

INDICE

INTRODUZIONE.....	pag. 2
SCOPO DELLO STUDIO.....	pag. 6
PAZIENTI E METODI.....	pag. 7
NOTE DI TECNICA LNU E ONU.....	pag. 10
RISULTATI.....	pag. 15
DISCUSSIONE.....	pag. 19
CONCLUSIONE.....	pag. 24
TABELLE E GRAFICI.....	pag. 25
BIBLIOGRAFIA.....	pag. 28

INTRODUZIONE

Nell'ultima decade la laparoscopia si è molto diffusa in campo urologico, grazie a risultati oncologici equivalenti a quelli ottenuti con la chirurgia open e a una più bassa morbidity perioperatoria. Tuttavia, ancora oggi la nefroureterectomia open (ONU) con escissione dell'uretere distale e della cuffia vescicale, nonostante la significativa morbidity, è considerata il "gold standard" per la terapia del carcinoma uroteliale dell'alto apparato urinario non metastatico⁽¹⁾.

La prima nefroureterectomia laparoscopica (LNU) è stata eseguita da Clayman nel 1991 in un uomo di 82 anni affetto da un carcinoma a cellule transizionali low-grade dell'alto apparato urinario⁽²⁾. Successivamente, sono stati pubblicati numerosi studi⁽³⁻²⁵⁾ che confrontano i risultati oncologici e funzionali dopo LNU e ONU per neoplasie

uroteliali dell'alto apparato urinario; con particolare attenzione al tempo operatorio, alla perdita ematica, alla necessità di trasfusioni, alle complicanze, allo stadio e al grado tumorale ed, infine, all'incidenza di recidive.

Tuttavia, ancora oggi la domanda è sempre la stessa: la nefroureterectomia laparoscopica può davvero considerarsi una valida opzione terapeutica rispetto alla tecnica open?

Il carcinoma a cellule transizionali dell'alto apparato urinario rappresenta il 2-10% di tutti i tumori uroteliali e, a differenza delle altre neoplasie urologiche, è caratterizzato da cellule in grado di impiantarsi presso altri siti attraverso le urine. Circa il 30% dei pazienti sono affetti da neoplasie che invadono la tunica muscolare della pelvi renale o dell'uretere; ancora in un 30% dei pazienti al momento della prima diagnosi si riscontra un tumore che ha invaso il tessuto adiposo che circonda la pelvi renale o l'uretere, il parenchima renale ovvero i linfonodi regionali. Il

trattamento di scelta per un tumore uroteliale dell'alto apparato urinario è caratterizzato dalla nefroureterectomia con rimozione della cuffia vescicale.

Da diversi anni si discute sulla sicurezza e l'efficacia dell'approccio laparoscopico come terapia del carcinoma a cellule transizionali dell'alto apparato urinario, con particolare riguardo ai risultati oncologici ed al rischio di disseminazione tumorale ^(4-14, 17-25). Si discute ancora se la laparoscopia è associata ad un alto rischio di disseminazione peritoneale e di "port-site metastases" ^(7,8). Tale controversia si è sviluppata a metà degli anni '90 sulla base di pubblicazioni scientifiche che riportavano dati allarmanti riguardo un'alta incidenza di "port-site metastases"; tuttavia, si dibatte ancora sulla validità di questi dati. Infatti, la laparoscopia si è dimostrata sicura ed efficace nel trattamento del tumore della prostata e del rene, senza alcun rischio aggiuntivo di disseminazioni tumorali. A tutt'oggi,

però, a queste domande non si è data una risposta definitiva per quanto riguarda il carcinoma uroteliale dell'alto apparato urinario.

L'incidenza di "port-site metastases" dopo LNU è in riduzione grazie ai miglioramenti della tecnica chirurgica. Ad oggi sono stati riportati solo 11 casi di port-site metastases⁽²⁰⁾. Numerosi lavori scientifici sulla nefroureterectomia laparoscopica con follow-up a breve e medio termine riportano una sopravvivenza libera da malattia variabile tra il 42 e il 95% ^(4-6, 9-25), ed un tasso di recidiva locale e a distanza rispettivamente dello 0-13% e dello 0-59%.

SCOPO DELLO STUDIO

E' stato ipotizzato che non esistono sostanziali differenze in termini di risultati oncologici e funzionali tra la ONU e la LNU, quando quest'ultima è eseguita da un chirurgo esperto. Per dimostrare questo ho valutato retrospettivamente i dati di un singolo centro (Clinica Urologica e Centro trapianti renali dell'Università Martin Luther di Halle-Saale) ottenuti dopo 5 anni di follow-up in due gruppi di 70 pazienti, l'uno sottoposto a LNU e l'altro a ONU per carcinoma uroteliale dell'alto apparato urinario.

PAZIENTI E METODI

Da Luglio 1999 a Gennaio 2003 sono state eseguite 70 LNU e 70 ONU per carcinoma uroteliale dell'alto apparato urinario. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a Rx Urografia, Tc e cistoscopia con citologia prima dell'intervento; un'ureterorenoscopia con biopsia e citologia è stata effettuata solo in caso di diagnosi dubbia. La tecnica open è stata riservata ai pazienti già sottoposti a chirurgia addominale o con severa morbidità cardiaca e/o polmonare. Sono stati, quindi, registrati e confrontati i dati demografici, lo stadio e il grado tumorale e il tasso di metastasi osservato. Entrambe le tecniche sono state eseguite dallo stesso chirurgo (P.F.).

La mediana di follow-up in entrambi i gruppi è stata di 60 mesi. Il follow-up è stato calcolato dalla data dell'intervento alla data dell'ultimo esame diagnostico

effettuato. Nessun paziente è andato perduto durante il follow-up. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame obiettivo e cistoscopia ogni 3 mesi nel primo anno, ogni 6 mesi nel secondo e nel terzo anno, e poi annualmente. La citologia urinaria è stata eseguita con la stessa cadenza ma solo in caso di neoplasie high-grade. L'urografia o la pielografia retrograda del rene controlaterale (quest'ultima riservata ai pazienti non candidati all'iniezione del mezzo di contrasto) è stata effettuata annualmente, mentre la TC o la RMN ogni 6 mesi nel primo e nel secondo anno, ed annualmente nel terzo, quarto e quinto anno. Una scintigrafia ossea è stata eseguita solo nei pazienti sintomatici.

I dati sono stati espressi in media (percentuale e range); la significatività statistica è stata accettata a $p < 0,05$. I tassi di sopravvivenza sono stati calcolati col metodo di Kaplan-Meier. Il confronto tra i due gruppi è stato eseguito

utilizzando il test ANOVA one-way e il test Bonferroni post hoc ovvero il test di Wilcoxon. La differenza fra i due gruppi per ogni altra variabile è stata calcolata attraverso il test t-Student.

NOTE DI TECNICA NELLA LNU

Dopo l'induzione dell'anestesia generale, vengono posizionati un sondino naso-gastrico ed un catetere trans-uretrale. Il paziente viene fissato al tavolo operatorio e posto in decubito laterale. In tutti i pazienti viene utilizzato un approccio transperitoneale. Si inserisce, quindi, un ago di Veress in regione periombelicale sì da stabilire lo pneumoperitoneo con CO₂. Raggiunta una pressione addominale di 12-15 mmHg, dopo la rimozione dell'ago di Veress viene ivi inserito un trocar di 12 mm, che consente il posizionamento di una telecamera endoscopica di 0°. Dopo l'esplorazione della cavità addominale vengono, quindi, inseriti sotto visione due trocars da 12 mm ipsilateralmente lungo la linea emiclaveare ed un trocar da 10 mm tra l'apofisi xifoidea e la prima porta. Talvolta, viene utilizzato un quinto trocar da 5 mm lungo la linea ascellare anteriore

sotto l'ombelico. La pressione addominale viene mantenuta tra 10 e 12 mmHg.

Si incide la piega peritoneale laterale lungo la linea di Toldt utilizzando pinze e forbici monopolari. Dopo la mobilizzazione del colon, si isola l'uretere all'incrocio con i vasi iliaci e si clippa sì da evitare uno spandimento di urina. Si procede, quindi, con l'isolamento e la sezione del peduncolo vascolare; in particolare, l'arteria viene sezionata tra due clips mentre la vena viene sezionata con l'EndoGia o, se piccola, tra due clips. Dopo la completa mobilizzazione del rene, si isola l'uretere caudalmente fino alla pelvi, senza cambiare la posizione del paziente. Vengono, pertanto, inseriti altri due trocari (5 e 10 mm) nella porzione inferiore dell'addome (5 cm sotto l'ombelico e a destra o a sinistra nel quadrante addominale inferiore) sì da potere continuare la dissezione ancora più caudalmente fino alle fibre del muscolo detrusore a livello della giunzione uretero-

vescicale. A questo punto la porzione distale dell'uretere con la cuffia vescicale viene sezionata attraverso l'utilizzo del LigaSure Tm System (Covidien Tyco Healthcare Germany GmbH). Non sono necessarie suture della parete vescicale. Vengono allora posizionati due drenaggi attraverso i trocar: l'uno nello spazio perivescicale e l'altro nello spazio perirenale. La camera viene, quindi, spostata nel trocar di 12 mm mentre un EndoCatch (Covidien) viene introdotto attraverso la porta ombelicale. Una volta inserito il rene e l'uretere nella sacca, quest'ultima può essere rimossa attraverso una incisine di circa 6 cm lungo la linea alba. Non risulta necessaria la morcellazione dell'organo. Infine la pressione addominale si riduce a 5 mmHg e dopo 5 min si esamina la cavità addominale per escludere un sanguinamento. I trocar vengono rimossi sotto visione e si sutura la fascia con sutura riassorbibile. La cute viene accostata con le clips.

NOTE DI TECNICA NELLA ONU

Si esegue un'incisione lombare che viene estesa più medialmente e verso la pelvi, sì da raggiungere e meglio esporre tutto lo spazio retroperitoneale. Si mobilizza il rene con il grasso perirenale e la fascia di Gerota, dopo aver clippato l'uretere. Si espone, quindi, l'ilo renale e vengono legati e sezionati i vasi renali. In particolare l'arteria e la vena renale vengono legate separatamente con seta 0 e con una sutura 4/0 di polypropylene montata su un ago RB. Successivamente l'uretere viene mobilizzato caudalmente fino alla pelvi. L'uretere distale viene rimosso, includendo la porzione intramurale e il meato (1 cm di mucosa vescicale intorno all'orifizio). La parete vescicale viene suturata in prossimità del meato ureterale in due strati di sutura, di cui il più esterno con sutura riassorbibile 2/0 o 3/0 e il più interno con sutura riassorbibile 4/0. Infine, vengono posizionati due

drenaggi: l'uno nello spazio perivescicale e l'altro nello spazio perirenale.

RISULTATI

L'età media dei pazienti sottoposti a LNU e ONU è risultata rispettivamente pari a 66,4 anni e 67,2 anni. Dei 140 pazienti, 64 erano donne e 76 uomini. L'indice di massa corporea è risultato in media 24,8 Kg/m² nel gruppo dei pazienti sottoposti a LNU e 25,9 Kg/m² nel gruppo dei pazienti sottoposti a ONU. Si sono riscontrate neoplasie del terzo superiore dell'apparato urinario (rene e pelvi renale) in 89 pazienti (63%), neoplasie del terzo medio (uretere) in 28 pazienti (20%) e neoplasie del terzo inferiore (uretere distale) in 23 pazienti (17%) (Tabella 1).

Il tempo operatorio medio è stato di 240 (180-300) min e di 190 (160-220) min, rispettivamente per la tecnica laparoscopica e per quella open ($p < 0,05$).

Il tempo di cateterizzazione medio è stato di 3 (2-4) e 4,5 (3-6) giorni rispettivamente nel gruppo dei pazienti

sottoposti a LNU e in quello dei pazienti sottoposti a ONU. Nessuno spandimento urinoso è stato dimostrato alla cistografia nei pazienti nei quali è stato utilizzato il LigaSure (Covidien).

L'esame istologico definitivo ha mostrato un'alta incidenza di tumori con stadio pT2 G2 per entrambi i gruppi. Non è stato riscontrato nessun tumore pT4 (Tabella 2).

Una recidiva vescicale (pT2 high-grade) si è sviluppata in 3 pazienti (4,3%) appartenenti al gruppo LNU, in media 14 mesi dopo l'intervento; nel gruppo ONU 5 pazienti (7,1%) hanno sviluppato una recidiva vescicale (pT2 high grade), in media 12 mesi dopo l'intervento. Tutte le recidive vescicali sono state riscontrate omolateralmente alla sede del tumore primitivo ed, in particolare, localizzate a livello della parete laterale (3) e posteriore (5), ma mai in corrispondenza del meato ureterale escisso. In nessun caso si è dimostrata

una disseminazione tumorale presso le porte laparoscopiche. Margini chirurgici positivi sono stati osservati solo in un paziente appartenente al gruppo ONU. Questo paziente, tuttavia, era affetto da un tumore pT3 high grade e ha sviluppato metastasi polmonari 7 mesi dopo l'intervento. Egli è morto dopo due cicli di chemioterapia con Gemcitabina e Cisplatino. La progressione è stata correlata allo stadio: in particolare 0% per pTa, 14% per pT1, 17% per pT2 e 57% per pT3; ed al grado: 0% per G1, 6% per G2 e 51% per G3.

Nei pazienti sottoposti a LNU, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, calcolata secondo il metodo di Kaplan-Meier, è risultata pari al 75%: in particolare 100% per pTa, 88% per pT1, 78% per pT2 e 35% per pT3 ($p < 0,0001$). Nei pazienti sottoposti a nefroureterectomia open, la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è risultata pari al 73% (LNU-ONU; $p = 0,037$ Fig. 1): in particolare 100% per

pTa, 89% per pT1, 75% per pT2 e 31% per pT3 ($p < 0,0001$

Fig. 2).

DISCUSSIONE

Taluni autori hanno ipotizzato che la manipolazione delle vie urinarie e l'alta pressione endoaddominale richiesta durante un intervento laparoscopico può portare a una migrazione delle cellule neoplastiche con eventuale impianto e conseguente maggiore rischio di recidiva vescicale o locale e di “port-site metastases”. Tuttavia, come precedentemente accennato, tali dati sono controversi.

Rassweiler et al.⁽⁴⁾ hanno riportato un'incidenza di recidiva locale dello 0-15% sia nel gruppo dei pazienti sottoposti a LNU che in quello dei pazienti sottoposti a ONU, descrivendo una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni dell'81% dopo LNU e del 63% dopo ONU. Inoltre, Simone et al.⁽²²⁾ in uno studio prospettico randomizzato non hanno osservato alcuna differenza in termini di recidiva locale e una sopravvivenza cancro specifica di 89,9% e di

79,8%, rispettivamente nel braccio dei pazienti sottoposti a LNU e in quello dei pazienti sottoposti a ONU. Ma in questo caso bisogna tener conto di una bassa significatività statistica ($p=0,2$) data dal piccolo campione esaminato (80 pazienti). Ancora nello studio retrospettivo su singolo centro, comprendente un campione di 274 pazienti, pubblicato recentemente da Favaretto et al.⁽²⁵⁾ non è stata riscontrata alcuna differenza in termini di sopravvivenza libera da malattia e morte cancro-specifica a due anni di follow-up nel gruppo di pazienti sottoposti a LNU ed in quello in cui è stata eseguita la tecnica open. Nello studio multicentrico riportato da Ozsahin et al.⁽¹⁹⁾, il tasso di recidiva locale dopo ONU era del 22%. Gill et al.⁽¹²⁾ hanno riportato una sopravvivenza cancro-specifica del 97% in 42 pazienti sottoposti a LNU e dell'87% in 35 pazienti sottoposti a ONU, concludendo che i risultati oncologici e sulla sopravvivenza sono sovrapponibili in entrambi i

gruppi. In termini di sopravvivenza cancro specifica risultati a favore della tecnica laparoscopica sono stati osservati da Capitanio et al.⁽²³⁾ in uno studio multicentrico comprendente un campione di 1249 pazienti; ma in questo caso il bias è dato dalla selezione dei pazienti sottoposti a tecnica laparoscopica (dimensioni del tumore, stadio..). In un altro studio Marin e Gill⁽¹⁸⁾ hanno confrontato i tassi di recidiva e di sopravvivenza con le varie tecniche di cuffia vescicale nella LNU; essi hanno riportato un tasso di recidiva più alto in un gruppo di pazienti in cui era stato utilizzato un dispositivo laparoscopico tipo EndoGia rispetto al gruppo dei pazienti in cui era stato utilizzato un approccio cistoscopico per il distacco dell'uretere dalla vescica, mostrando in questo modo una correlazione tra il tasso di recidiva e la tecnica chirurgica. Ancora in un recente studio multicentrico giapponese effettuato su 1003 pazienti è stato osservato che la nefroureterectomia laparoscopica hand-

assisted era un fattore di rischio indipendente per la recidiva vescicale; tuttavia, trattandosi di un'analisi retrospettiva multicentrica, le informazioni relative alla legatura dell'uretere prima della manipolazione renale erano insufficienti⁽²⁴⁾.

I nostri dati sulla sopravvivenza libera da malattia a 5 anni (75% per il gruppo LNU e 73% per il gruppo ONU) sono assolutamente sovrapponibili con i dati della letteratura (Tabella 2, Fig. 1-2). È stata dimostrata la presenza di recidiva locale (pT2 high grade) nella vescica di 3 pazienti (4,3%) appartenenti al gruppo LNU, in media dopo 14 mesi dall'intervento. Nel gruppo ONU, invece, la recidiva locale (pT2 high grade) è stata diagnostica in 5 pazienti (7,1%), in media dopo 12 mesi dall'intervento. Soltanto un paziente, sottoposto a ONU per neoplasia uroteliale dell'alto apparato urinario pT3 G3, ha sviluppato metastasi dopo 7 mesi dall'intervento ed è morto a distanza di 15 mesi

dall'intervento, dopo avere ricevuto due cicli di chemioterapia con Gemcitabina e Cisplatino.

La resezione dell'uretere distale con la cuffia vescicale è stata eseguita con il LigaSure laparoscopico, il cui sistema diatermico bipolare controllato da un computer consente di effettuare la sintesi e l'emostasi di vasi con un diametro inferiore a 7 mm⁽¹⁵⁾. Non si è osservato nessun caso di emorragia postoperatoria, né di linforrea o linfocele. Inoltre, nel gruppo LNU non è stata riscontrata la formazione di calcoli, di frequente osservazione, invece, quando si utilizzano i dispositivi laparoscopici tipo EndoGia.

Con questa tecnica si è ottenuta un'accurata resezione dell'uretere distale con la cuffia vescicale con rimozione en bloc di tutto il preparato, senza provocare una breccia nella parete vescicale e prevenendo, quindi, la probabile disseminazione tumorale.

CONCLUSIONI

La nefroureterectomia laparoscopica con cuffia vescicale è superiore alla tecnica open riguardo alla morbidità perioperatoria e rispetto a questa sembrerebbe una valida tecnica alternativa nel trattamento del carcinoma uroteliale dell'alto apparato urinario. Infatti, dal nostro studio non si riscontrano differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti in termini di recidiva e sopravvivenza libera da malattia. Tuttavia, lo studio presenta alcune limitazioni come la retrospettività, il piccolo numero di pazienti ed il ridotto periodo di follow-up.

Sono, quindi, necessari studi prospettici randomizzati con follow-up a lungo termine per validare definitivamente la nefroureterectomia laparoscopica come tecnica efficace dal punto di vista oncologico.

Tabella 1: Dati preoperatori dei pazienti

	LNU n= 70	ONU n= 70
Età media	66.4	67.2
Uomini/donne	33/37	43/27
Body max index medio (Kg/m ²)	24.8	25.9
Rene sn/ Rene dx	31/39	27/43
Localizzazione del tumore (pz) (Rene e pelvi renale/uretere /uretere distale)	47/10/13	42/18/10

Tabella 2: Risultati patologici

	LNU n= 70	ONU n= 70
Peso del rene medio (mg)	80 (50-110)	140 (80-200)
Stadio tumorale (pazienti)		
pTa	13 (19%)	14 (20%)
pT1	17 (24%)	16 (23%)
pT2	39 (56%)	37 (53%)
pT3	1 (1,4%)	3 (4,2%)
pT4	0	0
Grado tumorale (pazienti):		
G1	15 (21%)	17 (24%)
G2	47 (67%)	45 (64%)
G3	8 (11%)	8 (11%)
Margini chirurgici (pazienti):		
Negativi	70	69
Positivi	0	1

Figura 1: Sopravvivenza libera da malattia in entrambi I gruppi di pazienti dopo 5 anni

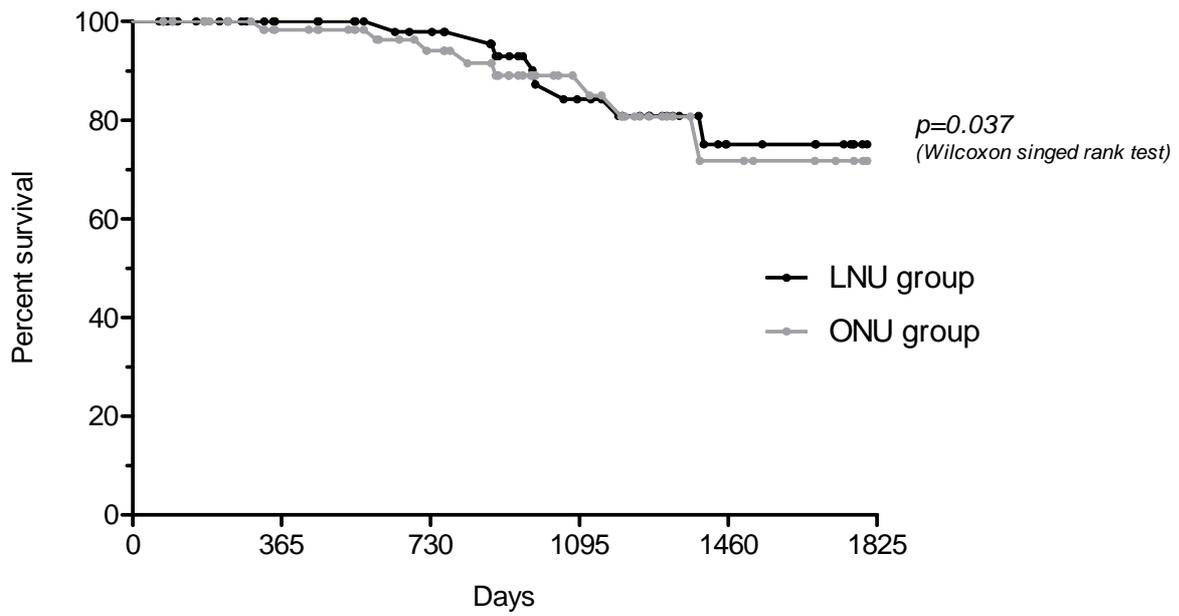
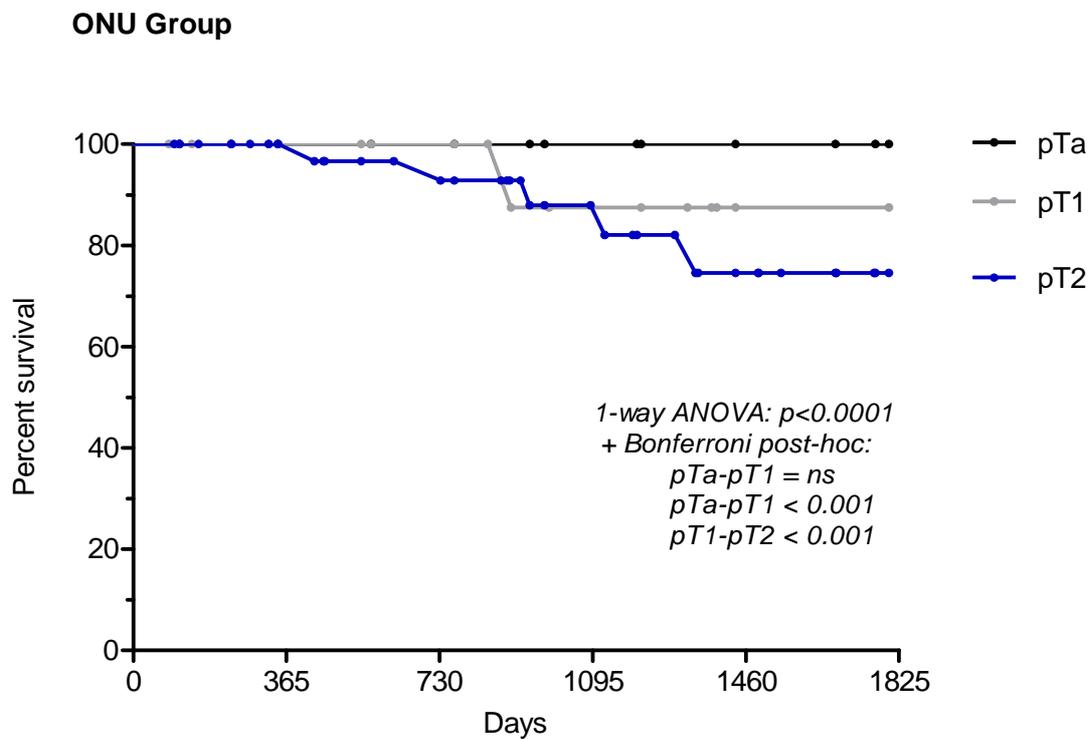
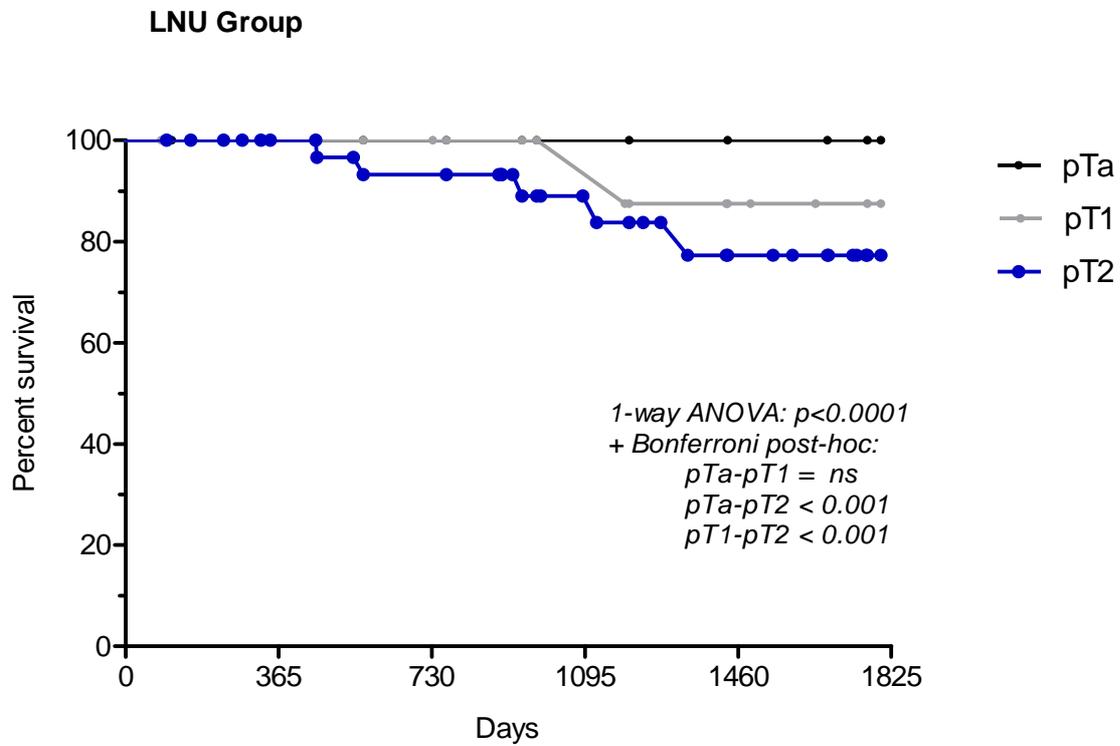


Figura 2: Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni in entrambi i gruppi stratificata per stadio tumorale



BIBLIOGRAFIA

1. *Oosterlinck W, Solsona E, Van der Meijden APM et al.:EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Eur Urol 2004; 46: 147-54*
2. *Claymann RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, et al.: Laparoscopic nephroureterectomy: initial case report. J Laparoendosc Surg 1991; 1:343-9*
3. *Doehn C, Fornara P, Fricke L, Jocham D: Comparison of laparoscopic and open nephroureterectomy for benign disease. J Urol 1998; 159: 732-734*
4. *Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P: Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? Eur Urol. 2004 ; 46:690-7*
5. *Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AV, et al.: Oncologic safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. J. Urol. 2003; 169:2072-5*

6. *Bariol SV, Stewart GD, McNeill SA, Tolley DA: Oncologic control following laparoscopic nephroureterectomy: 7-year outcome. J.Urol. 2004; 172: 1805-8*
7. *Micali S, Celia A, Bove P, et al. : Tumour seeding in urological laparoscopy: an international survey J Urol 2004; 171: 2151-4*
8. *Tsivian A, Sidi AA: Port-site metastasis in urological laparoscopic surgery. J Urol. 2003; 169:1213-8*
9. *Roupret M, Hupertan V, Sanderson KM, et al.: Oncologic control after open or laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: a single center experience. Urology 2007; 69: 656-61*
10. *Roupret M, Rozet F, Sanderson KM, et al. : Place of laparoscopic nephroureterectomy in the treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. Prog Urol 2006; 16:413-17*

11. Hattori R, Yoshino Y, Gotoh M, Katoh M, Kamihira O and Ono Y: Laparoscopic nephroureterectomy for transitional cell carcinoma of renal pelvis and ureter: Nagoya experience. *Urology* 2006; 67:701-705
12. Gill IS, Sung GT, Hobart MG, et al. .: Laparoscopic nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. *J Urol* 2000 Nov ; 164:1513-22
13. Schatteman P, Chatzopoulos C, Assenmacher C, et al. .: Laparoscopic Nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: results of a belgian retrospective multicentre survey. *Eur Urol* 2007; 51: 1633-1638
14. Muntener M, Nielsen EM, Romero RF, et al. : Long-Term oncologic outcome after laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma *Eur Urol* 2007; 51: 1639-1644

15. Tsiviani A, Benjamin S, Sidi AA: A sealed laparoscopic nephroureterectomy: a new technique. *Eur Urol.* 2007; 52:1015-1019
16. Jarrett TW, Chan DY, Cadeddu JA, Kavoussi LR: Laparoscopic nephroureterectomy for the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *Urology* 2001;57:448-53
17. Klinger HC, Lodde M, Pycha A, Remzi M, Janetschek G, Marberger M: Modified laparoscopic nephroureterectomy for treatment of upper urinary tract transitional cell cancer is not associated with an increased risk of tumour recurrence. *Eur Urol* 2003;44:442-7
18. Matin S, Gill IS: Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *J Urol* 2005; 173:395–400.

19. Ozsahin M, Zouhair A, Villa S, et al.: Prognostic factors in urothelial renal pelvis and ureter tumours: a multicentre Rare Cancer Network study. *Eur J Cancer* 1999;35:738-43
20. Zigeuner R, Pummer K: Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *Eur Urol* 2008;53:720-731
21. Tsujihata M, Nonomura N, Tsujimura A, Yoshimura K, Miyagawa Y, Okuyama A: Laparoscopic Nephroureterectomy for Upper Tract Transitional Cell Carcinoma: Comparison of Laparoscopic and Open Surgery: *Eur Urol* 2006; 49: 332-336
22. Simone G, Papalia R, Guaglianone S et al: Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomized prospective study: *Eur Urol* 2009; 56: 520-6
23. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H et al: Comparison of oncological outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multiinstitutional analysis of 1249 cases: *Eur Urol* 2009; 56:1-9

24. *Kamihira O, Hattori R, Yamaguchi A et al: Laparoscopic radical nephroureterectomy: a multicenter analysis in Japan: Eur Urol 2009;55: 1397-1409*
25. *Favaretto R, Shahrokh F S, Daher C C, et al: Comparison between Laparoscopic and Open Radical Nephroureterectomy in a Contemporary Group of Patients: are recurrence and disease-specific survival associated with surgical technique?: Eur Urol 2010; 58: 645-651*