

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Corso di laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di scienze chirurgiche, oncologiche e
gastroenterologiche

Direttore: Ch.mo Prof. Fabio Farinati

Unità Operativa Complessa di Urologia

Direttore: Prof. Fabrizio Dal Moro

TESI DI LAUREA

**Analisi dei risultati peri-operatori, funzionali ed
oncologici in una serie di pazienti sottoposti a
cistectomia radicale robotica con derivazione
intracorporea per neoplasia vescicale**

Relatore: Prof. Giacomo Novara

Laureanda: Elisa Tonet

Anno Accademico 2021-2022

SOMMARIO

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
1. INTRODUZIONE	5
1.1. EPIDEMIOLOGIA.....	5
1.2. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO	6
1.3. ANATOMIA PATOLOGICA.....	7
1.4. CLINICA	9
1.5. DIAGNOSI.....	9
1.5.1. <i>CITOLOGIA URINARIA</i>	10
1.5.2. <i>DIAGNOSTICA PER IMMAGINI</i>	11
1.5.3. <i>DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA</i>	11
1.6. STADIAZIONE	12
1.6.1. <i>IL PARAMETRO T</i>	12
1.6.2. <i>INVASIONE LINFOVASCOLARE</i>	16
1.6.3. <i>STADIAZIONE DEI LINFONODI</i>	16
1.6.4. <i>METASTASI A DISTANZA</i>	17
1.7. GRADING.....	18
1.8. TRATTAMENTO	18
1.8.1. <i>CISTECTOMIA RADICALE</i>	18
1.8.2. <i>INDICAZIONI ALL'INTERVENTO DI CISTECTOMIA RADICALE</i>	19
1.8.3. <i>GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE</i>	20
1.8.4. <i>CISTECTOMIA RADICALE OPEN (ORC)</i>	23
1.8.5. <i>CISTECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA (RARC)</i>	24
1.8.5.1. Selezione dei pazienti.....	24
1.8.5.2. Tecnica operatoria.....	24
1.8.5.3. Confronto tra RARC e ORC dalla letteratura.....	28
1.8.5.4. Derivazione urinaria nella RARC.....	30
1.8.6. <i>LINFOADENECTOMIA PELVICA</i>	35
1.8.7. <i>COMPLICANZE E MORTALITÀ LEGATE ALL'INTERVENTO</i>	37
1.8.8. <i>TRATTAMENTI SISTEMICI PERI-OPERATORI</i>	38
1.8.8.1. Chemioterapia neoadiuvante.....	38
1.8.8.2. Chemioterapia adiuvante.....	39
1.8.9. <i>ALTERNATIVE TERAPEUTICHE</i>	40
1.9. FOLLOW-UP IN MIBC.....	40
2. SCOPO DELLO STUDIO	43
3. MATERIALI E METODI	45
3.1. DATI RACCOLTI.....	45
3.2. ANALISI STATISTICA.....	48
4. RISULTATI	49
4.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO	49
4.2. DATI INTRAOPERATORI	52

4.3. DATI POST-OPERATORI PRECOCI	53
4.4. DATI PATOLOGICI DEL REPERTO OPERATORIO	54
4.5. COMPLICANZE PRECOCI, A 0-30 GIORNI.....	56
4.6. COMPLICANZE TARDIVE, A 31-90 GIORNI.....	59
4.7. COMPLICANZE GLOBALI	60
4.8. FATTORI PREDITTIVI DELLE COMPLICANZE.....	64
4.9. RISULTATI FUNZIONALI	64
4.10. RISULTATI ONCOLOGICI PRECOCI E TERAPIA ADIUVANTE	69
5. DISCUSSIONE	71
7. CONCLUSIONI.....	77
6. BIBLIOGRAFIA	79

RIASSUNTO

PRESUPPOSTI DELLO STUDIO

Il carcinoma vescicale è il nono tumore più comune al mondo. Esso si presenta in un 30% dei casi in forma muscolo invasiva (MIBC, *muscle-invasive bladder cancer*). Il trattamento oncologico di scelta per il tumore vescicale muscolo invasivo localizzato e non muscolo invasivo ad alto rischio è la cistectomia radicale (RC, *radical cystectomy*) associata a linfadenectomia pelvica. Considerati gli alti tassi di morbilità connessi alla RC con tecnica open, numerosi centri nel mondo hanno adottato tecniche mini-invasive, per ridurre le complicanze e migliorare il ricovero del paziente.

SCOPO DELLO STUDIO

Questo lavoro si propone di svolgere una prima analisi dei risultati post-chirurgici, funzionali ed oncologici precoci riportati in tutti i pazienti operati di cistectomia radicale robotica con derivazione urinaria totalmente intracorporea, per causa di neoplasia vescicale, nella clinica urologica di Padova.

MATERIALI E METODI

Lo studio ha incluso una serie consecutiva di pazienti sottoposti a cistectomia radicale robotica (RARC, *robot-assisted radical cystectomy*) con derivazione intracorporea (ICUD, *intracorporeal urinary diversion*) nella clinica urologica di Padova, dall'inizio della sua pratica (aprile 2021) a maggio 2022. Sono stati raccolti e analizzati i dati anamnestici, peri-operatori, patologici e funzionali, acquisiti dalle cartelle cliniche elettroniche e mediante questionari sottoposti ai pazienti ai fini dello studio. Si è svolta un'analisi descrittiva dei risultati a breve termine, in riferimento a morbilità post-operatoria, funzione urinaria ed erettile e risultati oncologici precoci.

RISULTATI

La coorte si componeva di 23 pazienti, di cui il 92% di sesso maschile. L'età mediana all'intervento era di anni 65 [IQR 62-71] e il 70% aveva fumato in passato o fumava ancora. Il BMI mediano era di 25.8 kg/m² [25-29.4], il Charlson Comorbidity Index mediano di 0 [0 - 0]. All'ultima biopsia prima dell'intervento si identificavano 6 cTis di alto grado (HG) (36%), 4 cTaHG (17%), 3 cT1HG (13%) e 10 cT2 (44%), nel 35% dei casi con CIS concomitante. Il 61% dei pazienti aveva eseguito qualche tipo di terapia antitumorale prima di sottoporsi a RARC.

L'intervento ha avuto durata mediana di 360 minuti [330-405], perdite ematiche di 300 ml [200-400], durata mediana dell'ospedalizzazione di 8 giorni [6-14].

Il 65% dei pazienti ha ricevuto derivazione ortotopica continente Ves.Pa. mentre il 35% condotto ileale. Il reperto operatorio aveva margini negativi nel 100% dei casi e il numero mediano di linfonodi asportati è stato 23 [13-28].

Il 61% dei pazienti ha sviluppato complicanze precoci (13% di alto grado), di cui la maggioranza erano infettive (30%), gastrointestinali (23.4%) e genitourinarie (23.4%), e il 13% di loro ha presentato complicanze tardive (4% di alto grado). Non si è evidenziata una relazione statisticamente significativa tra le variabili preoperatorie analizzate o il tipo di derivazione svolta con l'insorgenza di complicanze ($p > 0.05$). Al follow-up analizzato nessun paziente ha recuperato la piena continenza vescicale, sebbene il 46% non utilizzasse pannolini di giorno, e il 15% di notte. La maggioranza dei pazienti lamentava disturbi minzionali di grado lieve-moderato (77%). Il 73% dei pazienti maschi presentava una disfunzione erettile grave. In merito all'outcome oncologico precoce, la sopravvivenza globale e cancro specifica era del 100%, mentre la sopravvivenza libera da malattia del 96% e i tassi di recidiva del 4%.

CONCLUSIONI

I risultati a seguito di RARC con ICUD emersi nella nostra coorte sono apparsi in linea, se non superiori, alla letteratura più autorevole a riguardo. I tassi di complicanze erano inferiori e l'outcome oncologico precoce ha mostrato dati incoraggianti riguardo la radicalità dell'intervento, anche se i risultati potrebbero essere inficiati dai stringenti criteri di selezione dei pazienti alla chirurgia robotica.

ABSTRACT

BACKGROUND

Bladder cancer is the ninth most common cancer in the world. It occurs in a 30% of cases in muscle-invasive form. Radical cystectomy (RC) and pelvic lymph node dissection are the gold standard treatment for localized muscle-invasive (MIBC) and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC). Because of the high morbidity rate associated with open RC, many international centers have adopted minimally invasive surgical techniques, to reduce complications and optimize the recovery.

PURPOSE

This study aims to conduct a first review of the post-operative, functional and early oncologic outcomes reported in the patients undergoing robotic-assisted radical cystectomy (RARC) with totally intracorporeal urinary diversion for bladder cancer, in the urologic clinic of Padua.

MATERIALS AND METHODS

We retrospectively analyzed a cohort of the first 23 patients who underwent robotic radical cystectomy with intracorporeal urinary diversion in the urologic clinic of Padua. The enrolled patients had received indication to RC due to MIBC or high-risk NMIBC, that had failed previous treatments. Anamnestic, peri-operative, pathologic, and functional data were collected from patients' electronic medical charts and through questionnaires that were administered for the purpose of the study. We performed a descriptive analysis of the short-term outcomes, in particular about postoperative morbidity, urinary continence, residual erectile function and early oncologic outcomes.

RESULTS

The study included 23 patients, 92% of whom were male. The median age at surgery was 65 years [IQR 62-71] and 70% of the cohort had smoked in the past or

were still smoking. Median BMI was 25.8 kg/m² [25-29.4], median Charlson Comorbidity Index was 0 [0-0]. 61% of patients had undergone some type of antitumoral treatment before RARC.

The procedure had a median operative time of 360 minutes [330-405], blood loss of 300 ml [200-400], median length of stay of 8 days [6-14]. 65% of patient received orthotopic continent neobladder called "Ves.Pa." and 35% received ileal conduit. The surgical margins were negative in 100% of cases, and the median number of lymph node yield was 23 [13-28].

61% of patients developed early complications (13% were Clavien-Dindo \geq 3), of which the majority were infectious (30%), gastrointestinal (23.4%) and genitourinary (23.4%). 13% of patients developed late complication (4% high-grade). Univariate analysis showed that neither pre-operative variables nor the type of derivation performed correlated with the occurrence of post-operative complications ($p > 0.05$).

In the short follow-up, no patient recovered full bladder continence, although 46% reported not using pads at day-time, and 15% at night-time. The majority of patients complained of mild-to-moderate urinary disorders (77%). 73% of male patients had severe erectile dysfunction. Concerning early oncologic outcome, the overall and cancer-specific survival was 100%, and disease-free survival was 96%, with 4% of recurrence rate.

CONCLUSIONS

The results from our cohort undergoing RARC with ICUD were in agreement or superior to the most significant literature on the topic. Complication rates appeared to be lower and early oncologic outcomes showed promising data concerning the radicality of the surgery, although the results might be affected by the stringent criteria for patients' selection to robotic surgery.

1. INTRODUZIONE

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma uroteliale della vescica (BC, *bladder cancer*) è il nono tumore più comune al mondo considerando entrambi i sessi, con un'incidenza di circa 430.000 nuovi casi all'anno, e si colloca al tredicesimo posto per mortalità annuale per neoplasia. Si evidenzia una maggiore incidenza nell'uomo, in cui si classifica al settimo posto nella classifica mondiale, e al quarto posto negli Stati Uniti (1). Rappresenta il secondo tumore più frequente del tratto genitourinario dopo la neoplasia prostatica. L'incidenza standardizzata per età in Italia (100.000 persone/anno) è di 68.9 negli uomini e di 12.4 nelle donne (2). Nel 2020 erano attese 25.500 nuove diagnosi in Italia (20.500 negli uomini e 5.000 tra le donne, rispettivamente il 10,5% e il 3% di tutti i tumori incidenti), e nel 2021 sono stati stimati 6.100 decessi (3). Il cancro della vescica presenta complessivamente una sopravvivenza del 79% a 5 anni in entrambi i sessi, ma con forte gradiente per età, arrivando al 66% nei pazienti sopra i 75 anni. Il rischio di ricevere una diagnosi di cancro della vescica nel corso della vita è di circa l'1.1% negli uomini e del 0,27% nelle donne (4). Secondo i rapporti dell'OMS, l'incidenza del BC varia significativamente tra le regioni geografiche, tanto che i tassi standardizzati per età sono quasi tre volte maggiori nelle aree più sviluppate rispetto ai paesi con basse risorse (9,5 vs 3,3). I tassi di incidenza più elevati si registrano in Nord America, Europa e Asia occidentale (1). Tale differenza è da ricondurre alla diffusione dell'abitudine al fumo, alla prevalenza dell'obesità, al consumo di alcol e di carne rossa ed infine ai metodi diagnostici disponibili (4). Più di 1,6 milioni di persone convivono con la malattia nel mondo (5). Per entrambi i sessi l'età media alla diagnosi è compresa tra 70 e 84 anni (6). Nella maggior parte dei pazienti, alla diagnosi il tumore è confinato alla mucosa (stadio Ta o CIS) o alla sottomucosa (stadio T1) definendosi *non muscolo invasivo* (NMBIC, *non muscle-invasive bladder cancer*); nel 30% dei casi viene diagnosticato invece un tumore *muscolo invasivo* (MIBC, *muscle-invasive bladder cancer*). Considerando la progressione da NMBIC a MIBC, il carcinoma vescicale invasivo ha una prevalenza generale del 40% (7).

1.2. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il cancro della vescica è una patologia multifattoriale ad eziologia complessa. Sono stati individuati diversi fattori di rischio, ambientali e genetici, che concorrono allo sviluppo della malattia.

Il fumo di sigaretta è il principale fattore di rischio modificabile, che si stima essere associato al 50% dei tumori vescicali negli uomini e al 40% nelle donne (8,9). Il fumo di sigaretta contiene ammine aromatiche e idrocarburi policiclici aromatici, che una volta filtrati dai reni si accumulano in vescica, dove inducono modifiche a carico del DNA delle cellule (10). Il rischio di neoplasia vescicale nei fumatori sembra essere 2-5 volte superiore rispetto a chi non ha mai fumato (11) ed esiste una relazione diretta tra numero di sigarette fumate al giorno e probabilità di sviluppare neoplasia, soprattutto di alto grado (10). All'interruzione dell'esposizione, il rischio di insorgenza di BC si riduce del 60% dopo 25 anni (12), con un declino più significativo nei primi anni dalla cessazione. Ciò suggerisce che gli agenti cancerogeni del fumo di tabacco svolgano un ruolo nelle fasi avanzate della cancerogenesi (8). Inoltre, il fumo sembra associato ad una maggiore incidenza di complicanze di alto grado (III-IV secondo Clavien-Dindo) dopo cistectomia radicale (13).

L'esposizione lavorativa ad ammine aromatiche (come 4-aminobifenile e 2-naftilamina) e idrocarburi policiclici aromatici ha dimostrato avere un rischio attribuibile del 10% per BC. Essa prevale negli uomini, in particolare impiegati nel settore della lavorazione di gomme, materie plastiche, vernici e metalli (14). In questa categoria, il tumore della vescica si presenta in genere con un tempo di latenza superiore a 30 anni (12).

Il BC di istotipo squamoso sembra correlare con cistiti croniche secondarie a catetere a dimora o a calcolosi, in cui l'infiammazione cronica e le infezioni urinarie ricorrenti svolgono un ruolo nella patogenesi neoplastica (15). Un ulteriore fattore di rischio per il carcinoma squamoso della vescica è la schistosomiasi, una parassitosi causata *Schistosoma haematobium* (11). La schistosomiasi è endemica in Nord Africa e in Asia Orientale, dove si rende causa del 10% delle neoplasie vescicali; in Egitto, dove è molto diffusa, il 70% dei tumori vescicali correla con

essa (8),(16). Infine, si è osservato che anche l'infezione da sierotipi di Papillomavirus high-risk possa avere un ruolo nella patogenesi di BC (15).

Tra i fattori di rischio iatrogeni si identificano le radiazioni ionizzanti e alcuni farmaci, come la ciclofosfamide ed il pioglitazone (11). L'esposizione a radiazioni ionizzanti, sia ad uso medico, come nella brachiterapia per il carcinoma della prostata o del colon-retto, sia incidentale, per incidenti nucleari, associa con un maggior rischio di incidenza di BC rispetto alla popolazione generale (17,18). Ciò deriva dall'azione dannosa diretta delle radiazioni sulla doppia elica del DNA, ma anche dai radicali liberi dell'ossigeno che si vengono a creare (8). Per quanto riguarda l'antidiabetico pioglitazone, non è ancora stata univocamente definita la sua concausalità nei confronti di BC, che secondo una recente metanalisi sembra non sussistere, avendo evidenziato un RR di 1.13 con IC 95% (0.96-1.33). Tuttavia è opportuno ponderare l'inizio di una terapia con pioglitazone in pazienti diabetici con storia di pregresso BC (19).

La sindrome di Lynch, correlata a neoplasia del colon-retto a trasmissione autosomica dominante e dovuta a mutazioni a carico del sistema di riparazione (*mismatch repair*) del DNA delle cellule, è associata a un aumento dell'incidenza di neoplasie dell'endometrio, dell'ovaio ed anche della vescica urinaria, oltre che di numerosi altri organi (20).

Stile di vita e abitudini alimentari hanno mostrato una correlazione con il tumore vescicale: obesità, familiarità, dieta ricca di carne rossa e alcolici aumentano il rischio di BC, anche se con bassa forza di associazione (8). Al contrario flavonoidi, vitamine A, D, E, folati, selenio e la dieta mediterranea in generale (consumo di verdura, grassi polinsaturi e moderato consumo proteico) sono un fattore protettivo (21). Non esistono ad oggi markers genetici impiegabili in ambito clinico per la ricerca tumorale, tuttavia il campo di ricerca è promettente (22).

1.3. ANATOMIA PATOLOGICA

La parete vescicale si compone, dall'interno verso l'esterno, di tonaca mucosa, muscolare, avventizia e sierosa (23). L'urotelio si costituisce di cellule epiteliali di

tipo transizionale, poggianti su una membrana basale formata da matrice extracellulare (24). Al di sotto della membrana basale si trova la lamina propria, costituita da tessuto connettivo lasso in cui si dispongono fibre muscolari sparse, definite *muscularis mucosae*. Più in profondità si trova lo strato muscolare, composto da tre strati sovrapposti che nel loro insieme compongono il muscolo detrusore della vescica (23).

I principali istotipi tumorali della vescica urinaria secondo la classificazione WHO 2016 sono:

- **Carcinoma uroteliale a cellule transizionali:** anche chiamato “carcinoma uroteliale”, rappresenta il 90% delle neoplasie vescicali nei paesi industrializzati (25). Si presenta tipicamente come una lesione papillare esofitica, o in rari casi in forma sessile e ulcerata. Può avere una differenziazione unicamente uroteliale o presentare diverse varianti istologiche al suo interno, come le forme “nested”, microcistiche, plasmocitoidi, che andrebbero riportate nel referto anatomico-patologico con relativa percentuale di composizione (24). Tale varietà istologica non è rara, e si osserva fino nel 33% dei carcinomi della vescica (26).
- **Carcinomi non uroteliali:**
 - **Carcinoma squamoso:** rappresenta il 5% dei tumori vescicali negli Stati Uniti, correlando con infiammazione cronica, calcolosi urinaria o cateteri a dimora. Ha elevata prevalenza nei paesi con endemicità per la schistosomiasi (8,24). Nei processi infiammatori cronici aumenta la produzione di nitrati e nitrosammine, che inducono un aumento della proliferazione cellulare, con maggior possibilità di mutazioni genetiche (27).
 - **Adenocarcinoma:** 0.5-2% dei tumori della vescica (25). Correla con cistiti ricorrenti o metaplasia dell’urotelio. Può disporsi sul pavimento o, se derivante dell’uraco (“carcinoma uracale”), sulla cupola vescicale; generalmente si tratta di tumori localizzati trattati chirurgicamente con cistectomia parziale (24). Il trattamento ottimale prevede la resezione in blocco di cupola vescicale, legamento uracale e ombelico (28). Importante studiare il paziente per verificare che non si tratti di un secondarismo da altra sede.

- Altre forme rare, come il carcinoma indifferenziato (<2%), i carcinoidi, il carcino-sarcoma e altri;
- Può esservi un'invasione da parte di tumori primitivi di organi adiacenti (prostata, cervice, retto) o metastasi secondarie da melanoma, linfoma, tumore gastrico, della mammella, renale, polmonare ed epatico (in ordine di incidenza) (24).

1.4. CLINICA

L'ematuria è il principale sintomo di presentazione del carcinoma vescicale, che si manifesta nel 90% dei pazienti (24). Può essere microscopica o macroscopica, intermittente o costante; in caso di macroematuria, la prevalenza di BC è del 20%, mentre la microematuria è associata a BC solo nell'1,3% dei pazienti (28). Non vi è correlazione tra grado di ematuria e stadio o dimensione tumorale. Una piccola percentuale dei tumori della vescica comporta sintomi di irritabilità vescicale, come urgenza e disuria (24); in particolare, i sintomi irritativi in fase di svuotamento sembrano essere più frequenti in relazione a CIS (29). Se il tumore si trova in prossimità del collo vescicale o dell'uretra, possono presentarsi sintomi ostruttivi (28). Nei quadri avanzati possono comparire perdita di peso, dolore alle ossa per metastasi scheletriche, dolore ai fianchi o ostruzione ureterale per metastasi retroperitoneali (24),(27).

1.5. DIAGNOSI

La valutazione iniziale del paziente con sospetta neoplasia vescicale si fonda sull'esame delle urine standard, citologie urinarie, cistoscopia ed imaging del tratto urinario superiore, preferibilmente mediante tomografia computerizzata con fasi urografiche (Uro-TC) (28).

Figura I: schema per l'inquadramento diagnostico della neoplasia vescicale (30).



1.5.1. CITOLOGIA URINARIA

Si esegue su tre campioni di urine spontanee o su lavaggi vescicali, e va a ricercare le cellule neoplastiche esfoliate dal tumore (12). È un esame economico e non invasivo, condotto su pazienti con storia positiva per BC, microematuria o sintomi del basso apparato urinario, oltre che per lo screening dei soggetti ad elevato rischio, come i lavoratori esposti a cancerogeni professionali (31). Tale esame presenta elevata sensibilità per i tumori HG/G3 (84%) e per CIS, ma bassa per quelli LG/G1 (16%), e specificità dell'86-100% in entrambi (32). Per questo una citologia negativa non esclude la presenza di BC. Visti tali limiti, si è cercato di identificare dei marcatori urinari di malattia. L'FDA ha approvato l'utilizzo di NMP22 (ELISA), NMP22 BladderChek e UroVysion per la diagnosi e per la sorveglianza di BC, mentre U-Cyt+, BTA-TRAK e BTA-STAT solo per la sorveglianza dopo diagnosi (33). Tali markers aumentano la sensibilità per i tumori LG, ma visti gli alti tassi di falsi positivi il loro impiego non consente di eliminare la citologia, che rimane l'esame cardine (31),(33). I risultati della citologia vengono interpretati secondo la classificazione di Parigi del 2016, che delinea le azioni conseguenti da svolgere (34).

Tabella I: Classificazione di Parigi per interpretazione della citologia urinaria, Barkan et al. (34)

Categorie diagnostiche sec. la Classificazione di Parigi per la citologia urinaria	
1	Non diagnostico/insoddisfacente
2	Negativo per carcinoma uroteliale di alto grado (NHGUC-negativo)
3	Cellule uroteliali atipiche (AUC)
4	Sospetto per carcinoma uroteliale di alto grado (SHGUC-sospetto)
5	Carcinoma uroteliale di alto grado (HGUC)
6	Neoplasia uroteliale di basso grado (LGUN)
7	Altro: lesioni miscellanee e altre malignità primitiva o secondaria

1.5.2. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

L'ecografia reno-vescicale costituisce l'esame imaging di primo livello nel sospetto clinico di patologia vescicale, visto il basso costo, la facilità di impiego e la sensibilità globale dell'80-95%, oltre che l'elevata specificità e l'assenza di radiazioni. Ha però dei limiti, ossia la difficoltà nel visualizzare lesioni vescicali piatte (CIS) e ad indagare l'alta via escretrice, oltre che essere operatore-dipendente (30). In caso di reperto ecografico positivo per lesioni aggettanti in vescica e/o il riscontro di atipie cellulari alla citologia urinaria, si procede all'imaging di secondo livello attraverso Uro-TC (tomografia computerizzata con scansioni in fase urografica) (35) e Uro-RM. Quest'ultima in passato veniva impiegata solo nei pazienti allergici al mdc, ma ad oggi sta acquisendo maggior interesse grazie alla possibilità di inquadrare il tumore primario attraverso VI-RADS score (36).

Rx torace, RMN addome, scintigrafia ossea ed altri esami ematochimici sono utilizzati nella stadiazione clinica di BC (24).

1.5.3. DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA

L'uretrocistoscopia rimane l'esame diagnostico *gold standard*. Essa permette una visualizzazione diretta delle pareti interne vescicali, e al contempo la resezione di eventuali masse ivi presenti, completa con intento curativo, o parziale a scopo bioptico (TURB; trans-urethral resection of bladder). L'uretrocistoscopia può avere dunque finalità diagnostica, stadiativa o terapeutica.

Questo esame è indicato quando l'ecografia mostra lesioni vegetanti, o la citologia urinaria presenta delle atipie (30). Tuttavia, a fronte della grande sensibilità e specificità, la procedura presenta maggiore invasività per il paziente (29). L'impiego di hexaminolevulinato con la fluorescenza a luce blu ha notevolmente implementato il potere diagnostico della cistoscopia rispetto alla luce bianca usata tradizionalmente (37).

1.6. STADIAZIONE

1.6.1. IL PARAMETRO T

In considerazione della netta differenza in termini prognostici e terapeutici, la stadiazione TNM 2017 (VIII edizione, dell'American Joint Committee on Cancer) della neoplasia vescicale si propone in prima istanza di creare una distinzione tra neoplasia *non muscolo-invasiva* (NMIBC, in cui la malattia rimane confinata all'epitelio transizionale: Ta, T1 e Tis), e neoplasie con invasione della tonaca muscolare e superamento della stessa (MIBC, stadi T2-T4 secondo TNM) (38). L'esame cardine per la stadiazione e la gradazione del parametro T della neoplasia vescicale è la resezione vescicale transuretrale (TURB).

Tabella II: classificazione TNM 2017 del carcinoma della vescica urinaria secondo l'American Joint Committee on Cancer (8a edizione) (39).

T – Tumore primitivo			
TX	Tumore primitivo non valutabile		
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo		
Ta	Carcinoma papillare non invasivo	Tumore vescicale non muscolo invasivo (NMIBC)	
Tis	Carcinoma in situ, lesione piatta		
T1	Tumore che si estende al connettivo subepiteliale		
T2	Tumore che invade il muscolo		Tumore vescicale muscolo invasivo (MIBC)
	T2a	Invasione superficiale (metà interna)	
	T2b	Invasione profonda (metà esterna)	
T3	Tumore invade i tessuti perivescicali		
	T3a	Invasione microscopica	
	T3b	Invasione macroscopica	
T4	Tumore che invade una struttura fra: stroma prostatico, vescichette seminali, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale		
	T4a	Invasione di: prostata, vescichette seminali, utero, vagina	
	T4b	Invasione della parete pelvica o addominale	
N – Linfonodi regionali			
NX	Linfonodi loco-regionali non valutabili		
N0	Nessuna evidenza di metastasi linfonodali regionali		
N1	Metastasi ad un singolo linfonodo pelvico (ipogastrico, otturatorio, iliaco esterno, presacrale)		
N2	Metastasi a multipli linfonodi pelvici (ipogastrici, otturatori, iliaci esterni, presacrali)		
N3	Metastasi ai linfonodi iliaci comuni.		
M – Metastasi a distanza			
M0	Nessuna evidenza di metastasi a distanza		
M1	Metastasi a distanza		
	M1a	Ai linfonodi non regionali	
	M1b	Altre metastasi a distanza	

Lo stadio **pT2** definisce un tumore che ha invaso la *muscularis propria*. Si sottoclassifica in pT2a, che invade la metà superficiale della tonaca muscolare, e pT2b, nella metà profonda, utilizzando come cut-off il centro della *muscularis propria*. L'utilità clinica di tale suddivisione è stata a lungo dibattuta (38) e numerosi studi concordavano su una mancanza di differenza statisticamente significativa in termini di outcome oncologico tra neoplasie pT2a e pT2b; tuttavia tali studi erano monocentrici, e limitati dalla ridotta numerosità campionaria.

Uno studio multicentrico del 2010 di Tilki e colleghi ha considerato invece 565 pazienti provenienti da 6 diverse istituzioni, con malattia pT2a e pT2b senza

coinvolgimento linfonodale, dimostrando l'esistenza di una differenza prognostica significativa tra i due sottogruppi: la sopravvivenza cancro specifica a 5 anni nei pazienti pT2a era del 78%, contro il 65% dei pazienti pT2b ($p=0.001$) (40).

Una neoplasia si definisce **pT3** quando invade i tessuti molli perivescicali, superando la tonaca muscolare. A sua volta si suddivide in pT3a (invasione microscopica dei tessuti molli perivescicali) e pT3b (invasione macroscopica). Nonostante fossero numerosi gli studi monocentrici a dubitare dell'utilità clinica e prognostica di tale suddivisione, un'analisi multicentrica del 2010 ha evidenziato che è vero che non sussiste una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza priva da recidiva e cancro-specifica a 5 anni tra il totale delle neoplasie pT3a e pT3b, tuttavia essa esiste se si restringe l'analisi ai tumori pN0. Infatti pT3a aveva una sopravvivenza cancro-specifica a 5 anni del 64%, contro il 55% di pT3b (40).

Determinare l'estensione extravescicale non è semplice, dal momento che i fasci muscolari detrusoriali si dispongono irregolarmente tra gli adipociti, generando una maldefinizione del confine tra tonaca muscolare e tessuti molli perivescicali (38). Un articolo ha evidenziato che, per quanto sia usanza diffusa considerare come cut-off la linea immaginaria irregolare disposta tra i fasci muscolari adiacenti (41), si potrebbe utilizzare come parametro più oggettivo la misura dello spessore di malattia invasiva dalla base della muscularis propria. Uno studio su pazienti cistectomizzati con neoplasia pT3N0 mostrava miglior tasso di sopravvivenza cancro-specifica in coloro che presentavano invasione tumorale $< 4,5$ mm dalla base della muscularis propria rispetto a chi aveva invasione $\geq 4,5$ mm (53 vs 40%) (42).

Nello stadio **pT4** il tumore si estende a livello extravescicale ed invade gli organi adiacenti (43). Si suddivide in pT4a (invasione diretta di stroma prostatico e/o vescichette seminali nell'uomo, utero e/o vagina nella donna) e pT4b (invasione diretta della parete pelvica e/o della parete addominale) (38). Un lavoro di Tilki e colleghi ha studiato l'outcome di sopravvivenza in una coorte di 584 pazienti pT4, di cui l'85.2% aveva cancro pT4a. Si evidenziò che sesso femminile, stadio pT4b, margini di resezione positivi, LVI e N+ correlavano con maggior rischio di ricorrenza e mortalità cancro-specifica (ogni $p<0.05$). In particolare, lo stadio pT4a

mostrava un vantaggio in termini di sopravvivenza cancro-specifica rispetto a pT4b ($p=0.02$) (44).

Invasione della prostata: può verificarsi in tre modalità: intrauretrale, extravescicale o per invasione del collo vescicale. La diffusione del carcinoma uroteliale attraverso l'uretra con successiva invasione dello stroma prostatico non è considerata invasione diretta della prostata; l'invasione extravescicale e del collo vescicale nella prostata si verificano meno frequentemente rispetto alla diffusione intrauretrale. L'incidenza riportata di coinvolgimento diretto della prostata da parte del cancro della vescica urinaria è del 7-38% dei pazienti maschi sottoposti a cistoprostatectomia (45),(46). La distinzione tra invasione dello stroma prostatico da parte di un tumore uretrale (pT2) o da parte di un tumore della vescica urinaria (pT4a) è significativa, vista la prognosi sensibilmente peggiore nel secondo caso (45).

Invasione delle vescichette seminali: rientra nella classificazione pT4a. Tuttavia è associata a prognosi più infausta rispetto all'invasione tumorale dello stroma prostatico (47). Infatti la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con invasione delle vescicole seminali è del 10%, comparabile a quella dei tumori pT4b (7%), mentre nei pazienti con invasione stromale prostatica è del 38% (47).

Invasione del tratto ginecologico: l'invasione di utero o vagina si classifica come stadio pT4a. In confronto al coinvolgimento prostatico, l'invasione diretta di utero e vagina (ovvero senza coinvolgimento dell'uretra) è rara e si verifica in circa il 3-6% delle donne sottoposte a cistectomia radicale (48). Oltre che per invasione diretta, il tratto ginecologico femminile può essere coinvolto da BC per diffusione pagetoide o metastatica, che sebbene non sia considerata come stadio pT4a, è associata a cattiva prognosi (49).

Invasione della parete pelvica o della parete addominale: stadio pT4b. È un reperto raro alla cistectomia radicale, rappresentando solo il 14% dei tumori pT4 e il 2% di tutti i tumori resecati, dal momento che la maggior parte di questi pazienti non sono candidati alla chirurgia (44). Uno studio ha evidenziato che la mortalità

specifica per cancro vescicale a 5 anni aumenta drasticamente all'aumentare del parametro T, dove per pT3, pT4a e pT4b è rispettivamente del 54, 58 e 82% (50).

1.6.2. INVASIONE LINFOVASCOLARE

L'invasione linfovaskolare (LVI) indica la presenza di cellule tumorali all'interno di un vaso linfatico o sanguigno; non è una componente formale dell'ottava edizione dell'AJCC Staging Manual, ma è stata associata ad un peggior outcome nel MIBC (51). Uno studio di Lotan e colleghi ha dimostrato che la presenza di LVI in pazienti pN0 sia un fattore predittivo indipendente di ricorrenza ($p=0.0003$) e sopravvivenza generale ($p=0.0002$) e malattia specifico ($p=.0012$) (52). Tale osservazione è stata validata in seguito da un importante studio multicentrico, che ha osservato, in una casistica di 4257 pazienti, come LVI correlasse con l'avanzare dello stadio tumorale, oltre che con un peggior outcome in pazienti pN0 sottoposti a cistectomia radicale; per questo suggeriva l'incorporazione del parametro LVI nei futuri sistemi di stadiazione del cancro vescicale, dal momento che potrebbe guidare l'indicazione a terapia sistemica perioperatoria (53).

Identificare tale invasione però non è semplice, a causa della propensione del carcinoma uroteliale a mostrare artefatti da retrazione stromale. L'utilizzo dell'istochimica e dell'immunoistochimica (come anticorpi contro CD31, CD34 e podoplanina) può aiutare a tal fine (54). Inoltre, la sensibilità della TURB nell'identificazione di LVI può essere limitata dalle ridotte dimensioni del campione, con tassi di sensibilità che vanno dal 18 al 79%. Trovare LVI alla TURB è predittivo di trovare LVI alla cistectomia radicale, con tassi di specificità tra il 62 ed il 90% (55).

1.6.3. STADIAZIONE DEI LINFONODI

Nell'AJCC Staging Manual 8a edizione, la stadiazione dei linfonodi regionali classifica così il parametro N:

- Nx: i linfonodi non possono essere valutati;
- N0: nessuna metastasi linfonodale;
- N1: metastasi linfonodale regionale singola nella pelvi;
- N2: metastasi linfonodali regionali multiple nella pelvi;

- N3: metastasi linfonodali (singola o multiple) ai linfonodi iliaci comuni (43).

I linfonodi regionali comprendono i linfonodi perivescicali, otturatorii, iliaci (interni ed esterni), sacrali (promontorio sacrale e laterali). L'inclusione dei linfonodi perivescicali nella definizione di "linfonodi regionali" è l'unico cambiamento della stadiazione AJCC 2017 rispetto all'edizione precedente. Sebbene non faccia parte del sistema di stadiazione formale, l'8a edizione dell'AJCC raccomanda inoltre di segnalare la eventuale presenza di estensione extranodale, nonché il numero totale di linfonodi prelevati (38). L'estensione extranodale è associata infatti a una ridotta sopravvivenza malattia-specifica e sopravvivenza libera da recidive (56). Dalla 7a edizione è cambiato inoltre il sistema di classificazione del parametro N, passando dalla valutazione della dimensione dei linfonodi positivi (6a edizione) alla considerazione del loro numero e localizzazione, considerati parametri più indicativi della prognosi (43)

Attualmente non esistono criteri concordi riguardo al numero minimo di linfonodi da prelevare durante la linfadenectomia pelvica (PLND), e il numero varia in base alla procedura chirurgica eseguita (ad esempio resezione *en bloc* dei linfonodi insieme alla vescica urinaria *versus* linfadenectomia pelvica separata) (57), anche se numerosi studi non randomizzati concordano sul fatto che asportare un maggior numero di linfonodi correli con una migliore prognosi, anche nella malattia pN0 (58). A tal proposito, l'unico studio randomizzato disponibile in letteratura, condotto da Gschwend et al., mise in evidenza che l'esecuzione di una PLND estesa aumenti la detezione di coinvolgimento linfonodale, rilevando pN+ nell'11% di pazienti che era stato classificato come cN0, incluso un 2% classificato pN0 alla PLND limitata (59).

1.6.4. METASTASI A DISTANZA

L'8a edizione AJCC classifica le metastasi a distanza in M1a ed M1b, dove M1a indica il coinvolgimento dei linfonodi non regionali, mentre le metastasi viscerali sono considerate M1b. La prognosi varia significativamente tra i due gruppi (43). Per la stadiazione delle metastasi si impiegano tecniche di imaging quali Rx torace, TAC e RMN addome, scintigrafia ossea, PET-TC con 18-FDG e TC encefalo (30).

1.7. GRADING

La scala di gradazione WHO del 1973 per il tumore della vescica riconosceva tre gradi di neoplasia: G1, G2 e G3. L'aggiornamento del 2004 ha portato all'eliminazione di G2 ed alla creazione di una nuova categoria, il PNLMP (neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno) che ha raccolto una parte dei tumori G1; gli altri si suddividono tra carcinomi papillari non invasivi di basso grado (LG) e carcinomi invasivi di alto grado (HG). Questo sistema è stato mantenuto nella classificazione del 2016 (60). Tuttavia una revisione sistematica ha evidenziato che la classificazione 2004/2016 non supera quella del 1973 in termini di previsione di recidiva e progressione (61), per cui alcuni patologi le applicano ancora entrambe (60). Tutte le neoplasie vescicali muscolo-invasive sono carcinomi di alto grado (HG), pertanto la gradazione di un tumore invasivo non fornisce informazioni prognostiche (62).

Figura 2: comparazione del grading per la neoplasia vescicale, secondo la classificazione WHO 1973 e WHO 2004/2016 (63).

Grado 1		Grado 2		Grado 3	WHO 1973
PUNLMP	Low-grade (LG)		High grade (HG)		WHO 2004
G1/PUNLMP	G1/LG	G2/LG	G2/HG	G3/HG	WHO 1973+2004

1.8. TRATTAMENTO

1.8.1. CISTECTOMIA RADICALE

La cistectomia radicale (RC, *radical cystectomy*) associata a linfadenectomia pelvica bilaterale (PLND, *pelvic lymph node dissection*) e derivazione urinaria (UD, *urinary diversion*) costituisce il trattamento di scelta nel carcinoma vescicale muscolo-invasivo localizzato e non muscolo-invasivo ad alto rischio (64). Nella RC viene asportata la vescica insieme alle porzioni terminali degli ureteri, i linfonodi regionali e il tessuto perivescicale. Nell'uomo si rimuovono inoltre la prostata e le vescichette seminali, mentre nella donna viene prelevata la parete anteriore della vagina, l'utero e le ovaie (65),(66). Nei casi in cui sia clinicamente

ed oncologicamente indicato (paziente giovane, interessato alla preservazione della funzione sessuale, malattia cT2, lontano dal collo vescicale, prostata e uretra prostatica nel maschio; lontano da collo vescicale, trigono o parete posteriore nella femmina) si può tentare un approccio nerve-sparing. Durante il tempo demolitivo è importante eseguire un esame istologico estemporaneo di una trancia ureterale e, nel caso di un programma di derivazione ortotopica, dell'uretra (37).

La prima RC venne eseguita nel 1887 da Bardenheuer, in un paziente che presentava una neoplasia invasiva della vescica. L'intervento ebbe successo, ma il paziente morì di sepsi per la mancata creazione di una derivazione urinaria (64). Essa risulta infatti essere parte fondamentale dell'intervento, oltre che la più complessa sotto il punto di vista tecnico (67).

L'intervento completo di cistectomia radicale fu descritto per la prima volta 60 anni più tardi, nel 1949, da Marshall e Whitmore. In tale relazione si faceva riferimento agli importanti tassi di morbidità associati all'intervento (68). Con il progredire delle tecniche chirurgiche mini-invasive, nel 1993 si giunse all'esecuzione della prima RC laparoscopica, e poi nel 2003 Mani Menon, chirurgo americano di origini indiane, attuò la prima RC con tecnica robotica (64).

Tutte e tre le tecniche (classica "a cielo aperto", laparoscopica e robotica) sono ad oggi impiegate (69), e nonostante la cistectomia radicale open rimanga lo standard di cura, si sta assistendo ad una sempre più significativa diffusione della tecnica robotica in tutto il mondo (70). Basti pensare che dal 2004, in cui lo 0.6% delle RC negli Stati Uniti veniva eseguito con chirurgia robotica, già nel 2010 questa tecnica aveva raggiunto una prevalenza del 12.8% (71).

1.8.2. INDICAZIONI ALL'INTERVENTO DI CISTECTOMIA RADICALE

La cistectomia radicale associata a linfadenectomia pelvica e derivazione urinaria è il trattamento d'elezione nei pazienti con MIBC T2-T4a, N0-Nx, M0, oltre che nei NMIBC ad elevato rischio di progressione, come i T1HG con carcinoma in situ concomitante, T1HG multipli, di grandi dimensioni, recidivanti, con istologia anomala, presenza di LVI e neoplasie BCG-refrattarie (12),(72). Le linee guida EAU per MIBC prevedono inoltre l'indicazione a cistectomia radicale di salvataggio in quei pazienti che si sono sottoposti senza successo a terapie conservative. Infine, può essere eseguita a trattamento di patologie benigne, come

la cistite interstiziale, la sindrome della vescica dolorosa, la vescica neurogena, la cistite emorragica, la cistite attinica, l'endometriosi o le fistole genitourinarie (73). Nei pazienti in cui indicata, la RC è idealmente preceduta da chemioterapia neoadiuvante (NAC, *neoadjuvant chemotherapy*); quest'ultima dovrebbe essere intrapresa entro 8 settimane dalla diagnosi di MIBC, e al termine della NAC, la RC dovrebbe essere eseguita entro 10-12 settimane dall'ultimo ciclo (37). Se invece si procede direttamente a RC, è opportuno che essa sia svolta entro 3 mesi dalla diagnosi, per evitare un aumento della mortalità globale e malattia-specifica (74).

1.8.3. GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE

Il paziente che si sottopone a RC deve prima eseguire una valutazione clinica al fine di inquadrarne lo stato di salute generale. Per far questo uno degli score più utilizzati è il Charlson Comorbidity Index (CCI), che sembra essere un fattore prognostico di mortalità peri-operatoria complessiva e malattia-specifica nel tumore vescicale (75). Aggiustando il CCI per età (AA-CCI, *Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index*) (Tabella III), si ottiene un indice che correla sia con la mortalità specifica per malattia, sia con la mortalità generale per tutte le cause (12)(76). L'AA-CCI rappresenta lo score di comorbidità più impiegato nei pazienti oncologici per stimare la sopravvivenza a 10 anni. Mayr *et al.* hanno evidenziato come l'età costituisca il rischio più alto di mortalità per altre cause, mentre lo stadio del tumore primario sia il più forte predittore di mortalità cancro-specifica (76).

Tabella III: *Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index*. Adattata da Koppie (77).

Punteggio	Età e patologie
1	50-60 anni Infarto miocardico Scompenso cardiaco congestizio Insuff. vascolare arteriosa periferica Malattia cerebrovascolare Demenza Malattia polmonare cronica Patologia del tessuto connettivo Ulcera peptica Malattia epatica lieve Diabete senza danno d'organo
2	61-70 anni Emiplegia Malattia renale moderata/severa Diabete con danno d'organo

	Neoplasia senza metastasi Leucemia/Linfoma
3	71-80 anni Malattia epatica moderata/severa
4	81-90 anni
5	>90 anni
6	Tumore solido metastatico AIDS

Nel paziente oncologico è importante anche valutare il livello di attività residua nella vita quotidiana, e lo si fa mediante score ECOG Performance Status (*Eastern Cooperative Oncology Group*) e Karnofsky Index (78). Tali indicatori sono utili nella scelta dell'opportuno iter terapeutico da seguire (12).

Come per ogni intervento chirurgico, è fondamentale valutare il rischio anestesilogico preoperatorio del paziente che si sottopone a RC: per fare questo si impiega lo score *ASA*. In particolare in BC, il riscontro di un punteggio $ASA \geq 3$ sembra associare ad un maggior tasso di complicanze a 90 giorni (79).

Tabella IV: *ASA score secondo l'American Society of Anesthesiology (80).*

ASA	
1	No organic pathology, or patients in whom the pathological process is localised and does not cause any systemic disturbance or abnormality.
2	A moderate but definite systemic disturbance caused either by the condition that is to be treated or surgical intervention, or which is caused by other existing pathological processes.
3	Severe systemic disturbance from any cause or causes. It is not possible to state an absolute measure of severity, as this is a matter of clinical judgment.
4	Extreme systemic disorders that have already become an imminent threat to life, regardless of the type of treatment. Because of their duration or nature, there has already been damage to the organism that is irreversible.
5	Moribund patients not expected to survive 24 hours, with or without surgery.

Collins et al. nel 2016 hanno evidenziato come, i protocolli di gestione del ricovero post-chirurgico (*ERP, enhanced recovery programme*), anche conosciuti come *ERAS (enhanced recovery after surgery)* o "*fast track*", ideati negli anni '90 per la chirurgia colon-rettale, siano applicabili con beneficio anche alla cistectomia radicale, avendo un impatto positivo sul percorso di cura del paziente (81).

L'applicazione dei protocolli inizia fin dalla fase di *counselling* del paziente: un'adeguata istruzione da parte del medico in merito all'intervento, la degenza e la derivazione urinaria aumenta la *compliance* del paziente e migliora il ricovero (82). È importante intervenire su eventuali condizioni di malnutrizione, per ridurre i tassi

di mortalità e complicanze postchirurgiche, anche se la nutrizione parenterale totale dopo RC non è raccomandata (81). In passato si consigliava il digiuno dalla sera precedente, ma da qualche anno le linee guida della Società Europea di Anestesiologia affermano che sia sufficiente mantenere il digiuno da cibi solidi per 6 ore prima dell'intervento e da liquidi per 2 ore (83). Studi recenti hanno inoltre osservato che somministrare un carico di carboidrati 2 ore prima dell'anestesia abbia effetti benefici, come riduzione della resistenza insulinica, della sete, dell'ansia e della risposta infiammatoria (84),(82). La preparazione intestinale non è necessaria se non vi è un coinvolgimento del colon, dunque in tutti quei casi in cui si utilizza l'ileo per la derivazione urinaria (85).

È opportuno incentivare l'attività fisica e sospendere l'uso di tabacco: una metanalisi ha evidenziato come il fumo pre-operatorio correli con un aumento della morbilità, complicanze di ferita, infezioni e ricovero in terapia intensiva (86). In particolare lo *status* di fumatore prima della RC è associato ad un aumento del rischio di complicanze maggiori postoperatorie e mortalità perioperatoria (87).

Per quanto concerne le terapie profilattiche, tenendo conto che il tromboembolismo venoso ha un'incidenza del 4-8% dopo RC, indipendentemente dall'approccio chirurgico impiegato (88), e rappresenta la più comune causa di morte a 30 giorni da chirurgia oncologica (89) (il rischio aumenta nei pazienti sottoposti a chemioterapia neoadiuvante (90)) è opportuno classificare i pazienti in base alla classe di rischio per somministrare l'opportuna profilassi. Nei pazienti con un rischio moderato (~3%) sono indicate l'assunzione di eparina a basso peso molecolare dalla sera precedente e l'uso di calze a compressione graduata (91), (92).

Infine, dal momento che le infezioni sono una delle principali complicanze dopo RC, con un tasso di infezioni del sito chirurgico del 33%, di infezioni delle vie urinarie (UTI) fino al 36% e infezioni da *Clostridium difficile* fino al 12%, risulta fondamentale l'esecuzione di un'adeguata profilassi antibiotica perioperatoria (93). L'American Urological Association (AUA) e l'European Association of Urology (EAU) raccomandano la somministrazione di una singola dose di antibiotico ad ampio spettro entro 60 minuti dall'incisione della cute (94). Gli antibiotici maggiormente impiegati sono cefazolina/metronidazolo o ampicillina/metronidazolo/ciprofloxacina, e vanno continuati per almeno 24 ore dopo

l'intervento. È indicata una adeguata disinfezione della cute prima dell'incisione chirurgica con soluzioni antisettiche come la clorexidina (81).

Sembra che un alto BMI, sesso femminile, classe ASA elevata e trasfusioni intraoperatorie correlino con un aumentato rischio di infezione (93), e che le UD continenti si associno a un rischio maggiore di IVU rispetto alle derivazioni con condotto ileale (95).

Per quanto concerne la gestione post-operatoria del paziente cistectomizzato, il Pasadena Consensus Panel, in accordo con i protocolli ERAS, ha stabilito che vi è beneficio nella rimozione precoce del sondino naso-gastrico, nella mobilizzazione precoce del paziente, nell'uso di metoclopramide per trattare la nausea, chewing-gum per velocizzare la ricanalizzazione dell'alvo, nella permanenza di stent ureterali per almeno 5-14 giorni ed altre indicazioni (85),(81).

1.8.4. CISTECTOMIA RADICALE OPEN (ORC)

Fino al 1993 la tecnica a cielo aperto era l'unica metodica disponibile nello scenario chirurgico urologico, e nonostante gli alti tassi di morbilità, essa rimane ad oggi il gold-standard di trattamento per MIBC e NMIBC high-risk (96). L'intervento si svolge come segue: il paziente è posto in posizione supina, iperestesa. Viene praticata una laparotomia mediana ombelico-pubica. Si incide la fascia e si divarica il piano muscolare, accedendo al cavo peritoneale; si incide il peritoneo e si esegue un clivaggio fino a raggiungere la cupola vescicale. Si isolano e sezionano i deferenti, le arterie ombelicali e gli ureteri a livello pelvico, inviando una trancia terminale di questi ultimi per l'esame estemporaneo. Si procede all'isolamento postero-laterale bilaterale della vescica, fino a sezionare i peduncoli vescicali, per poi sezionare il complesso vascolare dorsale e l'uretra. Nel caso sia prevista una ricostruzione ortotopica, una trancia uretrale è inviata in anatomia patologica, per escludere l'invasione neoplastica. Si completa la cistectomia con clivaggio retrogrado. Si esegue accurata linfadenectomia pelvica, e dopo adeguata emostasi si procede alla ricostruzione della continuità delle vie urinarie attraverso costituzione della derivazione urinaria di scelta.

1.8.5. CISTECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA (RARC)

1.8.5.1. Selezione dei pazienti

Le indicazioni alla cistectomia radicale robot-assistita e alla cistectomia radicale open sono le stesse, a livello oncologico (85). Il grado di difficoltà della RARC varia in base alle caratteristiche specifiche del paziente e della malattia, dunque è possibile riconoscere condizioni che facilitano l'esecuzione e quindi consigliano l'indicazione alla tecnica robotica, da quelle che invece impongono una maggior attenzione nell'indicazione.

Le caratteristiche favorevoli alla RARC sono:

- assenza di pregressa chirurgia addominale;
- assenza di pregressa terapia radiante a livello pelvico;
- BMI favorevole;
- malattia di dimensioni contenute (non *bulky*);
- assenza di patologie polmonari o cardiovascolari;
- buono stato generale del paziente.

L'assenza di queste condizioni tuttavia non controindica in maniera assoluta l'esecuzione di RARC, ma suggerisce che l'intervento sia svolto da un operatore esperto in chirurgia robotica, vista la maggior difficoltà tecnica (85),(97). Una controindicazione relativa può derivare dalla permanenza del paziente in posizione di Trendelenburg spinto per lungo tempo, in associazione a pneumoperitoneo. Ciò sembra provocare infatti una riduzione della saturazione di ossigeno a livello cerebrale, un aumento della pressione intracranica, dell'occhio e dell'orecchio medio, con minimo rischio di sviluppare edema cerebrale e complicanze oculari (98).

1.8.5.2. Tecnica operatoria

L'intervento inizia ponendo il paziente in posizione di Trendelenburg spinto, con la testa inclinata di 20-30° rispetto al corpo (97). Si prepara il campo operatorio, comprendendo anche i genitali del paziente nel campo sterile, e si procede al posizionamento del catetere vescicale. La figura 3 mostra come vengono disposte le 6 porte, che consentono l'accesso degli strumenti alla cavità addominale. La prima porta da 8 mm viene inserita attraverso un'incisione sovraombelicale di 2 cm

di cute, sottocute e fascia, fino ad accedere al cavo peritoneale. Qui si inserisce la telecamera e il raccordo per la CO₂. Si induce lo pneumoperitoneo, tipico della chirurgia laparoscopica. Sotto visione si procede al posizionamento di altre 5 porte laparoscopiche, secondo le modalità d'uso previste del Robot Da Vinci (una porta da 12 mm, una per Air Seal e tre porte da 8 mm). Sulle tre porte da 8 mm si posizionano i bracci operativi del Da Vinci. Dalla console il primo operatore controlla il setting del sistema e l'intervento laparoscopico robot-assistito comincia.

Figura 3 – Schema di posizionamento secondo scuola padovana delle porte robotiche e laparoscopiche nella cistectomia radicale robotica. Adattata da Chan 2015 (97)

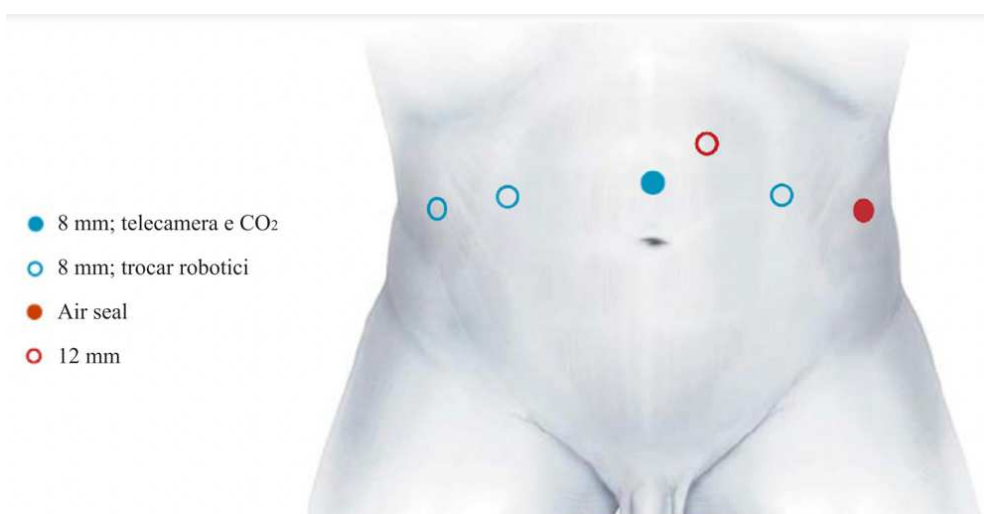


Figura 4 –Foto del setting operatorio nella RARC, con posizionamento dei bracci robotici, visto dalla testa del paziente; clinica urologica di Padova.



Viene inciso il peritoneo parietale bilateralmente e si identificano gli ureteri, che vengono isolati fino in sede prevescicale, clampati con due hemolock e sezionati. Una trancia dell'uretere terminale è inviata per l'esame istologico estemporaneo.

Nell'uomo viene inciso il cavo del Douglas, e dopo aver identificato i dotti deferenti e le vescicole seminali si procede allo scollamento dei tessuti, creando un piano interprostato-rettale fino all'apice della prostata. Si isolano e legano gli ureteri, per poi sezionarli bilateralmente. Si lega e seziona anche il deferente e l'arteria ombelicale, prima a destra e poi a sinistra; si sezionano i peduncoli vascolari vescicali e prostatici laterali da ambo le parti; in questa fase si può tentare, nelle condizioni in cui la malattia lo consente, un approccio nerve-sparing. A questo punto vengono legati e sezionati anche i legamenti pubo-prostatici e il complesso

venoso dorsale. Infine si seziona l'uretra all'apice vescicale e si invia una trancia prossimale per l'esame istologico estemporaneo, in caso di derivazione ortotopica. Viene così ultimata la cisto-prostatectomia radicale, e il pezzo resecato viene posto in una endo-bag.

Nella donna invece vengono primariamente isolati e sezionati i legamenti rotondi, i peduncoli ovarici, le arterie uterine e le arterie ombelicali. Vengono poi identificati gli ureteri e isolati fino in sede prevescicale, dove vengono clampati con delle hemolock e sezionati; una trancia dell'uretere terminale, anche nella donna, è inviato per l'esame istologico estemporaneo. Si incide a questo punto la cupola vaginale e si procede al clivaggio anterogrado della vescica, comprensivo della parete vaginale anteriore. Si legano i peduncoli vescicali laterali e si sezionano uretra e vagina, terminando la cistectomia radicale. Il pezzo operatorio viene posto in endo-bag e rimosso per via trans-vaginale; dopodiché uretra e moncone vaginale vengono chiusi con una sutura continua.

A questo punto si esegue la linfadenectomia bilaterale, più o meno estesa a seconda delle indicazioni oncologiche e della condizione del paziente. Per la parte ricostruttiva, si descrive brevemente di seguito il procedimento di costituzione della neovescica ileale di scuola padovana, eseguita con tecnica robotica: la Ves.Pa. (*Vesica Patavina*). Si identifica un segmento ileale di circa 40 cm, a 20 cm dalla valvola ileo-ciecale, e viene confezionata un'anastomosi uretro-neovescicale con due suture emicontinue, intorno al catetere vescicale Folatex 20ch a due vie. A questo punto si separa il tratto ileale dalla continuità intestinale mediante suturatrice meccanica laparoscopica. L'ansa isolata viene detubularizzata e riconfigurata secondo la tecnica Ves.Pa. Si reimpiantano gli ureteri bilateralmente sui tutori ureterali e si esegue un controllo di tenuta idraulica del serbatoio neoformato.

Dopo aver inserito un drenaggio laminare in scavo pelvico e aver svolto un accurato controllo dell'emostasi, si rimuovono i trocar sotto visione e poi i pezzi operatori che erano stati riposti nell'endo-bag. Si suturano le brecche dove erano inserite le porte laparoscopiche e poi la cute.

1.8.5.3. Confronto tra RARC e ORC dalla letteratura

Nonostante i progressi nella tecnologia e nella cura del paziente, la cistectomia radicale open (ORC) mantiene ancora alti tassi di complicanze perioperatorie e mortalità, anche nelle mani più esperte e in centri ad alto volume (99). Ad oggi, per molti interventi chirurgici addominali, l'approccio mini-invasivo è considerato superiore per ciò che concerne il recupero postoperatorio e la morbidità, a parità di outcome oncologico. Con l'avvento della chirurgia robotica si è presentata l'opportunità di migliorare la precisione e l'abilità tecnica del chirurgo, a fronte di un ridotto affaticamento. Negli ultimi anni dunque l'utilizzo della tecnica robotica per l'esecuzione della cistectomia radicale è andata aumentando, passando dallo 0,6% nel 2004 al 32,4% sul totale delle RC negli Stati Uniti del 2017 (100). Diversi studi hanno indagato la possibilità di un miglioramento dell'outcome chirurgico mediante tecnica mini-invasiva per il paziente sottoposto a cistectomia radicale, intervento ad alto tasso di morbidità (7).

In particolare, la letteratura mette in evidenza come la metodica RARC presenti punti di equivalenza con la ORC, e allo stesso tempo vantaggi e svantaggi rispetto a quest'ultima.

Nello studio RAZOR del 2018, Parekh e colleghi hanno dimostrato la non inferiorità di RARC rispetto a ORC per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione a 2 anni (rispettivamente 72,3% vs 71,6%) (101). Inoltre affermavano non esservi differenza nel pattern di ricorrenza di malattia locale e a distanza, punto confermato anche da Sathianathen e colleghi (102), a smentire le affermazioni precedenti che vedevano la RARC come associata a maggior rischio di seeding tumorale, carcinomatosi peritoneale e ricorrenza nei linfonodi extrapelvici per causa del pneumoperitoneo (103). In realtà è stato dimostrato che la tendenza alla diffusione extrapelvica e alla carcinomatosi peritoneale correla più con la biologia del tumore piuttosto che con il pneumoperitoneo (104). Sempre a riguardo dell'outcome oncologico della procedura robot-assistita, è stata dimostrata da numerosi importanti studi, come i trial randomizzati di fase III CORAL e RAZOR, l'equivalenza con ORC in merito al tasso di positività dei margini chirurgici (*PSM, positive surgical margins*) e al lymph node yield (LNY), ossia il numero di linfonodi asportati mediante linfadenectomia (70,96,101). La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza generale (*OS, overall survival*) sono state

dimostrate essere equivalenti tra le due metodiche anche a 36 mesi ($p=0,756$ tra RARC e ORC), prolungando il follow-up del trial multicentrico RAZOR (105). Si è inoltre evidenziata parità tra i tassi di recidiva a 3 anni (26% in RARC e 26.3% in ORC) (105).

Per quanto riguarda le complicanze postoperatorie a 30 e a 90 giorni, i tassi non mostrano una differenza statisticamente significativa tra ORC e RARC (70% vs 55% ad entrambi i tempi) (96). Il trial di *Bochner et al.*, che si proponeva di studiare la differenza per le complicanze di grado II-V secondo Clavien-Dindo a 90 giorni tra tecnica robot-assistita e tecnica open, fu interrotto prematuramente per criteri di futilità ($p=0.7$) (106). Novara e colleghi dimostrarono invece un minor tasso di complicanze nella RARC (49% vs 64% nella ORC) ed evidenziarono che in questa tecnica l'ASA score, l'ematocrito preoperatorio e il tipo di diversione urinaria impiegato, correlavano con l'insorgenza di complicanze a 90 giorni di qualsiasi grado, mentre il Charlson Comorbidity Index, l'ematocrito preoperatorio e il tipo di derivazione urinaria correlavano con le complicanze di alto grado a 90 giorni (107). Infine, si è osservato che mortalità perioperatoria e complicanze intraoperatorie si equivalgono tra le due tecniche chirurgiche (70), così come la qualità di vita a seguito dell'intervento (96,102).

La RARC risulta sicuramente vantaggiosa rispetto alla ORC in termini di perdite ematiche perioperatorie (differenza di -281 ml, 95% CI -435 e -125) (108), con conseguente riduzione del 42% del rischio di necessitare di trasfusioni intra e postoperatorie (RR 0.58, 95% CI 0.43 e 0.80) (102). Il dolore post-operatorio viene ridotto dalla minor invasività della procedura e dalle incisioni di minime dimensioni, e la ripresa della funzione intestinale (tempo di ricanalizzazione ai gas e alle feci) risulta più rapida (107,109). La durata del ricovero ospedaliero (LOS, *length of stay*) risulta più breve, con una media di 8.5 giorni nella RARC con derivazione urinaria continente eseguita per via intracorporea (107), e una differenza di -0.63 giorni (95% CI -1.2 a -0.05) con ORC, che comunque risulta non clinicamente significativa (102). In merito alle complicanze postoperatorie, per quelle di basso grado (Clavien-Dindo I-II) non vi è differenza tra RARC e ORC (44.2% vs 41.7%, OR 1.09, 95% CI 0.93–1.27, $p = 0.29$) mentre quelle di alto grado (Clavien_Dindo III-IV) sono significativamente inferiori nella RARC (14.8% vs 21.4%, OR 1.56 1.30–1.89, $p \leq 0.00001$). È stato osservato anche un trend di minor

mortalità nella RARC (1.6% vs 2.5%, OR 1.52, 95% CI 0.99–2.35, $p = 0.06$), tuttavia questo non ha raggiunto la significatività statistica (70).

La tecnica robotica sembra inoltre ridurre la curva di apprendimento dell'intervento, grazie alla visione magnificata, e implementare le abilità tecniche dell'operatore grazie alla precisa scala di movimento, al grado di mobilità amplificato dei polsi meccanici e all'annullamento del tremore fisiologico (101,102). Si consideri poi la maggior comodità per l'operatore che conduce l'intervento, seduto alla console, con ridotto carico su schiena e collo nel lungo termine (85).

Tuttavia la cistectomia radicale robot-assistita presenta anche dei punti di sfavore rispetto alla tradizionale ORC. Il fattore economico è sicuramente uno di questi, considerando la spesa iniziale per l'acquisto dell'attrezzatura, il suo mantenimento annuale e la formazione del personale adibito al suo utilizzo. L'analisi dei costi non è facile da standardizzare, in primis per la riservatezza su questi dati, e poi perché i costi sono altamente variabili in base a fattori specifici di ciascun centro, oltre che al tipo di derivazione urinaria che viene performata (85). Due importanti studi hanno osservato che la RARC è economicamente meno vantaggiosa quando la RC viene associata a ricostruzione vescicale continente, mentre la derivazione con condotto ileale aumenta la *cost-effectiveness* (110)(111). Il principale studio di valutazione dei costi che ha confrontato ORC e RARC, ha rilevato una differenza di circa \$4300 in più per la tecnica robotica (71). Per ridurre il rapporto costo-beneficio della RARC si può puntare a centralizzare gli interventi robotici in pochi centri ad alto volume; in tal modo infatti si riduce il costo del robot per ciascun caso, e l'esperienza dei chirurghi fa diminuire il tempo di intervento e il tasso di complicanze, due significative fonti di spesa (111)(71). Altro fattore a sfavore della robotica sembra essere il maggior tempo di intervento, come evidenziato da Novara e colleghi (107), con una media di +86.6 minuti (95% CI +112.49 ,+60.83, $p \leq 0.00001$) secondo Clement et al. (70).

1.8.5.4. Derivazione urinaria nella RARC

La costituzione di una derivazione urinaria è considerata la parte più complessa dell'intera procedura (67). Le derivazioni urinarie si suddividono in:

- Derivazioni urinarie continenti:
 - Neovescica ortotopica continente (*ONB*, orthotopic neobladder) (Figura 4);
 - Serbatoi cateterizzabili.
- Derivazioni urinarie non continenti:
 - Ureterocutaneostomia;
 - Ureterosigmoidostomia;
 - Ureteroileostomia, o condotto ileale (7).

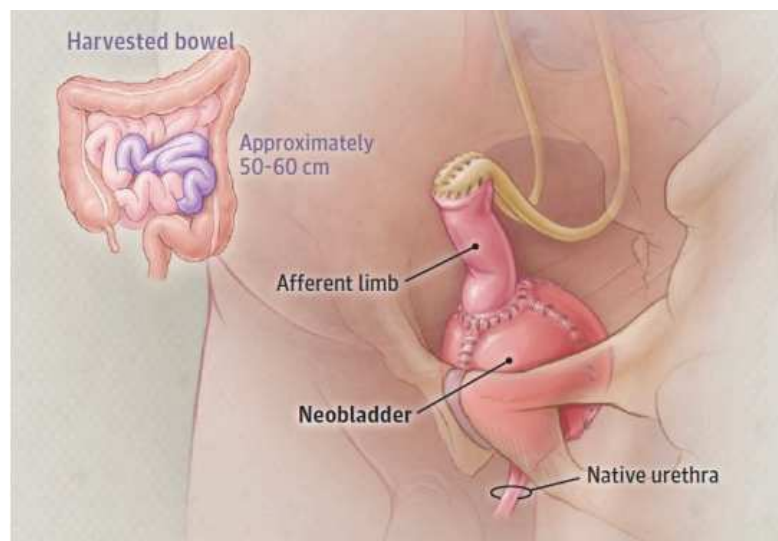
Tali derivazioni possono essere realizzate con tecnica completamente intracorporea, all'interno del cavo peritoneale per via laparoscopica robotica (ICUD, *intracorporeal urinary diversion*), oppure in sede extracorporea (ECUD, *extracorporeal urinary diversion*), attraverso una piccola incisione dell'addome del paziente (67). La tecnica ICUD si è diffusa molto negli ultimi anni, arrivando a rappresentare il 97% delle derivazioni urinarie robotiche svolte negli USA nel 2016, tra la casistica raccolta dall'International Robotic Cystectomy Consortium (IRCC) (112). Tuttavia, essa presenta una maggior complessità tecnica, oltre che un aumento del tempo operatorio, e quindi di anestesia: per questo motivo si impiegava inizialmente solo nei centri ad alto volume (113). I benefici associati a ICUD sono però molteplici: ridotta dimensione dell'incisione e minor dolore post-operatorio, inoltre previene l'esposizione dell'intestino all'aria, riducendo il rischio di ileo paralitico post-chirurgico; i tassi d'insorgenza di ileo paralitico sono rispettivamente del 13.4% e del 9.3% in ECUD e in ICUD, anche se tale differenza non ha raggiunto una significatività statistica. In aggiunta, ICUD diminuisce la perdita di liquidi dal terzo spazio: infatti grazie all'effetto del pneumoperitoneo e la minor invasività, questa tecnica correla con una minor perdita ematica, e quindi minor necessità di emotrasfusioni (113)(114), riducendo il rischio di recidiva oncologica e migliorando la prognosi generale del paziente (115). I tassi di complicanze a 30 e a 90 giorni sono comparabili tra ICUD ed ECUD (RR 1.19; 95% CI 0.71–2.0; $p = 0.5$ a 30 giorni; RR 0.91; 95% CI 0.71–1.15 $p = 0.4$ a 90 giorni) (113,114). Inoltre sembra che ICUD correli con un minor tasso di stenosi uretro-neovescicale, verosimilmente grazie alla minor manipolazione dei tessuti. Infine, non sembrano esservi differenze significative nel tempo operatorio tra ICUD ed ECUD (114).

In una metanalisi di *Tanneru et al.*, la maggior parte delle derivazioni urinarie intracorporee negli studi considerati erano condotti ileali (78%), contro il 22% di neovesciche; ciò deriva dalla maggior difficoltà tecnica di configurazione della neovescica, oltre che dai stringenti criteri di selezione dei pazienti in cui applicare tale metodica (113).

Il condotto ileale è la derivazione urinaria più comunemente eseguita nella RARC, per via della sua facilità tecnica, della sicurezza e della velocità di esecuzione, oltre che il basso tasso di complicanze (67). Inoltre la derivazione ortotopica robotica e il condotto ileale hanno un costo calcolato da parte Bochner et al. rispettivamente di 3920 \$ contro 1740 \$ (106).

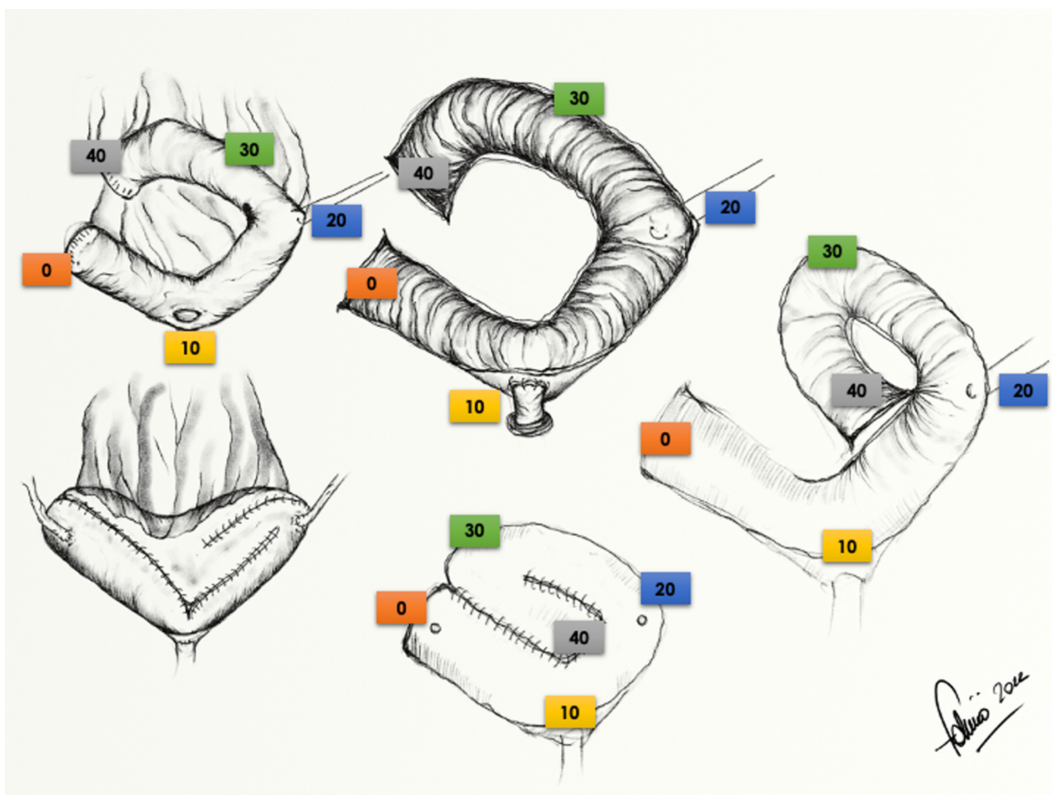
La prima neovescica ortotopica continente fu eseguita da Camey e Le Duc nel 1979. Da allora si sono sviluppate diverse tecniche di configurazione per le neovesciche ortotopiche, come la Camey I e II (U-shaped), la T- pouch, la Studer, la Hautmann (W-shaped), la Vescica Ileale Padovana (VIP), ed altre (67). Una neovescica, idealmente, per massimizzare la continenza ed evitare il danno renale, deve rappresentare un reservoir a bassa pressione e ad alta capacità. La continenza è uno dei principali outcome funzionali della neovescica: la continenza diurna negli uomini e nelle donne è risultata essere rispettivamente 92 e 85%, mentre quella notturna 76 e 72% (116). Si è osservato che la conservazione dei nervi migliori la continenza sia nell'uomo che nella donna. Tuttavia la neovescica ortotopica continente non può essere eseguita in alcune condizioni, ovvero quando vi è una invasione dell'uretra (o del collo vescicale nella donna), disturbi cognitivi o psichiatrici, malattia infiammatoria intestinale, storia di radiazioni ad alta dose a livello pelvico, insufficienza renale avanzata (GFR < 50 ml/min) o bassa aspettativa di vita (37).

Figura 5- rappresentazione del risultato della ricostruzione della via urinaria mediante neovescica ortotopica continente, adattata da Lenis et al. (117).



A Padova, nella clinica urologica, si esegue oggi esclusivamente la tecnica intracorporea, con una predominanza di neovesciche ortotopiche continenti rispetto ai condotti ileali realizzati con tecnica di anastomosi uretero-ileale Wallace. La tecnica di configurazione della neovescica robotica eseguita nella Scuola Padovana è la Vesica Patavina (Ves.Pa.), descritta per la prima volta da Dal Moro nel 2016 (118). La Ves.Pa si ottiene a partire da un segmento ileale di circa 45 cm, isolato ad una distanza di 20 cm dalla valvola ileocecale. Di tale segmento, si lasciano 5 cm distali tubulari, che costituiranno l'invito all'anastomosi con l'uretere di destra. Il restante segmento ileale viene detubularizzato e suturato in maniera tale da formare un "elissoide scaleno", in cui, a 15 cm dal margine distale si crea l'anastomosi con l'uretra, e sulla parete anteriore del reservoir si fa abboccare l'uretere di sinistra. Esiste poi la variante *Ves.Pa. Reverse*, impiegata laddove uno dei due ureteri sia più corto del controlaterale. Il volume totale della Ves.Pa così creata è di circa 222 cm³ (118).

Figura 6 – tecnica di configurazione della Vesica Patavina Ves.Pa., secondo Dal Moro, 2016 (118).

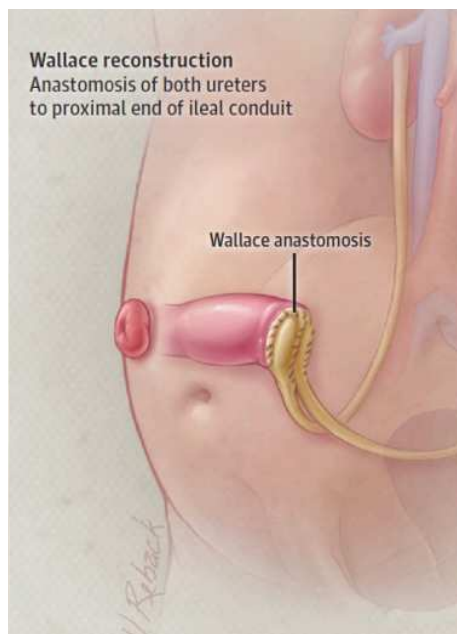


La tecnica di configurazione della Ves.Pa fu studiata da Dal Moro su modelli in silico e applicata per la prima volta (seppur con una modifica nell'anastomosi uretero-neovescicale, eseguita senza stents) da Whelan e colleghi su due pazienti, con buoni risultati funzionali e di continenza (119).

Il condotto ileale (*IC, ileal conduit*) è ancora oggi il più comune metodo di derivazione urinaria utilizzato negli Stati Uniti (24), per via della sua semplicità tecnica, velocità e sicurezza nell'esecuzione (67). Nella RARC così come nella ORC, esso è costituito a partire da un segmento ileale di 20 cm, prelevato a 15-20 cm prossimalmente alla valvola ileo-cecale (24)(67). Il condotto viene generalmente posizionato nel quadrante inferiore destro della cavità addominale e fissato al peritoneo posteriore o al promontorio del sacro, per impedirne il volvolo. Secondo la tecnica Wallace, gli ureteri vengono fatti abboccare con anastomosi *side-to-side* all'estremità prossimale del condotto, mentre quella distale è anastomizzata con la parete addominale anteriore per creare la stomia (120). Il 48% circa dei pazienti derivati con IC sviluppa tuttavia complicanze precoci, come

infezioni delle vie urinarie, deiscenza o stenosi dell'anastomosi uretero-ileale e pielonefriti (121).

Figura 7- rappresentazione del risultato nella derivazione urinaria non continente con tecnica del condotto ileale con anastomosi sec. Wallace. Adattata da Lenis et al. (117).



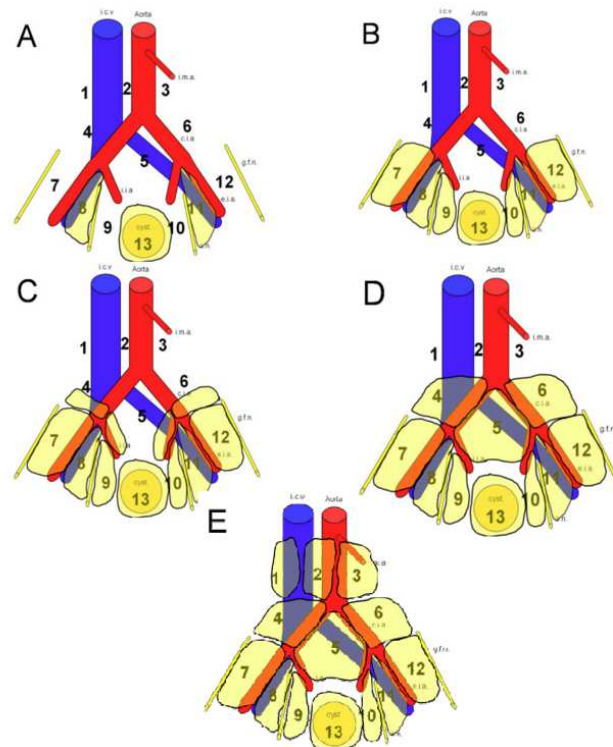
1.8.6. LINFOADENECTOMIA PELVICA

La linfadenectomia pelvica (*PLND, pelvic lymphadenectomy*) ha dimostrato migliorare la sopravvivenza dopo cistectomia radicale, e per questo è stata eletta a standard di cura insieme a RC (122). Il 25-30% dei pazienti che si sottopone a RC, infatti, presenta metastasi linfonodali al momento dell'intervento (123). Uno studio autoptico ha valutato il comportamento metastatico dei tumori della vescica e ha mostrato una forte associazione tra la presenza di linfonodi positivi e le metastasi a distanza (il 47% dei pazienti presentava entrambe). Questa relazione suggerisce che i secondarismi a distanza potrebbero derivare in primis dalle metastasi regionali, e di conseguenza la linfadenectomia potrebbe migliorare la prognosi dei pazienti (124). Dal momento che quasi la metà della popolazione presenta un drenaggio pelvico incrociato, è consigliato eseguire di prassi la linfadenectomia bilateralmente (125).

I linfonodi pelvici si dispongono prevalentemente lungo il decorso dei grossi vasi, da cui prendono il nome (126). L'estensione della linfadenectomia è stata classificata da un gruppo di esperti (EAU Working Group on MIBC) come segue:

- PLND *Limitata*, è definita come la rimozione bilaterale dei linfonodi otturatori e iliaci interni;
- PLND *Standard*, include anche i linfonodi iliaci esterni;
- PLND *Estesa*, comprende anche i linfonodi iliaci comuni e presacrali;
- PLND *Super-estesa*, in cui si rimuovono anche tutti i linfonodi lungo l'arteria mesenterica inferiore, quindi i paracavali, gli inter-aortocavali e i para-aortici (123).

Figura 8 – Estensione della linfadenectomia pelvica: A) PLND limitata; B) PLND standard; C) PLND subtotale; D) PLND estesa; E) PLND super-estesa. Da Jensen, J.B., 2012 (127)



Si è osservato che una PLND limitata rimuove solo il 50% dei linfonodi positivi. Per raggiungere il 90% è indicato eseguire una PLND estesa (125), mentre una PLND super estesa (oltre la biforcazione aortica) non sembra presentare vantaggi di sopravvivenza (128). In una neoplasia pT3pN0-2 ad esempio, la sopravvivenza libera da neoplasia a 5 anni è del 49% associata a linfadenectomia estesa, mentre scende al 19% con la PLND limitata (129). Il numero di linfonodi resecati sembra correlare in maniera inversamente proporzionale con i tassi di recidiva locale ($p=0,002$ se >11 linfonodi in pazienti pN+) (130). Infine, è stato osservato che eseguire una adeguata PLND comporti un miglioramento degli esiti oncologici anche in soggetti con malattia pN0 (122). Dalle raccomandazioni tecniche delineate

al congresso di Pasadena sulla RARC, è emerso che i limiti per la dissezione linfonodale estesa sono gli stessi che nella chirurgia open (97).

1.8.7. COMPLICANZE E MORTALITÀ LEGATE ALL'INTERVENTO

La RC è associata a morbidità perioperatoria relativamente elevata, compresa tra il 26 e il 78%, e i tassi di mortalità postoperatoria variano da 0,8% a 3% (107), dimostrandosi più bassi nei centri accademici ad alto volume (131). Le complicanze post-chirurgiche possono essere suddivise in precoci (*early*, entro 30 giorni) e tardive (*late*, tra 30 e 90 giorni dall'intervento) (7). Novara e colleghi hanno raccolto i tassi di complicanze associate a RARC, suddividendoli per tipo di derivazione urinaria: la RARC associata a ICUD con condotto ileale mostrava tassi di complicanze a 30 e 30-90 giorni rispettivamente di 67% e 22%, di cui quelle di alto grado erano 24% e 20%; il tasso di mortalità era 0% a 30 giorni e 1.7% a 30-90 giorni. La RARC associata a ICUD continente mostrava invece rispettivamente, agli stessi tempi, tassi di complicanze di 45.7% e 30%, di cui di alto grado nel 28 e 18% dei casi, rispettivamente; i tassi di mortalità erano 1% a 30giorni e 1.7% a 30-90 giorni (107).

Shabsigh e colleghi hanno analizzato le complicanze riportate entro 90 giorni in una serie di cistectomie radicali consecutive con derivazione urinaria svolte in un centro tra il 1995 e il 2005, rilevando che le principali complicanze legate all'intervento di RC sono quelle di seguito riportate in tabella.

Tabella V: incidenza delle complicanze entro 90 giorni dall'intervento di cistectomia radicale, riportate dall'articolo di Shabsigh et al. su European Urology (132).

Complicanze entro 90 giorni	
Categoria	% sul totale
Gastrointestinali	29%
Infettive	25%
Di ferita	15%
Genitourinarie	11%
Cardiache	11%
Polmonari	9%
Emorragiche	9%
Tromboemboliche	8%
Neurologiche	5%
Miscellanea	3%
Intra-operatorie	1%

Le complicanze precoci di tutti i gradi più comuni erano di tipo gastrointestinale, infettivo e correlato alla ferita. Le complicanze tardive più diffuse erano invece di tipo infettivo, gastrointestinale e genito-urinario. Sia nella fase iniziale che in quella tardiva, le complicanze di alto grado più comuni erano quelle genitourinarie (132). Un sostanziale aiuto nel ridurre le complicanze e migliorare la qualità di vita post-operatoria deriva dai protocolli Enhanced Recovery after Surgery (ERAS), che definiscono gli interventi standard basati sull'evidenza da seguire nella gestione perioperatoria del paziente (7)(82).

1.8.8. TRATTAMENTI SISTEMICI PERI-OPERATORI

1.8.8.1. Chemioterapia neoadiuvante

La chemioterapia neoadiuvante (NAC, *neoadjuvant chemotherapy*) viene impiegata nel MIBC con la finalità di eradicare le micrometastasi (25% al momento della diagnosi (35)), ridurre il rischio di seeding e impianto di cellule neoplastiche al momento dell'intervento, ridurre la dimensione del tumore per facilitarne l'asportazione, e aumentare l'aspettativa di vita del paziente. La chemioterapia a base di cisplatino, sia NAC che AC, è indicata in pazienti "platinum-fit", ovvero con un ECOG-Performance Status di 0-1, clearance della creatinina > 60 ml/min, classe NYHA 1-2, assenza di neuropatia periferica e assenza di deficit dell'udito (37). Tuttavia solo il 50% circa dei pazienti soddisfa questi requisiti.

Diversi studi di fase II stanno valutando l'efficacia di trattamenti immunoterapici, da soli o in associazione a chemioterapia classica, ma sono ancora in fase di sperimentazione (133). Per quanto riguarda i farmaci impiegati, una revisione sistematica del 2016 ha cercato di identificare il miglior regime chemioterapico nella MIBC tra gemcitabina e cisplatino/carboplatino (GC) *versus* metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino (MVAC); non sembra intercorrere una differenza statisticamente significativa tra i due regimi terapeutici, mostrando lo schema GC una riduzione del rischio di morte malattia-specifico del 13% a 5 anni, mentre MVAC del 18% (134). Un'altra revisione ha mostrato invece un trend a favore di GC in termini di risposta patologica completa (OR= 1.37; 95% CI, 1.01-1.87). Dal punto di vista della tollerabilità, è stata osservata una riduzione del rischio di eventi avversi di alto grado a favore del protocollo GC (135), che ad oggi

è il trattamento di scelta. Gli eventi avversi che più comunemente correlano con il trattamento neoadiuvante sono: granulocitopenia (G2 18%, G3 23%), nausea e vomito (G2 25%), mucosite (G2 8%). Il tasso di mortalità per tossicità è di circa l'1% (136). Per evitare la progressione tumorale e l'upstaging, è necessario che la NAC sia intrapresa entro le 8 settimane dalla diagnosi (137). Una metanalisi condotta su 3005 pazienti ha dimostrato un modesto beneficio derivato dalla combinazione a base di cisplatino rispetto ai controlli che non avevano eseguito chemioterapia neoadiuvante: il 5% sulla sopravvivenza assoluta e il 9% sulla sopravvivenza libera da malattia (138). Il *number needed to treat* risulta essere di 12, piuttosto elevato considerata la scarsa efficacia e l'alto tasso di eventi avversi. Per questo NAC non viene applicata di routine.

1.8.8.2. Chemioterapia adiuvante

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti cistectomizzati per MIBC è di circa l'80% in caso di malattia localizzata e linfonodi negativi, che si riduce al 40% in caso di malattia infiltrante i tessuti extra-vescicali e fino al 15-35% in presenza di metastasi linfonodali (35). La chemioterapia adiuvante (AC, *adjuvant chemotherapy*) è indicata in pazienti che non hanno ricevuto NAC, con tumori ad alto rischio di ricorrenza, negli stadi pT3 e pT4, in caso di positività linfonodale o dei margini chirurgici. Nella decisione terapeutica si deve inoltre tener conto dell'elevata tossicità del cisplatino (37).

Si è dimostrato che la AC con cisplatino riduce il rischio di mortalità malattia-relato del 23% a 5 anni e aumenta la sopravvivenza libera da malattia del 34% rispetto al braccio di studio sottoposto unicamente a intervento (139). Un'altra metanalisi ha confrontato diversi regimi terapeutici per individuare il più efficace in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*) e sopravvivenza generale (OS, *overall survival*). Si è evidenziato che la combinazione PCG (paclitaxel-cisplatino-gemcitabina) incrementa PFS e OS rispetto alla sola chirurgia, mentre le combinazioni GC e MVAC le riducono rispetto al braccio di controllo (140).

Uno studio prospettico randomizzato ha confrontato i benefici di AC *versus* il solo follow-up in pazienti cistectomizzati per MIBC stadio pT3-4 e/o pN1-3, M0, R0. È stato osservato che il braccio sottoposto a cisplatino entro 90 giorni dall'intervento

mostrava una sopravvivenza mediana di 6.7 anni (con follow-up di 7 anni) vs i 4.6 anni nel braccio di controllo (HR 0.78, 95% CI 0.56-1.18; p 0.13) (141). Le principali criticità relative ad AC sono legate al fatto che spesso il suo inizio deve essere rimandato a causa delle complicanze post-chirurgiche del paziente, diminuendone l'efficacia, oltre al fatto che AC stessa presenta un alto tasso di complicanze, che spesso porta alla necessità di ridurre le dosi in corso di terapia (141).

1.8.9. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

- Trattamento trimodale (TMT, *trimodality therapy*): trattamento conservativo della vescica che può essere applicato in pazienti con tumore unifocale, stadio \leq pT2, assenza di CIS o idronefrosi, neoplasia potenzialmente resecabile, pazienti disposti a seguire lo stretto follow-up. Esso consiste in una combinazione di resezione massimale mediante TURB, radioterapia e chemioterapia radio-sensibilizzante (37). È pensato per due categorie di pazienti: i pazienti adatti alla cistectomia, che tuttavia non vi si vogliono sottoporre e rientrano nei criteri di scelta per TMT, e i pazienti che, per anzianità o comorbidità, non hanno indicazione a RC (12). I tassi di sopravvivenza a 10 anni sono del 30-40%, la metà rispetto a quelli riportati nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale (142).
- Cistectomia parziale: applicabile a tumori primitivi unifocali distanti più di 2 cm dalla cervice e dal trigono, assenza di CIS, dimensione <4 cm, stadio \leq pT3a, oppure neoplasie intradiverticolari. Deve essere associata a PLND.
- Radioterapia: efficacia limitata se non associata a chemioterapia sensibilizzante (37).

1.9. FOLLOW-UP IN MIBC

L'International Bladder Cancer Network (IBCN) ha indagato le principali modalità di ricorrenza del tumore vescicale a seguito di cistectomia radicale. È emerso che la ricorrenza locale di MIBC si manifesta più frequentemente entro 24 mesi, sebbene possa presentarsi anche dopo oltre 5 anni dall'intervento (143). Le recidive a distanza hanno una frequenza superiore, e i siti più coinvolti sono i linfonodi non regionali, polmoni, fegato e ossa. La maggioranza di esse è identificata entro 3 anni

dalla cistectomia (144). Il carcinoma del tratto urinario superiore (UTUC, *upper tract urothelial carcinoma*) presenta un'incidenza del 1.8-6% a seguito di RC e rappresenta il sito più comune di ricorrenza tardiva (143).

Il follow-up secondo IBCN si pone due principali obiettivi: sorvegliare i risultati non oncologici dell'intervento, come qualità di vita, funzione renale, funzionalità della derivazione e insorgenza di complicanze, e dall'altra parte individuare precocemente eventuali ricorrenze della malattia (143).

Le tempistiche del follow-up di MIBC a seguito di trattamento chirurgico radicale dipendono dallo stadio patologico della neoplasia:

- Per pT2 si svolge: Uro-TC, TC torace ed esami ematochimici (creatinina sierica, elettroliti plasmatici, emocromo, vitamina B12 e bicarbonati), ogni 3 mesi, dal sesto mese ogni 6 mesi fino al secondo anno, poi una volta all'anno per tutta la vita;
- Per pT3-4 e/o pN+: Uro-TC, TC torace ed esami ematochimici ogni 3 mesi per 2 anni, poi ogni 6 mesi per 5 anni ed infine annualmente;
- Se l'uretra è preservata è indicata in aggiunta l'esecuzione di uretroscopia flessibile annualmente per 5 anni (37).

2. SCOPO DELLO STUDIO

Questo lavoro si propone di svolgere una prima analisi descrittiva dei risultati riportati in tutti i pazienti sottoposti a cistectomia radicale con derivazione urinaria intracorporea mediante tecnica robotica nell'Unità Operativa Complessa di Urologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, da Aprile 2021 a Maggio 2022. Tali pazienti hanno ricevuto indicazione all'intervento per causa di neoplasia vescicale di alto grado. Lo studio ne analizza la morbilità post-operatoria a 30 giorni e a 30-90 giorni, la sintomatologia urinaria e la continenza raggiunta con la derivazione urinaria ortotopica continente, la funzione erettile residua nei pazienti maschi, e i risultati oncologici precoci a seguito dell'intervento di radicalità.

3. MATERIALI E METODI

Per realizzare questo lavoro sono stati presi in esame tutti i pazienti sottoposti a intervento di cistectomia radicale robot-assistita e linfadenectomia pelvica con derivazione urinaria totalmente intracorporea operati presso la clinica urologica dell’Azienda Ospedaliera di Padova dall’inizio dello svolgimento di tale tecnica chirurgica (aprile 2021) fino a maggio 2022. I pazienti inclusi nello studio hanno ricevuto indicazione all’intervento chirurgico come da linee guida, per causa di MIBC localizzato o NMIBC high-risk o BCG-non responder (35). Tutti gli interventi sono stati eseguiti dallo stesso primo operatore. Si è impiegato il robot da Vinci modello X, che si trova in una sala operatoria debitamente predisposta della clinica urologica. Nell’esecuzione dell’intervento sono state rispettate le procedure per la sicurezza del paziente in sala operatoria (145), i protocolli di profilassi per il tromboembolismo venoso (146) e per l’antibiosi peri-operatoria (147). Durante il ricovero sono stati applicati i protocolli ERAS (enhanced recovery after surgery), anche definiti “fast track” (82).

3.1. DATI RACCOLTI

I dati dei pazienti inclusi nello studio sono stati reperiti dalle cartelle cliniche in formato elettronico, consultabili nel sistema informatico E-Health (Galileo) e nel programma SSI6i, e mediante compilazione volontaria di questionari validati. Nella raccolta dei dati, si è fatto riferimento in particolare a: anamnesi all’ingresso, indice di Barthel all’ingresso (148), valutazione anestesiologicala (80), Charlson Comorbidity Index e AA-CCI (77); atto operatorio, diario di ricovero medico e infermieristico, referti imaging, esami ematochimici svolti, consulenze specialistiche, esame anatomo-patologico del reperto operatorio.

Per il follow-up oncologico e funzionale del paziente, si sono analizzati i dati reperibili nel sistema informatico E-Health in relazione ad eventuali nuovi ricoveri per complicanze legate all’intervento, verbali di accesso in pronto soccorso, referti di visite specialistiche di controllo, con particolare riferimento alle visite urologiche ed oncologiche, e i questionari forniti. Tutte le complicanze sono state categorizzate

in classi di raggruppamento (es. gastrointestinali, genitourinarie ecc.) e valutate per gravità secondo punteggio di Clavien-Dindo.

Tabella VI – Classificazione delle complicanze chirurgiche secondo Clavien-Dindo. Adattata da Dindo D, 2004 (149).

Grado	Definizione
Grado I	Ogni deviazione dal normale decorso postoperatorio che non richiede un trattamento farmacologico o chirurgico, endoscopico o radiologico interventistico. I regimi farmacologici ammessi sono: antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e fisioterapia. Questo grado include l'infezione di ferite aperte al letto del paziente.
Grado II	Richiede trattamento farmacologico con farmaci "altri" rispetto a quelli elencati nel grado I. Include trasfusioni ematiche e nutrizione parenterale totale.
Grado III	Complicanze che richiedono terapia chirurgica, endoscopica o di radiologia interventistica.
- IIIa	Intervento non eseguito in anestesia generale.
- IIIb	Intervento eseguito in anestesia generale.
Grado IV	Complicanza che mette il paziente in pericolo di vita (incluse complicanze dell'SNC) e che richiede la gestione in Terapia Intensiva/Rianimazione.
- IVa	Disfunzione di un solo organo (include la dialisi).
- IVb	Disfunzione multiorgano.
Grado V	Morte del paziente

Sono stati presi in esame i seguenti dati:

- Dati anagrafici e anamnestici del paziente: data di nascita, sesso, età al tempo dell'intervento, data dell'intervento, indice di massa corporea (BMI), pregressa chirurgia addominale e intestinale, pregressa e attuale abitudine al fumo, CCI, AA-CCI (77), classe ASA (80), Barthel Score (148);
- Informazioni pre-operatorie riguardo il tumore della vescica: cT all'ultima biopsia, cN alla TC, cM agli esami di imaging, grading, svolgimento di trattamenti antitumorali precedenti. Per stadiazione e grading si considerano: classificazione TNM 2017 dell'AJCC (43), sistema di Parigi del 2016 (34) e sistema di grading WHO 2016 (150);
- Esami ematochimici pre- e post-chirurgici: Hb, Hct, leucociti, piastrine, creatinina sierica, funzione renale stimata mediante eGFR con formula CKD-EPI (151) e la formula Cockcroft-Gault (152);

- Eventuale svolgimento di trasfusioni ematiche peri-operatorie;
- Dati dall'atto operatorio: durata dell'intervento in minuti, perdite ematiche in ml, trasfusioni ematiche intraoperatorie, tipo di derivazione urinaria svolta, operatore che ha svolto l'intervento, eventuali complicanze intraoperatorie;
- Ricovero post-operatorio: eventuale trasferimento in terapia intensiva post-operatoria, mobilizzazione del paziente secondo il diario medico e quello infermieristico, data di rimozione del sondino nasogastrico, canalizzazione dell'alvo a gas e a feci, interruzione della nutrizione parenterale se presente, data di reintroduzione a dieta liquida e a dieta libera, data di dimissione e tempo totale di degenza. Ciascun dato è stato raccolto in misura di GPO (giornata post-operatoria);
- Complicanze precoci, o *early*, insorte a 0-30 giorni dall'intervento (numero totale e tipologia) classificate mediante score di Clavien-Dindo (149);
- Complicanze tardive, o *late*, insorte 31-90 giorni dopo l'intervento, classificate per gravità secondo Clavien-Dindo (149);
- Riammissione a 30 giorni dall'intervento e a 90 giorni dall'intervento, con riferimento alla diagnosi di riammissione e gravità secondo Clavien-Dindo (149);
- Dati anatomo-patologi relativi al pezzo operatorio: stadio pT e pN (43), numero di linfonodi presenti nel reperto, numero di linfonodi positivi, Grading (150), variante istologica, presenza di carcinoma in situ, stato dei margini chirurgici, invasione perineurale e LVI;
- Svolgimento di trattamenti antitumorali adiuvanti e di che tipo;
- Diagnosi di recidiva e relativa localizzazione, o ricorrenza uroteliale, e terapia svolta;
- Stato attuale del paziente e durata del follow-up. La durata del follow-up è stata calcolata dal momento dell'intervento a maggio 2022, quando i pazienti con ultima visita più remota sono stati contattati per un aggiornamento del follow-up.

Per la valutazione dei risultati funzionali, sono stati somministrati ai pazienti i seguenti questionari:

- IPSS, International Prostatic Symptoms Score (153);
- ICIQ-SF, International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form (154);
- IIEF-5, International Index of Erectile Dysfunction (155).

I pazienti sottoposti a derivazione urinaria continente Ves.Pa. hanno risposto a tutti e tre i questionari, al fine di valutarne la continenza urinaria, la presenza di sintomi urinari connessi alla neovescica, e la funzionalità erettile.

I pazienti sottoposti a derivazione mediante condotto ileale con tecnica Wallace hanno compilato unicamente il questionario IIEF-5, dal momento che il loro pattern minzionale è condizionato dalla necessità di cateterizzazione per lo svuotamento del serbatoio ileale. Se ne è indagata invece la funzione erettile, residua a seguito dell'intervento demolitivo a livello dei nervi erigendi che si trovano anatomicamente adesi alla prostata.

Il tempo di follow-up analizzato dai questionari è stato calcolato dal momento dell'intervento alla compilazione dei questionari stessi, ed è stato di 8 mesi mediani [IQR 5-10.5].

3.2. ANALISI STATISTICA

Le variabili continue sono state riportate con mediana e range interquartile (IQR). Le variabili categoriche sono state descritte con le frequenze. È stata utilizzata la regressione binaria per valutare la presenza di fattori predittivi delle complicanze globali e di alto grado a 90 giorni. L'analisi di sopravvivenza è stata svolta mediante curva di Kaplan-Meier.

Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software SPSS Statistics per Macintosh, versione 28.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

4. RISULTATI

4.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO

La Tabella VII riassume le caratteristiche di base dei pazienti inclusi nello studio.

Tabella VII: caratteristiche anamnestiche e preoperatorie dei pazienti arruolati nello studio.

Variabili	
Pazienti, n (%)	23 (100%)
Età alla chirurgia (anni), mediana [IQR]	65 [62-71]
Sesso maschile, n (%)	21 (91%)
BMI (kg/m ²), mediana [IQR]	25.8 [25.0-29.4]
Fumo, n (%)	
Si	3 (13%)
No	7 (30%)
Ex fumatore	13 (57%)
CCI, mediana [IQR]	0 [0-0]
Age-adjusted CCI, mediana [IQR]	2 [2-3]
Barthel score	100 [100-100]
Pregressa chirurgia addominale, n (%)	5 (22%)
Hb [g/dL] preoperatoria, mediana [IQR]	14.4 [13.4-15.1]
PTL [10 ⁹ /μl] preoperatorie, mediana [IQR]	202 [83-242]
Creatinina [μmol/L] preoperatoria, mediana [IQR]	76 [21.4-84.7]
eGFR CKD-EPI preoperatoria, mediana [IQR]	75.3 [15.4-84.9]
Classe ASA, n (%)	
1	1 (4%)
2	13 (57%)
3	9 (39%)
Emotrasfusioni preoperatorie, n (%)	0 (0%)
cT (all'ultima biopsia), n (%)	
Ta	4 (17%)
T1	3 (13%)
T2	10 (44%)

Tis	6 (26%)
Tumore high-grade, n (%)	23 (100%)
Concomitante CIS, n (%)	8 (35%)
cN+ (coinvolgimento nodale alla TC), n (%)	3 (13%)
cM+ (metastasi all'imaging), n (%)	0 (0%)
Trattamenti pregressi, n (%)	
Nessun trattamento	9 (39%)
Chemioterapia endovesicale	1 (4%)
BCG endovesicale	10 (44%)
Chemio/immunoterapia sistemica	3 (13%)
<i>n= numero assoluto, IQR= Range interquartile, CCI = Charlson Comorbidity Index, AA-CCI= Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index, BMI= indice di massa corporea, PTL= piastrine, Hb= emoglobina CIS= carcinoma in situ, BCG= bacillo di Calmette-Guerin.</i>	

L'età mediana al tempo dell'intervento era pari ad 65 anni [IQR 62-71]. I pazienti erano generalmente sovrappeso, con un BMI mediano di 25.8 [IQR 25.0-29.4] kg/m². Al momento della diagnosi, 3 erano fumatori attivi (13%), 13 erano ex fumatori (57%) e 7 pazienti non avevano mai fumato (30%).

I pazienti arruolati presentavano un indice di comorbidità secondo Charlson mediano di 0 [IQR 0-0], Barthel score mediano di 100 [IQR 100-100]. La maggior parte dei pazienti era classificato in classe ASA 2 e 3.

L'analisi istologica all'ultima biopsia vescicale prima dell'intervento aveva evidenziato la presenza di 6 casi di Tis (36%), 4 neoplasie cTaHG (17%), 3 T1HG (13%), 10 cT2HG (44%). In 8 casi (35%) era stata riscontrata la concomitante presenza di CIS e in 3 casi (13%) erano coinvolti i linfonodi, secondo le indagini di imaging.

Figura 9- distribuzione del parametro T all'ultima biopsia vescicale prima dell'intervento.

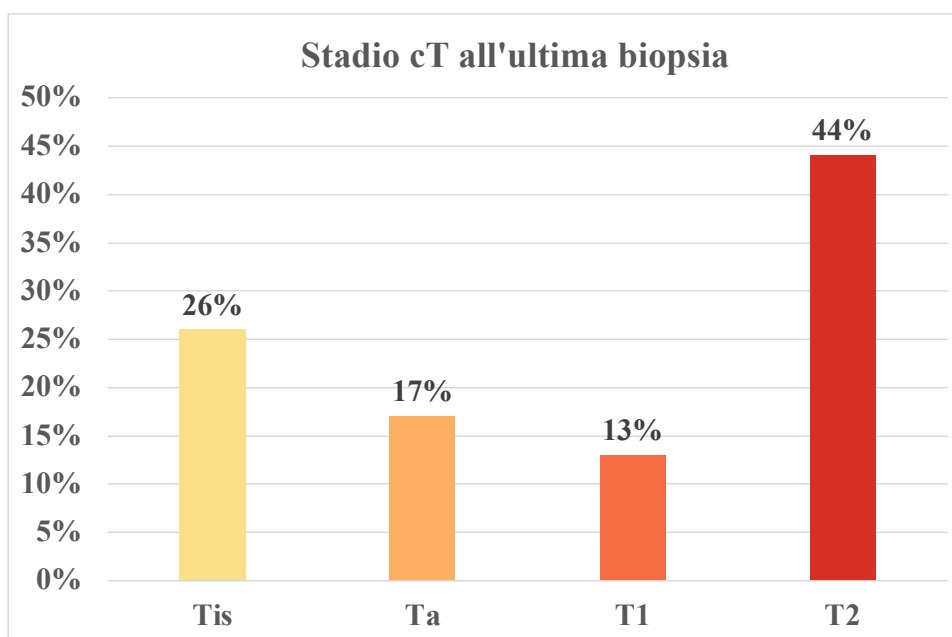
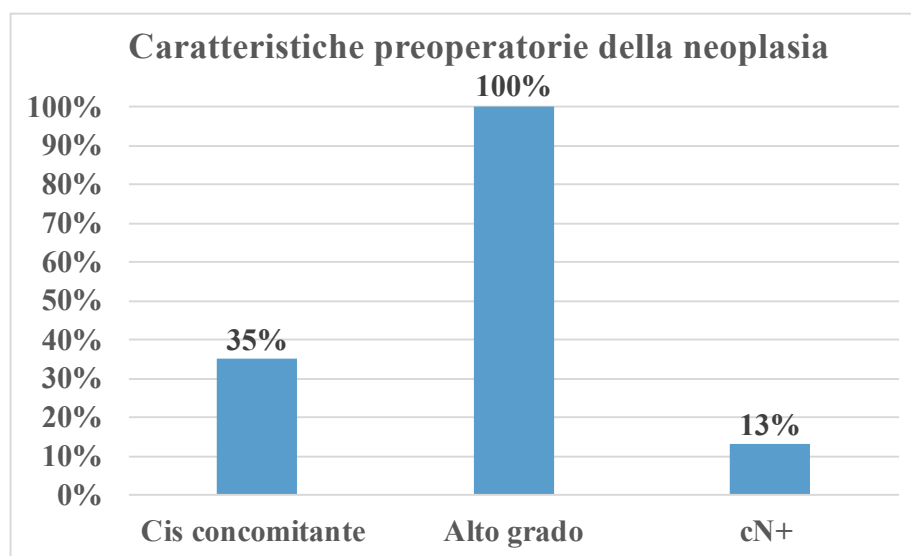
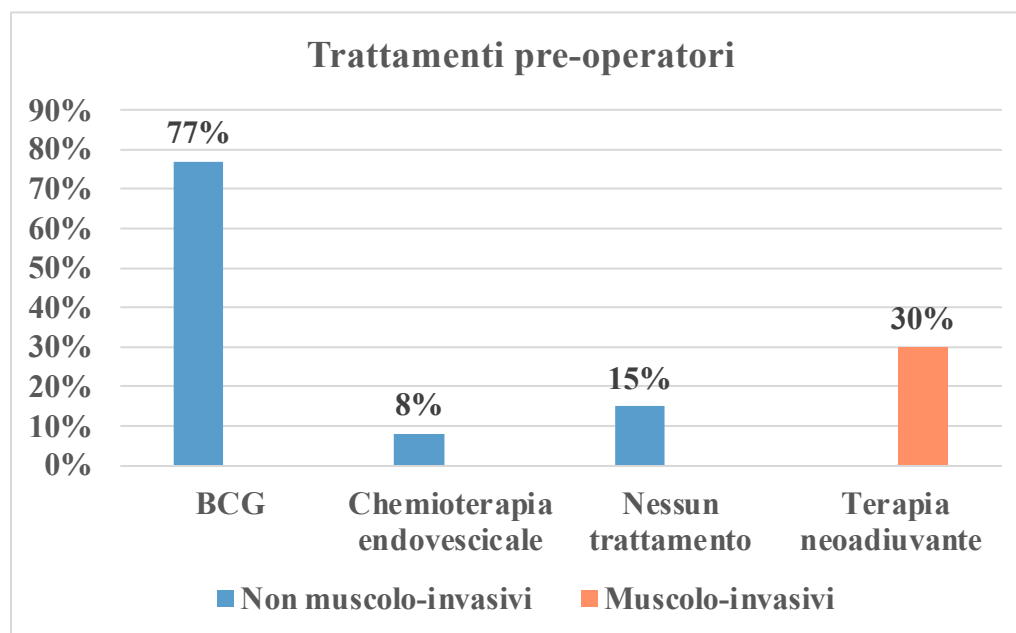


Figura 10- caratteristiche oncologiche dei pazienti alla stadiazione preoperatoria, svolta attraverso biopsia e imaging.



14 pazienti (61%) erano stati sottoposti a precedenti trattamenti per neoplasia vescicale. Nello specifico, tra i pazienti con NMIBC, solo uno (8%) aveva svolto chemioterapia endovesicale con gemcitabina mentre 10 (77%) avevano ricevuto trattamento endocavitario con BCG e 2 (15%) non avevano ricevuto alcuna terapia. Tra i pazienti con MIBC invece, 3 pazienti (30%) avevano ricevuto terapia sistemica neoadiuvante e 7 (70%) nessun trattamento.

Figura 11– trattamenti antitumorali eseguiti dai pazienti prima di sottoporsi a cistectomia radicale, divisi per tipologia di tumore (NMIBC e MIBC).



4.2. DATI INTRAOPERATORI

La Tabella VIII riassume i dati relativi all'intervento di cistectomia radicale robotica.

Tabella VIII- Dati relativi all'intervento di cistectomia radicale robotica con derivazione urinaria.

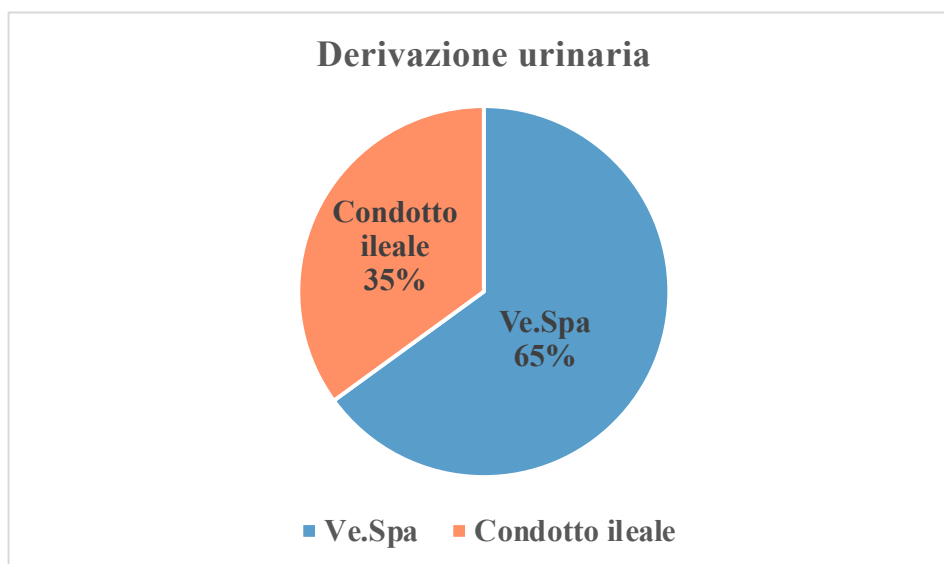
Variabili	
Durata intervento (min), mediana [IQR]	360 [330-405]
Perdite ematiche (ml), mediana [IQR]	300 [200-400]
Emotrasfusioni intraoperatorie, n (%)	
Si	2 (9%)
No	21 (91%)
Derivazione urinaria, n (%)	
Condotto ileale	8 (35%)
Ves.Pa.	15 (65%)

Dei 23 pazienti operati, 15 (65%) sono stati sottoposti a derivazione urinaria ortotopica Ves.Pa. e 8 (35%) a derivazione con condotto ileale.

Il tempo operatorio mediano è stato pari a 360 minuti [330-405] e durante l'intervento si sono riportate perdite ematiche mediane di 300 ml [200-400]; solo 2 pazienti (9%) hanno ricevuto emotrasfusioni durante l'intervento.

Non si sono osservate complicanze intraoperatorie (0%).

Figura 12- Tipologia di derivazione urinaria eseguita nei pazienti sottoposti a RARC.



4.3. DATI POST-OPERATORI PRECOCI

La Tabella IX riassume i risultati postoperatori.

Tabella IX- Dati post-operatori raccolti nel periodo del ricovero ospedaliero.

Variabili	
Ricovero in TIPO, n (%)	2 (9%)
Rimozione SNG (GPO), mediana [IQR]	0 [0-1]
Mobilizzazione (GPO), mediana [IQR]	2 [1-2]
Canalizzazione a gas (GPO), mediana [IQR]	2 [1-3]
Canalizzazione a feci (GPO), mediana [IQR]	4 [3-4]
Introduzione dieta liquida (GPO), mediana [IQR]	1.5 [1-3]
Introduzione dieta libera (GPO), mediana [IQR]	3 [2-4]
Rimozione stent ureterali (GPO), mediana [IQR]	30 [26-41]
Durata del ricovero (giorni), mediana [IQR]	8 [6-14]

Hb [g/dL] postoperatoria, mediana [IQR]	13 [12.3-14]
PTL [$10^9/\mu\text{l}$] postoperatoria, mediana [IQR]	222 [176-272]
Creatinina [$\mu\text{mol/L}$] postoperatoria, mediana [IQR]	96 [88-122]
eGFR CKD-EPI postoperatoria, mediana [IQR]	67.7 [60.2-74.7]
<i>TIPO= terapia intensiva post-operatoria, SNG= sondino naso-gastrico, GPO= giornata post-operatoria.</i>	

A seguito dell'intervento di cistectomia radicale, 2 pazienti (9%) sono stati trasferiti in terapia intensiva postoperatoria (TIPO) per monitoraggio e stabilizzazione dei parametri vitali. Durante il ricovero, i pazienti sono stati mobilizzati in giornata mediana 1 [1-2] post-operatoria (GPO, giornata post-operatoria) e l'alvo si è canalizzato alle feci in GPO mediana 4 [3-4].

La durata mediana dell'ospedalizzazione è stata di 8 giorni [6-14].

Gli stent ureterali sono stati rimossi dopo un periodo mediano di 30 giorni dall'intervento [26-41].

4.4. DATI PATOLOGICI DEL REPERTO OPERATORIO

La Tabella X riassume i risultati patologici rilevati.

Tabella X- caratteristiche anatomo-patologiche dei reperti operatori asportati

Variabili	
Istotipo, n (%)	
Uroteliale	15 (65%)
Squamoso	1 (4%)
Micropapillare	1 (4%)
Plasmocitoide	1 (4%)
pT, n (%)	
pT0	5 (22%)
pT1	2 (9%)
pT2	3 (13%)
pT3	4 (17%)
pTis	9 (39%)
CIS concomitante, n (%)	5 (22%)
Margini negativi, n (%)	23 (100%)

Invasione linfovaskolare, n (%)	5 (22%)
Invasione perineurale, n (%)	2 (9%)
Neoplasia di alto grado, n (%)	18 (78%)
Nr. linfonodi asportati, mediana [IQR]	23 [13-28]
pN+, n (%)	2 (9%)

A seguito dell'esame istologico condotto sui reperti operatori asportati in sede di cistectomia radicale e linfadenectomia, l'istotipo prevalente è risultato essere quello uroteliale (65% sul totale dei pazienti operati, considerando anche i T0). Un solo caso (4%) presentava istotipo squamoso, un altro aveva tumore micropapillare e infine un altro plasmocitoide. Riguardo allo stadio patologico di malattia, 5 pazienti (22%) non presentavano neoplasia residua a livello della vescica al momento dell'intervento (pT0); 9 pazienti (30%) avevano neoplasia pTis, 2 (9%) avevano pT1, 3 (13%) avevano pT2 e 4 (17%) avevano un tumore pT3 (figura 12). Inoltre, 5 pazienti (22%) presentavano un CIS in concomitanza, e in 5 (22%) pazienti si è osservata invasione linfovaskolare. Tutti i reperti operatori (100%) presentavano margini negativi (figura 13).

A fronte di una mediana di 23 linfonodi [13-28] asportati per ogni paziente, solo 2 casi (9%) hanno presentato coinvolgimento linfonodale, rispettivamente con 2 e 5 linfonodi positivi.

Figura 13– Stadio pT della neoplasia vescicale all'esame anatomo-patologico sul reperto operatorio.

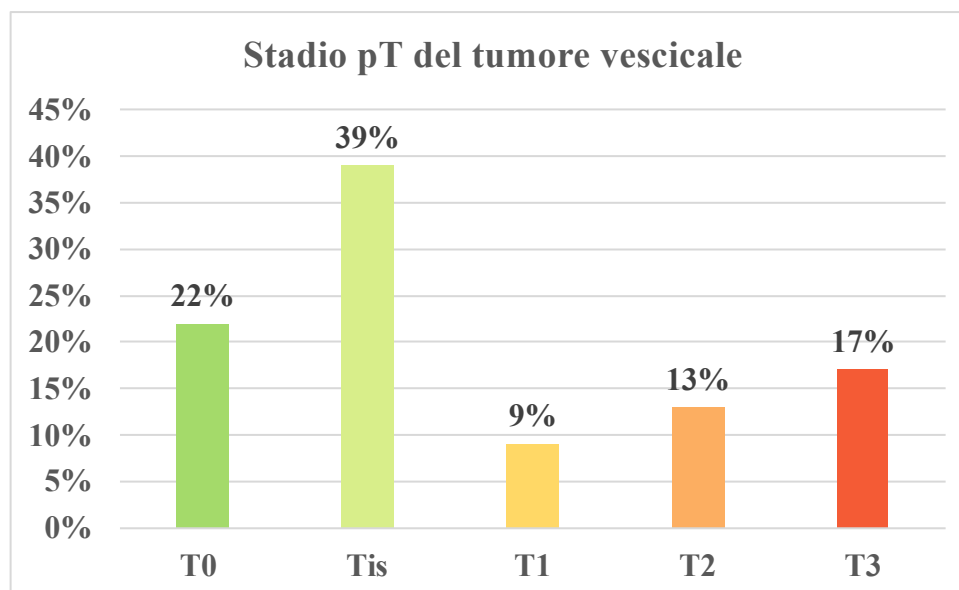
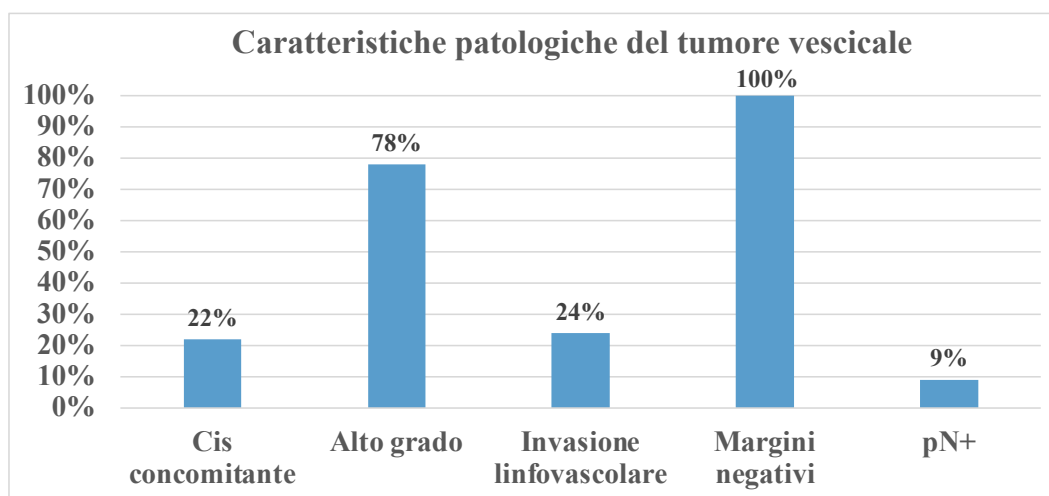


Figura 14- Caratteristiche anatomico-patologiche della neoplasia.



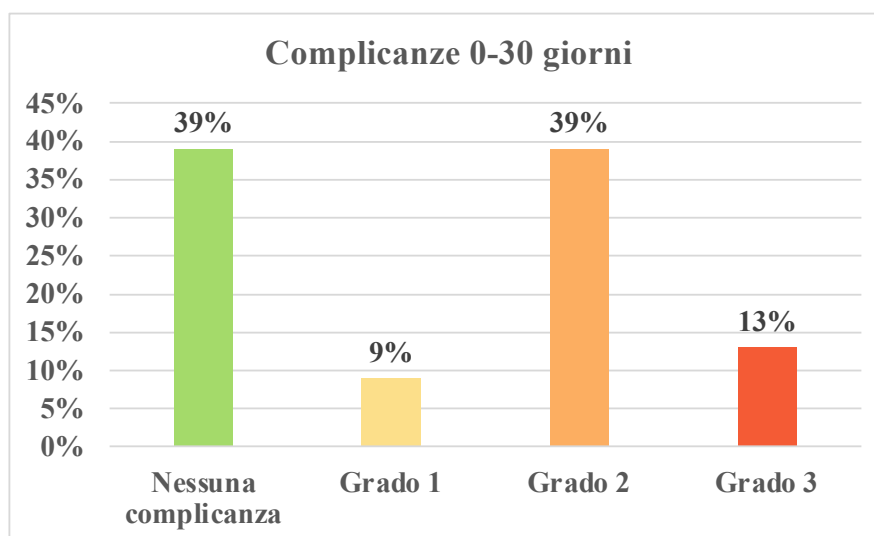
4.5. COMPLICANZE PRECOCI, A 0-30 GIORNI

Si osserva che 14 pazienti (61%) hanno presentato complicanze precoci, di cui 11 (48%) di basso grado (Clavien-Dindo grado 1-2) e 3 (13%) di alto grado (Clavien-Dindo grado 3). La Tabella XI e la Figura 15 riassumono la prevalenza ed il grado delle complicanze precoci.

Tabella XI- complicanze precoci suddivise per grado secondo Clavien-Dindo.

Complicanze precoci	n. pazienti (%)
Nessuna complicanza	9 (39%)
Grado 1	2 (9%)
Grado 2	9 (39%)
Grado 3	3 (13%)

Figura 15– pazienti che hanno presentato complicanze nei primi 30 giorni dall'intervento, suddivisi per grado Clavien-Dindo.

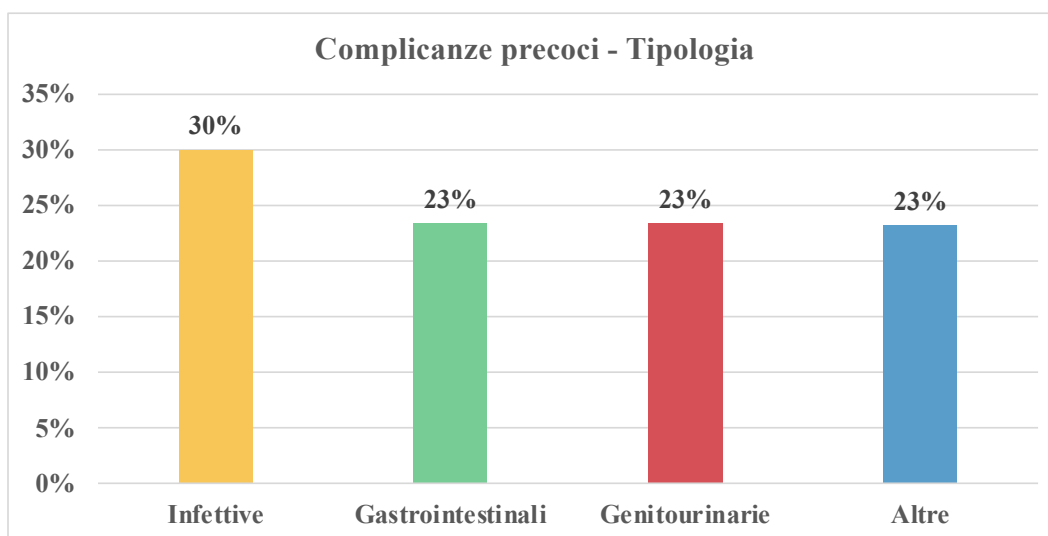


Il numero totale delle complicanze insorte a 30 giorni è stato di 30. Di queste, la maggior parte era di natura infettiva (30%); il 23.4% era di tipo gastrointestinale e un altro 23.4% era di tipo genitourinario. Per complicanze infettive si intende che il paziente ha presentato iperpiressia a causa di una infezione, per cui è stato somministrata terapia antibiotica, con risoluzione del quadro. La Tabella XII e la Figura 15 riportano la distribuzione delle complicanze precoci secondo categoria, in ordine di prevalenza.

Tabella XII- complicanze insorte a 0-30 giorni dall'intervento distribuite secondo categorie e classificate per grado di gravità secondo Clavien-Dindo, in ordine di frequenza.

Tipo di complicanza precoce, entro 30 giorni	n (%)	Grado Clavien-Dindo
Totale complicanze precoci	30 (100%)	/
Infettive	9 (30%)	2
Gastrointestinali	7 (23.4%)	3
Genitourinarie	7 (23.4%)	3
Polmonari	3 (10%)	2
Cardiache	1 (3.3%)	3
Neurologiche	1 (3.3%)	1
Tromboemboliche	1 (3.3%)	2
Reazione allergica	1 (3.3%)	2

Figura 16- Distribuzione delle complicanze precoci (0-30 giorni) in classi di appartenenza.



Otto pazienti (35%) hanno necessitato di riammissione al reparto di Urologia entro 30 giorni dall'intervento. La riammissione è avvenuta dopo una mediana di 22 giorni dall'operazione [17-25.5]. Come si osserva in tabella XIII, la maggioranza di tali ricoveri è stato giustificato da uno stato febbrile di natura infettiva, trattato con terapia medica antibiotica. Un solo caso, tra questi, ha necessitato di terapia chirurgica, ovvero la deiscenza dell'anastomosi uretero-neovescicale, che ha generato spandimento di urina in addome, causando uroperitoneo.

Tabella XIII- diagnosi di riammissione entro 30 giorni.

Diagnosi di riammissione a 30 giorni	n pazienti (%)
Infezione/iperpiressia	6 (26%)
Deiscenza di anastomosi uretero-neoves.	1 (4%)
IRA e linfocele	1 (4%)

Entro 30 giorni dall'intervento si sono verificate 2 complicanze che hanno necessitato di intervento chirurgico (grado 3b secondo Clavien-Dindo), in 2 diversi pazienti (9%). Una di queste è stata un caso di deiscenza dell'anastomosi uretero-neovescicale, trattata in altra sede mediante laparotomia esplorativa, toilette della cavità addominale e retroperitoneale e riconfezionamento dell'anastomosi uretero-neovescicale; l'altra è stata un caso di ileo meccanico insorto durante il ricovero per

cistectomia radicale, ed ha richiesto intervento di laparotomia esplorativa e sbrigliamento, mediante lisi delle aderenze peritoneali.

Le complicanze di grado elevato (3 secondo Clavien-Dindo) sono state 5 in totale, su 30 complessive, a 30 giorni. Tre di queste sono insorte nello stesso paziente.

Tabella XIV-Complicanze precoci di alto grado e numero di volte che si sono manifestate.

Complicanze precoci di alto grado	n
Deiscenza anastomosi uretero-neovescicale	1
Dislocazione stent ureterali	1
Urinoma	1
Ileo meccanico	1
Infarto miocardico acuto	1
Totale	5 complicanze in 3 pazienti (13%)

4.6. COMPLICANZE TARDIVE, A 31-90 GIORNI

Tra la 31esima e la 90esima giornata postoperatoria, si sono verificate 4 complicanze in 3 pazienti. Pertanto il tasso di complicanze tardive è stato del 13% (3 pazienti su 23). Di tali complicanze, solo una è stata di alto grado, ovvero un drenaggio incarcerato in addome, che ha richiesto riammissione ospedaliera (si è registrato un solo caso di riammissione a 31-90 giorni, 4%) per rimozione chirurgica. Lo stesso paziente ha sviluppato anche insufficienza renale acuta secondaria all'ostruzione del catetere ureterale, risolta con la sua rimozione.

Si sono verificate poi due infezioni delle vie urinarie, trattate con terapia medica.

Tabella XV- Complicanze tardive, a 31-90 giorni, classificate per gravità secondo Clavien-Dindo.

Complicanze tardive	n. pazienti (%)
Nessuna complicanza	20 (87%)
Grado 2	2 (9%)
Grado 3	1 (4%)

Figura 17– rappresentazione grafica in istogramma della tabella sopra riportata, ovvero le complicanze tardive verificatesi nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale robotica.

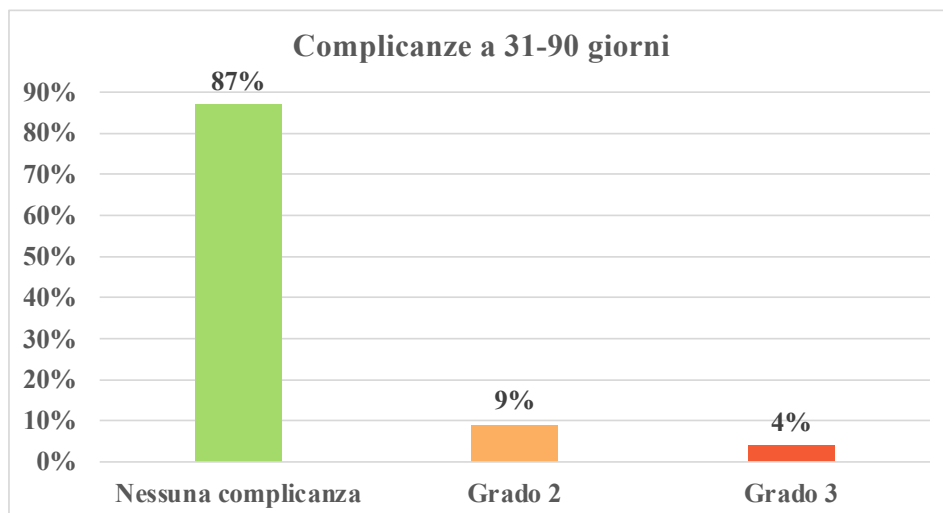


Tabella XVI- complicanze tardive: tipologia, numero di volte che si sono presentate e grado.

Tipo di complicanze tardive, n	Grado
Drenaggio incarcerato, 1	3
IRA, 1	2
Infezioni delle vie urinarie, 2	2

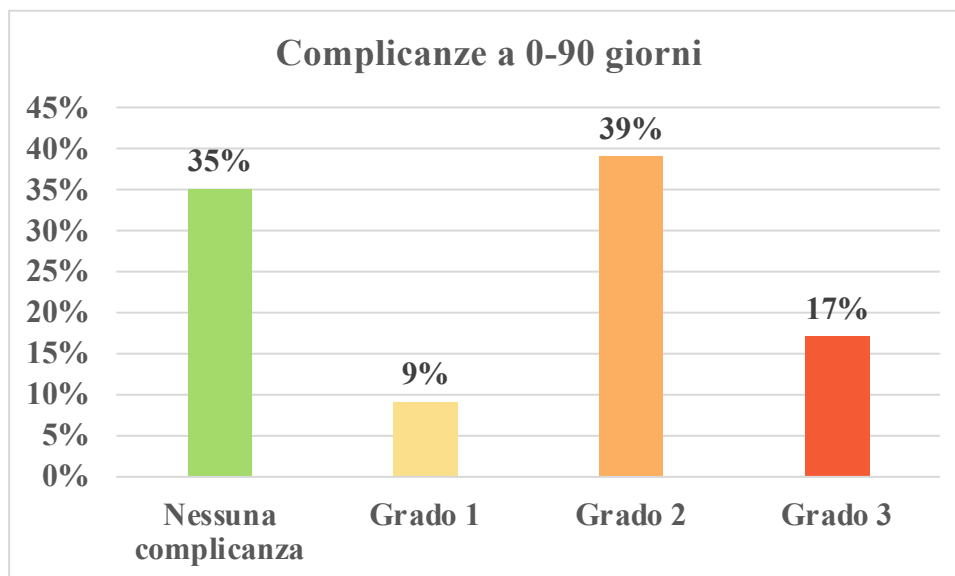
4.7. COMPLICANZE GLOBALI

Considerando globalmente il periodo post-operatorio che va dal giorno 0 al giorno 90 dall'intervento, 8 pazienti (35%) non hanno avuto complicazioni di alcun genere, 11 (48%) hanno presentato complicanze di basso grado (Clavien-Dindo I-II), mentre 4 pazienti (17%) hanno sviluppato complicanze di alto grado (Clavien-Dindo III).

Tabella XVII- complicanze globali a 0-90 giorni dall'intervento, divise per grado secondo Clavien-Dindo

Complicanze a 0-90 giorni	n pazienti (%)
Nessuna	8 (35%)
Grado 1	2 (9%)
Grado 2	9 (39%)
Grado 3	4 (17%)

Figura 18- complicanze globali a 0-90 giorni dall'intervento, divise per grado secondo Clavien-Dindo.

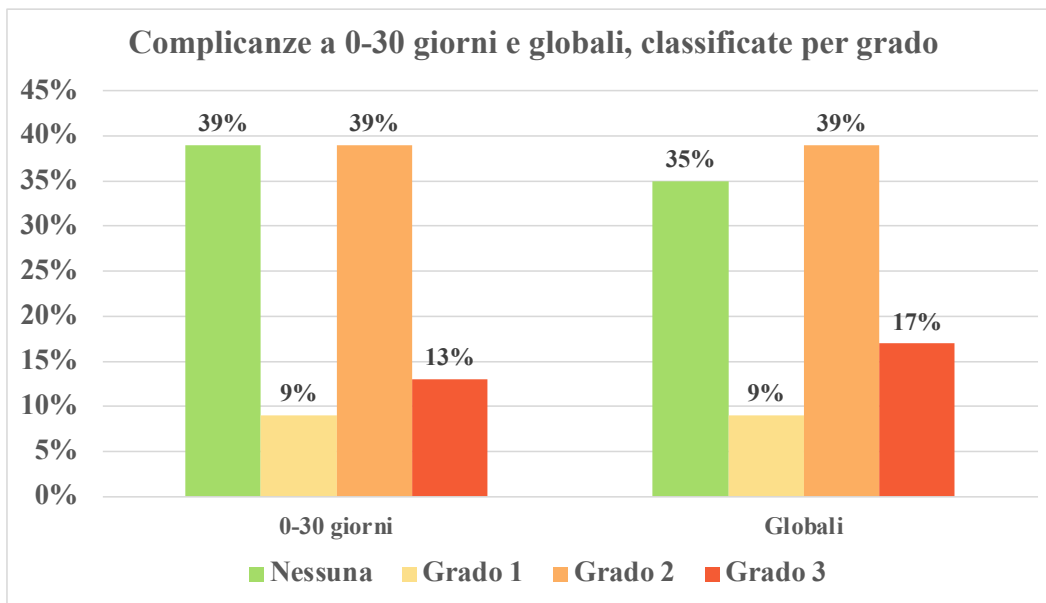


La Tabella XVIII e la Figura 19 riassumono la distribuzione delle complicanze per numero di pazienti nei periodi “early”, 0-30 giorni, e “late”, 31-90 giorni. Si osserva che in nessun momento del follow-up in esame si sono verificate complicanze di grado 4 e 5 secondo Clavien-Dindo.

Tabella XVIII- complicanze a 0-30 giorni, 31-90 giorni e globali suddivise per gradi.

Grado	0-30 giorni	31-90 giorni	Globali
0	9 (39%)	20 (87%)	8 (35%)
1	2 (9%)	0 (0%)	2 (9%)
2	9 (39%)	2 (9%)	9 (39%)
3	3 (13%)	1 (4%)	4 (17%)
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Figura 19- complicanze a 0-30 giorni e globali suddivise per gradi di gravità secondo Clavien-Dindo..



Le complicanze gastrointestinali sono state tra le più frequenti globalmente. In particolare, a 30 giorni il 17% dei pazienti operati ha sviluppato ileo paralitico, e solo il 4% ha sviluppato invece ileo meccanico, che ha richiesto chirurgia di viscerolisi; il 4% ha avuto diarrea e il 4% raccolta ematica intraddominale. A 90 giorni invece, un paziente (4%) ha richiesto cure chirurgiche a causa di un drenaggio addominale incarcerato.

Tabella XIX- totale delle complicanze gastrointestinali, distribuite per periodo di insorgenza e classificate per grado di gravità secondo Clavien-Dindo.

Complicanze gastrointestinali	0-30 giorni		31-90 giorni		Totale	
	Casi (%)	Grado	Casi (%)	Grado	Casi (%)	Grado
Ileo paralitico	4 (17%)	2	0 (0%)	/	4 (17%)	2
Ileo meccanico	1 (4%)	3	0 (0%)	/	1 (4%)	3
Diarrea	1 (4%)	2	0 (0%)	/	1 (4%)	2
Raccolta ematica	1 (4%)	1	0 (0%)	/	1 (4%)	1
Drenaggio incarcerato	0 (0%)	/	1 (4%)	3	1 (4%)	3

Tra le complicanze genitourinarie, a 30 giorni vi sono stati due casi (9%) di insufficienza renale acuta (IRA), un caso di urinoma, uno di linfocele e infine un caso di deiscenza dell'anastomosi uretero-neovescicale.

A 31-90 giorni invece, si è registrato solo 1 caso (4%) di IRA.

Tabella XX- totale delle complicanze genitourinarie, distribuite per periodo di insorgenza e classificate per grado di gravità secondo Clavien-Dindo.

Complicanze genitourinarie	0-30 giorni		31-90 giorni		Totale	
	Casi (%)	Grado	Casi (%)	Grado	Casi (%)	Grado
IRA	2 (9%)	2	1 (4%)	2	3 (13%)	2
Urinoma	1 (4%)	3	0 (0%)	/	1 (4%)	3
Deiscenza anastomosi	1 (4%)	3	0 (0%)	/	1 (4%)	3
Dislocazione tutori	1 (4%)	3	0 (0%)	/	1 (4%)	3
Linfocele	1 (4%)	1	0 (0%)	/	1 (4%)	1

Infine, la Tabella XXI raccoglie tutte le altre complicanze più significativa verificatesi entro 90 giorni dalla cistectomia radicale. L'iperpiressia da infezioni si è presentata in 11 pazienti (48%), mentre 1 paziente ha avuto IMA, trattato con rivascolarizzazione coronarica angiografica.

Tabella XXI- raccolta delle complicanze di altro genere oltre a gastrointestinale e genitourinarie insorte a 0-30 e 31-90 giorni.

Altre complicanze	0-30 giorni		31-90 giorni		Totale	
	Casi (%)	Grado	Casi (%)	Grado	Casi (%)	Grado
Iperpiressia/infezioni	9 (39%)	2	2 (9%)	2	11 (48%)	2
Infarto miocardico	1 (4%)	3	0 (0%)	/	1 (4%)	3
Polmonite	1 (4%)	2	0 (0%)	/	1 (4%)	2
TVP	1 (4%)	2	0 (0%)	/	1 (4%)	2
Reazione allergica	1 (4%)	2	0 (0%)	/	1 (4%)	2
Neuropatia	1 (4%)	1	0 (0%)	/	1 (4%)	1

4.8. FATTORI PREDITTIVI DELLE COMPLICANZE

Abbiamo quindi ricercato se vi fossero fattori predittivi per l'insorgenza di complicanze post-chirurgiche, di qualsiasi grado e di alto grado. Nessuna delle caratteristiche valutate si è dimostrata associata in maniera statisticamente significativa con le complicanze globali post-operatorie.

Nel dettaglio, si osserva che nemmeno il tipo di derivazione urinaria svolta presenta una correlazione significativa con l'insorgenza di complicanze a 90 giorni di qualsiasi grado ($p=0.1$) e di alto grado ($p=0.1$).

Tabella XXII- analisi univariata per complicanze di qualsiasi grado e di alto grado.

Variabile	Complicanze di ogni grado a 0-90 giorni			Complicanze di alto grado a 0-90 giorni		
	OR	95% IC di OR	P value	OR	95% IC di OR	P value
Età	1.0	0.9 – 1.1	0.6	1.0	0.9 – 1.2	0.5
BMI	1.3	0.9 – 1.8	0.1	0.7	0.4 – 1.2	0.2
CCI	Non stimabile	–	1.0	2.8	0.5 – 16	0.3
Classe ASA	0.0	0.2 – 4.1	0.9	1.8	0.2 – 13	0.5
eGFR basale	1.0	0.9 – 1.1	0.7	1.0	0.9 – 1.1	0.7
Ves.Pa.	0.2	0.1 – 1.7	0.1	0.1	0.01 – 1.5	0.1

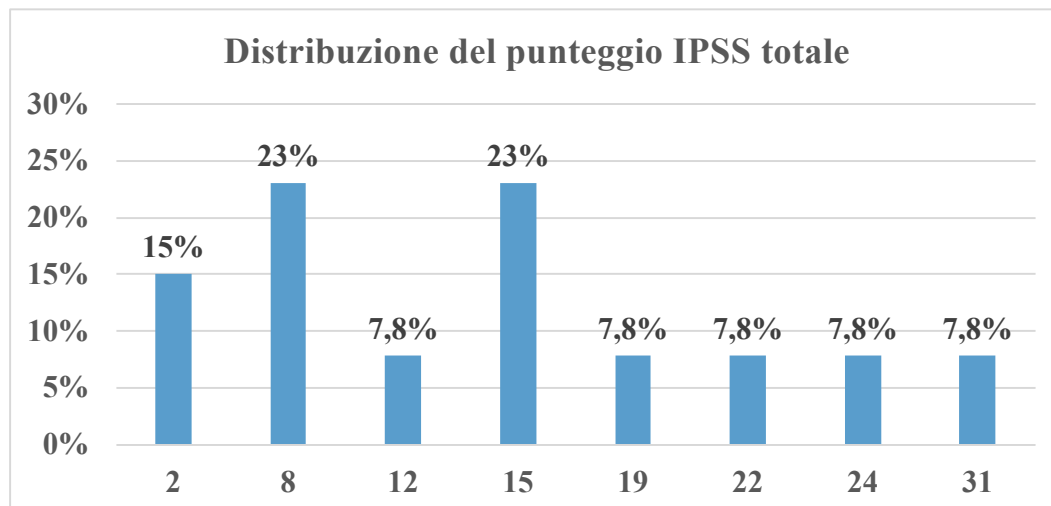
4.9. RISULTATI FUNZIONALI

I pazienti che hanno ricevuto derivazione ortotopica continente Ves.Pa. sono stati sottoposti a due questionari per valutarne la funzionalità vescicale in termini di perdite urinarie e disturbi minzionali. Il periodo di follow-up mediano osservato dai questionari è stato di 8 mesi [IQR 5 – 10.5].

Per quanto concerne i disturbi minzionali nei pazienti sottoposti a RARC con derivazione ortotopica, il punteggio mediano al questionario IPSS è risultato pari a

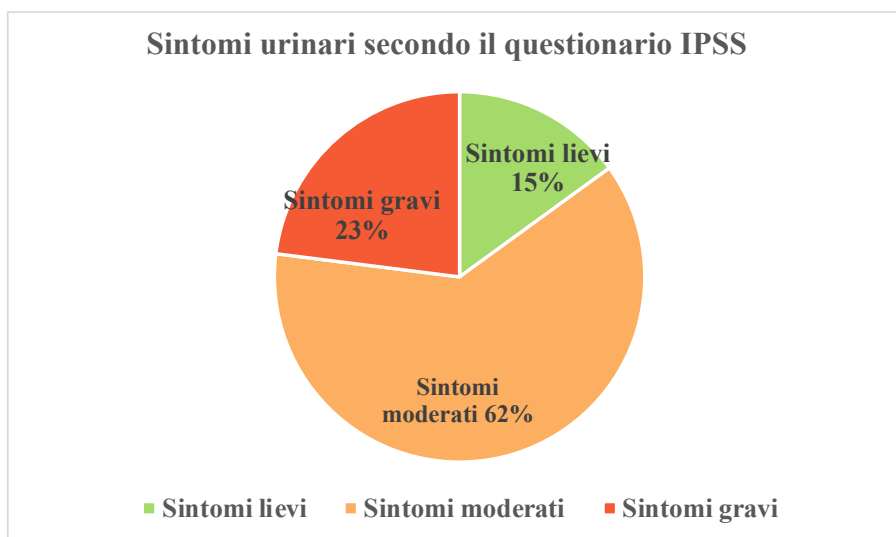
15 [8 – 20], indicando complessivamente la presenza di disturbi di grado almeno moderato.

Figura 20- distribuzione del punteggio IPSS totale nei pazienti con Ves.Pa.



Nel dettaglio, il 15%, 62%, e 23% dei pazienti presentavano disturbi minzionali di grado lieve (punteggio 0-7), moderato (8-19) e grave (20-35), rispettivamente (figura 21).

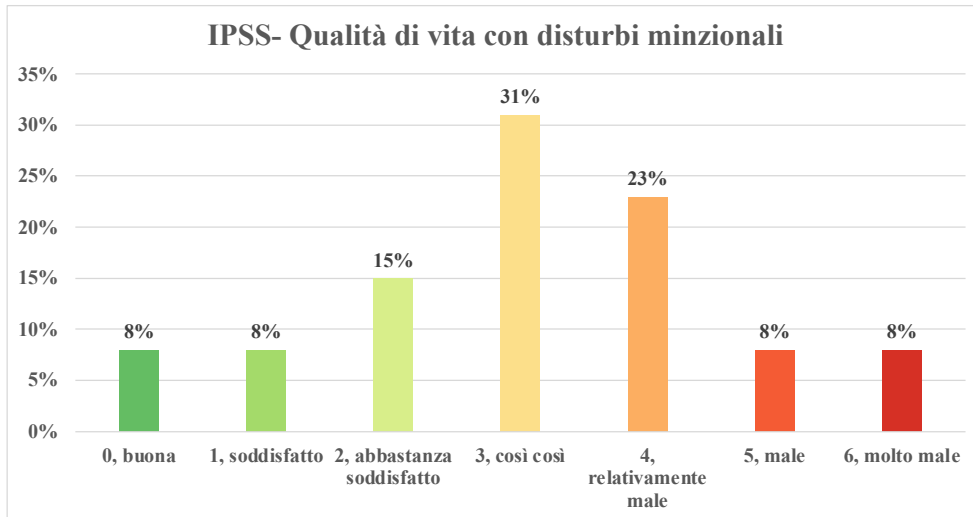
Figura 21– Disturbi della minzione riportati dai pazienti secondo il questionario IPSS.



Il punteggio mediano della risposta alla domanda del questionario IPSS inerente alla qualità della vita dei pazienti per effetto dei disturbi minzionali è risultato pari

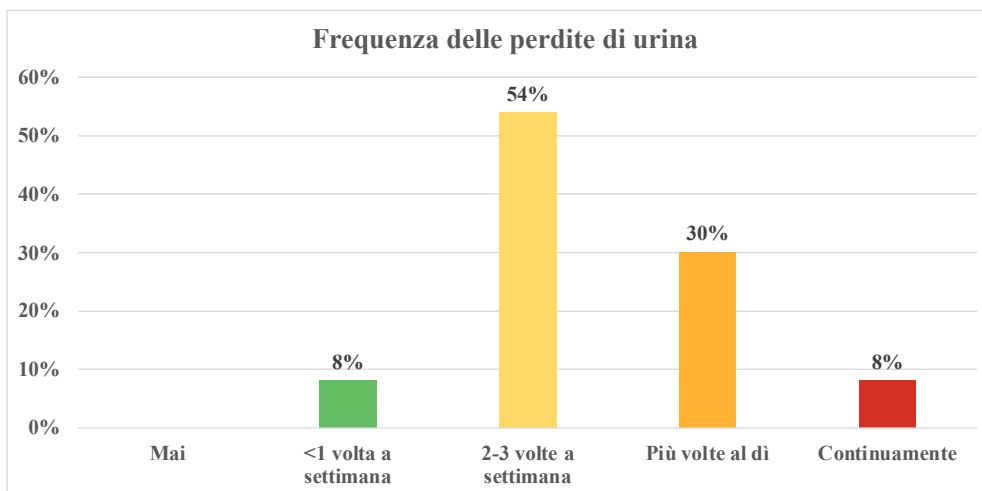
a 3 [2-4], che indica una situazione intermedia (né di soddisfazione né di insoddisfazione).

Figura 22–Qualità di vita con i disturbi della minzione derivati da neovescica, secondo questionario IPSS.



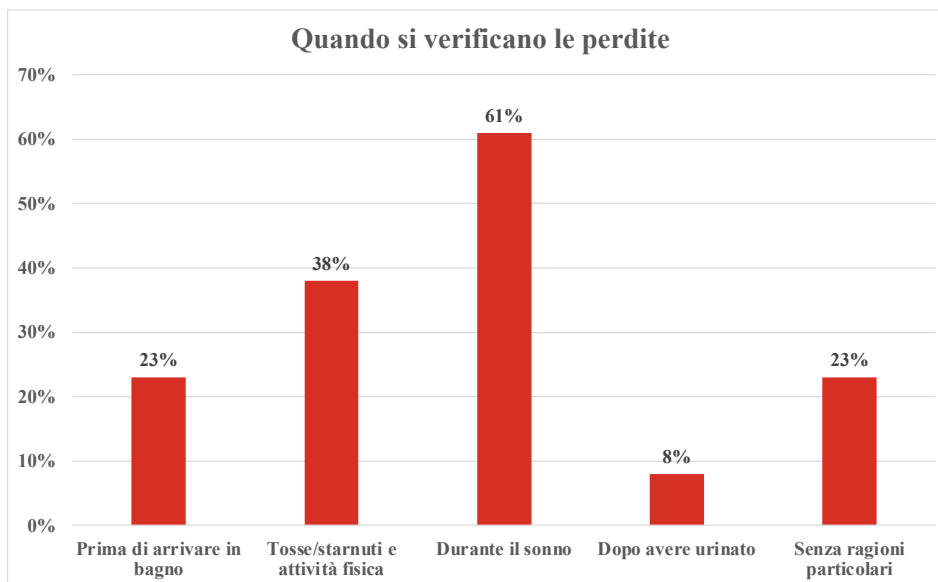
Per quanto riguarda l'incontinenza urinaria, il punteggio mediano al questionario ICIQ-SF è stato pari a 8 [6 – 12], indicando la presenza di perdite di grado moderato. La Figura 23 riporta la frequenza di tali perdite nei pazienti. Nel dettaglio, l'8% dei pazienti presentava perdite <1 volta al settimana; il 54% dei pazienti presenta perdite 2-3 volte a settimana; il 30% più volte al giorno e 8% presenta perdite continuativamente.

Figura 23– Frequenza delle perdite di urina nei pazienti con derivazione continente.



La situazione clinica più frequentemente associata alle perdite è il sonno, con il 61% dei paziente che riferivano incontinenza notturna. L'incontinenza urinaria da sforzo si verificava globalmente nel 38% dei pazienti (perdite con tosse, starnuti ed attività fisica).

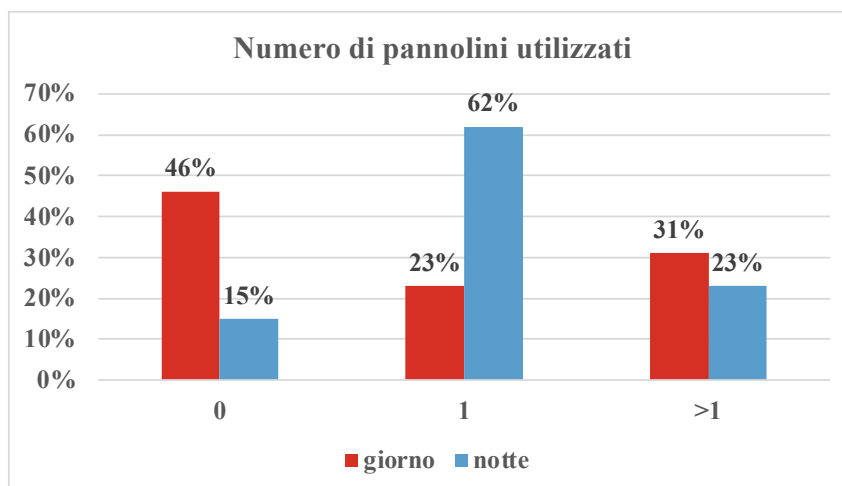
Figura 24– Situazioni in cui si verificano le perdite di urina nei pazienti con Ves.Pa.



Al follow-up, il 46% dei pazienti non necessitava di panni durante il giorno, tuttavia il 54% ne utilizzava almeno uno durante le attività quotidiane.

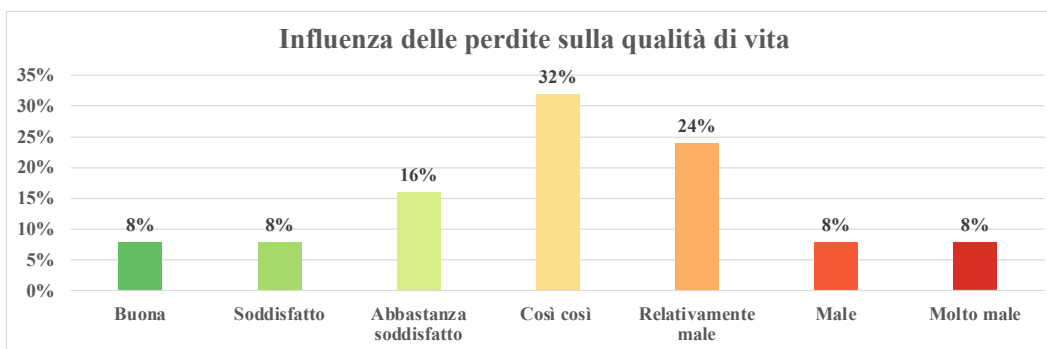
Di notte, solo il 15% dei pazienti non utilizzava panni, mentre il 62% ne utilizzava uno, e il 23% più di uno per notte.

Figura 25– Numero di pannolini utilizzati dai pazienti con derivazione urinaria Ves.Pa., divisi tra giorno e notte.



Secondo i risultati del questionario ICIQ-SF, le perdite urinarie influenzavano la qualità di vita dei pazienti come riportato in Figura 26: si potrebbero raggruppare i risultati in 3 categorie, considerando così che il 32% aveva una qualità di vita buona con le perdite di urina, il 56% valuta piuttosto male la sua qualità di vita in riferimento alle perdite e il 16% reputa che l'incontinenza infici in maniera significativa la propria qualità di vita.

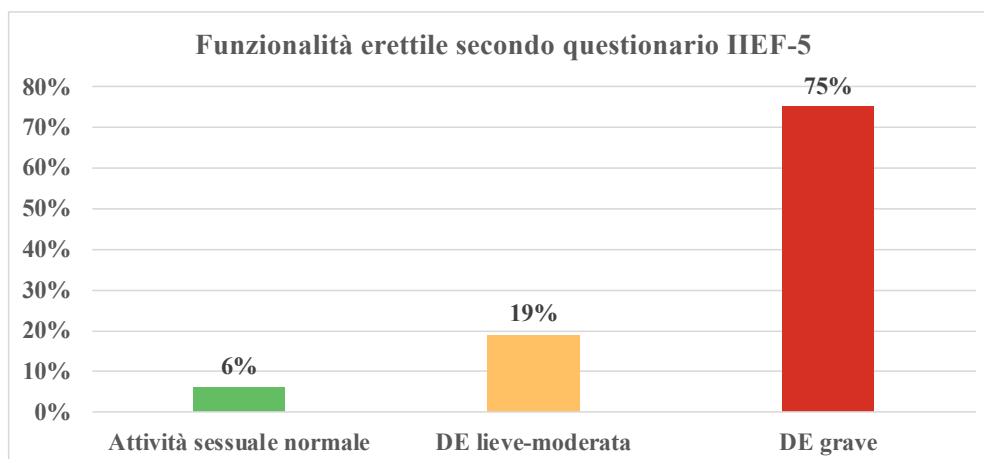
Figura 26- Influenza delle perdite urinarie sulla qualità di vita dei pazienti, secondo punto di vista soggettivo.



Infine, è stata analizzata la funzionalità erettile residua nei pazienti maschi sottoposti a RARC, sia con derivazione continente sia con condotto ileale.

Al follow-up mediano di 8 mesi [IQR 5-10.5], un solo paziente (6%) al tempo della compilazione del questionario manteneva un'attività sessuale normale (punteggio IIEF >22). Il 19% dei pazienti presentava una disfunzione erettile (DE) lieve-moderata (IIEF 12-16) e infine il 75% aveva una DE grave (IIEF <7).

Figura 27- Funzionalità erettile residua nei pazienti sottoposti a cistoprostatectomia con qualunque derivazione, a 8 mesi di follow-up mediano.

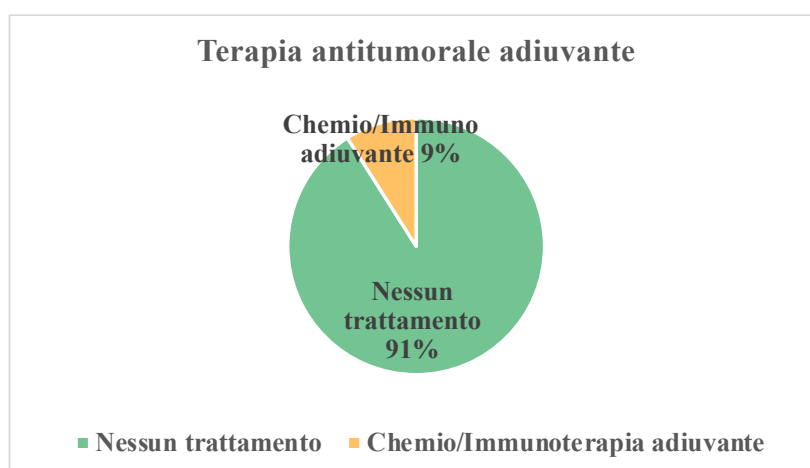


4.10. RISULTATI ONCOLOGICI PRECOCI E TERAPIA ADIUVANTE

Complessivamente, la durata mediana del follow-up è risultata pari a 8 mesi [IQR 3-12]. Durante il follow-up nessun paziente è deceduto, pertanto la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) e cancro-specifica (CSS, *cancer-specific survival*) è risultata essere pari al 100%.

A seguito dell'intervento, solo due pazienti (9%) hanno intrapreso terapia adiuvante: uno con immunoterapia (Nivolumab), perché prevista come terapia di mantenimento dal trial randomizzato in cui era arruolato, e un altro con chemioterapia a base di cisplatino per la presenza di neoplasia uroteliale in stadio patologico pT3aN0.

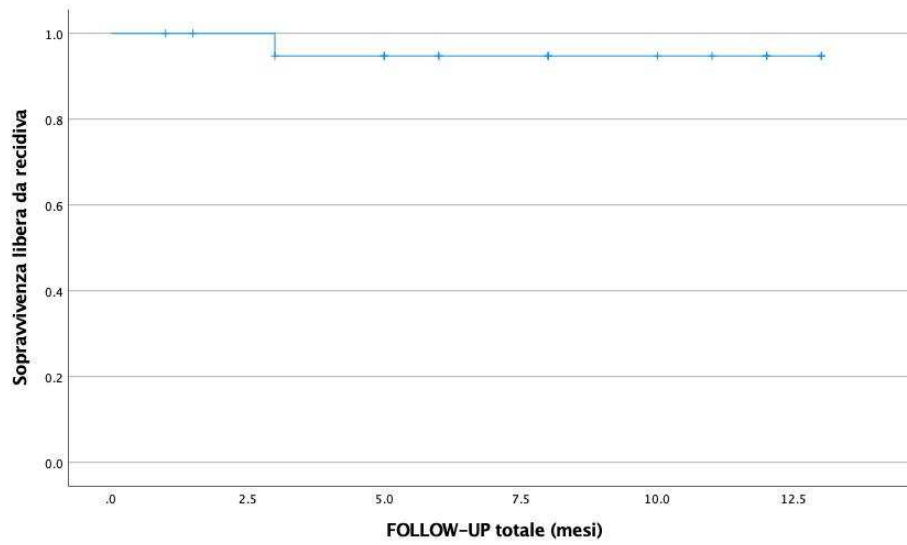
Figura 28- percentuale di pazienti sottoposti o meno a terapia adiuvante.



Durante il follow-up un solo paziente (4%) ha ricevuto diagnosi di ricorrenza di malattia a livello locale. Tale recidiva è stata osservata dopo 3 mesi dall'intervento, si localizzava a livello del retto ed è stata trattata con immunoterapia e radioterapia in combinazione.

La sopravvivenza libera da malattia (DFS, *disease free survival*) a 8 mesi di follow-up mediano risultava essere dell'96% per i pazienti sottoposti a cistectomia radicale robotica nella clinica urologica di Padova (Figura 29).

Figura 29- grafico di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da malattia nella coorte in studio, a 8 mesi di follow-up mediano.



Un altro paziente (4%) ha invece presentato recidiva uroteliale a livello dell'uretra prostatica, per la quale è stato trattato chirurgicamente mediante uretrectomia.

5. DISCUSSIONE

La neoplasia vescicale rappresenta il nono tumore più comune al mondo per incidenza; in Italia nel 2020 si sono registrate circa 25.500 nuove diagnosi, ovvero il 10.5% di tutti i tumori incidenti tra gli uomini e il 3% tra le donne (3). La cistectomia radicale (RC) associata a linfadenectomia pelvica (PLND) e ricostruzione della via urinaria attraverso derivazione, costituisce il trattamento gold-standard per la neoplasia vescicale muscolo-invasiva (MIBC) localizzata e non muscolo-invasiva (NMIBC) ad alto rischio di progressione.

Con l'intento di ridurre la morbilità associata a cistectomia radicale, negli ultimi anni numerosi centri nel mondo hanno adottato la tecnica mini-invasiva robot-assistita, di cui è stata dimostrata dalla letteratura, attraverso trial clinici randomizzati e metanalisi, l'equivalenza oncologica rispetto alla tradizionale metodica a cielo aperto (ORC) (70,96,101,105).

Un revisione sistematica di Novara et al. ha valutato i risultati peri-operatori ottenuti in 105 studi su RARC, analizzandoli in funzione del tipo di derivazione urinaria eseguita. Prendendo in considerazione la casistica associata a derivazione urinaria intracorporea (ICUD) con neovescica ortotopica continente, il tempo mediano di svolgimento dell'intervento era di 420 minuti [IQR 420-450], le perdite ematiche intraoperatorie mediane di 480 ml [IQR 225-500], con un tasso di trasfusione perioperatorio del 7% e il tempo di degenza mediano di 8.5 giorni [IQR 8-9] (107). Risultati simili sono stati ottenuti da Parekh e colleghi nel trial randomizzato multicentrico di fase III RAZOR, che nel braccio sottoposto a RARC ha osservato un tempo mediano di intervento pari a 428 minuti [IQR 322-509], perdite ematiche di 300 ml [200-500], tasso di trasfusione intraoperatorio del 13% e tempo di ricovero mediano 6 giorni [IQR 5-10]. Tuttavia in questa casistica la derivazione era svolta con tecnica extracorporea (101). Il ricovero post-chirurgico nel trial randomizzato di fase III riportato da Khan et al. mostrava un tempo medio di canalizzazione intestinale ai gas di 3.6 giorni (SD 2.5) e di 4 giorni per reintroduzione a dieta libera (SD 4.0) (96).

La tecnica di cistectomia radicale robot-assistita (RARC, *robot-assisted radical cystectomy*) è stata introdotta nella clinica urologica di Padova a partire da aprile 2021. Questo studio ne ha analizzato i primi risultati, ottenuti nei pazienti sottoposti

a RARC per neoplasia vescicale, che hanno ricevuto derivazione urinaria intracorporea. I risultati emersi dalla nostra coorte erano per lo più migliori rispetto a questi, con una durata dell'intervento mediana di 360 minuti [IQR 330-405], perdite ematiche di 300 ml [IQR 200-400], trasfusioni intraoperatorie nel 9% dei pazienti e nessuna complicanza intraoperatoria. Per ciò che riguarda il ricovero post-chirurgico, il sondino naso-gastrico veniva rimosso all'uscita dalla sala operatoria (GPO 0), i pazienti venivano mobilizzati in seconda giornata post-operatoria, l'alvo si canalizzava ai gas in seconda e alle feci in quarta giornata, e il paziente si rialimentava liberamente in terza giornata post-intervento. Il ricovero aveva durata mediana di 8 giorni [IQR 6-14] e gli stent ureterali si rimuovevano in 30esima giornata mediana [IQR 36-41]. Questi parametri risultano in linea con le indicazioni del Pasadena Consensus Panel sulle migliori pratiche nella RARC (85), oltre che con il consensus della European Association of Urology sulla gestione perioperatoria nella chirurgia robotica urologica (81).

Tutte le derivazioni urinarie sono state realizzate con tecnica robotica intracorporea e nel 65% dei casi si è eseguita neovescica ortotopica continente Ves.Pa., mentre nel restante 35% si è svolto condotto ileale con tecnica di anastomosi secondo Wallace. Tali percentuali si discostano da quella che è la tendenza generale secondo una metanalisi di Tanneru del 2021, che negli studi esaminati sulla RARC osserva una prevalenza del 78% del condotto ileale (IC) rispetto al 22% di neovesciche continenti, per via della maggior complessità di esecuzione di quest'ultima e dei criteri più rigorosi di selezione dei pazienti (113). Tuttavia sono molteplici gli studi a supporto della migliore qualità di vita (HR-QoL) conferita dalla neovescica, rispetto al condotto ileale, come la metanalisi di Cerruto e colleghi, che ha analizzato la letteratura comparativa sulle due tecniche di derivazione, su un totale di 691 pazienti, osservando una HR-QoL significativamente superiore nel gruppo sottoposto a neovescica (Hedge's $g=0.278$, $p=0.000$) (156).

Per quanto riguarda le complicanze post-operatorie, Novara et al. osservava che nella serie di RARC associate a derivazione urinaria intracorporea continente, i tassi di complicanze a 30 giorni (*early*, o precoci) erano di 45.7% per le complicanze di qualsiasi grado, e 28% per le complicanze di alto grado (Clavien-Dindo ≥ 3); a 30-

90 giorni (*late*, o tardive) i tassi scendevano a 30% per le complicanze di qualsiasi grado e 18% per quelle di alto grado. Inoltre, identificava come fattori predittivi di complicanze post-chirurgiche l'età, il BMI, l'ASA score, il Charlson Comorbidity Index (CCI) e le emotrasfusioni (107). Il trial randomizzato di fase III CORAL, di Khan e colleghi, osservò nel braccio RARC un'incidenza di complicazioni precoci del 55% (30% di alto grado) e tardive del 55% (35% di alto grado). Quelle precoci più frequenti risultavano essere in ordine: 62% infettive, 23% gastrointestinali e 23% genitourinarie (96).

Nel presente studio i tassi di complicanze precoci generali erano del 61%, ma solo il 13% di alto grado; questo risultato risulta leggermente peggiore rispetto alla letteratura se si considera che sono insorte più complicanze di basso grado a 30 giorni dall'intervento, il che può dipendere dall'accuratezza della raccolta dati, visto che le complicanze di basso grado possono essere facilmente sottodiagnosticate in caso di studi retrospettivi in cui la raccolta dei dati è forzatamente subottimale. In ordine di prevalenza si sono osservate al 30% complicanze infettive, 23% gastrointestinali e 23% genitourinarie; in linea con i dati della letteratura. Per quanto riguarda invece le complicanze tardive, a 31-90 giorni, la coorte patavina sottoposta a RARC con ICUD ha mostrato un 13% di complicanze di qualsiasi grado, e solamente il 4% di alto grado. Questi dati risultano dunque incoraggianti sotto il profilo della morbidità post-chirurgica, probabilmente influenzati dai criteri stringenti applicati nella selezione dei pazienti. Infine, l'analisi univariata non ha evidenziato alcuna correlazione significativa tra età del paziente, BMI, CCI, classe ASA, eGFR e tipo di derivazione urinaria, con l'insorgenza di complicanze post-chirurgiche.

Per indagare la funzionalità della neovescica Ves.Pa. i pazienti sono stati sottoposti ai questionari ICIQ-SF e IPSS con un follow-up mediano di 8 mesi. Assumendo come definizione di "continenza" l'utilizzo di 0-1 pannolino al giorno, la serie in studio ha riportato il 69% di continenza diurna e il 77% notturna. Secondo il questionario ICIQ-SF, la metà dei pazienti presenta perdite sporadiche (2-3 volte a settimana) e solo l'8% continuative; tali perdite influiscono sulla qualità di vita dei pazienti, dove il 24% si dice soddisfatto, ma il 16% ne risulta pesantemente inficiato. Va comunque considerato che la situazione clinica riscontrata al presente follow-up non è quella definitiva, perché le performance funzionali delle

neovesciche solitamente migliorano nel tempo. Alle perdite si accompagnano disturbi minzionali moderati nel 61% dei casi e gravi nel 24%. Ai pazienti maschi, sia con Ves.Pa. sia con condotto ileale, è stato sottoposto il questionario IIEF-5, che ha evidenziato un'attività sessuale normale nel 6% dei casi, mentre il 75% soffriva ancora di grave disfunzione erettile. Anche in questo caso, è atteso un miglioramento delle performance con l'allungamento del follow-up.

La letteratura in merito agli esiti funzionali a seguito di RARC scarseggia. Uno studio su 27 pazienti sottoposti a RARC con ICUD ha riportato continenza diurna a 6 mesi nel 48-100% dei pazienti e notturna nell'11-100%; la potenza invece era mantenuta solo nel 9% dei pazienti studiati, con follow-up a 6 mesi (157).

Secondo questo confronto pertanto risulta che la casistica della clinica urologica sia nei limiti definiti dalla letteratura, seppur il follow-up sia ancora breve per osservare dei risultati definitivi.

L'outcome oncologico di RARC è stato estesamente paragonato a quello della cistectomia radicale open, con risultati soddisfacenti ed evidenza di eguaglianza nel follow-up. Yuh et al. hanno pubblicato una revisione sistematica di 105 articoli riguardanti RARC, evidenziando una frequenza mediana di positività dei margini chirurgici del 5.6% [IQR 0-26%] e una mediana di 19 linfonodi prelevati [IQR 3-55] alla linfadenectomia; la chemioterapia neoadiuvante era impiegata nel 0-31% dei casi e quella adiuvante nel 4-29%. Al follow-up di 12 mesi, ovvero quello che più si avvicinava al nostro, la sopravvivenza libera da malattia (DFS) si attestava essere del 79-96%, la sopravvivenza cancro-specifica (CSS) del 88-94% e la sopravvivenza generale (OS) del 82-90%. Inoltre si evidenziava una relazione predittiva tra densità linfonodale, pT e AA-CCI con DFS e le stesse più il tasso di trasfusioni ricevute per OS (158). Il trial CORAL mostrava il 15% di margini positivi per malattia e una media di 16.3 linfonodi asportati, sottolineando come questi siano due importanti indicatori di ricorrenza oncologica, e vengano usati per valutare la qualità chirurgica dell'intervento. La ricorrenza a 12 mesi era del 26% (96). La nostra serie ha registrato una percentuale di margini positivi dello 0% e venivano prelevati una mediana di 23 linfonodi per ogni intervento. Il 13% dei casi aveva svolto trattamento neoadiuvante (chemio/chemio+immunoterapia) prima della chirurgia, mentre il 9% ha ricevuto terapia adiuvante. Al follow-up mediano di 8 mesi, il tasso di recidiva è stato del 4%, mentre la DFS del 96% e la OS del

100%. Secondo il confronto con la letteratura più accreditata dunque, i risultati ottenuti finora sembrano essere promettenti anche sotto il profilo oncologico precoce, sebbene sia necessario proseguire il follow-up.

Nonostante questa prima incoraggiante analisi, è opportuno considerare anche i limiti del presente studio. In primis, la ristretta numerosità campionaria inficia la validità dei risultati finora raggiunti, in considerazione della stringente selezione dei pazienti. Inoltre, il ridotto numero di pazienti non consente di identificare i fattori predittivi delle complicanze. In aggiunta, lo studio analizza un periodo di follow-up non sufficientemente esteso per svolgere un'analisi accurata della ripresa funzionale urinaria ed erettile dei pazienti, secondo i trend dalla letteratura, oltre che per definire con sicurezza i risultati oncologici dell'intervento robotico. Per il futuro dunque contiamo di continuare ad applicare la chirurgia robotica al trattamento della neoplasia vescicale, e riprendere la corrente analisi su un bacino di pazienti più ampio e un follow-up mediano più lungo.

7. CONCLUSIONI

La cistectomia radicale associata a linfadenectomia pelvica e ricostruzione della via urinaria attraverso derivazione costituisce il trattamento di scelta per la neoplasia vescicale muscolo-invasiva localizzata e non muscolo-invasiva ad alto rischio di progressione. Nella nostra esperienza di cistectomia radicale robotica con derivazione totalmente intracorporea, sono stati osservati risultati intra- e post-operatori in linea con la letteratura più autorevole di riferimento. I tassi di complicanze precoci e tardive sono risultati invece migliori, così come maggiore è stata la percentuale di derivazioni continenti eseguite, dimostrate associate a miglior qualità della vita, a fronte della maggior difficoltà tecnica di esecuzione. I dati di ripresa funzionale sono apparsi incoraggianti, sebbene la durata del follow-up sia ancora breve e si preveda pertanto un ulteriore miglioramento. Infine, l'outcome oncologico precoce ha evidenziato esiti migliori rispetto agli studi più accreditati.

L'insieme dei dati emersi risulta promettente per il trattamento chirurgico radicale del carcinoma vescicale mediante chirurgia robotica, e induce a proseguirne ed espanderne l'applicazione.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Cumberbatch MGK, Jubber I, Black PC, Esperto F, Figueroa JD, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer: A Systematic Review and Contemporary Update of Risk Factors in 2018. *Eur Urol.* 1 dicembre 2018;74(6):784–95.
2. Linee Guida. TUMORI DELL'UROTELIO. 2021;191.
3. 2021_NumeriCancro_AIOM [Internet]. Intermedia EDITORE; Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2021/10/2021_NumeriCancro_web.pdf
4. Dobruch J, Oszczudłowski M. Bladder Cancer: Current Challenges and Future Directions. *Medicina (Mex).* 24 luglio 2021;57(8):749.
5. Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 1 agosto 2020;38(8):1895–904.
6. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int.* 2010;105(3):300–8.
7. Aminoltejari K, Black PC. Radical cystectomy: a review of techniques, developments and controversies. *Transl Androl Urol.* dicembre 2020;9(6):3073–81.
8. Ferrís J, Berbel O, Alonso-López J, Garcia J, Ortega JA. Environmental non-occupational risk factors associated with bladder cancer. *Actas Urol Esp.* ottobre 2013;37(9):579–86.
9. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA J Am Med Assoc.* 17 agosto 2011;306(7):737–45.
10. Mori K, Mostafaei H, Abufaraj M, Yang L, Egawa S, Shariat SF. Smoking and bladder cancer: review of the recent literature. *Curr Opin Urol.* settembre 2020;30(5):720–5.
11. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *Eur Urol.* 1 febbraio 2013;63(2):234–41.
12. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, Compérat EM, Cowan NC, Gakis G, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 1 gennaio 2021;79(1):82–104.

13. Sathianathen NJ, Weight CJ, Jarosek SL, Konety BR. Increased Surgical Complications in Smokers Undergoing Radical Cystectomy¹. *Bladder Cancer Amst Neth.* 4(4):403–9.
14. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gawrych K, Bonberg N, Schwentner C, et al. Screening for bladder cancer with urinary tumor markers in chemical workers with exposure to aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health.* 1 ottobre 2014;87(7):715–24.
15. Kiriluk KJ, Prasad SM, Patel AR, Steinberg GD, Smith ND. Bladder cancer risk from occupational and environmental exposures. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 marzo 2012;30(2):199–211.
16. Zaghoul MS, Zaghoul TM, Bishr MK, Baumann BC. Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update. *J Egypt Natl Cancer Inst.* 30 novembre 2020;32(1):44.
17. Hall P. Radiation-associated urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* settembre 2008;(218):85–8.
18. Sha ST, Dee EC, Mossanen M, Mahal BA, Zaslowsky-Dude C, Royce TJ, et al. Clinical characterization of radiation-associated muscle-invasive bladder cancer. *Urology.* 1 agosto 2021;154:208–14.
19. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 1 agosto 2017;8(4):705–26.
20. Lindner AK, Schachtner G, Tulchiner G, Thurnher M, Untergasser G, Obrist P, et al. Lynch Syndrome: Its Impact on Urothelial Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 7 gennaio 2021;22(2):531.
21. Witlox WJA, van Osch FHM, Brinkman M, Jochems S, Goossens ME, Weiderpass E, et al. An inverse association between the Mediterranean diet and bladder cancer risk: a pooled analysis of 13 cohort studies. *Eur J Nutr.* 2020;59(1):287–96.
22. Audenet F, Attalla K, Sfakianos JP. The evolution of bladder cancer genomics: What have we learned and how can we use it? *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 luglio 2018;36(7):313–20.
23. G. Anastasi, S. Capitani, M. Carnazza. *Anastasi - trattato di anatomia umana quarta edizione.*
24. Jack W. McAninch, MD, FACS, FRCS(E)(Hon) TFL MD, FACS, ScD (Hon). *Smith & Tanagho's General Urology.*
25. Aron M. Variant Histology in Bladder Cancer—Current Understanding of Pathologic Subtypes. *Curr Urol Rep.* 28 novembre 2019;20(12):80.
26. Linder BJ, Boorjian SA, Cheville JC, Sukov WR, Thapa P, Tarrell RF, et

- al. The Impact of Histological Reclassification during Pathology Re-Review—Evidence of a Will Rogers Effect in Bladder Cancer? *J Urol.* novembre 2013;190(5):1692–7.
27. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, Algaba F, Busch C, Cheng L, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology.* 1 dicembre 2005;66(6):4–34.
28. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 15 ottobre 2017;96(8):507–14.
29. Pasin E, Josephson DY, Mitra AP, Cote RJ, Stein JP. Superficial Bladder Cancer: An Update on Etiology, Molecular Development, Classification, and Natural History. *Rev Urol.* 2008;10(1):31–43.
30. Linee guida AIOM ITALIA 2020.
31. Bassi P, Marco VD, Lisa AD, Mancini M, Pinto F, Bertoloni R, et al. Non-Invasive Diagnostic Tests for Bladder Cancer: A Review of the Literature. *Urol Int.* 2005;75(3):193–200.
32. Yafi FA, Brimo F, Steinberg J, Aprikian AG, Tanguay S, Kassouf W. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 febbraio 2015;33(2):66.e25-66.e31.
33. Ng K, Stenzl A, Sharma A, Vasdev N. Urinary biomarkers in bladder cancer: A review of the current landscape and future directions. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 gennaio 2021;39(1):41–51.
34. Barkan GA, Wojcik EM, Nayar R, Savic-Prince S, Quek ML, Kurtycz DFI, et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology: The Quest to Develop a Standardized Terminology. *Acta Cytol.* 2016;60(3):185–97.
35. Guida L. Linee guida AIOM 2021-Tumori dell’urotelio. 2021;191.
36. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS. *Eur Urol.* settembre 2018;74(3):294–306.
37. Rouprêt M, Pignot G, Masson-Lecomte A, Compérat E, Audenet F, Roumiguié M, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l’AFU – actualisation 2020–2022 : tumeurs de la vessie. *Prog En Urol.* 1 novembre 2020;30(12, Supplement):S78–135.
38. Magers MJ, Lopez-Beltran A, Montironi R, Williamson SR, Kaimakliotis HZ, Cheng L. Staging of bladder cancer. *Histopathology.* gennaio 2019;74(1):112–34.
39. Robins DJ, Small AC, Amin MB, Bochner BH, Chang SS, Choueiri TK, et

al. Mp86-17 the 2017 american joint committee on cancer eighth edition cancer staging manual: changes in staging guidelines for cancers of the kidney, renal pelvis and ureter, bladder, and urethra. *J Urol.* aprile 2017;197(4S):e1163–e1163.

40. Tilki D, Reich O, Karakiewicz PI, Novara G, Kassouf W, Ergün S, et al. Validation of the AJCC TNM Substaging of pT2 Bladder Cancer: Deep Muscle Invasion Is Associated with Significantly Worse Outcome. *Eur Urol.* 1 luglio 2010;58(1):112–7.
41. Ananthanarayanan V, Pan Y, Tretiakova M, Amin MB, Cheng L, Epstein JI, et al. Influence of histologic criteria and confounding factors in staging equivocal cases for microscopic perivesical tissue invasion (pT3a): an interobserver study among genitourinary pathologists. *Am J Surg Pathol.* febbraio 2014;38(2):167–75.
42. Prognostic significance of measured depth of invasion of urothelial carcinoma of the bladder compared to the 2010 American Joint Committee on Cancer pT2 and pT3 classifications - PubMed [Internet]. [citato 14 marzo 2022]. Disponibile su: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22998911/>
43. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Schilsky RL, Gaspar LE, Washington M. *AJCC cancer staging manual.* New York, NY: Springer, 2017.
44. Tilki D, Svatek RS, Karakiewicz PI, Isbarn H, Reich O, Kassouf W, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With pT4 Urothelial Carcinoma at Radical Cystectomy: A Retrospective International Study of 583 Patients. *J Urol.* gennaio 2010;183(1):87–93.
45. Esrig D, Freeman JA, Elmajian DA, Stein JP, Chen SC, Groshen S, et al. Transitional cell carcinoma involving the prostate with a proposed staging classification for stromal invasion. *J Urol.* settembre 1996;156(3):1071–6.
46. Prostatic involvement by transitional cell carcinoma in patients with bladder cancer and its prognostic significance - ScienceDirect [Internet]. [citato 14 marzo 2022]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817706000748?via%3Dihub>
47. Daneshmand S, Stein JP, Lesser T, Quek ML, Nichols PW, Miranda G, et al. Prognosis of seminal vesicle involvement by transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* luglio 2004;172(1):81–4.
48. Chen ME, Pisters LL, Malpica A, Pettaway CA, Dinney CP. Risk of urethral, vaginal and cervical involvement in patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a contemporary cystectomy series from M. D. Anderson Cancer Center. *J Urol.* giugno 1997;157(6):2120–3.
49. Urothelial Carcinoma Involving the Gynecologic Tract: A Morph... : The American Journal of Surgical Pathology [Internet]. [citato 14 marzo 2022]. Disponibile su:

https://journals.lww.com/ajsp/Fulltext/2012/07000/Urothelial_Carcinoma_Involving_the_Gynecologic.16.aspx

50. Liberman D, Alasker A, Sun M, Ismail S, Lughezzani G, Jeldres C, et al. Radical cystectomy for patients with pT4 urothelial carcinoma in a large population-based study. *BJU Int.* 2011;107(6):905–11.
51. Kunju LP, You L, Zhang Y, Daignault S, Montie JE, Lee CT. Lymphovascular Invasion of Urothelial Cancer in Matched Transurethral Bladder Tumor Resection and Radical Cystectomy Specimens. *J Urol.* novembre 2008;180(5):1928–32.
52. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular Invasion Is Independently Associated With Overall Survival, Cause-Specific Survival, and Local and Distant Recurrence in Patients With Negative Lymph Nodes at Radical Cystectomy. *J Clin Oncol* [Internet]. 21 settembre 2016 [citato 3 giugno 2022]; Disponibile su: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.05.516>
53. Shariat SF, Svatek RS, Tilki D, Skinner E, Karakiewicz PI, Capitanio U, et al. International validation of the prognostic value of lymphovascular invasion in patients treated with radical cystectomy. *BJU Int.* 2010;105(10):1402–12.
54. Predictive Value of Combined Immunohistochemical Markers in Patients With pT1 Urothelial Carcinoma at Radical Cystectomy | *Journal of Urology* [Internet]. [citato 16 marzo 2022]. Disponibile su: <https://www.auajournals.org/doi/10.1016/j.juro.2009.02.125>
55. The significance of lymphovascular invasion in transurethral resection of bladder tumour and cystectomy specimens on the survival of patients with urothelial bladder cancer - Streeper - 2009 - *BJU International* - Wiley Online Library [Internet]. [citato 16 marzo 2022]. Disponibile su: <https://bjui-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.2008.08011.x>
56. Stephenson AJ, Gong MC, Campbell SC, Fergany AF, Hansel DE. Aggregate Lymph Node Metastasis Diameter and Survival After Radical Cystectomy for Invasive Bladder Cancer. *Urology.* 1 febbraio 2010;75(2):382–6.
57. Pedrosa JA, Koch MO, Cheng L. Lymph node-positive bladder cancer: surgical, pathologic, molecular and prognostic aspects. *Expert Rev Anticancer Ther.* 1 novembre 2013;13(11):1281–95.
58. Morgan TM, Barocas DA, Penson DF, Chang SS, Ni S, Clark PE, et al. Lymph Node Yield at Radical Cystectomy Predicts Mortality in Node-negative and not Node-positive Patients. *Urology.* 1 settembre 2012;80(3):632–40.
59. Gschwend JE, Heck MM, Lehmann J, Rübber H, Albers P, Wolff JM, et al. Extended Versus Limited Lymph Node Dissection in Bladder Cancer Patients Undergoing Radical Cystectomy: Survival Results from a Prospective, Randomized Trial. *Eur Urol.* 1 aprile 2019;75(4):604–11.

60. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *Eur Urol.* gennaio 2022;81(1):75–94.
61. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, Hernández V, Babjuk M, Burger M, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Systematic Review. *Eur Urol.* 1 novembre 2017;72(5):801–13.
62. Jimenez RE, Gheiler E, Oskanian P, Tiguert R, Sakr W, Wood DPI, et al. Grading the Invasive Component of Urothelial Carcinoma of the Bladder and Its Relationship With Progression-Free Survival. *Am J Surg Pathol.* luglio 2000;24(7):980–7.
63. Varma M, Delahunt B, van der Kwast T. Grading Noninvasive Bladder Cancer: World Health Organisation 1973 or 2004 May Be the Wrong Question. *Eur Urol.* 1 ottobre 2019;76(4):413–5.
64. Lobo N, Mount C, Omar K, Nair R, Thurairaja R, Khan MS. Landmarks in the treatment of muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* luglio 2017;14(9):565–74.
65. Konety BR, Carroll PR. Chapter 21. Urothelial Carcinoma: Cancers of the Bladder, Ureter, & Renal Pelvis. In: McAninch JW, Lue TF, curatori. *Smith & Tanagho's General Urology*, 18e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
66. Skinner EC, Stein JP, Skinner DG. Surgical benchmarks for the treatment of invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 gennaio 2007;25(1):66–71.
67. Cacciamani GE, Rajarubendra N, Artibani W, Gill IS. Robotic intracorporeal urinary diversion: state of the art. *Curr Opin Urol.* maggio 2019;29(3):293–300.
68. Marshall, F. *Surgery in the Treatment of Vesical Cancer.*
69. Palazzetti A, Sanchez-Salas R, Capogrosso P, Barret E, Cathala N, Mombet A, et al. Revisión sistemática de resultados perioperatorios y complicaciones después de cistectomía radical abierta, laparoscópica y asistida por robot. *Actas Urol Esp.* 1 settembre 2017;41(7):416–25.
70. Clement KD, Pearce E, Gabr AH, Rai BP, Al-Ansari A, Aboumarzouk OM. Perioperative outcomes and safety of robotic vs open cystectomy: a systematic review and meta-analysis of 12,640 cases. *World J Urol.* 1 giugno 2021;39(6):1733–46.

71. Leow JJ, Reese SW, Jiang W, Lipsitz SR, Bellmunt J, Trinh QD, et al. Propensity-Matched Comparison of Morbidity and Costs of Open and Robot-Assisted Radical Cystectomies: A Contemporary Population-Based Analysis in the United States. *Eur Urol*. 1 settembre 2014;66(3):569–76.
72. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*. 1 novembre 2019;76(5):639–57.
73. Chong JT, Dolat MT, Klausner AP, Dragoescu E, Hampton LJ. The role of cystectomy for non-malignant bladder conditions: a review. *Can J Urol*. 2014;9.
74. Gore JL, Lai J, Setodji CM, Litwin MS, Saigal CS. Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks. *Cancer*. 2009;115(5):988–96.
75. Alfred Witjes J, Lebrecht T, Compérat EM, Cowan NC, De Santis M, Bruins HM, et al. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol*. 1 marzo 2017;71(3):462–75.
76. Comorbidity and Performance Indices as Predictors of Cancer-Independent Mortality But Not of Cancer-Specific Mortality After Radical Cystectomy for Urothelial Carcinoma of the Bladder - ScienceDirect [Internet]. [citato 21 marzo 2022]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283812004551>
77. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, Vora K, Dalbagni G, Donat SM, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer*. 2008;112(11):2384–92.
78. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, Magee LRA, Gilligan D. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*. 15 settembre 2003;89(6):1022–7.
79. Djaladat H, Bruins HM, Miranda G, Cai J, Skinner EC, Daneshmand S. The association of preoperative serum albumin level and American Society of Anesthesiologists (ASA) score on early complications and survival of patients undergoing radical cystectomy for urothelial bladder cancer. *BJU Int*. 2014;113(6):887–93.
80. Doyle DJ, Goyal A, Garmon EH. American Society of Anesthesiologists Classification. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citato 3 giugno 2022]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441940/>
81. Collins JW, Patel H, Adding C, Annerstedt M, Dasgupta P, Khan SM, et al. Enhanced Recovery After Robot-assisted Radical Cystectomy: EAU Robotic

Urology Section Scientific Working Group Consensus View. *Eur Urol.* 1 ottobre 2016;70(4):649–60.

82. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 1 febbraio 2013;37(2):259–84.

83. Smith I, Kranke P, Murat I, Smith A, O’Sullivan G, Søreide E, et al. Perioperative fasting in adults and children: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol EJA.* agosto 2011;28(8):556–69.

84. Bilku D, Dennison A, Hall T, Metcalfe M, Garcea G. Role of preoperative carbohydrate loading: a systematic review. *Ann R Coll Surg Engl.* gennaio 2014;96(1):15–22.

85. Wilson TG, Guru K, Rosen RC, Wiklund P, Annerstedt M, Bochner BH, et al. Best Practices in Robot-assisted Radical Cystectomy and Urinary Reconstruction: Recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol.* 1 marzo 2015;67(3):363–75.

86. Grønkjær M, Eliassen M, Skov-Ettrup LS, Tolstrup JS, Christiansen AH, Mikkelsen SS, et al. Preoperative Smoking Status and Postoperative Complications: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg.* gennaio 2014;259(1):52–71.

87. Tellini R, Mari A, Muto G, Cacciamani GE, Ferro M, Stangl-Kremser J, et al. Impact of Smoking Habit on Perioperative Morbidity in Patients Treated with Radical Cystectomy for Urothelial Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 1 agosto 2021;4(4):580–93.

88. Alberts BD, Woldu SL, Weinberg AC, Danzig MR, Korets R, Badani KK. Venous Thromboembolism After Major Urologic Oncology Surgery: A Focus on the Incidence and Timing of Thromboembolic Events After 27,455 Operations. *Urology.* 1 ottobre 2014;84(4):799–807.

89. Kakkar AK, Haas S, Wolf H, Encke A. Evaluation of perioperative fatal pulmonary embolism and death in cancer surgical patients. *Thromb Haemost.* 2005;94(10):867–71.

90. Zareba P, Patterson L, Pandya R, Margel D, Hotte SJ, Mukherjee SD, et al. Thromboembolic events in patients with urothelial carcinoma undergoing neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 ottobre 2014;32(7):975–80.

91. Matulewicz RS, Brennan J, Pruthi RS, Kundu SD, Gonzalez CM, Meeks JJ. Radical Cystectomy Perioperative Care Redesign. *Urology.* 1 dicembre 2015;86(6):1076–86.

92. Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolos PJ, Arcelus JJ, Heit JA, et

- al. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 1 febbraio 2012;141(2, Supplement):e227S-e277S.
93. Ross JPJ, Breau RH, Vigil H, Hickling DR, Angel JB, Mallick R, et al. Association between radical cystectomy prophylactic antimicrobial regimen and postoperative infection. *Can Urol Assoc J*. dicembre 2021;15(12):E644–51.
94. Perioperative outcomes in radical cystectomy: how to reduce... : Current Opinion in Urology [Internet]. [citato 24 marzo 2022]. Disponibile su: https://journals.lww.com/co-urology/Fulltext/2013/09000/Perioperative_outcomes_in_radical_cystectomy__how.13.aspx
95. Use and duration of antibiotic prophylaxis and the rate of urinary tract infection after radical cystectomy for bladder cancer: Results of a multicentric series - ScienceDirect [Internet]. [citato 21 marzo 2022]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143919300183?via%3Dihub>
96. Khan MS, Gan C, Ahmed K, Ismail AF, Watkins J, Summers JA, et al. A Single-centre Early Phase Randomised Controlled Three-arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *Eur Urol*. 1 aprile 2016;69(4):613–21.
97. Chan KG, Guru K, Wiklund P, Catto J, Yuh B, Novara G, et al. Robot-assisted Radical Cystectomy and Urinary Diversion: Technical Recommendations from the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*. 1 marzo 2015;67(3):423–31.
98. Balbay MD, Koc E, Canda AE. Robot-assisted radical cystectomy: patient selection and special considerations. *Robot Surg Res Rev*. 19 ottobre 2017;4:101–6.
99. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology - ScienceDirect [Internet]. [citato 21 marzo 2022]. Disponibile su: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283808008609?via%3Dihub>
100. Bianchi R, Mistretta FA, Musi G, Luzzago S, Morelli M, Lorusso V, et al. Robot-Assisted Intracorporeal Orthotopic Ileal Neobladder: Description of the “Shell” Technique. *J Clin Med*. 16 agosto 2021;10(16):3601.
101. Parekh DJ, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy in patients with bladder cancer (RAZOR): an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 23 giugno 2018;391(10139):2525–36.
102. Sathianathen NJ, Kalapara A, Frydenberg M, Lawrentschuk N, Weight CJ,

- Parekh D, et al. Robotic Assisted Radical Cystectomy vs Open Radical Cystectomy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol.* aprile 2019;201(4):715–20.
103. Nguyen DP, Al Hussein Al Awamlh B, Wu X, O'Malley P, Inoyatov IM, Ayangbesan A, et al. Recurrence Patterns After Open and Robot-assisted Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Eur Urol.* 1 settembre 2015;68(3):399–405.
104. Nguyen DP, Al HAAB, O'Malley Padraic, Khan F, Lewicki PJE, Golombos DM, et al. Factors Impacting the Occurrence of Local, Distant and Atypical Recurrences after Robot-Assisted Radical Cystectomy: A Detailed Analysis of 310 Patients. *J Urol.* novembre 2016;196(5):1390–6.
105. Venkatramani V, Reis IM, Castle EP, Gonzalgo ML, Woods ME, Svatek RS, et al. Predictors of Recurrence, and Progression-Free and Overall Survival following Open versus Robotic Radical Cystectomy: Analysis from the RAZOR Trial with a 3-Year Followup. *J Urol.* marzo 2020;203(3):522–9.
106. Bochner BH, Dalbagni G, Sjoberg DD, Silberstein J, Keren Paz GE, Donat SM, et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol.* 1 giugno 2015;67(6):1042–50.
107. Novara G, Catto JWF, Wilson T, Annerstedt M, Chan K, Murphy DG, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 1 marzo 2015;67(3):376–401.
108. Satkunasivam R, Tallman CT, Taylor JM, Miles BJ, Klaassen Z, Wallis CJD. Robot-assisted Radical Cystectomy Versus Open Radical Cystectomy: A Meta-analysis of Oncologic, Perioperative, and Complication-related outcomes. *Eur Urol Oncol.* luglio 2019;2(4):443–7.
109. Pruthi RS, Wallen EM. Robotic Assisted Laparoscopic Radical Cystoprostatectomy: Operative and Pathological Outcomes. *J Urol.* settembre 2007;178(3):814–8.
110. Lee R, Ng CK, Shariat SF, Borkina A, Guimento R, Brumit KF, et al. The economics of robotic cystectomy: cost comparison of open versus robotic cystectomy. *BJU Int.* 2011;108(11):1886–92.
111. Morii Y, Osawa T, Suzuki T, Shinohara N, Harabayashi T, Ishikawa T, et al. Cost comparison between open radical cystectomy, laparoscopic radical cystectomy, and robot-assisted radical cystectomy for patients with bladder cancer: a systematic review of segmental costs. *BMC Urol.* 8 novembre 2019;19(1):110.
112. Hussein AA, May PR, Jing Z, Ahmed YE, Wijburg CJ, Canda AE, et al. Outcomes of Intracorporeal Urinary Diversion after Robot-Assisted Radical Cystectomy: Results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *J*

Urol. maggio 2018;199(5):1302–11.

113. Tanneru K, Jazayeri SB, Kumar J, Alam MU, Norez D, Nguyen S, et al. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion following robot-assisted radical cystectomy: a meta-analysis, cumulative analysis, and systematic review. *J Robot Surg.* 1 giugno 2021;15(3):321–33.

114. Katayama S, Mori K, Pradere B, Mostafaei H, Schuettfort VM, Quhal F, et al. Intracorporeal versus extracorporeal urinary diversion in robot-assisted radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* 1 settembre 2021;26(9):1587–99.

115. Gierth M, Aziz A, Fritsche HM, Burger M, Otto W, Zeman F, et al. The effect of intra- and postoperative allogenic blood transfusion on patients' survival undergoing radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *World J Urol.* 1 dicembre 2014;32(6):1447–53.

116. Hautmann RE, Abol-Enein H, Davidsson T, Gudjonsson S, Hautmann SH, Holm HV, et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Urinary Diversion. *Eur Urol.* 1 gennaio 2013;63(1):67–80.

117. Lenis AT, Lec PM, Chamie K, MSHS M. Bladder Cancer: A Review. *JAMA.* 17 novembre 2020;324(19):1980–91.

118. Dal Moro F, Zattoni F. Ves.Pa.—Designing a Novel Robotic Intracorporeal Orthotopic Ileal Neobladder. *Urology.* 1 maggio 2016;91:99–103.

119. Whelan P, Tan WP, Papagiannopoulos D, Omotosho P, Deane L. Robotic assisted laparoscopic radical cystectomy with stentless intracorporeal modified Ves.Pa neobladder: early experience. *J Robot Surg.* 1 dicembre 2017;11(4):423–31.

120. Otaola-Arca H, Coelho R, Patel VR, Orvieto M. Totally intracorporeal robot-assisted urinary diversion for bladder cancer (Part 1). Review and detailed characterization of ileal conduit and modified Indiana pouch. *Asian J Urol.* gennaio 2021;8(1):50–62.

121. Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A, van der Poel HG, Meinhardt W, Antonini N, et al. Urinary Diversions after Cystectomy: The Association of Clinical Factors, Complications and Functional Results of Four Different Diversions. *Eur Urol.* 1 aprile 2008;53(4):834–44.

122. Perera M, McGrath S, Sengupta S, Crozier J, Bolton D, Lawrentschuk N. Pelvic lymph node dissection during radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Nat Rev Urol.* novembre 2018;15(11):686–92.

123. Cattaneo F, Motterle G, Zattoni F, Morlacco A, Dal Moro F. The Role of Lymph Node Dissection in the Treatment of Bladder Cancer. *Front Surg.* 5 ottobre 2018;5:62.

124. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, Mihatsch MJ. Patterns of Metastasis in Muscle-Invasive Bladder Cancer (pT2–4): An Autopsy Study on 367 Patients. *Urol Int.* 1999;62(2):69–75.
125. Roth B, Wissmeyer MP, Zehnder P, Birkhäuser FD, Thalmann GN, Krause TM, et al. A New Multimodality Technique Accurately Maps the Primary Lymphatic Landing Sites of the Bladder. *Eur Urol.* 1 febbraio 2010;57(2):205–11.
126. Jensen JB, Ulhøi BP, Jensen KME. Lymph node mapping in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy and lymph node dissection to the level of the inferior mesenteric artery. *BJU Int.* 2010;106(2):199–205.
127. Jensen JB. Lymph node dissection in bladder cancer. Impact on staging and prognosis. *Dan Med J.* dicembre 2012;59(12):B4559.
128. Bruins HM, Veskimäe E, Hernandez V, Imamura M, Neuberger MM, Dahm P, et al. The Impact of the Extent of Lymphadenectomy on Oncologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol.* 1 dicembre 2014;66(6):1065–77.
129. Dhar NB, Klein EA, Reuther AM, Thalmann GN, Madersbacher S, Studer UE. Outcome After Radical Cystectomy With Limited or Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *J Urol.* marzo 2008;179(3):873–8.
130. Herr HW, Bochner BH, Dalbagni G, Donat SM, Reuter VE, Bajorin DF. Impact of the number of lymph nodes retrieved on outcome in patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol.* marzo 2002;167(3):1295–8.
131. Jerlström T, Gårdmark T, Carringer M, Holmäng S, Liedberg F, Hosseini A, et al. Urinary bladder cancer treated with radical cystectomy: Perioperative parameters and early complications prospectively registered in a national population-based database. *Scand J Urol.* 1 agosto 2014;48(4):334–40.
132. Shabsigh A, Korets R, Vora KC, Brooks CM, Cronin AM, Savage C, et al. Defining Early Morbidity of Radical Cystectomy for Patients with Bladder Cancer Using a Standardized Reporting Methodology. *Eur Urol.* 1 gennaio 2009;55(1):164–76.
133. Hussain SA, Lester JF, Jackson R, Gornall M, Qureshi M, Elliott A, et al. Addition of nintedanib or placebo to neoadjuvant gemcitabine and cisplatin in locally advanced muscle-invasive bladder cancer (NEOBLADE): a double-blind, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* maggio 2022;23(5):650–8.
134. Yin M, Joshi M, Meijer RP, Glantz M, Holder S, Harvey HA, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Two-Step Meta-Analysis. *The Oncologist.* giugno 2016;21(6):708–15.
135. Yu. Gemcitabine/cisplatin versus methotrexate/vinblastine/doxorubicin/cisplatin for muscle-invasive bladder

cancer: A systematic review and meta-analysis [Internet]. [citato 24 maggio 2022]. Disponibile su: <https://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2018;volume=14;issue=6;spage=1260;epage=1265;aulast=Yu>

136. Hamid ARAH, Ridwan FR, Parikesit D, Widia F, Mochtar CA, Umbas R. Meta-analysis of neoadjuvant chemotherapy compared to radical cystectomy alone in improving overall survival of muscle-invasive bladder cancer patients. *BMC Urol*. 14 ottobre 2020;20:158.

137. Audenet F, Sfakianos JP, Waingankar N, Ruel NH, Galsky MD, Yuh BE, et al. A delay ≥ 8 weeks to neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy increases the risk of upstaging. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 febbraio 2019;37(2):116–22.

138. Vale CL. Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Bladder Cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data: Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. *Eur Urol*. 1 agosto 2005;48(2):202–6.

139. Leow JJ, Martin-Doyle W, Rajagopal PS, Patel CG, Anderson EM, Rothman AT, et al. Adjuvant Chemotherapy for Invasive Bladder Cancer: A 2013 Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Eur Urol*. 1 luglio 2014;66(1):42–54.

140. Kim HS, Jeong CW, Kwak C, Kim HH, Ku JH. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget*. 18 settembre 2017;8(46):81204–14.

141. Oncology GA of U. Immediate versus deferred chemotherapy after radical cystectomy in patients with pT3-pT4 or N+ M0 urothelial carcinoma of the bladder (EORTC 30994): an intergroup, open-label, randomised phase 3 trial. [citato 24 maggio 2022]; Disponibile su: https://core.ac.uk/reader/34632814?utm_source=linkout

142. Fahmy O, Khairul-Asri MG, Schubert T, Renninger M, Malek R, Kübler H, et al. A systematic review and meta-analysis on the oncological long-term outcomes after trimodality therapy and radical cystectomy with or without neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 febbraio 2018;36(2):43–53.

143. Zuiverloon TCM, van Kessel KEM, Bivalacqua TJ, Boormans JL, Ecke TH, Grivas PD, et al. Recommendations for follow-up of muscle-invasive bladder cancer patients: A consensus by the international bladder cancer network. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 1 settembre 2018;36(9):423–31.

144. Bochner BH, Montie JE, Lee CT. Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology bladder cancer:: Invasive bladder cancer. *Urol Clin*. 1 novembre 2003;30(4):777–89.

145. Procedura sicurezza sala operatoria rev00 - sdb.unipd.it & middot; PDF file Servizio Rischio Clinico e sicurezza del paziente Responsabile: Dr. A. M. Saieva _____ Dr. R. Cacco _____ ... riguardano - [PDF Document] [Internet]. fdocumenti.com. [citato 24 maggio 2022]. Disponibile su: <https://fdocumenti.com/document/procedura-sicurezza-sala-operatoria-rev00-sdbunipdit-servizio-rischio-clinico.html>
146. Profilassi e Trattamento del tromboembolismo venoso. Available at: <http://www.ulss16.padova.it/all/2015-011234.pdf>.
147. Sanitario Rupolo, D. G. et al. Linea Guida Aziendale Profilassi Antibiotica In Chi- rurgia Nel Paziente Adulto Azienda Ospedaliera Universita' Di Padova Azienda Ospedaliera Padova. 1–35.
148. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J.* febbraio 1965;14:61–5.
149. 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.* agosto 2004;240(2):205–13.
150. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 1 luglio 2016;70(1):106–19.
151. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 5 maggio 2009;150(9):604–12.
152. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31–41.
153. Barry MJ, Fowler FJ, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol.* novembre 1992;148(5):1549–57; discussion 1564.
154. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. A new validated score for detecting patient-reported success on postoperative ICIQ-SF: a novel two-stage analysis from two large RCT cohorts. *Int Urogynecology J.* 2017;28(1):95–100.
155. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 1 giugno 1997;49(6):822–30.
156. Cerruto MA, D'Elia C, Siracusano S, Porcaro AB, Cacciamani G, De Marchi D, et al. Is Health-Related Quality of Life after Radical Cystectomy Using Validated Questionnaires Really Better in Patients with Ileal Orthotopic Neobladder Compared to Ileal Conduit: A Meta-Analysis of Retrospective

Comparative Studies. *Curr Urol.* luglio 2017;10(2):57–68.

157. Canda AE, Atmaca AF, Altinova S, Akbulut Z, Balbay MD. Robot-assisted nerve-sparing radical cystectomy with bilateral extended pelvic lymph node dissection (PLND) and intracorporeal urinary diversion for bladder cancer: initial experience in 27 cases. *BJU Int.* 2012;110(3):434–44.

158. Yuh B, Wilson T, Bochner B, Chan K, Palou J, Stenzl A, et al. Systematic Review and Cumulative Analysis of Oncologic and Functional Outcomes After Robot-assisted Radical Cystectomy. *Eur Urol.* 1 marzo 2015;67(3):402–22.