



## Novas Técnicas Endoscópicas de Diagnóstico do Carcinoma Urotelial do Trato Urinário Superior

### *New Diagnostic Endoscopic Techniques for Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma*

Maria Teresa Vieira<sup>1\*</sup>, Vítor Cavadas<sup>1,2</sup>

#### Resumo

O carcinoma urotelial do trato superior (CUTS) é raro, mas a maioria dos casos apresenta-se invasiva ao diagnóstico. O tratamento padrão do CUTS consiste na nefroureterectomia radical. No entanto, os CUTS de baixo risco podem ser abordados com cirurgia poupadora de nefrônios (CPN), sem compromisso do prognóstico oncológico. As técnicas de diagnóstico atuais apresentam várias falhas no diagnóstico de CUTS, principalmente na deteção de carcinoma *in situ* (CIS), uma lesão plana, de alto grau e com elevado risco de progressão. Assim, torna-se pertinente a investigação de novas técnicas de diagnóstico capazes de detetar as lesões de CUTS numa fase mais precoce.

Esta revisão procura analisar o desempenho das novas técnicas de imagem disponíveis para o diagnóstico do CUTS. Foi conduzida uma pesquisa da literatura atual na base de dados PubMed e foram revistos artigos sobre a *narrow band imaging* (NBI), *Image1 S*, diagnóstico fotodinâmico (DFD), *confocal laser endomicroscopy* (CLE) e *optical coherence tomography* (OCT).

Foram selecionados seis artigos para revisão, todos referentes a estudos *in vivo* em humanos. Não foi encontrado nenhum artigo sobre o *Image1 S*. Todas as técnicas descritas são compatíveis com os ureterorenoscópios flexíveis atuais. A NBI, o *Image1 S* e o DFD visam uma melhor deteção do CUTS. A CLE e a OCT visam a caracterização histopatológica e minimamente invasiva das lesões, em tempo real. Quer a NBI, quer o DFD apresentam melhor taxa de deteção das lesões em comparação com a ureterorenoscopia flexível (URSF) convencional, mas apenas o DFD mostrou melhor deteção de CIS. A CLE permite distinguir o urotélio saudável do maligno e as lesões de baixo grau das de alto grau. No entanto, não avalia o estadiamento. A OCT apresenta maior sensibilidade do que a biópsia para o estadiamento e gradação do CUTS, mas as lesões com mais de 2 mm de espessura podem gerar diagnósticos falsos-positivos.

A combinação da URSF com uma ou várias das novas técnicas de diagnóstico poderia aumentar a sua precisão diagnóstica e capacidade de selecionar adequadamente os candidatos para CPN. São necessários mais estudos que validem a utilização das novas técnicas no diagnóstico de CUTS.

#### Abstract

*Upper tract urothelial carcinoma (UTUC) is uncommon, but most cases are invasive at diagnosis. Standard of care in patients with UTUC is radical nephroureterectomy (RNU), but low risk UTUC can be treated with kidney sparing surgery (KSS) without compromising oncological outcomes. Current diagnostic techniques have many limitations on UTUC diagnosis, mainly in the detection of carcinoma in situ (CIS), a flat, high grade lesion with high progression risk. Therefore, investigating new diagnostic techniques which allow earlier detection of UTUC lesions has become a relevant matter.*

*This review provides an overview of the new imaging diagnostic techniques currently available for UTUC diagnosis. A PubMed literature search was performed and articles on narrow band imaging (NBI), Image1 S, photodynamic diagnosis (PDD), confocal laser endomicroscopy (CLE) and optical coherence tomography (OCT) were reviewed.*

*Six articles were selected for review, all of them referring to in vivo human studies. There were no articles on Image1 S. All techniques are compatible with existing flexible ureterorenoscopes. NBI, Image1 S and PDD aim at improving UTUC detection. CLE and OCT aim at providing minimally invasive and real-time histopathological diagnostic. Either NBI or PDD show a better lesion detection rate in comparison with conventional flexible ureterorenoscopy (FURS), but only PDD has shown a better CIS detection. CLE can differentiate healthy from malignant urothelium and high grade lesions from low grade ones. However, it does not allow staging. OCT shows higher UTUC staging and grading sensitivity than biopsy, but lesions greater than 2 mm can cause false-positives.*

*Combining FURS with new diagnostic techniques could improve its diagnostic precision and capability to properly select KSS candidates. Further research needs to be conducted to validate these new diagnostic techniques on the UTUC diagnosis.*

**Keywords:** *Image Enhancement; Urinary Tract/diagnostic imaging; Urologic Neoplasms/diagnostic imaging*

<sup>1</sup>Universidade do Porto - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Serviço de Urologia, Centro Hospitalar do Porto - Hospital de Santo António, Porto, Portugal



**Palavras-chave:** Aumento da Imagem; Neoplasias Urológicas/diagnóstico por imagem; Sistema Urinário/diagnóstico por imagem

## Introdução

O carcinoma urotelial do trato urinário superior (CUTS) é definido como qualquer neoplasia que afeta o urotélio desde os cálices renais até à porção distal do ureter. Em comparação com o carcinoma da bexiga (CUB), o CUTS é uma doença pouco comum, correspondendo a 5% -10% dos carcinomas uroteliais.<sup>1</sup> No entanto, 60% são invasivos ao diagnóstico, em comparação com apenas 15% - 25% dos CUB.<sup>2,3</sup> Em 17% dos casos de CUTS existe CUB concomitante e a recidiva tumoral na bexiga é relativamente frequente.<sup>4</sup>

A escolha da abordagem terapêutica do CUTS depende do risco associado.<sup>5</sup> O tratamento padrão do CUTS de alto risco consiste na nefroureterectomia radical (NUR). Porém, tumores unifocais, com menos de 2 cm, não invasivos e de baixo grau, podem ser abordados com cirurgia poupadora de nefrónios (CPN), evitando a morbilidade associada à perda de um rim, sem compromisso do prognóstico oncológico.<sup>6</sup> Com a evolução dos ureteroscópios flexíveis e da tecnologia de ablação a laser, a CPN tem incidido mais frequentemente no tratamento endoscópico em detrimento da ureterectomia ou pielectomia parciais. Contudo, como o tratamento endoscópico está associado a uma elevada taxa de recorrência (50%)<sup>7</sup> e uma taxa considerável de progressão metastática (9%),<sup>7</sup> estes doentes têm que realizar ureterorenoscopia flexível (URSF) periodicamente.<sup>8</sup> Todavia, a vigilância nem sempre é eficaz e ocorrem falhas no diagnóstico em 24% dos casos.<sup>8</sup>

Atualmente, a avaliação diagnóstica inicial do CUTS assenta na urografia por tomografia computadorizada (uro-TC), na cistoscopia de luz branca (CLB) e no exame citológico da urina. A uro-TC tem elevada sensibilidade (96%) e especificidade (99%) para o diagnóstico de CUTS.<sup>9</sup> No entanto, a sua sensibilidade diminui com o tamanho da lesão<sup>10</sup> e não consegue detetar lesões planas, sem efeito de massa ou espessamento do urotélio.<sup>11</sup> A CLB está indicada em todos os casos de suspeita de CUTS, para exclusão de carcinoma vesical ou uretral concomitante.<sup>5</sup> A citologia, por sua vez, tem utilidade nos casos em que não se observa nenhuma lesão vesical ou uretral com a CLB, já que pode fornecer a única pista da presença de CUTS.<sup>5</sup> Contudo, possui baixa sensibilidade (40% - 80%), principalmente para as lesões de baixo grau.<sup>12-14</sup>

Após investigação inicial, os doentes devem realizar URSF, não só para confirmar o diagnóstico, mas também para localizar e biopsiar as lesões. A visualização da lesão é essencial para o tratamento endoscópico, já que apenas as lesões detetadas podem ser tratadas. Por outro lado, o estudo histológico da biópsia fornece informações relativamente ao estágio e grau tumoral imprescindíveis para selecionar os doentes adequados

para CPN. Porém, a URSF apresenta limitações. Por um lado, as lesões de carcinoma *in situ* (CIS) podem passar despercebidas.<sup>15</sup> Por outro, a anatomia do trato urinário superior (TUS) limita o manuseamento do ureterorenoscópio, dificultando a colheita de amostras volumosas com alcance da lâmina própria. Em 25% dos casos, o diagnóstico histológico é inconclusivo devido a amostra insuficiente.<sup>15</sup> Outras limitações são a baixa representatividade da amostra e a produção de artefactos por esmagamento. Ao comparar o estudo histológico da biópsia com a peça operatória, verificou-se que cerca de 15% dos CUTS considerados de baixo grau na biópsia, correspondiam, na verdade, a lesões de alto grau.<sup>16-18</sup> Quanto ao estadiamento, a biópsia apresenta maiores limitações. Muito frequentemente, a amostra não contém lâmina própria, não permitindo aferir o estágio<sup>19</sup>, sendo este subestimado em cerca de 45% dos casos.<sup>19,20</sup>

Devido às atuais falhas no diagnóstico, algumas lesões passam despercebidas, acabando por evoluir para doença invasiva, enquanto outras são mal caracterizadas, dificultando a seleção dos doentes adequados para CPN. Perante o dilema de sobretratar alguns doentes, com perda desnecessária de um rim, ou de os subtratar, com risco de progressão da doença, torna-se pertinente a avaliação de novas técnicas de imagem do urotélio superior que permitam um diagnóstico mais precoce e uma estratificação mais precisa do risco.

Atualmente, existem técnicas de diagnóstico do CUTS desenvolvidas para melhorar a capacidade de deteção de lesões. São exemplos a *narrow band imaging* (NBI), o *Image 1 S* e o diagnóstico fotodinâmico (DFD). Adicionalmente, existem técnicas capazes de caracterizar as lesões suspeitas em tempo real. É o caso da *confocal laser endomicroscopy* (CLE) e da *optical coherence tomography* (OCT). A maioria destas técnicas já foi estudada quanto à sua capacidade de diagnóstico do CUB,<sup>21,22</sup> mas ainda existe pouca informação quanto à sua aplicabilidade no TUS.

Esta revisão bibliográfica pretende descrever as técnicas de diagnóstico enunciadas, a sua aplicabilidade e as suas limitações no diagnóstico do CUTS.

## Material e Métodos

No dia 17 de abril de 2018, foi realizada uma pesquisa da literatura na base de dados PubMed através dos seguintes termos:

1. "Upper Tract Urothelial Carcinoma AND Narrow Band Imaging";
2. "Upper Tract Urothelial Carcinoma AND Image 1 S OR Storz Professional Imaging Enhancement System (SPIES)";
3. "Upper Tract Urothelial Carcinoma AND Photodynamic Diagnosis";



**Tabela 1:** Visão geral das novas técnicas de diagnóstico do carcinoma urotelial do trato urinário superior

Técnica de diagnóstico	Objetivo	Mecanismo de ação	Fase de investigação	Vantagens	Limitações
NBI	Deteção da lesão	Absorção da luz de banda estreita	Estudo <i>in vivo</i> em humanos	Melhoria na deteção do CUTS Não é necessário administrar agentes de contraste	Lesões inflamatórias podem gerar diagnósticos falsos-positivos
<i>Image1 S</i>	Deteção da lesão	Modificação digital da imagem	Ainda não existem estudos no TUS Estudo <i>ex vivo</i> da bexiga	Melhoria na qualidade de imagem Não é necessário administrar agentes de contraste	
DPD	Deteção da lesão	Fluorescência	Estudo <i>in vivo</i> em humanos	Melhoria na deteção do CUTS Melhoria na deteção de CIS e displasia	É necessário administrar fluorocromo A inexperiência do utilizador, as lesões inflamatórias e reativas à instrumentação do trato urinário ou à terapia tópica adjuvante podem gerar diagnósticos falsos-positivos.
CLE	Estadiamento e gradação da lesão em tempo real	Fluorescência;- Microscopia confocal	Estudo <i>in vivo</i> em humanos	Melhoria na gradação do CUTS Resolução de 3,5 µm	É necessário administrar fluorocromo Alcance máximo de 0,4 mm de profundidade Incapaz de avaliar o estadiamento Suscetível a artefactos de movimento
OCT	Estadiamento e gradação da lesão em tempo real	Absorção e reflexão da luz Cálculo do µOCT	Estudo <i>in vivo</i> em humanos	Melhoria na gradação e estadiamento do CUTS Resolução de 20 µm	Alcance máximo de 2 mm de profundidade Lesões inflamatórias podem gerar diagnósticos falsos-positivos

µOCT – coeficiente de atenuação da luz; CIS – carcinoma *in situ*; CLE – *confocal laser endomicroscopy*; CUTS – carcinoma urotelial do trato urinário superior; DFD – diagnóstico fotodinâmico; NBI – *narrow band imaging*; OCT – optical coherence tomography; TUS – trato urinário superior.

4. “Upper Tract Urothelial Carcinoma AND Confocal Laser Endomicroscopy”;
5. “Upper Tract Urothelial Carcinoma AND Optical Coherence Tomography”.

Foram selecionados artigos de investigação originais em inglês. Foram excluídos artigos apoiados em estudos *ex vivo* ou realizados em animais, assim como aqueles que se destinavam ao estudo de outras estruturas que não o TUS, artigo duplicados ou de opinião. No caso de artigos da mesma equipa de investigadores, com atualização de coortes, apenas o artigo mais recente foi incluído.

## Resultados e Discussão

A pesquisa bibliográfica resultou num total de 45 artigos. Após a aplicação dos critérios de seleção e exclusão descritos, foram incluídos 6 artigos para revisão: um para a NBI,<sup>23</sup> zero para o *Image1 S*, um para o DFD,<sup>24</sup> três para a CLE<sup>25-27</sup> e um para a OCT.<sup>28</sup> A Tabela 1 apresenta um resumo dos resultados obtidos para as diferentes técnicas de diagnóstico.

### NARROW BAND IMAGING

A NBI é uma técnica de melhoria da imagem endoscópica que permite visualizar a mucosa com alta resolução. Esta técnica baseia-se na presença de um filtro que restringe o comprimento de onda da luz branca para duas bandas estreitas, de 415 e 540 nm, que correspondem à luz azul e verde, respetivamente.<sup>7</sup> Ao iluminar os tecidos, esta luz de banda estreita é altamente absorvida pela hemoglobina, permitindo distinguir com precisão os vasos sanguíneos, que absorvem a luz, da mucosa circundante, que a reflete.<sup>23</sup> Assim, a NBI consegue identificar os tumores do urotélio devido à estrutura vascular típica que decorre da neoangiogénese neoplásica.<sup>29</sup> Atualmente, já existem ureterorenoscópios compatíveis com esta técnica, que permitem alterar a imagem convencional para NBI com a simples ativação dos filtros de luz.<sup>7,30</sup>

A NBI já foi usada e validada para diagnóstico do CUB,<sup>29,31</sup> mas apenas um estudo avaliou o seu desempenho no TUS.<sup>23</sup> Este estudo incluiu 27 doentes sujeitos a URSF, primeiro com



luz branca (ULB) e depois com NBI. Os resultados obtidos foram confirmados com o estudo histológico da biópsia. A utilização das duas técnicas resultou numa melhoria de 22,7% na taxa de deteção de CUTS em comparação com a utilização de ULB isoladamente. Para além de uma melhor visualização da arquitetura vascular dos tumores, a NBI permitiu a deteção adicional de 5 lesões, assim como a deteção de tumor residual nas margens de resseção de 3 lesões. No entanto, não foi possível confirmar histologicamente se a NBI apresenta melhor capacidade para delinear a lesão. Na bexiga, já vários estudos provaram que a utilização da NBI permite uma resseção mais completa e reduz a taxa de recidiva do CUB.<sup>32-34</sup> Da mesma forma, aguardam-se mais estudos que avaliem o impacto da NBI na taxa de recidiva de CUTS após tratamento endoscópico. Atualmente, uma das principais dificuldades no diagnóstico de CUTS é a deteção de CIS e a NBI já demonstrou o seu valor na deteção destas lesões na bexiga.<sup>35-38</sup> São necessários mais estudos para averiguar a sua capacidade de deteção de CIS no TUS e confirmar a sua superioridade relativamente à ULB na deteção de CUTS.

### IMAGE1 S

O *Image1 S*, originalmente chamado *Storz Professional Image Enhancement System* (SPIES), é uma técnica de melhoria de imagem baseada na separação do espectro de luz.<sup>30</sup> Um sistema de *software* processa as imagens obtidas por endoscopia de luz branca segundo 4 modalidades diferentes: 1) CLARA, que adapta o brilho da imagem, para uma melhor visualização das regiões mais escuras; 2) CHROMA, que aumenta o contraste entre as cores, para uma melhor nitidez das diferentes estruturas presentes na imagem; 3) e 4) SPECTRA A e SPECTRA B, que “pintam” a imagem com diferentes cores do espectro para aumentar o contraste entre os tecidos e as estruturas visualizadas.<sup>30</sup>

O *Image1 S* ainda não foi testado clinicamente e não existe informação acerca da sua utilização no TUS. Já que o carcinoma urotelial é muito mais prevalente na bexiga, a maioria das decisões clínicas relativas ao CTUS é extrapolada a partir de evidências baseadas no CUB. Um ensaio pré-clínico<sup>39</sup> analisou 20 imagens do urotélio vesical em 4 modalidades diferentes: luz branca; CLARA+CHROMA (utilizadas em combinação); SPECTRA A; e SPECTRA B. As imagens foram visualizadas num *iPad* e interpretadas por 73 urologistas, aos quais foi pedido que delimitassem qualquer lesão considerada suspeita de CUB e que avaliassem a qualidade de imagem. Relativamente à qualidade de imagem, o *Image1 S* obteve uma classificação significativamente superior à CLB, embora sem diminuição do tempo necessário para delimitar a lesão. Nas imagens representativas de um tumor papilar inequívoco, a delimitação da lesão foi altamente concordante entre os participantes, sem diferenças entre as modalidades. Por outro lado, nos casos

de maior discordância na delimitação, as modalidades CLARA+CHROMA e SPECTRA B obtiveram maior concordância. No entanto, uma vez que não foi possível confirmar se a delimitação das lesões correspondia ao limite exato entre o tecido benigno e maligno, não se pode concluir quanto à capacidade do *Image1 S* na delimitação das lesões, nem quanto à superioridade de determinada modalidade em relação às outras.

O *Clinical Research Office of the Endourological Society* (CROES) está a conduzir um ensaio clínico randomizado para avaliar o desempenho do *Image1 S* na abordagem do CUB não invasivo.<sup>40</sup> Apesar de partilharem muitas características, o CUB e o CUTS representam doenças com características anatómicas, biológicas e moleculares diferentes,<sup>41</sup> pelo que se aguardam ensaios clínicos conduzidos especificamente para o CUTS.

### DIAGNÓSTICO FOTODINÂMICO

O DFD é uma técnica de imagem que utiliza a fluorescência como mecanismo de contraste entre o tecido normal e o tecido maligno.<sup>30</sup> Esta técnica baseia-se na administração tópica ou sistémica de um fluorocromo, o qual é seletivamente acumulado no tecido maligno. Ao excitar as moléculas do fluorocromo com luz azul de alta energia (aproximadamente 400 nm), estas libertam um fotão com energia mais baixa (590-700 nm), que produz luz fluorescente. O DFD é compatível com vários fluorocromos, mas a maioria dos estudos conduzidos no trato urinário superior utilizam um fluorocromo relacionado com a porfirina, o ácido 5-amino-levulínico (5-ALA). Ao iluminar o urotélio com luz azul, o fluorocromo acumulado no tecido maligno aparece de cor-de-rosa/vermelho, em contraste com a restante mucosa, visualizada a azul.

Para avaliar o desempenho do DFD na deteção de CUTS, uma equipa de investigadores conduziu vários ensaios clínicos,<sup>42-45</sup> tendo apresentado, recentemente, os resultados da coorte completa.<sup>24</sup> Este estudo incluiu 54 doentes com indicação para URSF. Passadas 3-4 horas da administração de 5-ALA em solução oral, todos os doentes foram examinados com ULB e ureterorenoscopia de luz azul (ULA) para deteção das lesões. De modo a calcular a sensibilidade e especificidade de diagnóstico, os resultados obtidos com cada uma das técnicas foram comparados com o estudo histológico da biópsia. Foram detetadas 48 lesões, das quais 95,8% foram visualizadas com a ULA e 47,9% com a ULB. O DFD mostrou-se significativamente superior à ULB na deteção de lesões, particularmente de CIS e displasia (93,75% vs 18,75%). Estes resultados coincidem com os previamente reportados para a deteção de CIS na bexiga.<sup>46</sup> A deteção de displasia é clinicamente importante, uma vez que esta lesão apresenta características em comum com o CIS e possui uma elevada tendência de evolução para carcinoma.<sup>47</sup> Globalmente, o DFD apresentou maior sensibilidade (95,8%) para a deteção



de CUTS do que a ULB (53,5%), com especificidade similar.

Dos doentes, 19,3% desenvolveram complicações relacionadas com a solução oral de 5-ALA.<sup>24</sup> Todas classificadas como grau I na classificação de Clavien-Dindo e sem efeito a longo prazo.

O DFD apresenta-se como uma técnica segura e com enorme potencial, principalmente pela sua capacidade de detetar CIS e displasia. São necessários mais estudos, de preferência multicêntricos, para confirmar a utilidade do DFD. Ahmad *et al* alega a subjetividade inerente à perceção da fluorescência como uma das limitações do DFD e recomenda a elaboração de um sistema de classificação da fluorescência, de modo a uniformizar os resultados.<sup>43</sup> Estudos conduzidos na bexiga mostram que o DFD é uma ferramenta útil para guiar o tratamento endoscópico das lesões, já que permitem uma ressecção mais completa da lesão e diminuem a taxa de recidiva do CUB.<sup>46</sup> Da mesma forma, aguardam-se estudos de *follow-up* que avaliem o DFD quanto à sua contribuição no tratamento endoscópico e redução da taxa de recidiva do CUTS.

#### CONFOCAL LASER ENDOMICROSCOPY

A CLE é uma técnica de microscopia de alta resolução que utiliza a fluorescência para visualizar a microarquitetura extracelular dos tecidos *in vivo*.<sup>10</sup> A microscopia confocal baseia-se na presença de um pequeno orifício no plano de convergência da luz, o qual permite apenas a passagem da luz focada e rejeita os raios de luz que convergem fora desse ponto. Assim, este orifício atua como um diafragma de pequenas dimensões, que diminui a quantidade de luz que chega ao fotodetector e, conseqüentemente, aumenta o poder de resolução de imagem.<sup>30</sup> A CLE alcança uma resolução de 3,5 µm, comparável à microscopia convencional.<sup>48</sup> Após injeção intravenosa ou endoluminal de fluoresceína e posterior estimulação com laser, a CLE consegue detetar a luz fluorescente emitida pelos tecidos e pequenos vasos, até uma profundidade de 400 µm.<sup>30</sup> Ao contrário da microscopia convencional com hematoxilina-eosina, a CLE não consegue visualizar as características nucleares, uma vez que a fluoresceína apenas se difunde na matriz extracelular, sem atravessar a membrana plasmática.<sup>49</sup>

Vários estudos mostraram que a CLE consegue aumentar a capacidade de diagnóstico do CUB.<sup>50-53</sup> Mais tarde, dois estudos piloto avaliaram o seu desempenho no diagnóstico de CUTS, um com administração tópica de fluoresceína<sup>25</sup> e outro com administração endovenosa.<sup>26</sup> Em ambos os estudos, os doentes foram avaliados com ULB para deteção das lesões suspeitas, as quais foram, de seguida, avaliadas com a CLE. As imagens obtidas com a CLE foram registadas em vídeo e posteriormente comparadas com os resultados do estudo histopatológico da biópsia ou da peça operatória. Como descrito para o trato urinário inferior, ambos os estudos concluíram que a CLE consegue distinguir o urotélio normal do maligno.

Ao apontar a sonda para o urotélio saudável, visualizou-se uma camada de células poligonais uniformes com rede capilar. Ao apontar a sonda para as lesões detetadas, a CLE identificou agregados celulares compactados em redor de um centro fibrovascular. Algumas lesões apresentavam ainda distorção da microarquitetura, bordos celulares mal definidos e vasos tortuosos. Num dos estudos, a CLE conseguiu identificar características de malignidade mesmo nos 4 doentes com biópsia não diagnóstica.<sup>25</sup> Ao contrário da biópsia, que avalia apenas uma área limitada da lesão, a CLE visualiza toda a sua extensão, o que pode explicar a sua superioridade diagnóstica.<sup>25</sup>

Relativamente à gradação tumoral, Villa *et al* relata que a CLE conseguiu identificar características distintivas nas lesões de baixo e alto grau. Em 2 doentes com CUTS de baixo grau, a CLE identificou células densamente compactadas, homogêneas e monomórficas, com estrutura papilar. No doente com CUTS de alto grau, a CLE identificou células irregulares mais compactadas, com distorção da microarquitetura e bordos celulares mal definidos. Em 2 doentes diagnosticados com CUTS de baixo grau segundo a biópsia, a CLE identificou características de alto grau. Os autores acrescentam ainda que a CLE identificou características de malignidade no doente com displasia e características normais, mas com vasos alargados na lâmina própria, no doente com lesão inflamatória. Esta é uma característica importante, já que, sob ULB, a inflamação pode ser confundida com CIS.

Recentemente, um terceiro estudo comparou a CLE com a biópsia ou o estudo patológico final, quando possível.<sup>27</sup> Este estudo incluiu 14 doentes, dos quais 6 foram diagnosticados com lesões de alto grau, 7 com lesões de baixo grau e 1 com CIS. A CLE obteve resultados concordantes com o diagnóstico histopatológico em todos os casos de lesão de baixo grau e no doente com CIS (concordância de 100%). Verificou-se uma concordância de 83% para as lesões de alto grau.

A CLE apresenta-se como uma técnica de diagnóstico segura, que consegue adquirir imagens de boa qualidade e alta resolução e que talvez permita uma melhor gradação do que a biópsia. A sua capacidade para fornecer esta informação em tempo real é uma característica atrativa, uma vez que ajuda o urologista a decidir, durante o procedimento, quais os doentes adequados para CPN, sem ter que esperar pelo resultado do estudo histológico. Mesmo sem substituir a biópsia, poderá reduzir o número de procedimentos necessários e, portanto, os custos associados ao tratamento. A CLE pode ainda vir a ser utilizada rotineiramente como forma de vigilância minimamente invasiva dos doentes com CUTS prévio.

Apesar de terem comprovado as capacidades da CLE, estes estudos são baseados em amostras demasiado pequenas para concluir quanto à precisão diagnóstica desta técnica, sendo necessário mais estudos para a sua validação. Atualmente, esperam-se os resultados de um estudo prospetivo



que visa analisar a CLE e estabelecer critérios de diagnóstico do CUTS.<sup>54</sup> No futuro, poderá desenvolver-se um *software* para diagnóstico automático das imagens da CLE, como acontece nos pólipos colo-retais.<sup>55</sup>

### OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

A OCT é uma técnica de imagem que utiliza a dispersão da luz para obtenção de imagens tridimensionais dos tecidos, com resolução micrométrica.<sup>56</sup> A luz é transmitida por fibra ótica e emitida para os tecidos perpendicularmente, em todas as direções (360° em redor da sonda).<sup>57</sup> De seguida, a luz refletida pelos tecidos alcança o fotodetector, gerando uma imagem da secção transversal do tecido em tempo real.<sup>57</sup> Devido à sua capacidade de retirada automática, a sonda consegue ler imagens ao longo de um percurso de 5 cm, obtendo uma imagem tridimensional do tecido.<sup>57</sup> À medida que a luz penetra nos tecidos, ocorre reflexão da luz pelas camadas de tecido subjacentes, pelo que a OCT tem um alcance máximo de 2 mm de profundidade.<sup>30</sup> Até esta profundidade, a OCT consegue distinguir as diferentes camadas anatómicas de um tecido, assim como do TUS.<sup>58,59</sup> Assim, quando se observa uma lesão suspeita, a OCT consegue detetar a ausência de continuidade do tecido profundamente à lesão e, desta forma, prever o estágio tumoral.<sup>60</sup>

A taxa de reflexão da luz varia com a organização arquitetural dos diferentes tecidos e pode ser quantificada pelo coeficiente de atenuação da luz ( $\mu$ OCT).<sup>30</sup> Desta forma, a OCT consegue distinguir diferentes tecidos *in vivo*, sendo que a cada tecido corresponde um  $\mu$ OCT específico.<sup>61,62</sup> Devido às alterações celulares que ocorrem durante a carcinogénese, nomeadamente o aumento da relação núcleo/citoplasma e do número de mitocôndrias, as propriedades de reflexão da luz também se alteram, pelo que o  $\mu$ OCT varia com a evolução da lesão.<sup>63</sup> Assim, através do cálculo do  $\mu$ OCT, a OCT também consegue prever o grau de diferenciação da lesão.<sup>30</sup>

Num estudo conduzido para avaliar a performance da OCT no diagnóstico de CUTS, 26 doentes foram submetidos a URSF para deteção das lesões e posterior avaliação das mesmas com a OCT.<sup>28</sup> Todas as lesões foram biopsadas e os resultados obtidos foram confirmados com o estudo histológico após NUR. Relativamente ao estadiamento, a OCT apresentou uma concordância de 83% com a histologia. Nos doentes com tumores não invasivos, a OCT permitiu a identificação das camadas anatómicas profundamente à lesão e, nos doentes com tumores invasivos, verificou-se uma interrupção ou perda completa das camadas anatómicas. Nos doentes com CIS, a OCT permitiu identificar um espessamento do urotélio, com diminuição da refletividade da luz e manutenção das camadas anatómicas subjacentes. A OCT apresentou uma sensibilidade de diagnóstico do estadiamento de 100%, bastante superior à da biópsia (29%). No entanto, verificou-se uma

especificidade de 92% para a OCT, comparativamente com 100% para a biópsia. Os diagnósticos falsos-positivos foram associados a lesões inflamatórias ou a tumores de maiores dimensões. De facto, a OCT não consegue avaliar o estadiamento de lesões exofíticas, com espessura superior a 2 mm, o que representa a sua principal limitação. Assim, a biópsia continua a ser necessária para confirmar o estadiamento.

Quanto à gradação do tumor, a OCT conseguiu distinguir o grau da lesão com uma sensibilidade e especificidade de 87% e 90%, respetivamente (*versus* 75% e 100%, respetivamente, para a biópsia).

A OCT apresenta-se como uma técnica capaz de prever o estágio e grau tumoral em tempo real, com melhor sensibilidade do que a biópsia e através de um método não invasivo. Estas são características promissoras, visto que permitem uma melhor seleção dos pacientes candidatos a CPN. São necessários mais estudos para concluir quanto ao seu poder diagnóstico do CUTS.

### Considerações Finais

Todos os artigos selecionados relatam estudos *in vivo*, realizados em humanos, em fase inicial de investigação. Todas as técnicas descritas são compatíveis com os ureterorrenoscópios flexíveis atuais e nenhuma prejudica a realização de URSF ou aumenta consideravelmente a duração necessária para a realização deste procedimento.

Atualmente, a URSF apresenta falhas na deteção de lesões planas, CIS ou lesões precursoras (displasia), pelo que a maioria dos casos de CUTS são detetados na fase invasiva da doença, quando a CPN já não é uma possibilidade. Mesmo quando detetadas atempadamente, a biópsia apresenta-se não diagnóstica em ¼ dos casos, dificultando a seleção dos doentes adequados para CPN. Assim, a utilização da URSF com uma (ou mais) das técnicas de diagnóstico descritas poderia aumentar a sua capacidade diagnóstica. Para além de um diagnóstico mais preciso e precoce, estas técnicas também podem ser úteis no tratamento endoscópico, possibilitando uma ressecção completa da lesão, com diminuição das recidivas, aumento da sobrevida dos doentes e redução dos custos de tratamento.

Das novas técnicas de diagnóstico descritas, a NBI, o *Image1 S* e o DFD visam uma melhor deteção de lesões, enquanto que a CLE e a OCT avaliam as características histopatológicas da lesão em tempo real, realizando uma biópsia ótica. No entanto, estas últimas são menos adequadas para a triagem do urotélio, já que têm que avaliar diretamente a lesão suspeita. Deste modo, a opção de diagnóstico mais favorável seria a combinação de uma das técnicas de melhoria de imagem com uma das técnicas de biópsia ótica. No primeiro grupo, o *Image1 S* ainda não foi utilizado no TUS pelo que se aguardam mais estudos sobre esta técnica. Entre a NBI



e o DFD, ambos apresentam melhor capacidade de detetar lesões comparativamente à ULB, mas apenas o DFD apresentou melhoria na deteção de CIS ou displasia. Relativamente ao segundo grupo, ambas as técnicas apresentam resultados promissores. No entanto, tal como foi feito para a OCT, é necessário avaliar a precisão diagnóstica da CLE, confirmando os resultados com o estudo histológico final. Confrontando as duas técnicas, a OCT apresenta a vantagem de aferir o estadiamento e a gradação dos tumores, enquanto que a CLE apenas fornece informação sobre o grau tumoral. Contudo, vários autores defendem que o grau tumoral também pode ser utilizado para aferir o estágio.<sup>10</sup>

No diagnóstico de CUB, a combinação da OCT com o DFD diminuiu a taxa de falsos-positivos associada à fluorescência e diminuiu a necessidade de recorrer à biópsia.<sup>64</sup>

Aguardam-se mais estudos que validem a utilização destas técnicas no diagnóstico do CUTS, de forma a ser elaborado um novo algoritmo de diagnóstico e vigilância. Em primeiro lugar, é necessário estabelecer a precisão diagnóstica destas técnicas e comprovar a sua superioridade relativamente às técnicas de diagnóstico convencionais. De seguida, são necessários estudos de *follow-up*, que estabeleçam o impacto destas técnicas na sobrevida dos doentes e custos do tratamento.

## Conclusão

A NBI, o *Image1 S* e o DFD visam uma melhor deteção do CUTS. A CLE e a OCT visam a caracterização histopatológica das lesões em tempo real. A combinação da URSF com uma ou mais das novas técnicas de diagnóstico poderia aumentar a sua precisão diagnóstica e capacidade de selecionar adequadamente os candidatos para CPN. São necessários mais estudos que validem a utilização das novas técnicas endoscópicas de diagnóstico do CUTS. ●

### Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

### Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### \* Corresponding Author/\*Autor Correspondente

Vitor Cavadas  
Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António, Serviço de Urologia  
Largo do Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto  
E-mail: vcavadas@gmail.com

Received/ Recebido: 2018-06-05

Accepted/Aceite: 2018-11-09

## REFERÊNCIAS

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 7–30. doi: 10.3322/caac.21387.
- Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol*. 2017; 71: 447-61. doi: 10.1016/j.eururo.2016.05.041
- Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer*. 2009; 115: 1224-33. doi: 10.1002/cncr.24135.
- Cosentino M, Palou J, Gaya JM, Breda A, Rodriguez-Faba O, Villavicencio-Mavrich H. Upper urinary tract urothelial cell carcinoma: location as a predictive factor for concomitant bladder carcinoma. *World J Urol*. 2013; 31: 141-5. doi: 10.1007/s00345-012-0877-2.
- Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, Zigeuner R, Sylvester RJ, Burger M, et al. European association of urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma: 2017 update. *Eur Urol*. 2018; 73: 111-22. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.036.
- Fang D, Seisen T, Yang K, Liu P, Fan X, Singla N, et al. A systematic review and meta-analysis of oncological and renal function outcomes obtained after segmental ureterectomy versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42: 1625-35. doi: 10.1016/j.ejso.2016.08.008.
- Audenet F, Traxer O, Yates DR, Cussenot O, Rouprêt M. Potential role of photodynamic techniques combined with new generation flexible ureterorenoscopes and molecular markers for the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *BJU Int*. 2012; 109: 608-13. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10363.x.
- Cutress ML, Stewart GD, Zakikhani P, Phipps S, Thomas BG, Tolley DA. Ureteroscopic and percutaneous management of upper tract urothelial carcinoma (UTUC): systematic review. *BJU Int*. 2012; 110: 614-28. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11068.x.
- Razavi SA, Sadigh G, Kelly AM, Cronin P. Comparative effectiveness of imaging modalities for the diagnosis of upper and lower urinary tract malignancy: a critically appraised topic. *Acad Radiol*. 2012; 19: 1134-40. doi: 10.1016/j.acra.2012.05.004.
- Baard J, de Bruin DM, Zondervan PJ, Kamphuis G, de la Rosette J, Laguna MP. Diagnostic dilemmas in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Nat Rev Urol*. 2017; 14: 181-91. doi: 10.1038/nrurol.2016.252.
- Xu AD, Ng CS, Kamat A, Grossman HB, Dinney C, Sandler CM. Significance of upper urinary tract urothelial thickening and filling defect seen on MDCT urography in patients with a history of urothelial neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 195: 959-65. doi: 10.2214/AJR.09.4177.
- Renshaw AA. Comparison of ureteral washing and biopsy specimens in the community setting. *Cancer*. 2006; 108: 45-8.
- Sedlock DJ, MacLennan GT. Urine cytology in the evaluation of upper tract urothelial lesions. *J Urol*. 2004; 172: 2406.
- Williams SK, Denton KJ, Minervini A, Oxley J, Khastigir J, Timoney AG, et al. Correlation of upper-tract cytology, retrograde pyelography, ureteroscopic appearance, and ureteroscopic biopsy with histologic examination of upper-tract transitional cell carcinoma. *J Endourol*. 2008; 22: 71-6. doi: 10.1089/end.2007.9853.
- Tavora F, Fajardo DA, Lee TK, Lotan T, Miller JS, Miyamoto H, et al. Small endoscopic biopsies of the ureter and renal pelvis: pathologic pitfalls. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1540-6. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181aec42a.
- Straub J, Strittmatter F, Karl A, Stief CG, Tritschler S. Ureterorenoscopic biopsy and urinary cytology according to the 2004 WHO classification underestimate tumor grading in upper urinary tract urothelial carcinoma. *Urol Oncol*. 2013; 31: 1166-70. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.12.021.
- Wang JK, Tollefson MK, Krambeck AE, Trost LW, Thompson RH. High rate of pathologic upgrading at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2012; 79: 615-9. doi: 10.1016/j.urol.2011.11.049.
- Smith AK, Stephenson AJ, Lane BR, Larson BT, Thomas AA, Gong MC, et al. Inadequacy of biopsy for diagnosis of upper tract urothelial carcinoma: implications for conservative management. *Urology*. 2011; 78: 82-6. doi: 10.1016/j.urol.2011.02.038.
- Guarnizo E, Pavlovich CP, Seiba M, Carlson DL, Vaughan ED, Sosa RE. Ureteroscopic biopsy of upper tract urothelial carcinoma: improved diagnostic accuracy and histopathological considerations using a multi-biopsy approach. *J Urol*. 2000; 163: 52-5.
- Skolarikos A, Griffiths TRL, Powell PH, Thomas DJ, Neal DE, Kelly JD. Cytologic analysis of ureteral washings is informative in patients with grade 2 upper tract TCC considering endoscopic treatment. *Urology*. 2003; 61: 1146-50.
- Cauberg EC, de Bruin DM, Faber DJ, van Leeuwen TG, de la Rosette JJ, de Reijke TM. A new generation of optical diagnostics for bladder cancer: technology, diagnostic accuracy, and future applications. *Eur Urol*. 2009; 56: 287-97. doi: 10.1016/j.eururo.2009.02.033.



22. Liu JJ, Droller MJ, Liao JC. New optical imaging technologies for bladder cancer: considerations and perspectives. *J Urol.* 2012; 188: 361-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.03.127.
23. Traxer O, Geavlete B, de Medina SGD, Sibony M, Al-Qahtani SM. Narrow-band imaging digital flexible ureteroscopy in detection of upper urinary tract transitional-cell carcinoma: initial experience. *J Endourol.* 2011; 25: 19-23. doi: 10.1089/end.2009.0593.
24. Kata SG, Aboumarzouk OM, Zreik A, Somani B, Somani B, Ahmad S, Nabi G, et al. Photodynamic diagnostic ureterorenoscopy: A valuable tool in the detection of upper urinary tract tumour. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2016; 13: 255-60. doi: 10.1016/j.pdpdt.2015.08.002
25. Villa L, Cloutier J, Coté JF, Salonia A, Montorsi F, Traxer O. Confocal laser endomicroscopy in the management of endoscopically treated upper urinary tract transitional cell carcinoma: preliminary data. *J Endourol.* 2016; 30: 237-42. doi: 10.1089/end.2015.0644.
26. Bui D, Mach KE, Zlatev DV, Rouse RV, Leppert JT, Liao JC. A pilot study of in vivo confocal laser endomicroscopy of upper tract urothelial carcinoma. *J Endourol.* 2015; 29: 1418-23. doi: 10.1089/end.2015.0523.
27. Breda A, Territo A, Guttilla A, Sanguedolce F, Manfredi M, Quaresima L, et al. Correlation between confocal laser endomicroscopy (Cellvizio®) and histological grading of upper tract urothelial carcinoma: a step forward for a better selection of patients suitable for conservative management. *Eur Urol Focus* 2017 (in press) doi: 10.1016/j.euf.2017.05.008.
28. Bus MTJ, de Bruin DM, Faber DJ, Kamphuis GM, Zondervan PJ, Laguna-Pes MP, et al. Optical coherence tomography as a tool for in vivo staging and grading of upper urinary tract urothelial carcinoma: a study of diagnostic accuracy. *J Urol.* 2016; 196: 1749-55. doi: 10.1016/j.juro.2016.04.117.
29. Bryan RT, Billingham LJ, Wallace DM. Narrow-band imaging flexible cystoscopy in the detection of recurrent urothelial cancer of the bladder. *BJU Int.* 2008; 101: 702-6.
30. Bus MT, de Bruin DM, Faber DJ, Kamphuis GM, Zondervan PJ, Laguna Pes MP, et al. Optical diagnostics for upper urinary tract urothelial cancer: technology, thresholds, and clinical applications. *J Endourol* 2015; 29: 113-23. doi: 10.1089/end.2014.0551.
31. Cauberg EC, Mamoulakis C, de la Rosette JJ, de Reijke TM. Narrow band imaging-assisted transurethral resection for non-muscle invasive bladder cancer significantly reduces residual tumour rate. *World J Urol.* 2011; 29: 503-9. doi: 10.1007/s00345-011-0659-2.
32. Herr HW, Donat SM. Reduced bladder tumour recurrence rate associated with narrow-band imaging surveillance cystoscopy. *BJU Int.* 2011; 107: 396-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09547.x.
33. Naselli A, Intorini C, Timossi L. A randomized prospective trial to assess the impact of transurethral resection in narrow band imaging modality on non-muscle-invasive bladder cancer recurrence. *Eur Urol.* 2012; 61: 908-13. doi: 10.1016/j.eururo.2012.01.018.
34. Herr HW. Randomized Trial of Narrow-band Versus White-light Cystoscopy for Restaging (Second-look) Transurethral Resection of Bladder Tumors. *Eur Urol.* 2015; 67: 605-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.049
35. Tatsugami K, Kuroiwa K, Kamoto T, Nishiyama H, Watanabe J, Ishikawa S, et al. Evaluation of narrow-band imaging as a complementary method for the detection of bladder cancer. *J Endourol.* 2010; 24: 1807-11. doi: 10.1089/end.2010.0055.
36. Li K, Lin T, Fan X, Duan Y, Huang J. Diagnosis of narrow-band imaging in non-muscle-invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Urol.* 2013; 20: 602-9. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03211.x.
37. Herr HW, Donat SM. A comparison of white-light cystoscopy and narrow-band imaging cystoscopy to detect bladder tumour recurrences. *BJU Int.* 2008; 102: 1111-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07846.x.
38. Geavlete B, Multescu R, Georgescu D, Stanescu F, Jecu M, Geavlete P. Narrow band imaging cystoscopy and bipolar plasma vaporization for large nonmuscle-invasive bladder tumors—results of a prospective, randomized comparison to the standard approach. *Urology.* 2012; 79: 846-52. doi: 10.1016/j.urology.2011.08.081.
39. Kamphuis GM, de Bruin DM, Brandt MJ, Knoll T, Conort P, Lapini A, et al. Comparing image perception of bladder tumors in four different Storz professional image enhancement system modalities using the iSPIES App. *J Endourol.* 2016; 30: 602-8. doi: 10.1089/end.2015.0687.
40. Gravas S, Stenzl A. The Storz professional image enhancement system (SPIES) non muscle-invasive bladder cancer study: a multicenter international randomized controlled study. *J Endourol.* 2014; 28: 1254-5.
41. Green DA, Rink M, Xylinas E, Matin SF, Stenzl A, Roupert M, et al. Urothelial carcinoma of the bladder and the upper tract: disparate twins. *J Urol.* 2013; 189: 1214-21. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.079.
42. Somani BK, Moseley H, Eljamel MS, Nabi G, Kata SG. Photodynamic diagnosis (PDD) for upper urinary tract transitional cell carcinoma (UT-TCC): evolution of a new technique. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010; 7: 39-43. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.12.005.
43. Ahmad S, Aboumarzouk O, Somani B, Nabi G, Kata SG. Oral 5-aminolevulinic acid in simultaneous photodynamic diagnosis of upper and lower urinary tract transitional cell carcinoma – a prospective audit. *BJU Int.* 2012; 110 :E596-600. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11326.x.
44. Aboumarzouk OM, Ahmad S, Moseley H, Kata SG. Accuracy of photodynamic diagnosis in the detection and follow-up of patients with upper urinary tract lesions: Initial 3-year experience. *Arab J Urol.* 2012; 10: 138-42. doi: 10.1016/j.aju.2012.01.006
45. Aboumarzouk OM, Mains E, Moseley H, Kata SG. Diagnosis of upper urinary tract tumours: is photodynamic diagnosis assisted ureterorenoscopy required as an addition to modern imaging and ureterorenoscopy? *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2013; 10: 127-33. doi: 10.1016/j.pdpdt.2012.11.008.
46. Mowatt G, N'Dow J, Vale L, Nabi G, Boachie C, Cook JA, et al. Photodynamic diagnosis of bladder cancer compared with white light cystoscopy: Systematic review and meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care.* 2011; 27: 3-10. doi: 10.1017/S0266462310001364
47. Cheng L, Chevillat JC, Neumann RM, Bostwick DG. Natural history of urothelial dysplasia of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 1999; 23: 443-7.
48. Baard J, Freund JE, de la Rosette JJ, Laguna MP. New technologies for upper tract urothelial carcinoma management. *Curr Opin Urol.* 2017; 27: 170-5. doi: 10.1097/MOU.0000000000000373.
49. Chen SP, Liao JC. Confocal laser endomicroscopy of bladder and upper tract urothelial carcinoma: a new era of optical diagnosis?. *Curr Urol Rep.* 2014; 15: 437. doi: 10.1007/s11934-014-0437-y.
50. Sonn GA, Jones SNE, Tarin TV, Hsiao ST, Jensen KC, Liao JC. Optical biopsy of human bladder neoplasia with in vivo confocal laser endomicroscopy. *J Urol.* 2009; 182: 1299-305. doi: 10.1089/end.2010.0686.
51. Adams W, Wu K, Liu JJ, Hsiao ST, Jensen KC, Liao JC. Comparison of 2.6-and 1.4-mm imaging probes for confocal laser endomicroscopy of the urinary tract. *J Endourol.* 2011; 25: 917-21. doi: 10.1089/end.2010.0686
52. Wu K, Liu JJ, Adams W, Sonn GA, Mach KE, Pan Y, et al. Dynamic real-time microscopy of the urinary tract using confocal laser endomicroscopy. *Urology* 2011; 78: 225-31. doi: 10.1016/j.urology.2011.02.057.
53. Chang TC, Liu JJ, Hsiao ST, Pan Y, Mach KE, Leppert JT, et al. Interobserver agreement of confocal laser endomicroscopy for bladder cancer. *J Endourol.* 2013; 27: 598-603. doi: 10.1089/end.2012.0549.
54. Liem EI, Freund JE, Baard J et al. Confocal Laser Endomicroscopy for the Diagnosis of urothelial carcinoma in the bladder and the upper urinary tract: protocols for two prospective explorative studies. *JMIR Res Protoc.* 2018;7:e34. doi: 10.2196/resprot.8862.
55. André B, Vercauteren T, Buchner AM, Krishna M, Ayache N, Wallace MB. Software for automated classification of probe-based confocal laser endomicroscopy videos of colorectal polyps. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 5560-9. doi: 10.3748/wjg.v18.i39.5560.
56. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991; 254: 1178-81.
57. Wessels R, De Bruin DM, Faber DJ, Van Leeuwen TG, Van Beurden M, Ruers TJ. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT). *Lasers Med Sci.* 2014; 29: 1297-305. doi: 10.1007/s10103-013-1291-8.
58. Mueller-Lisse UL, Meissner OA, Babaryka G, Bauer M, Eibel R, Stief CG, et al. Catheter-based intraluminal optical coherence tomography (OCT) of the ureter: ex-vivo correlation with histology in porcine specimens. *Eur Radiol.* 2006; 16: 2259-64.
59. Wang H, Kang W, Zhu H, MacLennan G, Rollins AM. Three-dimensional imaging of ureter with endoscopic optical coherence tomography. *Urology.* 2011; 77: 1254-8. doi: 10.1016/j.urology.2010.11.044.
60. Hermes B, Spöler F, Naami A, Bornemann J, Först M, Grosse J, et al. Visualization of the basement membrane zone of the bladder by optical coherence tomography: feasibility of noninvasive evaluation of tumor invasion. *Urology.* 2008; 72: 677-81. doi: 10.1016/j.urology.2008.02.062.
61. Wessels R, De Bruin DM, Faber DJ, Horenblas S, van Rhijn BW, Vincent AD, et al. Optical coherence tomography accurately identifies patients with penile (pre) malignant lesions: A single center prospective study. *Urol Ann.* 2015; 7: 459. doi: 10.4103/0974-7796.156147.
62. Barwari K, de Bruin DM, Cauberg EC, Faber DJ, van Leeuwen TG, Wijkstra H, et al. Advanced diagnostics in renal mass using optical coherence tomography: a preliminary report. *J Endourol.* 2011; 25: 311-5. doi: 10.1089/end.2010.0408.
63. Xie TQ, Zeidel ML, Pan YT. Detection of tumorigenesis in urinary bladder with optical coherence tomography: optical characterization of morphological changes. *Opt Express.* 2002; 10: 1431-43.
64. Schmidbauer J, Remzi M, Klätte T, Waldert M, Mauermann J, Susani M, et al. Fluorescence cystoscopy with high-resolution optical coherence tomography imaging as an adjunct reduces false-positive findings in the diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2009; 56: 914-9. doi: 10.1016/j.eururo.2009.07.042.