

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE CHIRURGICHE E
TECNOLOGIE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICHE AVANZATE**

25° CICLO

COORDINATORE: PROF. ANDREA RENDA

INDIRIZZO: SCIENZE UROLOGICHE

TESI DI DOTTORATO

**TERAPIA MININVASIVA DELLA CALCOLOSI DELL'URETERE DISTALE: CONFRONTO TRA
LITOTRISSIA EXTRACORPOREA ED URETEROLITOTRISSIA ENDOSCOPICA.**

RELATORE

CANDIDATO

CH.MO PROF. VINCENZO MIRONE

DOTT. MASSIMILIANO CRETA

ANNO ACCADEMICO 2012/2013

INDICE

	PAG.
1. CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL'URETERE	3
2. LA LITIASI URETERALE: EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE	9
3. LA LITIASI URETERALE: ORIENTAMENTI TERAPEUTICI ATTUALI	11
4. MATERIALI E METODI	15
5. RISULTATI	17
6. DISCUSSIONE	19
7. CONCLUSIONI	27
8. TABELLE	28
9. BIBLIOGRAFIA	33

1. CENNI DI ANATOMIA E FISIOLOGIA DELL' URETERE

L'uretere è un condotto muscolo-membranoso retroperitoneale pari e simmetrico atto a collegare il bacinetto renale alla vescica urinaria [1,2]. La lunghezza media dell'uretere è di 25-30 cm. Essa è tuttavia in rapporto a quella del corpo e può variare da pochi centimetri, come nei casi di nanismo, sino a 30-34 cm negli individui più grandi o anche più nei casi di gigantismo. Il diametro esterno varia dai 4 ai 6 mm e quello interno dai 2 ai 4 mm in funzione del segmento esaminato. Il decorso dell'uretere assume la morfologia di S italiana sia sul piano frontale che su quello sagittale. L'organo viene convenzionalmente suddiviso in tre segmenti anatomici [1,3]:

- Uretere prossimale: la porzione di uretere compresa tra la giunzione pielo-ureterale ed il margine superiore della sincondrosi sacro-iliaca.
- Uretere medio: la porzione di uretere compresa tra il margine superiore e quello inferiore della sincondrosi sacro-iliaca.
- Uretere distale: la porzione di uretere compresa il margine inferiore della sincondrosi sacro-iliaca e la giunzione uretero-vescicale.

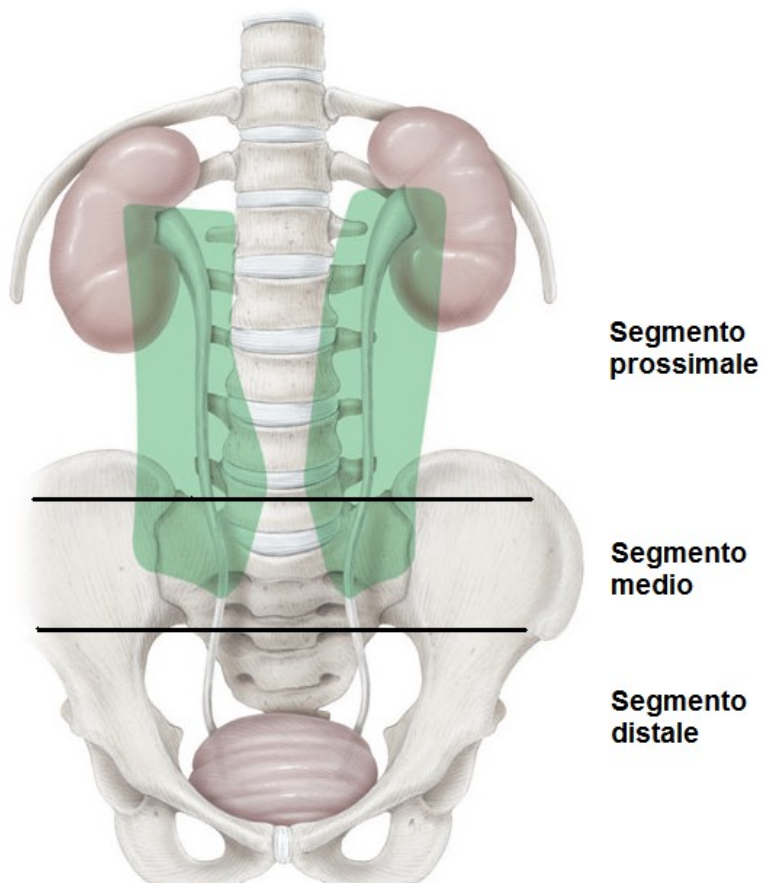


Figura 1: *I segmenti dell'uretere. Adattato da: Fröber R. et al. [3].*

L'uretere, in assenza di contrazioni peristaltiche, presenta tre restringimenti fisiologici che sono frequentemente sede di calcoli impattati: la giunzione uretero-pelvica, l'incrocio con i vasi iliaci e la porzione intramurale [4]. Quest'ultima rappresenta il tratto più stretto (1.5 – 3 mm).

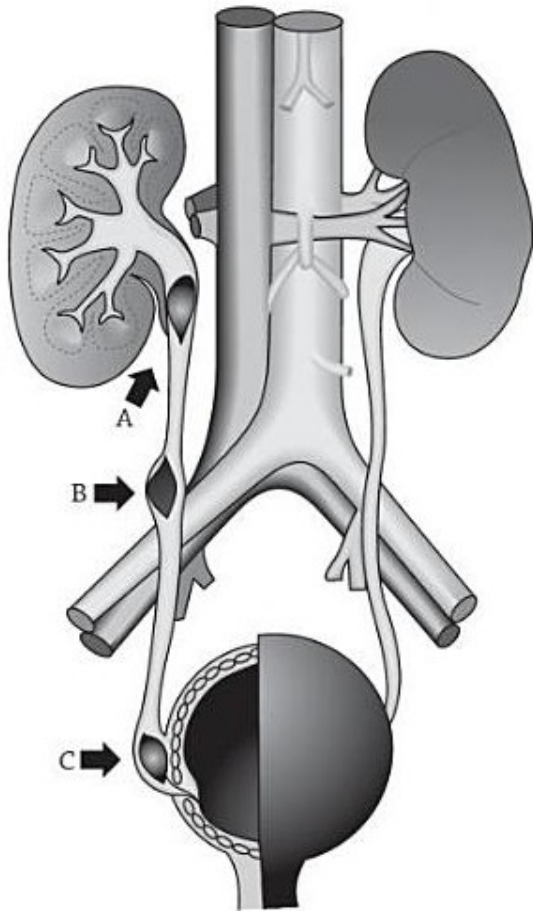


Figura 2: *Restringimenti fisiologici dell'uretere. A: giunzione pelvi-ureterale; B: incrocio con i vasi iliaci; C: giunzione uretero-vescicale. Adattato da David L. et al. [4].*

Dal punto di vista istologico, la parete dell'uretere consta di: una tonaca avventiziale estera, una tonaca muscolare intermedia, ed un rivestimento mucoso interno [5]. La mucosa ureterale è costituita da epitelio di transizione composto da 4-6 strati di cellule uroteliali che poggiano su di una lamina connettivale ricca di vasi sanguigni e fibre nervose. In condizioni di riposo, la mucosa ureterale presenta una serie di pieghe longitudinali, o rughe, che conferiscono alla sezione trasversale dell'organo un aspetto stellato. La parete muscolare è stata tradizionalmente descritta come costituita da uno strato longitudinale interno, uno circolare intermedio ed uno longitudinale esterno. Lavori

recenti hanno dimostrato come invece la muscolatura dell'uretere abbia una disposizione a spirale. A livello dell'uretere pelvico le spirali interne sono verticalizzate e quelle esterne hanno decorso più orizzontale. A livello prossimale, le spirali sono disposte in maniera più lassa [6]. Lo spessore della parete muscolare è maggiore nella porzione distale dell'uretere e raggiunge il valore minimo a livello del giunto pielo-ureterale [7].

L'avventizia è costituita da una densa rete di fibre collagene ed elastiche che accolgono vasi sanguigni e fibre nervose amieliniche.

L'uretere riceve l'apporto arterioso dalle arterie ureterali provenienti dall'arteria renale, dall'aorta, dalle arterie gonadiche, dalle arterie iliache interne, dalle arterie vescicali, dalle arterie uterine. Da esse originano numerose piccole arterie che si anastomizzano tra loro per tutta la sua lunghezza nell'ambito della guaina connettivale che riveste l'organo. A tale livello le arterie ureterali si dividono in branche ascendenti e discendenti che si anastomizzano con gli identici rami dei tratti superiori e inferiori; da queste branche partono rami secondari che attraversano l'avventizia e formano un plesso arterioso da cui si dipartono vasi penetranti più piccoli, che irrorano la parete. Un corrispondente sistema di venule forma le vene ureterali che drenano nella vena renale, nelle vene gonadiche, nelle vene iliache, nelle vene del plesso pelvico. Il drenaggio linfatico è assicurato da vasi linfatici presenti nella sottomucosa e nella parete muscolare, che si riuniscono in collettori situati nell'avventizia da dove originano linfatici efferenti i quali drenano nei linfonodi delle catene iliache e cavali [2].

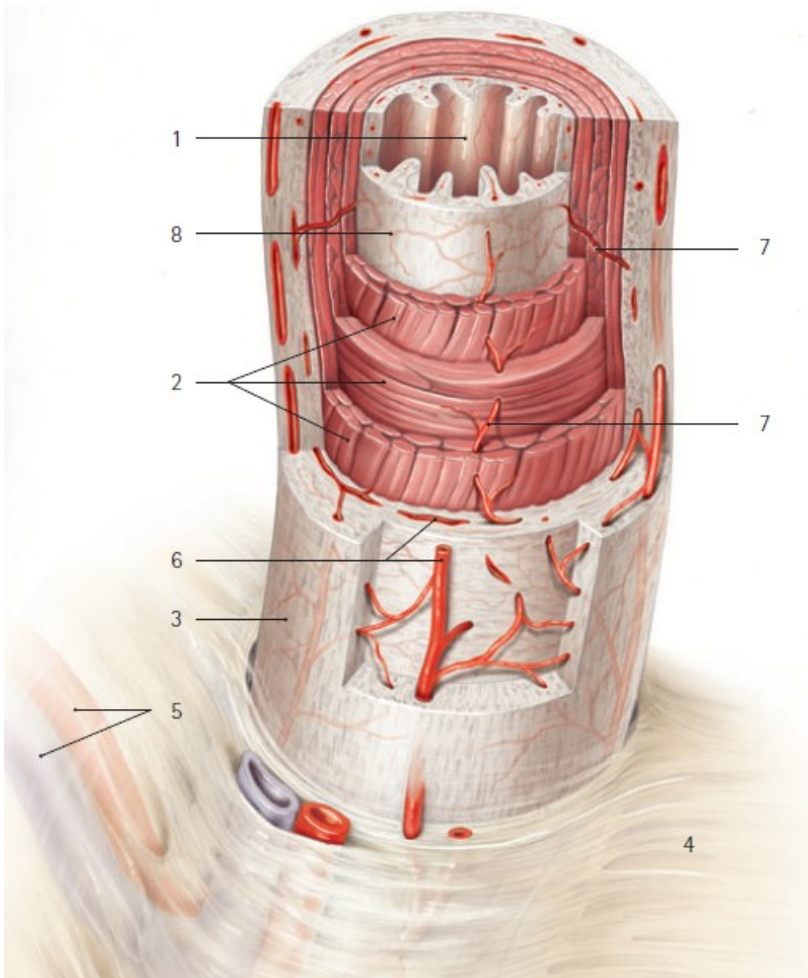


Figura 3: Anatomia dell'uretere. 1: mucosa, 2: muscolare, 3: avventizia, 4: mesouretere, 5: vasi arteriosi e venosi dell'uretere, 6: plesso vascolare avventiziale, 7: vasi perforanti, 8: plesso vascolare della mucosa. Adattato da: Fröber R. et al. [3].

L'uretere riceve un' innervazione sia afferente che efferente da parte di fibre adrenergiche, colinergiche, non adrenergiche – non colinergiche (NANC). Nell'uomo, l'innervazione dell'uretere distale è caratterizzata da una maggiore densità di fibre nervose rispetto al segmento prossimale. La funzione dell'uretere è quella di trasporto unidirezionale dell'urina dalla pelvi renale alla vescica. Tale trasporto avviene mediante tre meccanismi: le contrazioni peristaltiche, la gravità, la forza propulsiva determinata dal filtrato

glomerulare. La peristalsi pelvi-ureterale rappresenta il principale meccanismo propulsivo attivo nei mammiferi. L'origine del meccanismo peristaltico è prevalentemente miogeno ed è iniziato da cellule muscolari atipiche localizzate prevalentemente a livello dei calici e della pelvi renale (cellule pacemaker) [8]. Sebbene l'origine e la propagazione dell'onda peristaltica possa avvenire in assenza di innervazione, esiste uno stretto controllo neurogeno della funzione ureterale. Le basi elettrofisiologiche e farmacologiche alla base di tale fenomeno sono tuttavia ancora poco note [8]. I principali sistemi coinvolti nella funzione ureterale comprendono: il sistema adrenergico (alfa e beta), il sistema colinergico, il sistema NANC, il sistema istaminergico e dei neuro peptidi [8]. Recentemente è stata inoltre dimostrato un ruolo centrale svolto da parte delle fosfodiesterasi e delle Rho-chinasi [8]. Diversi studi hanno dimostrato come esistano differenze in termini di distribuzione di specifici pathways neurologici e biomolecolari in funzione del segmento di uretere considerato [8]. L'integrità della giunzione uretero-vescicale ha infine la funzione di proteggere l'alta via escrettrice dal reflusso di urina.

2. LA LITIASI URETERALE: EPIDEMIOLOGIA E STORIA NATURALE

La litiasi delle vie urinarie ha costituito sin dall'antichità una patologia rilevante per la specie umana. Le prime descrizioni risalgono ad Ippocrate [9]. Attualmente, essa rappresenta la terza patologia di pertinenza urologica in ordine di frequenza, dopo le infezioni delle vie urinarie e le patologie prostatiche [9]. La prevalenza della litiasi urinaria nella popolazione mondiale è di circa il 2-3% con picchi del 4-20% nei paesi socialmente ed economicamente più evoluti. Negli Stati Uniti la prevalenza è aumentata dal 3.8% del 1976 al 5.2 del 1994 [10]. Il rischio di sviluppare tale patologia nel corso della propria esistenza nei soggetti di razza bianca è del 12% per i maschi e del 5-6% per le femmine [11,12]. Sebbene la prevalenza rimanga maggiore nei soggetti di sesso maschile, negli ultimi anni si è assistito ad un più rapido aumento dell'incidenza nel sesso femminile [10]. La percentuale di recidiva è di circa il 50% [13]. Alcuni autori riportano percentuali di recidiva fino all'80% [14]. L'intervallo tra le recidive è variabile: circa il 10% recidiva nell'arco di un anno, il 35% nell'arco dei 5 anni ed il 50% nell'arco dei 10 anni. La maggiore incidenza della patologia nei paesi industrializzati è stata associata all'elevato introito di proteine e di sali minerali. E' stata descritta altresì una variazione stagionale dell'incidenza in funzione della variazione dei livelli di saturazione urinaria di ossalato di calcio che sono maggiori nei maschi durante i mesi estivi e nelle donne durante i mesi invernali. Il picco di incidenza nei maschi è intorno ai 30 anni. Nelle donne, è stata invece descritta una distribuzione bimodale dell'incidenza con un primo picco a 35 anni ed un secondo a 55 anni [9]. La composizione chimica dei calcoli urinari è molto variabile. La maggior parte dei calcoli sono costituiti da ossalato e fosfato di calcio (34%), ossalato di calcio puro (33%), fosfato di calcio puro (6%), struvite ed apatite (15%), acido urico (8%), cistina (3%). I calcoli di ossalato di calcio, fosfato di calcio ed acido urico sono classificato

come calcoli ad eziologia non infettiva, i calcoli di magnesio ammonio fosfato (struvite), carbonato di apatite ed urato di ammonio sono considerati come calcoli ad eziologia infettiva mentre i calcoli di cistina, xantina e 2-8 diidrossiadenina sono considerati come calcoli ad eziologia genetica. Esistono poi calcoli derivanti dal metabolismo di specifici farmaci (calcoli di indinavir). La maggior parte dei calcoli si formano all'interno della pelvi renale. Alcuni di essi successivamente migrano nell'uretere dove possono continuare ad accrescersi. Solo una piccola parte dei calcoli ureterali si forma primitivamente a livello dell'uretere e ciò avviene soprattutto in caso di uropatia ostruttiva. La calcolosi ureterale costituisce circa il 20% dei casi di calcolosi delle vie urinarie **[15]**. Il maggior carico di lavoro da parte dei centri urologici che si occupano di calcolosi è rappresentato proprio dalla calcolosi dell'uretere (circa il 35-60%) **[14]**. L'uretere distale è la sede di più frequente riscontro dei calcoli ureterali a causa del fisiologico restringimento dell'organo a tale livello **[16]**. Una percentuale variabile dal 70% all'85% dei calcoli ureterali è localizzata infatti a livello dell'uretere distale **[17,18]**. La storia naturale dei calcoli ureterali e la probabilità della loro espulsione spontanea è fortemente influenzata dalla loro sede e dimensione **[19-21]**. Per calcoli di dimensioni inferiori a 5 mm è descritta una percentuale di espulsione spontanea del 68% (intervallo: 46% - 85%), mentre per calcoli di dimensioni > 5 mm tale percentuale è del 47% (intervallo: 36% - 58%) **[21-23]**. La maggior parte dei calcoli di dimensioni superiori a 8 mm necessitano la rimozione attiva. La posizione del calcolo, il grado di impatto e di idronefrosi consensuale sono ulteriori fattori in grado di influenzare l'espulsione spontanea del calcolo **[22]**. I calcoli fino a 7 mm dell'uretere prossimale, medio e distale hanno una probabilità di espulsione spontanea rispettivamente del 25%, 45% e 70%. Il tempo medio di espulsione varia dai 31 giorni per i calcoli inferiori ai 2 mm ai 39 giorni per i calcoli di 4-6 mm **[23]**.

3. LA LITIASI URETERALE: ORIENTAMENTI TERAPEUTICI ATTUALI

Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per la gestione del paziente affetto da litiasi ureterale includono **[9]**:

- Terapia conservativa
 - Osservazione associata o meno a terapia medica espulsiva (MET: Medical Expulsive Therapy)
- Rimozione attiva
 - Procedure mininvasive
 - Litotrissia extracorporea con onde d'urto (ESWL: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy)
 - Ureterorenoscopia (URS)
 - Ureteroscopia percutanea anterograda
 - Ureterolitomia (a cielo aperto o laparoscopica)
- Chemiolisi (in caso di calcoli di acido urico) .

L'osservazione accompagnata da rivalutazioni periodiche è indicata in caso di calcoli ureterali di recente diagnosi di dimensioni inferiori al centimetro ed in assenza di indicazioni alla rimozione attiva (Livello di evidenza 1a, Grado di raccomandazione A) **[23]**. I pazienti dovranno avere sintomatologia dolorosa ben controllata, assenza di sepsi, adeguata funzione renale **[23]**. La MET è indicata in questi casi ed è in grado di accelerare l'espulsione spontanea dei calcoli riducendo inoltre il numero di episodi dolorosi. La maggior parte degli studi clinici hanno testato l'efficacia della MET in pazienti affetti da

calcolosi dell'uretere distale [23]. I farmaci raccomandati per la terapia medica espulsiva sono rappresentati dagli alfa bloccanti e dalla nifedipina che agiscono determinando un rilassamento della muscolatura liscia dell'uretere [23]. I pazienti devono essere tuttavia informati in merito all'impiego "off-label" di tali farmaci e necessitano di monitoraggio periodico in corso di osservazione per valutare la posizione del calcolo ed il grado di idronefrosi. Il periodo di osservazione non dovrebbe superare, secondo alcuni autori, le 4-6 settimane a causa del rischio di danno renale [24].

Le indicazioni alla rimozione attiva dei calcoli ureterali includono: calcoli con bassa probabilità di espulsione spontanea, dolore persistente malgrado adeguata terapia analgesica, ostruzione persistente, alterazione della funzionalità renale [23]. L'obiettivo della terapia è rappresentato dalla rimozione completa del calcolo associata al minore grado di morbidità per il paziente [25]. In presenza di ostruzione associata a sepsi, tuttavia, è indicata la derivazione in urgenza della via escretrice mediante posizionamento di stent uretrale o nefrostomia percutanea ed il successivo trattamento del calcolo solo una volta risolto lo stato settico [23]. La terapia chirurgica della calcolosi urinaria ha subito negli ultimi decenni una radicale evoluzione [26]. L'ureterolitomia a cielo aperto ha costituito per molti anni la terapia di scelta della calcolosi ureterale. Essa ha progressivamente ceduto il passo a metodiche mininvasive ed è oggi impiegata in una percentuale di casi che varia dal 0.3% al 0.7% dei casi [25,27,28,29]. Le attuali indicazioni all'ureterolitomia (a cielo aperto o laparoscopica) comprendono: presenza di calcoli complessa, anomalie anatomiche associate, fallimento di precedenti terapie mininvasive, obesità patologica [23]. Alcuni sostenitori delle terapie mininvasive considerano tuttavia completamente obsoleta la chirurgia tradizionale a cielo aperto [30]. L'ureterosopia percutanea anterograda è indicata in casi molto selezionati quali calcoli di dimensioni

superiori a 1.5 cm impattati a livello dell'uretere prossimale o nei casi in cui l'uretere non sia raggiungibile per via retrograda [23]. L'ESWL e l'URS rappresentano attualmente le principali strategie terapeutiche mininvasive di prima linea per il trattamento della calcolosi ureterale. In accordo con le raccomandazioni fornite nelle linee guida dell'European Association of Urology (EAU), ed a quelle dell'American Association of Urology (AUA), sia l'ESWL che l'URS sono considerate valide alternative di prima linea in caso di calcolosi dell'uretere distale [23]. Le Linee guida EAU suggeriscono sia l'ESWL che l'URS in caso di calcolosi dell'uretere distale di dimensioni inferiori al centimetro [23]. Secondo alcuni autori l'URS è da preferire all'ESWL per calcoli di dimensioni inferiori ai 5 mm che richiedono una rimozione attiva a causa delle difficoltà di centraggio radiologico degli stessi in corso di ESWL [25]. In caso di calcoli di dimensioni superiori l'URS viene suggerita come terapia di prima linea e l'ESWL come terapia di seconda linea (Grado di raccomandazione A) [23]. Le linee Guida raccomandano di informare il paziente in merito alle opzioni terapeutiche disponibili, ai vantaggi e svantaggi associati a ciascuna metodica e di considerare, al momento di effettuare la scelta del trattamento, oltre alla sede e le dimensioni del calcolo, anche la disponibilità tecnologica del centro e la preferenza del paziente [23]. La scelta finale del trattamento è influenzata, inoltre dall'esistenza di specifiche controindicazioni alle metodiche descritte, dalla composizione chimica dei calcoli, dall'esperienza dell'operatore e dal rapporto costo-beneficio [25]. L'ESWL è controindicata in caso di gravidanza, diatesi emorragica (che dovrebbe essere compensata a partire da 24 ore prima della procedura fino a 48 ore dopo), infezioni urinarie non controllate, deformità scheletriche severe ed obesità patologica (che impediscono il corretto puntamento del calcolo), aneurismi arteriosi in prossimità del calcolo, ostruzione anatomica della via escrettrice distale al calcolo [23]. Calcoli particolarmente "duri" (cistina, ossalato di calcio monoidrato, idrogeno fosfato di calcio)

sono particolarmente resistenti all'ESWL. L'anamnesi del paziente ed il livello di densità valutato mediante tomografia computerizzata senza mezzo di contrasto sono utili a predire la "durezza" del calcolo. Una densità media > 1000 UI (UI: Unità Hounsfield) predice una bassa probabilità di frammentazione in corso di ESWL **[23]**. Di fatto, la scelta del trattamento di prima linea della calcolosi dell'uretre distale rimane uno degli argomenti maggiormente discussi in ambito endourologico ed un capitolo in continua evoluzione **[31,32]**. L'innovazione tecnologica sia dell'armamentario uretroscopico che delle macchine di ESWL rappresenta il presupposto di un continuo confronto tra le due metodiche. L'obiettivo del presente studio è confrontare l'ESWL e l'URS come strategie di prima linea nel trattamento della calcolosi dell'uretere distale in pazienti con indicazione alla rimozione attiva del calcolo.

4. MATERIALI E METODI

Da Marzo 2009 a Luglio 2012 abbiamo condotto uno studio clinico prospettico comparativo non randomizzato su di un campione di pazienti affetti da calcolosi dell'uretere distale. Come uretere distale è stato definito il segmento di uretere compreso tra il margine inferiore dell'articolazione sacro-iliaca e la giunzione ureterovesicale. I seguenti sono stati considerati criteri di inclusione: calcolosi singola, radiopaca, monolaterale, indicazione alla rimozione attiva del calcolo. I criteri di esclusione sono stati: gravidanza, età pediatrica, sepsi delle vie urinarie, disturbi della coagulazione non corretti, pregresso trapianto renale, pregressa terapia chirurgica o endoscopica della calcolosi in oggetto, malformazioni della via escrettrice. Centoventi pazienti sono stati trattati mediante ESWL ed altrettanti mediante URS. La scelta del tipo di trattamento è stata concordata volta per volta tra paziente e medico sulla scorta di un criterio di preferenza sia da parte del paziente che dell'operatore. Tutti i pazienti erano teoricamente candidabili sia a ESWL o URS. In tutti i casi è stata effettuata, in fase pre-operatoria, una tomografia assiale computerizzata con mezzo di contrasto, ed un esame delle urine con urino coltura. L'ESWL è stata eseguita mediante litotritore elettromagnetico Modulith SLX-MX (Storz Medical, Switzerland) da parte di personale sanitario esperto. I pazienti sono stati posizionati in decubito prono e la localizzazione del calcolo è stata effettuata mediante puntamento radiologico. Le onde d'urto sono state somministrate alla frequenza di 120 al minuto. L'URS è stata eseguita mediante impiego di uretroscopio semirigido di diametro 6-7.5 Fr (Wolf) da parte di urologi esperti in ambito endourologico. In caso di ostio ureterale non compiacente è stata effettuata una dilatazione pneumatica dello stesso mediante catetere a palloncino come procedura ancillare. I calcoli sono stati frammentati mediante energia pneumatica erogata dal litotritore Swiss Lithoclast Master (EMS,

Switzerland) e/o estratti mediante cestello endoscopico. Il posizionamento di uno stent ureterale a seguito della procedura è stato effettuato a discrezione dell'operatore. I pazienti in entrambi i gruppi hanno ricevuto una profilassi antibiotica pre-operatoria. Il controllo post-operatorio dei pazienti è stato eseguito mediante radiografia diretta delle vie urinarie e/o indagine ecografica. In entrambi i gruppi di trattamento sono state registrate le caratteristiche demografiche e nosologiche pre-operatorie, la durata dell'intervento, la necessità di anestesia o sedazione, la necessità di manovre ancillari (apposizione di stent ureterale o di nefrostomia percutanea, necessità di dilatazione dell'ostio ureterale), la durata del ricovero, le percentuali di pazienti liberi da calcoli, l'incidenza di complicanze e la necessità di ritrattamento. I pazienti senza evidenza di calcolosi residua alla radiografia diretta delle vie urinarie sono stati definiti come liberi da calcoli. In accordo con Ghalayini IF et al., la mancata risoluzione della calcolosi entro i tre mesi dal trattamento, la necessità di trattamento mediante ESWL o di ureterolitomia nel gruppo di pazienti trattati mediante URS e la necessità di trattamento mediante URS o ureterolitomia nei pazienti trattati mediante ESWL, sono stati considerati come espressione di fallimento terapeutico [25]. Le complicanze sono state graduate secondo il sistema di classificazione di Clavien modificato [33]. Le variabili continue sono state riportate come medie ed campi di variazione. Le variabili categoriche sono state riportate come valori assoluti e percentuali. L'analisi statistica è stata effettuata mediante l'impiego del test di Student per il confronto delle variabili continue e del test chi quadro o del test di Fisher per le variabili categoriche. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato indice di significatività statistica. E' stata effettuata un'analisi per sottogruppi in funzione delle dimensioni del calcolo (\leq o $>$ 1 cm). Le analisi statistiche sono state condotte mediante software SPSS 17 (Statistical Package for Social Science 17).

5. RISULTATI

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento sono riportate nella **Tabella 1**. Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di età media, dimensioni medie del calcolo, lato del calcolo, rapporto maschi-femmine, indice di massa corporea (BMI), presenza di idronefrosi. Tutti i pazienti hanno completato i trattamenti proposti e sono stati disponibili per le visite di controllo. Tutte le sedute di ESWL sono state effettuate in regime ambulatoriale senza ricorso ad alcuna forma di anestesia. Il numero medio di onde d'urto somministrate in corso di ogni trattamento è stato di 3300 (Intervallo di variazione: 2800-4500). L'energia media è stata di 18 KiloVolts (Intervallo di variazione: 16-20). Tutti i pazienti trattati mediante URS hanno richiesto un ricovero ordinario e l'esecuzione di anestesia. La durata media del ricovero è stata di 3,1 giorni (Intervallo di variazione: 2-5). Di essi, 98 pazienti (81.6%) hanno richiesto un'anestesia loco-regionale mentre il restante un'anestesia generale. Il numero di pazienti liberi da calcoli, la necessità di ritrattamenti, la necessità di procedure ancillari, il tempo operatorio medio e l'incidenza di complicanze in entrambi i gruppi di trattamento sono riportati nella **Tabella 2**. Complessivamente, 112 pazienti (93.33%) nel gruppo ESWL e 115 (95.8%) nel gruppo URS sono stati trattati con successo (differenza statisticamente non significativa).

Il numero di pazienti che hanno richiesto ritrattamenti è risultato essere significativamente superiore nei pazienti trattati mediante ESWL. Infatti, 67 (59.8%) pazienti sono stati resi liberi dal calcolo dopo un singolo trattamento mentre 30 (26.7%) e 15 (13.3%) hanno richiesto rispettivamente 2 e 3 trattamenti. Tutti i fallimenti dopo ESWL sono stati trattati con successo mediante URS. I fallimenti dopo URS sono stati trattati mediante ESWL. La necessità di ritrattamento dopo 4 settimane è stata necessaria in 5 pazienti (4.1%)

sottoposti a URS in seguito a lesione superficiale della mucosa ureterale (3 pazienti) e impossibilità a dilatare adeguatamente l'ostio ureterale in 2 pazienti. Undici pazienti (9.1%) trattati mediante ESWL e 13 (10.8%) trattati mediante URS hanno presentato complicanze. Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di incidenza di complicanze tra i due gruppi di trattamento. La classificazione delle complicanze in accordo alla loro gravità secondo lo schema Clavien modificato (**Tabella 3**) è riportata in **Tabella 4**. Non sono state riportate complicanze di tipo IIIb, IV e V. La **tabella 5** descrive i risultati stratificati in funzione delle dimensioni dei calcoli in ciascun gruppo di trattamento. Il numero di ritrattamenti e di procedure ancillari è risultato essere significativamente superiore nel gruppo di pazienti con calcoli superiori al centimetro trattati mediante ESWL rispetto ai pazienti con calcoli di dimensioni inferiori trattati mediante la stessa metodica. Nel gruppo trattato mediante URS, invece, i pazienti con calcoli superiori al centimetro hanno richiesto solo un tempo operatorio significativamente superiore rispetto a quelli con calcoli di dimensioni inferiori. L'incidenza di complicanze non ha dimostrato differenze significative dopo aver stratificato i pazienti in funzione delle dimensioni del calcolo.

6. DISCUSSIONE

L'approccio terapeutico alla litiasi ureterale ha subito, negli ultimi decenni, una radicale evoluzione. A partire dagli anni '80, l'ureterolitotomia a cielo aperto ha progressivamente ceduto il passo all'impiego di procedure mininvasive quali l'ESWL e l'URS [23,34,35]. La scelta del tipo di trattamento mininvasivo da adottare, soprattutto in casi di calcolosi dell'uretere distale, costituisce tuttavia un argomento ancora controverso in ambito endourologico [36]. L'eterogeneità dei quadri clinici reali, non sempre comparabili alle popolazioni arruolate negli studi clinici, e la rapida evoluzione dello strumentario tecnologico e l'ampia gamma di variabili da dover considerare nel momento in cui decidere una strategia di trattamento sono in parte responsabili di tali controversie [36]. L'obiettivo terapeutico è rappresentato dalla rimozione completa del calcolo associata al minore grado di morbidità per il paziente [25]. La scelta finale del tipo di trattamento deve essere tuttavia il frutto di un attenta discussione con il paziente che consideri, oltre l'efficacia e la sicurezza della procedura, anche la durata dell'ospedalizzazione, la rapidità dell'ottenimento dello stato di libertà da calcolo, la necessità di anestesia, la necessità di procedure ancillari, la disponibilità tecnologica del centro e l'esperienza dello stesso, la preferenza del paziente, il rapporto costo-beneficio [30]. Sia l'URS che l'ESWL presentano specifici vantaggi e svantaggi. I vantaggi dell'ESWL includono: la minore invasività, la possibilità di essere effettuata senza anestesia loco-regionale in molti casi ed in regime ambulatoriale o di day surgery, la bassa incidenza di complicanze [30]. Il principale svantaggio è rappresentato dalla bassa percentuale di successi dopo singolo trattamento e di conseguenza dalla necessità di ritrattamenti. In taluni casi, inoltre, risulta difficoltoso il corretto puntamento radiologico del calcolo [30]. L'elevato numero di ritrattamenti e la necessità di un follow-up più intenso comportano inoltre, per i pazienti

sottoposti a ESWL, una maggiore esposizione radiologica. Il principale vantaggio dell'URS è rappresentato dall'elevato numero di pazienti liberi da calcoli dopo singolo trattamento [37]. L'URS necessita tuttavia frequentemente di un ricovero ordinario, dell'impiego dell'anestesia loco-regionale o generale, ed è gravata, storicamente, da una maggiore incidenza di complicanze [37]. Entrambe le metodiche sono oggetto tuttavia di una continua evoluzione tecnologica. Il primo litotritore approvato per l'uso clinico è stato il Dornier HM3, provvisto di un generatore elettroidraulico dell'onda d'urto e di un sistema di accoppiamento costituito da una vasca contenente acqua deionizzata. Il puntamento era esclusivamente di tipo radiologico. Esso richiedeva l'esecuzione dell'anestesia generale o spinale in tutti i casi. L'evoluzione dell'ESWL ha visto l'introduzione di generatori elettromagnetici in grado di ridurre l'invasività della procedura (grazie ad un diametro più ampio dei sistemi di focalizzazione dell'energia), la necessità del supporto anestesiológico e l'incidenza di complicanze, la possibilità di un puntamento sia radiologico che ecografico [38]. I moderni litotritori sono caratterizzati inoltre da dimensioni ridotte con possibilità di essere trasportati e sono provvisti di un tavolo di lavoro multifunzionale. In molti casi, tuttavia, i litotritori di nuova generazione non hanno dimostrato tassi di efficacia comparabili rispetto ai più potenti litotritori di vecchia generazione quali il Dornier HM3 [38]. L'evoluzione dell'URS è stata caratterizzata principalmente dalla progressiva diffusione degli strumenti flessibili, dal perfezionamento dei sistemi ottici, dalla miniaturizzazione delle apparecchiature, dalla diffusione delle fonti di energia laser e dalla diffusione di un numero sempre maggiore di accessori [39]. L'avvento degli ureteroscopi flessibili ha consentito di raggiungere e trattare calcoli della pelvi renale e dei calici non raggiungibili tradizionalmente con gli ureteroscopi rigidi e semirigidi. L'URS mediante strumenti semirigidi, sebbene abbia subito un'evoluzione meno repentina, rappresenta ancora oggi la metodica di accesso all'alta via escretrice più utilizzata [40]. L'evoluzione

tecnologica dell'URS semirigida ha visto l'introduzione di strumenti di calibro sempre minore. Lo standard tecnologico attuale degli uretroscopi semirigidi prevede strumenti caratterizzati da un diametro alla punta inferiore a 8 Fr [23]. Gli uretroscopi semirigidi sono considerati ideali da alcuni autori per la terapia della patologia dell'uretere distale. Essi possono essere infatti introdotti mediante visione diretta, permettono una maggiore trasmissione dell'immagine ed hanno un canale operativo di maggiore calibro offrendo maggiori vantaggi nell'estrazione dei calcoli [9]. Inoltre, per i calcoli localizzati a livello dell'uretere distale l'impiego dell'ureteroscopio semirigido consente una migliore visualizzazione e manovrabilità dello strumento con migliori possibilità di mantenere l'accesso all'uretere, soprattutto per i calcoli di dimensioni superiori al centimetro [6,9]. Gli uretroscopi flessibili, al contrario, sono più difficili da utilizzare nell'uretere distale a causa della maggiore tendenza a piegarsi in vescica senza l'impiego di un filo guida [6]. Il confronto tra ESWL e URS nella terapia della calcolosi dell'uretere distale è stato oggetto di numerosi studi clinici sia retrospettivi che prospettici che hanno riportato risultati spesso contrastanti [3]. Un confronto appropriato tra le due metodiche è complesso. Gli studi pubblicati sono caratterizzati infatti da notevoli eterogeneità in termini di criteri di inclusione e di esclusione, di disegno dello studio e di caratteristiche delle tecnologie impiegate. Gli studi prospettici randomizzati sono pochi. Secondo alcuni autori l'impiego delle reti neurali artificiali potrebbe rappresentare uno strumento utile atto a predire gli outcomes dei trattamenti per la calcolosi ureterale [30]. Nel 1999, Peschel e coll. hanno condotto uno studio prospettico randomizzato al fine di confrontare l'ESWL effettuata mediante litotritore elettroidraulico Dornier MFL 5000 e l'URS con uretroscopio rigido 6.9 o 9.5 Fr in pazienti affetti da calcolosi dell'uretere distale. Gli autori hanno riportato percentuali di successo elevate in entrambi i gruppi di trattamento (90% e 100%, rispettivamente) concludendo per una superiorità dell'URS a causa del rapido ottenimento dello stato di

libertà da calcoli e dei ridotti tempi operatori [41]. Un ulteriore studio randomizzato condotto da Pearle e coll. ha confrontato l'ESWL condotta con litotritore elettroidraulico Dornier HM3 con l'URS condotta mediante uretroscopio rigido 6.9 Fr. Lo studio ha dimostrato percentuali di successo del 100% in entrambi i gruppi tuttavia gli autori concludono in favore della ESWL a causa dei ridotti tempi operatori e della minore incidenza di complicanze [42]. Una recente metanalisi pubblicata da Matlaga BR. e coll. ha concluso a favore di una maggiore efficacia dell'URS semirigida rispetto all'ESWL per la terapia della calcolosi dell'uretere distale [43]. L'URS è infatti caratterizzata da una percentuale di pazienti liberi da calcoli dopo primo trattamento significativamente superiore [43]. Secondo Reihle R., e coll. la corretta gestione dei pazienti affetti da calcolosi dell'uretere distale deve prevedere la presenza, nello stesso centro, sia dell' ESWL che dell' URS [44]. L'obiettivo principale della terapia chirurgica della calcolosi ureterale è rappresentato dal raggiungimento dello stato di libertà da calcoli. L'efficacia delle terapie è influenzato da una molteplicità di fattori quali: sede e dimensione dei calcoli, presenza di idronefrosi, composizione del calcolo, caratteristiche antropometriche del paziente. In caso di calcolosi dell'uretere distale, la percentuale riportata in letteratura di pazienti liberi da calcoli dopo URS semirigida è di circa il 94% con variazioni non significative in funzione delle dimensioni del calcolo [45]. L'ESWL si associa invece a percentuali di pazienti liberi da calcoli del 74% in caso di calcoli di dimensioni superiori al centimetro e dell'86% in caso di calcoli di dimensioni inferiori [23]. I risultati del presente studio dimostrano come le due metodiche risultino egualmente efficaci in termini di percentuali di pazienti liberi da calcoli. I tassi di successo superano infatti il 90% per entrambe le metodiche senza evidenza di differenze statisticamente significative nemmeno dall'analisi per sottogruppi effettuata in base alle dimensioni del calcolo. L' ESWL richiede tuttavia un numero significativamente superiore di ritrattamenti (45.83% vs 4.16%). Tale risultato è in accordo

a quanto già riportato da altri autori [42,46]. La necessità di ritrattamenti in corso di ESWL riportata in letteratura varia da 0% a 46% [42,46]. L'impiego di litotrittori di prima generazione si associa a percentuali di ritrattamento più basse (circa il 10%) rispetto ai litotrittori di ultima generazione [42,46]. La percentuale di ritrattamenti riportata nel presente studio (40.17%) risulta quindi prossima al limite alto dei valori riportati in letteratura e ciò risulta compatibile con l'impiego di un litotritore di nuova generazione. La percentuale di ritrattamenti in corso di URS per calcolosi dell'uretere distale oscilla dallo 0% al 10% [6]. I risultati emersi dal presente studio rientrano nell'ambito dei valori pubblicati. L'analisi per sottogruppi ha dimostrato percentuali di ritrattamento significativamente superiori in caso di calcoli di dimensioni superiori al centimetro (72.3 % vs 14.5%). L'impiego di manovre ancillari associato all' ESWL in pazienti affetti da calcolosi dell'uretere distale varia dal 6% al 15% [47]. I risultati del presente studio sono in linea con i dati della letteratura. L'uso di uretroscopi semirigidi di piccolo calibro è in grado di facilitare l'accesso all'alta via escrettrice e di ridurre in tal modo la necessità di dilatazione del meato ureterale. La mancata dilatazione dell'ostio ureterale è potenzialmente in grado di ridurre l'incidenza di reflusso vescico-ureterale [6]. I risultati del presente studio escludono differenze statisticamente significative in termini di impiego di procedure ancillari tra URS e ESWL. Tuttavia, i risultati dell'analisi di sottogruppo mostrano come la necessità di procedure ancillari sia significativamente superiore nei pazienti trattati con ESWL per calcoli di dimensioni superiori al centimetro. Le dimensioni del calcolo non influenzano invece significativamente la necessità di procedure ausiliarie in corso di URS. L'incidenza di complicanze è uno dei fattori da tenere in dovuta considerazione in corso di definizione della strategia terapeutica da proporre al paziente. L'incidenza di complicanze in corso di ESWL per calcolosi ureterale è bassa ed è legata in genere al passaggio dei frammenti. In caso di calcolosi dell'uretere distale la percentuale

di complicanze riportata in letteratura dopo ESWL oscilla dal 3.0% al 15.3% [6,16].

L'evenienza di lesione dell'uretere è rarissima. L'incidenza di complicanze in corso di URS, sebbene abbia subito un progressivo declino negli ultimi anni, rimane una variabile da tenere in dovuta considerazione. L'incidenza complessiva di complicanze oscilla dal 9% al 25% [23]. La maggior parte soni minori e non richiedono terapia chirurgica [23]. La complicanza più temibile è costituita dall'avulsione dell'uretere, descritta in una percentuale di casi molto ristretta (0%-0.5%) [7]. La perforazione dell'uretere costituisce invece la complicanza intraoperatoria più frequente con un'incidenza che oscilla dallo 0% al 15.4% a seconda delle casistiche [7]. Il diametro dello strumento è in grado di influenzare sensibilmente l'incidenza di tale complicanza. Le percentuali di perforazione si riducono infatti dal 15.4% in caso di utilizzo di uretroscopi di calibro 12.5 Fr all'1.7% in caso di utilizzo di uretroscopi di calibro 8.5-10.8 Fr fino all'1% in caso di impiego di uretroscopi di calibro 6 - 11.5 Fr [7]. L'incidenza di falsi passaggi oscilla dal 0.4 al 0.9% mentre l'incidenza di abrasioni della mucosa ureterale varia dal 24% in caso di utilizzo di strumenti di calibro 9.5 - 11.5 Fr al 6% in caso di utilizzo di strumenti di calibro 6 - 7.5 Fr [7]. In uno studio retrospettivo, Francesca e coll. hanno confrontato i tassi di complicanze dell'URS condotta con strumento rigido convenzionale di calibro 9.5-11.5 Fr con quelli riportati in corso di URS con strumento semirigido di piccolo calibro (6-7.5 Fr) dimostrando la maggiore sicurezza di quest'ultimo [48]. L'incidenza di false strade sottomucose e di perforazioni a tutto spessore era inferiore nel gruppo trattato con strumento di piccolo calibro (24.5% vs 6.1% e 11.2% vs 2%, rispettivamente). Gli autori hanno riportato anche una minore incidenza di infezioni delle vie urinarie dopo uretroscopia eseguita con uretroscopio semirigido di piccolo (4% vs 22.5%) in assenza tuttavia di una plausibile spiegazione di tale differenza.

La classificazione delle complicanze in corso di procedure chirurgiche urologiche è tuttavia spesso eterogeneo in letteratura. Il sistema di classificazione proposto da Clavien è stato recentemente introdotto per la descrizione delle complicanze chirurgiche in ambito urologico . La maggior parte degli studi clinici pubblicati in letteratura sulla terapia chirurgica della calcolosi ureterale non utilizzano tuttavia ancora tale sistema. L'incidenza di complicanze riportata nel presente studio è comparabile a quella riportata in letteratura sia per l'ESWL che per l'URS in caso di calcoli dell'uretere distale. L'incidenza di complicanze nel gruppo trattato mediante URS nel presente studio è inferiore a quella riportata in un precedente studio, condotto su di una popolazione sovrapponibile di pazienti, che prevedeva tuttavia l'impiego di un uretroscopio di calibro maggiore (7.5-9.5 Fr) **[16]**. La maggior parte delle complicanze sono state di tipo Clavien I, II e IIIa. Non sono emerse complicanze di tipo IIIb, IV e V. Non sono emerse differenze significative tra URS eseguita mediante uretroscopio semirigido di piccolo calibro e ESWL. L'analisi per sottogruppi non ha identificato differenze statisticamente significative in funzione delle dimensioni del calcolo. L'impiego dell'anestesia aumenta i costi delle procedure ed il rischio di complicanze. L'URS richiede in genere l'impiego di un'anestesia loco-regionale o generale sebbene siano stati descritti casi in cui è stata sufficiente una semplice sedazione. Al contrario, l'ESWL, soprattutto se eseguita con litotrittori di ultima generazione, non richiede l'impiego di anestesia nella maggior parte dei casi e può essere eseguita agevolmente in regime ambulatoriale **[16,49]**. Nello studio in oggetto, nessuno dei pazienti trattati con ESWL ha richiesto l'impiego di anestesia mentre la totalità dei pazienti trattati mediante URS ha richiesto l'impiego di una qualche forma di anestesia (loco regionale o sistemica). La possibilità di eseguire l'ESWL in regime ambulatoriale rappresenta un ulteriore vantaggio dell'ESWL emerso dal presente studio.

I principali limiti del presente studio sono costituiti dal campione ridotto di pazienti e dalla mancanza di randomizzazione.

7. CONCLUSIONI

L'ESWL eseguita mediante litotritore elettromagnetico e l'URS eseguita mediante uretroscopio semirigido di piccolo calibro offrono risultati sovrapponibili in caso di calcolosi dell'uretere distale in termini di percentuali di pazienti liberi da calcoli e di incidenza di complicanze. L'ESWL offre il vantaggio di poter essere eseguita senza dover ricorrere ad anestesia generale o loco regionale. Essa richiede, rispetto all'URS, un numero di ritrattamenti significativamente maggiore. Tuttavia, i pazienti con calcoli di dimensioni superiori al centimetro trattati mediante ESWL richiedono un numero di ritrattamenti e di procedure ancillari significativamente superiore rispetto ai pazienti con calcolosi di dimensioni inferiore.

8. TABELLE

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti in entrambi i gruppi di trattamento

	ESWL (n=120)	URS (n=120)	p
Età, anni (media, intervallo di variazione)	65, (20-73)	67, (21-74)	n.s.
Sesso (uomini:donne)	54:66	58:62	n.s.
Lateralità (destra:sinistra)	62:58	67:53	n.s.
Dimensioni, cm (media, intervallo di variazione)	1.2, (0.5-1.5)	1.3, (0.6-1.4)	n.s.
≤ 1 cm n, (%)	55, (45.8)	58, (48.3)	n.s.
>1 cm n, (%)	65, (54.1)	62, (51.6)	
BMI, (media, intervallo di variazione)	24.5, (20.1-26.3)	24.1, (21.2-26.1)	n.s.
Presenza di idronefrosi n, (%)	57, (47.5)	51, (42.5)	n.s.

n.s.: differenza statisticamente non significativa

BMI: Body Mass Index (Indice di massa corporea)

Tabella 2
Risultati del trattamento in entrambi i gruppi di studio

	ESWL (n=120)	URS (n=120)	p
Pazienti liberi da calcoli n, (%)	112, (93.3)	115, (95.8)	n.s.
<i>Pazienti liberi da calcoli che hanno necessitato di ritrattamenti n, (%)</i>	<i>45, (40.17)</i>	<i>5, (4.3)</i>	<i><0.05</i>
Pazienti liberi da calcoli che hanno richiesto procedure ancillari n, (%)	10, (8.3)	9, (7.5)	n.s.
Tempo operatorio medio minuti (intervallo di variazione)	30.1, (25–40)	27.3, (18–38)	n.s.
<i>Necessità di anestesia regionale/generale n, (%)</i>	<i>0, (0)</i>	<i>120, (100)</i>	<i><0.05</i>
Complicanze n, (%)	11, (9.1)	13, (10.8)	n.s.

n.s.: differenza statisticamente non significativa

Tabella 3. Classificazione delle complicanze chirurgiche secondo il sistema Clavien Dindo

Grado		Definizione
I		Qualsiasi deviazione dal normale decorso post-operatorio senza necessità di terapia farmacologica, radiologica, endoscopica o chirurgica. Le terapie mediche consentite includono: antiemetici, analgesici, antipiretici, diuretici, elettroliti, fisioterapia. Questa complicanza include anche le infezioni della ferita chirurgica aperte al letto del paziente.
II		Complicanze che richiedono terapia farmacologica con farmaci esclusi quelli previsti per le complicanze di grado I. Sono incluse anche l'emotrasfusione e la nutrizione parenterale totale.
III		Complicanze che richiedono terapia radiologica, endoscopica o chirurgica
	a	Intervento in anestesia non generale
	b	Intervento in anestesia generale
IV		Complicanze pericolose per la vita che richiedono il ricovero in terapia intensiva
	a	Disfunzione di un singolo organo (inclusa la necessità di emodialisi)
	b	Disfunzione multiorgano
V		Morte del paziente

Tabella 4

Complicanze in entrambi i gruppi di trattamento classificate secondo il sistema di Clavien Dindo

Grado	Complicanza	ESWL n, (%)	URS n, (%)	p
I	Ematuria transitoria (> 6 ore < 48ore)	1, (0.8)	3, (2.5)	n.s.
	Dolore	5, (4.1)	4, (3.3)	n.s.
II	Infezione delle vie urinarie	3, (2.5)	4, (3.3)	n.s.
IIIa	Migrazione del calcolo	0, (0)	5, (4.1)	n.s.
	Pielonefrite ostruttiva	5, (4.1)	3, (2.5)	n.s.
	Abrasione della mucosa ureterale	0, (0)	3, (2.5)	n.s.
	Perforazione dell'uretere	0, (0)	1, (0.8)	n.s.
IIIb		0, (0)	0, (0)	n.s.
IVa		0, (0)	0, (0)	n.s.
IVb		0, (0)	0, (0)	n.s.
V		0, (0)	0, (0)	n.s.

n.s.: differenza statisticamente non significativa

Tabella 5:

Risultati in entrambi i gruppi di trattamento stratificati in funzione delle dimensioni del calcolo

	ESWL		URS	
	≤ 1 cm (n=55)	>1 cm (n=65)	≤ 1 cm (n=58)	>1cm (n=62)
Pazienti liberi da calcoli n, (%)	53, (96,3)	59, (90.7)	56, (96.5)	57, (91.9)
<i>Pazienti liberi da calcoli necessitanti ritrattamenti n, (%)</i>	8, (15.0)	37, (56.9)*	1, (1.7)	4, (7)
Pazienti liberi da calcoli necessitanti manovre ancillari n, (%)	1, (1.8)	9, (13.8)*	5, (8.6)	5, (8.0)
<i>Tempo operatorio medio minuti (intervallo di variazione)</i>	28.3 (25-40)	32.2 (28-40)	23.3 (18-30)	34.3 (20-50)*
Complicanze n, (%)	4, (7.2)	7, (10.7)	8, (13.7)	5, (8.0)

***: P<0.005 (≤ 1 cm vs > 1 cm)**

9. BIBLIOGRAFIA

1. Anderson J.K., Kabalin J.N., Cadeddu J.A. Surgical anatomy of the retroperitoneum, adrenals, kidneys and ureters. In: Wein AJ, et al Campbell-Walsh Urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007; pp: 3-37
2. Pagano S. L'uretere: malattie e sintomi. *Springer*, 2010 edition.
3. Fröber R., Surgical Atlas: Surgical anatomy of the ureter BJU Int 2007 100 , 949 – 965
4. David L. Seiden, Siobhan Corbett. Lachman's Case Studies in Anatomy. Oxford University Press Inc
5. Hanna MK, Jeffs RD, Sturgess JM, Barkin M. Ureteral structure and ultrastructure, part 1. The normal human ureter. J Urol 1976;116:718–24
6. Arthur D. Smith, Gopal Badlani, Demetrius Bagley et al., Smith's Textbook of Endourology Second edition, Hamilton, Ont., Canada, BC Decker, 2007
7. D'Addessi A, Bassi P. Ureterorenoscopy: avoiding and managing the complications. Urol Int. 2011;87:251-9
8. Canda AE, Turna B, Cinar GM, Nazli O. Physiology and pharmacology of the human ureter: basis for current and future treatments. Urol Int. 2007;78:289-98.
9. Papadoukakis S., Stolzenburg J.U., Truss M.C., Treatment Strategies of Ureteral Stones eau - ebu update series 2006; 4:184–190
10. Scales CD Jr, Krupski TL, Curtis LH, Matlaga B, Lotan Y, Pearle MS, Saigal C, Preminger GM; Urologic Diseases in America Project. Practice variation in the surgical management of urinary lithiasis. J Urol. 2011;186:146-50.

11. Menon M, Parulkar BC, Drash GW, et al. Urinary lithiasis: etiology, diagnosis, diagnosis and management. In: Walsh PC, editor. Campbell's Urology. 7th edition, Philadelphia: Saunders; 1998. p. 2661–733.
12. Wilkinson H. Clinical investigation and management of patients with renal stones. *Ann Clin Biochem* 2001;38: 180–7.
13. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal stone disease advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001;358:651–6.
14. Tailly GG. Modern approach to ureteral stones. *Scientific World Journal*. 2003; 3;3:853-66.
15. Resit-Goren M, Dirim A, Ilteris-Tekin M, Ozkardes H. Time to stone clearance for ureteral stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy. *Urology*. 2011;78:26-30.
16. Verze P, Imbimbo C, Cangelmo G, Creta M, Palmieri A, Mangiapia F, Buonopane R, Mirone V. Extracorporeal shockwave lithotripsy vs ureteroscopy as first-line therapy for patients with single, distal ureteric stones: a prospective randomized study. *BJU Int*. 2010;106:1748-52.
17. Mitterberger M, Pinggera GM, Maier E, Neuwirt H, Neururer R, Pallwein L, Gradl J, Bartsch G, Strasser H, Frauscher F. Value of 3 dimensional transrectal/transvaginal sonography in diagnosis of distal ureteral calculi. *J Ultrasound Med*. 2007;26:19-27.
18. Ahmed AA, Al Syed AS. Tamsulosin versus alfuzosin in the treatment of patients with distal ureteral stones: prospective, randomized, comparative study. *Korean J Urol* 2010; 51:193
19. Miller OF, Kane CJ. Time to stone passage for observed ureteral calculi: a guide for patient education. *J Urol* 1999;162:688–91.

20. Tiselius HG, Ackermann D, Alken P, Buck C, Conort P, Gallucci M. Guidelines on urolithiasis. *Eur Urol* 2001;40:362–71.
21. Autorino R, Osorio L, Lima EA. Rapid extracorporeal shock wave lithotripsy for proximal ureteral calculi in colic versus noncolic patients. *Eur Urol.* 2007;52:1264–5
22. Puppo P, Ricciotti G, Bozzo W, Introini C.
Primary endoscopic treatment of ureteric calculi. A review of 378 cases. *Eur Urol.* 1999;36:48-52.
23. Türk C., Knoll T., Petrik A., Sarica K., Skolarikos A., Straub M., Seitz C. Guidelines on Urolithiasis European Association of Urology 2013.
24. Cooper JT, Stack GM, Cooper TP. Intensive medical management of ureteral calculi. *Urology.*2000;56:575–8.
25. Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Khader YS.
shockwave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteric calculi: efficacy and patient satisfaction. *Int Braz J Urol.* 2006;32:656-64.
26. Gettman MT, Segura JW.
Management of ureteric stones: issues and controversies. *BJU Int.* 2005;95 Suppl 2:85-93.
27. Samplaski MK, Irwin BH, Desai M. Less-invasive ways to remove stones from the kidneys and ureters. *Cleve Clin J Med.* 2009;76:592-8
28. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, Alken P, Buck AC, Gallucci M, Knoll T, Lingeman JE, Nakada SY, Pearle MS, Sarica K, Türk C, Wolf JS Jr; American Urological Association Education and Research, Inc; European Association of Urology. 2007 Guideline for the management of ureteral calculi. *Eur Urol.* 2007;52:1610-31.

29. Samplaski MK, Irwin BH, Desai M. Less-invasive ways to remove stones from the kidneys and ureters. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:592-8.
30. Anagnostou T., Tolley D. Management of Ureteric Stones *European Urology* 2004; 45: 714–721
31. Shah OD, Matlaga BR, Assimos DG. Selecting Treatment for Distal Ureteral Calculi: Shock Wave Lithotripsy versus Ureteroscopy. *Rev Urol*. 2003;5:40-4
32. Bader MJ, Eisner B, Porpiglia F, Preminger GM, Tiselius HG. Contemporary management of ureteral stones. *Eur Urol*. 2012;61:764-72.
33. Dindo D, Demartines N, Clavien PA Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240:205–213.
34. Ather MH, Paryani J, Memon A, Sulaiman MN. A 10-year experience of managing ureteric calculi: Changing trends towards endourological intervention—is there a role for open surgery? *BJU Int* 2001;88:173–177.
35. Chaussy C, Schmiedt E, Jochan D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol* 1982;127: 417–20.
36. Lyon ES, Kyker JS, Schoenberg HW. Transurethral ureteroscopy in women: a ready addition to the urological armamentarium. *J Urol* 1978;119:35–6.
37. Tiselius HG. Removal of ureteral stones with extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic procedures. What can we learn from the literature in terms of results and treatment efforts? *Urol Res*. 2005;33:185-90.

38. Murota-Kawano A, Ohya K, Sekine H. Outpatient basis extracorporeal shock wave lithotripsy for ureter stones: efficacy of the third generation lithotripter as the first line treatment. *Int J Urol* 2008; 15 :210–5.
39. El-Nahas AR, El-Tabey NA, Eraky I, Shoma AM, El-Hefnawy AS, El-Assmy AM, Soliman S, Youssef RF, El-Kenawy MR, Shokeir AA, El-Kappany HA. Semirigid ureteroscopy for ureteral stones: a multivariate analysis of unfavorable results. *J Urol*. 2009;181:1158-62.
40. Borofsky MS, Shah O. Advances in ureteroscopy. *Urol Clin North Am*. 2013;40:67-78.
41. Peschel R, Janetschek G, Bartsch G. Extracorporeal shock wave lithotripsy versus ureteroscopy for distal ureteral calculi: a prospective randomized study. *J Urol* 1999; 162: 1909–12.
42. Pearle MS, Nadler R, Bercowsky E et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for management of distal ureteral calculi. *J Urol* 2001; 166: 1255–60.
43. Matlaga BR, Jansen JP, Meckley LM, Byrne TW, Lingeman JE. Treatment of ureteral and renal stones: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Urol*. 2012;188:130-7.
44. Riehle RA Jr. Endoscopy for ureteral stones in the age of ESWL. *Semin Urol* 1989; 7:43-53.
45. Turk C, Knoll T, Petrik A, et al. Guidelines on Urolithiasis. Arnheim, The Netherlands: European Association of Urology; 2011:41-64.
46. Pace KT, Weir MJ, Tariq N, Honey RJ. Low success rate of repeat shock wave lithotripsy for ureteral stones after failed initial treatment. *J Urol* 2000; 164: 1905–7

47. Hochreiter WW, Danuser H, Perrig M, Studer UE. Extracorporeal shock wave lithotripsy for distal ureteral calculi: what a powerful machine can achieve. *J Urol* 2003; 169: 878–80.
48. Francesca F, Scattoni V, Nava L, Pompa P, Grasso M, Rigatti P. Failures and complications of transurethral ureteroscopy in 297 cases: conventional rigid instruments vs. smallcaliber semirigid ureteroscopes. *Eur Urol*. 1995;28:112
49. Murota-Kawano A, Ohya K, Sekine H. Outpatient basis extracorporeal shock wave lithotripsy for ureter stones: efficacy of the third generation lithotripter as the first line treatment. *Int J Urol* 2008; 15: 210–5.