

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**URETEROSCOPIA FLEXIBILĂ DIGITALĂ
ASISTATĂ ÎN NBI SI VAPORIZAREA LASER
HOLMIUM IN CARCINOAMELE
TRANZIȚIONALE DE TRACT URINAR
SUPERIOR**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Coordonator științific:

PROF. UNIV. DR. GEAVLETE PETRIȘOR AURELIAN

Doctorand: Dr. IORDACHE VALENTIN FLORIN

BUCUREȘTI

2023

Cu ocazia finalizării acestei lucrări, vreau să adresez mulțumiri tuturor celor care mi-au împărtășit cunoștințe profesionale, m-au îndrumat , m-au susținut și au fost lângă mine.

Doresc să mulțumesc Domnului Profesor Doctor PETRIȘOR GEAVLETE care, în calitate de conducător științific, prin sfaturile și sprijinul acordat, a contribuit la realizarea acestei teze de doctorat.

Mulțumesc în mod deosebit d-lui Conf.Dr. Bogdan Geavlete pentru permanenta sa îndrumare, sprijinire și încurajare de-a lungul perioadei de pregătire a doctoratului și de elaborare a tezei cât și d-lui Doctor Răzvan Multescu în egală măsură.

De asemenea, țin să mulțumesc d-lui Conf. Dr. Dragoș Georgescu și tuturor colegilor din cadrul Clinicii de Urologie a Spitalului Clinic de Urgență „Sf. Ioan” din București, pentru ajutorul acordat.

Nu în ultimul rând vreau să mulțumesc familiei mele pentru sprijinul și înțelegerea pe care mi le-a acordat pe parcursul realizării tezei.

Cuprins

Lista cu lucrările științifice publicate	4
Lucrări științifice prezentate în cadrul unor congrese naționale și internaționale	6
Lista de abrevieri	8
1.Introducere.....	9
2. Obiectivele studiului.....	11
3. Ipoteza de studiu.....	13
4. Metodologia generala a studiului.....	14
4.1 Datele înregistrate.....	14
4.2 Criteriile de includere și excludere a pacienților în studiu	14
IMPACTUL VIZUALIZĂRII ASISTATE ÎN NBI ASUPRA ACURATEȚII IDENTIFICĂRII INTRAOPERATORII ȘI TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL CARCINOAMELOR UROTELIALE PIELO-CALICEALE PRIN URETEROSCOPIE FLEXIBILĂ ȘI VAPORIZARE CU LASER	16
5. Etapa I de studiu.....	16
5.1 Material și metodă	16
5.2 Analiza statistică	21
5.3 Rezultat.....	21
5.4 Concluzii	25
IMPACTUL PE TERMEN LUNG ASUPRA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI TUMORILOR UROTELIALE PIELO-CALICEALE PRIN URETEROSCOPIA FLEXIBILĂ RETROGRADĂ ASISTATĂ NBI ȘI VAPORIZAREA LASER.....	26
6. Etapa II de studiu	26
6.1 Material si metoda	26
6.2 Protocolul de urmărire post-operator.....	26
6.3 Parametri urmăriți	27
6.4 Analiza statistică	27
6.5 Rezultate	27
7. Concluzii.....	30
8. Bibliografie.....	32

Lista cu lucrările științifice publicate

1. **Iordache VF**, Geavlete PA, Georgescu DA, Ene CV, Păunescu MA, Niculae A, Peride I, Neagu TP, Bulai CA, Bălan GX, Geavlete BF, Lascăr I. NBI-assisted digital flexible ureteroscopy in transitional renal cell carcinoma - an evidence-based assessment "through the looking glass" of the pathological analysis. Rom J Morphol Embryol. 2018;59(4):1091-1096. PMID: 30845289. Factor impact: 0.833
<https://rjme.ro/archive/59/4/10/>
2. **V. Iordache**, R. Multescu, B. Geavlete, L. Chiperi, P. Geavlete, Narrow Band Imaging and Holmium Laser Photoablation in Upper Urinary Tract Tumor Conservative Management - An Update, Revista Romana de Urologie Vol. 18, Nr.3 anul 2019
<https://revista-urologia.ro/category/2019/numarul-32019/>
3. Geavlete B, Popescu R, **Iordache V**, Geavlete P. Single-Use vs Reusable Ureteroscopes in Horseshoe Kidney Stones. Maedica (Bucur). 2021 Dec;16(4):568-573. doi: 10.26574/maedica.2021.16.4.568. PMID: 35261654; PMCID: PMC8897789. Factor de impact: 0,67
[https://www.maedica.ro/articles/2021/4/2021_16\(19\)_No4_pg568-573.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2021/4/2021_16(19)_No4_pg568-573.pdf)
4. Geavlete P, Saglam R, Georgescu D, Multescu R, **Iordache V**, Kabakci AS, Ene C, Geavlete B; -. Robotic Flexible Ureteroscopy Versus Classic Flexible Ureteroscopy in Renal Stones: the Initial Romanian Experience. Chirurgia (Bucur). 2016 Jul-Aug; 111(4):326-9. PMID: 27604670. Factor impact 0,766
<https://www.revistachirurgia.ro/archive/2016/issue-4>
5. Geavlete B, Ene C, **Iordache V**, Geavlete P. Initial Experience with the New Super Thin Single-use Pusen Flexible Ureteroscope 7.5 Fr in Renal Stones Endoscopic Treatment. Chirurgia (Bucur). 2021 May-Jun;116(3):354-360. doi: 10.21614/chirurgia. 116.3.354. PMID: 34191717. Factor impact 0,766
<https://www.revistachirurgia.ro/pdfs/2021-3-354.pdf>
6. Geavlete B, Multescu R, **Iordache V**, Geavlete P. Romanian National premiere with the new Thulium SuperPulsed Laser in the endourological treatment of urolithiasis. J Med Life. 2021 May-Jun;14(3):316-322. doi: 10.25122/jml-2021-0103. PMID: 34377196; PMCID: PMC8321615. Factor impact 1,702

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321615/pdf/JMedLife-14-316.pdf>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321615/>

7. Geavlete B, Popescu RI, Multescu R, **Iordache V**, Popa GA, Georgescu D, Geavlete P. Bilateral same-session flexible ureteroscopy for renal stones: a feasible method. J Med Life. 2022 Feb;15(2):284-291. doi: 10.25122/jml-2021-0385. PMID: 35419108; PMCID: PMC8999109. Factor impact 1,702

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8999109/pdf/JMedLife-15-284.pdf>

8. Geavlete B, Popescu R, **Iordache V**, Georgescu D, Geavlete P. NO Residual Stones after Flexible Ureteroscopy for Renal Stones - Update 2021. A Narrative Brief Review. Maedica (Bucur). 2022 Sep;17(3):680-691. doi: 10.26574/maedica.2022.17.3.680. PMID: 36540580; PMCID: PMC9720644.

[https://www.maedica.ro/articles/2022/3/2022_17\(20\)_No3_pg680-691.pdf](https://www.maedica.ro/articles/2022/3/2022_17(20)_No3_pg680-691.pdf)

Lucrări științifice prezentate în cadrul unor congrese naționale și internaționale

1. PM.2.5 **V. Iordache** , D. Georgescu, R. Muțescu , B.Geavlete, L.Chiperi, P. Geavlete. Tumora vezicală, ca și incidentalom în cadrul ureteroscopiei pentru litiaza ureterală Bladder tumor, accidental detected in ureteroscopy for ureteral lithiasis Introduction Revista Romana de Urologie. Al 35-lea congres al Asociației Române de Urologie. ROMURA 2019.

2. PM.3.4. M. Bragaru, B. Geavlete, D. Georgescu, F. Stanescu, R. Multescu, **V. Iordache**, P. Geavlete Nefrostomia în urgență Nephrostomy in urgency Revista Romana de Urologie. Al 35-lea congres al Asociației Române de Urologie. ROMURO 2019.

3. PM.5.8. R. Multescu , M. Stan , C. Bucur , E. Asproiu , **V. Iordache** , D. Georgescu, B. Geavlete P. Geavlete Plăgile peniene prin agresiune – particularități de tratament. Revista Romana de Urologie. Al 35-lea Congres al Asociației Române de Urologie. ROMURO 2019

<http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2019/09/The-35th-Congress-of-the-Romanian-Association-of-Urology.pdf>

4. PM.1.1. “Tips and trick” în prezervarea ureteroscoapelor flexibile până la 270 de proceduri Tips and tricks for preserving the digital flexible ureteroscope for up to 270 interventions B. Geavlete, D. Georgescu1 R. Multescu, C. Ene, **V. Iordache**, P. Geavlete. Al 34-lea Congres al Asociației Române de Urologie. ROMURO 2018

<http://revista-urologia.ro/wp-content/uploads/2019/01/The-34th-Congress-of-the-Romanian-Association-of-Urology.pdf>

5. Morbidity of flexible ureteroscopy depending on the model of the ureteroscope **Iordache V.**, Multescu R., Geavlete B., Georgescu D., Stan M., Geavlete P.A. (Bucharest, Romania). EAU 17 ch Central European Meeting (CEM) in conjunction with conference of the Czech Urological Society. 19-20 October 2017 , Plzen, Czech Republic

6. The outcomes of the digital flexible ureteroscopy in multiple renal calculi Geavlete B., Multescu R., Georgescu D., **Iordache V.**, Ene C., Ene M.A., Geavlete P.A. (Bucharest, Romania). EAU 17 ch Central European Meeting (CEM) in conjunction with conference of

the Czech Urological Society. 19-20 October 2017 , Plzen, Czech Republic

7. How can we protect flexible ureteroscope: Tips and tricks Stan M., **Iordache V.**, Geavlete B., Multescu R., Geavlete P.A. (Bucharest, Romania). EAU 17th Central European Meeting (CEM) in conjunction with conference of the Czech Urological Society. 19-20 October 2017 , Plzen, Czech Republic

Lista de abrevieri

UTUC - Tumorile primare de tract urinar superior

NBI - Imagine cu bandă îngustă

fURS -Ureteroscopia flexibilă

BCG –Vaccin denumirea provine de la bacilul Calmette–Guérin

OMS –Organiztia Mondiala a Sanatatii

EAU – Ghidul European al Urologiei

UIV - Urografia intravenoasă

CT -Tomografia computerizată

RMN - Rezonanța magnetică nucleară

PN -Nefrectomia parțială

CCD - Color chip system

WLI - Imagistica în lumina alba

UC - Carcinom urotelial

PC TCC – Carcinom Pielocalieal cu Celule Tranzitionale

1.Introducere

Istoria medicinei consemnează o evoluție continuă a metodelor imagistice și de tratament, tehnologia fiind o parte importantă a medicinei moderne. Urologia a fost dintotdeauna una dintre ramurile chirurgicale care a adoptat cu mult entuziasm tehnologia în sprijinul pacientului.

Începând cu introducerea primului cistoscop, Urologia a fost în fruntea utilizării endoscopiei în practica clinică. Endoscopia este utilizată atât diagnosticare cât și în terapie.

Dezvoltarea și miniaturizarea sistemelor optice și endoscopice a condus la dezvoltarea procedurilor chirurgicale minim invazive care au înlocuit cu timpul chirurgia tradițională.

Domeniul ureteroscopiei a dobândit o evoluție continuă de la primele ureteroscoape care au fost introduse. În ultimii 10 ani, am intrat în era digitală a ureteroscopiei iar opțiunile de ureteroscop semirigid și flexibil au devenit disponibile. Recent, ureteroscoapele flexibile au fost construite cu cipuri de imagine digitală [1].

Conform direcțiilor EAU se recomandă folosirea ureterosocoapelor flexibile în locul celor rigide [2].

Dezvoltarea ureteroscopului flexibil (FURS) a oferit avantaje majore de diagnostic și tratament privind majoritatea patologiilor tractului urinar superior [3]. Ureteroscoapele flexibile cu diametrul mic sunt eficiente pentru diagnosticarea și tratarea patologiei de cale urinară superioară.

Tehnologia de îmbunătățire a imaginii optice a fost susținută până acum de datele din literatură ca adăugând abilități utile pentru a detecta modificări maligne ale mucoasei tractului urinar[5].

Atunci când se efectuează ureteroscopie pentru diagnosticul și tratamentul tumorilor uroteliale ale tractului superior, trebuie minimizat riscul de traumatisme ale tractului urinar superior [6]. Apariția de instrumente mai subțiri pentru ureteroscopia flexibilă (FURS) cu tehnologie digitală a îmbunătățit valoarea de diagnostic a ureteroscopiei. Utilizarea tehnicilor de îmbunătățire a imaginii în timpul URS, respectiv imagistica în bandă îngustă NBI poate îmbunătăți detectarea tumorilor uroteliale [7].

În comparație cu WLI, ureteroscopia flexibilă în NBI a oferit o mai bună imagine a UTUC în special a zonei de limită între țesutul tumoral și țesutul normal. NBI a îmbunătățit

detectarea UTUC peste metoda WLI standard, cu o mai mare rata de diagnosticare. NBI ajută la găsirea unor tumori suplimentare și le caracterizează mai bine pe cele identificate pentru a eradica țesutul tumoral.[12]

Având în vedere istoria naturală a UTUC, cursul său clinic cu potențial agresiv și în consecință, recomandările riguroase pentru urmărire există o direcție către tehnologii avansate pentru a optimiza detectarea și tratarea cancerului [8]. În cazurile cu rinichi solitar sau în cazuri de insuficiență renală cronică, conservarea organelor este crucială, iar abordările conservatoare sunt indicate [9]. NBI este o tehnologie optică de îmbunătățire a imaginii, proiectată pentru a spori contrastul dintre mucoase și structuri microvasculare fără utilizarea coloranților. Se folosește fibra laser care este flexibilă și se efectuează ablație tumorală prin vaporizarea cu laser. Se folosește în contact cu țesutul, determinând o hemostază excelentă și nu determină stricturi ureterale care reprezintă o complicație frecventă pentru electrocauterizare. Urologii ar trebui să țină cont de specificul clinic, de caracteristicile fiecărui pacient pentru determinarea regimului optim de tratament, pentru tratarea acestor tumori [10].

Având în vedere dimensiunea relativ scăzută a dispozitivului de prelevare cu ajutorul căruia se practică obținerea probelor de biopsie, precum și calibrul redus al canalului de lucru al ureterscopului flexibil prin care trebuie extrase probele, este clar că limitările în ceea ce privește patologia își au originea întocmai din dezavantajele practice ale limitării instrumentarului standard folosit, având aceeași predictibilitate și în viitor [11]. Pe baza constatărilor actuale s-a subliniat, pe un suport bazat pe dovezi, rolul adjuvant important în detecția carcinomului urotelial al sistemului pielocaliceal în ceea ce privește biopsiile ghidate de ureterscopia flexibilă utilizând vizualizarea NBI prin termeni comparativi ai metodei standard WL.[13]

NBI este remarcată a fi o metodă fezabilă. Rezultatele altor studii asemănătoare vor veni să confirme dacă și pe termen lung, această tehnică îmbunătățește proporția de rezultate favorabile, pentru tratamentul tumorilor uroteliale înalte. Majoritatea studiilor implicate în acest domeniu au reflectat rezultate promițătoare în ceea ce privește viabilitatea cistoscopiei în modul NBI. Totuși, vorbind în mod obiectiv, vor fi necesare viitoare lucrări, bine argumentate pe analize sistematice, care să demonstreze, fără îndoială, superioritatea noii metode față de abordarea standard.

Tendința urologiei moderne este foarte clar evidențiată de majoritatea lucrărilor publicate în literatura de specialitate în ultimii ani prin abordul endoscopic al căii urinare superioare pentru o patologie destul de variată.

2. Obiectivele studiului

Scopul acestui studiului este acela de a analiza varianta de diagnostic a tumorilor uroteliale pielocaliceale prin ureterscopie flexibilă (chirurgie retrogradă intrarenală), folosind ca metodă de vizualizare lumina albă (white light, WL) și tehnica Narrow Band Imaging (NBI). Ipoteza de studiu a fost, prin urmare, că prin această tehnică nouă de vizualizare, ureterscopia flexibilă cu vizualizare NBI este superioară variantei clasice de vizualizare a leziunilor de carcinom urotelial intrarenal, atât pentru în ceea ce privește leziunile unice cât și cele adiționale vizualizate în WL.

Studiul realizat este unul prospectiv, analitic observațional, pacienții ale căror date au fost înregistrate și analizate au fost internați în clinica de Urologie a Spitalului Clinic de Urgență Sfântul Ioan din București, în perioada 2014-2018.

Înregistrarea, evaluarea preoperatorie și tratamentul chirurgical al pacienților care fac rezultatul acestei lucrări au fost efectuate în această clinică, de către medici urologi.

Structura studiului este următoarea:

O primă parte, care în prima etapă a analizat metodele diagnostice folosite pentru diagnosticul tumorilor uroteliale de cale urinară superioară intrarenală PC-TCC prin ureterscopie flexibilă (chirurgie retrogradă intrarenală), folosind ca metodă de vizualizare lumina albă (WL) și tehnica Narrow Band Imaging (NBI). Acestea au fost comparate din punct de vedere al acurateții identificării in vivo de leziuni maligne uroteliale.

O a doua etapă, a fost reprezentată de biopsierea acestor leziuni cu pensa forceps. Au fost analizate anatomopatologic fiecare probă de țesut recoltată.

În ceea ce privește tratamentul propriu-zis specific cancerului, toate leziunile au fost tratate într-o a treia etapă conservator, prin vaporizare cu laser Holmium:YAG cu o fibră laser de 275 μm. Ca ultimă etapă a procedurii URS-F digitală, un control final WL și NBI a fost aplicat tuturor zonelor vizate ale mucoasei, căutând orice tumori/margini reziduale rămase. Deși rar necesară, coagularea cu laser a surselor de sângerare eventual existente a fost aplicată cu atenție.

Ca măsură de siguranță, un stent JJ a fost montat în fiecare caz la sfârșitul procedurii.

În cea de a doua parte, pacienții cu PC-TCC tratați prin această procedură conservatoare, au fost evaluați pentru o perioadă de 3 ani și comparați cu un lot similar în care diagnosticul ureteroscopic flexibil și ablația laser a tumorilor au fost realizate doar în WL.

Următoarele etape au fost urmărite de-a lungul desfășurării acestui studiu:

Desfășurarea unui protocol de efectuare a lucrării;

Obținerea de la fiecare pacient al unui Consimțământ Informat, respectarea cu rigurozitate a criteriilor de etică profesională și precum și a confidențialității datelor;

Selecția pacienților respectând atât criteriile de includere, cât și cele de excludere;

Colectarea datelor de lucru utile pentru realizarea ipotezei de studiu;

Analiza statistică a tuturor datelor.

3. Ipoteza de studiu

Carcinoamele cu celule tranziționale reprezintă majoritatea tumorilor tractului urinar superior (UTUC). Factorii care predispun la formarea acestor neoplazii sunt heterogeni - factori de mediu, ereditatea, modificări hormonale. Este o malignitate cu o prevalență scăzută, dar este frecvent multifocală fiind de obicei diagnosticată într-un stadiu avansat cu multiple complicații legate de funcția renală afectată sau se poate complica în plus pe parcursul evoluției pacienților cu insuficiență renală cronică și face adesea managementul perioperator al acestora pacienți foarte dificil. Deși este recunoscută ca și metodă de diagnostic sigură și fezabilă de către Asociația Europeană de Urologie în cadrul neoplaziilor de tipul PC-TCC, fiind descrisă în Ghidul European de Urologie, fURS asistată de vizualizarea prin tehnica NBI continuă să nu aibă suficiente dovezi puternice care să susțină diferențele reale în ceea ce privește ratele de detecție a acestor tipuri de tumori.

Ne-am propus ca, prin compararea celor două metode diagnostice să evaluăm pacienți din clinica noastră în vederea comparării ratelor de identificare a acestor malignități prin cele două metode de vizualizare.

Opțiunile terapeutice pentru aceste tipuri de tumori sunt:

- Tratament conservator, în această categorie intrând abordul ureteroscopic flexibil retrograd (WL sau NBI), eventual cu vaporizare laser tumorală
- Nefroureterectomia radicală

Toate aceste opțiuni sunt acceptate de forurile de specialitate internaționale și prezintă fiecare multiple avantaje și dezavantaje.

Metodele conservatoare se pretează în special tumorilor aflate într-un stadiu incipient și la pacienți la care tratamentul radical poate avea consecințe semnificative: pacienți cu rinichi unic, pacienți cu tumori bilateral, pacienți cu insuficiență renală preexistentă, pacienți cu un status fizic ce nu permite o intervenție chirurgicală de amploare etc.

Va fi urmărit, de asemenea, impactul vizualizării în NBI asupra eficienței tratamentului.

Ipoteza studiului este că utilizarea NBI îmbunătățește identificarea diagnostică a PC-TCC și optimizează tratamentul conservator - ablație laser prin abord ureteroscopic flexibil retrograd.

4. Metodologia generala a studiului

4.1 Datele înregistrate

Fișa fiecărui pacient evaluat include atât date cu caracter medical, cât și date cu caracter personal înregistrate în urma evaluării acestora.

4.2 Criteriile de includere și excludere a pacienților în studiu

Criterii de includere:

- ◇ pacienți cu vârstă peste 18 ani;
- ◇ pacienți cu un status fizic care să prezică o speranță de viață mai mare de 5 ani;
- ◇ pacienți care în eventualitatea diagnosticării unei leziuni tumorale la nivelul căii urinare superioare să aibă indicație de tratament chirurgical conservator: rinichi unic, insuficiență renală cronică;
- ◇ elemente sugestive pentru prezența unei leziuni tumorale uroteliale la nivelul căii urinare superioare: defecte de umplere a sistemului pielocaliceal conform rezultatelor tomografiei computerizate (CT), hematurie unilaterală în timpul cistoscopiei sau citologie urinară suspect malignă.

Criterii de excludere:

- ◇ Vârsta pacienților sub 18 ani;
- ◇ Aspecte CT sugestive pentru leziuni invazive la nivelul căii urinare superioare;
- ◇ Prezența de tumori uroteliale la nivel ureteral;
- ◇ Pacienți care refuză tratamentul chirurgical conservator al tumorilor uroteliale de cale urinară superioară;
- ◇ Specimen de biopsie cu o cantitate prea mică de țesut pentru a permite un examen anatomo-patologic optim;
- ◇ Prezența doar de leziuni benigne la examenul anatomo-patologic;
- ◇ Prezența de leziuni tumorale mai mari de 2 cm;
- ◇ Cistectomie radicală în antecedente pentru tumori de vezică urinară;

În partea a doua studiului, vor fi incluși pacienții eligibili pentru parcurgerea integrală a primei etape și care acceptă și își asumă o urmărire de cel puțin 3 ani.

Studiul a fost împărțit în două etape:

Etapa I: diagnosticul leziunilor maligne folosind tehnologia NBI vs WL

Etapa II: urmărirea recidivelor la pacienții la care s-a folosit diagnosticare folosind NBI și tratament conservator comparative cu pacienții cu nefroureterectomie.

IMPACTUL VIZUALIZĂRII ASISTATE ÎN NBI ASUPRA ACURATEȚII IDENTIFICĂRII INTRAOPERATORII ȘI TRATAMENTULUI CHIRURGICAL AL CARCINOAMELOR UROTELIALE PIELO-CALICEALE PRIN URETEROSCOPIE FLEXIBILĂ ȘI VAPORIZARE CU LASER

5. Etapa I de studiu

Etapa I: diagnosticul leziunilor maligne folosind tehnologia NBI vs WL

5.1 Material și metodă

Studiul a urmărit implicațiile manifestărilor clinice ale pacienților în alegerea modalității de tratament, a momentului intervenției, precum și asupra tehnicii operatorii, a rezultatelor și complicațiilor intervențiilor endoscopice.

Evaluarea endoscopică

Evaluarea cistoscopică trebuie să fie un examen de rutină în cazul pacienților suspecionați cu tumoră urotelială înaltă, deoarece aceștia au un risc de 20% până la 48% de a dezvolta tumori vezicale sincrone sau metacrone. Analiza permite excluderea prezenței de tumori la nivelul vezicii urinare și a uretrei, mai ales în utilizarea complementară a tehnicilor prin fluorescență. De asemenea, evaluarea endoscopică permite realizarea uretropielografiei retrograde.

Ureterosopia flexibilă permite vizualizarea și biopsierea leziunilor de la nivelul sistemului pielocaliceal și a ureterelor, precum și recoltarea de urină pentru examen citologic. Această metodă endoscopică oferă avantaje mai ales la pacienții cu diagnostic incert sau la cazurile la care se intenționează terapie conservatoare.

Evaluare cistoscopică, diagnosticul, biopsia și eventual rezecția completă a tumorilor sau vaporizarea cu laser a acestora, transformă uretropielonefroscopia, din metodă de diagnostic, în metodă terapeutică. Toate aceste etape diagnostice și terapeutice se realizează, uzual, în cadrul unei intervenții unice, a cărei tehnică o vom descrie în paginile ulterioare.

Examenul histopatologic al țesutului recoltat fie prin biopsierea endoscopică, fie prin biopsierea prin periere a leziunilor uroteliale înalte, este cel care pune diagnosticul de

certitudine. Biopsia endoscopică, realizată cu ajutorul ureteroscopului flexibil a crescut acuratețea diagnosticului tumorilor uroteliale înalte dar și riscul de perforație a căilor urinare superioare.

În vederea asigurării obiectivității complete a evaluării, toate specișenele obținute au fost analizate de către doi anatomopatologi diferiți, cu vastă experiență în domeniul cancerului urotelial, analizând „în orb” față de tipul de vizualizare endoscopică care a dus la descoperirea fiecărei tumori presupuse.

În cazul diagnosticelor contradictorii, a fost chemat un al treilea patolog pentru a reevalua probele. Pentru a aborda problema variabilității interobservatorii, în cadrul Comitetului săptămânal al Departamentului de Patologie au fost vizualizate cazuri discutabile.

Tehnica operatorie

Poziția pacientului. Toți pacienții au fost plasați în poziție standard de litotomie

Cistoscopia și asigurarea accesului la nivelul căii urinare superioare. Primul timp operator a fost reprezentat de inspecția atentă a vezicii urinare, în scopul identificării unor eventuale leziuni tumorale uroteliale la acest nivel. Identificarea oricărei leziuni potențial tumorale la acest nivel a făcut ca pacientul să fie neeligibil pentru studiul de față.

Dilatarea orificiului ureteral s-a realizat cu dilatatoare conice cu diametre progresiv crescătoare, de la 6F la 10F.

Ureteroscopia semirigidă. Următoarea etapă operatorie a fost reprezentată de inspecția cu un ureteroscop semirigid Storz 9F a ureterului, până la nivelul joncțiunii uretero-pielice.

Montarea tecii de acces ureteral. În toate cazurile s-a reușit montarea unei teci de acces ureteral Cook Flexor 10/12F. Aceasta a fost glisată pe ghidul Lunderquist plasat anterior, sub control fluoroscopic

Inspecția cu ureteroscopul flexibil. Ajuns la nivel renal, sub control optic și, eventual, fluoroscopic, a fost explorat cu ureteroscopul flexibil sistemul colector începând cu bazinetul, apoi grupul caliceal superior, ulterior grupul caliceal mijlociu și, în final, grupul caliceal inferior

Inițial, inspecția a fost efectuată în lumină albă. La identificarea unei leziuni suspecte, s-a continuat cu schimbarea repetată între modul de vizualizare în lumină albă și NBI.

NBI este o tehnologie patentată de filtru optic pentru diagnosticarea și tratarea tumorilor uroteliale înalte, ea generând un contrast semnificativ mai mare între vasele de

sânge și țesutul înconjurător decât vizualizarea în lumina alba (WL).

Modul în care funcționează NBI este următorul: când WL lovește suprafața unui țesut, toate culorile sunt absorbite; spre deosebire de aceasta, NBI folosește numai lumina albastră și verde. Când lumina albastră și lumina verde ating suprafața țesutului, ele sunt absorbite de hemoglobină în vasele de sânge. Lumina albastră și verde a NBI pătrunde diferit în straturile de țesut.

În timp ce lumina albastră este absorbită de capilarele din mucoasă, lumina verde ajunge mai adânc în zona submucoasă, unde este reflectată de vasele de sânge. Acesta este motivul pentru care NBI creează un contrast semnificativ mai mare între vasele de sânge și țesutul înconjurător decât WL. Gradul de absorbție a luminii depinde de lungimea de undă. Lumina albastră cu o lungime de undă de 415 nm și lumina verde cu o lungime de undă de 540 nm sunt puternic absorbite de hemoglobină în vasele de sânge. Deoarece tumorile mici sunt adesea înconjurate de un număr mare de vase de sânge, NBI ajută la detectarea lor într-o etapă timpurie și să analizeze aceste zone în consecință.

Deoarece NBI este un sistem pur optic, nu are nevoie de nici o instalare sau substanțe active administrate pe orice cale în prealabil, și prin urmare, nu necesită timp de pregătire fiind disponibil direct cu sistemele Olympus.

Dacă leziunea a fost vizibilă doar în lumină albă, acesta a fost marcată pe o hartă a sistemului pielo-caliceal, iar dacă era vizibilă și în NBI, aceasta a fost marcată pe o a doua hartă. La sfârșitul inspecției în lumină albă s-a procedat la o nouă inspecție doar în NBI, cu identificarea unor leziuni vizibile doar în acest mod de vizualizare. Acestea din urmă au fost marcate pe o a treia hartă.

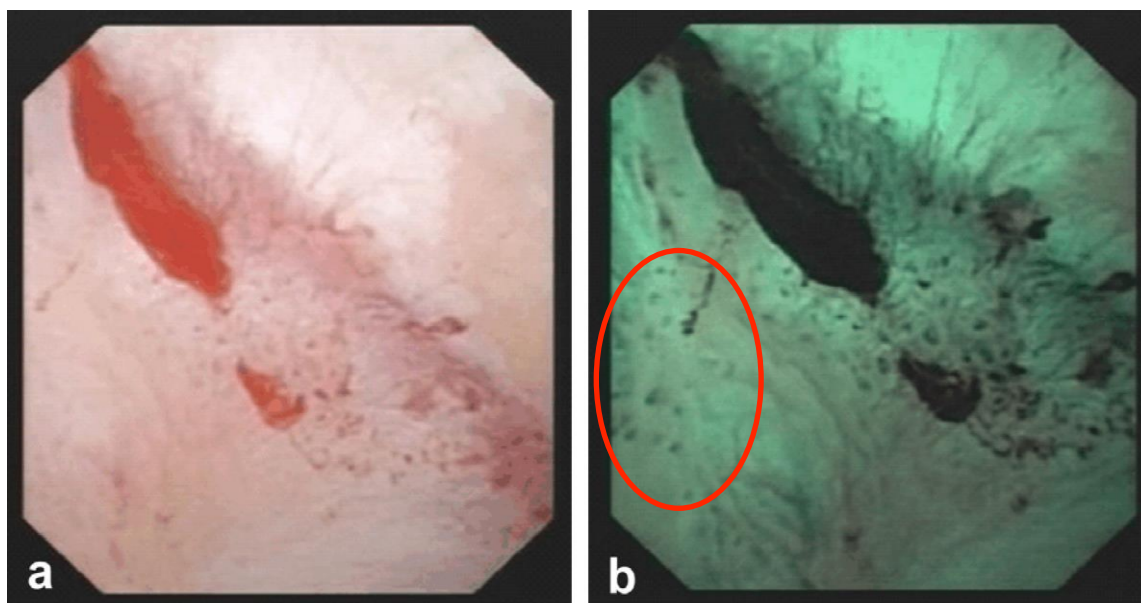


Figura 5.9. Leziune suspectă pielică suplimentară, vizibilă doar în NBI (b)

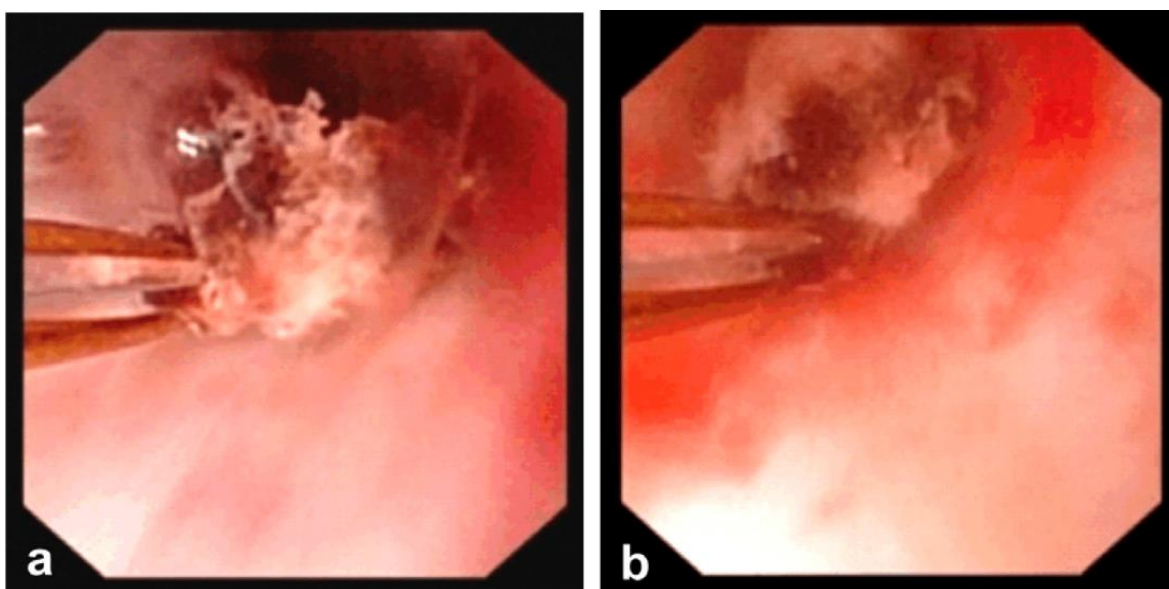


Figura 5.11 Biopsie cu forcepsul rece a unor leziuni suspecte de la nivel pielic (a) și caliceal (b)

Zoom-ul optic oferă o nouă vizualizare, mai performantă decât anterior, a creștelor epiteliale în suprafață și o interpretare mai performantă a schimbărilor de culoare care apar, prin analiză morfologică a rețelei vasculare superficiale, care este întotdeauna alterată datorită angiogenezei tumorale.

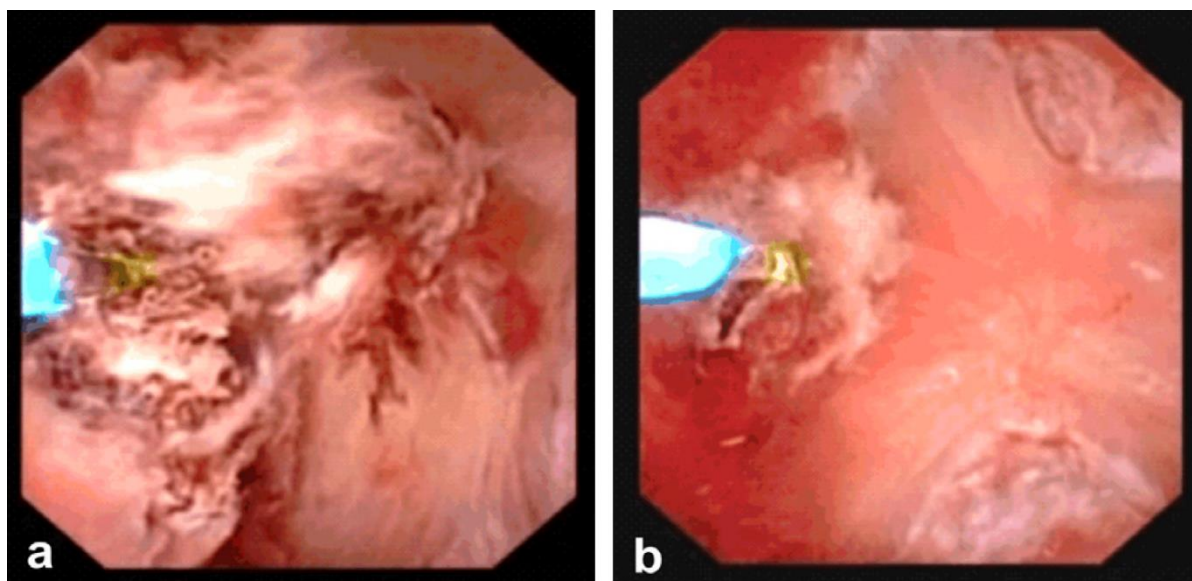


Figura 5.12 Vaporizare laser a unor formațiuni tumorale pTa la nivel pielic (a) și caliceal inferior (b)

Când zoom-ul este activat, distanța focală dintre obiectiv și suprafața mucoasei scade proporțional cu puterea de mărire a imaginii, iar pentru aceasta vârful instrumentului este plasat la aproximativ 3 mm de suprafață, iar o arie mică a mucoasei este explorată.

După realizarea celor trei hărți (leziuni vizibile doar în lumină albă, leziuni vizibile în ambele moduri de vizualizare, respectiv leziuni vizibile doar în NBI), s-a continuat cu biopsierea acestora cu forcepsul "rece". În toate cazurile s-a încercat prelevarea unei cantități cât mai mari de țesut. Nu toate biopsiile recoltate au avut o cantitate suficientă de țesut încât să permită un examen anatomo-patologic optim; aceste cazuri au fost excluse din studiu.

Următoarea etapă a fost reprezentată de vaporizarea laser a țesutului tumoral. În toate cazurile a fost utilizată fibra de 275 microni, setările fiind reprezentate de frecvențe de 10-12 Hertz și energie de 0,8-1 Joule, cu puteri de 10-12 watts. După distrugerea țesutului tumoral până în țesut macroscopic sănătos, s-a practicat coagularea laser minuțioasă a surselor de sângerare.

La sfârșitul intervenției s-a practicat o nouă inspecție în lumină albă și NBI pentru a se identifica eventuale zone de țesut tumoral restant (izolat sau la marginea patului tumoral).

La sfârșitul intervenției, în toate cazurile, s-a practicat montarea unui stent JJ Ch 7/ 26 sau 28 cm. Ghidul hidrofil a fost introdus pe ureteroscopul flexibil până la nivel pielocaliceal și menținut la acest nivel în timp ce endoscopul în bloc cu teaca de acces ureteral au fost retrase.

Retragerea endoscopului în bloc cu teaca de acces are rolul de a permite o ultimă inspecție a ureterului, pentru identificarea eventualelor leziuni de la acest nivel.

5.2 Analiza statistică

Diagnosticul de precizie al tehnicii a fost stabilit prin centralizarea datelor privind UUT-TCC confirmat anatomopatologic a leziunii descoperite prin cele două tipuri de ureteroscopie, făcând o paralelă cu numărul total de leziuni de neoplazie urotelială. Analiza statistică a fost efectuată folosind Pachetul statistic pentru științe sociale (SPSS, IBM, Inc.) software 20.0. Cu un nivel de semnificație statistică stabilit la $p < 0,05$, a fost aplicat testul χ^2 (chi) pătrat.

5.3 Rezultat

În acest studiu a fost înrolat inițial un număr de 87 de pacienți. Dintre aceștia, în ceea ce privește calitatea specimenelor de biopsie recoltate (în sensul obținerii unei cantități suficiente de țesut care să permită o evaluare optimă de către medicii anatomo-patologi), s-a remarcat că acestea au fost prea mici pentru a oferi un rezultat patologic sigur în 21 de cazuri, reprezentând 24,1% din cazuri. De asemenea, exclusiv leziuni benigne au fost diagnosticate la 3 pacienți, reprezentând 4,6% din cazuri.

Ambele categorii de pacienți au fost excluse din analiză. În consecință, un rezultat de încredere a fost conturat la 62 de pacienți eligibili, care au constituit în final grupul de studiu. La acești pacienți au fost identificate în total 113 leziuni UUT-TCC. Din punct de vedere al tipului de tumoră, 104 au fost leziuni pTa, iar în 9 au fost leziuni de CIS.

În ceea ce privește numărul de cazuri diagnosticate prin diferite moduri de vizualizare, au prezentat leziuni vizibile atât în WL cât și în NBI un număr de 56 de cazuri, leziuni vizibile doar în WL un singur caz și leziuni vizibile doar în NBI în 5 cazuri.

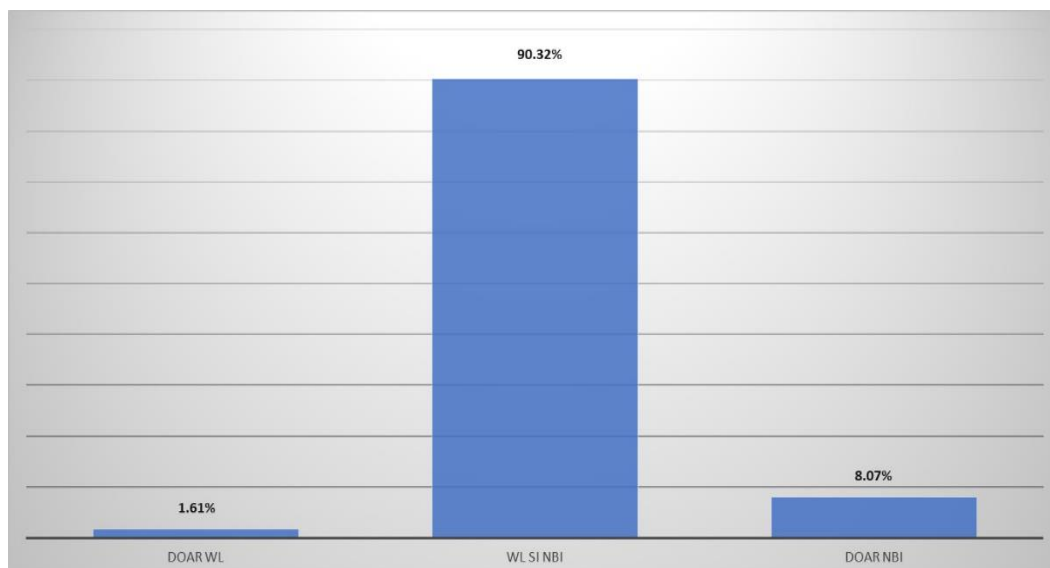


Figura 5.16 Distribuția cazurilor în funcție de tipul de vizualizare care a identificat leziunile tumorale

Considerând numărul total de leziuni maligne vizualizate prin diferitele moduri de detecție, au fost vizibile în WL și NBI un număr de 96 de leziuni, doar în WL un număr de 2 leziuni, și exclusiv prin NBI un număr de 15 leziuni. Din cele 96 de leziuni vizibile atât în WL cât și în NBI, 89 au fost leziuni pTa și 7 leziuni au fost de tip CIS. Ambele leziuni identificate doar în WL au fost pTa. 13 leziuni vizualizate doar în NBI au fost pTa și 2 leziuni au fost CIS.

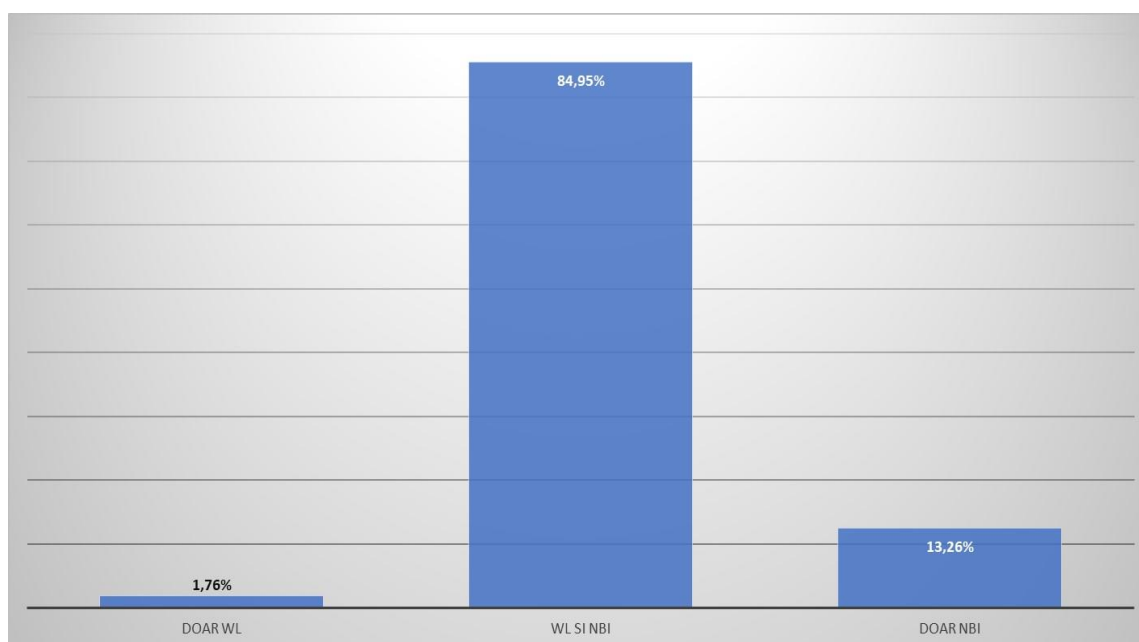


Figura 5.17 Distribuția leziunilor tumorale în funcție de tipul de vizualizare

În ceea ce privește identificarea leziunilor tumorale, ratele de detecție au fost semnificativ mai mari pentru ureteroscopia ce a asociat vizualizare în NBI în comparație cu evaluarea doar în WL, atât pentru toate leziunile cât și pentru cele de tip pTa.

Astfel, rata de detecție generală a leziunilor maligne a fost 98,2% pentru vizualizarea în NBI față de 86,7% pentru vizualizarea în WL, respectiv o rată de detecție a leziunilor pTa de 98,1% pentru vizualizarea în NBI față de 87,5% pentru vizualizarea în WL (ambele diferențe având semnificație statistică).

În ciuda numărului destul de mic de leziuni CIS (ducând din acest motiv la lipsa de semnificație statistică), modul NBI a fost virtual confirmat ca oferind superioritate diagnostică (100% dintre cazuri), comparativ cu metoda standard WL (care a prezentat o acuratețe de 77,8%).

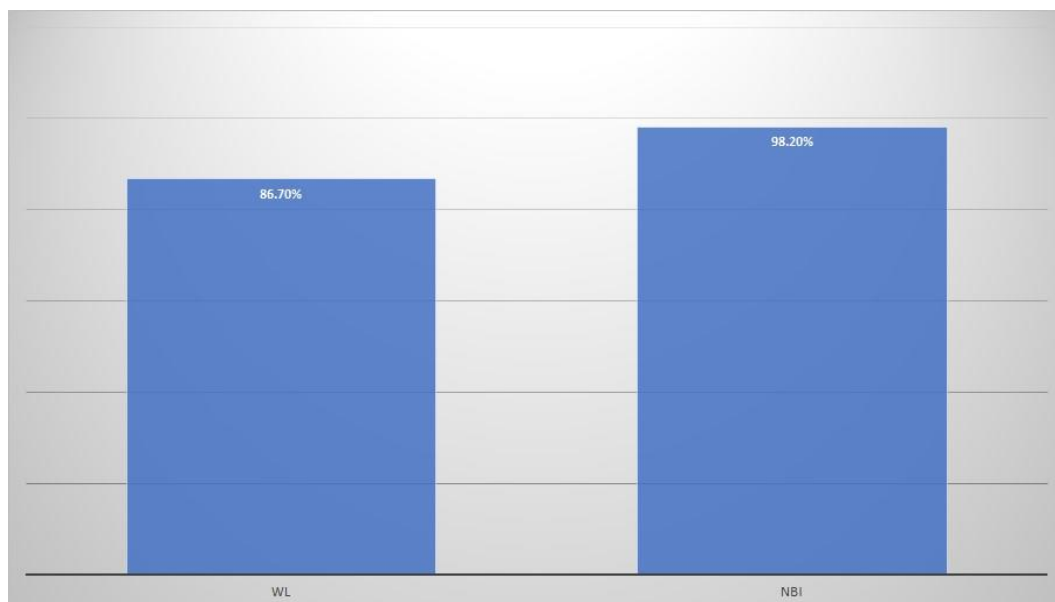


Figura 5.20 Rata globală de detecție a leziunilor tumorale în funcție de tipul de vizualizare

În plus, rata de detectare a pacienților cu neoplazie confirmată a fost îmbunătățită semnificativ statistic în modul NBI în comparație cu fURS standard în WL (98,4% față de 91,9%)

Asocierea vizualizării în NBI s-a dovedit superioară atât în ceea ce privește cazurile nou diagnosticate cu UUT-TCC (8,1%) sau în ceea ce privește identificarea unor tumori uroteliale suplimentare (12,9%). Per total, un număr total de 13 leziuni de tip pTa și două leziuni de tip CIS au fost ratate în timpul examinării WL al mucoasei sistemului pielocaliceal și observată numai în modulul de vedere utilizând NBI.

<i>Rata de detecție tumorală</i>	URS-F în WL	URS-F în NBI	valoare p
Total leziuni (n=113)	86,7%	98,2%	<0,05
Tumori pTa (n=104)	87,5%	98,1%	<0,05
Leziuni CIS (n=9)	77,8%	100%	>0,05
Rată rezultate fals pozitive	10,1%	17,5%	<0,05

Figura 5.23 Rata de acuratețe a diagnosticului pozitiv pe pacienți

Pe de altă parte, fURS digitală asistată de NBI a fost caracterizată printr-o proporție semnificativ crescută de biopsii inutile comparativ cu endoscopia flexibilă convențională cu vizualizare în lumină albă (WL), după cum arată rata semnificativ crescută a rezultatelor fals pozitive, fapt confirmat de analiza anatomopatologică (17,5% față de 10,1%).

În cazul tumorilor uroteliale înalte, tratamentul conservator este uzual rezervat pacienților la care a fost identificată prezența unei singure formațiuni tumorale într-un stadiu superficial sau celor la care tratamentul radical ridică riscuri semnificative: pacienți cu rinichi unic, afectare bilaterală, insuficiență renală, sau bolnavilor targați.

Tratamentul ureteroscopic se poate aplica tumorilor ureterale și nu prezintă riscurile tratamentului percutanat de diseminare și de însămânțare a traectului percutan.

El poate fi efectuat de obicei în aceeași ședință cu ureteroscopia inițială diagnostică.

Utilizarea de rutină a unei teci de acces ureteral pare să faciliteze ureteroscopia flexibilă prin scăderea timpului și a costurilor operative, permițând vizualizarea directă a inserției ureteroscopului cu reintrare simplă ureterală și efectuarea intervențiilor cu o presiune redusă la nivelul sistemului pielo-caliceal (și consecutiv o incidență mai mică a potențialelor complicații).

Toate procedurile de diagnostic și tratament conservator au fost realizate cu succes. Din punct de vedere al siguranței chirurgicale nu au fost întâlnite complicații majore secundare la vaporizarea cu laser Holmium al tumorilor uroteliale (două cazuri de hematurie postoperatorie gestionate conservator).

5.4 Concluzii

NBI pare să reprezinte o tehnologie de diagnosticare valoroasă pentru neoplaziile uroteliale de tipul UUT-TCC, arătând o îmbunătățire considerabilă a acurateței vizuale a tumorii, precum și a ratei de detectare a acestora. De asemenea, permite urologului să determine cu relativă ușurință limitele exacte ale tumorilor, facilitând astfel vaporizarea completă acestor formațiuni tumorale cu energia furnizată de fibra laser.

Anamneza a urmărit evaluarea factorilor favorizanti ai tumorilor uroteliale înalte a elementelor care contribuie la alegerea atitudinii terapeutice , precum și la predicția gradului de dificultate a intervenției și de apariție a incidentelor și complicațiilor

Studiul a urmărit implicațiile manifestărilor clinice ale pacienților în alegerea modalităților de tratament, a momentului intervenției, precum și a tehnicii operatorii, a rezultatelor și complicațiilor intervențiilor endoscopice.

Biopsiile recolate intraoperator s-au remarcat ca fiind prea mici pentru un examen anatomopatologic corespunzător la un sfert din cazuri și la foarte puține cazuri au fost benigne

Leziunile vizualizate în WL au fost confirmate prin NBI cu un procent semnificativ detectate numai în NBI

În ceea ce privește identificarea leziunilor tumorale, ratele de detecție au fost semnificativ mai mari pentru ureteroscopia ce a asociat vizualizare în NBI în comparație cu evaluarea doar în WL.

Rata de detecție generală a leziunilor maligne a fost semnificativ statistic mai mare pentru vizualizarea în NBI față de leziunile vizualizate în WL.

Rata de detecție a tumorilor uroteliale înalte pentru leziunile pTa, a fost mai mare în tehnicile care folosesc ureteroscopie în NBI față de cele care folosesc WL

În cazul leziunilor cis rata de detecție în NBI a fost net superioară față de cele care folosesc tehnologia WL. Rata de detecție a pacienților cu neoplazie a fost net superioară în NBI. Nu s-au înregistrat complicații semnificative la vaporizarea laser a formațiunilor tumorale. Toate leziunile suspecte au fost biopsiate cu forcepsul.

IMPACTUL PE TERMEN LUNG ASUPRA EFICIENȚEI TRATAMENTULUI TUMORILOR UROTELIALE PIELO- CALICEALE PRIN URETEROSCOPIA FLEXIBILĂ RETROGRADĂ ASISTATĂ NBI ȘI VAPORIZAREA LASER

6. Etapa II de studiu

Etapa II: urmărirea recidivelor la pacienții la care s-a folosit diagnosticare folosind NBI și tratament conservator comparative cu pacienții cu nefroureterectomie

6.1 Material si metoda

Au fost înrolați în această a doua etapă a studiului 61 de pacienți care au finalizat prima etapă: diagnosticul cu leziuni tumorale uroteliale superficiale doar la nivel pielo-caliceal, confirmate anatomo-patologic, tratate conservator prin vaporizare Holmium laser pe ureteroscopul flexibil, asistat NBI. Aceștia au constituit lotul de studiu. Un pacient care a finalizat prima parte a studiului a refuzat participarea la cea de a doua parte, neasumându-și o urmărire de cel puțin 3 ani (datorită relocării în alt oraș). Pacienții din lotul de control au fost identificați retrospectiv.

6.2 Protocolul de urmărire post-operator

Monitorizarea pacienților cu tumori uroteliale înalte este indicată pentru a surprinde apariția tumorilor vezicale metacrone, precum și recidivele locale sau la distanță. Se recomandă urmărirea pacienților la interval de 3 luni în primul an după ce au fost declarați „*tumor-free*” prin metode endoscopice sau deschise.

La fiecare pacient se urmărește:

1. *Examen fizic, citologie urinară* (doar pentru tumori high- risk, cu grading crescut),
2. *Cistoscopie: în primul an la trei luni, în al doilea an și al treilea an la șase luni; anual în continuare.*

3. *UIV/UPR al rinichiului contralateral* - anual.
4. *Endoscopie* la nivelul căii urinare ipsilateral (pentru pacienții care au suferit intervenții conservatoare): bianual în primii ani și anual în continuare.
5. *Evaluare metastatică* necesară la toți pacienții cu risc înalt de progresie tumorală (*grading* crescut, tumoră infiltrativă): examen fizic, radiografie pulmonară, enzime hepatice: trimestrial în primul an, bianual în al 2-lea și al 3-lea an și anual în al 4-lea și al 5-lea an; evaluarea uroteliului în continuare.
6. *CT/RMN de abdomen și de pelvis*: bianual în primul și al 2-lea an, și anual în al 3-lea, al 4-lea și al 5-lea an.
7. *Scintigramă osoasă*: doar pentru pacienții simptomatici sau care prezintă niveluri serice crescute ale fosfatazei alcaline.

6.3 Parametri urmăriți

O primă evaluare a fost efectuată la 10 săptămâni de la intervenție pentru a identifica și trata pacienții cu țesut tumoral restant. Ulterior, pacienții din cele două loturi au fost evaluați comparativ la 1 și 3 ani. Au fost comparate ratele de recidivă, rata pacienților la care s-a practicat nefroureterectomie, respectiv supraviețuirea cancer-specifică

6.4 Analiza statistică

Studiul statistic a fost realizat folosind Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Inc.) 20.0. A fost aplicat testul T Student, cu o valoare de cut-off pentru semnificația statistică a p de 0,05.

6.5 Rezultate

O primă evaluare a fost efectuată la 10 săptămâni de la intervenție pentru a identifica și trata pacienții cu țesut tumoral restant. Ulterior, pacienții din cele două loturi au fost evaluați comparativ la 1 și 3 ani. Au fost comparate ratele de recidivă, rata pacienților la care s-a practicat nefroureterectomie, respectiv supraviețuirea cancer-specifică.

În lotul de studiu, 56 de pacienți au prezentat tumori low-grade pTa, iar 5 pacienți tumori high-grade pTa. Din acest motiv, pentru a face parte din lotul de control au fost selectați pacienți consecutivi la care urmărirea a fost de minimum 3 ani, 56 cu tumori low-grade pTa și 5 pacienți cu tumori high-grade pTa.

La 10 săptămâni, țesut tumoral restant a fost identificat prin abord ureteroscopic flexibil în lumină albă la 8,2% (5 pacienți) din lotul de studiu, respectiv 34,4% (21 pacienți) din lotul de control ($p<0,005$). La toți acești pacienți, țesutul tumoral restant a fost re-biopsiat și îndepărtat prin ablație laser. Inspecția în lumină albă a fost aplicată la pacienții din ambele loturi pentru a nu introduce surse de eroare în studiul statistic.

Rata de recidivă la 1 an a fost de 3,3% în lotul studiu, respectiv 8,2% în cel de control ($p<0,05$). În funcție de caracteristicile histologice, la 1 an ratele de recidivă în lotul studiu au fost de 1,8% la pacienții cu tumori low-grade și 20% la cei cu tumori high-grade. În lotul de control aceste rate au fost de 7,1%, (diferență semnificativă statistică, $p<0,05$), respectiv 20% (ne semnificativ statistic).

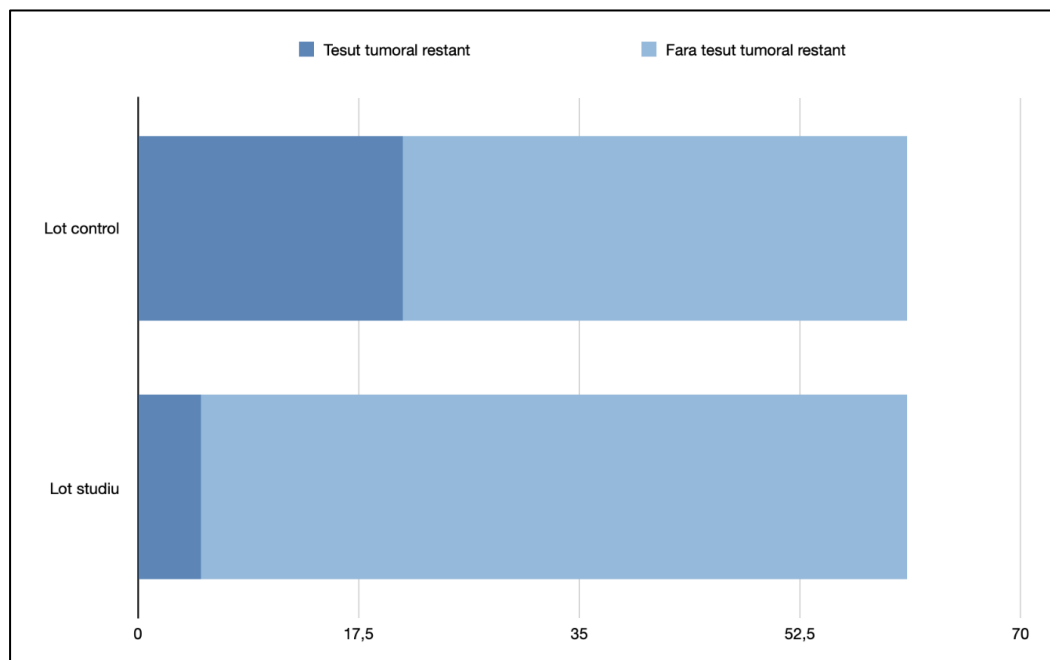


Figura 6.2 Prezența țesutului tumoral restant la 10 săptămâni de la intervenție

La 1 an, la 2 pacienți din lotul studiu s-a practicat nefroureterectomie, față de 3 pacienți în lotul control (diferență nesemnificativă statistic, $p=0,16$).

La 3 ani, rata de recidivă a fost de 11,5% în lotul studiu față de 18% în cel de control, ($p<0,05$): 7,1% la pacienți cu leziuni low-grade și 40% la pacienți cu leziuni high-grade față de 21,4% la pacienți cu leziuni low-grade și 100% la pacienți cu leziuni high-grade (ambele brațe cu diferențe semnificative statistic, $p<0,05$).

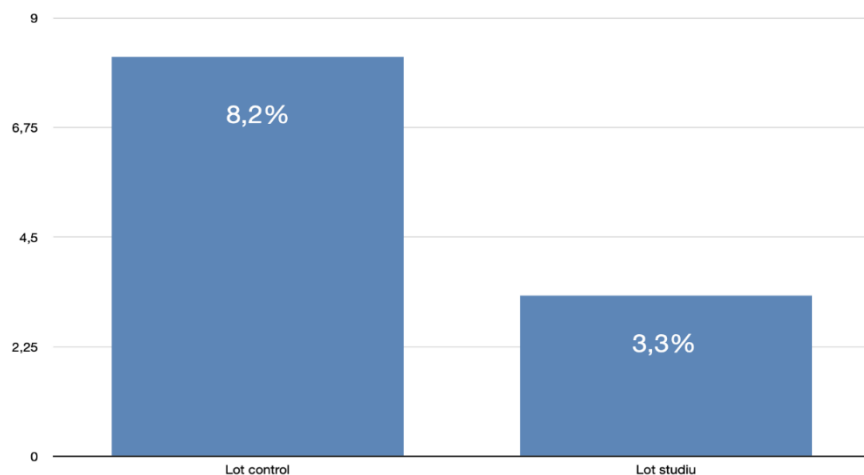


Figura 6.3 Rata de recidivă la 1 an (global)

La 3 ani 4 pacienți din lotul studiu au necesitat nefroureterectomie față de 6 pacienți din lotul control.

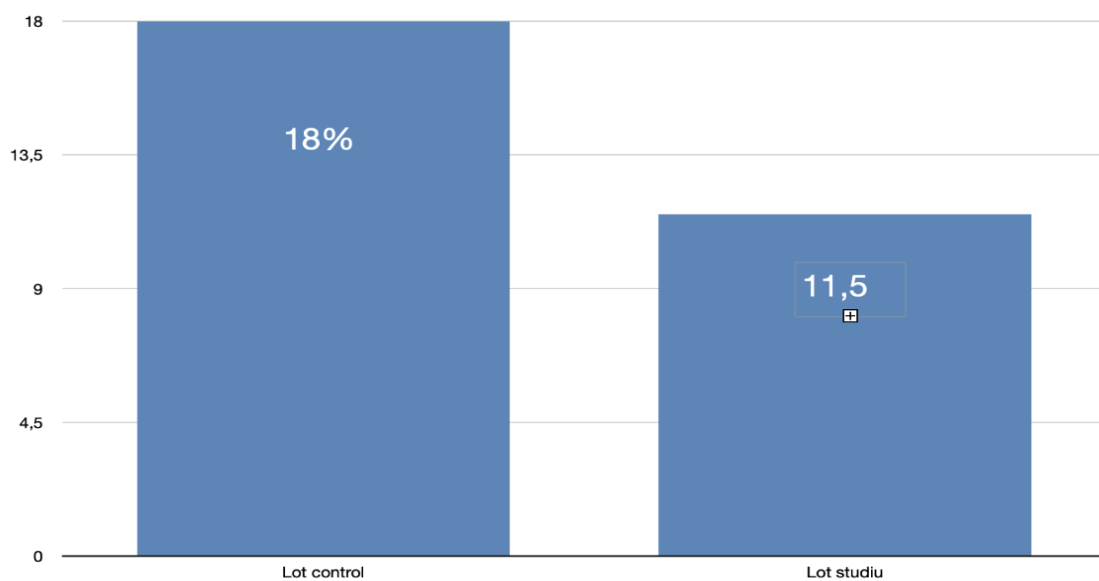


Figura 6.6 Rata de recidivă la 3 ani (global)

Supraviețuirea cancer-specifică a fost de 93,4% în lotul studiu față de 86,9% în lotul de control ($p < 0,05$).

7. Concluzii

Studiul actual este un pionier în acest domeniu în România, iar rezultatele obținute sunt comparabile cu puținele date actuale disponibile în literatura de specialitate.

Obiectivele studiului sunt de a arăta ca ureteroscopia flexibilă în NBI este superioară, ca și tehnica de vizualizare, variantelor clasice de vizualizare a leziunilor de carcinom urotelial intrarenal.

Rata de detecție a pacienților cu neoplazie a fost net superioară în NBI.

Asocierea NBI a fost net superioară în detecția noilor cazuri cu UUT-TCC și a leziunilor suplimentare în comparație cu metoda standard WL.

Din punct de vedere al urmăririi pacienților, la 10 săptămâni, țesutul tumoral restant a fost semnificativ statistic mai mic la lotul de pacienți la care ablația laser a fost efectuată în NBI.

Rata de recidivă la 3 ani, a fost statistic mai mică la pacienții cu tumori low-grade a căror detecție și vaporizare a fost efectuată în NBI și cu o semnificație statistică net crescută la cei cu tumori high- grade a căror detecție și vaporizare a fost efectuată numai în WL.

Supraviețuirea cancer- specifică la 3 ani a fost statistic mai mare în lotul de pacienți la care detecția și ablația tumorală a fost efectuată prin tehnologia NBI

Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica impactul acestei tehnologii asupra diagnosticului, ratei de recurență, perioadei de supraviețuire fără tumori și evoluției generale a acelor pacienți. Direcțiile viitoare includ combinarea NBI cu markeri moleculari la cei cu risc crescut de UUT-TCC.

În domeniul carcinomului urotelial afectând tractul urinar superior, descoperirile din literatura de specialitate au abordat problema rezultatelor fals pozitive legate de biopsiile ghidate de NBI, cu toate acestea, diagnosticul de cancer vezical non-invaziv pe baza decelării endoscopice prin tehnica de vizualizare NBI a fost documentat și a confirmat cu o frecvență substanțial crescută leziunile maligne neconfirmate până atunci când se face o paralelă cu endoscopia WL clasică. Rezultate favorabile par a exista în ceea ce privește categoria de pacienți în rândul cărora sunt descoperite tumori maligne neinvazive uroteliale cu ajutorul tehnologiei de vizualizare.

Concluzionând, datele actuale ale studiilor preliminare efectuate până acum și derulate cu scopul de decelare a ratelor de sensibilitate și senzitivitate a tehnicii NBI în cadrul detecției UUT-TCC din literatura de specialitate sunt promițătoare, cu rezultate cel puțin comparabile cu ale prezentului studiu.

8. Bibliografie

1. Demetrius H. Bagley, M.D. , The Nathan Lewis Hatfield Professor of Urology Professor of Radiology, URETEROSCOPIC LASER TREATMENT OF UPPER URINARY TRACT NEOPLASMS”, Volume 28, Issue 2, 2010, Pages 143-149
2. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Compérat E, Cowan NC, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, van Rhijn BWG, Shariat SF, Sylvester R, Zigeuner R (2018) EAU guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma. Eur Urol 73(1):111–122
3. Meyer F, Al Qahtani S, Gil-Diez de Medina S, Geavlete B, Thomas A, Traxer O. Narrow band imaging: description of the technique and initial experience with upper urinary tract carcinomas. Prog Urol, 2011, 21(8):527–533.
4. Afane JS, Olweny EO, Bercowsky E, Sundaram CP, Dun MD, Shalhav AL, et al. Flexible ureteroscopes: a single center evaluation of the durability and function of the new endoscopes smaller than 9Fr. J Urol. 2000;164:1164–8
5. Mieke T J Bus, Dirk J Faber, Daniel Martijn de Bruin, Guido Kamphuis, Optical Diagnostics for Upper Urinary Tract Urothelial Cancer: Technology, Thresholds, and Clinical Applications, Journal of endourology, September 2014
6. Patrick Samson, MD, Arthur D. Smith, MD, David Hoenig, MD, and Zeph Okeke, M Endoscopic Management of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma JOURNAL OF ENDOUROLOGY Volume 32, Supplement 1, May 2018
7. Grzegorz Fojecki, Anders Magnusson, Olivier Traxer, Palle Jörn Sloth Osther, Georg Jaremko, Christian Seitz, Thomas Knoll, Guido Giusti, Marianne Brehm Consultation on UTUC, Stockholm 2018 aspects of diagnosis of upper tract urothelial carcinoma, World Journal of Urology November 2019, Volume 37, Issue 11, pp 2271–2278
8. Barak Rosenzweig, Harry Herr, Jonathan A. Coleman, Narrow Band Imaging in the Evaluation of Upper Tract Urothelial Cancer, Urothelial Malignancies of the Upper Urinary Tract, 129-143, 2018
9. Christos Kalaitzis, Athanasios Zisimopoulos, Stilianos Giannakopoulos, Stavros Touloupidis, Ureteroscopic Laser Treatment of Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinomas: Can a Tumour Free Status Be Achieved?, Advances in Urology Volume 2013
10. Rouprêt M, Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2020 update. Eur Urol 2020.

11. Abdel-Razzak OM, Ehya H, Cubler-Goodman A, Bagley DH. Ureteroscopic biopsy in the upper urinary tract. *Urology*, 1994, 44(3):451–457.

12. V. Iordache, R. Multescu, B. Geavlete, L. Chiperi, P. Geavlete, Narrow Band Imaging and Holmium Laser Photoablation in Upper Urinary Tract Tumor Conservative Management - An Update, Revista Romana de Urologie Vol. 18, Nr.3 anul 2019

13. VALENTIN FLORIN IORDACHE, PETRIȘOR AURELIAN GEAVLETE, DRAGOȘ ADRIAN GEORGESCU, COSMIN VICTOR ENE, MARIA ALEXANDRA PĂUNESCU, ANDREI NICULAE, ILEANA PERIDE, TIBERIU PAUL NEAGU, CĂTĂLIN ANDREI BULAI, GEORGIANA XENIA BĂLAN, BOGDAN FLORIN GEAVLETE, IOAN LASCĂR, NBI-assisted digital flexible ureteroscopy in transitional renal cell carcinoma – an evidence-based assessment “through the looking glass” of the pathological analysis, Rom J Morphol Embryol 2018, 59(4):1091–1096