



SAPIENZA  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Dottorato di Ricerca in  
Tecnologie Avanzate in Chirurgia**

35° ciclo, AA 2019-2020

TESI

*The role of robotic cystectomy  
in the salvage and palliative setting  
as new standard of care*

Relatore:  
Prof. C. Leonardo

Masterizzando:  
Dr. Aldo Brassetti

*L'uomo non ha limiti  
e quando se ne renderà conto,  
sarà libero  
anche qui in questo mondo.*

(Giordano Bruno)

## **Indice**

*Abstract* pg. 4

### *Manuscript*

1. Introduzione pg. 5

2. Materiali e metodi pg. 7

3. Risultati pg. 9

4. Discussione pg. 10

5. Conclusioni pg. 14

6. Bibliografia pg. 15

7. Figure e Tabelle pg. 19

**Objective:** To compare surgical and survival outcomes of robot-assisted (RARC) vs open (ORC) radical cystectomy with cutaneous ureterostomy (CU) for the treatment of frail patients with limited life expectancy diagnosed with bladder cancer (BC).

**Methods:** Our prospectively maintained database was searched for cystectomy cases with CU, from June 2016 onwards. The study population was split into two groups, according to surgical approach. Baseline characteristics and surgical outcomes were compared: Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used for categorical variables, the  $\chi^2$ -test for continuous ones. Logistic regression analyses (LRA) identified predictors of major bleeding events (MBE) (which either caused a hemoglobin loss  $\geq$  3.5 g/dl or required blood transfusion) and re-operation within 30 days from surgery. Kaplan-Meier (KM) method estimated the impact of the robotic approach on overall survival (OS) and Cox regression analysis (CRA) assessed its predictors.

**Results:** overall, 145 patients were included: 30% (n=43) underwent RARC. Baseline characteristics and tumor stages distribution were comparable in the two groups but those receiving a robot-assisted approach showed significantly reduced times to flatus, bowel and hospital discharge (all  $p < 0.001$ ). Although operation time was longer in this cohort, MBE (60% vs 89%) and postoperative severe complications (0 vs 8%) (both  $p < 0.001$ ) were less frequent, compared to ORC.

At LRA, RARC independently predicted MBE (OR: 0.26; 95%CI 0.09-0.72;  $p=0.02$ ) but not the need for reintervention. At KM analysis, the minimally-invasive approach was associated with a significant advantage in terms of OS (LogRank = 0.03) and this result was confirmed at CRA (HR: 0.39; 95%CI 0.14-0.94;  $p=0.04$ ).

**Conclusions:** RARC with CU may represent the novel *standard of care* to treat highly comorbid patients with advanced BC as, compared to ORC, it provides significant advantages in terms of transfusion rate and severe post-operative complications while ensuring a prompt recovery and discharge.

## Introduzione

Il carcinoma vescicale (*bladder cancer*, BCa) è la settima neoplasia più frequente al mondo, nei due sessi[1]. Tra i maschi rappresenta il quarto tumore più comune (61700 nuovi casi/anno, 6% di tutti i tumori) e la ottava causa di morte per neoplasia (12120 decessi/anno, 4% di tutti i decessi cancro-correlati). Nella donna, incidenza e mortalità sono marcatamente inferiori (19480 nuovi casi/anno, 4980 decessi/anno)[2].

Alla diagnosi, il 74% dei tumori è non-muscolo invasivo ed il 47% è d'alto grado[3]; l'invasione del detrusore si osserva approssimativamente nel 26% dei casi e metastasi regionali o a distanza si apprezzano in 1 caso su 4. L'80% dei pazienti con malattia localmente avanzata e/o metastatica presenta anamnesi personale muta per BCa[4]. Stante la scarsa sopravvivenza a lungo termine e la elevata mortalità cancro-specifica (CSM), la prevalenza di tali casi è inferiore rispetto a quella dei non-muscolo-invasivi[5]. L'età media alla diagnosi è di 73 anni[6]. Negli uomini, l'incidenza per età aumenta repentinamente da un 1/100.000 all'anno in pazienti infra quarantacinquenni, fino a 25/100.000 all'anno in quelli di età compresa tra 45 e 64 anni, per poi crescere ad un tasso più ridotto nelle decadi successive[1].

La cistectomia radicale (*radical cystectomy*, RC) a cielo aperto (*open*, ORC) è considerata la strategia terapeutica di scelta nei pazienti con malattia muscolo-invasiva (*muscle-invasive bladder cancer*, MIBC) non metastatica (cT2-4aN0M0)[7]. La somministrazione di una chemioterapia neoadiuvante (*neoadjuvant chemotherapy*, NAC) dovrebbe essere presa in considerazione nei soggetti candidati a chirurgia, potendo conferire un vantaggio di sopravvivenza a 5 anni del 5-7%[8,9]. Il 10-15% degli individui con BCa risulta metastatico già alla diagnosi[10]: in questi casi è raccomandato un trattamento sistemico a base di cisplatino[11]. La RC risulta anche indicata in pazienti sintomatici affetti da una malattia non-organo-confinata, con finalità palliative [EAU guidelines]. Tale intervento è notoriamente associato ad una non trascurabile morbidità,

specialmente in soggetti anziani e fragili. L'incidenza di complicanze post-operatorie si attesta tra il 30% ed il 60%, mentre la mortalità a 30 giorni può raggiungere il 5% [12], ed è strettamente correlata con l'età e le condizioni generali del paziente[13].

Nel tentativo di limitare i rischi associati alla cistectomia, Badajoz e colleghi proposero già nei primi anni '90 l'adozione di un approccio laparoscopico[14]: tuttavia la diffusione di questa metodica ha incontrato numerose resistenze in ragione della sua complessità. Tali limitazioni sono state superate con l'introduzione della chirurgia robotica[15] che, dal 2003, trova largo impiego nel trattamento dei BC. Recenti studi clinici randomizzati (*randomized control trial*, RCT) ne hanno documentato la superiorità rispetto al *cielo aperto* per quanto concerne i sanguinamenti perioperatori, e la non-inferiorità relativamente alle complicanze post-operatorie e all'efficacia oncologica[16–20]. La generalizzabilità di tali risultati, tuttavia, è limitata dal mancato arruolamento di pazienti con malattia non-organo confinata (*non-organ-confined disease*, NOCD) candidati a chirurgia di palliazione.

Al giorno d'oggi, l'aspettativa di vita sta aumentando in tutti i Paesi Occidentali ed è stato osservato che il 5.4% della popolazione europea (più di 27 milioni di abitanti) aveva più di ottant'anni, nel 2016[21]. Conseguentemente, gli urologi sono sempre più spesso costretti a rapportarsi con individui anziani e fragili, affetti da MIBC, in cui è mandatoria una attenta valutazione dei rischi e benefici correlati al trattamento. Il timore per le possibili complicanze RC-specifiche, associato alla breve aspettativa di vita del paziente (latore di un già precario stato di salute) rappresentano i motivi principali per cui molti soggetti vengono sottotrattati[22].

Gran parte della morbidità associata alla cistectomia è in effetti relativa alla fase ricostruttiva dell'intervento[7]: l'eventuale impiego di segmenti ileali per il confezionamento della derivazione urinaria (*urinary diversion*, UD) espone i pazienti al rischio di presentare effetti avversi di natura gastroenterologica di grado moderato/severo[23]. Per contro, il ricorso ad una uretero-cutaneo-

stomia (*cutaneous ureterostomy*, CU), consente di minimizzare i tempi operatori (*operation time*, OT) ed azzerare il rischio di complicanze chirurgiche e metaboliche caratteristiche delle derivazioni intestinali[24].

In questo panorama, in assenza di specifiche evidenze disponibili, il nostro studio si prefigge lo scopo di paragonare i risultati dell'approccio *open* e robotico alla RC con CU in pazienti anziani, fragili e con malattia avanzata.

## Materiali e metodi

Acquisito dai singoli pazienti il consenso scritto all'utilizzo dei loro dati clinici per finalità di ricerca scientifica, ed avendo ottenuto l'approvazione del comitato istituzionale per l'esecuzione di uno studio retrospettivo (M.BBIRE.02\_260319), abbiamo estratto da un database popolato prospetticamente tutti i casi di RC con CU, eseguiti da Giugno 2016 nel nostro centro. I dati seguenti sono stati recuperati:

- Età all'intervento, indice di massa corporea (*body mass index*, BMI), ASA (*American Society of Anesthesiologists*) score, e comorbidità (la cui entità è stata valutata sulla base del Charlson Comorbidity Index [CCI]: pazienti con un punteggio  $\geq 5$  sono stati definiti "severamente comorbidi")[25]
- Tempi di canalizzazione, operatori e di degenza ospedaliera (*length of hospital stay*, LOS). Complicanze postoperatorie, fino a 30 giorni dall'intervento, stratificate conformemente alla scala di Clavien-Dindo (CD)[23]. Emoglobinemia al *baseline* ed alla dimissione. Abbiamo definito "sanguinamenti maggiori" (*major bleeding events*, MBE) tutti i casi in cui sia stato osservato un calo postoperatorio dell'emoglobinemia  $\geq 3.5$  g/dl[26] o si sia reso necessario trasfondere almeno una unità di emazie. Sono state definite "maggiori" tutte le complicanze di grado CD  $\geq$  III.

- Istologia documentata all'esame anatomopatologico definitivo e stadio di malattia classificato secondo le indicazioni dell'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)*[27].

#### *Indicazione a cistectomia*

L'indicazione alla RC è stata posta in tutti i pazienti con malattia non-muscolo-invasiva di alto grado resistente/refrattaria all'immunoterapia endocavitaria, nei MIBC non metastatici e, a scopo palliativo, nei soggetti sintomatici con NOCD[7]. La CU è stata offerta esclusivamente a pazienti anziani (>75 aa), fragili, o con una scarsa aspettativa di vita.

Fino a Maggio 2021, tutti questi individui sono stati trattati presso il nostro centro con approccio *open*; successivamente, tali interventi sono stati condotti sistematicamente con l'ausilio della piattaforma robotica *daVinci Xi*<sup>®</sup> (Intuitive Surgical, Sunnyvale, California, USA), impiegando una configurazione standard a 3 braccia. Le tecniche chirurgiche per la fase demolitiva e ricostruttiva, per entrambi gli approcci, sono già state descritte altrove[24,28,29].

#### *Protocolli gestione perioperatoria*

Fin dal Gennaio 2016, nel nostro reparto sono stati implementati i protocolli internazionali di *Early Recovery After Surgery (ERAS)*[30]. Nella fase preoperatoria, non viene eseguita alcuna preparazione intestinale ed ai pazienti è consentito di assumere liquidi chiari fino a 6 h prima dell'operazione. Durante l'intervento, sono impiegati schemi anestesiológicos standard finalizzati a mantenere l'euvolemia, la normotermia ed un volume urinario di 0,5 ml/kg/h (quale surrogato di una corretta perfusione d'organo). L'antibiotico profilassi è somministrata unicamente 20 minuti prima dell'incisione e viene proseguita al termine dell'intervento solo in caso di necessità. Il sondino nasogastrico è rimosso nell'immediato post-operatorio e vengono somministrati cristalloidi ad una velocità di infusione di 150 ml/h. Gli antidolorifici oppiacei sono erogati unicamente al bisogno, non prescritti routinariamente. Fin dalla prima giornata post-RC, i pazienti sono incentivati a deambulare e viene intrapresa la tromboprofilassi con eparina a basso peso molecolare. Contestualmente, è



consentita la ripresa dell'idratazione *per os* con liquidi chiari e viene incentivata la progressione verso la completa nutrizione enterale, in assenza di nausea, vomito o dolori addominali[30].

### *Analisi statistica*

La popolazione di studio è stata suddivisa in due gruppi, sulla base del tipo di approccio chirurgico impiegato. Le caratteristiche delle due coorti sono state confrontate: per le variabili continue (presentate ricorrendo a mediana e *range* interquartile [IQR]) si è fatto ricorso ai test di Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, mentre per le categoriche (riportate con frequenze percentuali), è stato impiegato il test del  $\chi^2$ . Modelli di regressione logistica binaria sono stati impiegati per identificare possibili predittori di MBE e re-intervento entro 30 giorni dalla RC; le regressioni di Cox per investigare quelli di mortalità generale (*all-cause mortality*, ACM). L'analisi di Kaplan Mayer (KM) ci ha consentito di valutare specificamente l'impatto dell'approccio chirurgico sulla sopravvivenza globale (*overall survival*, OS): il test del Rango Logaritmico (LogRank) è stato utilizzato per confrontare le due coorti di studio. L'analisi è stata eseguita con la versione 25 del software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La significatività statistica è stata fissata su valori di  $p < 0.05$  per tutti i test.

### **Risultati**

Complessivamente, 145 casi sono stati inclusi nell'analisi: la maggioranza (68%) presentava un ASA score  $\geq 3$  e l'età mediana osservata è stata di 77 anni (IQR: 69/80). Il 30% (n=43) dei pazienti era stato sottoposto a cistectomia robotica (*robot-assisted radical cystectomy*, RARC). Le caratteristiche preoperatorie dei pazienti nei due gruppi sono risultate sovrapponibili (tutte le  $p > 0.05$ ) (Tabella 1) come pure la distribuzione dei sottogruppi per stadio di malattia ( $p = 0.07$ ). Nella coorte robotica sono stati osservati OT significativamente più lunghi (165 min vs 120 min;  $p < 0.001$ ) mentre quelli relativi alla canalizzazione a feci (2 d vs 3 d;  $p < 0.001$ ) e gas (3 d vs 5 d;  $p < 0.001$ ) sono

apparso più brevi, così come quelli di degenza ospedaliera (4 d vs 7 d;  $p < 0.001$ ). L'incidenza di MBE (89% vs 60%;  $p < 0.001$ ) e complicanze maggiori (8% vs 0%;  $p < 0.001$ ) è apparsa significativamente più elevata nel gruppo ORC. Alla regressione logistica binaria, l'approccio robotico è risultato essere predittore indipendente dei MBE (OR: 0.26; 95%CI 0.09-0.72;  $p = 0.02$ ) ma non del rischio di re-intervento (Tab 2). La KM ha messo in luce come la RARC fosse associata con un vantaggio significativo in termini di OS (LogRank = 0.03) (Fig 1), e tale evidenza è stata confermata dalla regressione di Cox (HR: 0.39; 95%CI 0.14-0.94;  $p = 0.04$ ) (Tab 3).

## Discussione

L'età media alla diagnosi di BC è di 73 anni[6]: il 26% dei tumori è infiltrante ed un paziente su 4 presenta metastasi regionali o a distanza[3].

La RC è considerata come il trattamento più appropriato in caso di malattia muscolo-invasiva non metastatica (cT2-4aN0M0) o non-muscolo-invasiva ad alto rischio di progressione, recidiva e/o refrattaria ad immunoterapia endocavitaria [7]. L'intervento, con intento palliativo, può trovare indicazione anche nei pazienti sintomatici affetti da NOCD [7]. L'approccio a cielo aperto è tuttora considerato lo *standard of care*, sebbene la robotica sia in continua ascesa, specialmente nei Paesi Occidentali [31,32]. I possibili vantaggi di un approccio mini-invasivo, tuttavia, sono ancora oggetto di studio e tutti i RCT ad oggi condotti hanno mostrato risultati sovrapponibili tra i due approcci in termini di complicanze perioperatorie, a 30 e 90 giorni, ed hanno supportato la non inferiorità della robotica relativamente ai risultati oncologici [17,20,33–35]. Lo studio CORAL è stato il primo a comparare i tassi di complicanze postoperatorie dopo ORC, RARC e LRC (*laparoscopic radical cystectomy*)[20]. Su un totale di 59 pazienti arruolati, è stata osservata una notevole disparità del tasso di complicanze a 30 giorni tra i tre approcci (70% vs 55% vs 26%;  $p = 0.024$ ) pur non risultando significativa la differenza tra robotica e *cielo aperto* (55% vs 70%;  $p = 0.5$ ). Al contrario, nessuna

differenza significativa è stata osservata confrontando le che complicanze a 90 giorni delle tre tecniche (70% vs 55% vs 32%;  $p=0.068$ ). Peraltro, sono emerse differenze rilevanti in termini di durata dell'intervento (293 min vs 389 min vs 301 min;  $p<0.001$ ), risultando significativamente più veloce quello *open* piuttosto che il robotico ( $p<0.001$ ). Relativamente i tempi di ripresa della nutrizione enterale, i valori osservati sono apparsi significativamente differenti nei 3 gruppi (7.5 d vs 4 d vs 4 d;  $p=0.030$ ), con un vantaggio offerto dalla robotica rispetto al *cielo aperto* ( $p=0.049$ ). Differenti sono stati anche i tempi di degenza, (14.4 d vs 11.9 d vs 9.7 d;  $p=0.031$ ), pur in assenza di differenze significative tra ORC e RARC ( $p=0.3$ ) [20]. Nel 2015, Bochner e colleghi [17] hanno condotto un RCT, confrontando il tasso di complicanze CD II-V a 90 giorni dopo ORC e RARC: in linea con quanto emerso dal primo randomizzato, nessuna differenza statisticamente rilevante è stata osservata tra i due gruppi (66% vs 62%;  $p=0.7$ ), escludendo pertanto un possibile beneficio derivante dell'approccio mini-invasivo. I dati raccolti hanno confermato pure la maggiore durata della robotica rispetto alla *open* (464 min vs 330 min;  $p<0.001$ ), e la superiorità della RARC inerentemente alle perdite ematiche (516 ml vs 676 ml;  $p=0.027$ ). Evidenze analoghe sono state riportate da Nix et al. [34], le cui osservazioni hanno confermato le minori perdite ematiche (564 ml vs 273 ml;  $p=0.0003$ ) ed i più lunghi tempi operatori (3.5 h vs 4.2 h;  $p<0.0001$ ) che caratterizzano il trattamento robot-assistito. Il RAZOR *trial*, ha portato ulteriori dati a sostegno della superiorità della RARC in termini di perdite ematiche intraoperatorie (300 ml vs 700 ml;  $p<0.0001$ ) e del tasso di trasfusioni (24% vs 45%;  $p=0.0002$ ), mentre nessuna differenza è stata osservata relativamente alla durata della degenza media (6 d vs 7 d;  $p=0.021$ ) [35]. Sovrapponibili, poi, sono risultati essere gli *outcomes* oncologici, con una sopravvivenza libera da progressione (*progression-free survival*, PFS) a 2 anni da ORC e RARC del 71.6% e 72.3%, rispettivamente ( $p=0.90$ ), in assenza di differenze significative in termini di margini chirurgici positivi (*positive surgical margins*, PSM) (5% vs 6%,  $p=0.59$ ). L'analisi della qualità di vita non ha evidenziato differenze significative nei due gruppi, nell'ambito di tutti i *Functional Assessment of*

*Cancer Therapy-Vanderbilt Cystectomy index* (FACT-VCI) endpoints analizzati [35]. A maggio 2022 è stato pubblicato il primo RCT nel quale siano stati paragonati i risultati chirurgici dopo ORC e RARC con derivazione urinaria intracorporea: in base a quanto osservato, l'approccio mini-invasivo conferirebbe un effettivo vantaggio in termini trasfusioni (22% vs 41%;  $p=0.046$ ) mentre il tasso di complicanze, la degenza ospedaliera e la qualità di vita a 6 mesi dall'intervento risulterebbero sovrapponibili nelle due coorti di studio[16]. La generalizzabilità delle conclusioni di tali studi è limitata dalla scarsa fragilità dei pazienti arruolati e dalla esclusione dei soggetti con NOCD, candidati a trattamento palliativo.

Nella nostra serie, l'età mediana osservata è stata di 77 anni (IQR: 69/80); circa 1 paziente su 2 presentava un CCI  $\geq 5$  ed il 74% degli individui presentava una malattia in stadio avanzato (AJCC  $\geq 3a$ ). Tali caratteristiche non risultavano dissimili tra i due gruppi (tutte le  $p < 0.07$ ). Complessivamente, 117 MBE sono stati osservati, con un vantaggio significativo della RARC (60% vs 89%;  $p < 0.001$ ) e la regressione logistica ha identificato l'approccio robotico come l'unico predittore indipendente di tale *outcome* (OR: 0.26; 95%CI 0.09-0.72;  $p=0.02$ ). Le osservazioni relative alle ridotte perdite ematiche in corso di chirurgia mini-invasiva risultano in linea con le già numerose evidenze disponibili in letteratura.

L'invecchiamento della popolazione è un problema comune in Occidente e si stima che nel 2060 saranno oltre 100 milioni i soggetti con età superiore ai 70 anni, negli Stati Uniti[36]. Considerati l'attuale età di esordio del BC[6], sempre più gli urologi dovranno far fronte alla necessità di trattare pazienti anziani e fragili, con uno scarso performance status, che richiedono una attenta valutazione dei rischi e benefici relativi al trattamento. Si ritiene che il timore della morbidità RC-specifica e la presunta limitata aspettativa del paziente anziano siano la causa dell'*undertreatment* riscontrato negli ottuagenari[22]. Una recente analisi dello *US National Cancer Data Base* che includeva 28691 pazienti affetti da MIBC trattati dal 2004 al 2008, ha dimostrato una drammatica riduzione

dell'indicazione a cistectomia al crescere dell'età del paziente (OR 0.34 negli ultraottantenni vs cinquantenni;  $p < 0.001$ ), con solo il 40% di soggetti operati nella fascia di età 80-89 anni[37]. Un'altra analisi del registro *Surveillance, Epidemiology and End Results* ha messo in evidenza come la CSM dei pazienti ottuagenari con MIBC sottoposti a RC fosse più alta rispetto a quella dei giovani, attestandosi su valori di 31.7%-65-5%, a 5 anni dall'intervento, in relazione allo stadio di malattia[38]. In buona sostanza, si è osservato come i pazienti anziani affetti da carcinoma infiltrante lasciati senza appropriato trattamento mostrano elevate possibilità di morire di tumore piuttosto che per altre cause correlate con l'età[39]. Per altro, questo accade in contrasto con i numerosi studi che hanno dimostrato la fattibilità della RC negli anziani[21,24,40,41], portato alla conclusione che l'età anagrafica non possa rappresentare un limite per l'indicazione a chirurgia.

Indubbiamente, la maggioranza delle complicanze osservate dopo cistectomia è riconducibile al tipo di UD adottata, ed il condotto ileale rappresenta la scelta più comune. Durante la fase ricostruttiva, la manipolazione delle anse e la loro disconnessione dalla continuità intestinale espone i pazienti ad un non trascurabile rischio di ritardi di canalizzazione, deiscenze dell'anastomosi e peritoniti[23]. Per contro la CU risulta di facile e rapida realizzazione, scevra dai rischi comuni alle derivazioni intestinali. Il suo limite principale è rappresentato da un elevato rischio di stenosi dello stoma, cosa che richiede l'applicazione permanente dei tutori ureterali. Diversi studi hanno confrontato i risultati chirurgici, funzionali e la qualità di vita dei pazienti fragili sottoposti a cistectomia con UD non continente [24,42-44]. Deliveliotis ha mostrato tempi chirurgici più brevi (131 vs 251 min;  $p < 0.001$ ), perdite ematiche più contenute (387 vs 490 ml;  $p < 0.001$ ), un limitato ricorso a trasfusioni (24% vs 56%;  $p = 0.025$ ) ed un più basso tasso di complicanze post-operatorie (13.7% vs 40%;  $p = 0.035$ ) nei pazienti sottoposti a CU[44]. Anche Longo e colleghi hanno riportato risultati analoghi, puntualizzando come la qualità di vita non fosse significativamente differente nelle due popolazioni[42]. Nel nostro studio, i tempi di canalizzazione ai gas (3 d vs 2 d;  $p < 0.001$ ) e alle feci

(5 d vs 3 d;  $p < 0.001$ ) e di degenza (7 d vs 4 d;  $p < 0.001$ ) sono apparsi significativamente più lunghi nel gruppo ORC. In questa coorte sono risultate anche più frequenti le complicanze maggiori (8% vs 0%;  $p < 0.001$ ), così come il tasso di re-interventi (22% vs 5%;  $p = 0.01$ ). L'analisi univariata ha evidenziato una significativa associazione tra approccio robotico e rischio di re-intervento a 30 giorni (OR: 0.11; 95%CI 0.01-0.86;  $p = 0.04$ ), ma tale riscontro non è stato confermato in multivariata. Stando ai nostri dati, la RARC sarebbe anche associata con un vantaggio di sopravvivenza globale, come documentato dalla KM analysis (Fig. 1) e dalla regressione di Cox (HR: 0.39; 95%CI 0.14-0.94;  $p = 0.04$ ), forse riconducibile all'impatto che abbondanti sanguinamenti e trasfusioni hanno sulla salute generale degli individui trattati con chirurgia *open*.

Il presente studio non è privo di limiti che necessitano di essere presi in considerazione. Anche se i dati sono stati collezionati nel *dataset* istituzionale in maniera prospettica, la natura dello studio è retrospettiva ed il numero di pazienti arruolato è limitato, inferiore a quello minimo per ottenere la potenza statistica richiesta per dimostrare una differenza significativa tra ORC e RARC. La *International Consultation on Bladder Cancer* suggerisce un limite minimo di 10 cistectomie/anno per minimizzare il rischio di complicanze[45]: essendo il nostro un centro di riferimento terziario, con un volume chirurgico di oltre 100 casi/anno, è probabile che i risultati qui riportati non siano riproducibili in istituti con un *case-load* limitato. La coorte di studio è circoscritta a pazienti fragili, con scarsa aspettativa di vita e malattia avanzata, sottoposti a cistectomia con CU: gli *outcomes* osservati non possono essere estesi a popolazioni diverse.

## Conclusioni

La cistectomia nel paziente fragile, con scarsa aspettativa di vita e malattia avanzata rappresenta ancora un argomento dibattuto: in questa popolazione, i benefici attesi dal trattamento devono essere soppesati alla luce delle possibili complicanze. Se i nostri dati fossero confermati da più larghi

RCT, la RARC con CU potrebbe rappresentare il nuovo *standard of care* per il trattamento di questi soggetti potendo garantire, rispetto alla ORC, un minor rischio di sanguinamenti e complicanze maggiori, un pronto ripristino della funzionalità intestinale ed una breve degenza ospedaliera.

## Bibliografia

1. Ferlay, J.; Steliarova-Foucher, E.; Lortet-Tieulent, J.; Rosso, S.; Coebergh, J.W.W.; Comber, H.; Forman, D.; Bray, F. Cancer Incidence and Mortality Patterns in Europe: Estimates for 40 Countries in 2012. *European Journal of Cancer* **2013**, *49*, 1374–1403, doi:10.1016/j.ejca.2012.12.027.
2. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Fuchs, H.E.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* **2022**, *72*, 7–33, doi:10.3322/caac.21708.
3. David, K.A.; Mallin, K.; Milowsky, M.I.; Ritchey, J.; Carroll, P.R.; Nanus, D.M. Surveillance of Urothelial Carcinoma. *Cancer* **2009**, *115*, 1435–1447, doi:10.1002/cncr.24147.
4. Kaye, K.W.; Lange, P.H. Mode of Presentation of Invasive Bladder Cancer: Reassessment of the Problem. *The Journal of urology* **1982**, *128*, 31–33.
5. Burger, M.; Catto, J.W.F.; Dalbagni, G.; Grossman, H.B.; Herr, H.; Karakiewicz, P.; Kassouf, W.; Kiemeny, L.A.; La Vecchia, C.; Shariat, S.; et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology* **2013**, *63*, 234–241, doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033.
6. Antoni, S.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Znaor, A.; Jemal, A.; Bray, F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol* **2017**, *71*, 96–108, doi:10.1016/j.eururo.2016.06.010.
7. Witjes, J.A.; Bruins, H.M.; Cathomas, R.; Compérat, E.M.; Cowan, N.C.; Gakis, G.; Hernández, V.; Linares Espinós, E.; Lorch, A.; Neuzillet, Y.; et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol* **2021**, *79*, 82–104, doi:10.1016/j.eururo.2020.03.055.
8. International Collaboration of Trialists; Medical Research Council Advanced Bladder Cancer Working Party (now the National Cancer Research Institute Bladder Cancer Clinical Studies Group); European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group; Australian Bladder Cancer Study Group; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group; Finnbladder; Norwegian Bladder Cancer Study Group; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico Group; Griffiths, G.; Hall, R.; et al. International Phase III Trial Assessing Neoadjuvant Cisplatin, Methotrexate, and Vinblastine Chemotherapy for Muscle-Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results of the BA06 30894 Trial. *Journal of Clinical Oncology* **2011**, *29*, 2171–2177, doi:10.1200/JCO.2010.32.3139.
9. WINQUIST, E.; KIRCHNER, T.S.; SEGAL, R.; CHIN, J.; LUKKA, H.; Genitourinary Cancer Disease Site Group, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Practice Guidelines Initiative Neoadjuvant Chemotherapy for Transitional Cell Carcinoma of the Bladder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Urology* **2004**, *171*, 561–569, doi:10.1097/01.ju.0000090967.08622.33.
10. ROSENBERG, J.; CARROLL, P.; SMALL, E. UPDATE ON CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED BLADDER CANCER. *The Journal of Urology* **2005**, *174*, 14–20, doi:10.1097/01.ju.0000162039.38023.5f.
11. Alfred Witjes, J.; Lebret, T.; Compérat, E.M.; Cowan, N.C.; De Santis, M.; Bruins, H.M.; Hernández, V.; Espinós, E.L.; Dunn, J.; Rouanne, M.; et al. Updated 2016 EAU Guidelines on

- Muscle-Invasive and Metastatic Bladder Cancer. *European Urology* **2017**, *71*, 462–475, doi:10.1016/j.eururo.2016.06.020.
12. Stein, J.P.; Lieskovsky, G.; Cote, R.; Groshen, S.; Feng, A.C.; Boyd, S.; Skinner, E.; Bochner, B.; Thangathurai, D.; Mikhail, M.; et al. Radical Cystectomy in the Treatment of Invasive Bladder Cancer: Long-Term Results in 1,054 Patients. *J Clin Oncol* **2001**, *19*, 666–675, doi:10.1200/JCO.2001.19.3.666.
  13. Goldspink, D.F. Ageing and Activity: Their Effects on the Functional Reserve Capacities of the Heart and Vascular Smooth and Skeletal Muscles. *Ergonomics* **2005**, *48*, 1334–1351, doi:10.1080/00140130500101247.
  14. Sánchez de Badajoz, E.; Gallego Perales, J.L.; Reche Rosado, A.; Gutiérrez de la Cruz, J.M.; Jiménez Garrido, A. [Radical cystectomy and laparoscopic ileal conduit]. *Arch Esp Urol* **1993**, *46*, 621–624.
  15. Menon, M.; Hemal, A.K.; Tewari, A.; Shrivastava, A.; Shoma, A.M.; El-Tabey, N.A.; Shaaban, A.; Abol-Enein, H.; Ghoneim, M.A. Nerve-Sparing Robot-Assisted Radical Cystoprostatectomy and Urinary Diversion. *BJU Int* **2003**, *92*, 232–236, doi:10.1046/j.1464-410x.2003.04329.x.
  16. Mastroianni, R.; Ferriero, M.; Tuderti, G.; Anceschi, U.; Bove, A.M.; Brassetti, A.; Misuraca, L.; Zampa, A.; Torregiani, G.; Ghiani, E.; et al. Open Radical Cystectomy versus Robot-Assisted Radical Cystectomy with Intracorporeal Urinary Diversion: Early Outcomes of a Single-Center Randomized Controlled Trial. *J Urol* **2022**, *207*, 982–992, doi:10.1097/JU.0000000000002422.
  17. Bochner, B.H.; Dalbagni, G.; Sjoberg, D.D.; Silberstein, J.; Keren Paz, G.E.; Donat, S.M.H.; Coleman, J.A.; Mathew, S.; Vickers, A.; Schnorr, G.C.; et al. Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: A Randomized Clinical Trial. *European Urology* **2015**, *67*, 1042–1050, doi:10.1016/j.eururo.2014.11.043.
  18. Bochner, B.H.; Dalbagni, G.; Marzouk, K.H.; Sjoberg, D.D.; Lee, J.; Donat, S.M.; Coleman, J.A.; Vickers, A.; Herr, H.W.; Laudone, V.P. Randomized Trial Comparing Open Radical Cystectomy and Robot-Assisted Laparoscopic Radical Cystectomy: Oncologic Outcomes. *Eur Urol* **2018**, *74*, 465–471, doi:10.1016/j.eururo.2018.04.030.
  19. Parekh, D.J.; Reis, I.M.; Castle, E.P.; Gonzalgo, M.L.; Woods, M.E.; Svatek, R.S.; Weizer, A.Z.; Konety, B.R.; Tollefson, M.; Krupski, T.L.; et al. Robot-Assisted Radical Cystectomy versus Open Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer (RAZOR): An Open-Label, Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *Lancet* **2018**, *391*, 2525–2536, doi:10.1016/S0140-6736(18)30996-6.
  20. Khan, M.S.; Gan, C.; Ahmed, K.; Ismail, A.F.; Watkins, J.; Summers, J.A.; Peacock, J.L.; Rington, P.; Dasgupta, P. A Single-Centre Early Phase Randomised Controlled Three-Arm Trial of Open, Robotic, and Laparoscopic Radical Cystectomy (CORAL). *European Urology* **2016**, *69*, 613–621, doi:10.1016/j.eururo.2015.07.038.
  21. De Nunzio, C.; Cicione, A.; Izquierdo, L.; Lombardo, R.; Tema, G.; Lotrecchiano, G.; Minervini, A.; Simone, G.; Cindolo, L.; D’Orta, C.; et al. Multicenter Analysis of Postoperative Complications in Octogenarians After Radical Cystectomy and Ureterocutaneostomy: The Role of the Frailty Index. *Clin Genitourin Cancer* **2019**, *17*, 402–407, doi:10.1016/j.clgc.2019.07.002.
  22. Fonteyne, V.; Rammant, E.; Ost, P.; Lievens, Y.; De Troyer, B.; Rottey, S.; De Meerleer, G.; De Maeseneer, D.; De Ridder, D.; Decaestecker, K. Evaluating the Current Place of Radiotherapy as Treatment Option for Patients With Muscle Invasive Bladder Cancer in Belgium. *Clin Genitourin Cancer* **2018**, *16*, e1159–e1169, doi:10.1016/j.clgc.2018.07.026.
  23. Clavien, P.A.; Barkun, J.; de Oliveira, M.L.; Vauthey, J.N.; Dindo, D.; Schulick, R.D.; de Santibañes, E.; Pekolj, J.; Slankamenac, K.; Bassi, C.; et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg* **2009**, *250*, 187–196, doi:10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.



24. Fuschi, A.; Al Salhi, Y.; Sequi, M.B.; Velotti, G.; Martoccia, A.; Suraci, P.P.; Scalzo, S.; Asimakopoulos, A.; Bozzini, G.; Zucchi, A.; et al. Evaluation of Functional Outcomes and Quality of Life in Elderly Patients (>75 y.o.) Undergoing Minimally Invasive Radical Cystectomy with Single Stoma Ureterocutaneostomy vs. Bricker Intracorporeal Ileal Conduit Urinary Diversion. *J Clin Med* **2021**, *11*, 136, doi:10.3390/jcm11010136.
25. Huang, Y.; Gou, R.; Diao, Y.; Yin, Q.; Fan, W.; Liang, Y.; Chen, Y.; Wu, M.; Zang, L.; Li, L.; et al. Charlson Comorbidity Index Helps Predict the Risk of Mortality for Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy. *J Zhejiang Univ Sci B* **2014**, *15*, 58–66, doi:10.1631/jzus.B1300109.
26. Kaatz, S.; Ahmad, D.; Spyropoulos, A.C.; Schulman, S.; Subcommittee on Control of Anticoagulation Definition of Clinically Relevant Non-Major Bleeding in Studies of Anticoagulants in Atrial Fibrillation and Venous Thromboembolic Disease in Non-Surgical Patients: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* **2015**, *13*, 2119–2126, doi:10.1111/jth.13140.
27. Wang, G.; McKenney, J.K. Urinary Bladder Pathology: World Health Organization Classification and American Joint Committee on Cancer Staging Update. *Arch Pathol Lab Med* **2019**, *143*, 571–577, doi:10.5858/arpa.2017-0539-RA.
28. Ferriero, M.; Guaglianone, S.; Papalia, R.; Muto, G.L.; Gallucci, M.; Simone, G. Risk Assessment of Stone Formation in Stapled Orthotopic Ileal Neobladder. *J Urol* **2015**, *193*, 891–896, doi:10.1016/j.juro.2014.09.008.
29. Simone, G.; Papalia, R.; Misuraca, L.; Tuderti, G.; Minisola, F.; Ferriero, M.; Vallati, G.; Guaglianone, S.; Gallucci, M. Robotic Intracorporeal Padua Ileal Bladder: Surgical Technique, Perioperative, Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol* **2018**, *73*, 934–940, doi:10.1016/j.eururo.2016.10.018.
30. Cerantola, Y.; Valerio, M.; Persson, B.; Jichlinski, P.; Ljungqvist, O.; Hubner, M.; Kassouf, W.; Muller, S.; Baldini, G.; Carli, F.; et al. Guidelines for Perioperative Care after Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS<sup>®</sup>) Society Recommendations. *Clin Nutr* **2013**, *32*, 879–887, doi:10.1016/j.clnu.2013.09.014.
31. Zamboni, S.; Soria, F.; Mathieu, R.; Xylinas, E.; Abufaraj, M.; D'Andrea, D.; Tan, W.S.; Kelly, J.D.; Simone, G.; Gallucci, M.; et al. Differences in Trends in the Use of Robot-Assisted and Open Radical Cystectomy and Changes over Time in Peri-Operative Outcomes among Selected Centres in North America and Europe: An International Multicentre Collaboration. *BJU International* **2019**, doi:10.1111/bju.14791.
32. Brassetti, A.; Möller, A.; Laurin, O.; Höijer, J.; Adding, C.; Miyakawa, A.; Hosseini, A.; Wiklund, P. Evolution of Cystectomy Care over an 11-Year Period in a High-Volume Tertiary Referral Centre. *BJU International* **2018**, *121*, 752–757, doi:10.1111/bju.14112.
33. Messer, J.C.; Punnen, S.; Fitzgerald, J.; Svatek, R.; Parekh, D.J. Health-Related Quality of Life from a Prospective Randomised Clinical Trial of Robot-Assisted Laparoscopic vs Open Radical Cystectomy. *BJU International* **2014**, *114*, 896–902, doi:10.1111/bju.12818.
34. Nix, J.; Smith, A.; Kurpad, R.; Nielsen, M.E.; Wallen, E.M.; Pruthi, R.S. Prospective Randomized Controlled Trial of Robotic versus Open Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Perioperative and Pathologic Results. *European Urology* **2010**, *57*, 196–201, doi:10.1016/j.eururo.2009.10.024.
35. Parekh, D.J.; Reis, I.M.; Castle, E.P.; Gonzalgo, M.L.; Woods, M.E.; Svatek, R.S.; Weizer, A.Z.; Konety, B.R.; Tollefson, M.; Krupski, T.L.; et al. Robot-Assisted Radical Cystectomy versus Open Radical Cystectomy in Patients with Bladder Cancer (RAZOR): An Open-Label, Randomised, Phase 3, Non-Inferiority Trial. *Lancet (London, England)* **2018**, *391*, 2525–2536, doi:10.1016/S0140-6736(18)30996-6.

36. Sathianathen, N.J.; Jarosek, S.; Lawrentschuk, N.; Bolton, D.; Konety, B.R. A Simplified Frailty Index to Predict Outcomes After Radical Cystectomy. *Eur Urol Focus* **2019**, *5*, 658–663, doi:10.1016/j.euf.2017.12.011.
37. Fischer-Valuck, B.W.; Rao, Y.J.; Rudra, S.; Przybysz, D.; Germino, E.; Samson, P.; Baumann, B.C.; Gay, H.; Michalski, J. Treatment Patterns and Overall Survival Outcomes of Octogenarians with Muscle Invasive Cancer of the Bladder: An Analysis of the National Cancer Database. *J Urol* **2018**, *199*, 416–423, doi:10.1016/j.juro.2017.08.086.
38. Lughezzani, G.; Sun, M.; Shariat, S.F.; Budäus, L.; Thuret, R.; Jeldres, C.; Liberman, D.; Montorsi, F.; Perrotte, P.; Karakiewicz, P.I. A Population-Based Competing-Risks Analysis of the Survival of Patients Treated with Radical Cystectomy for Bladder Cancer. *Cancer* **2011**, *117*, 103–109, doi:10.1002/cncr.25345.
39. Hollenbeck, B.K.; Miller, D.C.; Taub, D.; Dunn, R.L.; Underwood, W.; Montie, J.E.; Wei, J.T. Aggressive Treatment for Bladder Cancer Is Associated with Improved Overall Survival among Patients 80 Years Old or Older. *Urology* **2004**, *64*, 292–297, doi:10.1016/j.urology.2004.03.034.
40. De Nunzio, C.; Cindolo, L.; Leonardo, C.; Antonelli, A.; Ceruti, C.; Franco, G.; Falsaperla, M.; Gallucci, M.; Alvarez-Maestro, M.; Minervini, A.; et al. Analysis of Radical Cystectomy and Urinary Diversion Complications with the Clavien Classification System in an Italian Real Life Cohort. *Eur J Surg Oncol* **2013**, *39*, 792–798, doi:10.1016/j.ejso.2013.03.008.
41. De Nunzio, C.; Cicione, A.; Leonardo, F.; Rondoni, M.; Franco, G.; Cantiani, A.; Tubaro, A.; Leonardo, C. Extraperitoneal Radical Cystectomy and Ureterocutaneostomy in Octogenarians. *Int Urol Nephrol* **2011**, *43*, 663–667, doi:10.1007/s11255-010-9876-7.
42. Longo, N.; Imbimbo, C.; Fusco, F.; Ficarra, V.; Mangiapia, F.; Di Lorenzo, G.; Creta, M.; Imperatore, V.; Mirone, V. Complications and Quality of Life in Elderly Patients with Several Comorbidities Undergoing Cutaneous Ureterostomy with Single Stoma or Ileal Conduit after Radical Cystectomy. *BJU Int* **2016**, *118*, 521–526, doi:10.1111/bju.13462.
43. Siddiqui, K.M.; Izawa, J.I. Ileal Conduit: Standard Urinary Diversion for Elderly Patients Undergoing Radical Cystectomy. *World J Urol* **2016**, *34*, 19–24, doi:10.1007/s00345-015-1706-1.
44. Deliveliotis, C.; Papatsoris, A.; Chrisofos, M.; Dellis, A.; Liakouras, C.; Skolarikos, A. Urinary Diversion in High-Risk Elderly Patients: Modified Cutaneous Ureterostomy or Ileal Conduit? *Urology* **2005**, *66*, 299–304, doi:10.1016/j.urology.2005.03.031.
45. Gakis, G.; Efstathiou, J.; Lerner, S.P.; Cookson, M.S.; Keegan, K.A.; Guru, K.A.; Shipley, W.U.; Heidenreich, A.; Schoenberg, M.P.; Sagalowsky, A.I.; et al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical Cystectomy and Bladder Preservation for Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder. *Eur Urol* **2013**, *63*, 45–57, doi:10.1016/j.eururo.2012.08.009.

Tabella 1: caratteristiche dei pazienti e risultati perioperatori, in base all'approccio chirurgico

	<i>Overall</i> (n = 145)	<i>ORC</i> (n = 102)	<i>RARC</i> (n = 43)	<i>p</i>
<i>Età, y</i>	77 (69/80)	77 (69/80)	76 (71/79)	0.58
<i>Genere Maschile, n (%)</i>	109 (75%)	72 (71%)	37 (86%)	0.05
<i>BMI</i>	25.6 (24/27.68)	25.6 (24/27.7)	25.7 (23.7/27.9)	0.97
<i>Diabete, n (%)</i>	35 (24%)	24 (23%)	11 (26%)	0.79
<i>Ipertensione, n (%)</i>	95 (65%)	68 (67%)	27 (63%)	0.65
<i>Pregresso AMI, n (%)</i>	15 (10%)	8 (8%)	7 (16%)	0.13
<i>ASA <math>\geq 3</math>, n (%)</i>	98 (68%)	70 (69%)	28 (65%)	0.68
<i>CCI</i>	4 (4/6)	4 (4/6)	4 (4/6)	0.67
<i>NAC, n (%)</i>	24 (17%)	17 (17%)	7 (16%)	0.95
<i>Preop Hb, g/dl</i>	11.8 (10.2/13.1)	11.5 (10 /12.9)	12.6 (10.7/13.4)	0.05
<i>Disch Hb, g/dl</i>	9.8 (9.1/10.8)	9.5 (9/10.3)	11.1 (10/12.1)	<b>&lt;0.001</b>
<i>OT, min</i>	140 (101/172)	120 (94/153)	165 (150/210)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Canalizzazione ai gas, d</i>	2 (2/3)	3 (2/4)	2 (1/2)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Canalizzazione completa, d</i>	4 (3/5)	5 (4/6)	3 (3/4)	<b>&lt;0.001</b>
<i>MBE, n (%)</i>	117 (81%)	91 (89%)	26 (60%)	<b>&lt;0.001</b>
<i>Postop Complic, n (%)</i>				
<i>CD &lt; 3</i>	123 (85%)	96 (94%)	27 (63%)	0.04
<i>CD <math>\geq 3</math></i>	9 (6%)	9 (8%)	0 (0%)	<b>&lt;0.001</b>
<i>LOS, d</i>	6 (4/8)	7 (5/9)	4 (3/5)	<b>&lt;0.001</b>
<i>AJCC stage, n (%)</i>				
<i>Ois-II</i>	38 (26%)	22 (22%)	16 (37%)	
<i>IIIa</i>	80 (55%)	60 (59%)	20 (45%)	0.07
<i>IIIb</i>	19 (13%)	16 (16%)	3 (7%)	
<i>IV</i>	8 (5%)	4 (4%)	4 (9%)	
<i>Istologia, n (%)</i>				
<i>TCC</i>	132 (91%)	92 (90%)	40 (93%)	0.77
<i>SCC</i>	6 (4%)	5 (5%)	6 (4%)	
<i>Others</i>	7 (5%)	5 (5%)	7 (5%)	
<i>30d Complic, n (%)</i>	57 (39%)	40 (39%)	17 (39%)	1.00
<i>Severe</i>	24 (16%)	22 (22%)	2 (5%)	<b>0.01</b>

I dati sono riportati come mediana (IQR)

ORC = cistectomia radicale a cielo aperto, RARC= cistectomia radicale robotica, AMI = ischemia miocardica acuta, ASA = American Society of Anaesthesiologists, CCI = Charlson Comorbidity Index, NAC = chemioterapia neoadiuvante, Preop Hb = emoglobinemia preoperatoria, Disch Hb = emoglobinemia alla dimissione, OT = tempo chirurgico, Postop Complic = complicanze post-operatorie, CD = Clavien-Dindo, LOS = degenza ospedaliera, AJCC = American Joint Committee on Cancer, TCC = carcinoma a cellule transizionali, SCC = carcinoma a cellule squamose, 30d Complic = Complicanze a 30 giorni dall'intervento

Tavola 2: regressione logistica per identificare i predittori dei sanguinamenti maggiori e della necessità di re-intervento a 30 giorni dalla cistectomia

	MBE								30 d Re-intervention							
	Analisi univariata				Analisi multivariata				Analisi univariata				Analisi multivariata			
	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p	OR	95% CI		p
	Lower	Higher			Lower	Higher			Lower	Higher			Lower	Higher		
Età	0.98	0.92	1.04	0.49	-	-	-	-	1.02	0.95	1.09	0.59	-	-	-	-
Genere maschile	0.19	0.04	0.83	0.03	0.21	0.04	1.01	0.05	5.66	0.71	45.1	0.10	-	-	-	-
BMI	1.02	0.89	1.15	0.79	-	-	-	-	1.04	0.89	1.22	0.63	-	-	-	-
ASA $\geq$ 3	1.20	0.50	2.85	0.68	-	-	-	-	2.67	0.71	9.99	0.14	-	-	-	-
CCI	0.88	0.66	1.15	0.35	-	-	-	-	1.31	0.92	1.86	0.13	-	-	-	-
Approccio robotico	<b>0.18</b>	<b>0.08</b>	<b>0.44</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.26</b>	<b>0.09</b>	<b>0.72</b>	<b>0.01</b>	0.11	0.01	0.86	0.04	0.33	0.04	3.07	0.33
OT	0.99	0.98	0.99	0.02	0.99	0.98	1.00	0.39	<b>0.97</b>	<b>0.98</b>	<b>0.99</b>	<b>0.01</b>	<b>0.98</b>	<b>0.96</b>	<b>0.99</b>	<b>0.02</b>

MBE= episodi di sanguinamento maggiore, 30 d re-intervention = re-intervento a 30 giorni dalla cistectomia, BMI = body mass index, ASA = American Society of Anesthesiologists, CCI = Charlson Comorbidity Index, OT = tempo chirurgico

Tabella 3: Regressione di Cox per identificare i predittori di mortalità generale.

	ACM							
	Analisi univariata				Analisi multivariata			
	HR	95% CI		p	HR	95% CI		p
	Lower	Higher			Lower	Higher		
Age	0.98	0.95	1.02	0.38	-	-	-	-
Male gender	0.78	0.46	1.32	0.36	-	-	-	-
BMI	0.97	0.90	1.03	0.34	-	-	-	-
ASA $\geq$ 3	1.18	0.69	2.01	0.54	-	-	-	-
CCI	1.07	0.90	1.27	0.41	-	-	-	-
Approccio robotico	<b>0.39</b>	<b>0.14</b>	<b>0.94</b>	<b>0.04</b>	-	-	-	-
OT	1.01	0.99	1.01	0.84	-	-	-	-

ACM = mortalità generale, BMI = body mass index, ASA = American Society of Anesthesiologists, CCI = Charlson Comorbidity Index, OT = tempo chirurgico

Figura 1: impatto della robotica sulle probabilità di sopravvivenza globale

Overall survival	6 mo	12 mo
ORC		
• Probabilities ± SE	79±4	63±5
• Number at risk (events)	78 (21)	60 (36)
RARC		
• Probabilities ± SE	90±5	86±6
• Number at risk (events)	27 (4)	8 (5)

