

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

**Outcome nella cistectomia radicale robot-assistita
(RARC)**

Relatore: Prof. Giacomo Novara

Laureando: Matteo Savio

Anno Accademico 2023-2024

SOMMARIO

RIASSUNTO	3
ABSTRACT	5
1. INTRODUZIONE	7
1.1. EPIDEMIOLOGIA	7
1.2. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO.....	8
1.3. ANATOMIA PATOLOGICA.....	10
1.4. CLINICA.....	11
1.5. DIAGNOSI.....	12
1.5.1. CITOLOGIA URINARIA	12
1.5.2. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI	14
1.5.3. DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA	14
1.6. STADIAZIONE	15
1.6.1. IL PARAMETRO T.....	15
1.6.2. INVASIONE LINFOVASCOLARE	19
1.6.3. STADIAZIONE DEI LINFONODI.....	20
1.6.4. METASTASI A DISTANZA	21
1.7. GRADING.....	21
1.8. TRATTAMENTO	22
1.8.1. CISTECTOMIA RADICALE.....	22
1.8.2. INDICAZIONI ALL'INTERVENTO DI CISTECTOMIA RADICALE	23
1.8.3. GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE	24
1.8.4. CISTECTOMIA RADICALE OPEN (ORC)	28
1.8.5. CISTECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA (RARC)	29
1.8.5.1. Selezione dei pazienti.....	29
1.8.5.2. Tecnica operatoria.....	29
1.8.5.3. Confronto tra RARC e ORC dalla letteratura	33

1.8.5.4. Derivazione urinaria nella RARC.....	35
1.8.6. LINFOADENECTOMIA PELVICA	40
1.8.7. COMPLICANZE E MORTALITÀ LEGATE ALL'INTERVENTO.	42
1.8.8. TRATTAMENTI SISTEMICI PERI-OPERATORI.....	43
1.8.8.1. Chemioterapia neoadiuvante	43
1.8.8.2. Chemioterapia adiuvante	45
1.8.9. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE.....	46
1.9. FOLLOW-UP IN MIBC	46
2. SCOPO DELLO STUDIO	49
3. MATERIALI E METODI	51
3.1. DATI RACCOLTI	51
3.2. ANALISI STATISTICA.....	54
4. RISULTATI	55
4.1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE IN STUDIO	55
4.2. DATI INTRAOPERATORI	58
4.3. DATI POST-OPERATORI PRECOCI.....	59
4.4. COMPLICANZE POSTOPERATORIE	61
4.5. COMPLICANZE TARDIVE.....	65
4.6. FATTORI PREDITTIVI DELLE COMPLICANZE	66
4.7. DATI PATOLOGICI DEL REPERTO OPERATORIO.....	67
4.8. RISULTATI ONCOLOGICI PRECOCI E TERAPIA ADIUVANTE	70
5. DISCUSSIONE	75
6. DISCUSSIONE	81
7. BIBLIOGRAFIA	83

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 di progressione 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 intra-operatori, post-chirurgici ed oncologici precoci, riportati in tutti i pazienti sottoposti a cistectomia radicale robotica con derivazione urinaria totalmente intracorporea, per causa di neoplasia vescicale, nella clinica urologica dell'Azienda Ospedaliera 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 dell'Azienda Ospedaliera di Padova, dall'inizio della sua pratica (aprile 2021) a marzo 2024. Sono stati raccolti e analizzati i dati anamnestici, peri-operatori, e patologici, acquisiti dalle cartelle cliniche elettroniche. Si è svolta un'analisi descrittiva dei risultati a breve termine, in riferimento a morbilità post-operatoria e risultati oncologici precoci.

RISULTATI

La coorte si componeva di 97 pazienti, di cui l'80% di sesso maschile. L'età mediana all'intervento era di anni 65 [IQR 60-71] e il 72% aveva fumato in passato o fumava ancora. Il BMI mediano era di 26.5 kg/m² [IQR 24.5-29.2], il Charlson Comorbidity Index mediano di 0 [IQR 0 - 1]. All'ultima biopsia prima dell'intervento si identificavano 12 cTis di alto grado (HG) (12%), 23 cTaHG (23%), 17 cT1HG (18%) e 45 cT2 (47%), nel 31% dei casi con CIS concomitante. Il 64% dei pazienti aveva eseguito qualche tipo di terapia antitumorale prima di sottoporsi a RARC. L'intervento ha avuto durata mediana di 375 minuti [IQR 317-457], perdite ematiche di 400 ml [IQR 200-600], durata mediana dell'ospedalizzazione di 8 giorni [IQR 6-12].

Il 50% dei pazienti ha ricevuto derivazione ortotopica continente Ves.Pa., il restante 50% condotto ileale. Il reperto operatorio aveva margini negativi nel 100% dei casi e il numero mediano di linfonodi asportati è stato 16 [IQR 13-23].

Il 57% dei pazienti ha sviluppato complicanze precoci (13% di alto grado), e il 13% di loro ha presentato complicanze tardive (3% 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 ($p > 0.05$). In merito all'outcome oncologico precoce, la sopravvivenza globale e cancro specifica era del 100%, mentre la sopravvivenza libera da malattia risultava del 91% a 12 mesi e del 69% a 24 mesi, e i tassi di recidiva si sono attestati all'11%.

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 e a medio termine, ha mostrato dati incoraggianti riguardo la radicalità dell'intervento, anche se i risultati potrebbero essere inficiati dagli stringenti criteri di selezione dei pazienti alla chirurgia robotica e alla ristretta numerosità del campione.

ABSTRACT

BACKGROUND OF THE STUDY

Bladder carcinoma is the ninth most common cancer worldwide. In 30% of cases, it presents as muscle-invasive bladder cancer (MIBC). The oncological treatment of choice for localized muscle-invasive bladder cancer and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer is radical cystectomy (RC) with pelvic lymphadenectomy. Given the high morbidity rates associated with open RC, many centers worldwide have adopted minimally invasive techniques to reduce complications and improve patient recovery.

PURPOSE

This study aims to conduct a preliminary analysis of intraoperative, postoperative, and early oncological outcomes reported in all patients undergoing robot-assisted radical cystectomy with totally intracorporeal urinary diversion due to bladder cancer at the urology clinic of the Padua University Hospital.

MATERIALS AND METHODS

The study included a consecutive series of patients undergoing robot-assisted radical cystectomy (RARC) with intracorporeal urinary diversion (ICUD) at the urology clinic of the Padua University Hospital from the beginning of its practice (April 2021) to March 2024. Anamnesis, perioperative, and pathological data were collected and analyzed from electronic medical records. A descriptive analysis of short-term outcomes was performed, focusing on postoperative morbidity and early oncological results.

RESULTS

The cohort consisted of 97 patients, 80% of whom were male. The median age at surgery was 65 years [IQR 60-71], and 72% were current or former smokers. The median BMI was 26.5 kg/m² [IQR 24.5-29.2], and the median Charlson Comorbidity Index was 0 [IQR 0-1]. The latest preoperative biopsy identified 12 high-grade (HG) cTis (12%), 23 cTaHG (23%), 17 cT1HG (18%), and 45 cT2 (47%), with concomitant CIS in 31% of cases. 64% of patients had received some form of antitumor therapy before undergoing RARC. The median surgery duration was 375 minutes [IQR 317-457], blood loss was 400 ml [IQR 200-600], and the median hospitalization duration was 8 days [IQR 6-12]. 50% of patients received an orthotopic continent Ves.Pa. diversion, while the remaining 50% received an ileal conduit. The surgical findings showed negative margins in 100% of cases, and the median number of lymph nodes removed was 16 [IQR 13-23]. Early complications occurred in 57% of patients (13% high-grade), and late complications occurred in 13% (3% high-grade). There was no statistically significant relationship between the analyzed preoperative variables or the type of urinary diversion and the occurrence of complications ($p>0.05$). Regarding early oncological outcomes, overall and cancer-specific survival was 100%, disease-free survival was 91% at 12 months and 69% at 24 months, with a recurrence rate of 11%.

CONCLUSIONS

The outcomes following RARC with ICUD in our cohort were in line with, if not superior to, the most authoritative literature on the subject. Complication rates were lower, and early oncological outcomes showed encouraging data regarding the radicality of the surgery, although the results could be influenced by the stringent patient selection criteria for robotic surgery and the small sample size.

1. INTRODUZIONE

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma uroteliale della vescica (BC, bladder cancer) è tra i tumori più diffusi a livello globale, posizionandosi al decimo posto per incidenza generale con circa 573.000 nuovi casi all'anno. Per quanto riguarda la mortalità, si trova al tredicesimo posto tra le neoplasie. Negli uomini, è particolarmente prevalente, risultando il sesto tumore più comune a livello mondiale e il quarto negli Stati Uniti (1). Questo tipo di carcinoma è il secondo più frequente nel tratto genitourinario, subito dopo il tumore della prostata. In Italia, l'incidenza standardizzata per età è di 68,9 casi per 100.000 uomini e 12,4 per 100.000 donne (2). Nel 2023, si prevedevano 29.700 nuove diagnosi di BC in Italia (23.700 uomini e 5.000 donne, corrispondenti rispettivamente all'11,4% e al 3,2% di tutti i tumori incidenti), mentre nel 2022 i decessi stimati erano 8.300 (3). La sopravvivenza a cinque anni per questo tipo di cancro è complessivamente del 79%, ma scende al 66% per i pazienti sopra i 75 anni. Il rischio di sviluppare il carcinoma della vescica nel corso della vita è circa dell'1,1% per gli uomini e dello 0,27% per le donne (4). L'OMS riporta che l'incidenza del BC varia significativamente tra le diverse regioni geografiche, con tassi standardizzati per età che sono quasi tre volte superiori nelle aree più sviluppate rispetto ai paesi meno sviluppati (9,5 vs 3,3). I tassi più alti si registrano in Nord America, Europa, Nord Africa e Asia occidentale (1). Queste differenze sono attribuibili a fattori come il consumo di tabacco, l'obesità, l'alcol, il consumo di carne rossa e i metodi diagnostici disponibili (4). Nel mondo, più di 1,6 milioni di persone convivono con il carcinoma della vescica (5). L'età media alla diagnosi varia tra i 70 e gli 84 anni per entrambi i sessi (6). La maggior parte dei pazienti presenta un tumore confinato alla mucosa (stadio Ta o CIS) o alla sottomucosa (stadio T1) al momento della diagnosi, definito come non muscolo invasivo (NMBIC, non muscle-invasive bladder cancer); tuttavia, nel 30% dei casi, il tumore è muscolo invasivo (MIBC, muscle-invasive bladder cancer). Considerando la progressione da

NMBIC a MIBC, la prevalenza generale del carcinoma vescicale invasivo è del 40% (7).

1.2. EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma della vescica è una patologia multifattoriale ad eziologia complessa. Numerosi fattori di rischio, sia ambientali che genetici, contribuiscono allo sviluppo della malattia. Il fumo di sigaretta rappresenta il principale fattore di rischio modificabile, associato a circa il 50% dei tumori vescicali negli uomini e al 40% nelle donne (8,9). Le sigarette contengono ammine aromatiche e idrocarburi policiclici aromatici che, filtrati dai reni, si accumulano nella vescica, dove inducono alterazioni del DNA nelle cellule (10). Il rischio di sviluppare un carcinoma vescicale nei fumatori è da 2 a 5 volte superiore rispetto ai non fumatori (11), con una correlazione diretta tra il numero di sigarette fumate giornalmente e la probabilità di sviluppare una neoplasia, soprattutto di alto grado (10). Dopo l'interruzione del fumo, il rischio di insorgenza del carcinoma vescicale si riduce del 60% entro 25 anni, con un declino più marcato nei primi anni (12). Ciò suggerisce che gli agenti cancerogeni del tabacco abbiano un ruolo significativo nelle fasi avanzate della cancerogenesi (8). Inoltre, il fumo è associato a una maggiore incidenza di complicanze di alto grado (III-IV secondo Clavien-Dindo) dopo cistectomia radicale (13).

L'esposizione professionale ad ammine aromatiche (come 4-aminobifenile e 2-naftilamina) e idrocarburi policiclici aromatici comporta un rischio attribuibile del 10% per il carcinoma della vescica, prevalentemente negli uomini che lavorano nei settori della lavorazione di gomme, materie plastiche, vernici e metalli (14). In questi casi, il tumore della vescica si manifesta solitamente con un tempo di latenza superiore a 30 anni (12).

Il carcinoma vescicale di tipo squamoso è spesso associato a cistiti croniche dovute all'uso prolungato di cateteri o alla calcolosi, dove l'infiammazione cronica e le infezioni urinarie ricorrenti giocano un ruolo nella patogenesi neoplastica (15). Un

ulteriore fattore di rischio per il carcinoma squamoso della vescica è rappresentato dalla schistosomiasi, un'infezione parassitaria causata da *Schistosoma haematobium* (11). La schistosomiasi è endemica in Nord Africa e in Asia orientale, dove causa il 10% delle neoplasie vescicali; in Egitto, dove è molto diffusa, il 70% dei tumori vescicali è correlato a questa infezione (8,16). Inoltre, l'infezione da Papillomavirus ad alto rischio sembra avere un ruolo nella patogenesi del carcinoma della vescica (15).

Tra i fattori di rischio iatrogeni si annoverano le radiazioni ionizzanti e alcuni farmaci, come la ciclofosfamide e il pioglitazone (11). L'esposizione a radiazioni ionizzanti, sia per scopi medici, come nella brachiterapia per il carcinoma della prostata o del colon-retto, sia per incidenti nucleari, è associata a un rischio maggiore di sviluppare il carcinoma della vescica rispetto alla popolazione generale (17,18). Questo rischio è dovuto sia ai danni diretti delle radiazioni sulla doppia elica del DNA sia ai radicali liberi dell'ossigeno che si formano (8). Per quanto riguarda il pioglitazone, un antidiabetico, non è ancora stata chiarita in modo definitivo la sua concausalità con il carcinoma della vescica; una recente metanalisi ha evidenziato un rischio relativo (RR) di 1.13 con un intervallo di confidenza (IC) del 95% (0.96-1.33), suggerendo che non vi sia una forte evidenza di un legame diretto (19). Tuttavia, è consigliabile valutare attentamente l'inizio di una terapia con pioglitazone in pazienti diabetici con una storia pregressa di carcinoma vescicale.

La sindrome di Lynch, una condizione ereditaria autosomica dominante associata a mutazioni nel sistema di riparazione degli errori di appaiamento del DNA (mismatch repair), è nota per aumentare l'incidenza di neoplasie del colon-retto e anche di altri organi, tra cui l'endometrio, l'ovaio e la vescica urinaria (20).

Stili di vita e abitudini alimentari sono stati correlati con il rischio di carcinoma vescicale. Fattori come l'obesità, una storia familiare di tumori, una dieta ricca di carne rossa e il consumo di alcolici sono associati a un aumento del rischio di carcinoma vescicale, anche se la forza di questa associazione è relativamente bassa (8). Invece, l'assunzione di flavonoidi, vitamine A, D ed E, folati, selenio e una dieta mediterranea caratterizzata da un elevato consumo di verdura, grassi polinsaturi e un moderato

apporto proteico, risulta avere un effetto protettivo (21). Attualmente, non esistono marcatori genetici utilizzabili in ambito clinico per la diagnosi del carcinoma vescicale, sebbene la ricerca in questo campo sia promettente (22).

1.3. ANATOMIA PATOLOGICA

La struttura della parete vescicale, procedendo dall'interno verso l'esterno, comprende la tonaca mucosa, la tonaca muscolare e infine la tonaca avventizia o sierosa (23). L'urotelio, formato da cellule epiteliali di tipo transizionale, poggia su una membrana basale costituita da matrice extracellulare (24). Sotto la membrana basale si trova la lamina propria, composta da tessuto connettivo lasso che contiene fibre muscolari sparse, note come muscularis mucosae. Più in profondità si trova lo strato muscolare, articolato in tre strati sovrapposti che insieme formano 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 noto come "carcinoma uroteliale", rappresenta il 90% delle neoplasie vescicali nei paesi industrializzati (25). Tipicamente si manifesta come una lesione papillare esofitica, ma può presentarsi anche in forma sessile e ulcerata. Questo istotipo può essere esclusivamente uroteliale o contenere diverse varianti istologiche, come le forme "nested", microcistiche e plasmocitoidi, che dovrebbero essere riportate nel referto anatomico-patologico con la relativa percentuale di composizione (24). Tali varianti istologiche non sono rare e si osservano fino al 33% dei carcinomi della vescica (26).
- **Carcinomi non uroteliali:**
 - **Carcinoma squamoso:** rappresenta il 5% dei tumori vescicali negli Stati Uniti ed è correlato a infiammazione cronica, calcolosi urinaria o cateteri a dimora. Ha un'elevata prevalenza nei paesi con endemicità per la schistosomiasi (8,24). Nei processi infiammatori cronici aumenta la

produzione di nitrati e nitrosammine, che incrementano la proliferazione cellulare, con una conseguente maggiore probabilità di mutazioni genetiche (27).

- **Adenocarcinoma:** costituisce lo 0.5-2% dei tumori della vescica (25). È associato a cistiti ricorrenti o metaplasia dell'urotelio e può localizzarsi sul pavimento vescicale o, se derivante dall'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 della cupola vescicale, del legamento uracale e dell'ombelico (28). È importante esaminare il paziente per escludere che si tratti di una metastasi da altra sede.
- Altre forme rare includono il carcinoma indifferenziato (<2%), i carcinoidi, il carcinosarcoma e altre tipologie;
- Può esservi un'invasione da parte di tumori primitivi di organi adiacenti come prostata, cervice, retto, o metastasi secondarie da melanoma, linfoma, tumore gastrico, mammario, renale, polmonare ed epatico (in ordine di incidenza) (24).

1.4. CLINICA

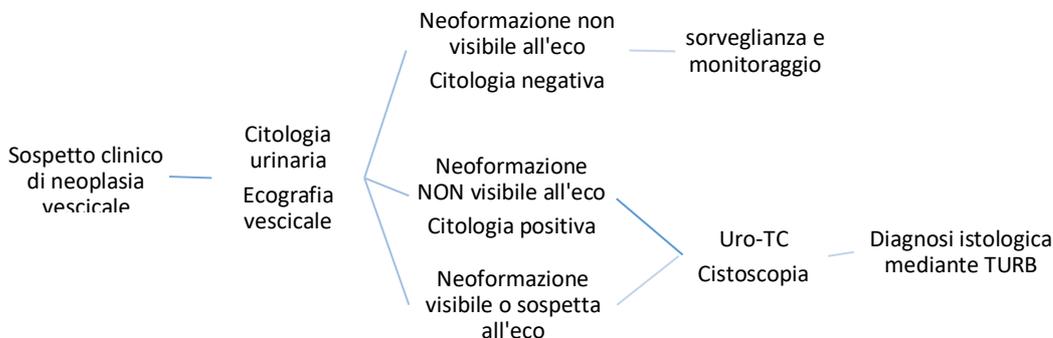
L'ematuria rappresenta il sintomo principale del carcinoma vescicale, manifestandosi nel 90% dei pazienti (24). Essa può essere microscopica o macroscopica, intermittente o costante; in caso di macroematuria, la prevalenza di carcinoma vescicale è del 20%, mentre la microematuria è associata a carcinoma vescicale solo nell'1,3% dei pazienti (28). Non esiste una correlazione tra il grado di ematuria e lo stadio o la dimensione del tumore. Una piccola percentuale di tumori della vescica causa sintomi di irritabilità vescicale, come urgenza e disuria (24); in particolare, i sintomi irritativi durante la fase di svuotamento sono più frequentemente associati al carcinoma in situ (CIS) (29). Se il tumore si trova vicino al collo vescicale o all'uretra, possono manifestarsi sintomi ostruttivi (28). Nei quadri avanzati della malattia possono comparire perdita di peso,

dolore osseo dovuto a metastasi scheletriche, dolore ai fianchi o ostruzione ureterale causata da metastasi retroperitoneali (24, 27).

1.5. DIAGNOSI

La valutazione iniziale di un paziente con sospetta neoplasia vescicale si basa su un esame standard delle urine, citologie urinarie, cistoscopia e imaging del tratto urinario superiore, preferibilmente mediante tomografia computerizzata con fasi urografiche (Uro-TC) (28). Come sintesi dell'algoritmo diagnostico si rimanda alla figura 1.

Figura 1. Schema per l'inquadramento diagnostico della neoplasia vescicale (30).



1.5.1. CITOLOGIA URINARIA

L'analisi citologica dell'urina viene eseguita su tre campioni di urine spontanee o su lavaggi vescicali, mirando a individuare le cellule neoplastiche esfoliate dal tumore (12). Questo esame è economico e non invasivo, ed è prescritto per pazienti con storia

positiva per carcinoma vescicale, microematuria o sintomi del basso apparato urinario, nonché per lo screening di soggetti ad alto rischio, come i lavoratori esposti ad agenti cancerogeni occupazionali (31). La citologia urinaria ha una sensibilità elevata per i tumori ad alto grado (HG/G3) (84%) e per il carcinoma in situ (CIS), ma una bassa sensibilità per i tumori a basso grado (LG/G1) (16%). La specificità varia dal 86% al 100% per entrambi i gradi di tumore (32). Tuttavia, poiché la citologia può fornire risultati falsamente negativi, una citologia negativa non esclude la presenza di carcinoma vescicale. Di conseguenza, sono stati sviluppati marcatori urinari per migliorare la diagnosi.

L'FDA ha approvato l'uso di marcatori come NMP22 (ELISA), NMP22 BladderChek e UroVysion per la diagnosi e il monitoraggio del carcinoma vescicale, mentre U-Cyt+, BTA-TRAK e BTA-STAT sono approvati solo per il monitoraggio dopo la diagnosi (33). Questi marcatori aumentano la sensibilità per i tumori a basso grado, ma a causa dei tassi elevati di falsi positivi, non sostituiscono la citologia, che rimane l'esame di riferimento (31, 33). I risultati della citologia vengono interpretati secondo la classificazione di Parigi del 2016, riportata in tabella I, che guida le decisioni cliniche successive (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 rappresenta l'esame di imaging di primo livello nel sospetto clinico di patologia vescicale, caratterizzato da basso costo, facilità di esecuzione e una sensibilità compresa tra l'80% e il 95%, oltre a elevata specificità e assenza di radiazioni (30). Tuttavia, presenta limitazioni nella visualizzazione di lesioni vescicali piatte come il carcinoma in situ (CIS) e nell'esame dell'alta via escretrice, oltre a dipendere dall'operatore (30). Se l'ecografia evidenzia lesioni sospette nella vescica e/o sono presenti atipie cellulari alla citologia urinaria, si procede con un imaging di secondo livello tramite Uro-TC (tomografia computerizzata con scansioni in fase urografica) (35) e Uro-RM. L'Uro-RM, precedentemente riservata ai pazienti allergici ai mezzi di contrasto, sta guadagnando importanza per la sua capacità di valutare il tumore primario tramite lo score VI-RADS (36).

Per la stadiazione clinica del carcinoma vescicale, vengono impiegati anche esami come la radiografia del torace, la risonanza magnetica dell'addome, la scintigrafia ossea e altri esami ematochimici (24).

1.5.3. DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA

L'uretrocistoscopia rimane l'esame diagnostico di riferimento. Consente la visualizzazione diretta delle pareti interne della vescica e, contemporaneamente, la resezione completa, con intento curativo, o parziale, a scopo bioptico, di eventuali masse presenti (TURB; trans-urethral resection of bladder). L'uretrocistoscopia può essere utilizzata per scopi diagnostici, di stadiazione o terapeutici.

Questo esame è indicato quando l'ecografia evidenzia lesioni protuberanti o quando la citologia urinaria mostra atipie (30). Tuttavia, nonostante la sua elevata sensibilità e specificità, la procedura è più invasiva per il paziente (29). L'uso dell'hexaminolevulinato con fluorescenza a luce blu ha notevolmente migliorato il potere diagnostico della cistoscopia rispetto alla tradizionale luce bianca (37).

1.6. STADIAZIONE

1.6.1. IL PARAMETRO T

Il parametro T nella stadiazione della neoplasia vescicale, secondo la classificazione TNM 2017 (VIII edizione dell'American Joint Committee on Cancer), riportata in tabella II, rappresenta un elemento cruciale per differenziare tra neoplasie non muscolo-invasive (NMIBC), dove il tumore rimane confinato all'epitelio transizionale (Ta, T1 e Tis), e neoplasie muscolo-invasive (MIBC), che penetrano la tonaca muscolare e oltre (stadi T2-T4 secondo TNM) (38) (39).

La resezione vescicale transuretrale (TURB) è l'esame fondamentale per la stadiazione e la determinazione del grado del parametro T nella neoplasia vescicale.

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 del carcinoma vescicale indica una neoplasia che ha invaso la muscularis propria. Questo stadio si suddivide ulteriormente in pT2a, dove il tumore invade la metà superficiale della tonaca muscolare, e pT2b, dove l'invasione è nella metà profonda, utilizzando come riferimento il centro della muscularis propria. L'utilità clinica di questa suddivisione è stata oggetto di discussione a lungo (38), con diversi studi inizialmente suggerendo una mancanza di differenza significativa nei risultati oncologici tra pT2a e pT2b, sebbene questi studi fossero limitati dal loro carattere monocentrico e dalla ridotta numerosità campionaria.

Uno studio multicentrico condotto nel 2010 da Tilki *et al.* ha coinvolto 565 pazienti da 6 istituzioni diverse con malattia pT2a e pT2b senza coinvolgimento linfonodale, dimostrando una significativa differenza prognostica tra i due sottogruppi: la sopravvivenza specifica al cancro a 5 anni nei pazienti con pT2a era del 78%, rispetto al 65% nei pazienti con pT2b ($p=0.001$) (40).

Il carcinoma vescicale pT3 indica un tumore che invade i tessuti molli perivescicali, superando la tonaca muscolare. Questo stadio si suddivide in pT3a, con invasione microscopica dei tessuti molli perivescicali, e pT3b, con invasione macroscopica. Anche se numerosi studi monocentrici inizialmente hanno messo in dubbio l'utilità clinica e prognostica di questa suddivisione, un'analisi multicentrica nel 2010 ha evidenziato che, sebbene non vi sia una differenza statisticamente significativa nella

sopravvivenza priva da recidiva e cancro-specifica a 5 anni tra l'intero gruppo di pazienti pT3a e pT3b, tale differenza esiste se si limita l'analisi ai tumori pN0. Infatti, la sopravvivenza specifica al cancro a 5 anni per pT3a era del 64%, rispetto al 55% per pT3b (40).

Determinare l'estensione extravescicale non è semplice, dato che i fasci muscolari detrusoriali si dispongono in modo irregolare tra gli adipociti, rendendo difficile la definizione precisa del confine tra tonaca muscolare e tessuti molli perivescicali (38). Un approccio potenzialmente più obiettivo potrebbe essere rappresentato dalla misurazione dello spessore di invasione della malattia dalla base della muscularis propria. Uno studio su pazienti sottoposti a cistectomia con neoplasia pT3N0 ha mostrato una migliore sopravvivenza specifica al cancro nei pazienti con invasione tumorale < 4,5 mm dalla base della muscularis propria rispetto a quelli con invasione $\geq 4,5$ mm (53% vs 40%) (42).

Lo stadio pT4 del carcinoma vescicale indica un tumore che si estende a livello extravescicale e invade gli organi adiacenti. Si suddivide in pT4a, con invasione diretta dello stroma prostatico e/o delle vescichette seminali nell'uomo, o utero e/o vagina nella donna, e pT4b, con invasione diretta della parete pelvica e/o della parete addominale (38). Uno studio condotto da Tilki *et al.* ha esaminato l'outcome di sopravvivenza in una coorte di 584 pazienti con carcinoma pT4, evidenziando che il sesso femminile, lo stadio pT4b, i margini di resezione positivi, la presenza di invasione linfatica e il coinvolgimento dei linfonodi erano correlati a un maggior rischio di recidiva e mortalità specifica per il cancro ($p < 0,05$). In particolare, è stato osservato che i pazienti con stadio pT4a mostravano un vantaggio in termini di sopravvivenza specifica al cancro rispetto a quelli con stadio pT4b ($p = 0,02$) (44).

Invasione della prostata: può avvenire in diverse modalità: intrauretrale, extravescicale o per invasione del collo vescicale. Tuttavia, è importante sottolineare che la diffusione del carcinoma uroteliale attraverso l'uretra con conseguente invasione dello stroma prostatico non è considerata un caso di invasione diretta della prostata.

Le forme di invasione extravesicale e del collo vescicale nella prostata sono meno comuni rispetto alla diffusione intrauretrale.

L'incidenza riportata di coinvolgimento diretto della prostata da parte del carcinoma della vescica urinaria varia tra il 7% e il 38% dei pazienti maschi sottoposti a cistoprostatectomia (45), (46). La distinzione tra l'invasione dello stroma prostatico da parte di un tumore uretrale (classificato come pT2) e da parte di un tumore della vescica urinaria (classificato come pT4a) è clinicamente significativa, poiché si associa a una prognosi notevolmente peggiore nel secondo caso (45).

Invasione delle vescichette seminali: è classificata come pT4a nel contesto del carcinoma della vescica urinaria. Tuttavia, questa condizione è associata a una prognosi significativamente peggiore rispetto all'invasione dello stroma prostatico.

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con invasione delle vescicole seminali è riportata essere del 10%, un valore comparabile a quello dei tumori classificati come pT4b, che è del 7%. In contrasto, nei pazienti con invasione dello stroma prostatico la sopravvivenza a 5 anni è del 38% (47).

Invasione del tratto ginecologico: è classificata come stadio pT4a secondo la classificazione TNM. Questa condizione indica un'espansione oltre la parete vescicale fino a coinvolgere utero o vagina senza coinvolgimento dell'uretra.

L'incidenza di questa forma di coinvolgimento è rara, stimata tra il 3% e il 6% delle donne sottoposte a cistectomia radicale (48). Oltre all'invasione diretta, il tratto ginecologico femminile può essere coinvolto dal carcinoma della vescica urinaria attraverso diffusione pagetoide o metastatica. Anche se quest'ultima non rientra nella classificazione pT4a, è comunque associata a una prognosi sfavorevole (49).

Invasione della parete pelvica o della parete addominale: l'invasione della parete pelvica o della parete addominale da parte del carcinoma della vescica urinaria è classificata come stadio pT4b secondo la classificazione TNM. Questo reperto è considerato raro alla cistectomia radicale, rappresentando solo il 14% dei tumori classificati come pT4 e il 2% di tutti i tumori resecati, poiché la maggior parte di questi pazienti non sono considerati 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. Nei pazienti con stadio pT3, pT4a e pT4b, la sopravvivenza specifica per cancro a 5 anni 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 ed è associata a un peggior outcome nel carcinoma vescicale muscolo-invasivo (MIBC), sebbene non sia formalmente incluso nell'ottava edizione del AJCC Staging Manual (51). Uno studio condotto da Lotan *et al.* ha evidenziato che la presenza di LVI nei pazienti pN0 è un fattore predittivo indipendente di ricorrenza ($p=0.0003$), sopravvivenza generale ($p=0.0002$) e sopravvivenza specifica per malattia ($p=0.0012$) (52). Questa osservazione è stata confermata da un ampio studio multicentrico che ha coinvolto 4257 pazienti, il quale ha mostrato che LVI è correlato con lo stadio avanzato del tumore e con un outcome peggiore nei pazienti pN0 trattati con cistectomia radicale, suggerendo l'importanza di integrare il parametro LVI nei futuri sistemi di stadiazione del carcinoma vescicale (53).

Identificare l'invasione linfovaskolare non è semplice a causa della tendenza del carcinoma uroteliale a mostrare artefatti da retrazione stromale. L'utilizzo di tecniche istochimiche e immunohistochimiche, come gli anticorpi contro CD31, CD34 e podoplanina, può essere utile per migliorare la precisione diagnostica (54). Tuttavia, la sensibilità della TURB nell'identificare LVI può essere limitata dalle dimensioni ridotte del campione, con sensibilità che varia dal 18% al 79%. La presenza di LVI rilevata durante la TURB è predittiva della sua presenza anche durante la cistectomia radicale, con specificità che varia dal 62% al 90% (55).

1.6.3. STADIAZIONE DEI LINFONODI

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

- 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, otturatori, 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. Nonostante non faccia parte del sistema di stadiazione formale, l'8ª edizione dell'AJCC raccomanda di segnalare la presenza di estensione extranodale e di riportare il numero totale di linfonodi prelevati (38). L'estensione extranodale è associata a una ridotta sopravvivenza specifica per la malattia e a una ridotta sopravvivenza libera da recidive (56).

A partire dalla 7ª edizione, il sistema di classificazione del parametro N è stato modificato, passando dalla valutazione della dimensione dei linfonodi positivi (6ª edizione) alla considerazione del loro numero e localizzazione, ritenuti parametri più indicativi della prognosi (43).

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). Tuttavia, numerosi studi non randomizzati concordano sul fatto che l'asportazione di un maggior numero di linfonodi sia associata a una migliore prognosi, anche nei casi di malattia pN0 (58). Uno studio randomizzato condotto da Gschwend et al. ha evidenziato che l'esecuzione di una PLND estesa aumenta la rilevazione di coinvolgimento linfonodale, con una percentuale del 11% di pazienti classificati come pN+ che erano stati inizialmente classificati come cN0, inclusi il 2% dei pazienti classificati come pN0 con 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 TC torace, TC e RM 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 originariamente riconosceva tre gradi di neoplasia: G1, G2 e G3. Tuttavia, con l'aggiornamento del 2004, si è verificato un cambiamento significativo. G2 è stato eliminato e una nuova categoria, il PNLMP (neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale maligno), è stata introdotta per raccogliere parte dei tumori precedentemente classificati come G1. I rimanenti tumori sono stati suddivisi in carcinomi papillari non invasivi di basso grado (LG) e carcinomi invasivi di alto grado (HG). Questo sistema è stato poi mantenuto nella classificazione del 2016 (60).

Tuttavia, una revisione sistematica ha sollevato dubbi sulla superiorità della classificazione 2004/2016 rispetto a quella del 1973 in termini di previsione di recidiva e progressione (61). Pertanto, alcuni patologi continuano a utilizzare entrambe le classificazioni a fini diagnostici e prognostici (60). È importante notare che tutte le neoplasie vescicali muscolo-invasive sono considerate carcinomi di alto grado (HG). Di conseguenza, la gradazione di un tumore invasivo non fornisce informazioni prognostiche aggiuntive (62). Il riassunto delle scale di gradazione WHO è riportato nella figura 2.

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) è il trattamento di scelta per il carcinoma vescicale muscolo-invasivo localizzato e per alcuni casi di carcinoma non muscolo-invasivo ad alto rischio (64). Questo intervento prevede la rimozione completa della vescica, delle porzioni terminali degli ureteri, dei linfonodi regionali e del tessuto perivescicale. Nei pazienti maschi, viene eseguita anche la rimozione della prostata e delle vescichette seminali, mentre nelle pazienti femmine si preleva la parete anteriore della vagina, l'utero e le ovaie (65), (66).

In determinate situazioni cliniche e oncologiche, come ad esempio in pazienti giovani con malattia cT2 lontana dal collo vescicale, prostata e uretra prostatica negli uomini, o lontana dal collo vescicale, trigono o parete posteriore nelle donne, può essere preso in considerazione un approccio nerve-sparing per preservare la funzione sessuale (37). Durante l'intervento, è cruciale eseguire un esame istologico estemporaneo di una trancia ureterale e, se previsto un programma di derivazione ortotopica, dell'uretra (37).

La storia della RC risale al 1887, quando Bardenheuer eseguì la prima cistectomia radicale con successo, anche se il paziente morì successivamente a causa di sepsi per

la mancata creazione di una derivazione urinaria (64). Da allora, l'intervento è diventato una procedura fondamentale, sebbene tecnicamente complessa (67).

La prima descrizione completa della cistectomia radicale risale al 1949, quando Marshall e Whitmore riportarono significativi tassi di morbidità associati all'intervento (68). Con l'avanzare delle tecniche chirurgiche mini-invasive, nel 1993 è stata eseguita la prima RC laparoscopica, seguita nel 2003 dalla prima RC robotica da parte di Mani Menon, un chirurgo americano di origini indiane (64).

Attualmente, tutte e tre le tecniche (classica "a cielo aperto", laparoscopica e robotica) sono impiegate in ambito clinico (69). Nonostante la cistectomia radicale open rimanga lo standard di cura consolidato, la tecnica robotica sta guadagnando sempre più popolarità a livello globale (70). Negli Stati Uniti, ad esempio, la percentuale di RC eseguite con chirurgia robotica è cresciuta significativamente, passando dallo 0.6% nel 2004 al 12.8% nel 2010 (71).

1.8.2. INDICAZIONI ALL'INTERVENTO DI CISTECTOMIA RADICALE

La cistectomia radicale (RC) associata a linfadenectomia pelvica e derivazione urinaria rappresenta il trattamento di elezione per i pazienti affetti da carcinoma vescicale muscolo-invasivo (MIBC) stadiali T2-T4a, senza metastasi linfonodali (N0-Nx) e senza metastasi a distanza (M0). È altresì indicata nei casi di carcinoma vescicale non muscolo-invasivo (NMIBC) ad alto rischio di progressione, come il T1HG con carcinoma in situ concomitante, T1HG multipli, di grandi dimensioni, recidivanti, con istologia anomala, presenza di invasione linfovaskolare (LVI) e neoplasie BCG-refrattarie (12), (72).

Secondo le linee guida dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) per il MIBC, la RC è anche consigliata come trattamento di salvataggio per i pazienti che non hanno risposto adeguatamente a terapie conservatrici. Inoltre, la RC può essere eseguita anche per trattare 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).

Nel contesto della terapia neoadiuvante, è raccomandata la chemioterapia neoadiuvante (NAC, *neoadjuvant chemotherapy*) nei pazienti candidati alla RC. La NAC dovrebbe essere iniziata entro 8 settimane dalla diagnosi di MIBC, e la RC dovrebbe essere eseguita entro 10-12 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia. Questo approccio migliora significativamente l'esito oncologico nei pazienti con MIBC avanzato (37).

In situazioni in cui la NAC non è fattibile o non indicata, la RC deve essere eseguita entro 3 mesi dalla diagnosi per evitare un aumento della mortalità complessiva e specifica per malattia (74). La tempistica è cruciale per ottimizzare i risultati chirurgici e oncologici nei pazienti affetti da carcinoma vescicale.

1.8.3. GESTIONE PERIOPERATORIA DEL PAZIENTE

Il paziente candidato a cistectomia radicale deve essere valutato attentamente per determinare il suo stato di salute generale e la presenza di eventuali comorbidità. Uno degli strumenti più utilizzati per valutare le comorbidità è il Charlson Comorbidity Index (CCI), il quale è stato dimostrato essere un fattore prognostico significativo per la mortalità peri-operatoria complessiva e la sopravvivenza specifica per malattia nel carcinoma vescicale (75). Per adattare il CCI all'età del paziente, si utilizza l'Age-Adjusted Charlson Comorbidity Index (AA-CCI). Questo indice tiene conto dell'età come fattore di rischio aggiuntivo per la mortalità per tutte le cause e per la mortalità specifica per il cancro. L'AA-CCI è ampiamente impiegato nei pazienti oncologici per predire la sopravvivenza a lungo termine, in particolare a 10 anni (12)(76). Il sistema di calcolo del AA-CCI è riportato in tabella III.

Uno studio condotto da Mayr *et al.* ha evidenziato che, mentre l'età rappresenta il principale fattore di rischio per la mortalità dovuta a cause diverse dal cancro, lo stadio del tumore primario è il fattore predittivo più forte per la mortalità specifica per il cancro vescicale (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

Nella valutazione del paziente oncologico candidato a RC, è cruciale considerare anche il livello di attività residua nella vita quotidiana. A questo scopo, vengono impiegati due indicatori principali: lo score ECOG Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group) e il Karnofsky Index (78). Questi strumenti forniscono

una valutazione oggettiva delle capacità funzionali del paziente e sono cruciali nella determinazione dell'iter terapeutico più appropriato da seguire (12).

Per quanto riguarda il rischio anestesiológico preoperatorio, è essenziale utilizzare lo score ASA. Questo sistema di valutazione classifica lo stato fisico del paziente in base a una scala da 1 (paziente sano) a 5 (paziente moribondo), con punteggi più elevati che indicano una maggiore gravità delle comorbidità. Nel contesto del carcinoma vescicale, è stato osservato che un punteggio ASA ≥ 3 è associato a un aumento significativo delle complicanze a 90 giorni dopo la RC (79). Lo score ASA è riportato nella tabella IV

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.

Nel 2016, Collins *et al.* hanno dimostrato che i protocolli di recupero potenziato (ERP, enhanced recovery programme), noti anche come ERAS (enhanced recovery after surgery) o "fast track", sviluppati negli anni '90 per la chirurgia colon-rettale, sono efficaci anche nella cistectomia radicale, migliorando significativamente il percorso di cura del paziente (81).

L'implementazione di questi protocolli inizia con il counselling del paziente: un'adeguata istruzione riguardo l'intervento, la degenza e la derivazione urinaria aumenta la *compliance* del paziente e ottimizza il processo di ricovero (82). È cruciale affrontare eventuali condizioni di malnutrizione per ridurre mortalità e complicanze post-chirurgiche, benché la nutrizione parenterale totale dopo cistectomia radicale non sia raccomandata (81). In passato, si consigliava il digiuno dalla sera precedente

l'intervento; tuttavia, le recenti linee guida della Società Europea di Anestesiologia suggeriscono che è sufficiente un digiuno di 6 ore per i cibi solidi e di 2 ore per i liquidi prima dell'intervento (83). Inoltre, somministrare carboidrati 2 ore prima dell'anestesia ha mostrato benefici come la riduzione della resistenza insulinica, della sete, dell'ansia e della risposta infiammatoria (82)(84). La preparazione intestinale non è necessaria se non vi è coinvolgimento del colon, come nel caso in cui si utilizzi l'ileo per la derivazione urinaria (85).

L'attività fisica deve essere incentivata e l'uso di tabacco sospeso: una metanalisi ha evidenziato che il fumo pre-operatorio è correlato a un aumento della morbilità, complicanze della ferita, infezioni e ricovero in terapia intensiva (86). In particolare, essere fumatori prima della cistectomia radicale è associato a un rischio maggiore di complicanze postoperatorie significative e mortalità perioperatoria (87).

Per quanto riguarda le terapie profilattiche, il tromboembolismo venoso presenta un'incidenza del 4-8% dopo la cistectomia radicale (RC), indipendentemente dal tipo di intervento chirurgico utilizzato (88). Questa condizione è la causa più comune di morte entro 30 giorni dall'intervento oncologico (89), e il rischio aumenta nei pazienti che ricevono chemioterapia neoadiuvante (90). Pertanto, è essenziale classificare i pazienti in base alla classe di rischio per fornire la profilassi adeguata. Nei pazienti con rischio moderato (~3%) si consiglia l'uso di eparina a basso peso molecolare dalla sera prima dell'intervento e calze a compressione graduata (91), (92).

Le infezioni sono tra le principali complicanze post-RC, con tassi del 33% per le infezioni del sito chirurgico, fino al 36% per le infezioni delle vie urinarie (UTI) e fino al 12% per le infezioni da *Clostridium difficile*. Di conseguenza, è cruciale adottare una profilassi antibiotica perioperatoria adeguata (93). L'American Urological Association (AUA) e l'European Association of Urology (EAU) raccomandano la somministrazione di una dose singola di antibiotico ad ampio spettro entro 60 minuti dall'incisione cutanea (94). Gli antibiotici più comuni includono cefazolina/metronidazolo o ampicillina/metronidazolo/ciprofloxacina, da continuare per almeno 24 ore dopo l'intervento. Inoltre, è importante disinfettare adeguatamente la cute prima dell'incisione chirurgica con soluzioni antisettiche come la clorexidina (81).

Un alto BMI, il sesso femminile, una classe ASA elevata e trasfusioni intraoperatorie sono associati a un aumento del rischio di infezione (93). Inoltre, le derivazioni urinarie continenti sono associate a un rischio maggiore di IVU rispetto alle derivazioni con condotto ileale (95).

Per quanto riguarda la gestione post-operatoria dei pazienti sottoposti a cistectomia, il Pasadena Consensus Panel, in accordo con i protocolli ERAS, ha stabilito che vi sono benefici nella rimozione precoce del sondino naso-gastrico, nella mobilizzazione precoce del paziente, nell'uso di metoclopramide per trattare la nausea, nella masticazione di chewing-gum per accelerare il ripristino della funzione intestinale e nel mantenimento degli stent ureterali per un periodo di 5-14 giorni, tra altre indicazioni (85), (81).

1.8.4. CISTECTOMIA RADICALE OPEN (ORC)

Fino al 1993, la tecnica a cielo aperto era l'unica opzione disponibile per la chirurgia urologica. Nonostante i suoi alti tassi di morbidità, questa tecnica rimane il gold standard per il trattamento di MIBC e NMIBC high risk (96).

L'intervento avviene come segue: il paziente viene posizionato supino e in iperestensione. Si esegue una laparotomia mediana ombelico-pubica. Si incide la fascia e si divaricano i muscoli per accedere alla cavità peritoneale; successivamente, si incide il peritoneo e si procede fino a raggiungere la cupola vescicale. Si isolano e si sezionano i deferenti, le arterie ombelicali e gli ureteri a livello pelvico, inviando un campione terminale di questi ultimi per l'esame estemporaneo. Si continua con l'isolamento postero-laterale bilaterale della vescica fino a sezionare i peduncoli vescicali, il complesso vascolare dorsale e l'uretra. Nel caso di una ricostruzione ortotopica, un campione uretrale viene inviato all'anatomia patologica per escludere l'invasione neoplastica. La cistectomia viene completata con clivaggio retrogrado. Infine, si esegue un'accurata linfadenectomia pelvica e, dopo un'adeguata emostasi, si procede alla ricostruzione delle vie urinarie mediante la derivazione urinaria scelta.

1.8.5. CISTECTOMIA RADICALE ROBOT-ASSISTITA (RARC)

1.8.5.1. Selezione dei pazienti

Le indicazioni per la cistectomia radicale robot-assistita e quella a cielo aperto sono identiche dal punto di vista oncologico (85). Tuttavia, il grado di difficoltà della RARC varia in base alle caratteristiche specifiche del paziente e della malattia. Pertanto, si possono individuare condizioni che facilitano l'esecuzione della tecnica robotica e altre che richiedono maggiore cautela nell'indicazione.

Le caratteristiche che favoriscono la RARC includono:

- 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.

La mancanza di queste condizioni non rappresenta un'assoluta controindicazione alla RARC, ma suggerisce che l'intervento dovrebbe essere eseguito da un chirurgo esperto in chirurgia robotica, a causa della maggiore difficoltà tecnica (85), (97). Una controindicazione relativa può derivare dalla necessità di mantenere il paziente in posizione di Trendelenburg spinto per un periodo prolungato in associazione a pneumoperitoneo. Questo può causare una riduzione della saturazione di ossigeno cerebrale, un aumento della pressione intracranica, oculare e dell'orecchio medio, con un minimo rischio di sviluppare edema cerebrale e complicanze oculari (98).

1.8.5.2. Tecnica operatoria

L'intervento inizia con il paziente posizionato in Trendelenburg spinto, con la testa inclinata di 20-30° rispetto al corpo (97). Dopo aver preparato il campo operatorio,

inclusi i genitali del paziente nel campo sterile, si procede con il posizionamento del catetere vescicale. La figura 3 illustra la disposizione delle sei porte che permettono l'accesso degli strumenti alla cavità addominale.

La prima porta, di 8 mm, viene inserita tramite un'incisione sovraombelicale di 2 cm, passando attraverso cute, sottocute e fascia fino a raggiungere la cavità peritoneale. Qui si inserisce la telecamera e il raccordo per la CO₂, inducendo lo pneumoperitoneo, caratteristico della chirurgia laparoscopica. Sotto visione, si procede al posizionamento di altre cinque porte laparoscopiche, seguendo le modalità d'uso 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 vengono posizionati i bracci operativi del Da Vinci. Il setting operatorio è visibile in figura 4. Dalla console, il primo operatore controlla il settaggio del sistema e inizia l'intervento laparoscopico robot-assistito.

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

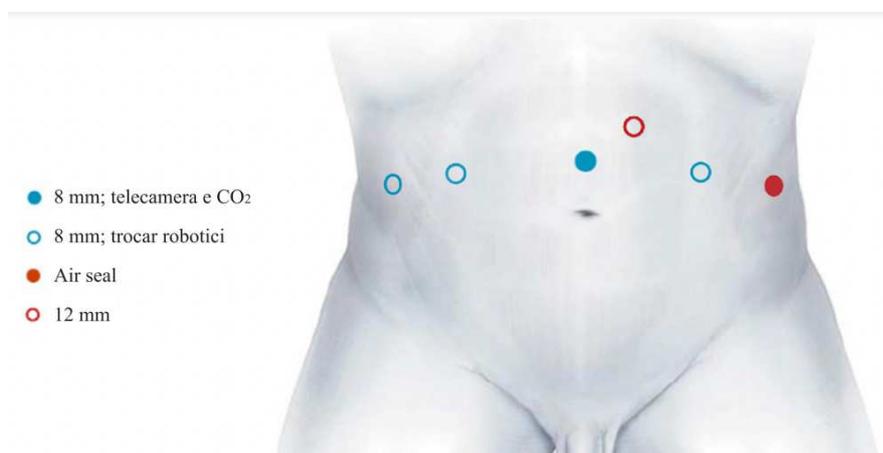
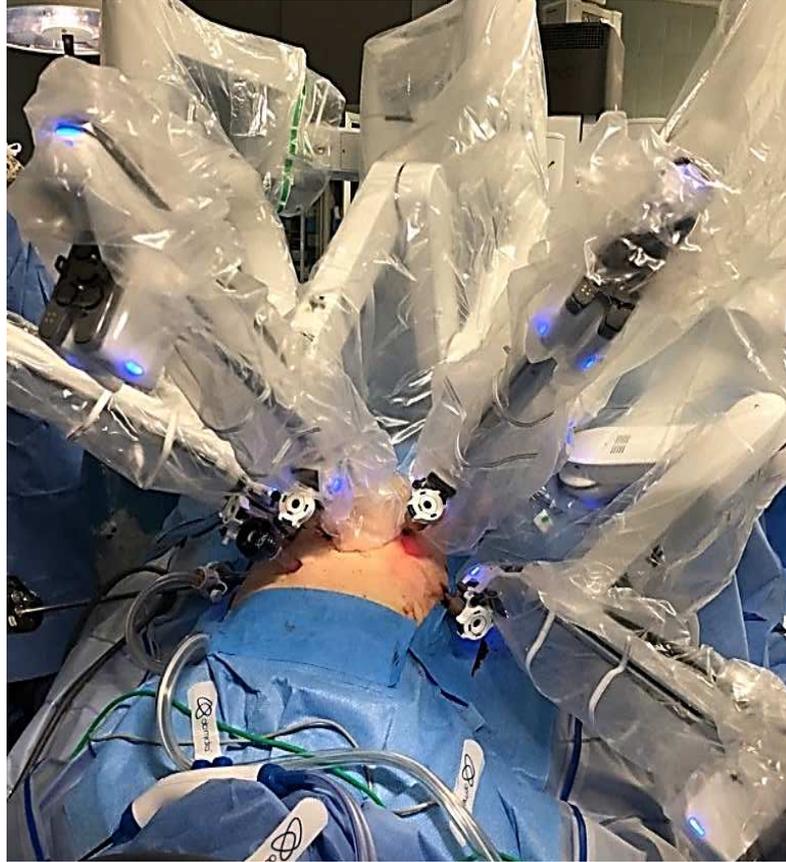


Figura 4. Foto del setting operatorio nella RARC, con posizionamento dei bracci robotici, visto dalla testa del paziente; clinica urologica di Padova.



Il peritoneo parietale viene inciso su entrambi i lati per individuare gli ureteri, che vengono isolati fino alla sede prevescicale, clampati con due hem-o-lok e sezionati. Un campione terminale dell'uretere viene inviato per l'esame istologico estemporaneo.

Nel paziente maschio, viene inciso il cavo del Douglas e, dopo aver identificato i dotti deferenti e le vescicole seminali, si procede a scollare i tessuti, creando un piano interprostato-rettale fino all'apice della prostata. Gli ureteri vengono isolati, legati e poi sezionati bilateralmente. Successivamente, si legano e sezionano anche il deferente e l'arteria ombelicale, prima a destra e poi a sinistra. I peduncoli vascolari vescicali e prostatici laterali vengono sezionati su entrambi i lati. Quando le condizioni della malattia lo permettono, si può tentare un approccio nerve-sparing. Infine, vengono legati e sezionati anche i legamenti pubo-prostatici e il complesso venoso dorsale.

L'uretra viene sezionata all'apice vescicale e un campione prossimale viene inviato per l'esame istologico estemporaneo, nel caso di derivazione ortotopica. La cistoprostatectomia radicale viene così completata e il pezzo resecato viene posto in una endo-bag.

Nella paziente femmina, i legamenti rotondi, i peduncoli ovarici, le arterie uterine e le arterie ombelicali vengono inizialmente isolati e sezionati. Successivamente, gli ureteri vengono identificati, isolati fino alla sede prevescicale, clampati con hem-olok e sezionati; un campione terminale dell'uretere viene inviato per l'esame istologico estemporaneo. La cupola vaginale viene incisa e si procede al clivaggio anterogrado della vescica, compresa la parete vaginale anteriore. I peduncoli vescicali laterali vengono legati e sezionati, così come l'uretra e la vagina, completando la cistectomia radicale. Il pezzo operatorio viene posto in una endo-bag e rimosso per via transvaginale; successivamente, l'uretra e il 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 delle condizioni del paziente. Per la parte ricostruttiva, viene descritto brevemente 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 una anastomosi uretro-neovescicale con due suture emicontinue, intorno al catetere vescicale Folatex 20ch a due vie. A questo punto, il tratto ileale viene separato dalla continuità intestinale mediante suturatrice meccanica laparoscopica. L'ansa isolata viene detubularizzata e riconfigurata secondo la tecnica Ves.Pa.. Gli ureteri vengono reimpiantati 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 effettuato un accurato controllo dell'emostasi, i trocar vengono rimossi sotto visione, seguiti dai pezzi operatori posti nell'endo-bag. Infine, le brecce dove erano inserite le porte laparoscopiche vengono suture, seguite dalla chiusura della cute.

1.8.5.3. Confronto tra RARC e ORC dalla letteratura

Nonostante i progressi tecnologici e nella cura dei pazienti, la cistectomia radicale open (ORC) continua a registrare alti tassi di complicanze perioperatorie e mortalità, anche in centri ad alto numero e con chirurghi esperti (99). Per molte procedure chirurgiche addominali, l'approccio mini-invasivo è oggi preferito per il miglior recupero postoperatorio e la ridotta morbilità, mantenendo risultati oncologici equivalenti. L'introduzione della chirurgia robotica ha permesso di migliorare la precisione e l'abilità tecnica dei chirurghi, riducendo al contempo l'affaticamento. Di conseguenza, l'uso della tecnica robotica per la cistectomia radicale è aumentato significativamente negli ultimi anni, passando dallo 0,6% nel 2004 al 32,4% nel 2017 negli Stati Uniti (100).

Numerosi studi hanno valutato il potenziale miglioramento degli esiti chirurgici con la tecnica mini-invasiva per la cistectomia radicale, un intervento notoriamente ad alto tasso di morbilità (7). La letteratura scientifica sottolinea che la RARC presenta punti di equivalenza con la ORC, oltre a vantaggi e svantaggi distinti. Lo studio RAZOR del 2018 ha dimostrato che la RARC non è inferiore alla ORC in termini di sopravvivenza libera da progressione a 2 anni (72,3% vs 71,6%) (101). Inoltre, non è stata rilevata alcuna differenza nel pattern di ricorrenza della malattia, sia locale che a distanza, punto confermato anche da Sathianathan 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). Studi successivi hanno confermato che la diffusione extrapelvica e la carcinomatosi peritoneale sono più correlate alla biologia del tumore che al pneumoperitoneo (104).

Riguardo agli esiti oncologici, i trial randomizzati di fase III, come CORAL e RAZOR, hanno dimostrato l'equivalenza tra RARC e ORC nel tasso di positività dei margini chirurgici (*PSM, positive surgical margins*) e nel numero di linfonodi asportati (*LNY, lymph node yield*) (70,96,101). La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza generale (*OS, overall survival*) sono risultate equivalenti tra le due

tecniche anche a 36 mesi di follow-up (105), con tassi di recidiva a 3 anni simili (26% in RARC vs 26.3% in ORC) (105).

Le complicanze postoperatorie a 30 e 90 giorni non mostrano differenze statisticamente significative tra ORC e RARC (70% vs 55% in entrambi i tempi) (96). Il trial di Bochner *et al.*, che mirava a studiare le complicanze di grado II-V secondo Clavien-Dindo a 90 giorni, è stato interrotto per mancanza di significatività ($p=0.7$) (106). Tuttavia, Novara *et al.* hanno evidenziato un minor tasso di complicanze nella RARC (49% vs 64% nella ORC) (107).

In termini di mortalità perioperatoria e complicanze intraoperatorie, le due tecniche risultano equivalenti (70), così come la qualità di vita post-intervento (96,102). La RARC presenta vantaggi significativi in termini di perdite ematiche perioperatorie (-281 ml, 95% CI -435 a -125) (108) con una conseguente riduzione del 42% del rischio di necessitare trasfusioni intra e postoperatorie (RR 0.58, 95% CI 0.43 a 0.80) (102). La minor invasività della procedura e le incisioni di piccole dimensioni riducono il dolore post-operatorio e favoriscono una ripresa più rapida della funzione intestinale (107,109). Anche la durata del ricovero ospedaliero è generalmente più breve, con una media di 8.5 giorni per la RARC con derivazione urinaria intracorporea (107), e una differenza di -0.63 giorni (95% CI -1.2 a -0.05) con ORC, sebbene la differenza rispetto alla ORC non sia clinicamente significativa (102).

Le complicanze postoperatorie di basso grado (Clavien-Dindo I-II) non differiscono significativamente tra RARC e ORC, 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, $p = 0.06$), sebbene non statisticamente significativo (70).

La tecnica robotica facilita inoltre la curva di apprendimento dell'intervento, grazie alla visione magnificata e alla precisione dei movimenti, con grado di mobilità dei polsi meccanici aumentato e con l'annullamento del tremore fisiologico (101,102). Va considerato anche la maggior comodità per l'operatore che, seduto alla console, riduce il carico su schiena e collo.

Tuttavia, presenta anche svantaggi, principalmente legati ai costi iniziali di acquisto e mantenimento dell'attrezzatura, nonché alla formazione del personale. I costi sono variabili e dipendono dai fattori specifici di ciascun centro (85). Alcuni studi hanno rilevato che la RARC è meno vantaggiosa economicamente quando associata a ricostruzione vescicale continente, mentre è più *cost-effectiveness* con derivazione con condotto ileale (110,111). Centralizzare gli interventi robotici in pochi centri ad alto volume può ridurre i costi complessivi. 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). Un altro svantaggio della RARC è il maggior tempo di intervento rispetto alla ORC, 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

L'istituzione di una derivazione urinaria rappresenta la fase più complessa dell'intero intervento (67). Le derivazioni urinarie possono essere classificate in:

- Derivazioni urinarie continenti:
 - Neovescica ortotopica continente (ONB, orthotopic neobladder) (Figura 5);
 - Serbatoi cateterizzabili.
- Derivazioni urinarie non continenti:
 - Ureterocutaneostomia;
 - Ureterosigmoidostomia;
 - Ureteroileostomia, o condotto ileale (7).

Queste derivazioni possono essere realizzate con tecnica completamente intracorporea, all'interno della cavità 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 ha visto una rapida diffusione negli ultimi anni, tanto

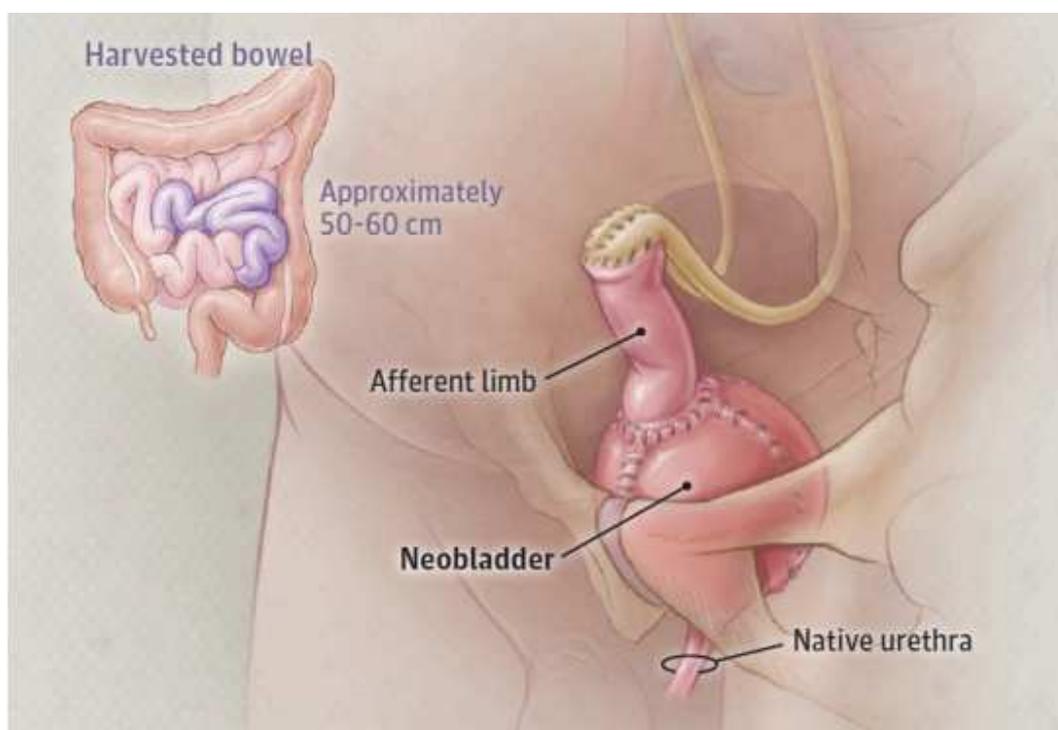
che nel 2016 rappresentava il 97% delle derivazioni urinarie robotiche eseguite negli USA, secondo i dati raccolti dall'International Robotic Cystectomy Consortium (IRCC) (112). Tuttavia, questa tecnica comporta una maggiore complessità tecnica e un aumento del tempo operatorio e di anestesia, motivo per cui inizialmente era adottata solo nei centri ad alto volume (113). I benefici associati a ICUD includono una ridotta dimensione dell'incisione, minor dolore post-operatorio, e una minore esposizione dell'intestino all'aria, riducendo così il rischio di ileo paralitico post-chirurgico. I tassi di ileo paralitico sono del 13,4% per ECUD e del 9,3% per ICUD, sebbene questa differenza non sia statisticamente significativa. Inoltre, ICUD comporta una minore perdita di liquidi dal terzo spazio, minor perdita ematica e quindi ridotta necessità di emotrasfusioni (113, 114), diminuendo il rischio di recidiva oncologica e migliorando la prognosi del paziente (115). I tassi di complicanze a 30 e 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 sia associata a un minor tasso di stenosi uretro-neovescicale, probabilmente grazie a una minore manipolazione dei tessuti. Non ci sono, invece, differenze significative nel tempo operatorio tra ICUD ed ECUD (114).

In una metanalisi di Tanneru *et al.*, la maggior parte delle derivazioni urinarie intracorporee erano condotti ileali (78%) rispetto al 22% di neovesciche, dovuto alla maggiore difficoltà tecnica nella configurazione delle neovesciche e ai rigidi criteri di selezione dei pazienti (113). Il condotto ileale è la derivazione urinaria più comunemente eseguita nella RARC, grazie alla sua facilità tecnica, sicurezza, rapidità di esecuzione e basso tasso di complicanze (67). Inoltre, il costo, stimato da Bochner *et al.*, della derivazione ortotopica robotica e del condotto ileale è risultato rispettivamente in \$3920 e \$1740 (106).

La prima neovescica ortotopica continente fu eseguita da Camey e Le Duc nel 1979. Da allora, sono state sviluppate diverse tecniche per la configurazione delle neovesciche ortotopiche, come la Camey I e II (U-shaped), la T-pouch, la Studer, la Hautmann (W-shaped), la Vescica Ileale Padovana (VIP), e altre (67). Una neovescica ideale dovrebbe essere un reservoir a bassa pressione e alta capacità, per massimizzare la continenza ed evitare danni renali. La continenza è uno dei principali esiti funzionali

della neovescica: la continenza diurna negli uomini e nelle donne è rispettivamente del 92% e 85%, mentre quella notturna è del 76% e 72% (116). La conservazione dei nervi migliora la continenza sia negli uomini che nelle donne. Tuttavia, la neovescica ortotopica continente non può essere eseguita in alcune condizioni, come l'invasione dell'uretra (o del collo vescicale nelle donne), disturbi cognitivi o psichiatrici, malattie infiammatorie intestinali, storia di radiazioni pelviche ad alta dose, insufficienza renale avanzata (GFR < 50 ml/min) o bassa aspettativa di vita (37).

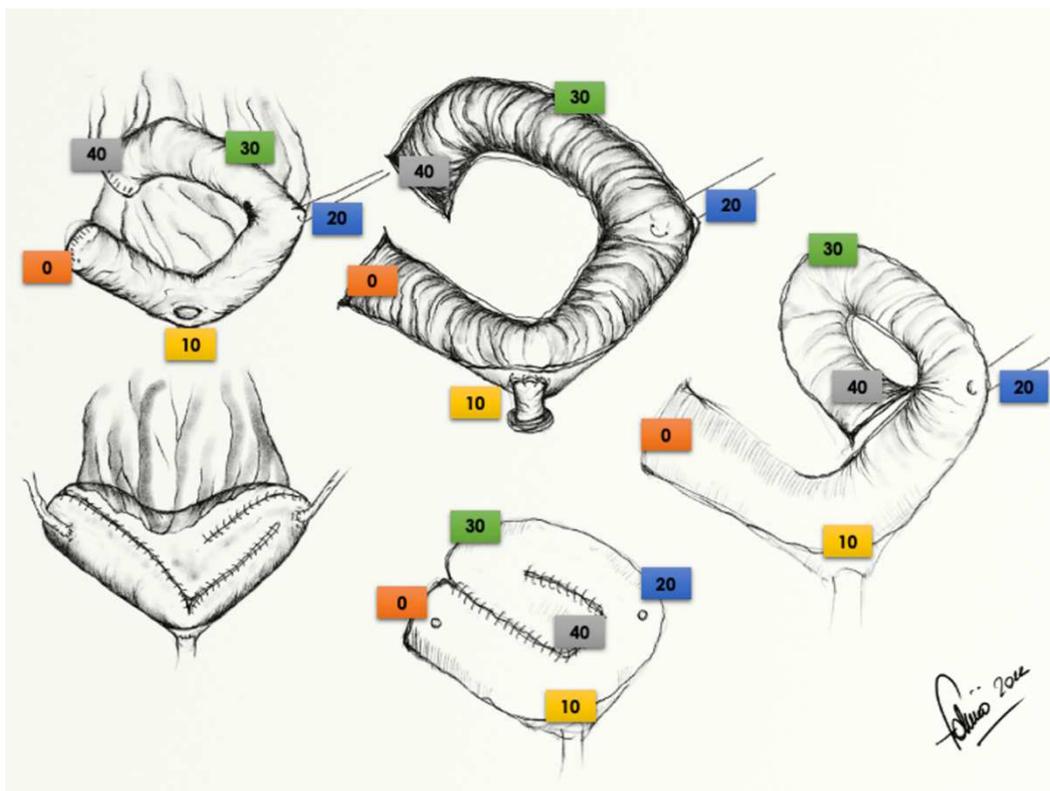
Figura 5. Rappresentazione del risultato della ricostruzione della via urinaria mediante neovescica ortotopica continente, adattata da Lenis et al. (117).



A Padova, nella clinica urologica, si esegue esclusivamente la tecnica intracorporea, con una leggera prevalenza di neovesciche ortotopiche continenti rispetto ai condotti ileali realizzati con tecnica di anastomosi uretero-ileale secondo 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 da un segmento ileale di circa 45 cm, isolato a una distanza di 20 cm dalla

valvola ileocecale. Di questo segmento, si lasciano 5 cm distali tubulari per l'anastomosi con l'uretere di destra. Il restante segmento ileale viene detubularizzato e suturato per formare un "elissoide scaleno", con l'anastomosi con l'uretra a 15 cm dal margine distale, e l'uretere di sinistra che si abbocca sulla parete anteriore del serbatoio. Esiste anche la variante Ves.Pa. Reverse, utilizzata quando uno dei due ureteri è più corto dell'altro. Il volume totale della Ves.Pa. così creata è di circa 222 cm³ (118). La tecnica di configurazione della Ves.Pa., secondo Dal Moro è visibile in figura 6.

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

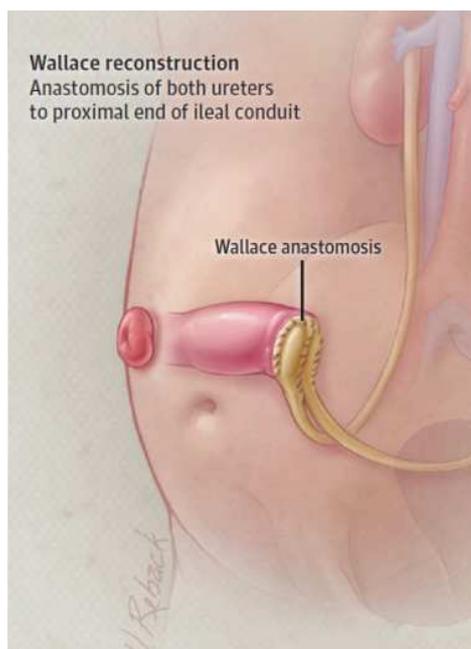


La tecnica di configurazione della Ves.Pa fu studiata da Dal Moro su modelli in silico e applicata per la prima volta (sebbene con una modifica nell'anastomosi uretero-

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) rimane ancora oggi il metodo di derivazione urinaria più comune negli Stati Uniti (24), per via della sua semplicità tecnica, rapidità e sicurezza nell'esecuzione (67). Nella RARC, così come nella ORC, il condotto viene creato 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 prevenire il volvolo. Seguendo la tecnica Wallace (figura 7), gli ureteri vengono anastomizzati con l'estremità prossimale del condotto, mentre quella distale viene anastomizzata con la parete addominale anteriore per creare la stomia (120). Circa il 48% dei pazienti con IC sviluppa 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).



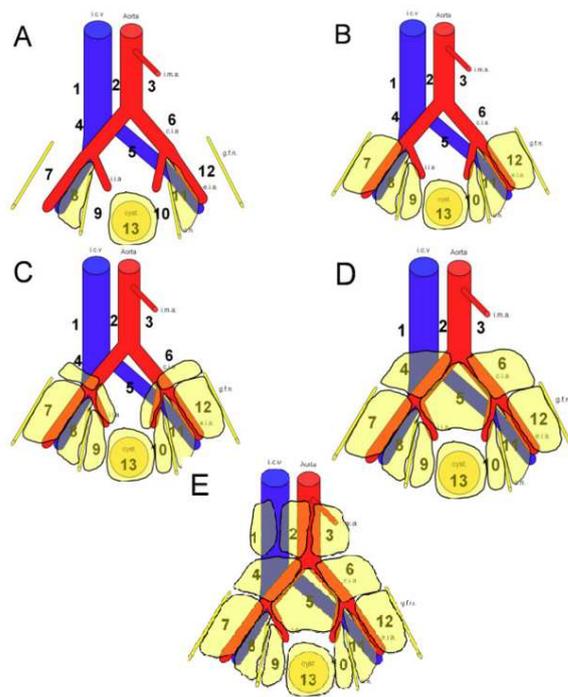
1.8.6. LINFOADENECTOMIA PELVICA

La linfadenectomia pelvica (PLND, *pelvic lymphadenectomy*) ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza dopo la cistectomia radicale, diventando così uno standard di cura insieme alla cistectomia radicale (122). Infatti, il 25-30% dei pazienti che si sottopongono a RC presenta metastasi linfonodali al momento dell'intervento (123). Un'analisi autoptica del comportamento metastatico dei tumori della vescica ha evidenziato una forte correlazione tra la presenza di linfonodi positivi e le metastasi a distanza (il 47% dei pazienti presentava entrambe). Questa relazione suggerisce che le metastasi a distanza potrebbero originare principalmente dalle metastasi regionali, il che implica che la linfadenectomia potrebbe migliorare la prognosi dei pazienti (124). Poiché quasi la metà della popolazione presenta un drenaggio pelvico incrociato, è consigliabile eseguire di routine la linfadenectomia bilateralmente (125).

I linfonodi pelvici si trovano principalmente lungo il percorso dei grandi vasi, dai quali prendono il nome (126). L'estensione della linfadenectomia, visibile in figura 8, è stata classificata da un gruppo di esperti (EAU Working Group on MIBC) come segue:

- PLND *Limitata*: 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*: rimozione di tutti i linfonodi lungo l'arteria mesenterica inferiore, inclusi 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).



È stato riscontrato che una PLND limitata rimuove solo il 50% dei linfonodi positivi. Per raggiungere il 90% di rimozione, è consigliato eseguire una PLND estesa (125), mentre una PLND super estesa (oltre la biforcazione aortica) non sembra offrire vantaggi in termini di sopravvivenza (128). Ad esempio, in un carcinoma pT3pN0-2, la sopravvivenza libera da neoplasia a 5 anni è del 49% con una linfadenectomia estesa, ma scende al 19% con una PLND limitata (129). Il numero di linfonodi resecati sembra essere inversamente proporzionale ai tassi di recidiva locale ($p=0,002$ se >11 linfonodi in pazienti pN+) (130). Inoltre, è stato osservato che una PLND adeguata migliora gli esiti oncologici anche nei pazienti con malattia pN0 (122). Le raccomandazioni tecniche delineate al congresso di Pasadena sulla RARC indicano che i limiti per la dissezione linfonodale estesa sono gli stessi della chirurgia open (97).

1.8.7. COMPLICANZE E MORTALITÀ LEGATE ALL'INTERVENTO

La cistectomia radicale è associata a una morbidità perioperatoria relativamente elevata, variando tra il 26% e il 78%, con tassi di mortalità postoperatoria che oscillano tra lo 0,8% e il 3% (107). Tali tassi risultano più bassi nei centri accademici ad alto volume (131). Le complicanze post-chirurgiche si distinguono in precoci (*early*, entro 30 giorni) e tardive (*late*, tra 30 e 90 giorni dall'intervento) (7). Novara et al. hanno documentato i tassi di complicanze associati alla RARC, classificandoli in base al tipo di derivazione urinaria: la RARC con ICUD e condotto ileale mostrava tassi di complicanze a 30 e 30-90 giorni rispettivamente del 67% e del 22%, con complicanze di alto grado nel 24% e 20% dei casi; la mortalità era dello 0% a 30 giorni e dell'1,7% tra 30 e 90 giorni. Per la RARC con ICUD continente, i tassi di complicanze a 30 e 30-90 giorni erano rispettivamente del 45,7% e del 30%, con complicanze di alto grado nel 28% e 18% dei casi; la mortalità era dell'1% a 30 giorni e dell'1,7% tra 30 e 90 giorni (107).

Shabsigh *et al.* hanno analizzato le complicanze entro 90 giorni in una serie di cistectomie radicali consecutive con derivazione urinaria eseguite tra il 1995 e il 2005, rilevando che le principali complicanze associate all'intervento sono riportate nella tabella V seguente (132).

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, mentre le complicanze tardive più frequenti erano di tipo infettivo, gastrointestinale e genito-urinario. In entrambe le fasi, le complicanze di alto grado più comuni erano di tipo genito-urinario (132).

Un sostanziale contributo alla riduzione delle complicanze e al miglioramento della qualità di vita post-operatoria deriva dai protocolli Enhanced Recovery after Surgery (ERAS), che definiscono interventi standard basati sull'evidenza per la 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 utilizzata nel trattamento del MIBC con l'obiettivo di eradicare le micrometastasi (presenti nel 25% dei casi alla diagnosi (35)), ridurre il rischio di seeding e impianto di cellule tumorali durante l'intervento, diminuire le dimensioni del tumore per facilitare la sua rimozione e migliorare la sopravvivenza del paziente. La chemioterapia a base di cisplatino, sia come NAC che come chemioterapia adiuvante (AC), è raccomandata per pazienti "platinum-fit", ovvero con un ECOG-Performance Status di 0-1, una clearance della creatinina > 60 ml/min, classe NYHA 1-2, assenza di neuropatia

periferica e assenza di deficit uditivi (37). Tuttavia, solo circa il 50% dei pazienti soddisfa questi criteri.

Attualmente, diversi studi di fase II stanno esaminando l'efficacia dei trattamenti immunoterapici, sia in monoterapia che in combinazione con la chemioterapia tradizionale, ma tali approcci sono ancora in fase sperimentale (133). Per quanto riguarda i farmaci utilizzati, una revisione sistematica del 2016 ha cercato di identificare il miglior regime chemioterapico per il MIBC confrontando gemcitabina e cisplatino/carboplatino (GC) con metotrexate, vinblastina, doxorubicina e cisplatino (MVAC). Non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due regimi, sebbene il regime GC abbia mostrato una riduzione del rischio di morte specifica per malattia del 13% a 5 anni, mentre il regime MVAC ha mostrato una riduzione del 18% (134). Un'altra revisione ha indicato un trend a favore del regime 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 attualmente rappresenta il trattamento di scelta. Gli eventi avversi più comuni associati al trattamento neoadiuvante includono granulocitopenia (G2 18%, G3 23%), nausea e vomito (G2 25%) e mucosite (G2 8%). Il tasso di mortalità dovuto alla tossicità è di circa l'1% (136).

Per evitare la progressione del tumore e l'upstaging, è essenziale che la NAC venga iniziata entro 8 settimane dalla diagnosi (137). Una metanalisi condotta su 3005 pazienti ha evidenziato un modesto beneficio derivante dalla combinazione a base di cisplatino rispetto ai controlli che non hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante: un incremento del 5% nella sopravvivenza assoluta e del 9% nella sopravvivenza libera da malattia (138). Tuttavia, il *number needed to treat* risulta essere 12, il che è piuttosto elevato considerata la modesta efficacia e l'alto tasso di eventi avversi. Pertanto, la NAC non viene applicata di routine.

1.8.8.2. Chemioterapia adiuvante

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti sottoposti a cistectomia per MIBC è di circa l'80% in presenza di malattia localizzata e linfonodi negativi, ma si riduce al 40% in caso di malattia infiltrante i tessuti extra-vescicali e scende ulteriormente al 15-35% in presenza di metastasi linfonodali (35). La chemioterapia adiuvante (AC, *adjuvant chemotherapy*) è raccomandata per i pazienti che non hanno ricevuto la chemioterapia neoadiuvante, in presenza di tumori ad alto rischio di recidiva, negli stadi pT3 e pT4, o in caso di positività linfonodale o margini chirurgici non liberi. Nella scelta del trattamento è importante considerare l'elevata tossicità del cisplatino (37).

È stato dimostrato che la AC a base di cisplatino riduce il rischio di mortalità correlata alla malattia del 23% a 5 anni e aumenta la sopravvivenza libera da malattia del 34% rispetto ai pazienti sottoposti unicamente a intervento chirurgico (139). Una metanalisi ha confrontato vari regimi terapeutici per identificare il più efficace in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*) e sopravvivenza globale (OS, *overall survival*). La combinazione PCG (paclitaxel-cisplatino-gemcitabina) ha dimostrato di migliorare sia PFS che OS rispetto alla sola chirurgia, mentre le combinazioni GC e MVAC sono risultate meno efficaci rispetto al controllo (140).

Uno studio prospettico randomizzato ha confrontato i benefici della AC rispetto al solo follow-up in pazienti sottoposti a cistectomia per MIBC stadio pT3-4 e/o pN1-3, M0, R0. I risultati hanno mostrato che i pazienti trattati con cisplatino entro 90 giorni dall'intervento avevano una sopravvivenza mediana di 6.7 anni (con follow-up di 7 anni) rispetto ai 4.6 anni nel gruppo di controllo (HR 0.78, 95% CI 56-1.8; p 0.13) (141). Le principali criticità relative alla AC includono il frequente rinvio del trattamento a causa delle complicanze post-chirurgiche, che ne riducono l'efficacia, e l'alto tasso di complicanze associate alla AC stessa, che spesso richiedono una riduzione della dose durante la terapia (141).

1.8.9. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

- Trattamento trimodale (TMT, *trimodality therapy*): rappresenta un approccio conservativo per la gestione del tumore della vescica e può essere applicato a pazienti con tumore unifocale, stadio \leq pT2, assenza di carcinoma in situ (CIS) o idronefrosi, e neoplasia potenzialmente resecabile. I pazienti devono inoltre essere disposti a seguire un follow-up rigoroso. Il TMT prevede una combinazione di resezione transuretrale massimale (TURB), radioterapia e chemioterapia radio-sensibilizzante (37). Questo trattamento è destinato a due categorie di pazienti: quelli che sarebbero candidati alla cistectomia ma che preferiscono evitarla e soddisfano i criteri per il TMT, e quelli che, a causa di età avanzata o comorbidità, non sono idonei alla cistectomia radicale (12). I tassi di sopravvivenza a 10 anni per il TMT sono del 30-40%, circa la metà rispetto a quelli osservati nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale (142).
- Cistectomia parziale: è un'opzione per tumori primitivi unifocali situati a più di 2 cm dalla cervice e dal trigono, in assenza di CIS, con dimensioni inferiori a 4 cm e stadio \leq pT3a, oppure per neoplasie intradiverticolari. Questo intervento deve essere associato a una linfadenectomia pelvica (PLND).
- La radioterapia, da sola, ha un'efficacia limitata e deve essere combinata con chemioterapia sensibilizzante per migliorare i risultati (37).

1.9. FOLLOW-UP IN MIBC

L'International Bladder Cancer Network (IBCN) ha analizzato le principali modalità di recidiva del tumore della vescica dopo cistectomia radicale. Si è riscontrato che la recidiva locale di MIBC si manifesta più frequentemente entro i primi 24 mesi, ma può verificarsi anche oltre i 5 anni dall'intervento (143). Le recidive a distanza sono più comuni, coinvolgendo principalmente i linfonodi non regionali, i polmoni, il fegato e le ossa, e la maggior parte di esse viene identificata entro 3 anni dalla cistectomia (144). Il carcinoma del tratto urinario superiore (UTUC, *upper tract urothelial*

carcinoma) ha un'incidenza dell'1.8-6% dopo la cistectomia radicale ed è il sito più comune di recidiva tardiva (143).

Il follow-up secondo le linee guida IBCN ha due principali obiettivi: monitorare i risultati non oncologici dell'intervento, come la qualità della vita, la funzione renale, la funzionalità della derivazione e l'insorgenza di complicanze, e individuare precocemente eventuali recidive della malattia (143).

Le tempistiche del follow-up per MIBC dopo trattamento chirurgico radicale variano in base allo stadio patologico del tumore:

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

2. SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si propone di effettuare una prima analisi descrittiva dei risultati ottenuti nei pazienti sottoposti a cistectomia radicale con derivazione urinaria intracorporea mediante tecnica robotica presso l'Unità Operativa Complessa di Urologia dell'Azienda Ospedaliera di Padova, nel periodo da aprile 2021 a marzo 2024. I pazienti inclusi nello studio hanno ricevuto indicazione per l'intervento a causa di una neoplasia vescicale di alto grado. La ricerca esamina la morbilità post-operatoria a 30 giorni e a 30-90 giorni, nonché i risultati oncologici precoci successivi all'intervento di radicalità.

3. MATERIALI E METODI

Per questo studio, sono stati esaminati tutti i pazienti sottoposti a cistectomia radicale robot-assistita e linfadenectomia pelvica con derivazione urinaria totalmente intracorporea, operati presso la clinica urologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova dall'inizio di questa tecnica chirurgica (aprile 2021) fino a marzo 2024. I pazienti selezionati per lo studio hanno ricevuto indicazione chirurgica secondo le linee guida, per MIBC localizzato, NMIBC ad alto rischio, o come BCG-non responder (35). È stato utilizzato il robot da Vinci modello X, presente in una sala operatoria appositamente attrezzata della clinica urologica. Durante l'intervento, sono state seguite rigorosamente 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), noti anche come "fast track" (82).

3.1. DATI RACCOLTI

I dati dei pazienti inclusi nello studio sono stati estratti dalle cartelle cliniche elettroniche disponibili nei sistemi informatici E-Health (Galileo) e SSI6i. Nella raccolta delle informazioni, sono stati considerati in particolare: anamnesi all'ingresso, indice di Barthel all'ingresso (148), valutazione anestesiológica (80), Charlson Comorbidity Index e AA-CCI (77), documentazione operatoria, diario di ricovero medico e infermieristico, referti di imaging, esami ematochimici eseguiti, consulenze specialistiche e esame anatomico-patologico del campione operatorio.

Per il follow-up oncologico, i dati sono stati ottenuti dal sistema informatico E-Health e includevano eventuali nuovi ricoveri per complicanze correlate all'intervento, verbali di accesso al pronto soccorso e referti di visite specialistiche di controllo, con particolare attenzione alle visite urologiche e oncologiche. Tutte le complicanze sono

state classificate secondo il sistema di gravità di Clavien-Dindo, riportato in Tabella VI (149).

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.
- III a	Intervento non eseguito in anestesia generale.
- III b	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.
- IV a	Disfunzione di un solo organo (include la dialisi).
- IV b	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, mobilitazione 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 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-patologici 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.

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. 49 pazienti (50%) hanno ricevuto una neovescica ortotopica e 48 (50%) un condotto ileale.

Tabella VII. Caratteristiche anamnestiche e preoperatorie dei pazienti arruolati nello studio.

Variabili	Intera coorte (n = 97)	Ves.pa. (n = 49)	Wallace (n = 48)	Valore P
Età mediana alla chirurgia [IQR]	65 [60 – 71]	64 [56 – 67]	70 [62 – 75]	<0.001
Sesso maschile, (%)	78 (80%)	41 (85%)	36 (76%)	0.2
BMI mediano (kg/m2) [IQR]	26.5 [24.5 – 29.2]	26.3 [24.6 – 28.4]	26.8 [24.4 – 30]	0.4
Charlson comorbidity index mediano [IQR]	0 [0 – 1]	0 [0 – 1]	0 [0 – 1]	1
AA-CCI, mediano [IQR]	2 [2 – 3]	2 [2 – 3]	3 [2 – 4]	0.007
Pregressa chirurgia addominale, n (%)	35 (36%)	19 (40%)	16 (33%)	0.9
Classe ASA II o III	94 (97%)	45 (92%)	49 (100%)	0.2
Stadio T clinico				0.04
- Tis	12 (12%)	1 (1%)	11 (23%)	
- Ta	23 (23%)	13 (26%)	10 (20%)	
- T1	17 (18%)	9 (19%)	8 (17%)	
- T2	45 (47%)	26 (54%)	19 (40%)	

CIS concomitante	30 (31%)	15 (30%)	15 (30%)	1
Stadio N+ clinico	15 (16%)	6 (12%)	9 (19%)	0.4
Neoplasia uroteliale di alto grado	91 (95%)	45 (94%)	46 (96%)	0.5
Pregressi trattamenti nella neoplasia non muscolo-invasiva				0.05
- Solo chemioterapia intravesicale	1 (1%)	1 (2%)	-	
- BCG intravesicale	31 (34%)	12 (26%)	19 (41%)	
- Chemioterapia neoadiuvante nella neoplasia muscolo-invasiva	27 (29%)	19 (41%)	8 (17%)	

Le caratteristiche cliniche dei pazienti sottoposti alle due diverse derivazioni sono risultate simili ad eccezione di età, age-adjusted CCI e stadio clinico.

L'età mediana al tempo dell'intervento era pari ad 65 anni [IQR 60-71]. I pazienti erano generalmente sovrappeso, con un BMI mediano di 26.5 [IQR 24.5 – 29.2 kg/m²]. Al momento della diagnosi, 19 erano fumatori attivi (20%), 51 erano ex fumatori (53%) e 27 pazienti non avevano mai fumato (28%).

I pazienti arruolati presentavano un indice di comorbidità secondo Charlson mediano di 0 [IQR 0-1], 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 12 casi di CIS isolato (12%), 23 neoplasie TaHG (23%), 17 T1HG (18%), 45 T2 (47%). In 30 casi (31%) era stata riscontrata la concomitante presenza di CIS e in 15 casi (16%) erano coinvolti i linfonodi, secondo le indagini di imaging.

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

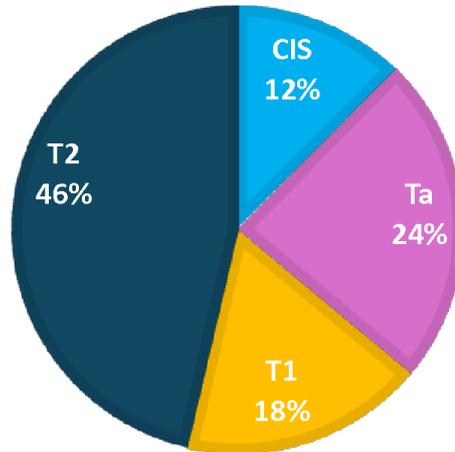
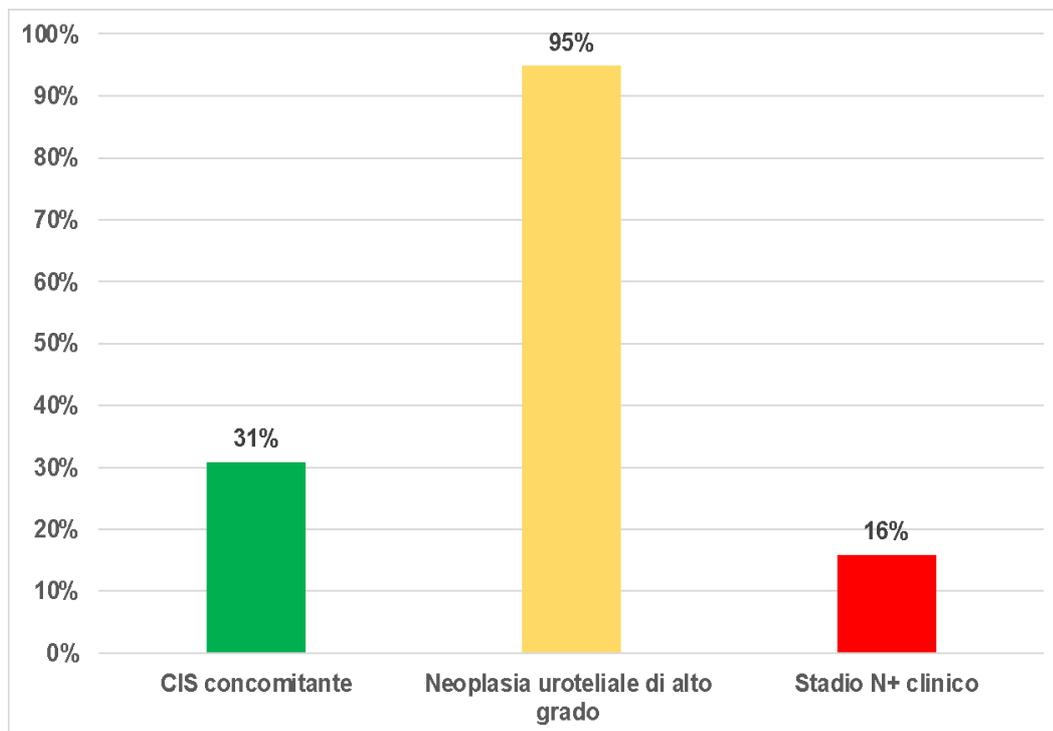


Figura 10. Caratteristiche oncologiche dei pazienti alla stadiazione preoperatoria, svolta attraverso biopsia e imaging.



La maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a precedenti trattamenti per neoplasia vescicale. Nello specifico, tra i pazienti con NMIBC, 1 (1%) avevano svolto solo chemioterapia endovescicale, mentre 31 (34%) avevano ricevuto trattamento endocavitario con BCG. Tra i pazienti con MIBC invece, 27 pazienti (45%) avevano ricevuto terapia sistemica neoadiuvante.

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	Intera coorte (n = 97)	Ves.pa. (n = 49)	Wallace (n = 48)	Valore P
Durata intervento (min), mediana [IQR]	375 [317 – 457]	407 [332 - 487]	355 [292 – 417]	<0.001
Perdite ematiche (ml), mediana [IQR]	400 [200-600]	425[212 – 600]	300 [200 – 500]	0.2
Emotrasfusioni intraoperatorie, n (%)	10 (10%)	7 (15%)	3 (6%)	0.2

Complicanze intraoperatorie, n (%)	1 (1%)	1 (2%)	0	0.3
Accesso in terapia intensiva, n (%)	29 (30%)	12 (25%)	17 (35%)	0.3

Il tempo operatorio mediano è stato pari a 375 [IQR 317 – 457] minuti e durante l'intervento si sono riportate perdite ematiche mediane di 400ml [IQR 200-600]; 10 pazienti (10%) hanno ricevuto emotrasfusioni durante l'intervento. I pazienti sottoposti a confezionamento di neovescica hanno avuto un tempo operatorio significativamente più lungo (407 [IQR 332 -487] vs 355 [IQR 292 – 417], $p < 0.001$). Tutti gli altri dati intraoperatori sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi. In 1 singolo paziente precedentemente sottoposto ad emicolectomia è stato accidentalmente speritoneizzato il colon, che è stato suturato intraoperatoriamente senza conseguenze (Satava grado 1).

4.3. DATI POST-OPERATORI PRECOCI

La Tabella IX riassume i risultati postoperatori.

Tabella IX. Dati postoperatori relativi all'intervento di cistectomia radicale robotica con derivazione urinaria.

Variabili	Intera coorte (n = 97)	Ves.pa. (n = 49)	Wallace (n = 48)	Valore P
Permanenza in terapia intensiva (GPO), mediana [IQR]	0 [0 – 1]	0 [0 – 0.7]	0 [0 – 1]	0.4

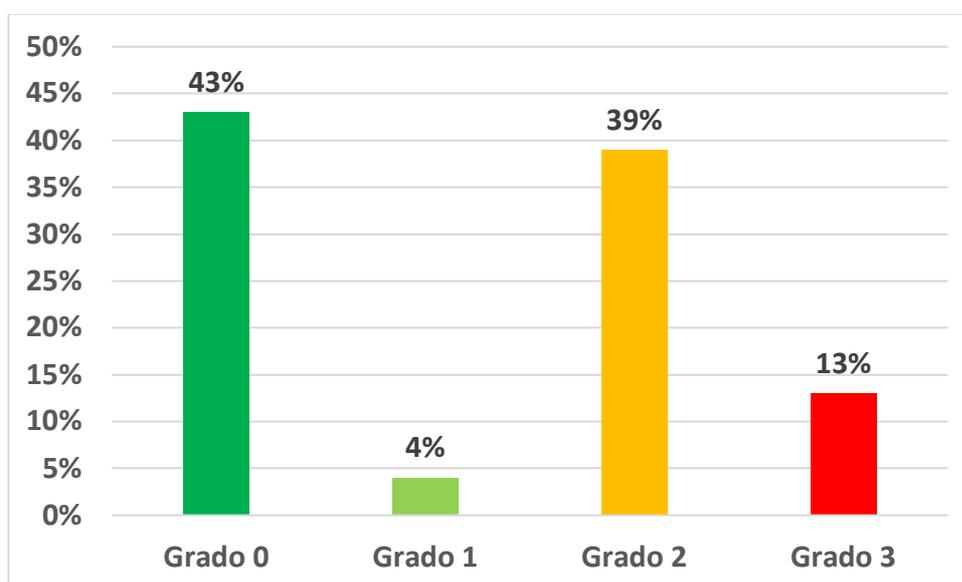
Sondino nasogastrico (GPO), mediana [IQR]	0 [0 – 0]	0 [0 – 0.7]	0 [0 – 0]	0.3
Mobilizzazione (GPO), mediana [IQR]	2 [1 – 2]	1 [1 – 2]	2 [1 – 2]	0.3
Canalizzazione a gas (GPO), mediana [IQR]	2 [2 – 3]	2 [2 – 3]	2 [2 – 3]	0.4
Canalizzazione a feci (GPO), mediana [IQR]	4 [3 – 4]	4 [3 – 4]	4 [3 – 4]	0.7
Dieta liquida (GPO), mediana [IQR]	2 [1 – 3]	2 [1 – 3]	2 [1.5 – 4]	0.1
Dieta libera (GPO), mediana [IQR]	3 [3 – 5]	3 [3 – 4]	4 [3 – 5.5]	0.3
Degenza mediana, giorni [IQR]	8 [6 – 12]	8 [7 – 12.7]	9 [6 – 11.5]	0.9

A seguito dell'intervento di cistectomia radicale, 29 pazienti (30%) 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 0 [IQR 0 – 1] post-operatoria (*GPO, giornata post-operatoria*) e l'alvo si è canalizzato alle feci in GPO mediana 4 [IQR 3 – 4]. La durata mediana dell'ospedalizzazione è stata di 8 giorni [IQR 6 – 12]. I pazienti sottoposti a confezionamento di neovescica e condotto ileale hanno avuto dei parametri postoperatori sovrapponibili.

4.4. COMPLICANZE POSTOPERATORIE

Entro 30 giorni dall'intervento abbiamo osservato complicanze in 55 pazienti (57%). Nel dettaglio, 4 (4%) hanno avuto complicanze di grado 1; 38 (39%) di grado 2 e 13 (13%) di grado 3. La Figura 11 riassume la prevalenza ed il grado delle complicanze precoci.

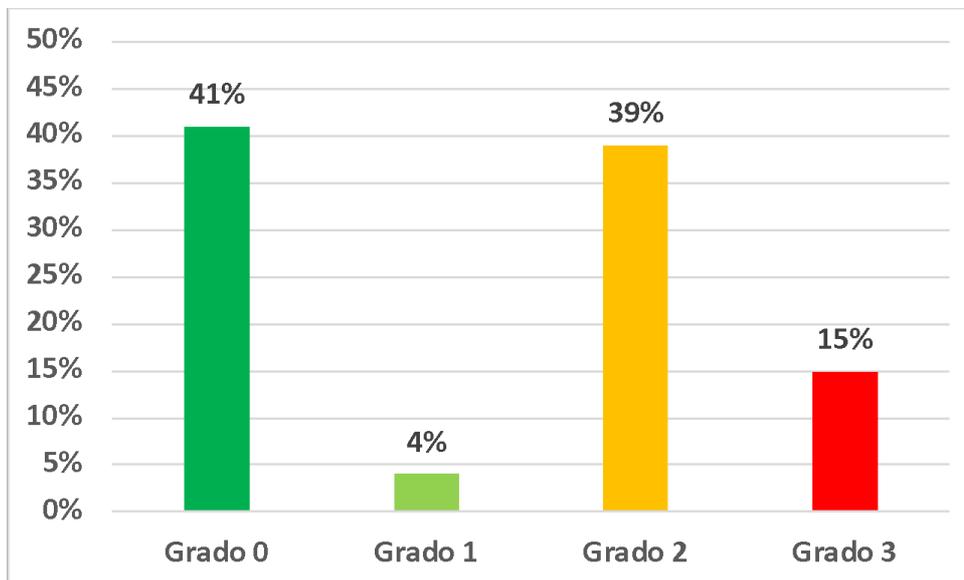
Figura 11. Complicanze precoci 0-30 giorni dall'intervento suddivise per grado secondo Clavien-Dindo.



Tra la 30 e la 90 giornata postoperatoria, 13 pazienti hanno sviluppato complicanze (13%). Nel dettaglio, 10 pazienti (10%) hanno sviluppato complicanze di grado 2 e 3 (3%) di grado 3.

Nel complesso, entro 90 giorni dall'intervento, abbiamo osservato complicanze in 57 pazienti (59%). Nel dettaglio, 4 (4%) hanno avuto complicanze di grado 1; 38 (39%) di grado 2 e 15 (15%) di grado 3. La Figura 12 riassume la prevalenza ed il grado delle complicanze entro 90 giorni.

Figura 12. Complicanze globali a 0-90 giorni dall'intervento, divise per grado secondo Clavien-Dindo.



La tabella XI riassume le complicanze di alto grado.

Tabella X. Complicanze precoci di alto grado

Complicanze precoci di alto grado	n
Deiscenza anastomosi uretero-ileale che ha necessitato una revisione chirurgica	1
Ileo meccanico	1
Infezioni della ferita che hanno necessitato di curettage chirurgico	1
Ernia parastomale che ha necessita di revisione chirurgica	1
Dislocazione stent ureterali che ha necessitato il posizionamento di nefrostomie	2
Spandimento urinoso che ha necessitato il posizionamento di nefrostomie	2
Stenosi dell'anastomosi uretero ileale per cui sono state posizionate nefrostomie/JJ	2
Linfocele con necessità di drenaggio percutaneo	6

Sei pazienti (6%) hanno sviluppato linfoceli che hanno richiesto il posizionamento di drenaggi percutanei; 6 pazienti (6%) hanno richiesto il posizionamento di nefrostomie percutanee per dislocazione dei tutori ureterali, leakage urinoso o stenosi uretero-ileali. 2 pazienti hanno necessitato una laparotomia esplorativa, uno per ileo meccanico ed uno per una ernia parastomale. In uno dei due casi, si è sviluppata una infezione della ferita chirurgica che ha necessitato di curettage chirurgico. Un paziente ha sviluppato uno spandimento urinoso per deiscenza dell'anastomosi uretero-ileale in Wallace, il paziente è stato trattato in altra sede con multipli interventi di revisione chirurgica dell'anastomosi.

La tabella XI riassume le complicanze stratificate per il tipo di derivazione urinaria

Tabella XI. Complicanze divise per derivazione urinaria.

Variabili	Intera coorte (n = 97)	Ves.pa. (n = 49)	Wallace (n = 48)	Valore P
Complicanze precoci (0 – 30 giorni)				
Grado:				0.2
- 0	42 (43%)	22 (46%)	20 (41%)	
- 1	4 (4%)	4 (8%)	0	
- 2	38 (39%)	17 (35%)	21 (43%)	
- 3	13 (13%)	5 (10%)	8 (16%)	
Complicanze tra 30 – 90 giorni				
Grado:				0.7
- 0	84 (87%)	41 (85%)	43 (87%)	
- 1	-	-	-	
- 2	10 (10%)	6 (12%)	4 (8%)	
- 3	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	
Complicanze globali (0 – 90 giorni)				
Grado:				0.2

La	- 0	40 (41%)	21 (43%)	19 (38%)	
	- 1	4 (4%)	4 (8%)	0	
	- 2	38 (39%)	17 (35%)	21 (43%)	
	- 3	15 (15%)	6 (12%)	9 (18%)	

Figura 13. Complicanze precoci 0-30 giorni dall'intervento, suddivise per derivazione urinaria e per grado secondo Clavien Dindo.

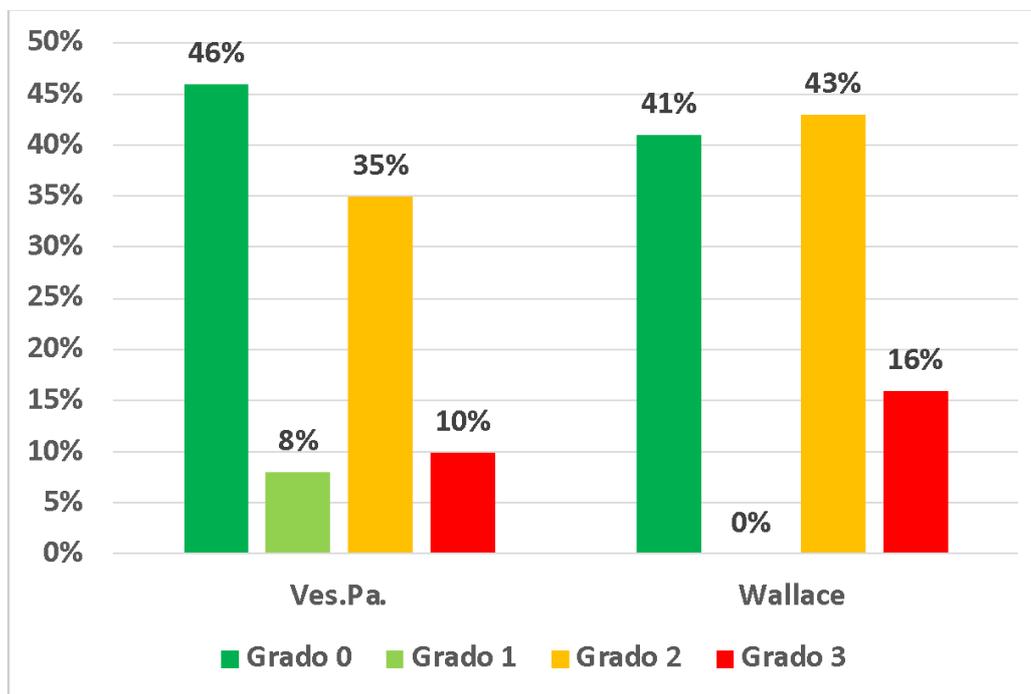
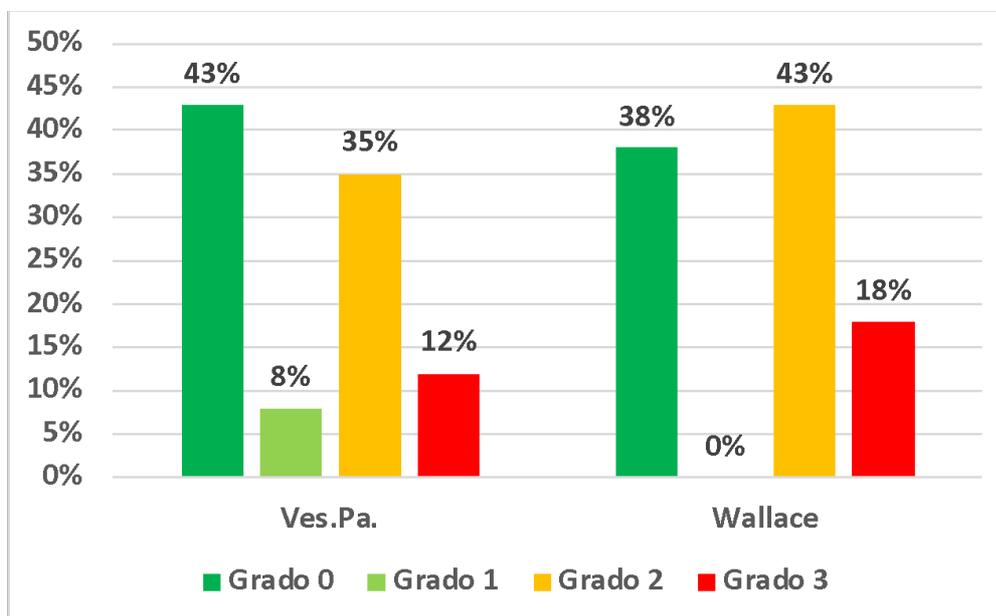


Figura 14. Complicanze globali 0-90 giorni dall'intervento, suddivise per derivazione urinaria e per grado secondo Clavien Dindo



4.5. COMPLICANZE TARDIVE

Il follow-up mediano è pari a 7 mesi [IQR 3 – 14].

Al follow-up abbiamo riscontrato:

- 1 caso di stenosi dello stomia ileocutanea. (Ves.Pa.)
- 12 casi di stenosi uretero-ileale (12%): in 2 casi a destra, in 2 casi a sinistra ed in 4 casi bilateralmente. Tali pazienti sono stati trattati con stenting in 4 casi; con reimpianto chirurgico in 2 casi; in 1 caso con nefroureterectomia destra laparoscopica; nei rimanenti casi con posizionamento di nefrostomia. (5 Wallace, 7 Ves.Pa.)
- 4 casi di laparoscele sovraombelicale (5%). (4 Ves.Pa.)

4.6. FATTORI PREDITTIVI DELLE COMPLICANZE

Le tabelle XII e XIII riasumono l'analisi univariata per l'identificazione di variabili predittive l'insorgenza di complicanze e di complicanze di alto grado a 90 giorni.

Tabella XII. Analisi univariata per complicanze di qualsiasi grado.

Variabili	Analisi univariata		
	OR	95% IC di OR	Valore P
Età	1.0	0.9 – 1.1	0.7
Sesso maschile	1.6	0.6 – 4.9	0.4
BMI	1.1	0.9 – 1.2	0.1
Charlson comorbidity index	1.2	0.8 – 1.9	0.4
Age-adjusted Charlson comorbidity index	1.1	0.8 – 1.5	0.5
Classe ASA 3	1.0	0.5 – 2	0.9
Pregressa chirurgia addominale	1.9	0.8 – 4.5	0.2
Stadio cT2	0.9	0.4 – 2.0	0.8
Stadio cN+	2.0	0.6 – 7	0.2
Neovescica ortotopica Ves.Pa.	0.9	0.8 – 1.2	0.6

Tabella XII. Analisi univariata per complicanze di alto grado.

Variabile	Odds ratio	95% IC di odds ratio	Valore P
Età	1.0	0.9 – 1.1	0.9
Sesso maschile	2.0	0.7 – 6	0.2
BMI	1.1	0.9 – 1.2	0.2

Variabile	Odds ratio	95% IC di odds ratio	Valore P
Charlson comorbidity index	1.1	0.8 – 1.8	0.5
Age-adjusted Charlson comorbidity index	1.1	0.8 – 1.5	0.4
Classe ASA 3	0.9	0.3 – 2.6	0.9
Pregressa chirurgia addominale	2.0	0.4 – 4.8	0.1
Stadio cT2	0.9	0.4 – 1.9	0.7
Stadio cN+	2.5	0.7 – 9	0.1
Neovescica ortotopica Ves.Pa.	0.9	0.7 – 1.1	0.2

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=0.9) e di alto grado (p=0.9).

4.7. DATI PATOLOGICI DEL REPERTO OPERATORIO

La Tabella XIV riassume i risultati patologici rilevati.

Tabella XIV. Dati anatomopatologici del reparto operatorio.

Variabili	Intera coorte (n = 97)	Ves.pa. (n = 49)	Wallace (n = 48)	Valore P
Sottotipo istologico, n (%)				0.2

- Uroteliale	61 (63%)	26 (54%)	35 (73%)	
- Squamoso	1 (1%)	0	1 (2%)	
- Variante micropapillare	3 (3%)	1 (2%)	2 (4%)	
- Variante plasmocitoide	3 (3%)	3 (6%)	0	
- Variante sarcomatoide	1 (2%)	0	1 (2%)	
- Mesenchimale	1 (2%)	1 (2%)	0	
Stadio pT, n (%)				0.7
- pT0	32 (33%)	19 (40%)	13 (27%)	
- pTis	13 (13%)	5 (10%)	8 (17%)	
- pTa	2 (2%)	0	2 (4%)	
- pT1	13 (13%)	6 (12%)	7 (15%)	
- pT2	14 (15%)	11 (23%)	3 (6%)	
- pT3	17 (17%)	6 (12%)	11 (23%)	
- pT4	5 (5%)	1 (2%)	4 (8%)	
CIS concomitante, n (%)	26 (27%)	9 (19%)	17 (35%)	0.8
Invasione linfovaskolare, n (%)	19 (20%)	6 (12%)	13 (27%)	0.1
Tumore di alto grado, n (%)	60 (62%)	25 (52%)	35 (73%)	0.05
Margini chirurgici positivi, n (%)	0	0	0	-
Linfonodi asportati, mediana [IQR]	16 [13 – 23]	16 [13 – 23]	16 [12 – 23]	0.9
Stadio pN +, n (%)	12 (12%)	3 (6%)	9 (19%)	0.1
Mediana dei linfonodi positivi, n [IQR]	2 [2 – 4]	2 [2 – 2]	2 [2 – 4]	0.7
Tumore prostatico incidentale, n (%)	27 (28%)	13 (27%)	14 (29%)	0.9

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 puro (63% sul totale dei pazienti operati). Riguardo allo stadio patologico di malattia, 32 pazienti (33%) non presentavano neoplasia residua a livello della vescica al momento dell'intervento (pT0); 13 pazienti (13%) avevano neoplasia pTis, 1 paziente aveva una neoplasia pTa (2%), 13 (13%) avevano pT1, 14 (15%) avevano pT2 e 17 (17%) avevano un tumore pT3 e 5 (5%) avevano un tumore pT4 (figura 15). Inoltre, 26 pazienti (26%) presentavano un CIS in concomitanza, e in 19 (20%) pazienti si è osservata invasione linfovaskolare. Tutti i reperti operatori (100%) presentavano margini negativi (figura 16).

A fronte di una mediana di 16 linfonodi [IQR 13 – 23] asportati per ogni paziente, 12 casi (15%) hanno presentato coinvolgimento linfonodale. Il numero mediano di linfonodi positivi è risultato 2 [IQR 2 – 4]. Le caratteristiche patologiche dei pazienti sottoposti a confezionamento di neovescica e condotto ileale sono risultate sovrapponibili.

Figura 15. Stadio pT della neoplasia vescicale all'esame anatomo-patologico sul reperto operatorio.

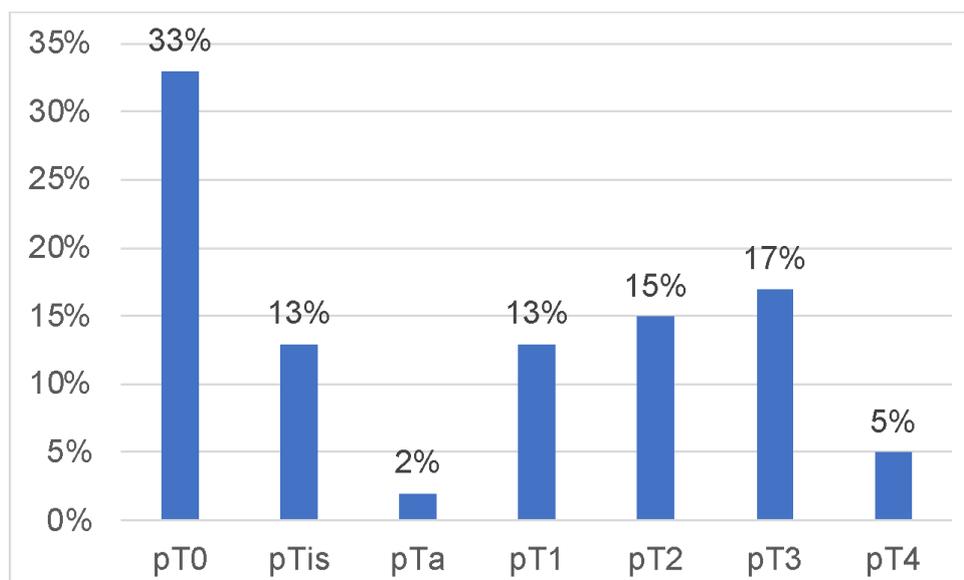
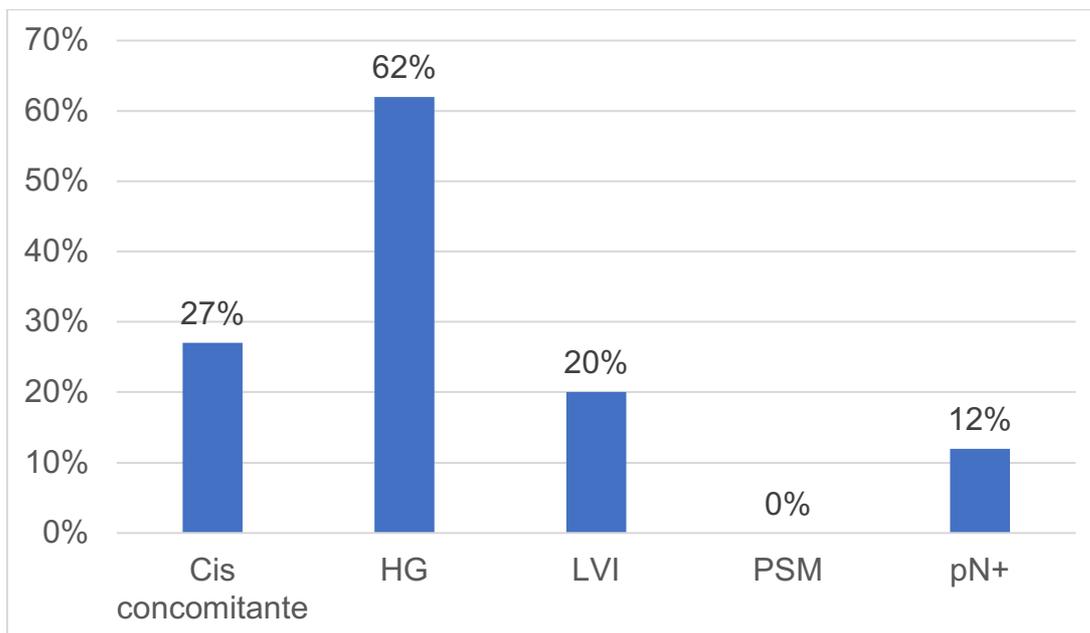


Figura 16. Caratteristiche anatomo-patologiche della neoplasia.



4.8. RISULTATI ONCOLOGICI PRECOCI E TERAPIA ADIUVANTE

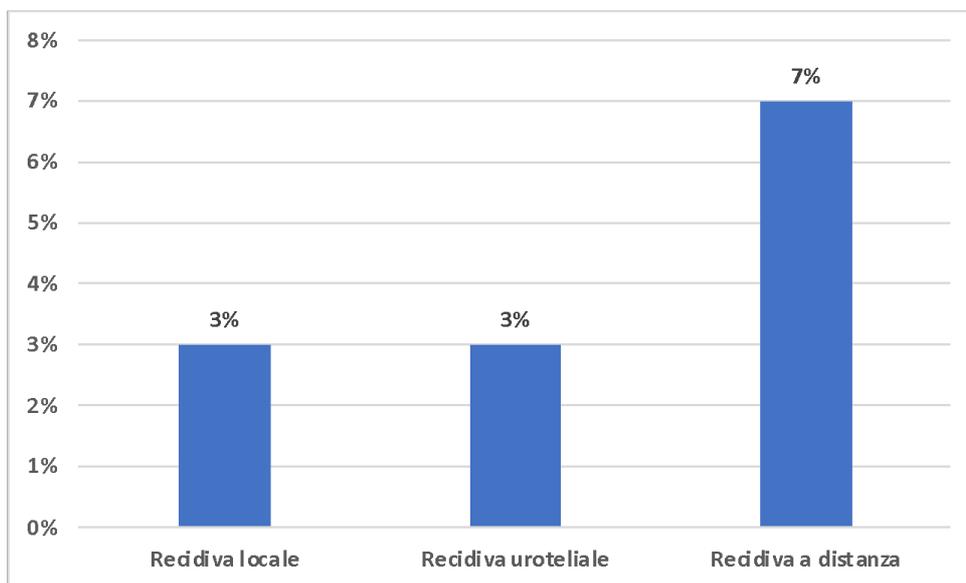
Complessivamente, la durata mediana del follow-up è risultata pari a 7 mesi [IQR 3 – 14]. Durante il follow-up nessun paziente è deceduto, pertanto la sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) e cancro-specifica (CSS, *cancer-specific survival*) è risultata essere pari al 100%. A seguito dell'intervento, 13 pazienti (13%) hanno intrapreso chemio/immunoterapia adiuvante.

Durante il follow-up solo 2 pazienti (3%) hanno ricevuto diagnosi di ricorrenza di malattia a livello locale. Una 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. L'altra, invece, si localizzava a livello dei linfonodi locoregionali.

Sono stati registrati 3 casi di recidiva uroteliale in due pazienti (3%): due a livello dell'uretra prostatica e l'altro a livello dell'alta via escretrice, per le quali sono stati trattati chirurgicamente.

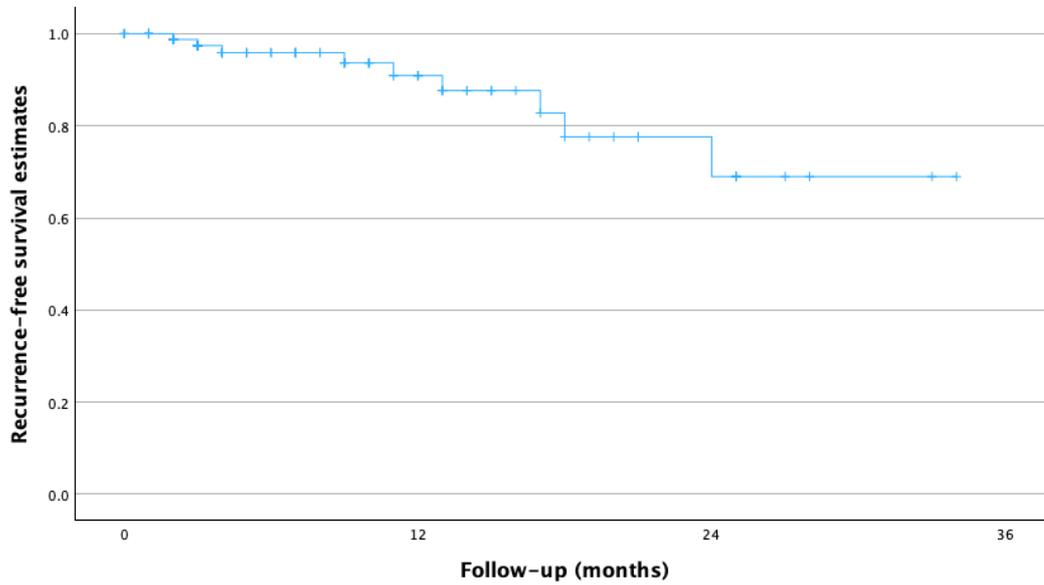
In merito alle recidive a distanza, 7 pazienti (7%) hanno sviluppato una recidiva a distanza (in 3 casi in linfonodi extraregionali; in 2 casi al torace; in 1 caso al fegato; in 2 casi alle ossa; in 1 caso si è sviluppata una carcinosi peritoneale). Tre di questi pazienti presentavano varianti istologiche particolarmente aggressive, come il carcinoma plasmocitoide, e varianti sarcomatode e micropapillare. Quattro di questi pazienti presentavano una neoplasia in stadio pT3-4 e 5 pazienti in stadio pN+. La maggior parte di questi pazienti sono stati trattati con chemioterapia a base di Gemcitabina e cisplatino o immunoterapia con pembrolizumab.

Figura 17. Percentuale di pazienti con recidiva locale, uroteliale o a distanza.



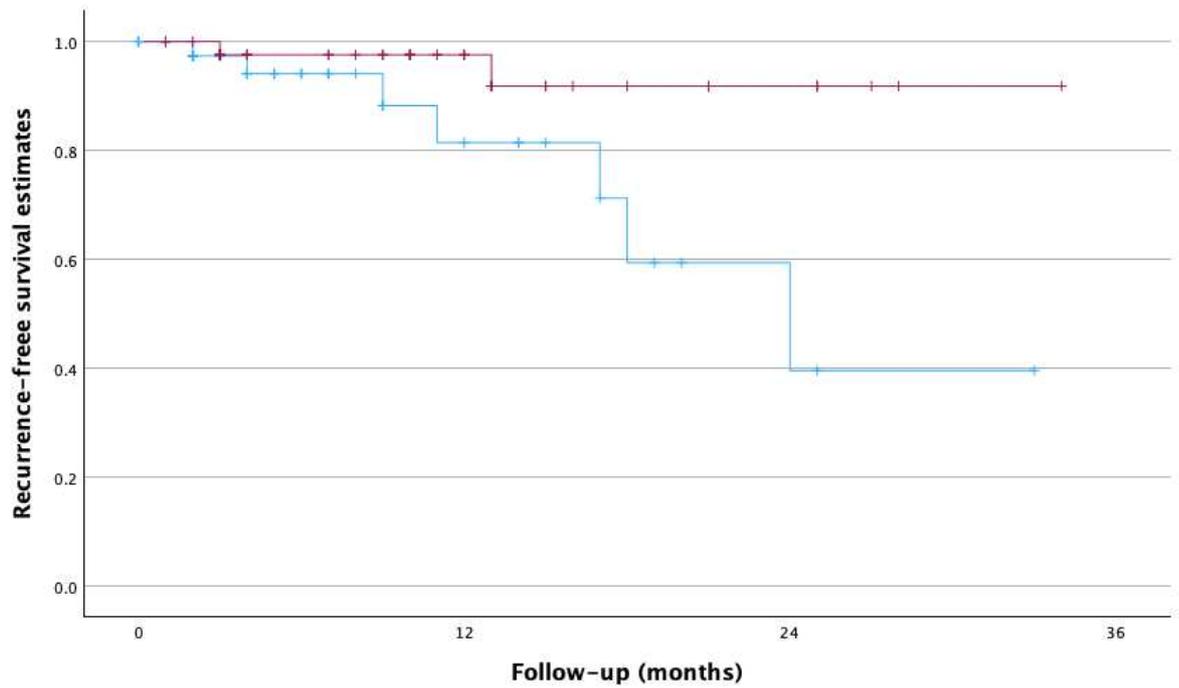
La sopravvivenza libera da malattia (DFS, *disease free survival*) a 12 mesi di follow-up risultava essere del $91 \pm 4\%$ e a 24 mesi dell' $69 \pm 11\%$ (Figura 18).

Figura 18. Grafico di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da malattia nella coorte in studio.



La figura 19 rappresenta la curva di sopravvivenza libera da recidiva stratificata per derivazione urinaria.

Figura 19 – grafico di Kaplan-Meier rappresentante la sopravvivenza libera da malattia stratificata per derivazione urinaria.



La sopravvivenza libera da malattia a 12 mesi di follow-up risultava essere del $81 \pm 9\%$ nei pazienti sottoposti a RARC con condotto ileale e $98 \pm 2\%$ nei pazienti con neovesicica ($p=0.02$).

5. DISCUSSIONE

Secondo i dati raccolti Dall'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) nel 2023, la neoplasia vescicale è risultata essere il quinto tumore per incidenza in Italia, rappresentando il 7,5% dei nuovi casi di tumore, con circa 29.700 nuove diagnosi. Tra gli uomini, costituisce l'11,4% dei tumori, classificandosi come il quarto tumore più comune, mentre tra le donne rappresenta il 3,2%, posizionandosi come l'ottavo tumore femminile per incidenza (3). La cistectomia radicale (RC), con derivazione urinaria, è il trattamento gold standard per la neoplasia vescicale muscolo-invasiva (MIBC) localizzata e per la neoplasia vescicale non muscolo-invasiva (NMIBC) refrattaria o ad alto rischio di progressione (2).

Numerosi centri, tra cui la Clinica Urologica dell'Azienda Ospedaliera di Padova, hanno adottato la tecnica mini-invasiva robot-assistita (cistectomia radicale robot-assistita RARC). La letteratura scientifica, attraverso trial clinici randomizzati e metanalisi, ha dimostrato l'equivalenza per quanto riguarda l'outcome oncologico di questa tecnica rispetto alla metodica tradizionale a cielo aperto open (ORC), associando però una riduzione della morbidità associata all'intervento di cistectomia radicale (70, 96, 101, 105).

Nella nostra coorte, la durata mediana dell'intervento è risultata essere complessivamente di 375 minuti [IQR 317 - 457], con perdite ematiche intraoperatorie mediane di 400 ml [IQR 200 - 600]. Il tasso di emotrasfusioni intraoperatorie si è attestato al 10% e il tempo di degenza mediano è stato di 8 giorni [IQR 6 - 12]. Risultati analoghi sono stati ottenuti nel trial randomizzato multicentrico di fase III RAZOR condotto da Parekh et al., che ha riportato una durata mediana dell'intervento di 428 minuti [IQR 322 - 509], perdite ematiche di 300 ml [IQR 200 - 500], un tasso di emotrasfusioni intraoperatorie del 13% e un tempo di degenza mediano di 6 giorni [IQR 5 - 10] (101). È importante però notare, che in questo trial la derivazione urinaria è stata eseguita con tecnica extracorporea, eseguendo quindi la parte demolitiva dell'intervento per via mini-invasiva e lasciando la parte ricostruttiva alla tecnica open.

Nella nostra casistica, i pazienti che hanno ricevuto un condotto ileale intracorporeo secondo la tecnica Wallace (48 pazienti, 50% della coorte) hanno riportato un tempo operatorio mediano di 355 minuti [IQR 292 - 417], perdite ematiche intraoperatorie mediane di 300 ml [IQR 200 - 500], un tasso di emotrasfusioni intraoperatorie del 6% e un tempo di degenza mediano di 9 giorni [IQR 6 - 11.5]. I pazienti che hanno ricevuto il confezionamento di neovescica ortotopica intracorporea secondo la tecnica Ves.Pa. (49 pazienti, 50% della coorte) hanno riportato un tempo operatorio mediano di 407 minuti [IQR 332 - 487], perdite ematiche intraoperatorie mediane di 425 ml [IQR 212 - 600], un tasso di emotrasfusioni intraoperatorie del 15% e un tempo di degenza mediano di 8 giorni [IQR 7 - 12.7].

Una revisione sistematica di Novara et al. ha valutato i risultati operativi e perioperatori in 105 studi su RARC, analizzandoli in base alla tecnica di derivazione urinaria eseguita. Per la derivazione urinaria intracorporea (ICUD) con condotto ileale, è stato rilevato un tempo operatorio mediano di 340 minuti [IQR 292 - 660], perdite ematiche intraoperatorie mediane di 270 ml [IQR 200 - 1118], un tasso di trasfusione intraoperatoria del 14.7% e un tempo di degenza medio di 8.5 giorni [IQR 8 - 9]. Considerando le tecniche di derivazione urinaria intracorporea con neovescica ortotopica continente, il tempo operatorio mediano era di 420 minuti [IQR 420 - 450], le perdite ematiche intraoperatorie mediane erano di 480 ml [IQR 225 - 500], il tasso di trasfusione intraoperatoria del 7% e il tempo di degenza medio di 8.6 giorni [IQR 4.5 - 9] (107).

Nel trial randomizzato di fase III condotto da Khan et al., il tempo medio di canalizzazione intestinale ai gas era di 3.6 giorni (SD 2.5) e di 4 giorni (SD 4.0) per la reintroduzione della dieta libera. Nella nostra coorte, il tempo mediano di canalizzazione ai gas era di 2 giorni [IQR 2 - 3] e la reintroduzione alla dieta libera avveniva in 3 giorni [IQR 3 - 5] (96).

Nel nostro studio, i pazienti, in accordo con i protocolli ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) (81), hanno rimosso il sondino naso-gastrico all'uscita dalla sala operatoria (GPO 0), sono stati mobilizzati in seconda giornata (mediana 2 [IQR 1 - 2]), l'alvo si è canalizzato ai gas in seconda giornata [IQR 2 - 3] e alle feci in quarta

giornata [IQR 3 - 4], con rialimentazione normale in terza giornata [IQR 3 - 5]. Questi dati dimostrano che i nostri risultati sono in linea con la letteratura, se non superiori, considerando anche la suddivisione in funzione del tipo di derivazione urinaria.

I nostri parametri post-chirurgici risultano in linea con le indicazioni riportate nel Consensus della European Association of Urology (EAU) sulla gestione perioperatoria dei pazienti sottoposti a RARC (81).

Nella nostra coorte, tutte le derivazioni urinarie sono state realizzate con tecnica robotica intracorporea. Nel 50% dei casi, è stato adottato il confezionamento di derivazione urinaria ortotopica con neovescica continente secondo la tecnica Ves.Pa., mentre nell'altro 50% dei casi la derivazione urinaria era esterna configurando un condotto ileale con tecnica di anastomosi secondo Wallace.

Questi dati differiscono rispetto a quanto riportato in letteratura. Uno studio di Pellegrino et al. ha osservato, in una coorte di 246 pazienti, una prevalenza del 65% di condotto ileale, mentre la neovescica era presente nel 35% dei casi (156). Risultati simili sono stati riportati da Wong et al., con una prevalenza del 60.3% di condotto ileale e del 39.7% di neovescica ortotopica (157).

Questi risultati dimostrano come il nostro centro abbia un tasso in confezionamento di neovesciche continenti superiore rispetto alla letteratura di riferimento. Questo dato è spiegabile dal fatto che nella nostra casistica, pazienti più giovani, con lunga aspettativa di vita e migliore AA-CCI, hanno preferito ricevere il confezionamento di neovescica.

Uno studio prospettico di Simone et al., condotto presso l'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, ha valutato le complicanze post-operatorie in una coorte di pazienti sottoposti a RARC e successivo confezionamento di neovescica ortotopica Ves.Pa. Il tasso di complicanze a 30 giorni (precoci) era del 57.8%, riducendosi al 17.8% se si considerano solo le complicanze di alto grado (grado ≥ 3 secondo Clavien-Dindo). Il tasso di complicanze globale, misurato a 180 giorni, era del 77.8%, con un 35.5% di complicanze di alto grado (158).

Nella revisione sistematica di Novara et al., che ha analizzato i casi di RARC con derivazione urinaria intracorporea continente, i tassi di complicanze precoci si attestavano al 45.7%, con un 28% di complicanze di alto grado (grado ≥ 3 secondo Clavien-Dindo). Le complicanze tardive (30-90 giorni) si riducevano al 30% per le complicanze di qualsiasi grado e al 18% per quelle di alto grado. Sono stati identificati come fattori predittivi di complicanze post-chirurgiche l'età, il BMI, l'ASA score, il Charlson Comorbidity Index (CCI) e le emotrasfusioni (107).

Nel nostro studio, i tassi di complicanze sono risultati in linea con la letteratura. Le complicanze precoci generali nella nostra coorte si sono attestate al 57%, un dato che appare coerente con lo studio di Simone et al., ma superiore rispetto alla revisione sistematica di Novara et al. (158), (107). Tuttavia, se consideriamo solo le complicanze di alto grado, il nostro tasso del 13% risulta migliore. Ciò potrebbe essere spiegato dall'accuratezza della nostra raccolta dati, essendo il nostro uno studio prospettico, e dalla possibilità che le complicanze di basso grado, invece, siano facilmente sottodiagnosticate in studi retrospettivi.

Per quanto riguarda le complicanze tardive (30-90 giorni), il tasso generale nella nostra coorte era del 13%, con solo un 3% di complicanze di alto grado. Le complicanze globali (0-90 giorni) nella nostra casistica avevano un tasso del 59%, con complicanze di alto grado pari al 15%.

Nei pazienti in cui è stata confezionata la neovesicica ortotopica intracorporea secondo la tecnica Ves.Pa., i tassi di complicanze globali erano del 62%, con un 18% di complicanze di alto grado. Comparando i due studi pare che il nostro dato abbia una superiorità in termini di tasso di complicanze sia globali che di alto grado. Questi dati sono risultati migliori rispetto allo studio di Simone et al (158).

In generale, i nostri dati hanno rivelato risultati promettenti sul profilo della morbidità post-chirurgica. Nell'analisi univariata non è emersa nessuna associazione statisticamente significativa tra età del paziente, BMI, CCI, AACCI, classe ASA, eGFR e tipo di derivazione urinaria, e l'insorgenza di complicanze post-chirurgiche, probabilmente in quanto la numerosità del campione non risulta ancora significativamente elevata.

Numerosi studi hanno dimostrato l'equivalenza degli outcome oncologici tra la RARC e la tradizionale ORC (70, 96, 101, 105). Nella nostra casistica, la durata mediana del follow-up è stata di 7 mesi [IQR 3 - 14]. Durante lo studio, non si sono verificati decessi, con una sopravvivenza globale (OS) e una sopravvivenza cancro-specifica (CSS) pari al 100%.

Il 13% dei pazienti ha ricevuto chemio/immunoterapia adiuvante post-intervento. Le recidive locali si sono attestate al 3%, le recidive uroteliali al 3%, due a livello dell'uretra prostatica e l'altra a livello dell'alta via escrettrice, e le recidive a distanza al 7%. Le recidive a distanza sono state attribuite a varianti istologiche particolarmente aggressive o a neoplasie in stadio avanzato (pT3-4 e pN+). Tali recidive sono state trattate prevalentemente con chemioterapia a base di gemcitabina e cisplatino, o con immunoterapia con pembrolizumab.

Nella nostra coorte, in nessun caso si è avuto il riscontro di margini chirurgici positivi, con un conseguente tasso dello 0%, e la mediana dei linfonodi prelevati era di 16 [IQR 13 - 23] per ogni intervento. La sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 12 mesi di follow-up è risultata del $91 \pm 4\%$ e a 24 mesi del $69 \pm 11\%$.

Dividendo la coorte per tipologia di derivazione urinaria, la DFS era del $81 \pm 9\%$ nei pazienti sottoposti a RARC con condotto ileale e del $98 \pm 2\%$ nei pazienti con neovescica ortotopica. Questa differenza potrebbe essere dovuta al fatto che i pazienti, sottoposti a condotto ileale, erano generalmente meno in forma (età e AA-CCI statisticamente più elevati) e con una patologia più avanzata, con dati anatomopatologici generalmente peggiori, anche se non in maniera statisticamente rilevante. Questo va considerato, in quanto la parte chirurgica demolitiva rimane uguale per le due tipologie di intervento.

Una revisione sistematica di Yuh et al. ha riportato che la DFS a 12 mesi variava dal 79% al 96%, la CSS dall'88% al 94% e l'OS dall'82% al 90%. Il tasso di margini chirurgici positivi era del 5.6% [IQR 0 - 26%] e la mediana dei linfonodi prelevati era di 19 [IQR 3 - 55] (159). Il trial CORAL ha evidenziato una ricorrenza della malattia a 12 mesi del 26%, con un 15% di margini chirurgici positivi e una media di 16.3 linfonodi asportati durante la linfadenectomia (96).

Questi studi, insieme all'analisi di Venkatramani et al. nel follow-up a 3 anni del trial RAZOR, hanno sottolineato l'importanza della valutazione dei margini chirurgici e del numero di linfonodi asportati come indicatori di ricorrenza oncologica (105). Uno studio condotto da Wong et al. ha valutato, in una casistica di pazienti con neovescica ortotopica, la DFS e l'OS, che sono risultate rispettivamente del 66% (CI = 45 - 97%) e del 45% (CI = 45 - 99%) (157). Questi tassi potrebbero essere influenzati negativamente dall'ampio campione e dalla lunga durata dello studio.

I nostri dati sono quindi incoraggianti, in linea con la letteratura, se non superiori, in particolare in termini di OS, CSS e DFS. Tuttavia, è necessario proseguire il follow-up per verificare ulteriormente la validità di questi risultati.

Sebbene la nostra analisi presenti risultati promettenti, questo studio non è privo di limitazioni. Il campione non è stato sufficientemente numeroso, questo rende difficile identificare i fattori predittivi delle complicanze, probabilmente anche a causa della stringente selezione dei pazienti. Inoltre, il follow-up mediano non è stato abbastanza lungo per determinare con certezza l'outcome oncologico.

Un ulteriore limite è rappresentato dal fatto che tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite da un singolo team chirurgico. Questo può influire sulla validità esterna dei nostri risultati e sulla possibilità di confronto con altre tecniche di derivazione urinaria completamente intracorporea.

Per il futuro, l'obiettivo è ampliare il campione di pazienti e proseguire il follow-up oncologico per ottenere dati di follow up anche a lungo termine.

Sarà importante implementare questa casistica con uno studio sull'outcome funzionale, focalizzandosi sulla qualità della vita, continenza urinaria e funzione erettile. Per lo studio della continenza urinaria e attività minzionale risultano essere efficienti i questionari ICIQ-SF e IPSS, mentre per l'analisi della funzionalità erettile, il questionario IIEF-5 si è dimostrato uno strumento efficace.

6. DISCUSSIONE

Nella gestione della neoplasia vescicale muscolo-invasiva localizzata e della neoplasia vescicale non muscolo-invasiva refrattaria o ad alto rischio di progressione, il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla cistectomia radicale, associata a linfadenectomia pelvica e ricostruzione della via urinaria.

Nel nostro centro, l'intervento robotico con derivazione urinaria totalmente intracorporea rappresenta attualmente il trattamento di elezione. I dati intra- e post-operatori, i tassi di complicanze e l'outcome oncologico si sono rivelati in linea, se non superiori, rispetto alla letteratura di riferimento.

Gli interventi con confezionamento di neovescica ortotopica continente nel nostro centro hanno mostrato percentuali superiori rispetto ad altri studi. Nonostante questa tecnica implichi una procedura di maggiore difficoltà, ha dimostrato ottimi risultati sia a livello di complicanze sia di sopravvivenza, superiori ad altre analisi. La neovescica, a fronte anche di questi promettenti risultati peri- e post-operatori e ottimi dati riguardanti l'outcome oncologico, è stata preferita, soprattutto dai pazienti giovani e fit, per mantenere una fisiologica immagine corporea.

In conclusione, emerge sicuramente l'efficacia della chirurgia mini-invasiva e con tecnica robotica nel trattamento della neoplasia vescicale, suggerendo la prosecuzione e il miglioramento di tale tecnica.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, Kiemeny L, Lawrentschuk N, Lerner SP, Meeks JJ, Moch H, Necchi A, Panebianco V, Sridhar SS, Znaor A, Catto JWF, Cumberbatch MG. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. *Eur Urol.* 2023 Aug;84(2):176-190. doi: 10.1016/j.eururo.2023.03.029. Epub 2023 May 16. PMID: 37198015.
2. Linee Guida. TUMORI DELL'UROTELIO. 2021;191.
3. 2023_NumeriCancro_AIOM [Internet]. Intermedia EDITORE; Disponibile su: https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2024/02/2023_AIOM_NDC-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. Ferris 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. Alfred Witjes J, Max Bruins H, Carrión A, Cathomas R, Compérat E, Efstathiou JA, Fietkau R, Gakis G, Lorch A, Martini A, Mertens LS, Meijer RP, Milowsky MI, Neuzillet Y, Panebianco V, Redlef J, Rink M, Rouanne M, Thalmann GN, Sæbjørnsen S, Veskimäe E, van der Heijden AG. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol.* 2024 Jan;85(1):17-31.
13. Sathianathan NJ, Weight CJ, Jarosek SL, Konety BR. Increased Surgical Complications in Smokers Undergoing Radical Cystectomy. *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, Zaslowe-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 Morp... : 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 DPJ, 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, Thuraija 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, Lebre 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, Karanicolas PJ, Arcelus JI, 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 P, 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, Schuetfort 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](https://fdocumenti.com/document/procedura-sicurezza-sala-operatoria-rev00-sdbunipdit-servizio-rischio-clinico.html). [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 Chirurgia Nel Paziente Adulto Azienda Ospedaliera Università 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. Pellegrino F, Leni R, Basile G, Rosiello G, Re C, Scilipoti P, De Angelis M, Longoni M, Avesani G, Quarta L, Zaurito P, Cattafi F, Burgio G, Gandaglia G, Montorsi F, Briganti A, Moschini M. Peri- and post-operative outcomes of robot-assisted radical cystectomy after the implementation of the EAU guidelines recommendations for collecting and reporting complications at a high-volume referral center. *World J Urol.* 2024 Apr 28;42(1):270.

157. Wong CH, Ko IC, Kang SH, Kitamura K, Horie S, Muto S, Ohyama C, Hatakeyama S, Patel M, Yang CK, Kijvikai K, Youl LJ, Chen HG, Zhang RY, Lin TX, Lee LS, Teoh JY, Chan E. Long-Term Outcomes of Orthotopic Neobladder Versus Ileal Conduit Urinary Diversion in Robot-Assisted Radical Cystectomy (RARC): Multicenter Results from the Asian RARC Consortium. *Ann Surg Oncol.* 2024 May 27.

158. Simone G, Papalia R, Misuraca L, Tuderti G, Minisola F, Ferriero M, Vallati G, Guaglianone S, Gallucci M. Robotic Intracorporeal Padua Ileal Bladder: Surgical Technique, Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):934-940.

159. 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.