



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Risultati funzionali a lungo termine della cistectomia radicale robot-assistita (RARC) con diversione urinaria totalmente intracorporea (ICUD)

Facoltà di Farmacia e Medicina
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Corso di Dottorato in Tecnologie Avanzate in Chirurgia

Dott. Fabrizio Presicce
Matricola 1446249

Relatore
Prof. Costantino Leonardo

Correlatore
Prof. Giorgio Franco

A.A. 2018-2019

Sommario

Indice figure.....	6
Indice tabelle	7
ABSTRACT	8
INTRODUZIONE	8
OBIETTIVO DELLO STUDIO	8
MATERIALI E METODI	8
RISULTATI	9
CONCLUSIONI.....	10
NEOPLASIE DELLA VESCICA	11
1. EPIDEMIOLOGIA.....	12
2. FATTORI DI RISCHIO.....	14
2.1 FATTORI GENETICI	14
2.2 TABACCO	15
2.3 ESPOSIZIONE PROFESSIONALE	16
2.4 RADIOTERAPIA.....	17
2.5 DIETA E ALIMENTAZIONE	17
2.6 SCHISTOSOMIASI E INFEZIONI CRONICHE DELLE VIE URINARIE	18
2.7 CHEMIOTERAPICI.....	18
3. ANATOMIA PATOLOGICA	19
3.1 TUMORI UROTELIALI.....	20
3.1.1 NEOPLASIE UROTELIALI NON INVASIVE	20
3.1.2 NEOPLASIE UROTELIALI INVASIVE	24
3.1.3 VARIANTI DI CARCINOMA UROTELIALE	24
3.2 ALTRI TUMORI EPITELIALI DELLA VESCICA.....	24
3.2.1 CARCINOMA SQUAMOCELLULARE	24
3.2.2 CARCINOMI UROTELIALI MISTI CHE PRESENTANO AREE DI CARCINOMA SQUAMOCELLULARE.....	24
3.2.3 ADENOCARCINOMI DELLA VESCICA.....	25
3.2.4 CARCINOMA A PICCOLE CELLULE	25

3.3 TUMORI MESENCHIMALI	25
3.3.1 TUMORI BENIGNI.....	25
3.3.2 SARCOMI.....	25
3.4 TUMORI SECONDARI	26
4. DIAGNOSI	27
4.1 SINTOMATOLOGIA	27
4.2 ESAME OBIETTIVO	28
4.3 ECOGRAFIA.....	29
4.4 CITOLOGIA URINARIA	29
4.5 URETROCISTOSCOPIA	30
4.6 UROGRAFIA	33
4.7 URO-TC.....	33
4.8 RISONANZA MAGNETICA	34
4.9 SCINTIGRAFIA OSSEA	35
5. STADIAZIONE	36
6. TERAPIA	40
6.1 CARCINOMA UROTELIALE NON MUSCOLO-INVASIVO	40
6.1.1 RESEZIONE TRANS-URETRALE DELLA VESCICA (TURB)	40
6.1.2 BACILLO DI CALMETTE-GUÉRIN (BCG)	44
6.1.3 CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE	45
6.2 CARCINOMA UROTELIALE MUCOLO-INVASIVO.....	45
6.2.1 CISTECTOMIA RADICALE	45
6.2.1.1 Indicazione	45
6.2.1.2 Linfadenectomia	46
6.2.1.3 Uretrectomia	47
6.2.1.4 Tecniche di preservazione degli organi pelvici maschili	48
6.2.1.5 Tecniche di preservazione degli organi pelvici femminili	49
6.2.2 CISTECTOMIA RADICALE CON TECNICA OPEN (ORC)	50
6.2.3 CISTECTOMIA LAPAROSCOPICA (LRC) E ROBOT-ASSISTITA (RARC).....	53
6.2.3.1 Cistectomia radicale robot-assistita (RARC)	54
6.2.2 DIFFERENTI DERIVAZIONI URINARIE DOPO CISTECTOMIA RADICALE.....	60
6.2.2.1 Ureterocutaneostomia	62
6.2.2.2 Ureteroenterocutaneostomia	62

6.2.2.3	Neovescica ortotopica	63
6.2.3	CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE.....	64
6.2.4	RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA.....	65
7.	FOLLOW-UP	65
8.	PARTE SPERIMENTALE	68
8.1	INTRODUZIONE	68
8.2	MATERIALI E METODI	69
8.2.1	DISEGNO DELLO STUDIO	69
8.2.2	TECNICA CHIRURGICA, ASSISTENZA PERIOPERATORIA E VALUTAZIONE ANATOMOPATOLOGICA	70
8.2.3	SCHEDA DI FOLLOW-UP	70
8.2.4	COMPLICANZE.....	71
8.2.5	ANALISI STATISTICA	71
8.3	RISULTATI	72
8.3.1	COMPLICANZE.....	78
8.3.1.1	Sicurezza delle alte vie urinarie.....	78
8.3.1.2	Calcolosi e Complicanze infettive	79
8.3.1.3	Laparocoele e complicanze gastrointestinali	79
8.3.1.4	Eventi sistemici.....	80
8.3.1.5	Funzionalità urinaria nella VIP	80
8.4	DISCUSSIONE	81
8.5	CONCLUSIONI.....	85
	BIBLIOGRAFIA	86

Indice figure

Figura 1 Palpazione eseguita con tecnica bimanuale	28
Figura 2 Immagini cistoscopiche di neoformazioni vescicali	31
Figura 3 Uretrocistoscopia a luce bianca	32
Figura 4 Uretrocistoscopia a luce blu	32
Figura 5 Immagine TC di neoformazione vescicale	34
Figura 6 Immagine RM di neoformazione vescicale	35
Figura 7 Posizione del paziente sul tavolo operatorio	50
Figura 8 Incisione mediana dalla sinfisi pubica fino alla regione epigastrica	51
Figura 9 Da sinistra: Console chirurgica, carrello paziente, carrello visione	55
Figura 10 Posizione del paziente per tecnica RARC	56
Figura 11 Sedi di inserimento dei Trocar	57
Figura 12 Risultati estetici dopo RARC eseguita con tecnica ICUD e incisione di Pfannenstiel (a sinistra) e verticale (a destra) per estrazione del pezzo	58
Figura 13 Analisi di Kaplan- Meier per la sopravvivenza libera di malattia in pazienti sottoposti a RARC più ICUD.....	76
Figura 14 Analisi di Kaplan- Meier per la sopravvivenza cancro specifica in pazienti sottoposti a RARC più ICUD.....	76
Figura 15 Analisi di Kaplan- Meier per la sopravvivenza complessiva in pazienti sottoposti a RARC più ICUD.....	77
Figura 16 Popolazione dello studio e rispettiva durata del follow-up.....	77

Indice tabelle

Tabella 1 Grading delle neoplasie uroteliali secondo la classificazione dell'OMS e dell'ISUP	21
Tabella 2 Classificazione TNM del carcinoma Vescicale pubblicata dall'UICC nel 2017	38
Tabella 3 Approccio terapeutico in relazione alla categoria di rischio	43
Tabella 4 Caratteristiche della popolazione dello studio al baseline	73
Tabella 5 Caratteristiche della popolazione dello studio al baseline distinta per il tipo di derivazione urinaria eseguita	75
Tabella 6 Elenco delle complicanze insorte nella popolazione con relative percentuali	78
Tabella 7 Distribuzione nel tempo delle complicanze.....	79
Tabella 8 Funzionalità delle vie urinarie in pazienti sottoposti a RARC più neovescica	80

ABSTRACT

INTRODUZIONE

La cistectomia radicale a cielo aperto (ORC) rappresenta tuttora il trattamento standard per il tumore della vescica muscolo invasivo e per quello non-muscolo invasivo ricorrente di alto grado. Tuttavia nell'ultima decade la cistectomia radicale robot-assistita (RARC) ha gradualmente acquisito popolarità come possibilità terapeutica alternativa. Recenti studi in letteratura hanno, infatti, dimostrato per la RARC un più basso tasso di complicanze intra- e peri- operatorie seppur con risultati oncologici equiparabili all'ORC.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Gli studi presenti ad oggi in letteratura sono basati su una valutazione dei risultati funzionali e sull'eventuale riscontro di complicanze dopo RARC nel breve periodo post-operatorio, non spingendosi oltre i 90 giorni.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare per la prima volta in letteratura, le complicanze tardive e i risultati funzionali a lungo termine in una numerosa coorte di pazienti sottoposti a RARC con ICUD (intracorporeal urinary diversion)

MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati nello studio pazienti sottoposti, tra Agosto 2012 e Giugno 2019 a RARC e ICUD. Tutti i dati sono stati inseriti in modo prospettico in un database approvato dal comitato etico istituzionale e sono poi stati analizzati retrospettivamente. Sono stati inclusi pazienti con carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo o di

alto grado ricorrente refrattario all'immunoterapia intravesicale ed esclusi pazienti con malattie cardiovascolari (FE < 36%), vasculopatie retiniche, shunt ventricolo-peritoneali e quelli trattati senza fini curativi. La tecnica chirurgica adottata ha replicato i principi dell'approccio a cielo aperto ed è stata sempre conforme ai passaggi descritti in precedenti lavori del nostro gruppo. Fin dal 2012 sono stati inoltre adottati i protocolli ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). Il follow-up è stato condotto in accordo alle linee guida della Società Europea di Urologia. Tutte le complicanze e la loro insorgenza temporale sono state definite e graduate secondo la classificazione Clavien basata su 5 gradi e 11 domini, riadattata per una valutazione a lungo termine.

Il livello di significatività è stato impostato su un valore $p < 0,05$.

RISULTATI

Sono stati inclusi 210 pazienti consecutivi, di cui il 76% uomini e il 24% donne con età media di 61 ± 8.7 anni.

La derivazione urinaria più utilizzata è stata la neovescica ileale padovana (VIP) nell'80% dei casi, mentre i restanti pazienti sono stati sottoposti ad una ureteroileocutaneostomia (Bricker); questi ultimi al momento dell'intervento erano in media più anziani, presentavano maggiori comorbidità e una malattia in uno stadio più avanzato.

In media a 5 anni la sopravvivenza libera da malattia (DFS) è stata $57 \pm 5\%$, la sopravvivenza cancro specifica (CSS) $59 \pm 5\%$ e quella globale (OS) $57 \pm 5\%$.

Il follow-up è stato in media di 30 ± 22 mesi, con oltre 80 pazienti seguiti per più di 3 anni.

Durante i 30 mesi di follow-up il 4% dei pazienti ha presentato una stenosi dell'anastomosi uretero-ileale (senza differenze significative tra le due derivazioni), mentre più frequente e statisticamente più rilevante è stata la riduzione dell'eGFR, in particolare nei pazienti sottoposti a Bricker. La calcolosi del reservoir invece si è riscontrata solamente in pazienti sottoposti a confezionamento di VIP (nell'8% dei casi).

Un'infezione delle vie urinarie si è manifestata, soprattutto nei primi 12 mesi, nel 37% dei pazienti. Rara l'occlusione intestinale, occorsa solo nel 2% dei pazienti; mentre più frequente il laparocele, comparso nel 20% dei casi, indipendentemente dal tipo di

derivazione. Solo l'1% dei pazienti ha invece manifestato eventi sistemici, quali acidosi metabolica ed eventi cardiovascolari, occorsi tutti nel primo anno dall'intervento.

Circa il 10% degli operati ha invece presentato un linfocele, più spesso occorso nei primi 12 mesi. Riguardo alla continenza urinaria, l'85% dei pazienti sottoposti a VIP ha raggiunto la continenza diurna e il 50% quella notturna, con percentuali più alte nel sesso maschile.

CONCLUSIONI

Questo è il primo grande studio a singolo centro a riportare i risultati funzionali e le complicanze a medio termine in un gruppo di pazienti sottoposti a RARC con ICUD. Questi dati appaiono incoraggianti e in linea con i dati registrati in serie storiche di ORC. Pertanto questo studio è un ulteriore tassello nel supportare la RARC come un'opzione chirurgica sicura ed efficace per il trattamento del carcinoma vescicale muscolo-infiltrante in centri terziari di riferimento.

NEOPLASIE DELLA VESCICA

Le neoplasie della vescica rientrano tra le neoplasie di più frequente riscontro nella popolazione mondiale ed in particolare in quella europea.

I maschi risultano più colpiti delle donne così come la popolazione anziana rispetto a quella giovane è più soggetta a sviluppare la malattia, in relazione alla prolungata esposizione a sostanze cancerogene e a fattori di rischio di vario genere nel corso della vita.

Fino al 95% delle neoplasie vescicali originano dell'epitelio di rivestimento della vescica, l'urotelio o epitelio di transizione, lo stesso presente anche nelle vie urinarie a monte e a valle dell'organo stesso, che perciò vanno sempre indagate prima di intraprendere qualsiasi trattamento.

Visto il progressivo incremento dell'aspettativa di vita è presumibile un lineare aumento dell'incidenza e della prevalenza della malattia in futuro che giustifica la ricerca continua di nuove strategie diagnostiche e terapeutiche che consentano un approccio sempre più efficace alla malattia, un controllo della stessa dal punto di vista oncologico e una risoluzione dei problemi funzionali derivanti dal suo trattamento.

È in quest'ottica che si colloca l'utilizzo di nuovi device chirurgici mini-invasivi, dei quali il Robot Da Vinci rappresenta il più emblematico: esso ha rivoluzionato l'approccio alla malattia avanzata, garantendo una radicalità oncologica pari al trattamento "open" ma riducendo, per alcuni aspetti anche in maniera marcata, le complicanze intraoperatorie e perioperatorie.

1. EPIDEMIOLOGIA

Il cancro della vescica rappresenta l'undicesimo tumore per frequenza nella popolazione generale, ma diventa il settimo se si considera la sola popolazione maschile, più colpita dalla malattia rispetto al sesso femminile, dove la stessa neoplasia non rientra nemmeno tra le prime dieci più frequenti . [1]

Una così marcata differenza di genere trovava in passato almeno in parte una giustificazione nelle diverse abitudini di vita tra uomo e donna che oggi risultano non sufficienti a spiegare il fenomeno, facendo presumere l'esistenza di altre componenti chiamate in causa nell'insorgenza della malattia, non ancora completamente note ma probabilmente individuabili in fattori anatomici, genetici e ormonali.

Netta risulta anche la differenza di incidenza della neoplasia tra la popolazione maschile dell'Unione Europea (dove si registrano 19,1 casi/100.000 anno) e quella maschile mondiale (9,0 casi/100.000 anno). [2]

La maggiore discrepanza a riguardo si ha tra gli uomini bianchi europei e la popolazione maschile afro-americana: se infatti quest'ultima è più frequentemente soggetta a sviluppare tumori di ogni tipo rispetto alla popolazione bianca, il dato si inverte per quanto riguarda le neoplasie vescicali dove sono i bianchi ad essere colpiti almeno tre volte più spesso; ciononostante è nella popolazione afroamericana che si registra il tasso di mortalità maggiore. [3]

Pur considerando la probabile presenza di differenti metodi di raccolta dei dati e di elaborazione degli stessi, risulta perciò ben evidente una marcata variabilità fra le varie nazioni e i vari continenti in termini di incidenza della neoplasia e di mortalità della stessa.

Se ciò è in parte attribuibile a mezzi diagnostici e strategie terapeutiche non universalmente disponibili, rilevante risulta anche la componente dovuta all'esposizione a fattori di rischio ambientali, diversi tra paesi industrializzati e paesi in via di sviluppo.

Evidente anche il ruolo giocato dall'età: incidenza e prevalenza incrementano infatti con l'invecchiamento raggiungendo il picco all'ottava decade di vita.

Due elementi, l'esposizione a fattori di rischio e l'età, che si corroborano vicendevolmente in relazione alla durata dell'esposizione a determinate sostanze chiamate in causa nella patogenesi della patologia.

Per quanto riguarda giovani e adolescenti invece, il tumore oltre ad essere di raro riscontro risulta più spesso non invasivo, ben differenziato, di basso grado e quindi decisamente meno aggressivo rispetto a quello presente nella popolazione anziana. [4]

Per quanto riguarda l'Italia, nel 2018 si sono registrati 27.100 nuovi casi di tumore della vescica, dei quali 21.500 tra gli uomini e 5.600 tra le donne (rispettivamente l'11% e il 3% di tutti i tumori incidenti).

I dati relativi all'andamento della malattia nel nostro paese rivelano che la sopravvivenza a 5 anni è pari al 79% mentre quella a 10 anni del 71%. [5]

Dati questi ultimi in linea con quelli relativi alla prevalenza della malattia, con 253.853 italiani con diagnosi di tumore della vescica di cui 204.158 uomini e 49.695 donne.

Conforta però il fatto che in Italia al momento della diagnosi il 75% dei pazienti presenti una neoplasia non ancora infiltrante gli strati profondi della vescica. [6]

2. FATTORI DI RISCHIO

Risulta ormai appurato che il cancro della vescica sia causato da fattori genetici, fattori di rischio esterni inclusi l'esposizione a carcinogeni, fattori nutrizionali tra i quali l'utilizzo di dolcificanti, assunzione di liquidi e alcool, infezioni, chemioterapia e radiazioni.

I dati relativi al picco di incidenza in età avanzata confermano però come sia necessaria un'esposizione prolungata a queste "noxae" patogene e oncogene affinché ne derivi la malattia.

2.1 FATTORI GENETICI

Ci sono sempre maggiori evidenze di come la suscettibilità genetica e la familiarità influenzino l'insorgenza di questa neoplasia.

Parenti di primo grado di soggetti con tumore della vescica hanno un rischio raddoppiato di sviluppare la stessa malattia a conferma di una familiarità predisponente, ma bisogna sottolineare come la stessa abbia un peso minore quando ci si riferisce a tumori uroteliali ad alto rischio rispetto a quelli a basso rischio. [7]

Anche la differenza di prevalenza fra la popolazione bianca e quella afro-americana viene giustificata da polimorfismi genetici che influenzano la suscettibilità a fattori ambientali.

Fra questi polimorfismi in particolare da sottolineare il ruolo della N-acetiltransferasi (NAT) che detossifica le nitrosamine e la NAT2 che agisce sulla caffeina, entrambi noti cancerogeni vescicali: i soggetti definiti "acetilatori lenti" sono quelli che presentano una attività di questo enzima ridotta e che di conseguenza hanno maggiore predisposizione allo sviluppo della malattia (odds ratio di 1.4 comparato con gli "acetilatori veloci").

Evidente anche il ruolo del polimorfismo dell'enzima Glutathione-S-transferasi (GSTM1), anch'esso implicato nella detossificazione di cancerogeni vescicali: è la mancanza di un

allele funzionante nel gene GSTM1 in questo caso ad incrementare il rischio della neoplasia (rischio relativo di 1.5). [8]

Il Fatto che questi polimorfismi siano presenti in diverse proporzioni nella varie popolazioni (27% dei bianchi, 15% degli afroamericani e 3% delle donne) giustifica i dati e le differenze di genere e di razza riscontrabili a livello epidemiologico.

Da ribadire però che non sono questi polimorfismi da soli a determinare la malattia, ma che quest'ultima derivi dalla loro interazione con l'esposizione prolungata a fattori di rischio ambientali.

2.2 TABACCO

Fra tutti i fattori di rischio ambientali noti, il tabacco è quello principale, essendo responsabile del 50-65% dei casi negli uomini e del 20-30% nelle donne.

Sono in particolare le ammine aromatiche e gli idrocarburi policiclici aromatici contenuti nelle sigarette a risultare i principali responsabili della cancerogenesi, essendo questi metaboliti escreti per via renale ed entrando in contatto con l'urotelio delle vie escretrici.

La probabilità di sviluppare il carcinoma della vescica è aumentato da due a sei volte in relazione all'abitudine tabagica e l'intensità nonché la durata dell'esposizione al fumo incrementano linearmente il rischio, senza che si raggiunga un plateau. [9]

Se in passato (anni '50) era netta la differenza di abitudine al fumo tra i due sessi, negli ultimi decenni questa discrepanza si è ridotta in maniera importante, con dati attuali che confermano una quasi uguale abitudine fra maschi e femmine e che lasciano presagire una progressiva riduzione della divergenza di incidenza e prevalenza della malattia fra i due sessi.

Inoltre è stato registrato un aumento dei casi tra i fumatori negli ultimi anni rispetto alla stessa categoria nel passato, suggerendo che una modificazione nella composizione delle sigarette possa essere la responsabile di questo fenomeno. [10]

Vi è inoltre una netta riduzione del rischio di sviluppare un tumore della vescica in coloro che smettono di fumare: del 40% entro i primi quattro anni e del 60% dopo 25 anni. [11]

Decisamente minore il ruolo giocato dal fumo passivo, che risulta riconosciuto comunque come possibile fattore di rischio, così come sigari, pipa e assunzione di tabacco senza aspirazione.

2.3 ESPOSIZIONE PROFESSIONALE

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo del tumore della vescica l'esposizione professionale a cancerogeni occupa il secondo posto: dal 20-25% dei casi sono attribuibili ad esposizioni in ambiente di lavoro a coloranti, gomme, tessuti, vernici, pelli e sostanze chimiche varie. Questi carcinogeni, tra cui principali responsabili risultano essere anche in questo caso le ammine aromatiche che legano il DNA, possono entrare nel nostro organismo sia per inalazione che attraverso un assorbimento cutaneo.

Come per il fumo, anche in questo caso esiste una correlazione lineare tra la durata dell'esposizione e il rischio di sviluppare il tumore in questione, evidente già dopo 10 anni o più di contatto e con un periodo medio di latenza che solitamente supera i 30 anni. [12,13]

2.4 RADIOTERAPIA

È riportato un aumento del rischio relativo di 2-4 volte di tumore della vescica dopo radioterapia esterna (EBRT) per neoplasie ginecologiche così come dopo trattamenti di brachiterapia o radioterapici esterni dopo prostatectomia radicale. [14]

Interessante il fatto che il tumore che insorge dopo radioterapia non è età correlato ma solo dipendente dalla latenza temporale rispetto all'esposizione alle radiazioni, solitamente di 15-30 anni. [15]

2.5 DIETA E ALIMENTAZIONE

Considerando il fatto che molti cataboliti derivati da nutrienti sono escreti con le urine e restano in contatto con l'urotelio delle vie urinarie per lungo tempo sembra chiaro che alcuni di essi possano giocare un ruolo di primo piano nella cancerogenesi. Tuttavia la relazione rimane ancora in parte controversa.

Sembrerebbe esserci una minore incidenza del tumore in persone che seguono la dieta mediterranea così come un ruolo protettivo sarebbe attribuibile ad alcuni frutti (mele, agrumi, mirtilli) e vegetali (pomodori, carote) che svolgerebbero un importante ruolo detossificante.

Più incerto il ruolo di caffè e tè, in quanto l'abitudine alla loro eccessiva assunzione è spesso associata a quella tabagica, fattore di rischio indipendente.

Recentemente uno studio ha dimostrato un'associazione tra l'assunzione di flavonoidi e lignani e il rischio di neoplasia vescicale, in particolare per gli istotipi più aggressivi, ridimensionando invece il ruolo di introito di liquidi e assunzione di carne rossa, un tempo ritenuti a loro volta responsabili. [16]

2.6 SCHISTOSOMIASI E INFEZIONI CRONICHE DELLE VIE URINARIE

Sono circa 600 milioni le persone nel mondo esposte all'infezione da *Schistosoma*

Haematobium: Africa, Asia, Sud America e Caraibi sono le regioni dove si registrano il maggior numero di casi e dove la parassitosi risulta essere endemica.

Solamente la malaria, tra le parassitosi, risulta più diffusa.

Esiste una relazione ben definita tra questa infezione e il carcinoma della vescica, in particolare con il carcinoma squamoso (SCC), dato rafforzato dalla riduzione dell'incidenza di SCC in relazione al miglior controllo dell'infezione rilevato negli ultimi anni, soprattutto nelle zone endemiche come l'Egitto.

Sarebbe l'infiammazione cronica generata dalla schistosomiasi a risultare responsabile dello sviluppo del tumore, così come altre condizioni di infiammazione cronica delle vie urinarie (UTI) risultano sempre ad esso associate.

Meno compreso e certo il ruolo di ulteriori agenti infettivi, su tutti l'HPV, le cui oncoproteine E6 ed E7 sono state indagate in diversi studi per valutarne il ruolo quali possibili responsabili nell'insorgenza e nella progressione del carcinoma vescicale, tramite un'interazione col gene TP53, ma i cui risultati sembrerebbero condizionati dai metodi di analisi e da altri bias statistici.

2.7 CHEMIOTERAPICI

L'unico chemioterapico di cui è stata provata la relazione causale con il tumore della vescica risulta la Ciclofosfamide.

Anche in questo caso, come per gli altri fattori di rischio, esiste una relazione lineare tra malattia e durata-intensità dei trattamenti. [17]

3. ANATOMIA PATOLOGICA

La vescica è un organo cavo muscolomembranoso, impari che svolge la funzione di serbatoio dell'urina.

La cavità della vescica riproduce nel complesso la sua conformazione esterna; procedendo dall'interno verso l'esterno la parete vescicale risulta rivestita dalla mucosa vescicale, una particolare forma di epitelio di transizione definita urotelio, presente anche a monte della vescica, negli ureteri e a valle della stessa, nell'uretra.

Le cellule uroteliali, dotate di nuclei ovali e con incisure lineari, sono disposte a livello della mucosa vescicale in cinque o sei strati, con il più superficiale di questi costituito da grandi cellule appiattite e con abbondante citoplasma, definite "cellule a ombrello".

L'epitelio poggia a sua volta su una membrana basale ben rappresentata, al di sotto della quale si trova la lamina propria. Parlando di mucosa ci si riferisce all'insieme di epitelio e lamina propria.

Quest'ultima è formata da fascetti di muscolatura liscia che vanno a costituire la *muscularis mucosae*, differente, sia per ruolo funzionale che per implicazioni in termini di stadiazione in caso di coinvolgimento da parte di un carcinoma vescicale, rispetto al muscolo detrusore, il quale rappresenta invece la tonaca muscolare propria della vescica. È la zona di passaggio tra lamina propria e tonaca muscolare propria, costituita da tessuto connettivo lasso, cellule adipose e esili fascetti muscolari, che rappresenta il piano di scorrimento della tonaca mucosa.

Negli adulti, più del 90% dei tumori delle vie escretrici urinarie deriva dall'epitelio di rivestimento delle vie stesse, l'urotelio, di cui il tumore segue anche la linea differenziativa prendendo di diritto il nome di tumore uroteliale (o a cellule transizionali).

Meno del 10% risultano invece essere i tumori di origine mesenchimale, più spesso benigni e con le stesse caratteristiche dei tumori dello stesso tipo che si possono riscontrare in altre sedi dell'organismo.

3.1 TUMORI UROTELIALI

Nonostante i più frequenti tumori uroteliali condividano tra loro l'origine istogenetica e alcuni aspetti morfologici è però opportuno sottolineare che esistono sostanziali differenze fra questi in termini di caratteri istologici, di comportamento clinico nonché di terapie e prognosi: si spazia dalle lesioni piccole e benigne che non presentano tendenza alla recidiva a quelle maligne, aggressive e invasive con prognosi spesso infausta.

Essenziale è anche ricordare che, essendo l'urotelio presente a rivestire tutte le vie escrettrici, le lesioni da esso originate possono essere riscontrate simultaneamente dalla pelvi renale alla porzione più distale dell'uretra.

3.1.1 NEOPLASIE UROTELIALI NON INVASIVE

Tra queste neoplasie, sono i **tumori papillari non invasivi** i più comuni; essi derivano da una iperplasia dell'urotelio che assume conformazione papillare e che presenta diversi gradi di atipia.

L'altra lesione che precede il carcinoma invasivo è invece il carcinoma uroteliale piatto non invasivo, un "**carcinoma in situ**" che in quanto tale non supera la membrana basale e rimane confinato all'epitelio, ma che è sempre considerato lesione di alto grado.

Dati globali tuttavia dimostrano come circa il 30% degli individui con tumore vescicale presentino già al momento della diagnosi un'invasione della tonaca muscolare.

Nel 2004, la OMS ha modificato il suo sistema di gradazione dei tumori vescicali adottando quello dell' "International Society of Urological Pathology" (ISUP), che ad oggi, dopo diverse revisioni, di cui l'ultima nel 2016, risulta il sistema di riferimento standard (Tabella 1). [18]

Ciò ha comportato l'eliminazione del grado intermedio (G2), riducendo la classificazione in neoplasia di basso grado e alto grado.

Grading delle neoplasie uroteliali (a cellule transizionali)
Sistema OMS/ISUP
• Papilloma uroteliale • Papilloma uroteliale a basso potenziale di malignità • Carcinoma uroteliale papillare, di basso grado • Carcinoma uroteliale papillare, di alto grado
Sistema OMS
• Papilloma uroteliale • Neoplasia uroteliale a basso potenziale di malignità • Carcinoma uroteliale papillare, grado I • Carcinoma uroteliale papillare, grado II • Carcinoma uroteliale papillare, grado III

Tabella 1 Grading delle neoplasie uroteliali secondo la classificazione dell'OMS e dell'ISUP

Secondo questo schema, si riconoscono i seguenti tipi di tumori uroteliali papillari:

-papillomi uroteliali

Rappresentano meno dell'1% dei tumori vescicali, più frequenti nei pazienti giovani al di sotto dei 50 anni di età; solitamente singoli, misurano da 0,5 a 2 cm e risultano connessi alla superficie tramite un peduncolo, che spiega il loro appellativo di "papillomi esofitici"

per distinguerli dai “papillomi invertiti” che hanno invece tendenza ad estendersi verso la lamina propria, senza che ciò significhi infiltrazione neoplastica.

Rare ma non impossibili le recidive e/o le progressioni.

-neoplasie uroteliali papillari a basso potenziale di malignità (PUNLMP)

Differiscono dal papilloma uroteliale solo per il maggiore spessore dell’epitelio e per le maggiori dimensioni rilevabili all’esame cistoscopico. Anche a livello microscopico sono presenti nuclei più ingranditi e con minime modificazioni.

Spesso risultano indistinguibili macroscopicamente rispetto ai carcinomi papillari di basso e alto grado.

Possibili le recidive, che presentano la stessa morfologia del tumore primitivo, mentre rara è la progressione.

-carcinomi papillari di basso grado

Rilevabile un ordinato aspetto architetturale e citologico con cellule che conservano la loro polarità e coesione. Compaiono modeste atipie nucleari, con nuclei ipercromatici, con variabilità di forma e dimensione e sparse figure mitotiche prevalentemente verso lo strato basale.

Hanno maggiore tendenza a recidivare e all’invasione rispetto alle due categorie precedenti, ma solo raramente determinano una prognosi infausta.

-carcinomi papillari di alto grado

Evidente la perdita di coesione e polarità fra le cellule, con nuclei voluminosi e ipercromatici e marcati segni di anaplasia.

Nettamente più alta la tendenza all’invasione (fino all’80% dei casi), con rischio di progressione e metastatizzazione.

Come si evince da quanto detto finora, di fondamentale importanza in relazione alla valutazione dei tumori papillari uroteliali di qualsiasi grado è il concetto impropriamente

descritto come “recidiva”: questo termine di comune uso anche fra gli esperti del settore, descriverebbe in realtà un tumore che origina nella stessa sede del precedente e che deriverebbe da una minima quota residua dello stesso in quella sede, dopo il precedente trattamento.

Ebbene, nel caso del tumore della vescica di origine uroteliale, sono invece molto più frequenti i casi in cui tumori successivi insorgono in sedi diverse rispetto a quella della lesione originaria e sarebbe perciò più corretto parlare di “ricorrenza” e “policronotopismo” delle neoplasie.

Questi nuovi tumori, nella maggioranza dei casi, presentano lo stesso grado di malignità o di poco modificato rispetto al tumore precedente, mentre in altri casi sono tumori completamente nuovi e totalmente indipendenti.

-carcinoma in situ (cis)

Va considerato a parte tra le lesioni non invasive, in quanto per definizione privo di architettura papillare.

Si intende con questa denominazione una lesione piatta dell’urotelio, con cellule presentanti caratteri di malignità, quali atipie morfologiche e nucleari, analoghe a quelle del carcinoma papillare di alto grado, ma che rimangono confinate nello spessore dell’urotelio senza formare strutture papillari aggettanti nella cavità vescicale.

Non di rado si riscontra nelle aree limitrofe ad un carcinoma uroteliale di alto grado o anche in settori più distanti da esso, ma nel complesso è più frequentemente presente come tumore isolato e non associato ad altre lesioni uroteliali sincrone o precedenti.

All’esame cistoscopico, il CIS risulta di difficile identificazione e spesso non individuabile macroscopicamente: aree della mucosa edematose, iperemiche e con aspetto “vellutato” possono essere gli unici elementi indicativi della sua presenza.

Tipica è anche la tendenza alla facile sfaldabilità della lesione che, se da un lato rende complessa la diagnosi istologica su biopsia (unica modalità per fare diagnosi certa di CIS), dall’altro spiega il ricorso all’esame citologico al fine di identificare cellule neoplastiche

nelle urine con una sensibilità, una specificità e un valore predittivo positivo che superano il 90%.

Senza un trattamento, l'evoluzione in carcinoma invasivo si ha nel 50-75% dei casi.

3.1.2 NEOPLASIE UROTELIALI INVASIVE

Originano da un carcinoma uroteliale papillare di alto grado o da un CIS. La stadiazione rappresenta il fattore più importante ai fini della valutazione prognostica.

Una volta che si verifica l'invasione della muscolare propria, il tasso di mortalità è del 30% a 5 anni.

3.1.3 VARIANTI DI CARCINOMA UROTELIALE

Decisamente meno comuni sono i carcinomi uroteliali con forma a nidi, il carcinoma simile al linfopitelioma e il carcinoma micropapillare.

3.2 ALTRI TUMORI EPITELIALI DELLA VESCICA

Rientrano in questa categoria:

3.2.1 CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

Rappresenta circa il 3-7% dei tumori della vescica ed è simile alle neoplasie squamocellulari che si riscontrano in altri siti; nella vescica risulta frequentemente associato all'infezione da Schistosoma, che comporta irritazione della mucosa e infezione cronica.

3.2.2 CARCINOMI UROTELIALI MISTI CHE PRESENTANO AREE DI CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

Più frequenti degli squamocellulari puri.

Spesso risultano molto aggressivi, con evidenti caratteri di anaplasia e tendenza all'infiltrazione

3.2.3 ADENOCARCINOMI DELLA VESCICA

Rari, originano da residui dell'uraco o da aree di metaplasia intestinale. Dal punto di vista istologico sono assimilabili agli adenocarcinomi con localizzazione nel tratto gastrointestinale.

3.2.4 CARCINOMA A PICCOLE CELLULE

Istologicamente uguale al carcinoma a piccole cellule del polmone, risulta spesso sincrono ai tumori uroteliali, squamosi o agli adenocarcinomi.

3.3 TUMORI MESENCHIMALI

Rappresentano meno del 10% di tutti i tumori vescicali e risultano distinguibili in forme benigne e maligne

3.3.1 TUMORI BENIGNI

I tumori mesenchimali benigni che si sviluppano nella vescica presentano le stesse caratteristiche di quelli che si riscontrano in altre sedi; sono nel complesso rari, con tendenza ad accrescersi come masse isolate di varia forma e dimensione (fino a diversi centimetri di diametro).

3.3.2 SARCOMI

Spesso vengono collocati in questo gruppo gli pseudotumori infiammatori che risultano difficilmente distinguibili istologicamente dai veri sarcomi. Questi ultimi sono decisamente rari, possono raggiungere dimensioni ragguardevoli, con diametri che talvolta misurano fino a 10-15 cm e tendenza alla protrusione intravesicale.

È il leiomiosarcoma quello più spesso rinvenuto negli adulti.

3.4 TUMORI SECONDARI

L'interessamento secondario della vescica deriva da lesioni che coinvolgono primitivamente gli organi contigui, come cervice, utero, prostata e retto.

Talvolta anche i linfomi possono interessare l'organo, sia come forma di malattia sistemica che come linfomi primitivi ad insorgenza vescicale.

4. DIAGNOSI

4.1 SINTOMATOLOGIA

Il primo campanello d'allarme riscontrato nella maggioranza dei pazienti (circa l'85%) da cui poi parte l'iter diagnostico che conduce ad una eventuale diagnosi di carcinoma della vescica è la macroematuria con possibile emissione di coaguli, mentre una sottostante microematuria misconosciuta è presente pressoché in tutti i pazienti con la malattia.

Bisogna sottolineare tuttavia come solo il 20% dei pazienti con macroematuria presenti all'origine di essa una malattia urologica maligna e come solo il 12% abbia un tumore della vescica sottostante. [19]

Può essere utile, nel sospetto di una neoplasia vescicale, il riscontro di una accentuazione dell'ematuria nelle fasi finali di svuotamento della vescica, definita "rinforzo terminale" e provocata dall'energica contrazione del muscolo detrusore che traumatizza la lesione tumorale.

Solitamente all'ematuria non si associano altri sintomi urinari, diversamente da quello che avviene in presenza di cistite emorragica, mentre sintomi sistemici sono rari, salvo i casi con malattia in stadio avanzato.

Pollachiuria, disuria, stranguria e urgenza minzionale sono più spesso riscontrabili in presenza di un CIS che coinvolge il trigono vescicale o in presenza di malattia infiltrante la parete.

In questi casi, un eventuale interessamento dei meati ureterali può provocare ureteroidronefrosi associata a dolore lombare e, se la condizione non viene risolta può evolvere verso un'insufficienza renale.

In presenza di malattia avanzata e infiltrante è possibile anche riscontrare edema agli arti inferiori dovuto ad un interessamento delle stazioni linfonodali pelviche e dolore osseo per la metastatizzazione a questo livello. [20]

4.2 ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo, al fine di diagnosticare tumori vescicali, ha comprensibilmente significato limitato, vista la non facile esplorabilità alla palpazione della vescica: è possibile un riscontro positivo alla palpazione quando questa viene eseguita in sede sovrapubica solamente qualora la neoplasia sia in uno stadio avanzato e di volume importante, soprattutto in soggetti senza un pannicolo adiposo eccessivamente rappresentato.

Da associare alla semplice palpazione sovrapubica è l'esplorazione rettale e vaginale, da eseguire con tecnica bimanuale (Figura 1) e sempre indicata anche prima dell'intervento di resezione transuretrale della vescica (TURB), a paziente addormentato, al fine di valutare l'eventuale fissità del tumore alla parete pelvica. [21]



Figura 1 *Palpazione eseguita con tecnica bimanuale*

4.3 ECOGRAFIA

Non di rado il tumore della vescica rappresenta un reperto incidentale scoperto durante l'esecuzione di ecografie pelviche eseguite per indagare altre patologie.

Con gli ultrasuoni sono identificabili lesioni che misurino più di mezzo centimetro di diametro e sono anche ricavabili informazioni circa una possibile infiltrazione della parete. Falsi positivi possono derivare dalla presenza di vesciche da sforzo con imponenti trabecolature della parete derivate dall'ipertrofia del detrusore o dalla presenza di terzi lobi prostatici particolarmente aggettanti nel lume vescicale.

È evidente però che una diagnosi accurata non può basarsi solamente sull'esecuzione di un'ecografia, che nonostante la facile fruibilità, la possibilità di essere ripetuta, i bassi costi e la non invasività, presenta importanti limiti di accuratezza nel visualizzare le forme piane non vegetanti, formazioni sub-centimetriche e carcinomi in situ.

I pazienti in cui l'ecografia risultasse suggestiva per lesioni papillari vengono sottoposti a TURB previa TC addome-pelvi con mdc nei casi in cui si evidenziassero lesioni multiple e/o trigonali e/o con volume > 3 cm.

4.4 CITOLOGIA URINARIA

Lo studio citologico del sedimento urinario dopo minzione spontanea o dopo lavaggio vescicale rappresenta un esame dotato di elevata sensibilità e specificità soprattutto nelle neoplasie di alto grado (G3), mentre l'accuratezza si riduce nel caso di tumori con basso grading istologico.

Ad oggi la citologia urinaria risulta l'unico marcatore utilizzato universalmente nella pratica clinica per la diagnosi dei tumori uroteliali e per il follow-up delle neoplasie di alto grado.

Anche in questo caso, come per l'ecografia, il basso costo e la non invasività lo rendono indagine di routinario utilizzo in urologia.

Decisiva però risulta l'esperienza dell'anatomopatologo che valuta il campione, che può far salire la specificità fino al 90%, nonostante i numerosi fattori confondenti derivati dalla presenza di infezioni delle vie urinarie, da calcoli o da precedenti instillazioni vescicali che possono alterare la qualità cellulare. [22]

Ad incidere è anche la corretta esecuzione dell'esame; la sensibilità si eleva se si effettua la raccolta di tre campioni in tre giorni consecutivi o eseguendo il lavaggio vescicale che permette di ottenere un numero maggiore di cellule da analizzare.

Risulta evidente come l'eventuale positività dell'esame non indichi necessariamente la presenza di una neoplasia a livello vescicale, potendo derivare, le cellule neoplastiche, da qualsiasi lesione originatasi dall'urotelio delle vie urinarie.

In caso di positività alla citologia è indicata l'esecuzione di una ecografia addominale completa con rivalutazione urologica; in caso di positività di quest'ultima si eseguirà una TURB, altrimenti si procede ad uretrocistoscopia con mapping vescicale.

Allo stesso tempo, la negatività della citologia non permette di escludere la presenza di neoplasia, ma impone comunque la prosecuzione delle indagini qualora si nutrano sospetti in tal senso.

4.5 URETROCISTOSCOPIA

Nonostante rappresenti un esame endoscopico invasivo, nell'ambito dell'iter diagnostico del tumore della vescica, spesso si ricorre all'uretrocistoscopia prima rispetto ad altre indagini di diagnostica per immagini, quali uro-TC e RMN, ed essa risulta essenziale anche nel follow-up della malattia.

L'indagine permette infatti di valutare sotto visione diretta tutta la mucosa vescicale al fine di individuarne alterazioni e modificazioni nonché eventuali lesioni da essa originanti fino a dimensioni millimetriche e perciò non identificabili all'esame ecografico (Figura 2).

Si consiglia di impiegare una mappa vescicale con indicazione di sede, dimensioni, numero, aspetto (papillare, nodulare, piatta) delle lesioni riscontrate.

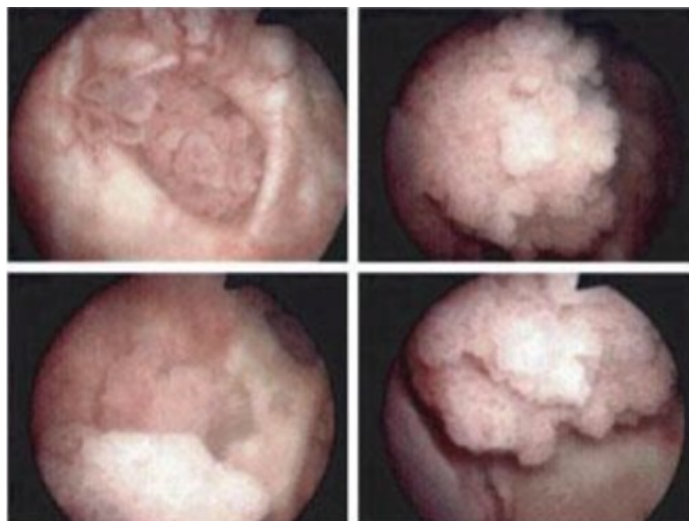


Figura 2 Immagini cistoscopiche di neoformazioni vescicali

Se si sospetta un CIS in relazione alle caratteristiche macroscopiche già descritte (area iperemica, irregolare, vellutata e difforme) bisogna associare all'esame la citologia per incrementarne la sensibilità.

Grazie all'introduzione di strumenti flessibili, l'esame, che si esegue in regime ambulatoriale, è diventato decisamente meglio sopportabile anche dagli uomini, più soggetti a fastidio, in particolare con l'utilizzo degli strumenti rigidi, vista la conformazione anatomica dell'uretra maschile.

Oggi si dispone anche di ulteriori strategie volte alla più facile identificazione e quindi alla biopsia di lesioni esofitiche e soprattutto lesioni piatte (CIS) che talvolta sfuggono alla cistoscopia standard a luce bianca; tra queste spicca la cistoscopia fotodinamica con acido hexaminolevulinico (HAL), che ha dimostrato maggiore sensibilità diagnostica rispetto all'esame classico (Figure 3-4). [23]

Resta comunque il fatto che questo esame presenta un numero non indifferente di falsi positivi e elevati costi di esecuzione.

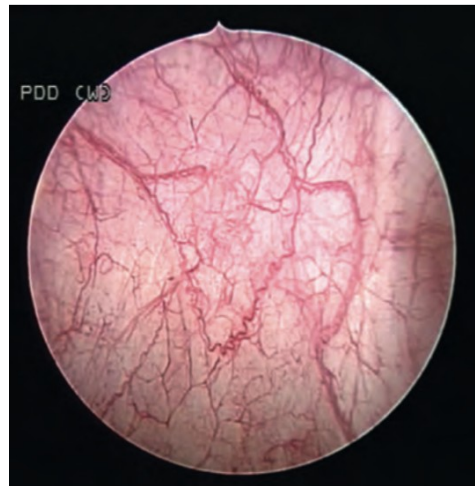


Figura 3 Uretrocistoscopia a luce bianca

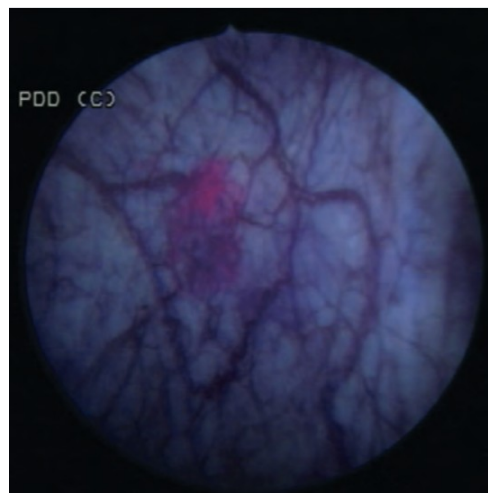


Figura 4 Uretrocistoscopia a luce blu¹

Altra tecnica disponibile è la narrow-band imaging (NBI) che è in grado di incrementare il contrasto tra la superficie mucosa e le strutture microvascolari senza l'utilizzo di coloranti ma solamente tramite un'illuminazione della superficie mucosale tramite luce con lunghezza d'onda di 415 e 540 nm, fortemente assorbita dall'emoglobina. Ne risulta un'immagine formata dalla mucosa che appare bianca o rosa e dai vasi che risultano marroni o verdi.

¹ Confronto tra uretrocistoscopia a luce bianca, che risulta all'osservazione del tutto negativa e stesso caso valutato con luce blu: quest'ultima permette di identificare un'area di accumulo di acido hexaminolevulinico che si è poi rivelata sede di carcinoma in situ

Ciò ha determinato un aumentato “detection rate” rispetto alla cistoscopia a luce bianca, soprattutto nel caso di lesioni non muscolo invasive di piccole dimensioni e nel follow-up dopo TURB. [24]

4.6 UROGRAFIA

Ad oggi questa indagine, che ha rappresentato in passato una valida alternativa diagnostica, non trova più alcuna indicazione essendo stata soppianta da TC e RMN.

4.7 URO-TC

Prevede la somministrazione endovena di 80-100 cc di mezzo di contrasto e l'esecuzione di sole tre fasi di scansione.

È un esame che permette di studiare l'intero apparato escretore urinario consentendo di valutare dimensioni ed estensione dell'eventuale neoplasia, nonché il possibile interessamento di organi contigui o di linfonodi ai fini stadiativi.

Tuttavia in questo senso bisogna precisare che la TC (così come la RMN) non ha la capacità di identificare l'invasione microscopica del grasso periviscerale e non ha capacità di distinzione tra gli stadi compresi tra Ta e T3a, mentre risulta dirimente solo nel caso in cui il grasso sia interessato anche macroscopicamente (T3b) o nel caso siano coinvolti gli organi adiacenti; è in queste ultime situazioni che l'impiego della TC trova il più ampio consenso (Figura 5).

La sua accuratezza infatti varia dal 55% al 92%, crescendo marcatamente con l'avanzare dello stadio di malattia. [25]

Limite della metodica è la nefrotossicità del mezzo di contrasto che ne limita l'utilizzo in soggetti con valore di filtrato glomerulare < 30 ml/min.



Figura 5 Immagine TC di neoformazione vescicale

4.8 RISONANZA MAGNETICA

Rispetto alla TC, la RMN vanta una maggiore risoluzione di contrasto dei tessuti molli ma presenta una risoluzione spaziale più scadente (Figura 6).

La RMN dinamica con gadolinio e sequenze ultraveloci così come la RMN in diffusione hanno la capacità di distinguere con maggiore accuratezza il grado di infiltrazione parietale e di coinvolgimento muscolare, decisivo nell'ottica della scelta della strategia terapeutica.

Anche per questa tecnica di imaging è stata però rilevata una importante tossicità legata all'utilizzo di gadolinio, che sarebbe in grado, specialmente nei pazienti con funzionalità renale compromessa, di provocare una fibrosi sistemica nefrogenica (NSF), la quale può persino condurre a morte il paziente.

TC e RMN vengono abitualmente utilizzate a fini stadiativi anche nella valutazione dell'eventuale coinvolgimento linfonodale da parte della malattia, ma è riconosciuta la loro scarsa sensibilità (48-87%) e specificità; vengono infatti considerati come patologici

tutti i linfonodi pelvici con diametro $> 8\text{mm}$ e quelli addominali $> 10\text{ mm}$ e con morfologia anomala, ma questi parametri potrebbero essere alterati anche da semplici stati infiammatori e da patologie benigne. [26]

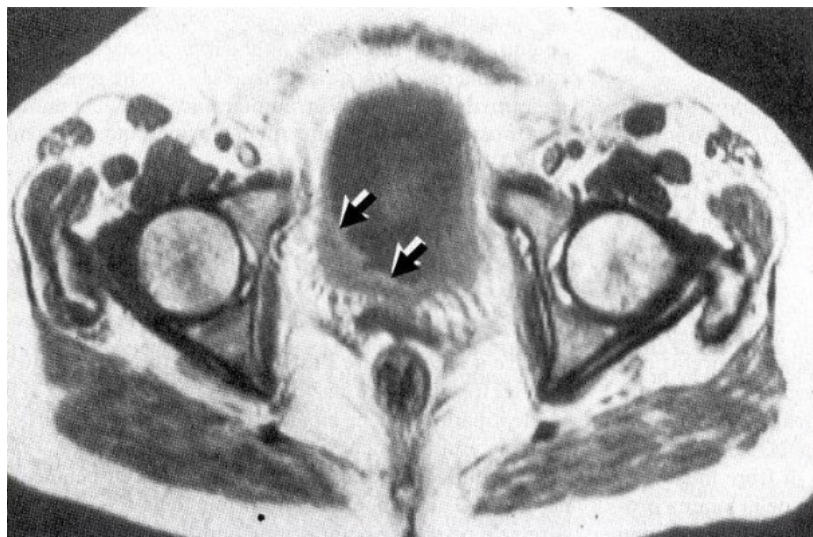


Figura 6 Immagine RM di neoformazione vescicale

4.9 SCINTIGRAFIA OSSEA

È utile al fine di individuare l'eventuale presenza di metastasi ossee e di completare la stadiazione.

Tuttavia, le metastasi ossee (così come quelle cerebrali) sono rare al momento della diagnosi di tumore vescicale, anche se invasivo.

Perciò, salvo i casi in cui il paziente manifesti una sintomatologia palesemente riconducibile ad un possibile coinvolgimento dell'apparato scheletrico, la scintigrafia non viene indicata routinariamente.

Bisogna anche sottolineare come sia stata riportata una maggiore sensibilità e specificità per la diagnosi di metastasi ossee (e cerebrali) da parte della RMN che quindi dovrebbe essere preferita alla scintigrafia. [27]

5. STADIAZIONE

Dal momento che esiste una netta differenza in termini di scelta terapeutica e di prognosi tra malattia che coinvolge solo gli strati superficiali della mucosa vescicale e malattia che infiltra la parete più in profondità, una accurata stadiazione risulta essenziale prima di procedere a qualsiasi intervento.

La TC e la RMN sono le tecniche di diagnostica per immagini essenziali ai fini stadiativi ed eseguite in prima istanza nelle forme di malattia con giustificato sospetto di coinvolgimento di organi vicini o a distanza.

Nei casi di neoplasia meno estesa però, come già riportato, queste due tecniche di imaging hanno basso potere di discernere fra lesioni più superficiali (Ta) e microscopicamente invadenti il grasso peri-vescicale (T3a).

Ecco che diventa essenziale ai fini stadiativi in questi casi il pezzo istologico derivato da una resezione vescicale (TURB), comunque indicata ogniquale volta ci si trovi d'innanzi a lesioni vescicali di natura non definita.

La resezione prevede strategie differenti a seconda delle caratteristiche del tumore: nelle lesioni che misurano <1cm si può eseguire una resezione en bloc, con asportazione di tutto il tumore e di una minima porzione di parete vescicale al di sotto di esso, compresa parte del muscolo.

In presenza di lesioni più voluminose si procede invece per step, asportando prima la porzione esofitica del tumore, poi la porzione di vescica ad essa sottostante, includendo il muscolo detrusore, ed infine la mucosa delle zone adiacenti, affinché se ne valuti il coinvolgimento microscopico.

Nel caso in cui l'anatomopatologo rilevasse la presenza di una lesione superficiale fino a T1 (non muscolo-invasiva) è necessario eseguire una seconda TURB (RE-TURB) per escludere la sussistenza di tessuto tumorale nella sede della prima resezione o il rischio di una sottostadiazione dovuta alla mancata o incompleta asportazione del tessuto muscolare

sottostante la lesione, che potrebbe comunque risultare coinvolto, o incompleta asportazione della lesione stessa. La RE-TURB è indicata anche in caso di Ta di alto grado (G3).

È doveroso fare un cenno alle implicazioni derivanti, soprattutto in relazione alla strategia terapeutica adottabile, dal coinvolgimento dell'uretra prostatica e dei dotti eiaculatori negli uomini.

Il loro interessamento nella malattia è più frequente nel caso in cui la neoplasia sia localizzata a livello del trigono o del collo vescicale, soprattutto in presenza di CIS o di neoformazioni multiple. [28]

Ne deriva che in presenza di tumore dell'uretra si debba escludere da principio la possibilità di eseguire un intervento di cistectomia radicale con confezionamento di neovescica.

Per quanto riguarda la prostata invece, nel 25-46% dei pazienti sottoposti a cistectomia per tumore della vescica si riscontra un simultaneo cancro della prostata. [29]

Dunque, integrando le informazioni ottenute dall'esame istologico e dalle indagini di imaging, si giunge ad una precisa stadiazione della malattia.

Nel tempo sono stati diversi gli aggiornamenti apportati alla classificazione TNM del tumore della vescica, senza che in realtà ci fossero grosse variazioni rispetto alla classificazione del 2002.

L'ultimo aggiornamento risale al 2017, quando l' UICC (Union for International Cancer Control) ha pubblicato l' VIII° edizione del TNM (Tabella 2).

T – Tumore primitivo	
Tx	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Non evidenza di tumore primitivo
Ta	Carcinoma papillare non-invasivo
Tis	Carcinoma in situ “tumore piatto”
T1	Tumore invade il tessuto connettivo sottoepiteliale
T2	Tumore invade la tonaca muscolare
T2a	Tumore invade lo strato muscolare superficiale (strato interno)
T2b	Tumore invade lo strato muscolare profondo (strato esterno)
T3	Tumore invade il grasso perivescicale
T3a	microscopicamente
T3b	macroscopicamente (massa extravesicale)
T4	Tumore invade uno degli organi seguenti: prostata, vescichette seminali, utero, vagina, parete pelvica, parete addominale
T4a	Tumore invade la prostata, vescichette seminali, utero o vagina
T4b	Tumore invade la parete pelvica o addominale
N – Linfonodi regionali	
Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo della pelvi (ipogastrici, otturatori, iliaci esterni o presacrali)
N2	Metastasi multiple in linfonodi regionali della pelvi (ipogastrici, otturatori, iliaci esterni o presacrali)
N3	Metastasi ai linfonodi iliaci comuni
M – Metastasi a distanza	
M0	Non metastasi a distanza
M1a	Non linfonodi regionali
M1b	Altre metastasi a distanza

Tabella 2 Classificazione TNM del carcinoma Vescicale pubblicata dall'UICC nel 2017

Relativamente alle metastasi a distanza, da precisare come la diffusione possa verificarsi sia per via linfatica che per via ematica.

Le sedi più frequentemente interessate sono rappresentate in ordine di frequenza da polmone (24%), fegato (21%) e scheletro (6%).

Negli ultimi anni si è anche posta maggior attenzione ai carcinomi originati a livello dei diverticoli vescicali (1% del totale); il rischio di sviluppare tumori della vescica a livello dei diverticoli (per lo più acquisiti in presenza di vescica “da sforzo” per cause urologiche sottostanti) è maggiore che in tutto il resto dell’organo.

Ciò sarebbe dovuto alla prolungata esposizione della mucosa vescicale ai carcinogeni presenti nell’urina, che si trova a ristagnare a livello dei diverticoli stessi; questi ultimi inoltre non sono rivestiti da muscolatura propria e ciò aumenta il rischio di perforazione durante l’esecuzione della TURB così come non prevede la presenza dello stadio T2. [30]

6. TERAPIA

Come già riferito, dalla stadiazione del tumore dipende l'approccio terapeutico alla malattia.

Fondamentale risulta infatti la distinzione fra malattia non-muscolo infiltrante (Ta, T1) e malattia muscolo infiltrante (T2-T4); anche la prognosi sarà ovviamente condizionata da questa dicotomia.

Differenti sono le possibilità terapeutiche a disposizione dell'urologo per trattare la malattia mentre più stringenti sono le loro indicazioni.

6.1 CARCINOMA UROTELIALE NON MUSCOLO-INVASIVO

Ci si riferisce con questa definizione alle lesioni Ta, T1 e CIS.

6.1.1 RESEZIONE TRANS-URETRALE DELLA VESCICA (TURB)

In questi casi l'intervento prevede l'esecuzione di una TURB che oltre all'intento diagnostico e stadiativo riveste in queste neoplasie anche un ruolo terapeutico.

Si va a resecare la lesione, includendo la base di impianto e i margini circostanti.

L'intervento si esegue in anestesia locoregionale:

- neoplasie <2cm: vengono rimosse in blocco includendo parte esofitica e tonaca muscolare corrispondente alla base di impianto

- neoplasie >2cm: si esegue una TURB in più tempi, resecando prima la parte esofitica, poi la base di impianto e infine i margini peri-lesionali.

Per quanto riguarda le biopsie random su mucosa vescicale senza segni evidenti di malattia all'ispezione, le indicazioni sono:

- Citologie urinarie positive in presenza di neoplasia con parte esofitica non papillare;
- Aree fluorescenti durante l'esecuzione di uretrocistoscopia fotodinamica (PDD);
- Neoplasie localizzate a livello del trigono e sul collo vescicale, specialmente nel caso in cui le lesioni siano multiple. Da eseguire in questi casi anche prelievi bioptici in uretra prostatica;
- In presenza di recidive di malattia in pazienti con CIS.

Numerosi studi hanno rilevato un rischio sostanziale di sottostadiazione nei tumori Ta-T1. I dati sono confermati da altre pubblicazioni che hanno dimostrato un passaggio da stadio T1 a stadio T2 o maggiore nel 10-20% dei pazienti a seguito di una seconda TURB. [31]

A ciò si aggiunge il fatto che una neoplasia residua, istologicamente documentata, dopo TURB per neoplasie Ta e T1 è stata riscontrata nel 33-53% dei soggetti. [32]

La persistenza non riconosciuta di malattia dopo resezione impatta come è ovvio negativamente sulla progressione e dunque sulla prognosi a medio e lungo termine.

Perciò bisogna sempre perseguire l'asportazione radicale della neoplasia in tutti i casi di tumore non muscolo invasivo.

La RE-TURB ha dimostrato, nei tumori Ta-T1 di alto grado, di ridurre la percentuale di recidive così come di aumentare l'intervallo libero da esse e il tasso di progressione. [33]

Dunque, le indicazioni all'esecuzione di una RE-TURB sono:

- TURB non completa a causa delle dimensioni, della sede o del numero delle neoplasie;
- Resezione parziale e incompleta della tonaca muscolare o mancanza di essa nel tessuto asportato con la prima resezione;
- Neoplasia T1 di alto grado alla prima resezione (eccetto il CIS).

Il fine della RE-TURB è invece quello di eradicare completamente la neoplasia e/o di eseguire una più corretta stadiazione, cui seguirà una appropriata strategia terapeutica e di follow-up.

Relativamente alle lesioni non muscolo invasive di basso e di alto grado, la distinzione fra le due categoria ha implicazioni diverse:

- **Neoplasie di basso grado:** rischio di progressione estremamente basso <5%; le recidive sono perlopiù (90%) di basso grado anch'esse;
- **Neoplasie di alto grado:** alcune presentano solamente un alto tasso di recidiva mentre altre hanno un elevato tasso di progressione oltre che di recidiva.

Visto il basso rischio di progressione per le neoplasie uroteliali di basso grado recidivanti, oggi, nonostante non si disponga di dati pienamente rassicuranti a riguardo, trovano indicazione e consenso fra gli esperti terapie alternative alla TURB nella gestione di queste condizioni.

Tra queste:

- **SORVEGLIANZA ATTIVA:** in presenza di recidiva con dimensioni inferiori ad 1 cm, papillifere e a piccola base di impianto, soprattutto in soggetti anziani e con plurimorbidity; si procede con citologia urinaria e uretrocistoscopia ogni 3-6 mesi; la resezione è da attuare qualora la neoplasia superasse 1 cm di diametro o nel caso in cui comparissero lesioni plurifocali; [34]
- **CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE:** la chemioterapia in questo caso si esegue con schema intensivo, ovvero con instillazioni ogni 72 ore per 2 settimane; anche per questa metodica l'indicazione c'è in caso di neoplasia che misuri < 1cm di aspetto papillifero, recidive e con citologia negativa; [35]
- **ELETTROFOLGORAZIONE AMBULATORIALE:** basata su una limitata documentazione scientifica sull'effettivo outcome oncologico, la metodica è comunque diffusamente utilizzata nella pratica clinica; le lesioni < 1cm con citologia urinaria negativa sono quelle candidabili a questa procedura.

La presenza di CIS in concomitanza a tumori Ta/T1 rappresenta un fattore negativo in termini di recidiva e rischio di progressione.

Un CIS associato alla presenza di lesioni esofitiche trova le stesse indicazioni terapeutiche di una neoplasia ad alto rischio.

È stato ormai appurato in questo tumore che l'utilizzo di BCG dopo resezione endovesicale risulta superiore in termini di efficacia rispetto all'utilizzo dei chemioterapici endovesicali, sia per quanto riguarda la risposta completa sia come riduzione del rischio di recidiva e/o di progressione. [36]

Per quanto riguarda la terapia adiuvante dopo TURB, le linee guida dell'EAU descrivono varie opzioni in relazione alla categoria di rischio clinico (Tabella 3).

Categoria di rischio	Definizione	Approccio terapeutico
Neoplasie a basso rischio	primo riscontro, solitario, Ta, G1/basso grado, < 3 cm, no CIS	Instillazione endovesicale precoce di chemioterapico. Le linee guida EAU raccomandano entro 24 ore dalla TURBT, preferibilmente entro 6 ore
Neoplasie a rischio intermedio	Ta/T1, G1,G2/basso grado, plurifocali, recidivi o > 3 cm, no CIS	Instillazione endovesicale precoce di chemioterapico seguita da ulteriori instillazioni endovesicali di: - chemioterapico per 6-12 mesi - BCG full-dose per 12 mesi
Neoplasie ad alto rischio	Ta/T1, G3/alto grado T1, multipli e/o ricorrenti, >3cm CIS	Instillazioni endovesicali di BCG full-dose per almeno 12 mesi Cistectomia radicale
Neoplasie a rischio molto alto	T1,G3/alto grado associato a CIS, multipli e/o ricorrenti T1,G3/alto grado in uretra prostatica, istotipi misti, invasione linfovaskolare T1,G3/alto grado refrattari a BCG	- Cistectomia radicale - Rettrattamento con BCG full-dose in mantenimento - Terapie device-assisted

Tabella 3 Approccio terapeutico in relazione alla categoria di rischio

Si evince, da quanto riportato finora, che risulta ampiamente giustificato il ricorso a BCG ed a trattamenti chemioterapici endovesicali.

6.1.2 BACILLO DI CALMETTE-GUÉRIN (BCG)

Il bacillo di Calmette-Guérin è stato sviluppato come vaccino con micobatterio attenuato per la tubercolosi ma si è poi dimostrato attivo come antitumorale in diverse neoplasie, inclusa quella uroteliale.

Il trattamento va iniziato da 2 a 4 settimane dopo la resezione tumorale, affinché si verifichi una riepitelizzazione della zona resecata che impedisca l'immissione in circolo del micobatterio.

In relazione a ciò, prima di iniziare il trattamento si esegue anche un esame delle urine per escludere la presenza di infezioni e di sanguinamenti.

Il principio su cui si basa l'utilizzo del BCG sta nel fatto che il micobatterio attiva una massiva risposta immunitaria locale, con produzione di citochine e richiamo di granulociti, monociti e cellule dendritiche.

La risposta immunitaria attivata è T-helper di tipo 1 (Th1), con produzione di IFN- γ , IL-2 e IL-12.

Il BCG trova indicazione nel trattamento del CIS, dei tumori allo stadio T1-G3, dei tumori residui dopo TURB e come profilassi per prevenire le ricorrenze.

L'impiego del BCG riduce il tasso di recidive di circa il 15% e nel caso del CIS ottiene una risposta completa nel 75% circa dei pazienti.

Lo schema di trattamento ormai consolidato prevede una fase definita di induzione di 6 mesi con instillazioni endovesicali settimanali, seguita da una fase di richiamo con schemi variabili a seconda del protocollo utilizzato.

6.1.3 CHEMIOTERAPIA ENDOVESCICALE

La chemioterapia locale prevede l'instillazione endovesicale di antiblastici che hanno però dimostrato minore efficacia rispetto al BCG.

Tra i chemioterapici a disposizione rientrano Mitmocina C, Doxorubicina, Epirubicina e Valrubicina (derivati della doxorubicina) e Tiothepa.

Anche in questo caso il trattamento prevede l'effettuazione di cicli settimanali da effettuarsi in un lasso di tempo di un anno, con una fase di induzione di 4-8 settimane e una fase di mantenimento nei 10-12 mesi successivi.

6.2 CARCINOMA UROTELIALE MUCOLO-INVASIVO

Ci si riferisce con questa definizione a lesioni T2-T4.

6.2.1 CISTECTOMIA RADICALE

Il trattamento indicato e condiviso nella maggioranza dei paesi occidentali per le neoplasie vescicali di questo stadio (T2-T4a, N0-Nx, M0) è rappresentato dalla cistectomia radicale, che trova ampio consenso visto i dati relativi alla sopravvivenza libera da recidiva che si attesta fra il 66-68% e quelli circa la sopravvivenza a 5 anni, pari al 50-60%.

6.2.1.1 Indicazione

L'indicazione si ha anche per i tumori non muscolo-invasivi ricorrenti, per i CIS resistenti al trattamento con BCG, per i tumori di stadio T1G3 i quali presentano alto rischio di progressione e per le neoformazioni papillari estese a tal punto da non poter essere trattate per via endoscopica tramite TURB o tramite terapia endovesicale.

La positività preoperatoria dei linfonodi all'imaging ha diverse conseguenze a seconda della condizione rilevata: in caso di metastasi confinata ad un solo linfonodo pelvico (N1)

è comunque possibile eseguire una cistectomia radicale con confezionamento di neovescica ortotopica, mentre in presenza di coinvolgimento linfonodale più esteso (N2-N3) ciò non sarà possibile.

La cistectomia di salvataggio invece trova indicazione nei soggetti che non rispondono a terapia conservativa o che presentano recidiva dopo questa, nei tumori della vescica non uroteliali che rispondono poco a chemioterapia e radioterapia, nonché come intervento puramente palliativo in presenza di malattia molto avanzata con presenza di fistole, dolore e macroematuria persistente e sintomatica.

Vista la radicalità dell'intervento, giocano un ruolo di primo piano nel determinare la scelta verso questa strategia terapeutica e di conseguenza nel condizionare gli outcomes a 5-10 anni le condizioni di salute del paziente al momento dell'operazione ovvero il suo performance status, la presenza di comorbidità, l'età, il grado di infiltrazione della parete vescicale e degli organi vicini, così come la presenza di metastasi ai linfonodi locoregionali. [37]

L'intervento di cistectomia radicale standard prevede l'asportazione, oltre che della vescica e dell'uretere distale, della prostata e delle vescichette seminali negli uomini (**cistoprostatovesciculectomia**), dell'utero, degli annessi e della parete vaginale anteriore nelle donne (**exenteratio pelvica anteriore**); l'intervento implica anche l'esecuzione della linfadenectomia.

6.2.1.2 Linfadenectomia

La linfadenectomia "**standard**" nei pazienti con carcinoma vescicale comprende l'asportazione del tessuto linfonodale cranialmente rispetto alle arterie iliache comuni, inclusi i linfonodi iliaci interni ed esterni, presacrali e della fossa otturatoria.

Col termine “**estesa**”, si intende la linfadenectomia che include tutti i linfonodi a livello della biforcazione aortica, della regione presacrale, dei vasi iliaci comuni medialmente all’incrocio con gli ureteri.

Guidano una corretta e completa linfadenectomia estesa i margini rappresentati lateralmente dai nervi genitofemorali, caudalmente dalla vena iliaca circonflessa, dal legamento lacunare e dal linfonodo di Cloquet.

La linfadenectomia “**super-estesa**” si spinge invece ancora più cranialmente fino all’arteria mesenterica inferiore.

Ad oggi, sebbene sia appurato che l’intervento con linfadenectomia rispetto a quello senza asportazione dei linfonodi sia superiore in termini di risultati e overall survival, non esistono dati certi circa il numero minimo di linfonodi da asportare e quindi circa l’estensione preferibile della linfadenectomia. [38]

A riguardo sono in corso studi che stanno valutando tutta la letteratura a disposizione sull’impatto terapeutico dell’estensione della linfadenectomia da cui deriveranno ulteriori indicazioni.

Secondo i dati finora disponibili sarebbe comunque più efficace e curativa una linfadenectomia estesa o super estesa rispetto ad una standard o limitata. [39]

6.2.1.3 Uretrectomia

È consigliata qualora i margini di dissezione uretrale risultino positivi o qualora il tumore infiltri estesamente la prostata.

6.2.1.4 Tecniche di preservazione degli organi pelvici maschili

Esistono differenti approcci tecnici volti a migliorare la funzione minzionale e sessuale negli uomini che si sottopongono all'intervento di cistectomia radicale.

Ad oggi non esiste pieno accordo su quale tecnica sia da perseguire per ottimizzare gli outcomes funzionali; ovviamente oltre a ciò bisogna anche considerare l'impatto di tali tecniche sul piano della radicalità oncologica, che deve essere sempre il primo elemento da perseguire.

Ci sono quattro principali tecniche volte alla preservazione della funzione sessuale:

- **Cistectomia con preservazione della prostata:** si evita l'asportazione della prostata in toto o in parte, incluse le vescichette seminali, i vasi deferenti e i fasci vascolo-nervosi;
- **Cistectomia con preservazione della capsula:** vengono preservate la capsula o la parte periferica della prostata, le vescichette seminali, i vasi deferenti e i fasci vascolonervosi;
- **Cistectomia con preservazione delle vescichette seminali:** si preservano le vescichette seminali, i vasi deferenti e i fasci vascolonervosi.
- **Cistectomia nerve-sparing:** si preserva solamente il fascio vascolo-nervoso.

Queste tecniche sono state confrontate in termini di outcomes oncologici e funzionali.

Ne è risultato che:

- Relativamente ai risultati oncologici successivi a tecniche di preservazione della funzione sessuale non risultano presenti differenze in termini di recidiva locale, recidiva metastatica e sopravvivenza rispetto a quanto deriva da tecniche meno conservative sul piano funzionale; [40]
- I risultati funzionali sessuali sono stati valutati utilizzando dei questionari validati (International Index of Erectile Function, Erection Hardness Scale, Bladder cancer Index); ne è risultata una netta superiorità in termini di potenza sessuale nei

- soggetti trattati con tecniche conservative, qualunque di esse tra quelle sopra elencate venisse utilizzata, rispetto alla cistectomia radicale convenzionale;
- Per quanto concerne la continenza urinaria, essa, valutata in relazione al numero di panni cambiati nell'arco delle 24h, non ha dimostrato nessun beneficio in relazione all'utilizzo specifico di uno dei tre approcci.

Si può quindi affermare che queste procedure determinano un migliore risultato funzionale sul piano sessuale rispetto alla cistectomia radicale, senza compromettere l'efficacia oncologica.

Nonostante ciò, è comunque essenziale selezionare accuratamente i pazienti e non procedere indiscriminatamente con tecniche sex-sparing, dal momento che i risultati risultano comunque condizionati dalla situazione pregressa del paziente.

È sempre opportuno perciò valutare la potenza sessuale preoperatoria del paziente, considerare passibile di tecnica conservativa solo i casi in cui la malattia sia localmente confinata senza coinvolgimento di collo vescicale, uretra prostatica e prostata e infine procedere con questa tecnica solo nei soggetti realmente motivati a preservare la funzione sessuale.

6.2.1.5 Tecniche di preservazione degli organi pelvici femminili

Per quanto riguarda la cistectomia radicale con preservazione degli organi pelvici nelle pazienti di sesso femminile, i dati a riguardo non risultano ad oggi dirimenti e statisticamente significativi; pertanto in questa trattazione non si farà cenno ad essi.

6.2.2 CISTECTOMIA RADICALE CON TECNICA OPEN (ORC)

Segue una breve descrizione della procedura eseguita con tecnica open:

- 1- Il paziente giace in posizione supina iperestesa con il letto inclinato di 15° e spezzatura a livello lombare in modo da produrre la posizione inversa di Trendelemburg e mantenere il contenuto dell'intestino tenue nell'epigastrio; si inserisce un catetere Foley da 20 F in vescica (Figura 7);

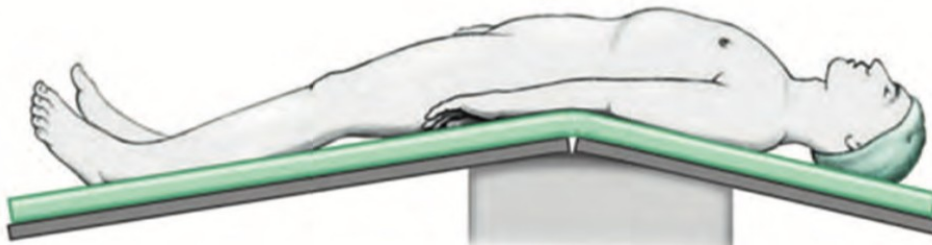


Figura 7 Posizione del paziente sul tavolo operatorio

- 2- Si esegue una incisione mediana dalla sinfisi pubica fino alla regione epigastrica passando lateralmente all'ombelico sul lato controlaterale a quello in cui si eseguirà la stomia cutanea (Figura 8). Una volta esposta la fascia trasversalis si giunge nello spazio di Retzius senza entrare nel peritoneo; si identificano la vena iliaca esterna, la fascia endopelvica e il nervo otturatore bilateralmente. Si posiziona a questo punto il divaricatore di Bookwalter;

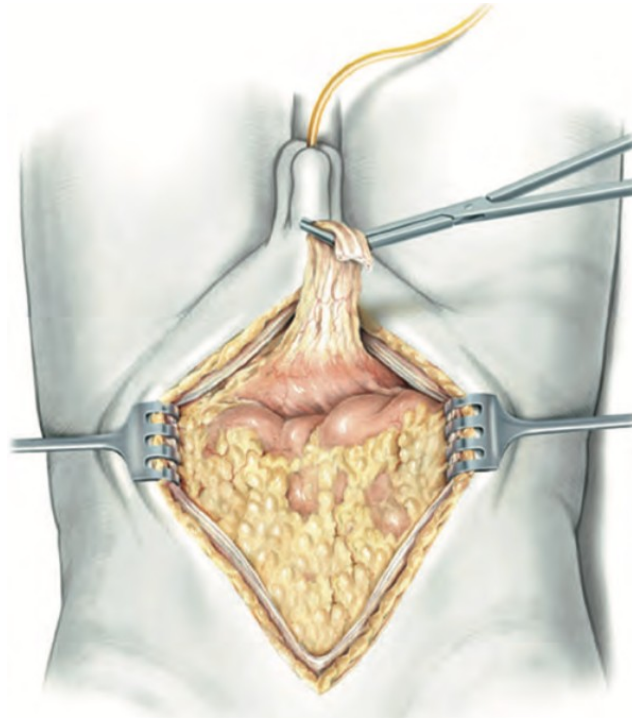


Figura 8 Incisione mediana dalla sinfisi pubica fino alla regione epigastrica

- 3- Superata la fascia endopelvica si giunge sull'apice prostatico: si espone l'apice della prostata e si identificano la giunzione prostatico-uretrale , i fasci neurovascolari apicali (NVB) e il plesso venoso dorsale (DVC). Si ripete quanto descritto controlateralmente;
- 4- Mediante l'utilizzo della pinza di Allis si procede all'isolamento e all'emostasi del Plesso venoso del Santorini che giace sopra il collo vescicale;
- 5- Se la cistectomia viene eseguita con tecnica nerve-sparing si incide la fascia prostatica laterale; si esegue un delicato scollamento al fine di liberare i fasci vascolonervosi dalle aderenze con la capsula prostatica; successivamente si solleva l'uretra e si seziona con le forbici. Si clampa il catetere e si taglia distalmente, andando ad esporre l'uretra posteriore per poi inciderla; nel caso in cui la tecnica non fosse nerve sparing, la dissezione è eseguita con margini più ampi;

- 6- Si incide la fascia di Denonvilliers al fine di esporre il dotto deferente e le vescichette seminali, che vengono asportate.
- 7- Si apre la fascia posteriore, si accede alla cavità peritoneale e si identificano i resti dell'uraco che viene rimosso en bloc. È necessaria una accurata e sistematica valutazione intra-addominale all'ispezione e alla palpazione per riconoscere l'estensione della malattia e la presenza di eventuali metastasi.
- 8- Cieco e colon ascendente sono ribaltati medialmente per consentire l'incisione del riflesso peritoneale laterale lungo la linea avascolare/bianca di Toldt. Si libera dunque il mesentere dalle aderenze retroperitoneali fino a livello del duodeno. Ciò rende più semplice l'anastomosi tra uretra e intestino nel caso in cui si opti per la derivazione ortotopica.
- 9- Anche il colon discendente e il mesentere vengono mobilizzati nella regione del polo inferiore del rene sinistro, sempre sulla linea di Toldt.
- 10- L'identificazione degli ureteri risulta semplice in sede retroperitoneale a livello del loro incrocio con la biforcazione iliaca. Essi vengono sezionati in profondità nel bacino e assicurati con emoclip. Si inviano campioni degli ureteri per l'analisi istologica estemporanea al fine di rilevare la presenza di neoplasia a questo livello. La procedura varia a questo punto a seconda della derivazione urinaria scelta.
- 11- Si procede infine alla linfadenectomia che in relazione alla volontà del chirurgo può essere eseguita anche prima della rimozione della vescica. L'estensione della linfadenectomia può variare come già riportato precedentemente.

6.2.3 CISTECTOMIA LAPAROSCOPICA (LRC) E ROBOT-ASSISTITA (RARC)

Le cistectomie eseguite con tecnica laparoscopica (LRC) e robot-assistita (RARC) rappresentano interventi mini-invasivi ormai consolidati e di routinaria esecuzione nei centri di riferimento.

Ciononostante ad oggi nella letteratura scientifica non ci sono lavori che dimostrino un miglioramento della qualità di vita e dei risultati oncologici rispetto all'intervento di cistectomia radicale eseguito con tecnica open (ORC) e questo aspetto risulta ancora in fase di studio; è evidente come risulti condizionante l'esperienza del chirurgo e il volume del centro: 30 casi sono sufficienti per raggiungere una adeguata competenza all'esecuzione di RARC in casi non complessi, mentre in pazienti già trattati con radioterapia o con malattia in stadio T4a o con linfonodi positivi l'intervento dovrebbe essere eseguito solamente da esperti chirurghi robotici. [41]

Dati relativi al confronto tra tecniche mini-invasive e tecnica open si hanno relativamente ad altri parametri rispetto a quelli oncologici e fra questi i più significativi sono:

- Tempo operatorio: in media un intervento con tecnica RARC con derivazione urinaria richiede 6-7 ore per essere completato, tempo maggiore rispetto alla tecnica open (300 min in media);
- Degenza ospedaliera: per la RARC è in media 1-1,5 giorni più breve rispetto ad ORC
- Perdite ematiche e trasfusioni: ridotte nelle RARC
- Complicanze intra e post-operatorie: simili nei primi 30 giorni, a favore della RARC nei 90 giorni. [42]
- Costi operatori: sono decisamente più elevati nell'intervento RARC.

L'intervento con tecnica laparoscopica (con o senza assistenza del robot) prevede l'induzione di uno "pneumoperitoneo" attraverso l'immissione in addome di CO₂ attraverso l'ago di Verres o attraverso il primo trocar. Ciò al fine di distendere la cavità addominale e di creare un adeguato spazio di manovra.

Si genera con il gas una pressione di 15 mmHg all'interno del cavo addominale utile anche a controllare eventuali sanguinamenti.

Il numero delle porte (solitamente 4-5) e la loro posizione varia a seconda dell'impiego o meno del Robot; la prima porta è quella in cui verrà inserita l'ottica ed è l'unica posizionata senza visione diretta.

In questa trattazione si farà riferimento esclusivamente alla tecnica laparoscopica robot-assistita.

6.2.3.1 Cistectomia radicale robot-assistita (RARC)

Il Robot da Vinci è il sistema robotico diffuso in tutto il mondo e giunto ora alla quarta generazione.

È stato introdotto sul mercato nel 1998 e successivamente aggiornato fino alla versione Xi rilasciata nel 2014.

Il robot è costituito da tre componenti principali (Figura 9):

- 1- La console chirurgica: è situata al di fuori del campo sterile e rappresenta la postazione del chirurgo primo operatore che può gestire, tramite due manipolatori e dei pedali, la fibra ottica (che trasmette immagini tridimensionali e ad altissima risoluzione) e i vari strumenti;
- 2- Il carrello del paziente: rappresenta il componente operativo del robot, costituito da quattro braccia mobili e interscambiabili su cui si inseriscono la fibra ottica e gli strumenti

- 3- Il carrello visione: comprende l'unità di elaborazione e di ritrasmissione dell'immagine.



Figura 9 Da sinistra: Console chirurgica, carrello paziente, carrello visione

L'assetto logistico è condizionato dalle specifiche caratteristiche della sala operatoria e dal numero di assistenti.

Il carrello paziente è di solito collocato alla destra del malato.

Il secondo operatore si colloca alla sinistra del letto del paziente; diversa è la disposizione nel caso in cui ci siano due operatori al letto del paziente.

Il paziente si trova in posizione litotomica mantenuta tramite l'ausilio di staffe di sicurezza.

Tutti i punti in cui si esercita pressione vengono protetti utilizzando imbottiture in gomma piuma.

Il paziente viene assicurato al tavolo operatorio tramite una specifica imbracatura (Figura 10).

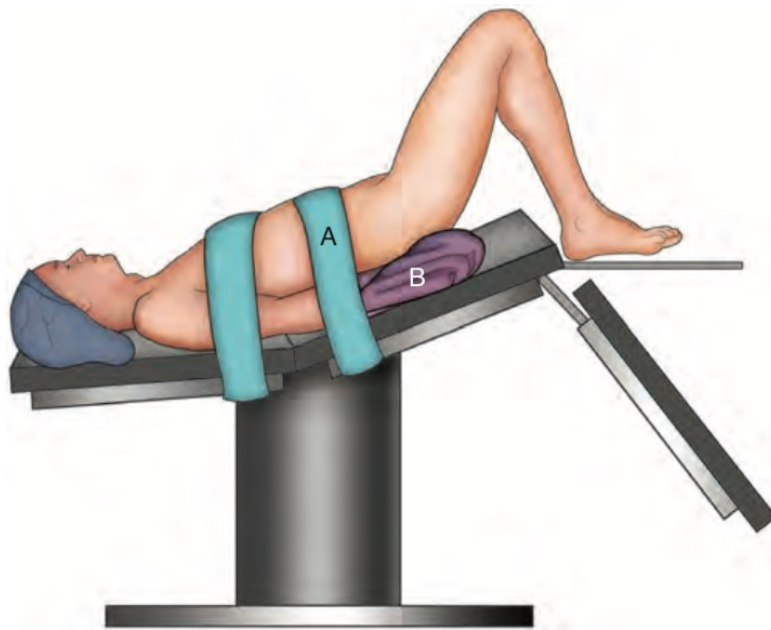


Figura 10 Posizione del paziente per tecnica RARC

Una volta che il paziente è stato assicurato al tavolo operatorio, il tavolo viene inclinato di 30° nella posizione di Trendelemburg.

Gli anestesisti inseriscono un tubo orogastrico per ridurre l'aspirazione delle secrezioni gastriche durante tutta la durata dell'intervento e collocano una imbottitura di protezione sul volto del paziente per evitare traumatismi dovuti al movimento dell'ottica.

Si inserisce a questo punto un catetere Foley in vescica, allo stesso modo di quanto fatto nella tecnica open.

Nel caso in cui si preveda l'esecuzione di una linfadenectomia estesa, per visualizzare la biforcazione aortica e per la dissezione dell'uretere fino alla sua origine a livello renale, il trocar con l'ottica è posizionato a circa 25 cm dalla sinfisi pubica o circa 5 cm al di sopra dell'ombelico.

Si insuffla a questo punto CO₂ tramite ago di Verres, come già descritto sopra, al fine di distendere la parete addominale; questo passaggio risulta più delicato nei pazienti obesi

perché lo pneumoperitoneo indotto può risultare in una eccessiva pressione inspiratoria a cui si può ovviare solamente tramite una minore pressione di CO₂.

Più frequentemente si utilizza un approccio con 6 trocar, che diventano 7 nel caso in cui si proceda alla diversione intracorporea (ICUD) (Figura 11).

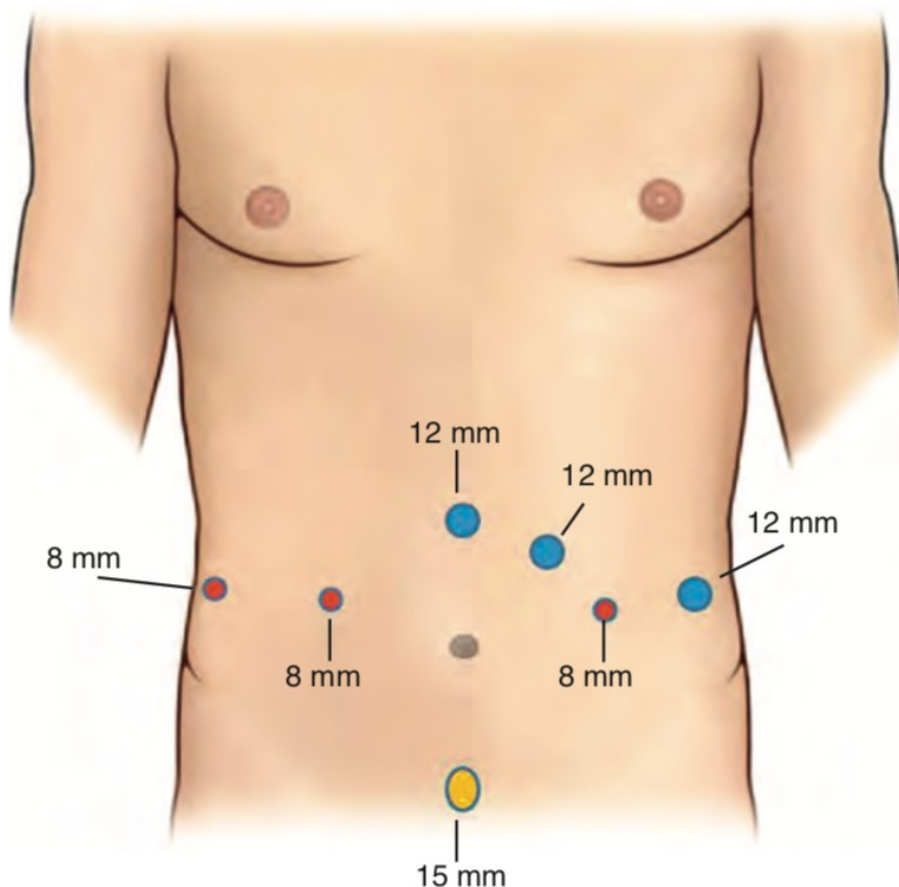


Figura 11 Sedi di inserimento dei Trocar

Il primo trocar a lame, di 10-12mm, è inserito cranialmente all'ombelico; questo è l'unico trocar inserito "alla cieca": tutti i restanti trocar saranno posizionati sotto visione diretta. Due trocar da 8mm, uno a sinistra e uno a destra, si posizionano 10 cm lateralmente e 4 cm inferiormente rispetto alla porta con l'ottica.

Un trocar da 12mm è posizionato 2 dita sopra la spina iliaca anterosuperiore sinistra ed è destinato al secondo operatore che si trova al letto del paziente.

Il trocar del quarto braccio robotico, di 8mm, è posizionato due dita al di sopra della spina iliaca anterosuperiore destra.

Un trocar addizionale da 12 mm può essere posizionato a metà strada tra quello dell'ottica e quello sinistro da 8mm: questo può essere sfruttato dall'assistente per l'utilizzo di una LigaSure o di una cucitrice GIA che aiutano a recidere i peduncoli vescicali.

Infine, un trocar sovrapubico da 15mm è utilizzato quando si esegue una diversione urinaria intracorporea al fine di facilitare l'anastomosi ileale latero-laterale.

Nel caso in cui invece si procedesse ad una diversione urinaria extracorporea, si eseguirà una incisione verticale mediale utile sia per l'estrazione del pezzo che per il reinserimento della neovescica creata in sede extracorporea; l'incisione di Pfannenstiel è invece preferita quando si esegue RARC con tecnica ICUD, essendo necessaria per estrarre il pezzo dopo la fase demolitiva.

È chiaro che la procedura eseguita con tecnica mini-invasiva, soprattutto nel caso in cui si proceda alla diversione urinaria totalmente intracorporea, implichi risultati estetici ben diversi rispetto a quelli della procedura open, in cui l'incisione laparotomica si estende medialmente per gran parte della parete addominale (Figura 12).

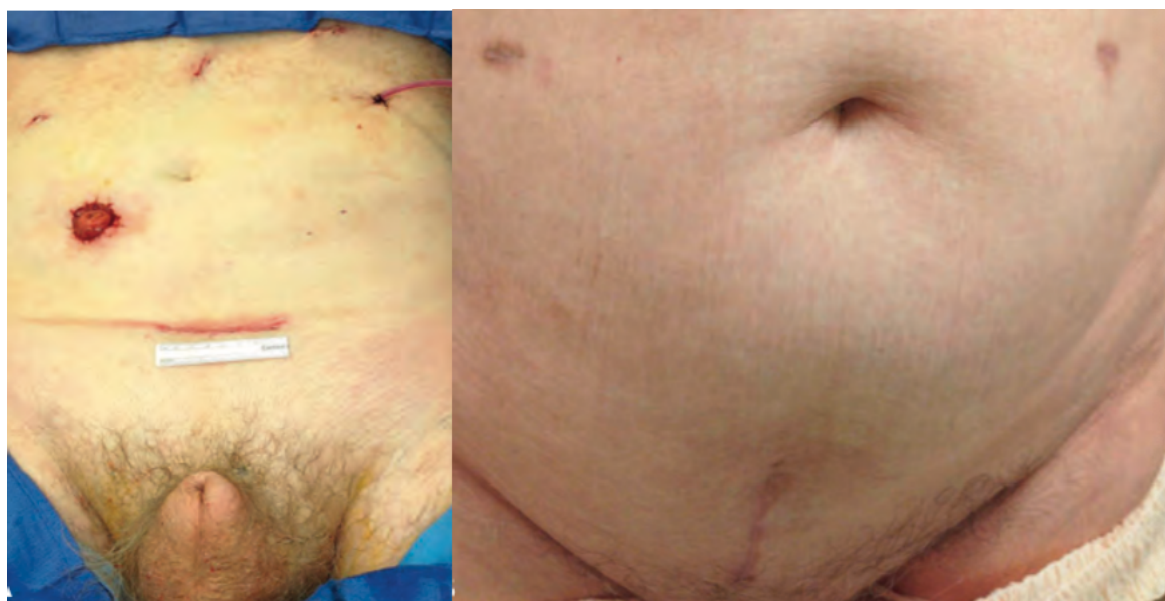


Figura 12 Risultati estetici dopo RARC eseguita con tecnica ICUD e incisione di Pfannenstiel (a sinistra) e verticale (a destra) per estrazione del pezzo

FOCUS SULLA DERIVAZIONE URINARIA NELLA TECNICA RARC

Nel caso delle tecnica mini-invasiva robot-assistita, esistono due possibilità per quanto riguarda la creazione della diversione urinaria.

Nei primi anni di utilizzo del robot la creazione della derivazione veniva eseguita esclusivamente all'esterno dell'addome del paziente: dopo la fase demolitiva dell'intervento, consistente nella cistectomia e nella linfadenectomia, si procede all'undocking del robot e all'estrazione del segmento intestinale dalla cavità addominale, tramite una incisione di 5-7 cm già descritta precedentemente.

La diversione urinaria viene perciò performata in sede extracorporea, poi il pezzo viene reinserito in addome e anastomizzato alle altre specifiche strutture.

La procedura in questione è indicata con la sigla ECUD (extracorporeal urinary diversion) ed è ad oggi la tecnica cui più comunemente si ricorre nella maggioranza dei centri, perché considerata più rapida e tecnicamente meno complessa.

Tuttavia attualmente, nei centri ad alto volume dove operano urologi con elevata esperienza in ambito robotico, la stessa procedura viene eseguita totalmente all'interno della cavità addominale del paziente (ICUD: intracorporeal urinary diversion).

Ciò comporta il risparmio dell'incisione della parete addominale per l'estrazione del segmento di intestino ma questo risulta non essere l'unico beneficio derivato da questa procedura.

Sembra infatti esserci anche una minore perdita di fluidi dovuta all'esposizione ad aria-ambiente del segmento intestinale, una minore perdita di sangue, minore dolore in fase post-operatoria ed una più rapida ripresa della funzionalità intestinale. [41]

Da sottolineare tuttavia come ad oggi risultino veramente limitati gli studi che comparano gli outcomes perioperatori tra ECUD e ICUD: anche questo è stato uno dei moventi del nostro studio.

6.2.2 DIFFERENTI DERIVAZIONI URINARIE DOPO CISTECTOMIA RADICALE

Come già riferito, l'intervento di cistectomia radicale si compone di due macrofasi: una demolitiva ed una ricostruttiva.

È proprio a quest'ultima che sono dovute le maggiori complicanze, vista la complessità tecnica nel confezionamento di alcune derivazioni e nel ricreare condizioni quanto più fisiologiche possibili.

Qualunque sia la modalità di esecuzione dell'intervento, esistono tre possibili alternative relativamente alla creazione della derivazione urinaria:

- **Diversione addominale:** in questo gruppo rientrano l'ureterocutaneostomia, il condotto ileale o colico e altre tipologie di tasche continenti;
- **Diversioni uretrali:** comprendono varie tasche continenti che vengono anastomizzate all'uretra (neovesciche);
- **Derivazioni retto-sigmoidee:** oggi in disuso per le numero complicanze ad esse associate, comprendono l' uretero-(ileo)rettostomia.

La modalità di classificazione delle diversioni urinarie è però più spesso basata sulla distinzione tra derivazioni incontinenti e continenti:

- **Derivazioni incontinenti:** comprendono l'ureterocutaneostomia, l'ureteroenterocutaneostomia (in cui rientra il condotto ileale secondo Bricker, di comune e consolidato utilizzo); in entrambi i casi è previsto l'utilizzo di un sacchetto esterno per il contenimento dell'urina;
- **Derivazioni continenti:** vi appartengono l'ureterosigmoidostomia e la Mainz II (entrambe di sempre minor utilizzo per le numerose complicanze ad esse connesse) e le neovesciche ortotopiche (tra queste le più frequentemente utilizzate sono la Studer, la vescica ileale padovana (VIP), le neovesciche con segmento ileo-colico o

con colon destro, e le tasche continenti con stoma addominale che si svuotano tramite autocateterismo).

Nella scelta della derivazione urinaria giocano un ruolo di primo piano differenti aspetti che il chirurgo deve necessariamente tenere in considerazione.

Lo score ASA (American Society of Anesthesiologists) è routinariamente utilizzato per valutare il rischio di complicanze intra e post-operatorie e di conseguenza anche nel condizionare la scelta del tipo di derivazione: un ASA score ≥ 3 è associato a complicanze maggiore.

Altri fattori da tenere in considerazione sono la funzione cardiaca e polmonare.

La possibilità di ricostruzione vescicale è esclusa nei casi in cui ci sia un coinvolgimento dell'uretra noto ancor prima di eseguire la cistectomia o riscontrato al momento dell'intervento su esame estemporaneo dopo prelievo a valle del "veru montanum" negli uomini e al limite inferiore del collo vescicale nelle donne, così come nei casi in cui il coinvolgimento linfonodale sia $> N1$.

Nei casi in cui si decidesse di optare per derivazioni urinarie ottenute con l'utilizzo di segmenti intestinali è necessario valutare la loro lunghezza e possibilità di mobilitazione. Una specifica preparazione intestinale può non essere necessaria.

Dopo l'intervento affinché si riduca il tempo di ricanalizzazione e per riattivare una valida peristalsi si può ricorrere all'uso di Metoclopramide o di chewing gum, ormai validato e consolidato espediente.

Ultima, ma non per importanza, nella scelta del confezionamento di una diversione urinaria continente è la reale volontà, motivazione e consapevolezza del paziente: vivere con una neovesica ortotopica ad esempio e adattarsi ad essa è complesso e ciò rende questa tecnica ricostruttiva non eseguibile in soggetti con ridotta aspettativa di vita e soprattutto in soggetti con patologie psichiatriche o neurologiche invalidanti.

Segue una breve trattazione delle derivazioni di più comune utilizzo dopo cistectomia radicale.

6.2.2.1 Ureterocutaneostomia

È la più semplice derivazione urinaria.

Ha il vantaggio di godere di tempi operatori brevi, bassa percentuale di complicanze, breve degenza ospedaliera post-operatoria e raro ricorso alla terapia intensiva.

Per questa serie di motivi risulta ideale in pazienti anziani, con scarsa aspettativa di vita e presenza di comorbidità tali da impedire il ricorso a tecniche più complesse e invasive.

L'ureterocutaneostomia può essere "terminale" con entrambi gli ureteri che vengo anastomizzati alla cute oppure si può eseguire una ureterocutaneostomia monolaterale "ad Y" con anastomosi termino-laterale dell'uretere controlaterale su quello portato alla cute.

6.2.2.2 Ureteroenterocutaneostomia

Consiste nell'interposizione tra gli ureteri e la cute di un segmento di intestino. In questo caso l'intestino ha solamente funzione di condotto, non fungendo da serbatoio.

Il razionale dell'utilizzo dell'intestino interposto fra ureteri e cute sta nel fatto che, visto il ridottissimo diametro degli ureteri, risulta estremamente frequente la comparsa di stenosi della stomia cutanea nell'ureterocutaneostomia.

Il segmento intestinale utilizzato è rappresentato di solito dall'ileo; si parla in questo caso di ureteroileocutaneostomia secondo Bricker.

È possibile anche l'utilizzo del colon a questo scopo (ureterocolocutaneostomia).

6.2.2.3 Neovescica ortotopica

Consiste nella creazione di un nuovo serbatoio urinario, dopo l'asportazione della vescica, mediante l'utilizzo di un segmento di intestino e nell'anastomosi di questo all'uretra al fine di garantire una minzione quanto più naturale possibile.

Il segmento intestinale più spesso utilizzato a tale scopo è solitamente l'ileo terminale, ma è possibile l'impegno anche di colon ascendente, compreso il cieco e colon sigmoideo.

Tra le complicanze **intraoperatorie**, le più comuni sono rappresentate da:

- Sanguinamenti abbondanti che possono richiedere il ricorso alle trasfusioni;
- Lesioni accidentali del nervo otturatorio, specialmente nel corso della linfoadenectomia;
- Lesioni accidentali dell'intestino, soprattutto nella fase di scollamento vescicale o di preparazione del segmento che verrà impiegato per la costituzione della derivazione.

Tra le principali complicanze **post-operatorie a breve termine** della neovescica ortotopica rientrano: [43]

- Ileo paralitico
- Vomito e nausea post-operatoria
- Infezioni urinarie e pielonefriti
- Deiscenza dell'anastomosi (sia tra neovescica e uretere, sia tra le pareti dell'intestino rimodellato sia della sutura enterica)
- Anemia
- Embolia polmonare
- Reflusso e ostruzione ureterale
- Rottura della neovescica
- Insufficienza renale

Tra quelle **post-operatorie a lungo termine**:

- Linfocele
- Formazione di calcoli
- Incontinenza
- Ritenzione per ostruzione ureterale (è la più frequente complicanza, risultando anche responsabile della perdita di funzionalità renale che si riscontra spesso in questi pazienti).
- Insufficienza renale progressiva (anche in assenza di ostruzione ureterale la perdita di funzionalità renale si può comunque verificare per il riassorbimento di sostanze presenti nelle urine ad opera del tratto gastroenterico utilizzato nel confezionamento della neovescica);
- Squilibri metabolici (anch'essi attribuibili al riassorbimento dei cataboliti presenti nelle urine da parte della mucosa gastrointestinale della derivazione; da sottolineare in ogni caso come in circa 1-2 anni si verifichi una metaplasia in senso uroteliale della mucosa della diversione che tende a ridurre il peso di questo fenomeno).

6.2.3 CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

La chemioterapia adiuvante dopo cistectomia radicale per i pazienti pT3/T4 e/o con LN positivi (N+) senza metastasi clinicamente rilevabili è ancora sotto studio e non utilizzata frequentemente.

L'indicazione si ha in pazienti in cui non sia stata eseguita una chemioterapia neoadiuvante.

Solitamente si ricorre all'utilizzo di una polichemioterapia a base di **cisplatino**.

6.2.4 RADIOTERAPIA POST-OPERATORIA

Tutt'oggi si dispone di limitatissimi dati circa l'utilità della radioterapia adiuvante dopo cistectomia radicale.

Lo sviluppo di tecniche di radioterapia sempre più mirate potrebbe in futuro estendere l'indicazione anche a questa patologia, venendo così eliminati o ridotti gli importanti effetti collaterali che le radiazioni comportano sui delicati tessuti pelvici.

7. FOLLOW-UP

La recidiva locale si sviluppa nei tessuti molli della sede chirurgica originale o nei linfonodi.

Più frequentemente le recidive si sviluppano nei primi 24 mesi con la massima incidenza nei primi 6-18 mesi; è però possibile la loro comparsa anche a distanza di 5 anni dalla cistectomia.

Ovviamente ci sono dei fattori che ne determinano una maggiore incidenza e tra questi rientrano lo stadio della malattia primitiva, il numero di linfonodi coinvolti, la presenza di margini positivi sul pezzo asportato e valutato dall'anatomopatologo, l'estensione della linfoadenectomia e l'eventuale chemioterapia neoadiuvante.

La prognosi è infausta dopo recidiva in sede pelvica: anche nel caso in cui si proceda al trattamento la sopravvivenza media si attesta sui 4-8 mesi dal momento della diagnosi.

Il trattamento risulta perciò più utile nel controllo dei sintomi piuttosto che nel modificare la prognosi. Esso si basa su una combinazione di chemioterapia, radioterapia e chirurgia.

Le metastasi a distanza si presentano nel 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per neoplasia vescicale muscolo invasiva e i fattori che ne determinano una maggiore incidenza sono gli stessi coinvolti nelle recidive locali: la malattia in stadio pT3 presenta comparsa di metastasi circa nel 30% dei casi, la pT4 fino al 60%, percentuali che si elevano ulteriormente in presenza di coinvolgimento linfonodale.

Come già riportato precedentemente le sedi più frequenti di metastatizzazione sono i polmoni, il fegato e le ossa e il 90% di queste metastasi si presentano entro 3 anni.

Anche in questo caso sembra promettente un trattamento multimodale basato su chemioterapia con platino, radioterapia e chirurgia con asportazione delle metastasi.

Per quanto concerne lo schema temporale dei controlli dopo cistectomia radicale, bisogna considerare il fatto che la maggioranza delle recidive compaiono nei primi anni dopo l'intervento e perciò è necessario uno stretto follow-up soprattutto in questo primo periodo.

Si eseguono proprio per questo, secondo le linee guida EAU:

- TC ogni sei mesi fino al terzo anno;
- Esami radiologici annuali a partire dal terzo anno

Necessario porre attenzione anche alle alte vie escretrici.

Non si è ancora stabilito un limite temporale per il follow-up: ogni caso dovrebbe essere valutato in maniera indipendente, in relazione all'aggressività della malattia, all'età del paziente e ad altre condizioni di morbidità.

Infatti pazienti con malattia localmente avanzata hanno un rischio elevato di recidiva fino a 20 anni.

Infine è indispensabile considerare che se sul piano oncologico l'intervento di cistectomia radicale è spesso risolutivo, ad esso si associano numerose complicanze sul piano funzionale, soprattutto in relazione alla specifica derivazione urinaria creata.

Nel 45% dei pazienti esse si riscontrano entro i primi 5 anni percentuale che sale al 54% se si prolunga l'osservazione fino a 15 anni. [44]

Ciò impone uno stretto follow-up anche relativamente a questo aspetto, al fine di garantire una dignitosa qualità di vita al paziente e di riconoscere eventuali complicanze precoci e tardive (già precedentemente elencate) che potrebbero ridurre l'aspettativa di vita dello stesso se misconosciute.

8. PARTE SPERIMENTALE

8.1 INTRODUZIONE

La cistectomia radicale a cielo aperto (ORC) rimane tuttora lo standard di riferimento per il trattamento del carcinoma vescicale (BCa) muscolo invasivo e per quello non invasivo di alto grado ricorrente. [45]

Tuttavia, nel corso dell'ultima decade, la cistectomia radicale robot-assistita (RARC) ha gradualmente acquisito popolarità come una possibile scelta terapeutica alternativa. [45]

Infatti, recenti evidenze in letteratura dimostrano che la RARC in confronto all'ORC consente minori perdite ematiche e una degenza post-operatoria più breve. [46]

Inoltre la RARC presenta un più basso tasso di complicanze post-operatorie di grado severo nei primi novanta giorni dall'intervento. [46]

Infine la RARC sembrerebbe fornire risultati oncologici sovrapponibili all'ORC, perlomeno nel breve e medio termine. [47] [48]

Tuttavia, nonostante ci sia un sempre crescente interesse nei confronti della RARC e numerose siano state le pubblicazioni su tale argomento negli anni recenti, non è possibile ancora trarre conclusioni definitive sui vantaggi e sulle eventuali limitazioni dell'approccio robotico rispetto alla tecnica a cielo aperto. [45-48]

Infatti, la maggior parte dei dati attualmente disponibili provengono da serie a singolo centro, con derivazione urinaria extracorporea (ECUD) e con periodi di follow-up limitato. [45]

Inoltre, come ricordato anche nelle linee guida della Società Europea di Urologia (EAU), non sono disponibili studi sulle complicanze e sui risultati funzionali a lungo termine della RARC eseguita con derivazioni urinarie totalmente intracorporee (ICUD). [45]

Lo scopo di questo studio è di valutare i risultati funzionali e le complicanze a lungo termine di una serie prospettica di pazienti sottoposti a RARC e ICUD con un follow-up in media di 30 mesi.

8.2 MATERIALI E METODI

8.2.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Tra agosto 2012 e giugno 2019, 221 pazienti consecutivi con carcinoma uroteliale della vescica di alto grado sono stati sottoposti a RARC e ICUD completa.

Tutti i dati sono stati inseriti in modo prospettico in un database approvato dal comitato etico istituzionale e sono poi stati analizzati retrospettivamente.

I criteri di inclusione sono stati carcinoma uroteliale della vescica muscolo-invasivo o di alto grado ricorrente refrattario all'immunoterapia intravesicale.

Gravi malattie cardiovascolari con una frazione di eiezione <36%, vasculopatie retiniche e la presenza di uno shunt ventriculoperitoneale sono state le uniche controindicazioni alla chirurgia robotica.

Sono stati inoltre esclusi dall'analisi i pazienti trattati senza fini curativi (cT4b, cistectomia palliativa o di salvataggio, malattia ricorrente dopo radioterapia).

Sono stati raccolti in maniera sistematica le caratteristiche demografiche dei pazienti alla baseline, i dati clinici, perioperatori, anatomopatologici, funzionali e le complicanze a breve e lungo termine.

8.2.2 TECNICA CHIRURGICA, ASSISTENZA PERIOPERATORIA E VALUTAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

Uno stringente approccio multidisciplinare è stato impiegato nei confronti di tutti i pazienti con BCa, il che ha portato ad un sostanziale incremento dell'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante.

Sono stati inoltre adottati sin dalla fine del 2012 i protocolli ERAS (Enhanced Recovery After Surgery). [49]

La RARC con derivazione urinaria totalmente intracorporea è stata eseguita con una tecnica chirurgica replicante i principi dell'approccio a cielo aperto ed è stata estensivamente descritta in precedenti lavori del nostro gruppo. [47]

8.2.3 SCHEDA DI FOLLOW-UP

Il follow-up è stato eseguito in accordo con le linee guida della Società Europea di Urologia. [45]

Per escludere una ricorrenza di malattia locale e a distanza, sono state eseguite una citologia urinaria e una TC torace/addome ogni sei mesi sino al terzo anno e poi in seguito annualmente.

Durante il follow-up, una cistoscopia e/o una PET/TAC possono essere state richieste a discrezione del curante.

Periodicamente, durante il follow-up, è stata infine registrata per ogni paziente una stima del tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) secondo la formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). [50]

8.2.4 COMPLICANZE

Tutte le complicanze e la loro data d'insorgenza sono state registrate, definite e graduate secondo la classificazione di Clavien fondata su 5 gradi e 11 domini adattati per l'intervento di cistectomia radicale. [51]

Il sistema di Clavien è, infatti, generalmente utilizzato per riportare le complicanze in un intervallo definito, di solito di novanta giorni, per le complicanze perioperatorie.

8.2.5 ANALISI STATISTICA

Le mediane con gli interquartili e le medie con le deviazioni standard sono state utilizzate per riportare le variabili continue, le frequenze e le proporzioni per le variabili categoriche.

Il metodo di Kaplan-Meier è stato utilizzato per tracciare una curva di sopravvivenza; i tassi di sopravvivenza sono stati calcolati a 1, 2 e 5 anni dopo l'intervento chirurgico.

Il livello di significatività è stato impostato su un valore $p < 0,05$. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il pacchetto statistico per Social Science SPSS v. 24.0 (IBM, Somers, NY, USA).

8.3 RISULTATI

Complessivamente, sono stati inclusi 210 pazienti consecutivi. La maggior parte sono stati pazienti di genere maschile (76%), con un'età media di 61 ± 8.7 anni e un BMI di 25.6 ± 3.7 kg/m². Una chemioterapia neoadiuvante è stata eseguita nel 26% dei casi e la media di linfonodi (LN) rimossi per intervento è stata di 30 ± 12 . La derivazione urinaria più utilizzata è stata la neovescica ileale padovana (VIP) nell' 80% dei casi, mentre i restanti pazienti sono stati sottoposti ad una Bricker (20%). Al baseline un 16% dei pazienti manifestava un'insufficienza renale di 3° grado o superiore (CKD $\geq$ 3), mentre il valore medio preoperatorio di eGFR nella popolazione in esame si attestava su 82 ml/min (Tabella 4).

ETÀ, anni	61 $\pm$ 8,68
GENERE, maschio/femmina	160 (76%) / 50 (24%)
BMI (kg/m²)	25.6 $\pm$ 3.7
DIABETE	25/210 (12%)
IPERTENSIONE	77/210 (37%)
INFARTO	24/210 (11%)
IDRONEFROSI	33/210 (18%)
eGFR PREOPERATORIA	82 $\pm$ 24
Cr PREOPERATORIA	1,03 $\pm$ 0,4
CKD$\geq$3 PREOPERATORIA	33/210 (16%)
DIVERSIONE:	
Bricker	43/210 (20%)
VIP	167/210 (80%)

AMERICAN SOCIETY	
ANESTHESIOLOGY (ASA) Score:	
1	27/210 (12%)
2	147/210 (68%)
3	36/210 (20%)
4	0/210 (0%)
INDICAZIONI CHIRURGICHE:	
Progressione NMIBC	120/210 (57%)
Iniziale MIBC	90/210 (43%)
CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE	54/210 (26%)
STADIO pTNM	
≥T3a	59/210 (21%)
pN+	52/210 (25%)
NUMERO DI LINFONODI	30 ± 12
ASPORTATI	
MARGINI POSITIVI	19/210 (9%)
TEMPO OPERATORIO, minuti	315 ± 71,2
PRE-EMOGLOBINA (gr/dl)	11.6 ± 1.8
24h POST- EMOGLOBINA (gr/dl)	10.3 ± 1.3
RICANALIZZAZIONE INTESTINALE	4.4 ± 1.9
POSTOPERATORIA, giorni	
DEGENZA OSPEDALIERA, giorni	12,6 ± 10

Tabella 4 Caratteristiche della popolazione dello studio al baseline²

I pazienti sottoposti a Bricker rispetto a quelli che hanno ricevuto una VIP erano in media più anziani (64,7±9,6 vs 60,6±8,2 anni), con maggiori comorbidità, con una peggiore

²I dati sono riportati come valore medio ± DS e n (%) rispettivamente per variabili continue e categoriche.
MIBC: muscle invasive bladder cancer; NMIBC: non MIBC

funzionalità renale (CKD ≥ 3 nel 24% vs 14% dei casi) e uno stato più avanzato di malattia (stadio di malattia $\geq pT3a$ nel 36% vs 26% dei casi) (Tabella 5).

	BRICKER	VIP	p
NUMERO	43	167	
ETÀ, anni	64,7 $\pm$ 9,6	60,6 $\pm$ 8,2	0,002
SESSO, maschi/femmine	72%/28%	75%/25%	0,700
BMI (kg/m²)	26 $\pm$ 3	26 $\pm$ 4	0,465
GFR	79,9 $\pm$ 27	83,6 $\pm$ 27	0,317
DIABETE	7/43 (16%)	18/167 (11%)	0,001
IPERTENSIONE	17/43 (40%)	60/167 (36%)	0,730
INFARTO	7/43 (16%)	17/167 (10%)	0,001
IDRONEFROSI	8/43 (18%)	25/167 (15%)	0,001

AMERICAN SOCIETY

ANESTHESIOLOGY

(ASA) SCORE:

1	5/43 (12%)	22/167 (13%)	0,456	
2	29/43 (68%)	118/167 (71%)		
3	9/43 (20%)	27/167 (16%)		
4	0/43 (0%)	0/167 (0%)		
CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE		14/43 (34%)	40/167 (24%)	0,001
STADIO pTNM				
≥T3a		16/43 (37%)	43/167 (26%)	0,001
pN+		22/43 (50%)	30/167 (18%)	0,001
TEMPO OPERATORIO, minuti		299 ± 70	320 ± 71	0,137
PRE-EMOGLOBINA		14,5 ±2,3	13,9±1,9	0,191

(gr/dl)			
24h POST-EMOGLOBINA (gr/dl)	11,1 ± 3,5	10,5 ± 2,5	0,576
RICANALIZZAZIONE INTESTINALE POSTOPERATORIA, gg	4,4 ± 1,9	4,7 ± 2,1	0,234
DEGENZA OSPEDALIERA, giorni	10,6 ± 3	13,1 ± 12	0,873
MARGINI POSITIVI	9/43 (21%)	10/167 (6%)	0,001
eGFR PREOPERATORIA	79,9 ± 23	82,9 ± 24	0,002
CKD _{≥3} PREOPERATORIA	10/43 (24%)	23/167 (14%)	0,001

Tabella 5 Caratteristiche della popolazione dello studio al baseline distinta per il tipo di derivazione urinaria eseguita³

In media a 5 anni la sopravvivenza libera da recidiva (RFS), la probabilità di sopravvivenza cancro-specifica (CSS) e la probabilità di sopravvivenza globale (OS) sono state rispettivamente del 57±5%, 59±5% e 57±5% (Figure 13-15).

³I dati sono riportati come valore medio ± DS e n (%) rispettivamente per variabili continue e categoriche.
MIBC: muscle invasive bladder cancer; NMIBC: non MIBC

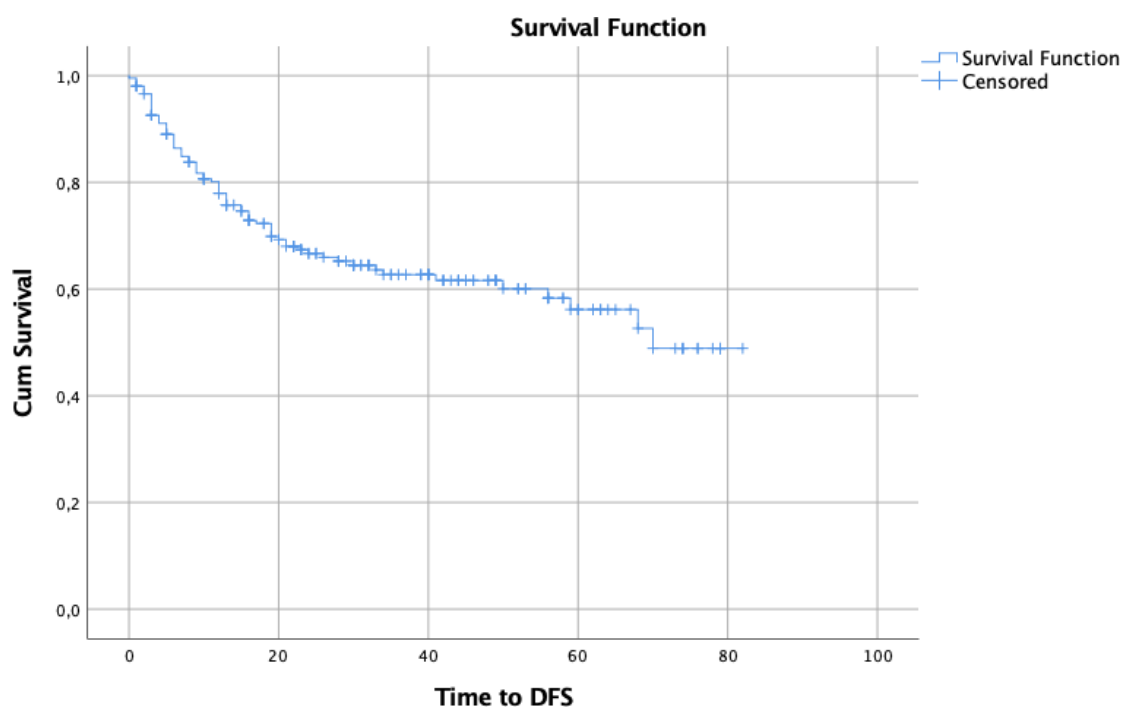


Figura 13 Analisi di Kaplan- Meier per la sopravvivenza libera di malattia in pazienti sottoposti a RARC più ICUD

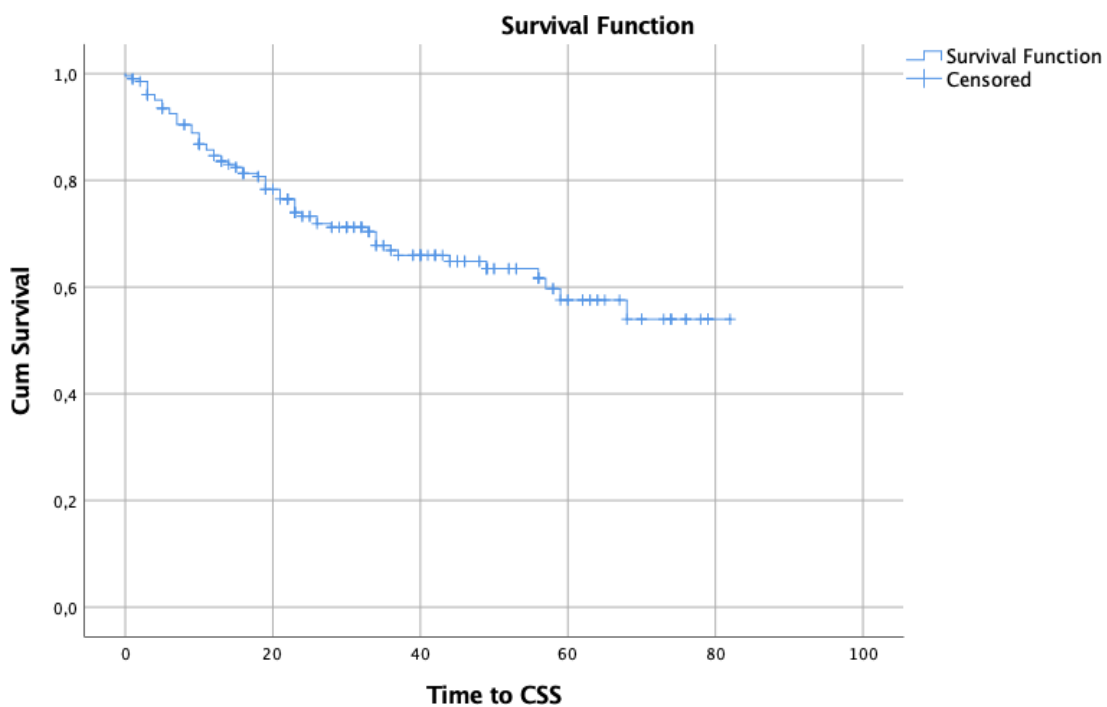


Figura 14 Analisi di Kaplan- Meier per la sopravvivenza cancro specifica in pazienti sottoposti a RARC più ICUD

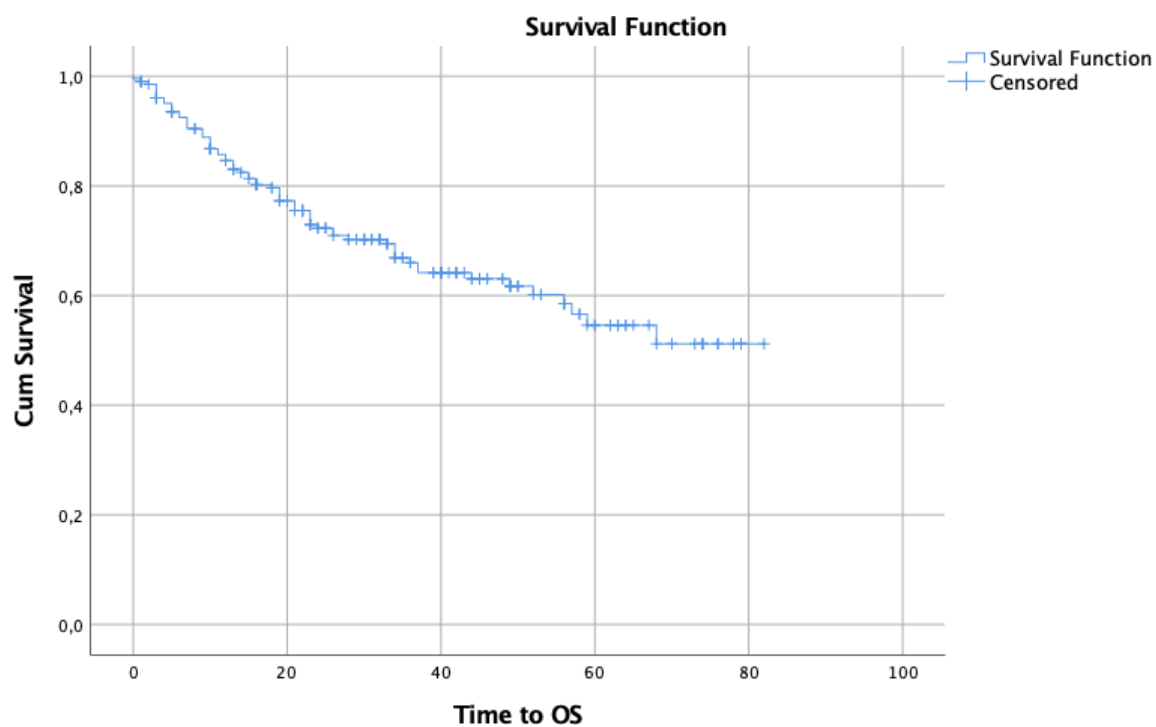


Figura 15 Analisi di Kaplan- Meier per la sopravvivenza complessiva in pazienti sottoposti a RARC più ICUD

In media il follow-up è stato di 30 ± 22 mesi, con oltre 80 pazienti che hanno raggiunto almeno i 2 anni di follow-up (Figura 16).

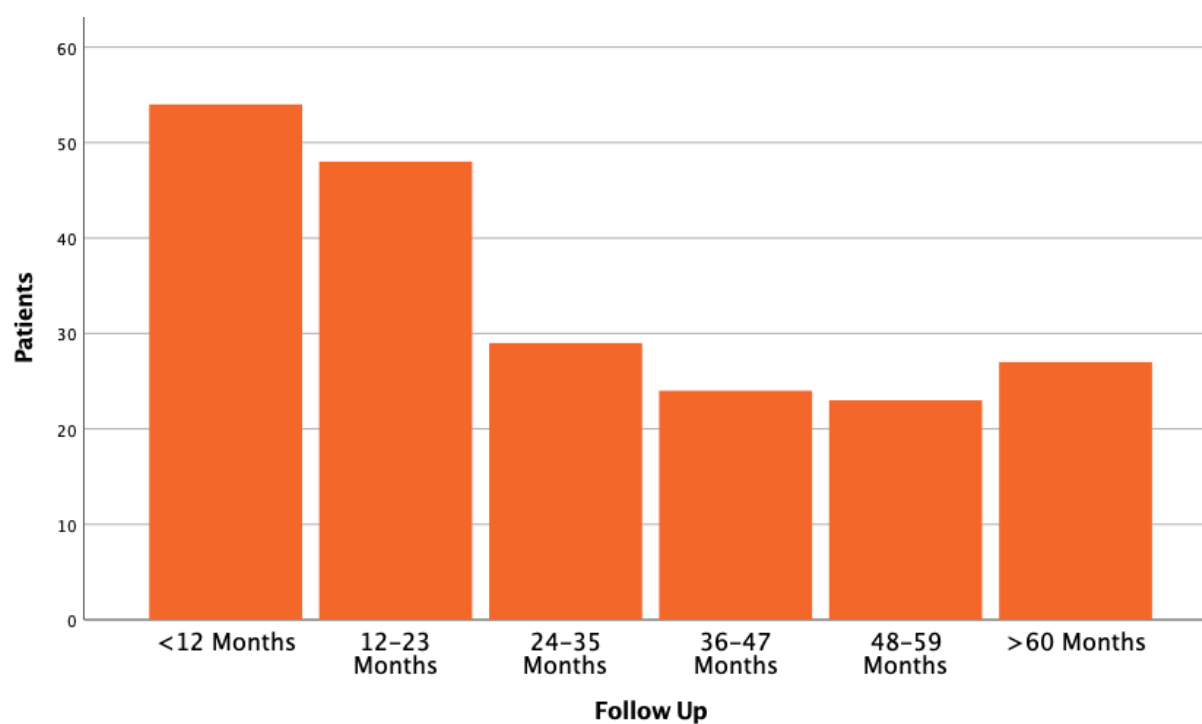


Figura 16 Popolazione dello studio e rispettiva durata del follow-up

8.3.1 COMPLICANZE

8.3.1.1 Sicurezza delle alte vie urinarie

Durante i 30 mesi di follow-up circa il 4% dei pazienti ha manifestato una **stenosi dell'anastomosi uretero-ileale**, senza differenze statisticamente significative tra le due derivazioni (3% vs 5% per Bricker e VIP, rispettivamente).

Nonostante il basso tasso di stenosi è stato comunque osservato un significativo **declino dell'eGFR**, in maniera statisticamente più rilevante per i pazienti sottoposti a Bricker.

Consensualmente è aumentata notevolmente la percentuale di pazienti con una **CKD $\geq$ 3** (CKD $\geq$ 3 nel 44% e nel 58% dei pazienti sottoposti a VIP e Bricker, rispettivamente).

(Tabella 6).

COMPLICANZE	TOTALI (210 pts)	BRICKER (43 pts)	VIP (167 pts)	p
Linfocele	19 (9%)	7 (16%)	12 (7%)	0,113
Laparocele	42 (20%)	7 (16%)	35 (21%)	0,640
Calcolosi	17 (8%)	0 (0%)	17 (10%)	0,047
Stenosi dell'anastomosi	9 (4%)	1 (3%)	8 (5%)	0,658
UTI	78 (37%)	15 (34%)	63 (38%)	0,312
Eventi cardiovascolari	2 (1%)	0 (0%)	2 (1%)	0,956
Acidosi metabolica	3 (1%)	1 (2%)	2 (1%)	0,435
Occlusione intestinale	4 (2%)	2 (4%)	2 (1%)	0,435
Riduzione della eGFR del 10%	149 (71%)	37(87%)	112 (67%)	0,001
Riduzione della eGFR del 20%	109 (52%)	34 (79%)	75 (45%)	0,001
CKD $\geq$3a	98 (47%)	25 (58%)	73 (44%)	0,001

Tabella 6 Elenco delle complicanze insorte nella popolazione con relative percentuali

8.3.1.2 Calcolosi e Complicanze infettive

Tra i pazienti sottoposti a Bricker nessuno ha sviluppato una **calcolosi delle vie urinarie** contro l'8% dei pazienti sottoposti a VIP.

La distribuzione dell' evento è stata piuttosto omogenea nel corso degli anni (Tabelle 6, 7).

COMPLICANZE	<12 MESI	12-24 MESI	>24 MESI
Linfocele	13	4	2
Laparocele	28	8	6
Calcolosi	5	4	8
Stenosi	5	2	2
UTI	60	7	11
Eventi cardiovascolari	2	0	0
Acidosi metabolica	3	0	0
Occlusione intestinale	4	0	0

Tabella 7 Distribuzione nel tempo delle complicanze

Un'infezione delle vie urinarie sintomatica è stata registrata in circa il 37% dei casi durante il follow-up, senza differenze statisticamente significative tra le due derivazioni.

La maggior parte degli episodi è stata registrata nel primo anno di follow-up (Tabelle 6, 7).

8.3.1.3 Laparocele e complicanze gastrointestinali

L'occlusione intestinale è stata un evento piuttosto raro (2%), verificatosi esclusivamente durante il primo anno di follow-up (Tabelle 6, 7).

In circa il 20% dei casi è stato osservato un laparocele, senza differenze statisticamente significative tra le due derivazioni (Tabelle 6, 7).

8.3.1.4 Eventi sistemici

L'acidosi metabolica e gli eventi cardiovascolari acuti sono stati molto rari (circa 1%) ed osservati esclusivamente durante il primo anno di follow-up (Tabelle 6, 7).

In quasi il 10% dei pazienti è stato riportato un linfocele, occorso principalmente durante i primi 12 mesi dall'intervento (Tabelle 6, 7).

8.3.1.5 Funzionalità urinaria nella VIP

Tra i 167 pazienti sottoposti a VIP circa l'85% ha raggiunto la continenza urinaria diurna, mentre il tasso di continenza urinaria notturna si è attestato intorno al 50%.

In entrambi i casi, i pazienti di sesso maschile hanno raggiunto percentuali più alte rispetto al genere femminile (Tabella 8).

	<i>CONTINENZA URINARIA</i>		<i>CATETERISMO AD INTERMITTENZA</i>
	Diurna	Notturna	
<i>TOTALE</i>	142/167 (85%)	85/167 (51%)	16/167 (10%)
<i>UOMINI</i>	111/125 (89%)	66/125 (53%)	7/125 (6%)
<i>DONNE</i>	31/42 (73%)	19/42 (45%)	9/42 (21%)

Tabella 8 Funzionalità delle vie urinarie in pazienti sottoposti a RARC più neovescica

In media nella popolazione in esame l'utilizzo di presidi anti-incontinenza urinaria è stato di 1.8 PADS/die.

Inoltre circa il 20% delle donne sottoposte a VIP ha fatto ricorso agli autocateterismi (in media 2.8 volte al giorno) contro il 6% degli uomini (in media 1.5 volte al giorno) (Tabella 8).

8.4 DISCUSSIONE

Sono ormai passati 16 anni da quando Menon et al. hanno descritto per la prima volta l'intervento di RARC ma è soprattutto nell'ultima decade che questo approccio si è maggiormente diffuso in tutto il mondo. [52]

Di pari passo sono anche aumentate le pubblicazioni su quest'argomento.

In particolare numerose evidenze hanno dimostrato un'equivalenza tra RARC e ORC in termini di risultati oncologici non solo nel breve ma anche nel medio-lungo termine (5 anni di follow-up). [45-48] [53]

È stato inoltre dimostrato che la RARC è una procedura sicura, con un tasso di complicanze nei primi 30 e 90 giorni uguale se non minore alla ORC, indipendentemente dal fatto di eseguire una derivazione urinaria totalmente intracorporea o extra. [54]

Sinora sono invece mancati del tutto in letteratura dati sui risultati funzionali a lungo termine e sulle complicanze tardive della RARC. [45] [55]

Il motivo è probabilmente duplice: in primis, in molti centri la RARC si esegue da poco tempo e con bassi volumi per cui non si è ancora raggiunta una numerosità campionaria con adeguato follow-up per tentare di fornire una risposta a questa domanda; inoltre esiste probabilmente un'intrinseca difficoltà a raccogliere in maniera sistematica le complicanze tardive, tant'è che anche per la ORC non sono molti in letteratura i dati su questo argomento.

Il sistema Clavien si è, infatti, rivelato uno strumento molto utile e pratico per classificare e graduare le complicanze perioperatorie in un breve intervallo ben definito di 30 o 90 giorni dopo l'intervento. [51] [56]

Purtroppo però, questo sistema è meno adatto per riportare le complicanze tardive.

Questo perché alcune complicanze possono svilupparsi, come dimostrato anche dai nostri risultati (Tabella 4), in maniera tempo dipendente.

È dunque importante tenere a mente questo concetto perché altrimenti le complicanze precoci finiscono per essere sovra rappresentate mentre quelle tardive potrebbero essere sottorappresentate.

Al meglio delle nostre conoscenze questo è il primo studio a riportare i risultati funzionali a medio termine e le complicanze tardive (in media circa 30 mesi di follow-up) in una serie consecutiva di pazienti sottoposti a RARC con ICUD.

I risultati appaiono in gran parte in linea o talora migliorativi rispetto alla precedente letteratura maturata in open su questo argomento.

Osservando ad esempio la Kaplan-Maier del lavoro di Hautmann et al. a 30 mesi il tasso di stenosi dell'anastomosi uretero-ileale in pazienti sottoposti a neovescica oscillava tra il 5 e il 15% a seconda della tecnica anastomotica adottata. [57]

Analogamente nella serie di Studer, relativa a oltre 400 pazienti sottoposti a ORC con Bricker con un follow-up di quasi 100 mesi, la percentuale di stenosi dell'anastomosi si attestava intorno al 14%. [58]

Nella nostra casistica il tasso di stenosi, adottando la tecnica dello split nipple, è stata del 5% per le VIP e del 3% per le Bricker.

La funzionalità renale valutata come eGFR tende inoltre a diminuire in maniera significativa nel tempo sia nel gruppo di pazienti sottoposti a VIP che in quelli con una Bricker.

Nella nostra esperienza è stato, infatti, osservato un declino dell'eGFR del 10% in circa il 70% dei pazienti e del 20% in quasi il 50% della coorte.

Analogamente Gershman et al. in una serie open di oltre 1300 pazienti ha osservato a 5 anni un declino dell'eGFR del 10% in circa il 73% dei casi e del 20% nel 61% dei pazienti. [59]

Il tasso di infezioni delle vie urinarie (IVU) in pazienti sottoposti a cistectomia è molto variabile a seconda del parametro utilizzato per definirle.

Nella serie di Studer che includeva solo le IVU che hanno richiesto un ricovero ospedaliero la percentuale si attestava sul 23%. [58]

Il gruppo di Hautmann che ha invece riportato le IVU associate a febbre ha riscontrato un 5% di eventi. [57]

Nell'esperienza di Wood invece è stato riscontrato rispettivamente un 78% di batteriuria asintomatica e un 8% di urosepsi in pazienti sottoposti a ORC e neovescica. [60]

Nella nostra coorte è stato registrato un 37% di IVU sintomatiche e come nelle serie open, molti eventi si sono verificati precocemente in corso di follow-up.

Nessun episodio di calcolosi del condotto è stato registrato nei pazienti sottoposti a Bricker nel nostro studio.

Analogamente il gruppo di Studer non aveva riportato alcun episodio nei primi due anni di follow-up, ma la percentuale saliva al 20% dopo 5 anni dall'intervento. [58]

In accordo con questo trend temporale nei nostri pazienti sottoposti a VIP è stato riscontrato un 10% di calcolosi del reservoir con uno più spiccato aumento di casi a partire dal terzo anno di follow-up.

I casi di occlusione intestinale dopo intervento di ORC si attestano in letteratura tra lo 0.8 e 11%. [57] [61] [62]

Nella nostra serie si è registrata una percentuale molto bassa intorno al 2%, probabilmente giustificata dal fatto che una ricostruzione totalmente intracorporea, mobilizzando in maniera limitata le anse intestinali, possa ridurre al massimo il rischio occlusivo.

In linea con la letteratura maturata in serie open i casi di acidosi metabolica severa si sono attestati intorno all'1% e soprattutto concentrati nel primo anno di follow-up. [57] [58] [61] [62]

Infine anche i dati concernenti il recupero della funzionalità urinaria nei pazienti del nostro studio sottoposti a VIP sono sovrapponibili a quelli delle serie open (Tabella 8). [57] [61]

Hautmann et al. hanno infatti riportato un tasso di continenza diurna del 92%, di continenza notturna tra il 66 e il 93% e circa il 10% dei pazienti è andato incontro ad una ipercontinenza urinaria con necessità di autocateterismi. [57]

Alla luce di questi risultati e dei confronti con le serie open, il nostro studio ha il merito per la prima volta di dimostrare che la RARC con ICUD può raggiungere sufficienti standard qualitativi anche in termini di complicanze tardive e risultati funzionali nel medio termine.

Bisogna tuttavia riconoscere alcuni limiti nel nostro studio.

In primis il follow-up medio di 30 mesi seppur di una certa estensione temporale può non essere sufficiente ad intercettare tutte le complicanze tardive, visto che, come descritto in letteratura, alcune complicanze sono tempo dipendente e tendono a manifestarsi anche a distanza di molto tempo dall'intervento. [57] [58]

Pertanto sarà obiettivo del nostro gruppo di lavoro quello di continuare la raccolta sistematica degli eventi per valutare eventuali scostamenti significativi da questi risultati preliminari.

Inoltre questi dati sono stati raccolti in un centro terziario, ad alto volume chirurgico, con una grande esperienza chirurgica sia open che robotica, con la filosofia di proporre una neovesica ortotopica in tutti i casi in cui non esiste un'assoluta controindicazione.

Pertanto questi risultati potrebbero differire e non essere applicabili in centri a basso volume chirurgico, con minore esperienza robotica e con altri criteri di selezione dei pazienti da candidare a RARC con ICUD.

8.5 CONCLUSIONI

Questo è il primo grande studio a singolo centro a riportare i risultati funzionali e le complicanze a medio termine in un gruppo di pazienti sottoposti a RARC con ICUD.

Questi dati appaiono incoraggianti e in linea con i dati registrati in serie storiche di ORC.

La recente letteratura ha già inoltre dimostrato la non inferiorità della RARC in termini di risultati oncologici e perioperatori.

Pertanto questo studio è un ulteriore tassello nel supportare la RARC come un'opzione chirurgica sicura ed efficace per il trattamento del BCa in centri terziari di riferimento.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 2013. 49: 1374.
- [2] Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. 1998.
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11–30.
- [4] Wang Z, Lu T, Du L, et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder: a clinical pathological study and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012a;5(6):601–8.
- [5] I Numeri del cancro in Italia, AIOM 2018
- [6] Medica Aido. I numeri del cancro in Italia 2016
- [7] Kiemeny LA. Hereditary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:110–5.
- [8] Garcia-Closas M, Malats N, Silverman D, et al. NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results from the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses. *Lancet* 2005;366 (9486):649–59.
- [9] Freedman, N.D., et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*, 2011. 306: 737.

- [10] Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, 2004. 83: 1.
- [11] Brennan, P., et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 2000. 86: 289.
- [12] Harling, M., et al. Bladder cancer among hairdressers: a meta-analysis. *Occup Environ Med*, 2010. 67: 351.
- [13] Weistenhofer, W., et al. N-acetyltransferase-2 and medical history in bladder cancer cases with a suspected occupational disease (BK 1301) in Germany. *J Toxicol Environ Health A*, 2008. 71: 906.
- [14] Chrouser, K., et al. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol*, 2005. 174: 107.
- [15] Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer* 2000; 88(2):398–406.
- [16] Zamora-Ros, R., et al. Flavonoid and lignan intake in relation to bladder cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Cancer*, 2014.
- [17] Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2008;218:89–92.
- [18] WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th ed. 2016, Lyon, France

- [19] Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, et al. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. *J Urol* 2000;163(2):524–7.
- [20] De Dominicis C. *Urologia clinica illustrata*. II ed.: ppg Edizioni Scientifiche; 2012.
- [21] Fossa, S.D., et al. Clinical significance of the “palpable mass” in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy. *Br J Urol*, 1991. 67: 54.
- [22] Lokeshwar, V.B., et al. Bladder tumor markers beyond cytology: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology*, 2005. 66: 35.
- [23] Denziger S, Burger M, Walter B, Knuechel R, Roessler W, Wieland WF, Filbeck T. Clinically relevant risk of reduction in risk of recurrence of superficial bladder cancer using 5-aminolevulinic acid–induced fluorescence diagnosis: 8-years results of prospective randomized study. *Urology* 2007;69(4):675-679
- [24] Zheng C, Lv Y, Zhong Q, Wang R, Jiang Q. Narrow band imaging diagnosis of bladder cancer: systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2012;110:E680–7.
- [25] Kundra, V., et al. Imaging in oncology from the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. Imaging in the diagnosis, staging, and follow-up of cancer of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol*, 2003. 180: 1045.
- [26] Barentsz, J.O., et al. MR imaging of the male pelvis. *Eur Radiol*, 1999. 9: 1722
- [27] Schmidt, G.P., et al. Whole-body MR imaging of bone marrow. *Eur J Radiol*, 2005. 55: 33.

- [28] Mungan, M.U., et al. Risk factors for mucosal prostatic urethral involvement in superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 2005. 48: 760.
- [29] Bruins, H.M., et al. Incidental prostate cancer in patients with bladder urothelial carcinoma: comprehensive analysis of 1,476 radical cystoprostatectomy specimens. *J Urol*, 2013. 190: 1704.
- [30] Diagnosis and management of intradiverticular bladder tumours. *Nat Rev Urol* 2015 11, 383-90.
- [31] Dalbagni, G., et al. Clinical outcome in a contemporary series of restaged patients with clinical T1 bladder cancer. *Eur Urol*, 2009. 56: 903.
- [32] Lazica DA, Roth S, Brandt AS, et al. Second transurethral resection after Ta high-grade bladder tumor: a 4.5-year period at a single university center. *Urol Int*. 2014;92(2):131-5.
- [33] Ramírez-Backhaus M, Domínguez-Escrig J, Collado A, et al. Restaging transurethral resection of bladder tumor for high-risk stage Ta and T1 bladder cancer. *Curr Urol Rep*. 2012 Apr;13(2):109-14.
- [34] Hernández V, Llorente C, de la Peña E, et al Long-term oncological outcomes of an active surveillance program in recurrent low grade Ta bladder cancer. *I. Urol Oncol*. 2016 Apr;34(4):165
- [35] Decaestecker K, Lumen N, Ringoir A, Oosterlinck W. Ablative Intravesical Chemotherapy for Small Recurrent Non- Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Prospective Study. *Urol Int*. 2016;96(1):14-9.

[36] Takenaka A, Yamada Y, Miyake H, et al. Clinical outcomes of bacillus Calmette-Guérin instillation therapy for carcinoma in situ of urinary bladder. *Int J Urol* 2008 Apr;15(4):309-13.

[37] Miller DC, Taub DA, Dunn RL, Montie JE, Wei JT. The impact of comorbid disease on cancer control and survival following radical cystectomy. *J Urol* 2003;169(1):105-109

[38] Koppie, T.M., et al. Standardization of pelvic lymphadenectomy performed at radical cystectomy: can we establish a minimum number of lymph nodes that should be removed? *Cancer*, 2006. 107: 2368.

[39] Jensen, J.B., et al. Extended versus limited lymph node dissection in radical cystectomy: impact on recurrence pattern and survival. *Int J Urol*, 2012. 19: 39.

[40] Mertens, L.S., et al. Prostate sparing cystectomy for bladder cancer: 20-year single center experience. *J Urol*, 2014. 191: 1250.

[41] Wilson, T.G., et al. Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol*, 2015. 67: 363.

[42] Ishii H, Rai BP, Stolzenburg JU, et al Robotic or open radical cystectomy, which is safer? A systematic review and meta- analysis of comparative studies. *J Endourol*. 2014;28:1215-23.

[43] Shabsigh, A., et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*, 2009. 55: 164.

- [44] Soukup, V., et al. Follow-up after surgical treatment of bladder cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*, 2012. 62: 290.
- [45] Alfred Witjes J, et al. *Eur Urol*. 2017 Mar Epub 2016 Jun 30 Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer.
- [46] Novara G. et al. *Eur Urol*. 2015 Mar; Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy.
- [47] Simone G et al. 2018 Jun *Eur urol*.; Robotic Intracorporeal Padua Ileal Bladder: Surgical Technique, Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes
- [48] Brasseti A et al. *World J Urol*. 2019 Jun; Longterm oncologic outcomes of robot-assisted radicalcystectomy (RARC) with totally intracorporeal urinary diversion(ICUD): a multi-center study.
- [49] Karl A et al., *J Urol*. 2014 Feb; A new concept for early recovery after surgery for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer: results of a prospective randomized study.
- [50] Levey AS et al. *Ann Intern Med*. 2009 May; A new equation to estimate glomerular filtration rate.
- [51] Shabsigh A et al. *Eur Urol*. 2009 Jan; Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology.
- [52] Menon M et al.*BJU Int*. 2003 Aug; Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion.

- [53] Yuh B et al. Eur Urol. 2015 Mar; Systematic review and cumulative analysis of oncologic and functional outcomes after robot-assisted radical cystectomy.
- [54] Novara G et al. Eur Urol. 2015 Mar; Systematic review and cumulative analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical cystectomy.
- [55] Wilson TG et al. Eur Urol. 2015 Mar; Best practices in robot-assisted radical cystectomy and urinary reconstruction: recommendations of the Pasadena Consensus Panel.
- [56] De Nunzio C et al. Eur J Surg Oncol. 2013 Jul; Analysis of radical cystectomy and urinary diversion complications with the Clavien classification system in an Italian real life cohort.
- [57] Hautmann RE et al. JUrol. 2011 Jun; 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications.
- [58] Madersbacher et al. The journal of urology 2003; long-term outcome of ileal conduit diversion
- [59] Gershman B et al. Int J Urol. 2015 Jul; Comparative impact of continent and incontinent urinary diversion on long-term renal function after radical cystectomy in patients with preoperative chronic kidney disease 2 and chronic kidney disease 3a.
- [60] Wood DP Jr J Urol. 2003 Jun; Incidence and significance of positive urine cultures in patients with an orthotopic neobladder.
- [61] Gburek BM et al. J Urol. 1998 Sep Comparison of studer ileal neobladder and ileal conduit urinary diversion with respect to perioperative outcome and late complications.

[62] Abol-Enein HJ Urol. 2001 May Functional results of orthotopic ileal neobladder with serous-lined extramural ureteral reimplantation: experience with 450 patients.