-a efectuat fragmentare la 22 și pulverizare la 11, iar la cei cu calculi cu dimensiuni între 2 și 3 cm, s-a practicat fragmentare la 20 de pacienți, iar la 7 s-a practicat pulverizare până la dimensiuni de aproximativ 1 cm și apoi fragmentare și extragere.

Studiul arată că timpul operator în metoda fURS nu este semnificativ diferit pentru pulverizare și fragmentare ( $t = 0.096$ ,  $p = 0.924$ ).

Cu cât energia transmisă calculului este mai mare, cu atât fragmentarea ar trebui să fie mai eficientă. Totodată și retropulsia ar trebui să fie mai mare [8]. Am considerat că ar fi necesar să împărțim pacienții la care am efectuat fURS în 2 grupuri, în funcție de energia folosită. Motiv pentru care am ales să îi împărțim în funcție de o valoare de referință pe care am fixat-o la 1 Joule. Analiza statistică a arătat că, într-adevăr, timpul operator în metoda fURS este semnificativ diferit pentru energii mai mari de 1 Joule ( $t = -4.239$ ,  $p < 0.001$ ).

Duritatea calculului poate reprezenta un factor ce crește dificultatea intervenției deoarece fragmentarea este mai dificilă și poate dura mai mult. Așa se întâmplă în cazul litotritoarelor pneumatice. Și laserul Holmium pare a prezenta acest neajuns, dar într-o măsură mult mai redusă. Din aceste considerente am analizat timpul operator în funcție de tipul de calcul și am demonstrat că nu există diferențe semnificative statistice între media timpului operator și tipul de calcul ( $p=0.214$ ) dar acest rezultat poate fi eronat, din cauza heterogenității lotului, având în vedere ca există și câte un singur pacient cu anumite combinații de săruri ce formează calculul.

Un element principal în evaluarea unui tratament este evaluarea eșecului și a cauzelor acestuia. Am analizat statistic și corelat rata de eșec cu diverși factori care au fost citați în literatură ca fiind implicați în scăderea ratei de succes.

Ca urmare a faptului că folosirea unei energii mai mari de 1 Joule a condus, în studiul nostru, la timpi operatori mai reduși, am corelat inițial cu acest parametru.

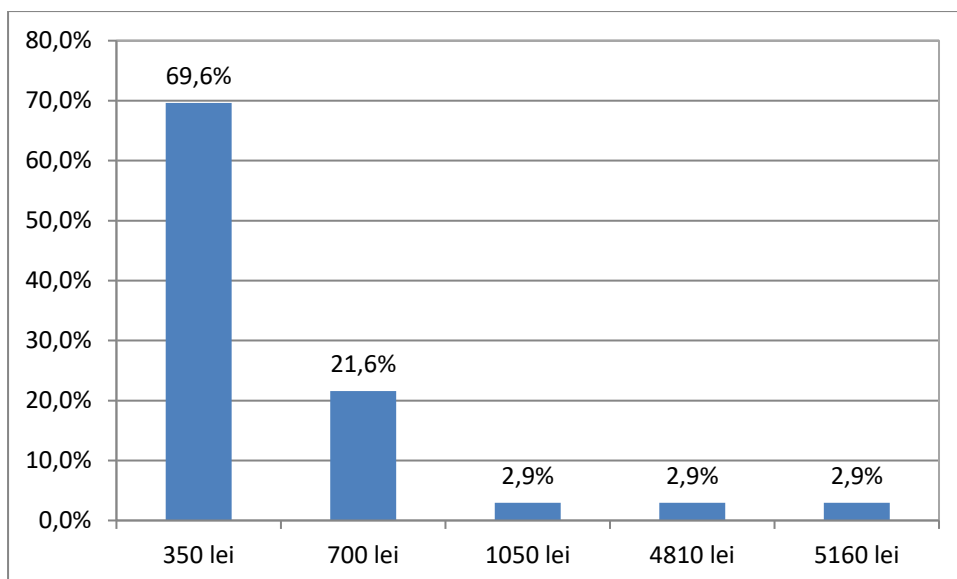
Conform analizei, a rezultat ca nu există o asociere semnificativă statistic între eșecul terapeutic și energia folosită, atunci când aceasta este mai mare față de valoarea aleasă de noi ca referință în cadrul studiului ( $> 1 J$ ) (chisquare=0.663, p=0.415).

#### **4.2 Studiul 2 – Costurile comparate ale celor trei metode**

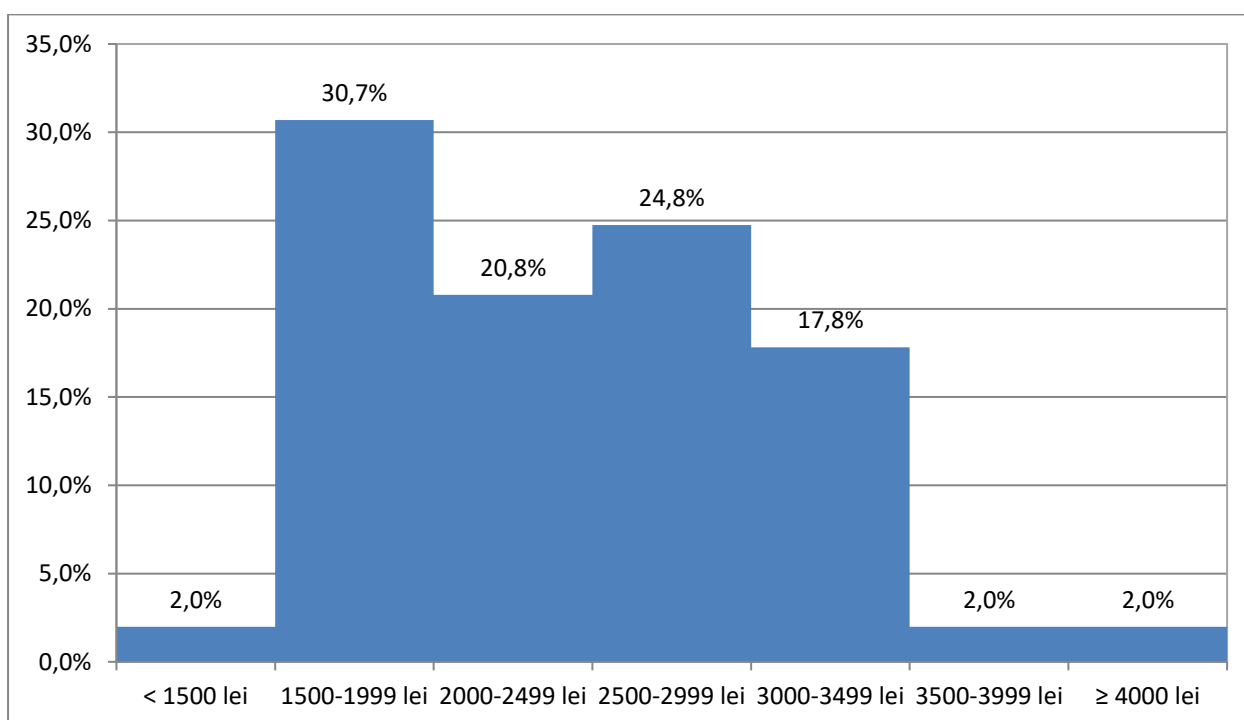
S-a efectuat o comparație a costului total între cele trei metode (distribuție ne-normală) – motiv pentru care s-a aplicat metoda Kruskal-Wallis.

Luând în considerare studiul realizat de Akman et al. [9] care a investigat și comparat 2 metode – nefrolitotomie percutanată și ureteroscopie flexibilă la pacienți cu calculi cu dimensiuni între 2 și 4 cm, am comparat și analizat, la rândul nostru cele 3 metode în parte. În studiul amintit, realizat pe 34 de pacienți, autorii au raportat status inițial stone-free de 73,5% pentru ureteroscopie flexibilă și 91,2% pentru NLP. Ulterior, după o a doua ședință de ureteroscopie flexibilă, statusul de "stone-free" s-a atins la 88,2% dintre pacienți, rezultând astfel o diferență fără semnificație statistică. De asemenea, autorii au raportat timp operator crescut pentru ureteroscopie flexibilă, dar cu durata de spitalizare mai redusă și rata de complicații mai redusă. Bineînțeles că există și studii în care s-a demonstrat inferioritatea ureteroscopiei flexibile față de miniNLP, de exemplu, aici amintim un studiu din China, publicat în World Journal of Urology [10]. Studiul a fost realizat pe pacienți cu rinichi unic și a avut rate de "stone-free"/succes mici pentru ureteroscopia flexibilă. Mini nefrolitotomia percutanată reprezintă varianta miniaturizată a NLP, instrumentele folosite având diametrul comparabil cu cel folosit în cazul ureteroscopiei flexibile (de la 18Ch la 16,5 Ch, mergând până la 6,5Ch), față de 24 Ch în cazul NLP clasic. Mini NLP a fost demonstrat a avea complicații mai reduse, contrabalansate de o durată mai mare a intervenției.

În cazul pacienților tratați prin ESWL, costul este reprezentat de costul unei foi de internare de zi pentru ESWL și acesta a fost multiplicat cu numărul de ședințe efectuate pentru fragmentarea completă a calculului. La 3 pacienți, respectiv 2,9% din pacienți s-a optat pentru amplasarea unui stent ureteral JJ pre-procedural [11,12], pentru a evita complicațiile de tip obstructiv sau infecțios; acest fapt a dus la creșterea costului în cazul acestor pacienți. Aceste date se pot urmări în graficul următor:

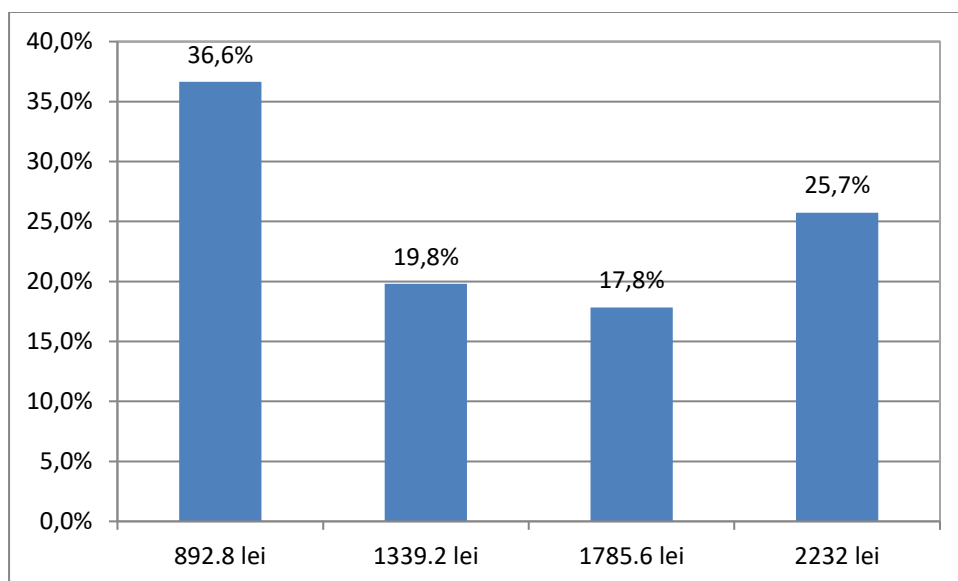


Grafic nr.9 - Distribuția pacienților tratați ESWL în funcție de cost



Grafic nr. 10 - Distribuția pacienților tratați prin NLP în funcție de costul total

Un criteriu important în alegerea tipului de tratament este cel economic. Costul spitalizării se bazează, bineînțeles, pe numărul de zile cât pacientul a stat internat. Acest parametru poate fi urmărit în tabelul următor.



Grafic nr. 11 - Distribuția pacienților tratați prin fURS în funcție de costul spitalizării

Conform analizei noastre, costul total al ureteroscopiei flexibile (fURS) a fost semnificativ mai mare decât cel din procedeu NLP ( $U=3197,50$ ,  $p=0.000$ ).

### **4.3 Studiul 3 – Caracteristicile ureteroscopiei flexibile și ale laserului Holmium**

În cadrul studiului, am optat pentru folosirea tecii ureterale chiar și la pacienți cu calculi cu dimensiuni sub 1cm, pentru siguranță mai mare și rapiditate. La pacienții prezențați s-a reușit trecerea fără dificultate, chiar și a tecilor 12/14Fr, acestea fiind de real ajutor mai ales în cazul calculilor cu dimensiuni între 2 și 3 cm. În cazul pacienților nestentați, la 76% dintre aceștia s-a reușit introducerea tecii, la restul fiind necesară stentare și efectuarea intervenției într-un timp ulterior. Astfel s-a reușit montarea tecii ureterale în 100% din cazuri [13].

La 46 dintre pacienții la care s-a practicat ureteroscopie flexibilă (45,5%), s-a decis și s-a practicat relocarea calculului. Conform literaturii, acest gest chirurgical conferă protecție ureteroscopului și scade riscul de a îl deteriora. De asemenea, tratamentul calculului în calicele inferior, poate genera pulbere (dust) și astfel să obstrueze imaginea; în calicele inferioare, circulația lichidului de irigare pare să fie deficitară și astfel clearance-ul pulberii și al fragmentelor este redus sau încetinit și obstrucționarea vizualizării este prelungită (Figura nr. 2).

La unii pacienți a fost nevoie de tratarea orificiului ureteral, deoarece accesul la nivelul acestuia a fost dificil. În cazul acestora s-a optat pentru 2 variante de tratament:

1. Dilatație cu balon care s-a practicat în cazul a 3 pacienți
2. Dilatație cu dilatatoare ureterale care s-a practicat în cazul a 6 pacienți

Indicația de ureteroscopie flexibilă, după cum am arătat și în partea generală și conform ghidurilor europene s-a extins în ultimii ani, chiar și în timpul în care această lucrare a fost redactată. Aceasta arată faptul că tehnologia avansează rapid și că urologia este o specialitate în continuă schimbare și modernizare. Astfel, în ultimele ghiduri europene [14], există un nivel de recomandare puternic (“strong”) pentru efectuarea RIRS (chirurgie retrogradă intrarenală) împreună cu laserul Ho:YAG, pentru prezența cu stent JJ și pentru a opta pentru RIRS atunci când nu se pot efectua litotriție extracorporeală sau nefrolitotomie percutanată.

Actual există 3 caracteristici care pot fi modificate pentru laserul Holmium – energia pulsului, frecvența pulsului și lungimea pulsului. Înainte nu se putea modifica lungimea

pulsului. Aceasta a fost studiată în ultimii ani iar opiniile sunt împărțite în rândul celor implicați în folosirea laserului Ho:YAG. Unii autori susțin că folosirea unei lungimi mai mari a pulsului duce la fragmentare mai rapidă și mai bună a calculilor [8]. În alte studii, nu s-a evidențiat o diferență între cele două tipuri de lungime ale pulsului [15].

În unele studii a fost analizată, pe lângă fragmentarea calculilor și retropulsia sau consumarea fibrei laser, aceasta din urmă fiind un factor economic important. Autorii unui studiu publicat în revistă Urology în 2017, efectuat pe un model experimental, au demonstrat că lungimea pulsului mai mare, corelată cu energie mare, a condus la fragmentare mai bună. De asemenea, au demonstrat, lucru știut deja și demonstrat și de alți autori, ca fibra laser se consumă mai repede atunci când se folosesc energii mai mari, dar și că aceasta se consumă mai repede și atunci când se folosește lungime scurtă a pulsului. Avantajul unui puls lung rămâne totuși demonstrat că produce mai puțină retropulsie (migrare retrograda a calculilor) [16]. Retropulsia a fost analizată și de alți autori, pe modele experimentale, și este asociată cu lungimea scurtă a pulsului [17,18]. Tocmai faptul ca fibra laser se consumă mai puțin și că retropulsia este mai redusă, face ca lungimea crescută a pulsului să fie preferată ca setare a laserului Holmium [19,20].

Setările laserului Holmium nu sunt pe deplin standardizate. Ele pot fi modificate în funcție de experiența utilizatorului, dar există totuși linii directoare în acest sens [21,22].

De exemplu, pentru pulverizare, este recomandată o energie scăzută, între 0,3 - 0,5J, o frecvență a pulsului crescută, 15-20 Hz și lungime crescută a pulsului

Chiar și cu setări de pulverizare tot vor fi fragmente mai mari (2-3 mm), care vor rămâne pe loc, în speranța eliminării (clearance-ului) ulterioare. De aceea este de dorit că acestea să fie relocalate în bazinet sau calicele superior, pentru eliminare mai ușoară.

Pentru fragmentare, este recomandată energie mai mare - 1-2 Jouli , frecvență redusă - 4-5 Hz și lungime a pulsului scăzută. Conform acestor setări, cu lungime a pulsului scăzută, putem extrapola și afirma că fragmentarea produce o deteriorare mai rapidă a fibrei laser.

Se poate observa că puterea folosită pentru ambele tehnici este similară.

Efectul “popcorn” este efectul care se obține atunci când fragmente de dimensiuni diferite se lovesc între ele în timpul fragmentării, ca urmare a energiei imprimate de laserul Holmium, aceasta conducând la fragmentare suplimentară. Pentru a obține efectul “popcorn”

– este recomandat să se folosească lungime scurtă a pulsului, energie de 1 - 1,5 J și frecvența de 10-15 Hz [23,24].

Și în studiul nostru, fragmentarea a fost mai rapidă când s-au folosit energii de peste 1 J și retroimpulsia a fost mai redusă când s-a folosit lungime mai mare a pulsului

În urma pulverizării, se obține ceea ce se numește în literatura anglo-saxonă ”snow-storm effect”, termen descriptiv deosebit de elocvent, comprehensiv, care indică obstrucția imaginii de către microfragmente (pulbere) rezultate în urma acțiunii laserului. După cum am menționat anterior și, după cum se poate observa în figura prezentată, acest efect ”snow-storm” este mai pronunțat atunci când tratamentul calculului are loc în calicele inferioare.

Am avut rezultate mai bune folosind pulverizare la început chiar și pentru calculii de 2-3 cm. Fragmentarea unor calculi de 2-3 cm ar conduce la multe fragmente care și ele vor fi de dimensiuni mari. Aceasta va face necesară fragmentarea adițională a acestora până la dimensiuni extractabile. După cum atrage atenția profesorul O. Traxer, tindem să fim induși în eroare de operații matematice simple. Anume, un calcul sferic cu diametrul de 3 cm, are un volum calculabil de  $\frac{4}{3} \cdot \pi r^3$  adică aprox  $14 \text{ cm}^3$ . Din acesta, vor trebui să rezulte fragmente extractabile, de circa 5-6 mm, adică având un volum de  $0.065 \text{ cm}^3$  fiecare, corespunzătoare unui număr aproximativ de 215 fragmente. Dintr-un calcul cubic cu latura de 3 cm (Volum =  $27 \text{ cm}^3$ ) nu vor rezulta 3 fragmente de câte 1 cm, ci 27 ( $3^3$ ) fragmente de 1 cm, iar pentru a le transforma în fragmente extractabile, acestea ar trebui micșorate la 5 mm. Asta ar însemna un număr de  $27 \cdot 8 = 216$  fragmente de extras.

#### Fibra laser

Fibra laser utilizată în endoscopia tractului urinar superior, are diametre reduse, de până la 200 microni. Acest lucru o face deosebit de sensibilă. Firmele producătoare, recomandă folosirea diverselor instrumente pentru strippingul (dezgolirea) și tăierea vârfului acestor fibre, odată cu degradarea acestuia – foarfece ceramic, clești sau pixuri cu vârf diamantat. De asemenea, pot fi folosite și instrumente chirurgicale normale, de metal, dar acestea sunt asociate cu deteriorarea capătului restant al fibrei laser după tăiere. Profesorul Traxer, a analizat indicatorul luminos de culoare verde proiectat de fibra laser pe un fond alb, înainte de tăiere, după un interval de timp relativ scurt de utilizare, după tăiere cu foarfece ceramic și după tăiere cu un foarfece metalic. Din analiză a rezultat că proiecția a fost dispersată pe o suprafață mai mare, deci mai puțin concentrată, după folosire și după tăierea

fibrei cu instrumente uzuale/nerecomandate. În consecință, prin folosirea instrumentelor de tăiere recomandate, efectul laserului Holmium a fost mai intens pentru o perioadă mai lungă și a dus la fragmentare mai bună. Totuși, proiecția nu a fost semnificativ diferită între fibra analizată după utilizare, comparată cu cea tăiată cu un foarfece metalic [25,26].

Și noi am aderat la părerea Dr. Ritchie, conform căreia decorticarea (strippingul) fibrei laser pare să ofere o fragmentare mai bună. Aceasta pare să se întâmple datorită faptului că vizualizarea clară a vârfului fibrei, inclusiv prin transparentă, ajută la a crea o zonă mai bună de contact între acesta și calcul [27].

După îndepărtarea învelișului fibrei laser de la nivelul capătului distal, acesta rămâne transparent. Dezavantajul în această metodă, este că fibra laser este mai dificil de văzut, în cazul în care se rupe accidental. În cazul ruperii capătului distal al fibrei laser, fragmentele de fibră rezultate, trebuiesc extrase. Am avut astfel de incidente în cursul intervențiilor și aceasta a dus la creșterea timpului operator. Fibra laser este transparentă și de dimensiuni foarte reduse. Reperarea ei în vederea extragerii este dificilă, mai ales într-un mediu saturat cu praf ("dust") rezultat în urma pulverizării și fragmentării.

Deteriorarea fibrei laser este mai mare atunci când este folosită pentru calculi cu duritate mai mare (cistinici, oxalat monohidrat), deoarece și energia necesară fragmentării și timpul necesar fragmentării sunt mai mari. Conform recomandărilor din literatură, am optat pentru secționarea capătului distal al fibrei laser la fiecare 10 000 J administrați, deși la început, la primele cazuri rezolvate, obișnuiam să secționăm fibra în funcție de durata de timp cât a fost utilizată, după aproximativ 12-15 minute de utilizare. Am optat pentru această variantă, deși nu este valabilă la toate aparatele, deoarece, după 10 000 J am sesizat o scădere evidentă a puterii de fragmentare, pe când, nu de puține ori, puterea de fragmentare a fibrei laser scădea după doar 10 minute de utilizare. Am descoperit că tăierea unui centimentru distal, asigură o putere de fragmentare normală ulterior, ceea ce relevă faptul că, modificările petrecute în interiorul fibrei laser, se limitează la această distanță.

Pentru calculii caliceali inferiori, este recomandată folosirea unor fibre laser cu capătul distal rotunjit. Aceasta este utilă pentru că scade riscul lezării papilelor renale și inclusiv a ureteroscopului, atunci când fibra este introdusă pe ureteroscopul deflectat. În cadrul studiului nostru am folosit doar fibre laser cu vârful obișnuit.

De asemenea, grosimea fibrei laser afectează gradul de deflecție. Cu cât aceasta este mai groasă, cu atât deflecția va fi mai redusă. De aceea, pentru pacienții din studiul nostru, am optat pentru fibră laser cât mai subțire.

Fibra laser introdusă intempestiv poate deteriora ureteroscopul prin perforare la nivelul zonei de deflecție. De aceea, ea trebuie introdusă cu grijă, iar când deflecția este accentuată, se recomandă, introducerea fibrei laser atunci când ureteroscopul este drept și deflectarea acestuia atunci când fibra laser este deja la vârf. De asemenea, fibra laser poate deteriora ureteroscopul și prin activarea laserului în interiorul canalului de lucru sau prea aproape de acesta.

Chiar și ținând cont de conceptul de distanța de siguranță[28] între vârful fibrei și vârful ureteroscopului, se întâmplă accidente. Conform conceptului de siguranță, atunci când fibra laser apare în câmpul vizual, atunci ureteroscopul este ferit de acțiunea laserului și de efectele termice ale acestuia. Aceasta se întâmplă datorită distribuției elementelor la nivelul vârfului ureteroscopului. Accidentele par să aibă loc atunci când energia folosită este foarte mare [29].

Pentru o bună evaluare în viitor a timpului operator, ținând cont că recomandările prezente sunt ca ureteroscopia flexibilă să nu dureze mai mult de 120 de minute, am calculat ceea ce numim timpul mediu de fragmentare, acesta fiind obținut prin împărțirea dimensiunii calculului la timpul operator. Am obținut astfel un timp mediu de 0,28 mm/minut. Acesta poate fi folosit pentru a estima timpul operator și a evita astfel expunerea pacienților la complicații prin prelungirea intervenției.

Desigur că, odată cu trecerea timpului, se va căpăta experiență astfel încât complicațiile și timpul operator vor scădea și defecțiunile aparatelor vor deveni mai rare.

Interesant de urmărit este evoluția costurilor raportate pentru ureteroscopia flexibilă în ultimii 15 ani, de exemplu. Un studiu efectuat în 2004 în Statele Unite, raporta un cost mediu de 16 900 de dolari +/- 7000 de dolari pentru tratamentul prin ureteroscopie flexibilă al calculilor cu dimensiuni peste 10mm [30]. Tot în 2004, dar într-o țară cu alt statut, se raporta un preț de 1401 de dolari +/- 104 dolari [31]. Prețul raportat de un studiu din 2017, era de 3167 de dolari [32] iar în Scoția de exemplu, 931 de dolari [33].

În momentul de față, un ureteroscop re folosibil are un preț de aproximativ 20000 euro (URF Olympus) și, în principiu, poate fi utilizat de până la 50 de ori, până a suferi defecțiuni

și a necesita reparații. Cu siguranță asta depinde și de modul de folosire - cu cât personalul care îl utilizează are mai multă experiență, cu atât defecțiunile pot apărea mai rar, dar nu întotdeauna. Ureteroscoapele flexibile sunt instrumente fragile, care se pot deteriora și ca urmare a folosirii în condiții obișnuite.

Nu de mult timp a apărut opțiunea ureteroscoapelor de unică folosință. Un ureteroscop de unică folosință Boston Scientific are un preț de aproximativ 1000-1200 euro.

Poate am fost prea optimiști când am estimat utilizarea la 50 de intervenții. Conform unui studiu efectuat [34], defectarea ureteroscoapelor este de așteptat după 9 până la 25 de utilizări. Ureteroscoapele de unică folosință pe care le-am folosit în studiul de față, conțin un chip, care le dezactivează după prima utilizare sau după 4 ore de utilizare, oricare dintre aceste evenimente are loc mai întâi, pentru a preveni accidentele și incidentele intraoperatorii [35].

Ureteroscoapele de unică folosință, costă în jur de 1000 Euro fiecare, la care se adăugă costul fibrei laser care se poate utiliza de aproximativ 10 ori, ea consumându-se (la o rată de 1 cm la fiecare 15 minute). Fiecare ureteroscop de unică folosință se poate utiliza continuu timp de 4 ore.

În general, reparația unui ureteroscop înseamnă schimbarea aproape în totalitate a acestuia și implică costuri considerabile, ce pot ajunge până la jumătate din prețul instrumentului nou.

Dacă pacienții din studiu ar fi fost recrutați spre începutul perioadei, costurile ar fi fost diferite, aceasta pentru că și prețurile instrumentelor s-au modificat de-a lungul acestei perioade. Odată cu trecerea timpului, tehnologia a evoluat, a devenit mai accesibilă și prețurile au scăzut. De aceea, există posibilitatea unor erori de statistică în ceea ce privește costurile.

## 6. Concluzii și contribuții personale

Considerăm că s-au atins obiectivele pe care ni le-am stabilit. Am evidențiat că ureteroscopia flexibilă și folosirea laserului Holmium în tratamentul litiazei caliceale inferioare reprezintă o metodă mai bună decât litotriția extracorporeală cu unde de șoc sau nefrolitotomia percutanată. De asemenea, sperăm că am adus un aport la cunoașterea mai detaliată a acestei metode moderne pentru tratamentul litiazei urinare.

1. Timpul operator este mai mare în cazul ureteroscopiei flexibile. Cea mai rapidă metodă este ESWL.
2. Timpul de spitalizare a fost semnificativ statistic mai scăzut în favoarea ESWL, față de celelalte două metode terapeutice, lucru de așteptat, deoarece este singurul care se efectuează ca internare ambulatorie. A fost urmat de ureteroscopia flexibilă ca timp de spitalizare, dar după cum aminteam, există posibilitatea de a efectua și ureteroscopia flexibilă în regim ambulator, ceea ce ar scădea costurile terapeutice.
3. Scăderea hemoglobinei, analizată pe lotul studiat, a fost demonstrată a fi mai mare în cazul NLP decât în cazul fURS.
4. S-a arătat că succesul terapeutic după terminarea tratamentului a fost semnificativ statistic diferit între cele 3 metode. Acest fapt nu s-a schimbat în populația totală a studiului, la finalul celor 3 luni de urmărire, 100% dintre pacienții la care s-a efectuat fURS și NLP și 95,1% dintre pacienții la care s-a efectuat ESWL au fost înregistrați ca succes terapeutic.
5. În timp ce grupurile fURS și NLP nu au avut nevoie de intervenții adiționale pentru a fi considerate succes terapeutic, la grupul ESWL s-a evidențiat o tendință semnificativă statistic către retratament (ședințe adiționale).
6. În fiecare grup din studiu au fost înregistrate complicații. Cel mai frecvent în grupul NLP, urmat de grupul ESWL și apoi de grupul fURS. Au fost evidențiate diferențe semnificative statistic între prezența complicațiilor la cele trei grupuri de studiu.
7. Rata de eșec al tratamentului prin ESWL al calculilor caliceali inferiori nu este reflectată de o fragmentare deficitară prin acest procedeu, ci printr-un clearance

(eliminare) al fragmentelor mai redus. Fragmentarea prin ESWL este similară pentru toate localizările (caliceale superioare, mijlocii, inferioare sau pielice).

8. Ureteroscopia flexibilă și laserul Ho:YAG sunt sigure și la pacienți vârstnici.
9. Nu s-au evidențiat diferențe semnificative din punct de vedere statistic între timpul operator la pacienții supraponderali sau obezi.
10. Nu s-a evidențiat o diferență semnificativă statistic între succesul terapeutic și tipul de calcul, deși în cazul ESWL și NLP așa ar fi fost de așteptat. Se cunoaște faptul că eficiența laserului Holmium în tratarea calculilor nu are legătură cu compoziția acestora decât în cazul calculilor medicamentoși.
11. Analiza statistică a evidențiat faptul că a existat o corelație pozitivă între complicații și tipul de stent ureteral folosit, în cadrul NLP.
12. Fragmentarea a fost mai rapidă când s-au folosit energii mai mari de 1 J.
13. Decorticarea ("stripping"-ul) fibrei laser pare să ofere o fragmentare mai bună probabil datorită faptului că vizualizarea clară a vârfului fibrei, inclusiv prin transparență, ajută la a crea o zonă mai bună de contact între aceasta și calcul.
14. Tratarea calculilor caliceali inferiori in situ prin metoda pulverizării creează fenomenul de "snow-storm" (obstruarea câmpului vizual prin suspensia pulberii rezultate).
15. Odată cu creșterea energiei necesare fragmentării și a timpului necesar fragmentării, cum se întâmplă în cazul calculilor cu duritate crescută (cistinici, oxalat monohidrat), fibra laser se consumă mai repede.
16. Timpul operator nu a fost semnificativ statistic diferit între cele doua metode de tratament cu laser Ho:YAG (pulverizare și fragmentare), cu toate că în literatură sunt citate astfel de diferențe
17. La aparatele la care se poate modifica lungimea pulsului laser, recomandăm folosirea pulsului lung pentru protejarea și prelungirea vieții fibrei laser dar și pentru confortul intraoperator – acesta asigurând retropulsie diminuată

18. Fibra laser se consumă mai rapid atunci când este folosită cu energii mari, cu puls scurt și timp mai lung.
19. Eficacitatea laserului Holmium scade semnificativ după aproximativ 10 000 J, ceea ce determină necesitatea secționării fibrei laser în jurul acestei valori totale a energiei aplicate
20. Costul ureteroscopiei flexibile este mai mare decât cel al nefrolitotomiei percutanate sau cel al litotriției extracorporeale cu unde de șoc
21. Conform analizei noastre, în țara noastră, ureteroscoapele de unică folosință nu reprezintă încă o alternativă pentru ureteroscoapele reutilizabile.
22. Din datele studiului, am calculat un timp mediu de tratare a unui calcul, de 0,28 mm/minut. Acest parametru sperăm să fie un indicator util pentru estimarea timpului operator și pentru evitarea prelungirii acestuia.

## Bibliografie

1. Renal collecting system anatomy: its possible role in the effectiveness of renal stone treatment. Sampaio FJ, *Curr Opin Urol*. 2001 Jul;11(4):359-66
2. Reporting ureteroscopy complications using the modified Clavien classification system, Ahmed Khalil Ibrahim, *Urol Annals*. 2015 Jan-Mar; 7(1): 53–57
3. Complications of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy for Urinary Stones: To Know and to Manage Them—A Review, Alessandro D'Addessi, Matteo Vittori, Marco Racioppi, Francesco Pinto, Emilio Sacco, and Pier Francesco Bassi, *Scientific World Journal*. 2012; 2012: 619820
4. Stone-free rate (SFR): a new proposal for defining levels of SFR, Bhaskar K. Somani, Mahesh Desai, Olivier Traxer, Sven Lahme, *Urolithiasis*. 2014 Apr;42(2):95, 2013
5. Stone composition among first-time symptomatic kidney stone formers in the community, Prince Singh, MBBS, Felicity T. Enders, PhD, Lisa E. Vaughan, MS, Eric J Bergstralh, MS, John J. Knoedler, MD, Amy E Krambeck, MD, John C Lieske, MD, and Andrew D Rule, MD, MSc, *Mayo Clin Proc*. 2015 Oct; 90(10): 1356–1365
6. Ureteroscopic laser lithotripsy: a review of dusting vs fragmentation with extraction. Matlaga BR, Chew B, Eisner B, Humphreys M, Knudsen B, Krambeck A, et al. *J Endourol*. 2017
7. To Dust or Not To Dust: a Systematic Review of Ureteroscopic Laser Lithotripsy Techniques. Santiago JE, Hollander AB, Soni SD, Link RE, Mayer WACurrUrol Rep. 2017 Apr
8. Current Standard Technique for Modern Flexible Ureteroscopy: Tips and Tricks. Giusti G, Proietti S, Villa L, Cloutier J, Rosso M, Gadda GM, Doizi S, Suardi N, Montorsi F, Gaboardi F, Traxer O, *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):188-194.
9. Comparison of percutaneous nephrolithotomy and retrograde flexible nephrolithotripsy for the management of 2–4 cm stones: a matched-pair analysis, Akman et al, *BJU Int*, 109 (2012), pp. 1384-1389
10. The comparison of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and retrograde intrarenal surgery for stones larger than 2 cm in patients with a solitary kidney: a matched-pair analysis, *World J Urol*, 33 (2015), pp. 1159-1164
11. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility

- Joshi HB<sup>1</sup>, Stainthorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr, Timoney AG, Barry MJ., J urol 2003
12. Flexible ureteroscopy for renal stone without preoperative ureteral stenting shows good prognosis. Jiaqiao Zhang, Chuou Xu, Deng He, Yuchao Lu, Henglong Hu, Baolong Qin, Yufeng Wang, Qing Wang, Cong Li, Shaogang Wang, and Jihong Liu
  13. Differences in renal stone treatment and outcomes for patients treated either with or without the support of a ureteral accesssheath: The Clinical Research Office of the Endourological Society Ureteroscopy Global Study. Traxer O, Wendt-Nordahl G, Sodha H, Rassweiler J, Meretyk S, Tefekli A, Coz F, de la Rosette JJ, World J Urol. 2015 Dec; 33(12):2137-44.
  14. EAU Guidelines - Urolithiasis, 2018
  15. Impact of pulse duration on Ho:YAG laser lithotripsy: fragmentation and dusting performance. Bader MJ, Pongratz T, Khoder W, Stief CG, Herrmann T, Nagele U, et al., World J Urol (2015) 33(4):471–7.
  16. Variable pulse duration from a new holmium:YAG laser: the effect on stone comminution, fiber tip degradation, and retropulsion in a dusting model. Wollin DA, Ackerman A, Yang C, Chen T, Simmons WN, Preminger GM, et al., Urology (2017) 103:47–51.
  17. Dependence of calculus retropulsion on pulse duration during Ho:YAG laser lithotripsy. Kang HW, Lee H, Teichman JM, Oh J, Kim J, Welch AJ. , LasersSurg Med (2006) 38(8):762–72
  18. In Vitro Comparison of Stone Fragmentation When Using Various Settings with Modern Variable Pulse Holmium Lasers. Bell JR, Penniston KL, Nakada SY, J Endourol. 2017 Oct
  19. Impact of pulse duration on Ho:YAG laser lithotripsy: treatment aspects on the single-pulse level. Sroka R, Pongratz T, Scheib G, Khoder W, Stief CG, Herrmann T, et al., World J Urol (2015) 33(4):479–85.
  20. Dependence of calculus retropulsion on pulse duration during Ho:YAG laser lithotripsy. Kang HW, Lee H, Teichman JM, Oh J, Kim J, Welch AJ., LasersSurg Med (2006) 38(8):762–72
  21. Holmium Laser Lithotripsy in the New Stone Age: Dust or Bust?, Aldoukhi AH, Roberts WW, Hall TL, Ghani KR, Front Surg. 2017

22. Advances in Lasers for the Treatment of Stones—a Systematic Review din 2018, Kronenberg P, Somani B, CurrUrol Rep. 2018 May 17;19(6):45
23. Optimal settings for the noncontact holmium:YAG stone fragmentation popcorn technique. Emiliani E, Talso M, Cho SY, Baghdadi M, Mahmoud S, Pinheiro H, et al., J Urol (2017) 198:702–6.
24. Effectiveness of high-frequency holmium:YAG laser stone fragmentation: the “popcorn effect”. Chawla SN, Chang MF, Chang A, Lenoir J, Bagley DH. J Endourol (2008) 22(4):645–50.
25. Are we all doing it wrong? Influence of stripping and cleaving methods of laser fibers on laser lithotripsy performance. Kronenberg P, Traxer O., J Urol (2015) 193(3):1030–5.
26. Laser fiber cleaving techniques: effects on tip morphology and power output. Vasantachart JM, Lightfoot M, Yeo A, Maldonado J, Li R, Alysouf M, et al., Journal of Endourology (2015) 29(1):84–9.
27. Jackets off: the impact of laser fiber stripping on power output and stone degradation. Ritchie C, Yang P, Peplinski B, Keheila M, Cheriyan S, Abourbih S, et al., J Endourol (2017) 31:780–5.
28. Laser Fiber and Flexible Ureterorenoscopy: The Safety Distance Concept. Talso M, J Endourol. 2016 Dec;30(12):1269-1274.
29. Clinical evaluation of efficacy of novel optically activated digital endoscope protection system against laser energy damage. Xavier K, Hruby GW, Kelly CR, Landman J, Gupta M, .Urology. 2009 Jan;73(1):37-40
30. Efficiency and cost of treating proximal ureteral stones: shockwave lithotripsy versus ureteroscopy plus holmium:yttrium-aluminum-garnet laser, Parker BD, Frederick RW, Reilly TP, Lowry PS, Bird ET.Urology. 2004 Dec; 64(6):1102-6; discussion 1106.
31. Comparison between extracorporeal shockwave lithotripsy and semirigid ureterorenoscope with holmium:YAG laser lithotripsy for treating large proximal ureteral stones.Wu CF, Shee JJ, Lin WY, Lin CL, Chen CS, J Urol. 2004 Nov; 172(5 Pt 1):1899-902
32. Cost-effectiveness comparison of ureteral calculi treated with ureteroscopic laser lithotripsy versus shockwave lithotripsy.Cone EB, Pareek G, Ursiny M, EisnerB,World J Urol. 2017 Jan; 35(1):161-166

33. Primary SWL is an efficient and cost-effective treatment for lowerpole renal stones Between 10 and 20 mm in Size: a Large Single center study. Chan LH, Good DW, Laing K, et al., J Endourol. 2017
34. In vitro evaluation of Scope Safe fibers and the scope guardian sheath in prevention of ureteroscopy endolumenal working damage. Lusch A, Abdelshehid C, Liss MA, Alipanah R, McDougall EM, Landman J, J Endourol. 2013 Jun;27(6):768-73.
35. Single use and disposable flexible ureteroscopes. Emiliani, E; Traxer, O, CurrentOpinion in Urology, mar 2017

## Listă de abrevieri

AG+IOT – anestezie generală cu intubație oro-traheală

CT – tomografie computerizată

CV – coeficient de variație

ESWL – litotriție extracorporeală cu unde de șoc (extracorporeal shockwave lithotripsy)

fURS – ureteroscopie flexibilă

Ho:YAG – Holmium:Yttrium Aluminum Garnet

IMC – indice al masei corporeale

NLP – nefrolitotomie percutanată

PDT – terapie fotodinamică (photodynamictherapy)

RIRS – chirurgie retrogradă intrarenală (retrograde intrarenalsurgery)

SFR – rata de stonefree

UAS – teaca de acces ureteral (Ureteral Access Sheath)

UIV – urografie intravenoasă

## **Listă Publicații**

1. ESWL - are there any anatomical factors really affecting stone-free rates in inferior calyx lithiasis? Romanian Journal of Urology . 2015, Vol. 14 Issue 4, p64-67. 4p. **Dumitrache, M.**; Badescu, D.; Rascu, S.; Merticariu, M.; Jinga, V.
2. Treatment of renal lithiasis in patients with anomalies of the upper urinary tract, **Dumitrache M**, Geavlete P, Revista Romana de Urologie, 16, 1/2017
3. Is the outcome of flexible ureteroscopy and Holmium Laser for lower pole caliceal stones better with a standardized technique? Dumitrache M, Jinga V, Revista Romana de Urologie