



# **TUMORES DO UROTÉLIO SUPERIOR – TRATAMENTO MINIMAMENTE INVASIVO**

---

**Autor:** Lúcia de Jesus Marques Gonçalves

**Afiliação:** Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Endereço Correio eletrónico:** [lucia\\_jmg@hotmail.com](mailto:lucia_jmg@hotmail.com)

**Fevereiro/2013**

## **Tumores do Urotélio Superior – Tratamento Minimamente Invasivo**

### **Abstract**

*Context:* Upper urinary tract urothelial carcinoma (UUTUC) is relatively rare, occurring in only 5-10% of all urothelial cancers. Open nephroureterectomy with bladder cuff excision has been the gold standard treatment for upper tract transitional cell carcinoma for more than 60 years. However, this procedure is being challenged by minimally invasive approaches.

*Objective:* The aim of this study was to survey the new treatment techniques and compare them with the conventional model. In addition, this study also covers the role of lymphadenectomy and adjuvant interest of topical agents.

*Material and methods:* A review of the Medline and PubMed databases was carried out using English language. There was a particular emphasis on treatment outcomes from published series.

*Results:* Laparoscopic approach presents advantages over open nephroureterectomy with bladder cuff excision with respect to shorter operation time, hospital stay, blood loss, analgesia, recovery time and cosmetic results. Application of endoscopic treatment as a unique process for high-grade tumors is not advised due to high rates of local recurrence and disease progression. Use of topical agents has shown to be a safe method with some benefits. As for lymphadenectomy there is still no consensus about its benefit.

*Conclusions:* Laparoscopic approach is a good alternative whenever possible. Endoscopic treatment is oncologically safe, but should be applied only in selected patients, and requires a rigorous surveillance protocol, using invasive exams. Regarding the use of topical agents and the role of lymphadenectomy, randomized trials are not conclusive and further studies are needed to evaluate the potential benefits provided by these treatments.

## **Resumo**

*Contexto:* Os tumores do urotélio superior (TUS) são neoplasias relativamente raras, representando apenas 5-10% de todos os tumores uroteliais. A nefroureterectomia radical (NUR) por via aberta com cistectomia perimeática foi, por mais de 60 anos, usada como tratamento *gold standard*. No entanto, surgiram alternativas que proporcionam uma abordagem de tratamento minimamente invasiva face a este método. *Objetivo:* Pretende-se com este trabalho fazer um levantamento das novas técnicas de tratamento e compará-las com o modelo convencional, abrangendo ainda o papel da linfadenectomia e o interesse do uso adjuvante de agentes tópicos. *Material e métodos:* Foi feita uma revisão da literatura publicada na Pub Med e Medline atribuindo-se particular ênfase aos resultados pós-operatórios das diferentes técnicas. *Resultados:* A via laparoscópica apresenta vantagens sobre a NUR no que concerne a menor tempo cirúrgico, hospitalização, hemorragia per-operatória, necessidade de analgesia, tempo de recuperação e resultados estéticos. O tratamento endoscópico como processo exclusivo para tumores de alto grau não é aconselhável devido a altas taxas de recidiva local e progressão da doença. O uso de agentes tópicos é um método seguro e foram mostrados alguns benefícios. Quanto à linfadenectomia ainda não há consenso sobre o seu benefício. *Conclusão:* A via laparoscópica é uma boa alternativa sempre que seja possível a sua realização. O tratamento por via endoscópica é oncológicamente seguro, no entanto deve ser aplicado apenas em doentes selecionados, e exige um protocolo de vigilância mais rigoroso com recurso a exames complementares invasivos. Relativamente ao uso de agentes tópicos e à realização de linfadenectomia, os estudos randomizados na área ainda não são conclusivos sendo necessário estudos mais prolongados para concluir quanto ao benefício que podem trazer.

## **Palavras-chave**

Tumores do urotélio superior, tratamento laparoscópico, tratamento endoscópico, terapêutica adjuvante, linfadenectomia

## **Introdução**

Os TUS, que abrangem as neoplasias do bacinete e do ureter, consistem num tipo de patologia relativamente rara, representando apenas 5-10% de todos os tumores uroteliais, 1 a 2% dos tumores geniturinários e 7% de todas as neoplasias renais. (1, 2)

Nos países ocidentais, estes tumores apresentam uma prevalência anual de 1 a 2 casos por cada 100.000 habitantes. A localização tumoral a nível no bacinete apresenta um predomínio cerca de duas vezes superior quando comparada com a sua localização no ureter e sendo neste último mais comuns os tumores da porção distal. (3)

Nos estudos efetuados e descritos na literatura não se encontra identificada uma predileção desta patologia no que respeita aos tratos urinários superiores direito e esquerdo. Contudo, observa-se que o comprometimento bilateral é particularmente raro ocorrendo numa percentagem de 2-6% dos casos. (4)

Uma das principais características que lhes confere particular importância é o fato de apresentarem um elevado risco de recidiva quer local quer por disseminação à distância, evidenciando para além disso, uma propensão para a multifocalidade. Na literatura disponível verifica-se o aparecimento de tumores síncronos da bexiga numa percentagem que varia entre 8 e 13%. (5) O risco de recidiva quer a nível da bexiga quer no trato urinário contralateral estima-se em 30-51%. (6)

A metastização destas neoplasias faz-se preferencialmente para os nódulos retroperitoneais em cerca de 34% dos casos e para os nódulos linfáticos distais e fígado em aproximadamente 17% dos casos. A metastização óssea pode ser observada em aproximadamente 13% dos casos, sendo mais raramente referido o aparecimento de metástases pulmonares, numa percentagem de 9%. Para além disto, os TUS, quando comparados com os tumores da bexiga (90 a 95% dos tumores do urotélio), são diagnosticados em estadios mais avançados. No momento do diagnóstico, aproximadamente 60% dos casos já apresentam um carácter invasivo, o que contrasta com o carcinoma da bexiga, onde este achado ocorre numa percentagem de 15% dos diagnósticos. (1)

O prognóstico é fortemente dependente da fase de diagnóstico, observando-se percentagens de sobrevida aos 5 anos superiores a 90% para tumores Ta e Tis. Porém, para tumores T3 e T4 estima-se uma sobrevida de 30-50% e 10-20%, respetivamente. (7)

Em termos histológicos a variante mais frequente é o carcinoma de células de transição (CCT) representando uma percentagem de sensivelmente 90% dos diagnósticos de TUS. Por outro lado, a variante de carcinoma de células escamosas é encontrada numa percentagem menos significativa quando comparada com a anterior, correspondendo a 1-7% dos casos. Mais raramente ocorre a forma forma histológica de adenocarcinoma, contando uma percentagem de aproximadamente 1% dos diagnósticos efetuados. (8, 9)

## **Epidemiologia**

O risco de desenvolver um TUS aumenta com a idade, ocorrendo um pico de incidência por volta dos 60-70 anos de idade. (2) Tendo como base os dados publicados em alguns estudos, verifica-se uma preferência destes tumores pelo sexo masculino, apresentando uma relação homem-mulher de 2:1. (10) Esta distribuição pode estar associada ao facto dos

homens apresentarem uma maior probabilidade de exposição a carcinogéneos ao longo dos anos. (11)

No que respeita à comparação de incidência nas diferentes raças, o padrão que se tem vindo a observar é um claro predomínio na raça branca, relativamente às restantes. (12)

Deve ainda ser realçado o facto de existirem casos de TUS hereditários ou familiares, onde se estabelece uma ligação com o carcinoma colo-retal não poliposo. Estas neoplasias fazem parte do espectro de um distúrbio autossómico dominante denominado por Síndrome de Lynch. A alteração genética que está na base desta Síndrome consiste em uma mutação num gene pertencente ao grupo dos genes reparadores de ADN, sendo eles o MLH1, MSH2, PMS2, MSH6, MLH3, MSH3 e PMS1. Uma vez perdida a capacidade para proceder à reparação de pequenos erros no ADN, o indivíduo apresenta-se mais suscetível para desenvolver mutações. Embora estes genes possam estar todos envolvidos, tem-se verificado que cerca de 90% das mutações da linha germinativa encontrada em famílias com esta síndrome incluem os genes MLH1 e MSH2. (13)

Deste modo, indivíduos com Síndrome de Lynch têm uma maior predisposição para o desenvolvimento de TUS. Numa revisão efetuada por Watson e Lynch, foram estudados 1317 indivíduos de 23 famílias afetadas por esta alteração genética. Encontrando-se uma incidência 17 vezes superior à da população geral no que respeita ao tumor da pélvis renal, no que concerne ao tumor do ureter determinou-se uma incidência 22 vezes superior, em relação à restante população. Estabelecida esta associação, seria de esperar que existisse uma correlação semelhante associada a um risco acrescido de desenvolvimento de carcinoma da bexiga. Todavia, Watson e Lynch concluíram que tal não se verificava. (14)

Para os doentes que apresentem esta condição é aconselhável a realização de uma correta avaliação genética, de modo a serem orientados com o máximo rigor. (15) As recomendações para proceder a rastreio encontram-se apenas preconizadas para os doentes com familiares

que tenham desenvolvido TUS. Contudo, face ao aumento de incidência destes tumores em indivíduos afetados por estas alterações genéticas, tem-se justificado a realização anual de uma citologia da urina e uma cistoscopia. Se estas não mostrarem nenhuma alteração, deve ser realizada ecografia bianual para avaliação do trato urinário superior, com início aos 35 anos. (14)

### **Fatores de Risco**

A existência de agentes ambientais e não ambientais considerados de risco para o desenvolvimento de TUS tem sido descrita ao longo de várias publicações, sendo assim possível destacar aqueles que assumem uma importância considerável nesta área. (1)

O tabagismo é apresentado como o fator mais fortemente associado ao desenvolvimento destas neoplasias, estimando-se um risco três vezes superior quando comparados aos indivíduos não fumadores. (16, 17)

A nefropatia por consumo excessivo de analgésicos contendo fenacetina por mais de 40 anos, foi apontada como potenciadora do risco de desenvolver TUS. A fenacetina foi removida do mercado nos anos 80, quando o seu uso foi associado a nefrotoxicidade. Como o tempo de latência para o aparecimento da neoplasia é estimado em 22 anos, aproximadamente, o número de casos descritos atualmente tem diminuído. (16)

A exposição a produtos químicos da indústria, como por exemplo, corantes, borracha, petróleo e a produtos da indústria do couro foi também descrita como uma possível influência no desenvolvimento destas neoplasias. (18)

A nefropatia dos Balcãs, que observou uma redução da incidência nos últimos 20 anos, foi igualmente apontada como fator de risco. Surgindo mais recentemente, a nefropatia associada ao consumo de ervas chinesas que mostrou também associação com aumento de risco de desenvolvimento de TUS. Entre 1992 e 1993 foram internados 43 doentes na Bélgica com

insuficiência renal, após a ingestão de produtos chineses à base de plantas. Devendo-se a um erro de adição de *Aristolochia fangchi*, cerca de 46% dos doentes desenvolveram TUS com características genéticas e histológicas semelhantes às da nefropatia dos Balcãs. Adicionalmente, vários estudos mostraram o potencial carcinogéneo do ácido aristolóquico, este ácido encontrado na *Aristolochia fangchi* e *Aristolochia clematis* (planta que também é endémica nos Balcãs). (16)

Outra condição favorecedora do desenvolvimento de TUS é a doença de “blackfoot”, endémica na Tailândia suspeitando-se que seja causada por exposição contínua a arsénio. (19) Apesar desta relação ainda não se encontrar totalmente esclarecida, a exposição ao arsénio pode ser um agente promotor de mutações, nestas áreas endémicas, que juntamente com outros fatores ainda não identificados predispõe os indivíduos a desenvolver TUS. (20)

A Síndrome de Lynch já mencionada, é apresentada como uma condição que predispõe o desenvolvimento de TUS. (15, 18)

A identificação destes agentes potenciadores de risco neoplásico permite, de certo modo fomentar uma atitude preventiva, possibilitando também uma correta avaliação e estudo da patologia primária.

## **Clínica**

No que diz respeito à clínica, estes tumores podem ser assintomáticos ou apresentar uma variedade de sinais e sintomas. A manifestação mais comum é a presença de hematúria micro e macroscópica, verificando-se em 70-80% dos casos. A dor no flanco está presente em cerca de 20-40% das situações e é consequência de uma obstrução ou distensão gradual, podendo em algumas vezes confundir-se com a presença de um cálculo. Esta obstrução pode ainda ser responsável pelo aparecimento de hidronefrose em algumas circunstâncias. (1)

Sintomas urinários, em especial a disúria e polaquiúria, podem surgir em aproximadamente 25% dos casos diagnosticados. (18)

O aparecimento de sintomatologia sistémica, como perda de peso, anorexia e dores ósseas, é geralmente indicador de doença avançada. Relativamente ao exame objetivo, por norma não são detetadas alterações, porém, em 10-20% dos doentes é possível palpar uma massa no flanco abdominal correspondente. (1)

### **Diagnóstico**

O diagnóstico destes tumores é feito com base nos achados clínicos e com recurso a exames complementares de diagnóstico, destacando-se os exames de imagem, a realização de citologia urinária, cistoscopia e ureterosopia diagnóstica. Torna-se imperativo ponderar o benefício da realização desta última no momento pré-operatório para melhor caracterização do tumor e recolha de tecido para estudo. (21)

Segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Urologia, (1) o diagnóstico destes tumores depende da realização de uma citologia urinária, de uma cistoscopia, de forma a poder excluir-se a existência de um possível tumor da bexiga concomitante, e por último, da realização de uma urografia com tomografia computadorizada multicorte. Uma citologia urinária positiva é fortemente sugestiva de TUS, quando a cistoscopia se apresenta sem alterações e a possibilidade de um carcinoma *in situ* (CIS) da bexiga ou da uretra prostática é excluída. A citologia apresenta uma menor sensibilidade na deteção de TUS relativamente aos tumores da bexiga, mesmo tratando-se de lesões de alto grau de malignidade. A ureterosopia é o melhor método para diagnosticar um TUS. Os ureteroscópios flexíveis conseguem uma exploração macroscópica do ureter e permitem alcançar as cavidades renais em 95% dos casos. Consegue-se assim a observação do tumor, bem como a obtenção de biópsias,

tornando-se possível determinar o grau tumoral em 90% dos casos com baixas percentagens de falsos negativos. A urografia com tomografia computadorizada multicorte é considerada um excelente exame para exploração do trato urinário superior. A detecção de TUS por este método é satisfatória, apresentando uma sensibilidade e especificidade de 96% e 99%, respectivamente, para lesões polipóides com tamanhos entre 5-10 mm. A sensibilidade é menor (89%) quando se trata de lesões com menos de 5 mm e de 40% para lesões com dimensões inferiores a 3 mm. A ressonância magnética tem melhor resolução de imagem de tecidos moles e aparente vantagem em determinar invasões da gordura peri-renal, peri-uretérica e peri-vesical. A PET-scan e a PET-CT são ferramentas de imagem, mas também de avaliação metabólica, pois exploram o maior metabolismo das células neoplásicas. No caso destas neoplasias, esta ferramenta não é confiável, pois o radioisótopo é eliminado na urina.

No momento do diagnóstico é possível analisar alguns fatores capazes de sugerir qual o prognóstico para cada doente. O enfoque mais importante é atribuído ao estadio e ao grau de malignidade do tumor. Outros fatores de prognóstico de menor relevo, mas que contribuem para o estabelecimento deste, são a idade e o sexo do doente, a existência de invasão linfocascular, a existência de um CIS acompanhante, a forma do tumor, a existência de necrose tumoral extensa, a localização do tumor e a presença de marcadores moleculares (Tabela 1). (7). Contudo, nenhum dos marcadores moleculares foi ainda validado, e nenhum tem cumprido critérios clínicos e estatísticos necessários para apoiar a sua introdução na tomada de decisão clínica diária. (1)

<b>Caderina-1;</b>	Marcador independente para recidiva e pior sobrevida global
<b>HIF-1<math>\alpha</math>;</b>	
<b>RNA telomerase</b>	
<b>Antigénio KI-67;</b>	
<b>p53;</b>	Associados a um estadio T avançado e a um alto grau de malignidade tumoral
<b>p63;</b>	
<b>CD24</b>	
<b>Bcl-2;</b>	Associados a um estadio T avançado
<b>Survivina</b>	
<b>EGFR</b>	Associados a um estadio avançado e a uma diferenciação metaplásica

**Tabela 1** – Potenciais marcadores moleculares dos TUS

### **Tratamento**

Dentro das opções de tratamento existentes, é possível escolher entre procedimentos cirúrgicos e/ou não cirúrgicos, para uma correta seleção, deve ser feito um estadiamento criterioso, com recurso a exames endoscópicos e através de uma análise da peça de biópsia. Em termos cirúrgicos, existe uma opção de tratamento mais agressiva, que consiste na realização de NUR com cistectomia perimeática por via aberta. Este método convencional pode ser realizado através de uma incisão única a nível da linha média, uma incisão toraco-abdominal ou uma incisão a nível do flanco, juntamente com uma incisão de Gibson ou Pfannestiel, para a remoção da porção de bexiga excisada. Neste procedimento, o rim é

removido com a gordura peri-renal e a fásia de Gerota intacta. O ureter é removido em bloco com o rim, juntamente com a porção de bexiga que rodeia a porção distal do ureter. (22)

Como alternativa, existem as formas de tratamento que apresentam abordagens minimamente invasivas, destacando-se a NUR por via laparoscópica e o tratamento endoscópico. (1, 23)

Durante quase um século, a NUR por laparotomia foi considerada o tratamento *gold standard* neste tipo de neoplasias. Porém, nos últimos 15 anos observaram-se transformações no conceito de cirurgia oncológica, como resultado dos avanços verificados nas técnicas de diagnóstico, estadiamento e tratamento de doentes com cancro. Estas transformações possibilitaram a alteração em termos de sobrevida e de prognóstico dos doentes oncológicos (neste caso particular dos doentes com TUS). Estas novas técnicas constituem atualmente alternativas razoáveis ao método de tratamento inicial. (24)

São consideradas indicações para NUR, de acordo com as diretrizes da Sociedade Europeia de Urologia (1):

- A suspeita num exame de imagiologia da existência de um tumor infiltrativo;
- Uma citologia urinária com um resultado final de tumor de alto grau de malignidade;
- A existência de multifocalidade, com manutenção da função renal bilateral;

No que concerne às abordagens mais conservadoras, constituem indicações: (1, 25)

- A existência de insuficiência renal documentada ou rim único;
- Tumor ou doença com atingimento bilateral (por exemplo, nefropatia dos Balcãs);
- Comorbilidades que impossibilitem a realização de terapêutica agressiva;
- A existência de um tumor único focal de baixo grau de malignidade;
- Tumores de pequenas dimensões (< 1 cm);
- Tumor de baixo grau de malignidade;
- A ausência de evidência de lesão infiltrativa nos exames de imagem efetuados.

Como referido, para além dos procedimentos cirúrgicos, existe a possibilidade de recorrer a terapêutica adjuvante, destacando-se o papel da quimioterapia e da imunoterapia, com uma menor relevância para a radioterapia. O recurso a terapêutica adjuvante pode ser feito como complemento a um procedimento cirúrgico ou como tratamento único quando a cirurgia está contraindicada, como por exemplo, na presença de infeção ativa, na presença de insuficiência renal, na existência de comorbilidades severas, em doentes com distúrbios hematológicos não controlados e nos casos de doença avançada (M+ - metástases à distância) em que não há benefícios para o doente. (26, 27)

Tendo em conta o objetivo do trabalho, irá agora ser feita uma abordagem mais específica das opções de tratamento minimamente invasivas disponíveis para o tratamento dos TUS.

### **NUR por via laparoscópica**

A opção de tratamento urológico com recurso a uma abordagem laparoscópica foi pela primeira vez descrita em 1991 por Clayman et al.. (28) Desde então, esta técnica foi sendo aperfeiçoada e ganhou popularidade entre os profissionais de Urologia, devido às vantagens que apresenta quando comparada com a NUR convencional. Existe uma variedade de técnicas laparoscópicas, nas quais se incluem a laparoscopia convencional com a possibilidade de abordagem transperitoneal ou retroperitoneal, as opções de laparoscopia assistida por mão e assistida por robot e mais recentemente a laparoscopia de incisão única. (22) A escolha por uma destas técnicas deverá basear-se na experiência do cirurgião e nos exames pré-operatórios. (1)

Algumas das vantagens apontadas a este método são uma diminuição da hemorragia per-operatória, uma menor necessidade de terapêutica analgésica, períodos de internamento

inferiores, introdução de dieta oral mais precocemente, menor percentagem de complicações e melhores resultados em termos cicatriciais. (26, 29)

Esta modalidade terapêutica poderá estar indicada em doentes que necessitem de realizar uma nefrectomia radical, uma nefroureterectomia ou uma nefrectomia parcial.

Nem todos os doentes com TUS podem ser submetidos a laparoscopia. Constituem contraindicações a esta: (30-32)

- A presença de alterações hematológicas não controladas;
- Doentes previamente sujeitos a procedimentos cirúrgicos abdominais e/ou pélvicos;
- Doentes que apresentem malhas de redução herniária;
- A presença de abscessos ou processos infecciosos consequentes de perfuração visceral;
- A presença de ascite;
- Gravidez.

Este procedimento não é isento de complicações. No entanto, a maioria destas é decorrente de uma incorreta execução dos procedimentos técnicos, nomeadamente da exigência de uma insuflação abdominal que permita a sua realização com bons resultados. Algumas das principais complicações *major*, associadas ao uso de procedimentos laparoscópicos no tratamento de TUS incluem laceração do baço, fragmentação tumoral durante o procedimento, hipotensão pós-operatória imediata com necessidade de laparotomia exploradora e pneumotórax. (30)

Steinberg et al., (30) comparou a percentagem de complicações entre indivíduos sujeitos a cirurgia aberta e laparoscópica, concluindo que existia aparentemente uma maior taxa de complicações intraoperatórias nos indivíduos sujeitos a laparotomia, diferenças estas, no entanto, não estatisticamente significativas. Comparativamente, ainda se verificou que o aparecimento de íleus pós-operatório foi superior nos grupos tratados por laparoscopia, que os autores atribuíram à existência de diferentes expectativas acerca da recuperação.

Várias precauções devem ser tomadas perante a realização de uma técnica cirúrgica com recurso a pneumoperitoneu, pois pode levar a uma disseminação tumoral: (33)

- Deve evitar-se ser-se demasiado invasivo e irromper a continuidade do aparelho urinário;
- O contacto direto dos instrumentos com o tumor deverá ser evitado, ou, na impossibilidade, o mínimo possível;
- O morcelamento do tumor deve ser evitado e o tumor deverá ser retirado num saco adequado para o efeito;
- O rim e ureter devem ser removidos em bloco com a porção da bexiga.

Uma das maiores preocupações apontadas ao uso desta técnica prende-se com a dita segurança oncológica, uma vez que se prevê um maior risco de disseminação tumoral devido à elevada pressão e à dificuldade de controlo manual. Porém, nos dados publicados existe apenas referência a 18 casos de metástases nos locais das portas de laparoscopia. (34, 35) Casos de disseminação peritoneal ou de aparecimento precoce de metástases em locais menos suscetíveis de metastização destes tumores têm sido sempre relatados em associação a tumores de alto grau de malignidade com comportamento invasivo. (36)

### **NUR por laparoscopia convencional**

A chamada laparoscopia convencional apresenta duas vias possíveis de abordagem no tratamento destes tumores: a transperitoneal e a retroperitoneal. Inicialmente a mais frequentemente usada era a transperitoneal, uma vez que possibilita uma maior exposição e um maior campo de trabalho. No entanto, com a experiência a abordagem retroperitoneal foi crescendo em importância. Isto deveu-se, em parte, ao facto de na primeira existir uma maior possibilidade de lesão intestinal. Por sua vez, a abordagem retroperitoneal aumenta o risco de

lesão vascular. Relativamente à eficácia, tendo em conta os dados presentes na literatura, ambas as vias possuem eficácia semelhante em termos técnicos. (29)

Numa publicação de Gill et al., (27, 37) datada de 2000, foram comparados 42 doentes previamente submetidos a tratamento por laparoscopia retroperitoneal com 35 doentes que previamente tinham sido tratados com NUR por laparotomia. Os resultados cirúrgicos encontram-se apresentados na tabela 2.

	<b>NUR laparoscópica</b>	<b>NUR por laparotomia</b>
<b>Tempo Cirúrgico (minutos)<sup>1</sup></b>	224,8 ± 64,3	280,2 ± 73,8
<b>Hemorragia per- operatória (mL)</b>	242 ± 267,4	696 ± 953,2
<b>Recuperação pós- operatório (dias)</b>	1,4 ± 1,0	2,5 ± 1,5
<b>Introdução de dieta oral (dias)</b>	1,6 ± 1,2	3,2 ± 1,9
<b>Internamento (dias)</b>	2,3 ± 1,6	6,6 ± 1,9
<b>Analgesia (mg)</b>	26 ± 24,3	228 ± 207,2
<b>Convalescença (semanas)</b>	8 ± 10,1	14,1 ± 8,3 <sup>2</sup>

**Tabela 2** – Comparação pós-operatória entre a NUR por laparoscopia e por laparotomia

1. \_\_\_\_\_
1. <sup>1</sup> Não foi contabilizado tempo de posicionamento do doente (aproximadamente 45 minutos)
2. <sup>2</sup> Apenas avaliada em 13 doentes

Neste estudo foi ainda observado que a percentagem de complicações com este novo método foi de 12%, em contraste com os 29% verificados nos doentes onde foi feito tratamento pelo método tradicional, sendo o íleos pós-operatório, o pneumotórax e atelectasia as mais frequentes neste último grupo.

Ainda neste estudo, as margens cirúrgicas mostraram-se positivas em 7% dos doentes submetidos a laparoscopia e em 15% dos doentes submetidos a laparotomia. Durante o tempo de vigilância pós-operatória [11,1 (1-27) meses para os doentes tratados laparoscopicamente e 34,4 (2,5-87) para os doentes tratados por laparotomia] a mortalidade foi superior nos indivíduos constantes neste último grupo numa percentagem de 30% (6 doentes), atingindo 6% (2 doentes) no primeiro. Estes dados resultam da comparação com uma abordagem laparoscópica por via retroperitoneal, contudo, a via transperitoneal apresenta um sucesso análogo.

Numa revisão feita em 2004 por Rassweiler et al., (38) onde foram comparados 1365 doentes através de 10 estudos, confirmaram-se os resultados anteriormente enunciados. Observou-se também que o tempo cirúrgico na nefroureterectomia por laparotomia foi em de 276,6 (165-462) minutos, enquanto a abordagem laparoscópica registou um tempo cirúrgico de 220,1 (165-280) minutos. Apenas 3 dos estudos comparativos demonstraram maior tempo cirúrgico na laparoscopia. No que respeita a hemorragia per-operatória, constatou-se que esta foi inferior na abordagem por laparoscopia com perda de 240,9 (140-462) mL comparativamente aos 462,9 (240-696) mL na abordagem por laparotomia. Nove dos efetuados demonstraram uma hemorragia per-operatória inferior nos grupos laparoscopicamente tratados. Em termos de complicações *minor*, a média foi de 12,9% na abordagem laparoscópica e 14,1% na laparotomia. Complicações *major* foram relatadas numa percentagem média de 5,6% e 8,3% dos doentes, submetidos a laparoscopia e laparotomia, respetivamente. Neste estudo não foram apontadas diferenças entre a abordagem

laparoscópica e a nefrectomia por laparotomia, no que respeita a recidiva local, recidiva tumoral a nível da bexiga ou metástases à distância.

Num estudo efetuado por Tsujihata et al., (39) publicado em 2006, foram comparados 25 doentes submetidos a NUR laparoscópica com 24 doentes tratados por via aberta. Os primeiros registaram resultados vantajosos em relação aos restantes, no que concerne a hemorragia per-operatória significativamente menor (média de 321,5 vs 557,7 mL), introdução de dieta oral mais precocemente (média de 2,2 vs 2,9 dias), tempo de internamento hospitalar inferior (média de 2,2 vs 4,0 dias) e menor necessidade de recurso a analgesia (anti-inflamatórios não esteroides, média de 40 vs 99 mg). Não foram descritas complicações em ambos os grupos. Os doentes submetidos a laparoscopia foram seguidos durante uma média de 22,4 meses e os doentes tratados por laparotomia durante uma média de 22,1 meses. Observou-se que a recidiva tumoral ocorreu em 7 doentes no grupo tratado laparoscopicamente em 8 doentes no grupo tratado por laparotomia. Foram ainda detetadas metástases pulmonares em dois doentes sujeitos a laparotomia. Após ajuste do tempo de vigilância entre os dois grupos não se verificaram diferenças significativas nos dois grupos, no que respeita à sobrevida livre de doença.

Vários estudos foram feitos para comparar os resultados cirúrgicos entre a NUR por laparoscopia e a NUR por laparotomia. No entanto, o primeiro estudo randomizado foi publicado em 2009 por Simone et al.. (40) Neste participaram 80 doentes com TUS sem evidência de metástases e sem antecedentes prévios de tumores do urotélio. Deste grupo, 40 doentes foram submetidos a NUR por laparotomia (grupo A) e os restantes 40 foram sujeitos a NUR via laparoscópica (grupo B). Foram obtidos tempos cirúrgicos semelhantes (em média 78 minutos no grupo A e 82 minutos no grupo B), enquanto o grupo B apresentou uma hemorragia per-operatória inferior (média de 104 vs 430 mL) verificando-se também menor tempo de internamento (média de 2,3 vs 3,6 dias). Neste estudo, em ambos os grupos não foi

descrita a ocorrência de complicações. Os doentes foram seguidos durante um tempo médio de 44 meses, e foi relatado o falecimento de 12 doentes (4 do grupo A e 8 do grupo B). A taxa de sobrevivência à doença aos 5 anos foi de 79,8% no grupo B e de 89,9% no grupo A, no entanto, estes resultados não foram considerados estatisticamente significativos. Os autores do estudo descreveram ainda a ocorrência de metástases em 17 doentes (6 no grupo A e 11 no grupo B, uma delas de 12 mm numa porta de laparoscopia).

Com base nestes resultados, a via laparoscópica como alternativa à NUR por laparotomia tem como principais vantagens apontadas menor hemorragia per-operatória, menor período de internamento, introdução de dieta oral mais precocemente, período de convalescença mais curto e menor necessidade de recurso a terapêutica analgésica. Em termos de resultados oncológicos, nos casos de doentes com doença não avançada do trato urinário superior, são semelhantes quer para a laparoscopia quer para a laparotomia. Não se verificaram, contudo, diferenças significativas no que concerne a complicações cirúrgicas.

Por outro lado, tumores com diagnóstico definitivo de neoplasia de alto grau de malignidade confirmado por citologia e biópsia devem ser avaliados com mais cautela. Nestes tumores, a laparoscopia deve ser cuidadosamente ponderada, e quando considerada uma opção, deve ser realizada em hospitais com nível de diferenciação para tal (1). Assim, em tumores de alto grau de malignidade, para que seja possível comparar os resultados oncológicos da laparoscopia com os da laparotomia são necessários mais estudos de vigilância pós-operatória.

### **NUR laparoscópica assistida pela mão e NUR robótica**

Como já foi mencionado, vários estudos publicados demonstraram as vantagens de uma intervenção por via laparoscópica no tratamento dos TUS, face à abordagem

convencional. Porém, a técnica é de difícil execução e está associada a uma maior necessidade de aprendizagem e treino. Face a isto, desenvolveu-se a laparoscopia assistida por mão, em Urologia. Esta técnica foi introduzida em 1996, quando Bannenberg et al. descreveram a primeira nefrectomia num porco. Um ano depois, Nakada et al., realizaram a primeira nefrectomia usando a laparoscopia assistida por mão no homem. (41)

A laparoscopia assistida por mão usa todos os princípios da laparoscopia transperitoneal convencional. Nesta técnica, o pneumoperitoneu é criado para que o campo de trabalho possa ser maior. O laparoscópio é introduzido e os instrumentos são utilizados para realizar a cirurgia. A única diferença consiste no fato de ser possível a introdução de uma mão do cirurgião no campo operatório.

Este método oferece vantagens em relação à laparoscopia convencional, numa primeira perspectiva, permitindo a sua utilização por cirurgiões com menos treino laparoscópico. Por outro lado, a presença da mão no campo cirúrgico torna possível a sensação táctil, a orientação no espaço local e uma dissecação mais segura, uma vez que permite a palpação de vasos e órgãos adjacentes, minimizando a possibilidade de lesar estruturas vitais. Assim, esta técnica pode ser uma alternativa à laparotomia, quando se trata de cirurgiões com pouca experiência em cirurgia laparoscópica. Uma outra vantagem é a maior capacidade de se remover a amostra intacta sem ser necessário triturar o tecido, embora na técnica laparoscópica convencional não seja sempre necessário efetuar este procedimento. (42)

A abordagem laparoscópica transperitoneal manualmente assistida tem sido um avanço nas técnicas de tratamento minimamente invasivo nos doentes com TUS. Num estudo efetuado por Keeley et al., (43) compararam-se os resultados iniciais de 38 doentes tratados por laparoscopia assistida por mão com os resultados de 52 doentes tratados por laparotomia. No que respeita ao tempo cirúrgico, foi semelhante em ambos os grupos (média de 244 minutos

no grupo submetido a laparoscopia assistida por mão e 243 minutos no grupo sujeito a laparotomia). Nos doentes tratados por laparoscopia assistida por mão verificou-se menor hemorragia per-operatória (média de 191 vs 478 mL) e um menor tempo de internamento (média de 4,6 vs 7,1 dias). Não foram descritas complicações durante a intervenção. No grupo de doentes tratados por laparoscopia assistida por mão 4 deles tiveram complicações pós-operatórias enquanto que no outro grupo apenas 2 doentes apresenta Outros estudos foram sequencialmente demonstrando a eficácia e segurança da técnica.

Num estudo publicado por Landman et al., (44) onde foram comparados 16 doentes submetidos a nefroureterectomia por laparoscopia manualmente assistida com 11 doentes submetidos a nefroureterectomia por laparoscopia convencional, verificou-se no primeiro grupo uma redução do tempo cirúrgico. Todavia, o estudo não tinha potência estatística para que sejam detetadas diferenças significativas. Resultados de hemorragia per-operatória, recurso a analgesia, tempo de internamento e complicações foram semelhantes em ambos os grupos. Os autores concluíram que a NUR laparoscópica assistida por mão apresenta um menor tempo cirúrgico, comparada com a técnica laparoscópica convencional, apresentando resultados semelhantes durante o período de convalescença. (27)

Kawauchi et al., (32) descreveram um estudo realizado em 34 doentes tratados por laparoscopia assistida por mão (média de seguimento pós-operatório: 13,1 meses), tendo comparado os resultados obtidos com os de um grupo de 34 doentes tratados por via aberta (média de seguimento pós-operatório: 48,8 meses). Foi assim verificado que os primeiros apresentavam uma menor hemorragia per-operatória (média de 236 vs 427 mL), menor tempo de internamento (média de 13 vs 21,1 dias) e recurso a analgesia parentérica durante menor período de tempo (média de 2,1 vs 4,1 dias), sendo o tempo cirúrgico semelhante para ambos (média de 233 vs 236 minutos, respetivamente).

Noutro estudo publicado em 2007, (45) foram seguidos e comparados 39 e 36 doentes tratados por laparoscopia assistida por mão e laparotomia, respetivamente. Este estudo observou que o recurso à laparoscopia assistida por mão levou a uma menor hemorragia per-operatória (média de 183 vs 422 mL), a uma capacidade de deambulação precoce (média de 1,7 vs 3,7 dias), introdução de dieta oral mais cedo (1,7 vs 3,5 dias), menor tempo de internamento (média de 7,4 vs 9,3 dias), menor recurso a analgesia e período de recuperação (média de 18 vs 26 dias)

Em termos cicatriciais, dado que a incisão é feita num abdómen insuflado, no pós-operatório a cicatriz acaba por tomar menores dimensões do que na abordagem por laparotomia. Algumas das desvantagens que podem ser apontadas a esta técnica passam por fadiga da mão do cirurgião, que pode ter uma etiologia multifatorial, nomeadamente devido ao aumento da pressão provocada pelo pneumoperitoneu, devido a uma incisão inadequada ao tamanho da mão e/ou mau posicionamento ou altura incorreta da mesa cirúrgica. Para além disto, ainda são relatadas dor e complicações a nível da ferida cirúrgica, como hérnias e infeções. (30)

Deste modo, estes estudos são um reforço à utilidade e vantagens da laparoscopia assistida por mão nestas neoplasias. Porém, devido ao facto da técnica ainda ser recente e de muitos estudos se encontrarem ainda a decorrer, é necessário aguardar para obter resultados definitivos. (46)

A NUR robótica é uma extensão da técnica laparoscópica que utiliza as vantagens dos instrumentos robóticos, permitindo uma maior facilidade de movimento, bem como a visualização a três dimensões. Estas características aumentam a capacidade de realizar procedimentos relativamente mais complexos por via laparoscópica e de resolver intercorrências intra-abdominais, tentando assim evitar a conversão para via aberta.

O sistema cirúrgico robótico da Vinci veio deste modo, revolucionar a laparoscopia aplicada principalmente em prostatectomias, sendo ainda pouco estudada a sua eficácia para o tratamento de TUS.

Tendo em conta que esta é uma opção de tratamento relativamente, nova os estudos publicados ainda são escassos. Na maior série de dados que inclui 11 doentes submetidos a nefroureterectomia assistida por robot, como resultados obteve-se em média uma hemorragia per-operatória de 200 mL, um tempo cirúrgico de 360 minutos e cerca de 4,7 dias de internamento. Os doentes foram seguidos durante 15 meses, onde se verificou que 4 desenvolveram recidiva da doença e 2 faleceram com doença metastizada. (47)

Em estudos anteriores, Nanigian et al. (48) seguiram 10 doentes submetidos a nefroureterectomia assistida por robot, tendo como resultados um tempo cirúrgico médio de aproximadamente 264 minutos e um tempo de internamento médio de 3 dias.

Outro estudo publicado, desta vez por Hu et al., (49) do qual faziam parte 9 doentes submetidos a nefroureterectomia assistida por robot, resultou um tempo cirúrgico médio de 303 minutos, hemorragia per-operatória média de 211 mL e um tempo de internamento médio de 2,3 dias.

Pelos resultados apresentados, esta técnica laparoscópica assistida por robot demonstra vantagens face à nefroureterectomia por via aberta, ao diminuir a hemorragia per-operatória, o tempo de internamento e o tempo cirúrgico. (22)

A introdução dos instrumentos da robótica no campo da Urologia tem sido fundamental para o fornecimento de modalidades terapêuticas minimamente invasivas, tendo-se observado nos últimos 10 anos um progresso acentuado na utilização destas novas modalidades. Ainda se aguardam os resultados de estudos a longo prazo, dado serem técnicas recentemente introduzidas. No entanto, os estudos efetuados a curto e médio prazo, apresentam uma eficácia favorável na sua utilização nesta área. (50)

### **Laparoscopia de incisão única**

A laparoscopia de incisão única é uma técnica recente e inovadora, onde os procedimentos cirúrgicos são realizados recorrendo-se apenas a uma incisão na parede abdominal. Os potenciais benefícios, quando comparada com a laparoscopia convencional, incluem uma diminuição da morbidade, menor hemorragia per-operatória, menor período de convalescença e melhores resultados cicatriciais. Apesar destas vantagens teóricas, é uma técnica ainda não adquirida como prática entre os Urologistas. (51)

Em termos de resultados, os dados apresentados ainda são limitados por um pequeno número de casos. A média de tempo cirúrgico varia ente 150 a 230 minutos e estima-se uma hemorragia per-operatória média de 75-206 mL. A eficácia oncológica ainda não se encontra comprovada. (22)

### **Tratamento endoscópico**

A realização de uma ureteroscopia com biopsia é fulcral para que se possa estabelecer o diagnóstico definitivo de TUS. Conhecidas já as vantagens da ureteroscopia como meio de diagnóstico, este método tem vindo também a adquirir importância como uma via de tratamento dessas mesmas lesões, pretendendo assim a aplicação de procedimentos terapêuticos menos invasivos para o doente.

Esta via de tratamento foi pela primeira vez mencionada para a abordagem de lesões do ureter em 1945, por Vest. Três anos mais tarde, Ferris e Dent descreveram-na então como um possível método de tratamento para lesões com localização na pélvis renal. (52) Todavia, este novo método não teve aceitação imediata, vindo apenas anos mais tarde a ganhar a real importância, sendo então encarado como uma solução para conservar a função renal em

doentes críticos. Foi por volta de 1980 que a técnica endoscópica começou então a ser usada para o tratamento de lesões ao nível do trato urinário superior, sendo reconhecida como uma boa alternativa ao método convencional, em casos selecionados. (53) No caso particular de doentes com rim único, é óbvia a vantagem em manter a função renal. Por outro lado, é necessário considerar o facto destas neoplasias terem o seu máximo de incidência por volta da sétima década de vida, assim como o fato da realização de diálise estar associada a um alto risco de mortalidade e morbilidade. Em estudos mais recentes com 128 doentes a realizar hemodiálise, com uma idade média de 61 anos, a sobrevida aos 3 anos foi apenas de 55%. (54)

A via endoscópica como método de tratamento atingiu resultados satisfatórios devido ao desenvolvimento observado ao nível dos instrumentos usados. O aparecimento de ureteroscópios de menor calibre, rígidos e flexíveis, com a possibilidade de obtenção de imagens, aos quais ainda foi associado o uso de laser e a possibilidade de instrumentação com pinças, possibilitou o acesso retrógrado às lesões de localização proximal. Com os progressos conseguidos a este nível, foi permitido o acesso a todo o trato urinário superior, o que tornou possível uma revolução a nível do tratamento de lesões aí localizadas, bem como o tratamento da patologia litiásica. (55)

No início, estes procedimentos minimamente invasivos utilizados no tratamento de TUS eram reservados para doentes que mostravam ter indicação absoluta, como as que já foram indicadas anteriormente neste trabalho. No entanto, com o progresso atingido, constatou-se que esta forma terapêutica pode também ser vantajosa aplicada noutros doentes com TUS mesmo tendo rim contralateral normal. Deste modo em estudos publicados mais recentemente Elliott et al. (56) utilizou seguintes critérios para a seleção dos doentes que poderiam ser submetidos a abordagens endoscópicas:

- Rim contralateral normal;

- Lesões passíveis de serem identificadas na sua totalidade;
- Lesões que se apresentem superficiais ou com conformação papilar;
- Lesões que apresentem diâmetros inferiores a 2 cm;
- Doentes que se comprometam a seguir o protocolo de vigilância pós-operatório;
- Casos em que não se identifique invasão do parênquima renal em exames de imagem;
- Doentes que apresentem lesões que sejam suscetíveis de ressecção completa.

O procedimento endoscópico para o tratamento de lesões do trato urinário superior pode ser efetuado com recurso a uma via retrógrada, por ureteroscopia, ou a uma via anterógrada percutânea. A escolha por uma destas abordagens endoscópicas é feita atendendo às características do tumor, das quais se destacam o tamanho, a forma e a localização. De uma maneira geral, as lesões que apresentem dimensões reduzidas, habitualmente diâmetros inferiores a 1,5 cm, e lesões localizadas no ureter, no bacinete ou nos cálices renais superiores são tratadas com recurso à via ureteroscópica. Por outro lado, os doentes com lesões que apresentam maiores dimensões e com localização menos acessível, nomeadamente nos cálices renais inferiores, são bons candidatos à realização de tratamento com recurso à via anterógrada.

A principal desvantagem apontada à técnica endoscópica é o facto de não ser passível a sua aplicação a tumores de grandes dimensões. Deverá ainda ser referido que, normalmente, este procedimento requer mais que uma fase de tratamento.

### **Via retrógrada ureteroscópica**

O tratamento por ureteroscopia é reservado para lesões de pequenas dimensões, que apresentem baixo grau de malignidade e que não apresentem evidência de invasão local ou metástases. (57) Nos doentes com patologia estadiada como sendo de alto grau de

malignidade, ou nos quais tenha sido identificada a presença de infiltração de tecidos subjacentes, esta via não é considerada como uma opção terapêutica. Contudo, nestes casos pode ser aplicada como método paliativo. Este procedimento encontra também como contraindicação doentes que apresentem lesões circunferenciais, uma vez que acresce o risco de aparecimento de estenose a nível do ureter. (58)

Como forma de tratamento, a excisão do tumor é conseguida recorrendo ao uso da electrocauterização, antigamente mais usada, e mais recentemente através da energia por laser. (54)

O aparecimento dos lasers de Neodímio:YAG (Nd:YAG) e Hólmio:YAG (Ho:YAG) tornou possível efetuar com sucesso a remoção e a coagulação de tecido neoplásico. O laser Nd:YAG foi o primeiro a ser usado, apresentando uma capacidade de penetração de 5-6 mm e com aplicação no tratamento de tumores vesicais e nos TUS. Devido à sua profundidade de penetração e possibilidade de destruição de tecidos, a maioria dos autores recomenda o uso de 30 watts durante 1 segundo. (58, 59)

Por sua vez, o laser Ho:YAG possui uma menor capacidade de penetração dos tecidos atingindo apenas 0,5 mm, assim, é usado preferencialmente na abordagem de lesões localizadas no ureter. O uso destes lasers pode ser feito de forma independente ou como complemento um do outro. (53)

O tipo de ureteroscópio usado está relacionado, de certo modo, com o local onde a lesão alvo se encontra. No caso de apresentar uma localização facilmente acessível, como por exemplo na porção distal do ureter, ou se esta se encontrar em posição intramural a primeira escolha passa pelo uso de um ureteroscópio rígido. De outro modo, quando as lesões se encontram em zonas de maior dificuldade de acesso, os ureteroscópios de tipo flexível são a opção preferível. (21)

A baixa morbidade associada a uma preservação da integridade do trato urinário é apontada como uma das principais vantagens no uso desta opção de tratamento endoscópico.

Apesar das vantagens apresentadas, esta técnica não se encontra isenta de complicações, sendo as mais frequentemente descritas a perfuração do ureter ou da pélvis renal e o risco de estenose pós-operatória. A perfuração, de acordo com os dados publicados, ocorre numa percentagem de cerca de 10,2% dos casos. (60) Nas situações onde ocorre perfuração, esta é geralmente solucionada com sucesso recorrendo à colocação de um cateter uretérico duplo J, ou então através da realização de uma nefrostomia. Não existem evidências de sequelas a longo prazo. (21)

Por outro lado, a ocorrência de estenose é referida nos estudos publicados numa percentagem de 4,9 a 13,6%, ocorrendo maioritariamente associada ao uso do laser Nd:YAG. Esta complicação da abordagem por via ureteroscópica, é na maioria das vezes resolvida com sucesso, recorrendo à colocação de um cateter uretérico duplo J, procedendo a uma incisão com recurso a laser ou através da dilatação por balão. (21)

Segundo as mais recentes indicações da Sociedade Europeia de Urologia (1), preconiza-se que todas as intervenções em que se use a via ureteroscópica devam ser seguidas da colocação de um cateter uretérico duplo J durante cerca de 4 a 6 semanas. Este procedimento visa prevenir o aparecimento de eventuais sequelas obstrutivas no pós-operatório. Contudo, nos casos particulares em que não haja necessidade de dilatar o orifício do ureter, o tumor sobre o qual se efetuou a abordagem seja de pequenas dimensões, apresente uma conformação papilar e/ou não se tenha verificado a existência de trauma urotelial (ou este tenha sido mínimo), pode ser colocado um cateter reto, que se retira ao fim das primeiras 24 horas.

Contudo, é necessário ter em conta que a estenose nem sempre surge como uma complicação da técnica propriamente dita, podendo também ser devida a uma recidiva local da patologia. A título de exemplo, num estudo de Daneshmand et al., (61) concluiu-se que

aproximadamente 40% dos doentes que apresentavam estenose, após tratamento de TUS por via ureteroscópica, desenvolviam uma recidiva tumoral. O aumento da pressão no interior do rim, devido à irrigação durante o procedimento é apontado como um possível fator favorecedor da disseminação de células neoplásicas contribuindo conseqüentemente para uma maior percentagem de recidivas.

No entanto, Hendin (62) demonstrou que o diagnóstico através da via endoscópica não tem qualquer influência na percentagem de recidivas, no tempo de aparecimento desta ou no aumento da taxa de mortalidade entre grupos de doentes que foram submetidos, ou não, a este meio de diagnóstico antes da realização da nefroureterectomia. Deste modo, o risco de disseminação neoplásica, uma das maiores complicações teóricas apontadas a esta via de abordagem, acaba por perder significado, encontrando-se apenas um caso descrito em toda a literatura, onde foi observada uma invasão submucosa das estruturas vasculares e linfáticas.

Outra possível complicação que pode surgir durante a execução da técnica é a hemorragia, que causa uma dificuldade na visualização da lesão. Porém, esta desvantagem é minimizada, devido à eficácia dos métodos de irrigação usados durante todo o procedimento cirúrgico.

A maioria dos estudos realizados conclui que o uso da via ureteroscópica é um procedimento seguro e eficaz no tratamento de TUS. Porém, o risco de recidiva varia entre 31-65% nas diferentes séries de estudos publicadas. (63) Outra preocupação prende-se com a recidiva a nível da bexiga que, segundo os estudos mais recentes foi observada em cerca de 20-44% dos casos tratados. Estes resultados foram ligeiramente superiores aos observados nos estudos publicados sobre os doentes que foram submetidos a nefroureterectomia por via aberta, onde se verificou uma percentagem de recidivas a nível vesical de 15 a 45%. Do mesmo modo, estas recidivas mostraram-se superiores às recidivas verificadas nos doentes submetidos a nefroureterectomia via laparoscópica que foram de 10-55%. (54, 64)

Nos estudos publicados, pode ainda inferir-se que a localização do tumor primário ao longo do trato urinário superior não influencia o risco de recidiva ou o tempo de aparecimento desta. Contudo, as dimensões da neoplasia estão relacionadas com o risco de recidiva. Deste modo, lesões com diâmetro superior a 1,5 cm apresentam uma taxa de recidiva de 50%, enquanto nas lesões de menor tamanho esta foi estimada em 25%.

Num estudo publicado por Tawfik e Bagley (65) que tinha como objetivo o seguimento de 205 doentes com TUS tratados por via retrógrada, dos quais 61 doentes apresentavam tumores ao nível da pélvis renal e os restantes apresentavam lesões localizadas no ureter, foi observada uma percentagem de recidiva de 33% para os primeiros e 31% para o segundo grupo.

Em estudos realizados mais recentemente, foi estabelecida uma associação entre o grau de malignidade do tumor e risco de recidiva, apresentando-se uma percentagem de 25% em lesões grau I e um risco de recidiva superior a 50% para lesões consideradas de alto grau de malignidade. (21)

Na tentativa de explorar se o diagnóstico por ureteroscopia associada a biópsia está associado a um maior risco de recidiva tumoral, Boorjian et al. (66) observaram 121 doentes com TUS submetidos a nefroureterectomia radical, sendo estes comparados com 75 doentes TUS submetidos a nefroureterectomia radical após a ureteroscopia com realização de biópsia e 12 doentes onde o tumor foi excisado por via ureteroscópica. O estudo consistiu no seguimento dos doentes durante 37 meses, não sendo foram observadas diferenças significativas no número de doentes sem recidivas, obtendo-se as percentagens de 85%, 81% e 83%, respetivamente.

Chen et al. (67) publicaram um estudo realizado com 23 doentes que apresentavam função renal normal, submetidos a resseção via ureteroscópica de um TUS unilateral. Os doentes foram seguidos durante 35 meses, apresentando percentagens de sobrevida e ausência de

recidiva tumoral de 100% e 35%, respetivamente. O intervalo de recidiva foi de 9,5 meses, e 4 doentes tiveram de ser submetidos a nefroureterectomia por recidiva local e progressão do grau da doença.

Numa revisão mais recente levada a cabo por Cornu et al., (68) encontram-se evidenciados os resultados oncológicos observados em 35 doentes que foram submetidos a ureteroscopia como forma de tratamento de TUS. Ao fim de 3 anos de vigilância, a percentagem de sobrevida foi de 100%. Por outro lado, a percentagem de doentes que se encontrava sem recidiva da patologia foi de 35%. Neste estudo foi também estimado um intervalo médio de recidiva de cerca de 10 meses, e 4 doentes necessitaram de ser submetidos a nefroureterectomia.

A seleção correta dos doentes é fulcral quando se trata de uma abordagem ureteroscópica primária. Num estudo realizado Painter et al., foram divididos 45 doentes que tinham sido tratados a TUS usando a via ureteroscópica, de acordo com as indicações de escolha de técnica cirúrgica. Assim, foi constituído um grupo de doentes com indicações eletivas (função renal normal, tumor de volume reduzido e baixo grau de malignidade; número de doentes: 19), um outro grupo com indicações relativas (doentes que recusaram cirurgia radical; número de doentes: 16) e um grupo com indicações imperativas (insuficiência renal grave ou comorbilidades que contraindiquem a cirurgia; número de doentes: 10). Os doentes foram seguidos durante 12 meses, obtendo-se uma percentagem de sobrevida de 100% para o grupo com indicações eletivas. No grupo com indicações relativas, 12 dos doentes necessitaram de nefroureterectomia. Seis destes doentes apresentaram um estadio pT2 ou superior no exame patológico e todos estes doentes acabaram por falecer durante o decurso do estudo. (22) Assim, a ureteroscopia retrógrada em pacientes corretamente selecionados é uma via de tratamento viável, no caso de doentes com TUS de baixo-grau de malignidade dispostos a

seguir um criterioso protocolo de vigilância. Deste modo é oferecido um tratamento minimamente invasivo com menor morbidade

O tratamento por via retrógrada com recurso a laser encontra-se ainda pouco descrito na literatura, existindo deste modo necessidade de maior número de estudos com comparação de resultados oncológicos. Quando comparada com a outra técnica endoscópica disponível, este procedimento apresenta um menor número de casos onde houve necessidade de transfusão, bem como um menor número de complicações.

### **Abordagem percutânea**

A forma de tratamento pela via anterógrada percutânea embora um pouco mais invasiva que a abordagem ureteroscópica, está reservada para tumores da pélvis renal volumosos, que apresentam geralmente dimensões superiores a 1,5 cm, ou cujo acesso não tenha sido permitido pela via retrógrada. (69) Uma das vantagens indicada nesta técnica é o facto de permitir uma melhor observação bem como, a utilização de instrumentos de maior calibre. (65)

Comparando as duas vias de abordagem endoscópica, o inconveniente da abordagem percutânea face à ureteroscópica prende-se com a necessidade de existir uma abertura no sistema excretor, enquanto esta última mantém a sua integridade. (26) Esta abordagem permite o acesso aos cálices renais inferiores. Outra diferença apontada é o risco acrescido de hemorragia, quando comparada com a técnica anteriormente descrita, estando evidenciada em estudos uma frequência de necessidade de transfusão em aproximadamente 20% dos casos (70). São ainda referidas como complicações da abordagem percutânea danos renais ou nas vísceras adjacentes, risco de pneumotórax, possível infeção, excisão incompleta da lesão, ocorrência de obstrução ou estenose junto à junção pielouretérica. Devido ao risco de uma

possível infecção está indicada a necessidade de administração profilática de antibióticos sendo necessário efetuar antes uma urocultura. (1, 59)

Quando se realiza uma nefroscopia percutânea por via intercostal para o tratamento de tumores localizados nos cálices renais médios e superiores, outra complicação que pode advir é o aparecimento de hidrotórax. (59)

O laser Ho:YAG e a eletrocauterização tem sido utilizado como forma de ressecção tumoral, e possibilitam a manutenção da hemostase. Após a concretização do procedimento, é recomendada a realização de um “second look” no prazo de 1 a 2 dias, para que seja possível identificar, biopsar e remover qualquer lesão residual. (71)

Em termos teóricos, o maior risco apontado a este procedimento é a possibilidade de disseminação de células neoplásicas. Outra complicação pode ser a ocorrência de perfuração do aparelho excretor. O desenvolvimento de ureteroscópios cada vez mais flexíveis, que têm permitido o acesso à totalidade do trato urinário, tem colocado esta opção terapêutica em segundo plano. (72)

Quando comparada com a abordagem ureteroscópica, a abordagem percutânea apresenta resultados semelhantes no que confere à sobrevida sem ocorrência de recidiva, apresentando percentagens de 69-94% e percentagens de recidiva locais de 23-88%. (26)

No que toca aos resultados obtidos com esta modalidade terapêutica, temos pode-se encontrar uma descrição na literatura de Okada et al., (73) que estudaram 84 doentes e encontraram uma percentagem de recidiva de 27%, com uma relação direta entre o grau de malignidade e a recidiva.

Num estudo com 24 doentes submetidos a ressecção de TUS por via percutânea, com um período de seguimento de 62 meses, Rouprêt et al., (52), reportaram 3 casos de recidiva local. Verificaram-se percentagens de recidiva de cerca de 30%, concordantes com as anteriores e percentagens de sobrevida aos 5 anos livre de doença de 79,5%.

Num estudo efetuado ao longo de 13 anos em doentes que foram submetidos a tratamento percutâneo para tumores de células de transição do trato urinário superior, Lee et al. (74) não observaram nenhuma diferença significativa, quando comparados com os doentes que foram sujeitos a nefroureterectomia radical. Constatou-se novamente que a percentagem de recidivas está diretamente relacionada com o grau de malignidade do tumor, independentemente da via escolhida para tratamento. Para os tumores de grau 3, foi registada uma percentagem de recidiva de 25% na abordagem por laparotomia e de 31% na via percutânea. Em contraste, para os tumores de baixo grau de malignidade verificam-se taxas de recidiva de 14% e 6% respetivamente. No que concerne à sobrevida pós-operatória, tanto a NUR por laparotomia como a abordagem anterógrada apresentaram resultados semelhantes. Todavia, esta última pode proporcionar uma melhor qualidade de vida, ao retardar ou até mesmo evitar a necessidade de recorrer a hemodiálise.

Estes resultados permitiram que o tratamento endoscópico destas neoplasias ganhasse mais relevância, nomeadamente em doentes que apresentam indicações absolutas. Os dados publicados sobre a abordagem percutânea endoscópica nos TUS permite considerá-la como uma alternativa viável à cirurgia radical em doentes com tumores de baixo-grau de malignidade e de pequeno volume. No que respeita aos tumores de alto-grau de malignidade o uso da abordagem endoscópica é ainda pouco claro.

Atualmente, a NUR é recomendada para tumores de alto-grau de malignidade e a via endoscópica deve ser reservada para doentes com doença de baixo-grau, ou doentes com contraindicações para NUR.

### **Imunoterapia tópica/quimioterapia após tratamento endoscópico**

Atendendo ao facto destas neoplasias apresentarem com relativa frequência uma natureza multifocal e com percentagens de recidiva não negligenciáveis (um terço dos doentes tratados endoscopicamente desenvolve recidiva tumoral), a instilação de agentes terapêuticos adjuvantes tem vindo a tornar-se usual. São especialmente usados no caso de CIS, na prevenção de recidivas e na tentativa de eliminação de células tumorais residuais. No entanto, parece pouco provável que a terapêutica tópica por si só consiga erradicar uma lesão tumoral radiologicamente visível. Neste contexto, os agentes adjuvantes mais usados são o Bacilo Calmette-Guérin (BCG) e agentes usados em quimioterapia como a tiotepa e a mais frequentemente a mitomicina C. (75)

O tratamento com estes agentes deve ser iniciado cerca de 2 a 4 semanas após o tratamento endoscópico, ou, se ocorrer hematúria, após o fim desta, de modo a permitir ao urotélio recuperar, diminuindo assim a possibilidade de existirem efeitos sistémicos colaterais. A imunoterapia tópica com BCG e a quimioterapia com mitomicina C têm um papel claro nos doentes com tumores da bexiga. Porém, os dados ainda não são claros quanto ao seu uso nos TUS. (76)

A via de administração destes agentes depende da abordagem previamente elegida para a realização do tratamento. Quando se opta pelo tratamento por via ureteroscópica, pode ser usado o cateter uretral reto mantido no pós-operatório. Por outro lado, perante uma abordagem por via anterógrada utiliza-se o tubo da nefrostomia. O objetivo do tratamento é uma exposição contínua do urotélio ao agente tópico, mantendo-se um sistema de baixa pressão não contaminado. (75) Contudo, é importante realizar um controlo radiológico anterógrado por cateter de nefrostomia percutânea ou uma ureteropielografia antes da administração destes fármacos, de modo a poder ser descartado qualquer caso de perfuração

ou obstrução da via urinária que possa possibilitar a absorção sistêmica destas substâncias. Atualmente ainda não se encontra detalhado um algoritmo que guie estas instilações nem qual a dose ótima a ser usada. (23)

As complicações que podem resultar da administração de BCG no trato urinário superior são relativamente incomuns. Contudo, quando estas se verificam, são de uma gravidade considerável. A título de exemplo, destacam-se como as mais frequentes a ocorrência de sépsis por bactérias Gram negativas e a disseminação sistêmica do bacilo. De modo a evitar a infecção é geralmente administrado um antibiótico, como por exemplo, uma cefalosporina de 3ª geração, por via intravenosa pois o cateter de nefrostomia pode estar colonizado.

A eficácia destes fármacos encontra-se reconhecida no caso de tumores da bexiga, apresentando-se ainda, no entanto, pouco comprovada no caso dos TUS. Thalmann et al., (77) num estudo que avaliou o resultado da instilação com BCG em 37 doentes, concluíram que a instilação de BCG para tumores papilares ou CIS em doentes onde a cirurgia radical está contraindicada é uma opção de tratamento válida e com efeitos secundários aceitáveis. O estudo refere ainda que este procedimento pode evitar a diálise em doentes de alto risco.

Num estudo publicado por Jabbour e Smith, (78) é referido que o uso de BCG após resseção percutânea reduz o risco de recidiva de TUS, independentemente do grau.

Noutro estudo, levado a cabo por Rastinehad et al., (79) onde foram analisadas 89 unidades renais após resseção tumoral, 50 foram submetidas a instilação anterógrada de BCG e as restantes não receberam qualquer tipo de tratamento adjuvante, tendo sido acompanhadas durante 61 meses. Como resultado, não foi observada uma melhoria na percentagem de recidiva ou progressão da doença quando comparados os dois grupos.

Um outro estudo, embora mais antigo, não revelou nenhum resultado estatisticamente significativo em termos de benefícios para os doentes tratados com BCG, comparativamente a doentes não tratados no caso de tumores de grau 2 ou 3 de malignidade. Nos doentes com

tumores de grau 1 verificou-se uma menor percentagem de recidiva quando tratados com BCG, comparativamente aos não tratados. A administração anterógrada de BCG teve um efeito superior em CIS, com percentagem de ausência de doença de 74% aos 15 meses e 32% aos 51 meses. (71)

Os efeitos secundários da administração de BCG no trato urinário superior incluem, febre, síndrome gripal, sintomas urinários irritativos, septicemia grave ou mesmo morte. (22)

Num estudo publicado por Giannarini et al. em 2011, (80) foi demonstrado que a instilação de BCG também apresenta eficácia no caso de CIS do trato urinário superior, registando taxas de recidiva de 40% e de progressão da doença de 5%. Obtiveram-se, deste modo, resultados semelhantes aos do tratamento de CIS na bexiga. Os autores concluíram que a perfusão anterógrada de BCG resulta numa forte preservação renal e os doentes tratados com intenção curativa para CIS apresentam benefício, em comparação com o tratamento adjuvante após a excisão de tumores Ta/T1.

O uso de mitomicina C no tratamento dos TUS ainda não está suficientemente estudado, e não há resultados que comparem diretamente a recessão endoscópica com e sem o uso deste agente. Keeley e Bagley (81) descreveram o uso retrógrado de mitomicina C em 21 unidades renais (19 doentes) após tratamento endoscópico. De 11 unidades renais sem doença, 54% desenvolveram uma recidiva homolateral. Não foram descritos efeitos sistémicos. Os investigadores concluíram então que a mitomicina C é um agente adjuvante seguro. No entanto, faltam ainda estudos que comprovem a sua eficácia. Para além disto, é necessário considerar o risco da mitomicina C se disseminar para fora do trato urinário o que tornaria propenso o desenvolvimento de inflamação e necrose, particularmente quando usada por via percutânea.

Apesar dos poucos dados publicados sobre este tema e das poucas conclusões a que se chegou, estes fármacos podem constituir uma alternativa possível no caso de doentes com rim

único que apresentem tumores de grau 2 e 3, bem como em pacientes que sejam portadores de insuficiência renal crônica, ou que não sejam candidatos cirúrgicos. A instilação intravesical de BCG é o tratamento padrão para o carcinoma superficial da bexiga. Porém, não existem dados que comprovem o benefício da aplicação nos TUS, sendo necessários mais estudos para identificar os melhores candidatos para esta abordagem e determinar quais os agentes mais indicados. (82)

### **Abordagem do ureter distal**

Independentemente da técnica cirúrgica utilizada para a recessão do rim e do ureter superior, a porção distal do ureter, incluindo a porção intramural e o orifício uretérico ipsilateral devem ser removidos. Atualmente, várias são as técnicas que se encontram acessíveis para a abordagem do ureter distal (23).

A ureterectomia distal pode ser conseguida por via aberta, realizando-se uma abordagem transvesical com recurso a uma cistostomia anterior. Outra opção inclui uma abordagem extravesical com cistectomia perimeática, recorrendo-se ao uso de uma braçadeira de ângulo direito, ou através da combinação de técnicas. Em termos endoscópicos, uma variedade de técnicas tem sido descrita, incluindo a resseção transuretral através do orifício uretérico (chamada técnica de “arrancar”), intussusceção do ureter, utilizando-se um cateter uretérico, ou uma cesta de remoção de cálculos para dividir o coto do ureter distal e a combinação laparoscópica/endoscópica com afastamento e ligação transvesical (22).

Devido à propensão destas neoplasias para a disseminação, os urologistas acabam por aderir a meticolosos princípios oncológicos, de forma a manter o sistema urinário íntegro durante a recessão do ureter distal. O uso de uma cola de fibrina durante a excisão

laparoendoscópica foi descrito como uma forma de diminuir o risco de disseminação tumoral (83).

A eficácia oncológica de todas as técnicas de manuseamento do ureter distal é de extrema importância. Vários estudos retrospectivos foram feitos e tentam comparar a eficácia oncológica das várias técnicas usadas na abordagem do ureter distal. Num estudo com 60 doentes submetidos a nefroureterectomia laparoscópica, 36 realizaram desinserção endoscópica, 12 remoção por via laparoscópica com máquina de agrafos, e 12 realização de uma ressecção aberta ou não realizaram excisão do ureter distal devido a apresentarem comorbidades, infecção urinária ativa ou outras contraindicações. Apesar dos grupos serem homogêneos no que respeita às características e localização tumoral, a percentagem de margem positiva e a recidiva local foram superiores com a remoção laparoscópica (84).

Num estudo publicado por Walton et al., (85) foram comparados os resultados operatórios e oncológicos de 138 doentes, dos quais 90 foram submetidos a desinserção endoscópica do ureter e 48 realizaram uma recessão aberta convencional. Estes grupos não eram homogêneos e os doentes tratados endoscopicamente apresentavam tumores de maioritariamente localizados na pélvis renal e menor prevalência de localização uretérica, apresentando ainda tumores de baixo grau de malignidade. A desinserção endoscópica do ureter apresentou um tempo cirúrgico significativamente inferior. Não foram encontradas diferenças significativas, no que respeita a recidiva tumoral a nível da bexiga, tempo de recidiva e mortalidade associada à doença. Assim, para tumores não ureterais, a abordagem endoscópica do ureter distal resulta numa diminuição do tempo cirúrgico, com resultados oncológicos semelhantes à via aberta.

Em outro estudo realizado, desta vez por Li et al. (4) foram relatados resultados semelhantes. Foram analisados 81 doentes submetidos a excisão transvesical do ureter distal por via aberta, 129 submetidos a excisão extravesical do ureter distal por via aberta e 91

submetidos a uma abordagem endoscópica transuretral. Os grupos não apresentavam diferenças no que concerne ao estadio, grau ou localização tumoral. Estes doentes foram seguidos durante 33 meses e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à percentagem de recidiva, quer local quer a nível da bexiga ou retroperitoneal, nem quanto ao aparecimento de metástases à distância.

Existia inicialmente uma objeção ao uso da via endoscópica transuretral na abordagem do ureter distal, em caso de tumores intravesicais e ureterais de alto grau de malignidade. Contudo, esta abordagem mostrou benefícios, quer a nível cirúrgico, quer em termos de resultados oncológicos pós-operatórios. Assim, a escolha da técnica para a abordagem do ureter distal fica a cargo do Urologista.

### **O papel da linfadenectomia no tratamento dos TUS**

O papel da linfadenectomia no tratamento de tumores urológicos tem sido bastante discutido, sendo as opiniões controversas. Como já foi mencionado, os TUS apresentam um elevado risco de metastização linfática. Os tumores da pélvis renal e do ureter superior drenam preferencialmente para os gânglios linfáticos retroperitoneais, enquanto os tumores do ureter distal o fazem para os nódulos linfáticos pélvicos. Os tumores da bexiga e os TUS são neoplasias histologicamente e citologicamente semelhantes. Neste contexto, pondera-se o benefício do uso da linfadenectomia, uma vez que para o carcinoma da bexiga, o na sobrevivência do doente desta abordagem foi demonstrado por vários estudos. (86)

O papel da linfadenectomia não é claro, sendo o Urologista responsável por decidir sobre a aplicação desta técnica no momento do tratamento, com base na evidência de invasão ganglionar imagiológica ou per-operatória.

Komatsu et al. (87) sugeriram este procedimento após estudarem 36 doentes submetidos a nefroureterectomia com linfadenectomia. Os resultados obtidos apresentam algum benefício na realização desta técnica para o tratamento.

Algum tempo depois, Park et al. (88) evidenciaram um resultado favorável para doentes com TUS submetidos a linfadenectomia, comparando com estudos anteriormente realizados. Os resultados, sugeriram um aumento da sobrevida dos doentes.

Apesar de não existir consenso sobre a realização de linfadenectomia, numa publicação de Miyaky et al. (89) evidenciou-se que a linfadenectomia melhora o prognóstico em doentes sem invasão ganglionar linfática, uma vez que, segundo os autores, a existência de invasão ganglionar sugere já uma doença sistémica e que beneficia com o uso de terapêutica adjuvante sistémica.

Num estudo mais recente, observou-se que aproximadamente 15% dos doentes após linfadenectomia apresentou um comprometimento dos gânglios linfáticos no exame patológico, na presença de TUS sem invasão ganglionar mas com invasão da camada muscular. Este estudo sugeriu a linfadenectomia para melhor controlo loco-regional, mas sem influência desta na sobrevida do doente. (90)

O maior e mais recente estudo neste campo foi realizado por Lughezzani et al., (91) que se baseou num estudo de base de dados de 9 estados dos Estados Unidos da América onde foram identificados 2824 doentes tratados com NUR por TUS entre 1988 e 2004. Foram comparados os doentes sem comprometimento ganglionar submetidos a linfadenectomia com os doentes em que esta não foi realizada. Não foi encontrado nenhum benefício nos doentes que realizaram este procedimento.

O que pode ser argumentado a favor da linfadenectomia baseia-se numa melhoria do pós-operatório quando comparado à necessidade de uso de terapêutica adjuvante.

Os estudos publicados não conseguem demonstrar consenso sobre o benefício terapêutico na execução de linfadenectomia nos TUS. Deste modo, a sua aplicação varia de acordo com o critério do cirurgião. A linfadenectomia é recomendada quando há evidência de invasão muscular pelo tumor, ou quando são identificadas imagens sugestivas de invasão ganglionar em exames de imagem. (23)

### **Vigilância pós-operatória**

Os doentes com TUS que foram submetidos a um procedimento terapêutico cirúrgico são posteriormente sujeitos a um rigoroso processo de vigilância. Este seguimento tem como objetivo detetar a existência de possíveis tumores metacrónos da bexiga, bem como identificar a ocorrência de recidivas, quer locais, quer à distância, nomeadamente no caso de tumores invasivos. Tendo em conta que o risco de recidiva a nível da bexiga após o tratamento de um TUS primário, encontra-se numa percentagem 15-50% é necessária uma observação da bexiga no pós-operatório. (1)

De acordo com as mais recentes diretrizes propostas pela Sociedade Europeia de Urologia, a vigilância pós-operatória destes doentes deve ser feita durante cinco anos. No caso de uma nefroureterectomia radical, as indicações são a realização de uma cistoscopia e citologia urinária ao terceiro mês pós-operatório, e daí em diante anualmente. Para além disto, no caso de tumores não invasivos, está indicada a realização de uma urografia com tomografia computadorizada multicorte anualmente, enquanto nos tumores invasivos preconiza-se a sua realização a cada seis anos, nos primeiros dois anos pós-operatórios, e a partir daí anualmente. (1)

Nas situações em que o doente é submetido a uma técnica de tratamento endoscópico os exames de vigilância a realizar incluem uma citologia urinária e uma urografia com

tomografia computadorizada multicorte ao terceiro e sexto mês após a intervenção, passando depois a realizarem-se anualmente. Está também aconselhada a realização de uma cistoscopia, de uma ureteroscopia e citologia *in situ* ao terceiro e sexto mês, e daí em diante de seis em seis meses durante dois anos, passando o resto do período de acompanhamento a realizarem-se estes exames anualmente.

### **Conclusão**

Os TUS são um tipo de neoplasia relativamente raro, cujo tratamento convencional consistiu durante muitos anos na realização de uma NUR com cistectomia perimeática por laparotomia. No entanto, devido aos avanços da tecnologia, novos métodos de tratamento foram desenvolvidos, surgindo abordagens minimamente invasivas, em contraste com o procedimento tradicional.

Os resultados obtidos com a abordagem laparoscópica, que incluem diminuição da hemorragia per-operatória, menor necessidade de analgesia, diminuição do tempo de internamento e uma recuperação com retorno às atividades de vida diária mais precoce, tornaram-na a técnica de eleição para o tratamento destes tumores sempre que seja exequível. Para além disso, a maioria dos estudos realizados concluiu que a eficácia oncológica é semelhante à obtida com a abordagem por laparotomia.

Na abordagem endoscópica, tanto a via ureteroscópica como a percutânea têm um reconhecido papel em doentes com tumores de pequeno volume e baixo grau de malignidade, mostrando-se abordagens seguras e eficazes quando os doentes são corretamente selecionados. Para além disso, esta via de tratamento representa uma alternativa razoável em doentes que apresentem contra-indicações, quer à técnica laparoscópica, quer à realização de cirurgia aberta. Porém, em doentes cuja resseção cirúrgica não seja contra-indicada, a via

endoscópica deve ser reservada para doentes com tumores de baixo grau de malignidade que estejam dispostos a aderir a um protocolo de seguimento restrito, pelo facto da recidiva ser comum.

Os estudos mais recentes apoiam o uso de BGC em doentes com TUS *in situ*. O uso de agentes tópicos como terapêutica adjuvante confere pouco benefício quando comparado com a excisão endoscópica única.

Relativamente à abordagem do ureter distal existe uma grande variedade de técnicas que podem ser aplicadas. No entanto, a maioria dos cirurgiões considera que a existência de tumores síncronos da bexiga ou de tumores do ureter distal de alto grau de malignidade devem ser consideradas como contraindicações ao uso do método endoscópico. Todavia, nenhuma das técnicas oferece resultados oncológicos superiores. Assim, a escolha do método de excisão do ureter distal deve ser feita com base na experiência do cirurgião, morbidade cirúrgica e nos fatores individuais do doente.

O papel da linfadenectomia na nefroureterectomia ainda é pouco claro. Os defensores argumentam que esta técnica melhora o estadiamento e o prognóstico e permite uma seleção mais precisa dos doentes para a realização de quimioterapia adjuvante. Todavia, os estudos publicados são limitados por amostras pequenas e por não existir um consenso sobre o uso ou não da técnica. Devem ser realizados estudos futuros para uma melhor compreensão do papel da linfadenectomia no tratamento dos TUS.

Em conclusão, embora a aplicação de métodos minimamente invasivos no tratamento de TUS tenha nos últimos anos alcançado um papel significativo, o seu desenvolvimento e exatidão é ainda um desafio para a Urologia moderna. A investigação no desenvolvimento de métodos de estadiamento mais precisos deve continuar, assim como de corretos indicadores de prognóstico e uma vigilância pós-operatória criteriosa. Para além disso, existe a

necessidade de desenvolver substâncias para o tratamento adjuvante com melhores benefícios comprovados.

É importante realçar que antes de tomar qualquer decisão para o tratamento de um TUS, o Urologista deve sempre ter em linha de conta as particularidades de cada doente no que concerne à função renal, comorbilidades clínicas, localização da doença e o grau de tumor.

(O TEXTO FOI ESCRITO SEGUNDO O NOVO ACORDO ORTOGRÁFICO)

**Bibliografia**

1. Roupret M, Zigeuner R, Palou J, Boehle A, Kaasinen E, Sylvester R, et al. European guidelines for the diagnosis and management of upper urinary tract urothelial cell carcinomas: 2011 update. *European urology*. 2011;59(4):584-94. Epub 2011/01/29.
2. Ozsahin M, Ugurluer G, Zouhair A. Management of transitional-cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Swiss medical weekly*. 2009;139(25-26):353-6. Epub 2009/06/30.
3. de Fata FR, Gonzalez J, Angulo J. [Upper urinary tract tumors: endourological management and treatment]. *Archivos espanoles de urologia*. 2011;64(3):279-88. Epub 2011/04/20. Manejo endourologico y tratamiento con laser de los tumores del tracto urinario superior.
4. Li WM, Shen JT, Li CC, Ke HL, Wei YC, Wu WJ, et al. Oncologic outcomes following three different approaches to the distal ureter and bladder cuff in nephroureterectomy for primary upper urinary tract urothelial carcinoma. *European urology*. 2010;57(6):963-9. Epub 2010/01/19.
5. Maddineni SB, Clarke NW, Sutherland DE, Jarrett TW. Aetiology, diagnosis and management of urothelial tumours of the renal pelvis and ureter. *BJU international*. 2008;102(9 Pt B):1302-6. Epub 2008/11/28.
6. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *The Journal of urology*. 2000;164(5):1523-5. Epub 2000/10/12.
7. Chromecki TF, Bensalah K, Remzi M, Verhoest G, Cha EK, Scherr DS, et al. Prognostic factors for upper urinary tract urothelial carcinoma. *Nature reviews Urology*. 2011;8(8):440-7. Epub 2011/07/06.

8. Gupta R, Paner GP, Amin MB. Neoplasms of the upper urinary tract: a review with focus on urothelial carcinoma of the pelvicalyceal system and aspects related to its diagnosis and reporting. *Advances in anatomic pathology*. 2008;15(3):127-39. Epub 2008/04/25.
9. Nita G, Georgescu D, Multescu R, Dragutescu M, Mihai B, Geavlete B, et al. Prognostic factors in laser treatment of upper urinary tract urothelial tumours. *Journal of medicine and life*. 2012;5(1):33-8. Epub 2012/05/11.
10. Izquierdo L, Truan D, Alvarez-Vijande R, Alcaraz A. [Large series of 114 cases with long-term follow-up of upper urinary tract urothelial tumors]. *Actas urologicas espanolas*. 2010;34(3):232-7. Epub 2010/04/27. Carcinoma urotelial de tracto urinario superior: 114 casos con largo seguimiento.
11. Fernandez MI, Shariat SF, Margulis V, Bolenz C, Montorsi F, Suardi N, et al. Evidence-based sex-related outcomes after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: results of large multicenter study. *Urology*. 2009;73(1):142-6. Epub 2008/10/11.
12. Phe V, Cussenot O, Bitker MO, Roupret M. Does the surgical technique for management of the distal ureter influence the outcome after nephroureterectomy? *BJU international*. 2011;108(1):130-8. Epub 2010/11/13.
13. Veronica PCC Yu MN, Stewart J Payne, Sam Fisher, Rebecca A Barnetson, Ian M Frayling, Ann Barrett, David Goudie, Audrey Ardern-Jones, Ros Eeles and Susan Shanley. Unusual presentation of Lynch Syndrome. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2009;7:12.
14. Lenz DL, Harpster LE. Urothelial carcinoma in a man with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Rev Urol*. 2003;5(1):49-53. Epub 2006/09/21.
15. Acher P, Kiela G, Thomas K, O'Brien T. Towards a rational strategy for the surveillance of patients with Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colon cancer) for

upper tract transitional cell carcinoma. *BJU international*. 2010;106(3):300-2. Epub 2010/06/18.

16. Colin P, Koenig P, Ouzzane A, Berthon N, Villers A, Biserte J, et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU international*. 2009;104(10):1436-40. Epub 2009/08/20.

17. Jensen OM, Knudsen JB, McLaughlin JK, Sorensen BL. The Copenhagen case-control study of renal pelvis and ureter cancer: role of smoking and occupational exposures. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1988;41(4):557-61. Epub 1988/04/15.

18. Genega EM, Porter CR. Urothelial neoplasms of the kidney and ureter. An epidemiologic, pathologic, and clinical review. *American journal of clinical pathology*. 2002;117 Suppl:S36-48. Epub 2003/10/23.

19. Browne RF, Meehan CP, Colville J, Power R, Torreggiani WC. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005;25(6):1609-27. Epub 2005/11/15.

20. Tan LB, Chen KT, Guo HR. Clinical and epidemiological features of patients with genitourinary tract tumour in a blackfoot disease endemic area of Taiwan. *BJU international*. 2008;102(1):48-54. Epub 2008/05/01.

21. Raman JD, Scherr DS. Management of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Nature clinical practice Urology*. 2007;4(8):432-43. Epub 2007/08/04.

22. Ristau BT, Tomaszewski JJ, Ost MC. Upper tract urothelial carcinoma: current treatment and outcomes. *Urology*. 2012;79(4):749-56. Epub 2012/04/04.

23. Cai G, Liu X, Wu B. Treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Surgical oncology*. 2011;20(1):43-55. Epub 2009/10/27.

24. Arancibia MF, Bolenz C, Michel MS, Keeley FX, Jr., Alken P. The modern management of upper tract urothelial cancer: surgical treatment. *BJU international*. 2007;99(5):978-81. Epub 2007/04/18.
25. Mills IW, Laniado ME, Patel A. The role of endoscopy in the management of patients with upper urinary tract transitional cell carcinoma. *BJU international*. 2001;87(2):150-62. Epub 2001/02/13.
26. Zigeuner R, Pummer K. Urothelial carcinoma of the upper urinary tract: surgical approach and prognostic factors. *European urology*. 2008;53(4):720-31. Epub 2008/01/22.
27. Latchamsetty KC, Porter CR. Treatment of upper tract urothelial carcinoma: a review of surgical and adjuvant therapy. *Rev Urol*. 2006;8(2):61-70. Epub 2006/10/06.
28. Clayman RV, Kavoussi LR, Figenshau RS, Chandhoke PS, Albala DM. Laparoscopic nephroureterectomy: initial clinical case report. *Journal of laparoendoscopic surgery*. 1991;1(6):343-9. Epub 1991/12/01.
29. Bird VG, Kanagarajah P. Surgical management of upper tract urothelial carcinoma. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*. 2011;27(1):2-9. Epub 2011/07/01.
30. Al-Qudah HS, Rodriguez AR, Sexton WJ. Laparoscopic management of kidney cancer: updated review. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2007;14(3):218-30. Epub 2007/07/07.
31. Gong EM, Orvieto MA, Lyon MB, Lucioni A, Gerber GS, Shalhav AL. Analysis of impact of body mass index on outcomes of laparoscopic renal surgery. *Urology*. 2007;69(1):38-43. Epub 2007/02/03.
32. Kawauchi A, Fujito A, Ukimura O, Yoneda K, Mizutani Y, Miki T. Hand assisted retroperitoneoscopic nephroureterectomy: comparison with the open procedure. *The Journal of urology*. 2003;169(3):890-4; discussion 4. Epub 2003/02/11.

33. Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. *European urology*. 2012;61(6):1142-53. Epub 2012/02/22.
34. Yasuda K, Kawa G, Kinoshita H, Matsuda T. [Port-site metastasis of an upper urinary tract urothelial carcinoma after laparoscopic nephroureterectomy: a case report]. *Hinyokika kiyo Acta urologica Japonica*. 2009;55(3):141-4. Epub 2009/04/22.
35. Viprakasit DP, Macejko AM, Nadler RB. Laparoscopic nephroureterectomy and management of the distal ureter: a review of current techniques and outcomes. *Advances in urology*. 2009:721371. Epub 2009/01/17.
36. Roupret M. Is there currently enough evidence to assess whether laparoscopic nephroureterectomy is safe to treat urothelial carcinoma of the upper urinary tract? *European urology*. 2012;61(6):1154-5. Epub 2012/03/17.
37. Gill IS, Sung GT, Hobart MG, Savage SJ, Meraney AM, Schweizer DK, et al. Laparoscopic radical nephroureterectomy for upper tract transitional cell carcinoma: the Cleveland Clinic experience. *The Journal of urology*. 2000;164(5):1513-22. Epub 2000/10/12.
38. 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? *European urology*. 2004;46(6):690-7. Epub 2004/11/19.
39. 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. *European urology*. 2006;49(2):332-6. Epub 2006/01/03.
40. Simone G, Papalia R, Guaglianone S, Ferriero M, Leonardo C, Forastiere E, et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy: perioperative and oncologic outcomes from a randomised prospective study. *European urology*. 2009;56(3):520-6. Epub 2009/06/30.

41. Stifelman MD, Sosa RE, Shichman SJ. Hand-assisted laparoscopy in urology. *Rev Urol.* 2001;3(2):63-71. Epub 2006/09/21.
42. Ho CC, Zulkifli MZ, Nazri J, Sundram M. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy and nephroureterectomy: our experience in Hospital Universiti Kebangsaan Malaysia. *The Medical journal of Malaysia.* 2008;63(1):41-3. Epub 2008/10/22.
43. Raman JD, Palese MA, Ng CK, Boorjian SA, Scherr DS, Del Pizzo JJ, et al. Hand-assisted laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *JLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons.* 2006;10(4):432-8. Epub 2007/06/20.
44. Landman J, Lev RY, Bhayani S, Alberts G, Rehman J, Pattaras JG, et al. Comparison of hand assisted and standard laparoscopic radical nephroureterectomy for the management of localized transitional cell carcinoma. *The Journal of urology.* 2002;167(6):2387-91. Epub 2002/05/07.
45. Chung SD, Chueh SC, Lai MK, Huang CY, Pu YS, Yu HJ, et al. Long-term outcome of hand-assisted laparoscopic radical nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma: comparison with open surgery. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2007;21(6):595-9. Epub 2007/07/20.
46. Okeke AA, Timoney AG, Keeley FX. Hand-assisted laparoscopic nephrectomy: complications related to the hand-port site. *BJU international.* 2002;90(4):364-7. Epub 2002/08/15.
47. Eandi JA, Nelson RA, Wilson TG, Josephson DY. Oncologic outcomes for complete robot-assisted laparoscopic management of upper-tract transitional cell carcinoma. *Journal of endourology / Endourological Society.* 2010;24(6):969-75. Epub 2010/03/10.

48. Nanigian DK, Smith W, Ellison LM. Robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2006;20(7):463-5; discussion 5-6. Epub 2006/07/25.
49. Hu JC, Silletti JP, Williams SB. Initial experience with robot-assisted minimally-invasive nephroureterectomy. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2008;22(4):699-704. Epub 2008/03/15.
50. Babbar P, Hemal AK. Robot-assisted urologic surgery in 2010 - Advancements and future outlook. *Urology annals*. 2011;3(1):1-7. Epub 2011/02/25.
51. Greco F, Cindolo L, Autorino R, Micali S, Stein RJ, Bianchi G, et al. Laparoendoscopic single-site upper urinary tract surgery: assessment of postoperative complications and analysis of risk factors. *European urology*. 2012;61(3):510-6. Epub 2011/08/30.
52. Roupret M, Traxer O, Tligui M, Conort P, Chartier-Kastler E, Richard F, et al. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: recurrence rate after percutaneous endoscopic resection. *European urology*. 2007;51(3):709-13; discussion 14. Epub 2006/08/17.
53. Bader MJ, Sroka R, Gratzke C, Seitz M, Weidlich P, Staehler M, et al. Laser therapy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: indications and management. *European urology*. 2009;56(1):65-71. Epub 2008/12/26.
54. Bagley DH, Grasso M, 3rd. Ureteroscopic laser treatment of upper urinary tract neoplasms. *World journal of urology*. 2010;28(2):143-9. Epub 2010/03/17.
55. Forster JA, Palit V, Browning AJ, Biyani CS. Endoscopic management of upper tract transitional cell carcinoma. *Indian journal of urology : IJU : journal of the Urological Society of India*. 2010;26(2):177-82. Epub 2010/09/30.
56. Elliott DS, Segura JW, Lightner D, Patterson DE, Blute ML. Is nephroureterectomy necessary in all cases of upper tract transitional cell carcinoma? Long-term results of

conservative endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma in individuals with a normal contralateral kidney. *Urology*. 2001;58(2):174-8. Epub 2001/08/08.

57. Maddineni SB CN, Sutherland DE, Jarrett T. Aetiology, diagnosis and management of urothelial tumours of the renal pelvis and ureter. *BJU Int* 2008;102:1302–6.

58. Grasso M. Endoscopic management of upper urinary tract urothelial malignancies: broadening experience. *Archivos espanoles de urologia*. 2008;61(9):1070-9. Epub 2009/01/15.

59. Clark PE, Stroom SB. Endourologic management of upper tract transitional cell carcinoma. *TheScientificWorldJournal*. 2004;4 Suppl 1:62-75. Epub 2004/09/07.

60. Chen GL, Bagley DH. Ureteroscopic surgery for upper tract transitional-cell carcinoma: complications and management. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2001;15(4):399-404; discussion 9. Epub 2001/06/08.

61. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer*. 2003;98(1):55-60. Epub 2003/07/02.

62. Hendin BN, Stroom SB, Levin HS, Klein EA, Novick AC. Impact of diagnostic ureteroscopy on long-term survival in patients with upper tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1999;161(3):783-5. Epub 1999/02/18.

63. Babjuk M. What are the limitations of endoscopic management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract? *European urology*. 2011;60(5):961-3. Epub 2011/08/25.

64. Ho KL, Chow GK. Ureteroscopic resection of upper-tract transitional-cell carcinoma. *Journal of endourology / Endourological Society*. 2005;19(7):841-8. Epub 2005/09/30.

65. Tawfik ER, Bagley DH. Upper-tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 1997;50(3):321-9. Epub 1997/09/25.

66. Boorjian S, Ng C, Munver R, Palese MA, Vaughan ED, Jr., Sosa RE, et al. Impact of delay to nephroureterectomy for patients undergoing ureteroscopic biopsy and laser tumor ablation of upper tract transitional cell carcinoma. *Urology*. 2005;66(2):283-7. Epub 2005/08/16.
67. Chen GL, El-Gabry EA, Bagley DH. Surveillance of upper urinary tract transitional cell carcinoma: the role of ureteroscopy, retrograde pyelography, cytology and urinalysis. *The Journal of urology*. 2000;164(6):1901-4. Epub 2000/11/04.
68. Cornu JN, Roupret M, Carpentier X, Geavlete B, de Medina SG, Cussenot O, et al. Oncologic control obtained after exclusive flexible ureteroscopic management of upper urinary tract urothelial cell carcinoma. *World journal of urology*. 2010;28(2):151-6. Epub 2010/01/02.
69. Moore K, Khastgir J, Ghei M. Endoscopic management of upper tract urothelial carcinoma. *Advances in urology*. 2009:620604. Epub 2009/01/10.
70. Argyropoulos AN, Tolley DA. Upper urinary tract transitional cell carcinoma: current treatment overview of minimally invasive approaches. *BJU international*. 2007;99(5):982-7. Epub 2007/04/18.
71. Jabbour ME, Smith AD. Primary percutaneous approach to upper urinary tract transitional cell carcinoma. *The Urologic clinics of North America*. 2000;27(4):739-50. Epub 2000/12/01.
72. Goel MC, Mahendra V, Roberts JG. Percutaneous management of renal pelvic urothelial tumors: long-term followup. *The Journal of urology*. 2003;169(3):925-9; discussion 9-30. Epub 2003/02/11.
73. Okada H, Eto H, Hara I, Fujisawa M, Kawabata G, Yamanaka N, et al. Percutaneous treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *International journal of*

urology : official journal of the Japanese Urological Association. 1997;4(2):130-3. Epub 1997/03/01.

74. Lee BR, Jabbour ME, Marshall FF, Smith AD, Jarrett TW. 13-year survival comparison of percutaneous and open nephroureterectomy approaches for management of transitional cell carcinoma of renal collecting system: equivalent outcomes. *Journal of endourology / Endourological Society*. 1999;13(4):289-94. Epub 1999/07/16.

75. Koukourakis G, Zacharias G, Koukourakis M, Pistevou-Gobaki K, Papaloukas C, Kostakopoulos A, et al. Comprehensive management of upper tract urothelial carcinoma. *Advances in urology*. 2009:656521. Epub 2008/12/20.

76. Nepple KG, Joudi FN, O'Donnell MA. Review of topical treatment of upper tract urothelial carcinoma. *Advances in urology*. 2009:472831. Epub 2008/11/21.

77. Thalmann GN, Markwalder R, Walter B, Studer UE. Long-term experience with bacillus Calmette-Guerin therapy of upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients not eligible for surgery. *The Journal of urology*. 2002;168(4 Pt 1):1381-5. Epub 2002/09/28.

78. Jabbour ME, Smith AD. [Conservative treatment of upper urinary tract tumors]. *Annales d'urologie*. 2007;41(1):37-46. Epub 2007/03/07. Traitement conservateur des tumeurs des voies excrétrices supérieures.

79. Rastinehad AR, Smith AD. Bacillus Calmette-Guerin for upper tract urothelial cancer: is there a role? *Journal of endourology / Endourological Society*. 2009;23(4):563-8. Epub 2009/04/02.

80. Giannarini G, Kessler TM, Birkhauser FD, Thalmann GN, Studer UE. Antegrade perfusion with bacillus Calmette-Guerin in patients with non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the upper urinary tract: who may benefit? *European urology*. 2011;60(5):955-60. Epub 2011/08/03.

81. Keeley FX, Jr., Bagley DH. Adjuvant mitomycin C following endoscopic treatment of upper tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 1997;158(6):2074-7. Epub 1997/11/20.
82. Koga H, Naito S. [Recent progress in the treatment for urothelial cancer]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2006;33(2):164-70. Epub 2006/02/18.
83. Mueller TJ, DaJusta DG, Cha DY, Kim IY, Ankem MK. Ureteral fibrin sealant injection of the distal ureter during laparoscopic nephroureterectomy--a novel and simple modification of the pluck technique. *Urology*. 2010;75(1):187-92. Epub 2009/11/17.
84. Matin SF, Gill IS. Recurrence and survival following laparoscopic radical nephroureterectomy with various forms of bladder cuff control. *The Journal of urology*. 2005;173(2):395-400. Epub 2005/01/12.
85. Walton TJ, Sherwood BT, Parkinson RJ, Obakponovwe O, Thomas SA, Taylor MC, et al. Comparative outcomes following endoscopic ureteral detachment and formal bladder cuff excision in open nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2009;181(2):532-9. Epub 2008/12/17.
86. Messer J, Lin YK, Raman JD. The role of lymphadenectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Nature reviews Urology*. 2011;8(7):394-401. Epub 2011/05/25.
87. Komatsu H, Tanabe N, Kubodera S, Maezawa H, Ueno A. The role of lymphadenectomy in the treatment of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *The Journal of urology*. 1997;157(5):1622-4. Epub 1997/05/01.
88. Park S, Hong B, Kim CS, Ahn H. The impact of tumor location on prognosis of transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *The Journal of urology*. 2004;171(2 Pt 1):621-5. Epub 2004/01/10.

89. Miyake H, Hara I, Gohji K, Arakawa S, Kamidono S. The significance of lymphadenectomy in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. *British journal of urology*. 1998;82(4):494-8. Epub 1998/11/07.
90. Cho KS, Choi HM, Koo K, Park SJ, Rha KH, Choi YD, et al. Clinical significance of lymph node dissection in patients with muscle-invasive upper urinary tract transitional cell carcinoma treated with nephroureterectomy. *Journal of Korean medical science*. 2009;24(4):674-8. Epub 2009/08/06.
91. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Sun M, Pharand D, et al. A critical appraisal of the value of lymph node dissection at nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Urology*. 2010;75(1):118-24. Epub 2009/10/30.