

Minima invasività della prostatectomia radicale laparoscopica: sogno o realtà?

Risultato di uno studio prospettico non randomizzato sui traumi chirurgici della prostatectomia radicale laparoscopica ed open in 430 pazienti

F. GRECO, S. WAGNER, A. HAMZA, P. FORNARA

Clinic of Urology, Martin-Luther, University Halle, Halle/Saale, Germany

Minimal invasiveness of radical laparoscopic prostatectomy: dreams or reality?

ABSTRACT: *To determine the systemic response to extraperitoneal laparoscopic (eLRP) and open retropubic radical prostatectomy (RRP).*

MATERIALS AND METHODS. *In all, 430 patients who had eLRP (200) or open RRP (230) were recruited; patients in both groups had similar preoperative staging. In addition to peri-operative variables (operative duration, complications, blood loss, transfusion rate, hospitalization, catheterization), oncological data (Gleason score, pathological stage, positive margins) were also compared. The extent of the systemic response to surgery-induced tissue trauma was measured in all patients, by assessing the levels of acute-phase markers C-reactive protein (CRP), serum amyloid A (SAA), interleukin-6 (IL-6) and IL-10 before, during and after RP.*

RESULTS. *The duration of surgery, transfusion rate, hospital stay and duration of catheterization were comparable with those of previous studies. There was an increase in IL-6, CRP and SAA but no change in IL-10, and no differences between eLRP and RRP over the entire period assessed.*

CONCLUSION. *The invasiveness of eLRP could not be substantiated objectively on the basis of the variables measured in this study. The surgical trauma and the associated invasiveness of both methods were equivalent. (Urologia 2008; 75: 156-63)*

KEY WORDS: *Minimal invasiveness, Laparoscopic and open radical prostatectomy, Systemic response*

PAROLE CHIAVE: *Minima invasività, Prostatectomia radicale laparoscopica e open, Risposta sistemica*

Introduzione

L'avvento della prostatectomia radicale laparoscopica ha determinato un nuovo controverso dibattito nell'urologia moderna (1).

Dopo che la tecnica della prostatectomia radicale retropubica e perineale negli ultimi due decenni è stata continuamente affinata, e dopo che l'introduzione della prostatectomia radicale "nerve-sparing" ha garantito un miglioramento della qualità di vita per il paziente, lo

sviluppo della prostatectomia radicale laparoscopica (LRP), alla fine degli anni '90, ha provocato da un lato una spinta dal punto di vista dell'innovazione e della motivazione, ma dall'altro ha anche causato una parziale controversia dal punto di vista emotivo e tecnico.

Indipendentemente da un'analisi non ancora conclusa del risultato funzionale ed oncologico, la diffusione della LRP è avvenuta prima di tutto in Francia e Germania con un approccio inizialmente transperitoneale e solo successivamente c'è stata un'introduzione di diverse varianti tecniche con approccio extraperitoneale (8, 9).

Oggi è disponibile un numero maggiore di pubblicazioni riguardanti i primi risultati oncologici e funzionali della prostatectomia radicale laparoscopica che ricorrono soprattutto a dati compilati retrospettivamente (2-14). Questi dati riguardanti la continenza, il controllo del tumore, la potenza nella tecnica laparoscopica confermano un'uguaglianza di risultati nel confronto tra la prostatectomia radicale laparoscopica e la prostatectomia open tradizionale.

Gli attuali dati disponibili riguardanti la morbilità, come sanguinamenti intraoperatori, frequenza di complicanze, impiego di analgesici nel post-operatorio, durata di degenza ospedaliera sono parzialmente discrepanti e non permettono una valutazione definitiva. Uno studio comparativo pubblicato alla fine del 2003 da Artibani et al (10) sulla morbilità perioperatoria non ha evidenziato un vantaggio nella prostatectomia radicale laparoscopica.

Fino ad ora non è stato valutata in nessun lavoro in modo riproducibile, attraverso parametri misurabili riguardanti la valutazione della risposta metabolica, endocrina e immunologia dell'organismo al trauma chirurgico, l'entità dei traumi operatori e della successiva risposta sistemica di entrambe le tecniche operatorie.

Per questo motivo, all'inizio del 2003, è stato iniziato presso la Clinica urologica dell'Università Martin-Lutero di Halle-Wittenberg uno studio al fine di quantificare in modo esatto il trauma chirurgico nella prostatovesicuclectomia radicale open tradizionale e quella laparoscopica.

Materiali e Metodi

Tra gennaio 2003 e novembre 2007, 430 pazienti sono stati sottoposti ad una prostatovesicuclectomia radicale per carcinoma prostatico localmente confinato, come confermato da referto istologico.

Il tempo operatorio, il sanguinamento intraoperatorio, il numero di trasfusioni, la frequenza di complicanze, la durata della degenza ospedaliera, come il tempo di permanenza del catetere vescicale sono stati presi in

considerazione come parametri clinici perioperatori.

Dal punto di vista oncologico sono stati valutati il Gleason score, lo stadio patologico, la frequenza di margini positivi.

È stata considerata la frequenza di continenza dopo la rimozione del catetere attraverso una rivalutazione dei pazienti, 2 settimane dopo la dimissione ospedaliera, valutando la presenza di una precoce continenza.

La misurazione dei parametri, corrispondenti alla determinazione della dimensione del trauma e della reazione sistemica, è seguita al rispettivo intervento secondo uno schema prestabilito (Tab. I), ed in relazione ai lavori pubblicati in passato su questo tema, per valutare la reazione della fase acuta dopo differenti interventi chirurgici (15). In precisi momenti pre-, intra-, postoperatori sono stati valutati i livelli sierici della proteina reattiva C (CRP), dell'amiloide sierica A (SAA), dell'interleuchina 6 (IL-6) e dell'interleuchina 10 (IL-10).

Valutazione statistica

È seguita a questo punto un'analisi del risultato del confronto dei valori medi nel t-Test (programma statistico "Statgraf" per Windows). È stato assunto un significato statistico per un $p < 0.05$.

Risultati

Dati preoperatori

I dati preoperatori per tutti i 430 pazienti sono riportati nella Tabella II.

I 200 pazienti, sottoposti ad un intervento laparoscopico, avevano un'età media di 62.9 anni (range 42-74), con un valore medio del PSA preoperatorio di 7.9 ng/mL (range 3.6-20.8) ed un Gleason score medio preoperatorio di 5.7 (range 3-7).

I 230 pazienti che invece sono stati sottoposti ad una

TABELLA I - MISURAZIONE DEI DIVERSI MOMENTI OPERATORI*

| | |
|-----------|---|
| T0 | preoperatorio (24 ore prima dell'intervento) |
| T1 | dopo il posizionamento dei Trocar/ dopo il taglio |
| T2 | dopo la fine dell'anastomosi uretro-vescicale |
| T3 | 6 ore dopo l'intervento |
| T4 | 12 ore dopo l'intervento |
| T5 | 24 ore dopo l'intervento |
| T6 | 36 ore dopo l'intervento |
| T7 | 48 ore dopo l'intervento |
| T8 | 72 ore dopo l'intervento |

*(momento del prelievo di sangue)

TABELLA II - CARATTERISTICHE PREOPERATORIE DEI PAZIENTI E DEL TUMORE

| | RRP N = 230 | LRP N = 200 |
|---|------------------------|------------------------|
| Età media (anni) | 64.8 | 62.9 |
| PSA - preop. (ng/mL) | 7.25 | 7.9 |
| Gleason-score medio (biopsia) | 5.3 | 5.7 |
| STADIO CLINICO PREOPERATORIO (%) | | |
| T1a | 3 | 2 |
| T1c | 87 | 82 |
| T2a | 9 | 13 |

TABELLA III - DATI PREOPERATORI

| | RRP N = 23 | LRP N = 200 |
|---|-----------------------|------------------------|
| Tempo operatorio (min) | 125 (60-190) | 180 (120-240) |
| Perdite ematiche (mL in media) | 550 | 200 |
| Trasfusioni | 9% | 3% |
| COMPLICANZE (%) | | |
| Lesione del retto | 0 | 1.5 |
| Linfocele (asintomatico) | 10 | 0 |
| Infezione della ferita | 0.5 | 0 |
| Permanenza del catetere vescicale (giorni) | 7 | 5 |
| Impiego di analgesici nel post-operatorio (mg/Eq di morfina) | 35 | 33 |
| Tempo di degenza ospedaliera (giorni) | 7 | 5 |

prostatectomia retropubica open, avevano un'età media di 64.8 anni (range 57-74) con un valore medio del PSA preoperatorio di 7.25 ng/mL (range 4.4-17.3) ed un Gleason score medio preoperatorio di 5.3 (range 3-7).

Dati perioperatori

Il tempo operatorio medio della prostatectomia laparoscopica è risultato essere di 180 minuti (range 120-240), mentre quello della prostatectomia retropubica di 125 minuti (range 60-190).

Le perdite ematiche intraoperatorie sono state in media di 200 (100-700) e 550 (200-1900) mL rispettivamente nel gruppo laparoscopico e open, con una percentuale di trasfusione del 3% e 9% rispettivamente ($p < 0.05$).

In 3 pazienti, sottoposti ad una prostatectomia laparoscopica, si è verificata intraoperatoriamente una lesio-

ne del retto, senza successive complicanze.

Il tempo di permanenza del catetere vescicale è stato nei pazienti sottoposti ad una prostatectomia laparoscopica in media di 5 giorni (range 3-7) e di 7 giorni (range 4-10 nel gruppo di pazienti sottoposti ad una RRP (Tab. III).

Margini chirurgici positivi

Le prime pubblicazioni, riguardanti un numero esiguo di pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale laparoscopica, rivelavano una maggiore incidenza di margini positivi rispetto a quella presente nei pazienti sottoposti ad una prostatectomia open (2, 3).

Le attuali pubblicazioni, riguardanti un numero maggiore di pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale laparoscopica, hanno invece messo in evidenza che attualmente la percentuale di incidenza di margini chi-

TABELLA IV - ISTOPATOLOGIA

| | RRP N = 230 | LRP N = 200 |
|---|----------------|----------------|
| Gleason score medio (preparato) | 5.7 | 6.4 |
| Stadio patologico (%) | | |
| PT2a | 2 | 2 |
| PT2b | 10 | 10 |
| PT2c | 76 | 80 |
| PT3a | 12 | 8 |
| Linfonodi positivi | 0 | 0 |
| Margini chirurgici positivi (in tumori pT2) | 27 (12%) | 18 (9%) |

rurgici positivi nella tecnica laparoscopica è comparabile con quella della tecnica open (4-7, 10-14).

Nello studio comparativo di Artibani (10) è stato trovato un 24% di margini positivi nel gruppo di pazienti operati a cielo aperto contro un 30% nei pazienti che erano stati operati laparoscopicamente.

Nell'ambito del nostro gruppo-studio sono stati trovati margini chirurgici positivi nel gruppo laparoscopico con tumore T2 in 18 casi (9%), nel gruppo della chirurgia open in 27 casi (12%) (Tab. IV).

Analisi dei parametri della fase acuta

Preanalitica

Abbiamo utilizzato nella valutazione della proteina reattiva C e dell'amiloide sierica A delle provette non stratificate e senza l'aggiunta di additivi.

A tutti i pazienti sono stati fatti prelievi di sangue venoso in 8 precisi momenti preoperatori, intraoperatori e fino a 72 ore dopo l'intervento. Il sangue prelevato è stato subito dopo il prelievo centrifugato per 10 minuti a 4000-5000 giri/minuto ad una temperatura di 4 °C, successivamente ogni provetta sierica è stato suddivisa in 4 parti di 750 o 1000 µL; quindi i campioni sono stati congelati e conservati a temperatura costante di -60 °C, fino all'inizio del test.

Per la conservazione delle provette sieriche sono stati impiegati crio-contenitori (2 mL, -80 °C), posti in un congelatore a -70 °C, all'interno del laboratorio di ricerca della clinica.

Si è cercato attentamente di evitare errori nel trattamento, e conservazione delle provette per la valutazione delle citochine, perché notoriamente questo può causare una notevole perdita della sostanza e così anche una riduzione dell'attività biologica.

Per evitare le perdite di parametri misurabili, ogni

provetta è stata condotta subito dopo il prelievo nel laboratorio di ricerca della clinica, dal momento che le citochine hanno un tempo di emivita molto breve così come anche i loro legami con i recettori cellulari ed anche gli altri componenti sierici della provetta. Le provette sono state congelate in piccole porzioni, poiché il ripetuto scongelamento e congelamento può causare una decomposizione delle molecole. Si è fatto anche attenzione ad evitare una contaminazione endotossica o pirogena. Ugualmente si è rinunciato all'aggiunta di sostanze anticoagulanti come l'eparina, poiché notoriamente queste possono determinare in vitro una emissione di citochine da parte dei leucociti. Immediatamente dopo la scadenza, le provette sono state raffreddate a 4 °C e subito dopo eliminate.

Risultati

In dettaglio, dalla valutazione, emergevano i risultati di seguito elencati.

Proteina Reattiva C (CRP)

Le concentrazioni sieriche della proteina reattiva C erano quasi identiche in entrambi i gruppi pre- ed intra- operatoriamente (momento di misurazione T0, T1 e T2) così come fino alla 12^{ma} ora post-operatoria (momento di misurazione T3, T4). Dalla 24^{ma}, 36^{ma}, 48^{ma} e 72^{ma} ora post-operatoria (momento di misurazione T5, T6, T7 e T8), sono stati trovati nel gruppo di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale open in media dei valori assoluti da 15 a 20% più alti rispetto al gruppo di pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale laparoscopica. Durante tutto il tempo di controllo non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa, o anche solo rilevante, tra la concentrazione sierica della CRP di entrambi i gruppi (Fig. A).

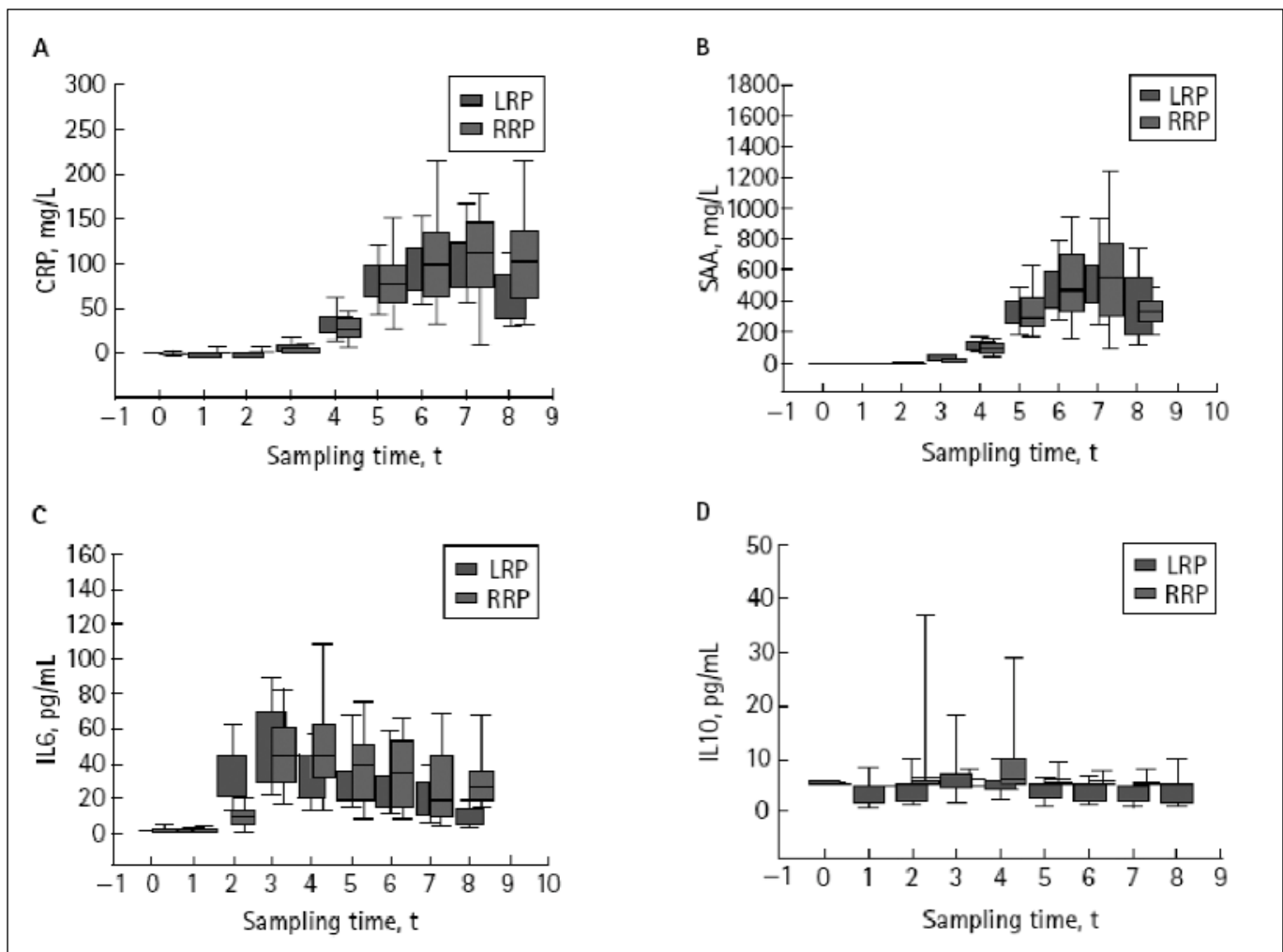


Fig. A, B, C, D - Misurazione dei parametri della reazione sistemica.

Amiloide sierica A (SAA)

Complessivamente è emerso un quasi identico comportamento pre- ed intraoperatorio della concentrazione sierica di SAA nei due gruppi, con la concentrazione sierica di SAA del gruppo laparoscopico più alta, a partire dalla 72^{ma} ora post-operatoria (momento di misurazione T8) in media, del 10-15%, rispetto ai valori assoluti del gruppo di pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale convenzionale (Fig. B).

Interleuchina 6 (IL-6)

Non si è potuto evidenziare in relazione al valore iniziale differenze rilevanti, per quel che concerne le caratteristiche biologiche dell'interleuchina-6, in nessun paziente, fino al posizionamento dei trocar e al taglio cutaneo (momento di misurazione T1). Dal momento di misurazione T2 (alla fine dell'anastomosi vescica-

uretrale), si osservava in entrambi i gruppi un andamento simile della concentrazione sierica dell'interleuchina-6, le cui concentrazioni sieriche, durante l'intero periodo di osservazione, erano paragonabili per entrambi i gruppi. In particolare 24, 36 e 48 ore successive all'intervento, i tassi dell'interleuchina-6 di entrambi i gruppi dopo una prostatovesciculetomia laparoscopica o open erano quasi identici. Soltanto dopo la conclusione dell'anastomosi vescica-uretrale (momento di misurazione T2) e fino a 6 ore dopo l'intervento (momento di misurazione T3) si è trovato, nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale laparoscopica, un aumento dell'interleuchina-6 mentre a partire dalla 12^{ma} ora del post-operatorio e fino alla 72^{ma} ora post-operatoria (momento di misurazione T4, T5, T6, T7 e T8) il gruppo sottoposto ad un intervento open presentava valori più alti, ma statisticamente non rilevanti, rispetto

al gruppo laparoscopico (Fig. C).

Interleuchina 10 (IL-10)

Oltre alla IL-6, è stata misurata anche la citochina IL-10, che rappresenta il più importante modulatore del complemento e che limita la reazione sistemica. Anche per questo parametro non sono state trovate differenze statistiche significative o anche solo rilevanti nel confronto tra i due gruppi. I pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale open o laparoscopica presentavano concentrazioni sieriche dell'IL-10 paragonabili per tutto il periodo di tempo di osservazione. In media il valore assoluto dell'interleuchina-10 era, in modo insignificante, da una parte più alto nei pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale laparoscopica, dall'altra più basso nei pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale open. Si è trovato per l'IL-10, che è l'antagonista dell'IL-6, al momento di misurazione T4, un aumento isolato nei pazienti sottoposti ad una prostatectomia radicale open (Fig. D).

Discussione

La prostatovesiculectomia radicale laparoscopica ha provocato senza dubbio una spinta di innovazioni e di motivazioni, che in fin dei conti ha causato una rinascita delle tecniche laparoscopiche in ambito urologico.

Tuttavia ancora oggi, a più di 15 anni di distanza dal primo intervento eseguito da Schuessler nel 1992, la prostatectomia laparoscopica è al centro di un dibattito tra coloro che la sostengono come gold standard nella terapia chirurgica del carcinoma prostatico e coloro che si ostinano a non accettarla come valida alternativa al tradizionale intervento open.

Anche per questo motivo abbiamo iniziato nel 2003 presso la nostra clinica uno studio al fine di valutare e paragonare queste due tecniche chirurgiche.

I dati perioperatori rappresentati in questo lavoro sono correlati con gli studi già pubblicati.

I tempi operatori erano chiaramente maggiori anche nel nostro gruppo laparoscopico, rispetto alla prostatectomia radicale retropubica open, come era già accaduto anche nei precedenti lavori (1-3, 10-12).

Da questi dati emerge in modo rilevante come sia stata più lunga la permanenza del catetere vescicale nel gruppo "open" (7 giorni per la open, 5 per la laparoscopia) e questo risultato può essere messo in relazione alla migliore visualizzazione delle strutture anatomiche che si ha nel corso di un intervento laparoscopico.

Per quel che concerne gli "outcomes" oncologici, si può constatare che anche noi, come altri gruppi, abbiamo registrato una maggiore percentuale di margini po-

sitivi per tumori T2, con un'incidenza del 9% nel gruppo laparoscopico e del 12% nel gruppo open. Tuttavia i dati ottenuti nei due gruppi sono risultati essere ancora una volta confrontabili e sovrapponibili.

Il punto di partenza di questo lavoro è stata l'idea di definire l'invasività della prostatectomia radicale in rapporto all'andamento intra- e post-operatorio dei mediatori della reazione della fase acuta, per avere la possibilità di paragonare in modo oggettivo le differenti tecniche disponibili per questo tipo di operazione.

L'invasività di un intervento chirurgico è misurabile in relazione alla dimensione della reazione sistemica causata dall'intervento stesso (reazione della fase acuta), che è proporzionale al trauma tissutale. Da ciò ne deriva che il trauma tissutale causato dall'operazione a livello della cute, sottocute e soprattutto del muscolo ha un significato fondamentale. L'entità della manipolazione intracavitaria dell'organo-bersaglio gioca invece un ruolo assolutamente subordinato.

La concentrazione dei mediatori della fase acuta rilasciati in seguito al trauma tissutale causato dall'operazione, è adatta a definire in modo ottimale l'entità della reazione sistemica (15).

Contrariamente agli altri tipi di interventi, che possono anche essere eseguiti laparoscopicamente, per la prostatovesiculectomia radicale è necessario soltanto un piccolo ingresso mediano attraverso la linea alba, senza danno dei tessuti funzionali (per esempio, i muscoli) e senza danno tissutale.

Se si osservano i dati di questo studio, alla base dei mediatori esaminati della reazione della fase acuta post-operatoria, non si trovano differenze significative tra il gruppo dei pazienti sottoposti a prostatovesiculectomia radicale laparoscopica ed open.

Con questo studio non è possibile determinare con certezza che la prostatovesiculectomia radicale laparoscopica sia meno invasiva della tecnica operatoria open. Studi precedenti potevano provare (15), attraverso la valutazione delle concentrazioni sieriche degli stessi parametri, che sono stati misurati in questo studio, significativi vantaggi in relazione all'invasività soprattutto per i grandi interventi, come la nefrectomia, la nefroureterectomia e l'adrenalectomia, tutti interventi che necessitano di un grande accesso chirurgico open, con conseguente trauma e danno tissutale significativi.

Nei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale laparoscopica si osserva già nella fase precoce post-operatoria ed anche durante l'intero periodo di osservazione, una concentrazione sierica della proteina reattiva C, in media più bassa del 30-50%. Una maggiore differenza significativa si rileva più chiaramente nell'andamento della concentrazione sierica dell'interleuchina-6, con valori 4-5 volte più alti nei pazienti sottoposti a nefrectomia radica-

le open. Questo può senza dubbio essere interpretato come espressione di una marcata reazione sistemica dell'organismo di più lunga durata all'ingresso chirurgico open. La fase post-aggressione, che generalmente è poco marcata per i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale open, e il migliore andamento clinico sono espressione di una reazione sistemica minore se paragonata, per esempio, alla nefrectomia per tumore.

Quando la reazione sistemica di un qualsiasi intervento chirurgico non raggiunge un valore-soglia critico, allora non si verifica neppure una fase catabolica post-aggressiva nel post-operatorio.

I vantaggi generalmente associati alla laparoscopia non sono efficaci nella prostatectomia radicale laparoscopica, in confronto alla tecnica convenzionale.

Riassumendo, gli andamenti delle concentrazioni della proteina attiva C, dell'amiloide sierica, dell'interleuchina-6 e dell'interleuchina-10, che, come mediatori e parametri della fase post-aggressiva, presentano differenze statisticamente significative tra la tecnica laparoscopica ed open, non mostrano nessuna differenza tra i due gruppi di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale laparoscopica e open.

Riassunto

Negli ultimi anni la prostatectomia radicale laparoscopica è stata presentata come la migliore alternativa rispetto alla prostatectomia radicale open per la minore invasività.

In riferimento ai parametri, come continenza, potenza e controllo del tumore, che usualmente sono stati utilizzati per la valutazione dei risultati della prostatectomia radicale, i dati ci confermano un leggero vantaggio della tecnica laparoscopica rispetto alla tradizionale tecnica open.

Tuttavia, la finora supposta e postulata minore invasività della prostatectomia radicale laparoscopica non è stata oggettivata sulla base dei parametri misurati nell'ambito di questo studio.

Pertanto il trauma operatorio e la conseguente invasività devono essere valutate come identiche per entrambe le tecniche.

Nessuno dei parametri valutati poteva determinare, anche solo in parte, qualche vantaggio per la prostatovesicuclectomia radicale laparoscopica. Ciò non significa peraltro che la prostatectomia radicale laparoscopica sia invasiva, oppure che il tradizionale accesso della chirurgia open non sia abbastanza invasivo, per causare una significativa reazione sistemica. Ciò non stupisce se si pensa che è necessario un accesso mediano relativamente piccolo, che è non associato né con un esteso trauma del tessuto funzionale, né con un danno tissutale.

Se successivi studi dovessero confermare questi dati preliminari, questo significherebbe eventualmente che la prostatectomia radicale laparoscopica può essere annoverata tra gli interventi per i quali la laparoscopia è possibile, e forse anche sensata, non per la minore invasività ma soprattutto per motivi tecnici e operatori.

Gli Autori dichiarano che la ricerca riportata nel loro lavoro è stata eseguita nel rispetto della Dichiarazione di Helsinki e dei principi internazionali che regolano la ricerca sugli animali.

Indirizzo degli Autori:
Francesco Greco, M.D.
Clinic of Urology, Martin-Luther - University Halle
Ernst-Grube-Str. 40
06120 Halle/ Saale
Germany
francesco.greco@medizin.uni-halle.de

Bibliografia

1. Straub M. New method to improve treatment outcomes for radical prostatectomy. *Urology* 2000; 56: 658-22.
2. Salomon L, Sebe P, De La Taille A et al. Open versus laparoscopic radical prostatectomy: part I. *BJU Int* 2004; 94: 238-433.
3. Salomon L, Sebe P, De La Taille A et al. Open versus laparoscopic radical prostatectomy: Part II. *BJU Int* 2004; 94: 244-504.
4. Guillonnet B, el-Fettouh H, Baumert H et al. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1000 cases a

- Montsouris Institute. *J Urol* 2003; 169: 1261-65.
5. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T et al. Laparoscopic radical prostatectomy- the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006; 49: 113-9.
6. Jurczok A, Zacharias, Wagner S, Hamza A, Fornara P. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU* 99: 1461-66.
7. Touijer K, Guillonnet B. Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. *Eur Urol* 49 Apr (2006): 625-32.
8. Stolzenburg JU, Rabenalt R, Do M et al. Endoscopic extraperi-

- toneal radical prostatectomy (EERP) - oncological and functional results after 700 procedures. J Urol 2005; 174 (4 Pt 1): 1174.
9. Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. J Urol 2000; 163: 1643-9.
 10. Artibani W, Grosso G, Novara G et al. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. Eur Urol 2003; 44 : 401-6.
 11. Guazzoni G, Cestari A, Naspro R et al. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical Prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. Eur Urol 2006; 50: 98-104.
 12. Remzi M, Klinger HC, Tinzl MV et al. Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus retropubic radical prostatectomy. Eur Urol 2005; 48: 83-9.
 13. Galli S, Simonato A, Bozzola A et al. Oncologic outcome and continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy: 3 years' follow-up in a "second generation centre". Eur Urol 2006; 49: 859-65.
 14. Wyler SF, Ruszat R, Straumann U et al. Short-, intermediate-, and long- term quality of life after laparoscopic radical prostatectomy- Does the learning curve of LRP have a negative impact on patients' quality of life? Eur Urol 2007; 51: 1004-14.
 15. Fornara P, Doehn C, Friedrich HJ, Jocham D. Nonrandomized comparison of open flank versus laparoscopic nephrectomy in 249 patients with benign renal disease. Eur Urol 2001; 40: 24-31.

Giunto in redazione il 06.04.2008
Accettato il 20.06.2008