



**Università di Pisa**

**DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E  
DELLE NUOVE TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

*“Cistectomia radicale e neovescica ortotopica nella donna: risultati oncologici e funzionali”*

RELATORE

**Chiar.mo Prof. Cesare Selli**

CANDIDATO

**Lorenzo Tesi**

**Anno Accademico 2012-2013**

# Indice

---

Capitolo 1: Riassunto analitico della tesi .....	4
1.1 – Scopo della Tesi .....	4
1.2 – Materiali e Metodi .....	4
1.3 – Risultati e Discussione .....	4
1.4 – Conclusioni .....	5
Capitolo 2: Introduzione.....	6
2.1 – Anatomia .....	6
2.1.1 – Una Visione d’Insieme .....	6
2.1.2 - Forma, Posizione e Mezzi di Fissità: .....	6
2.1.3 – Rapporti .....	9
2.1.4 – Vascolarizzazione e Innervazione .....	12
2.1.5 – L’Uretra Femminile .....	15
2.2 – Fisiologia della vescica urinaria.....	16
2.2.1 – Innervazione della Vescica.....	16
2.2.2 – Innervazione dell’Uretra .....	18
2.2.3 – Il Controllo della Minzione.....	19
2.3 – Carcinoma della Vescica .....	23
2.3.1 – Epidemiologia e Fattori di Rischio.....	23
2.3.2 – Istologia .....	29
2.3.3 – Stadiazione .....	34
2.4 – Terapia del Carcinoma Vescicale .....	36
2.4.1 – Trattamento della Malattia Non-Muscolo Invasiva .....	36
2.4.2 – Trattamento della Malattia Muscolo-Invasiva e Metastatica .....	39
2.4.3 – Cistectomia Radicale nella donna: Tecnica Chirurgica .....	43
2.4.4 – Complicanze della Cistectomia Radicale .....	45
2.4.5 – La rotondo-vaginopessi .....	47
2.4.6 – Conservazione dei Genitali Interni nella Cistectomia Radicale .....	49

2.5 – Le Derivazioni Urinarie .....	51
2.5.1 – Storia delle Derivazioni Urinarie .....	51
2.5.2 – Derivazioni Urinarie Non Continenti .....	52
2.5.3 – Derivazioni Urinarie Continenti .....	53
2.5.4 – Derivazioni Urinarie Ortotopiche .....	54
2.5.5 – Complicanze della Neovescica Ileale Ortotopica .....	56
Scopo della tesi .....	58
Materiali e metodi.....	60
Risultati .....	63
Discussione.....	70
Conclusioni.....	76
Bibliografia .....	78

# Capitolo 1: Riassunto analitico della tesi

---

## **1.1 – Scopo della Tesi**

La cistectomia radicale è da molti anni l'intervento più efficace nel trattamento del carcinoma della vescica, ed è il trattamento di scelta sia nell'uomo sia nella donna.

Il nostro studio vuole comparare i risultati oncologici e funzionali delle pazienti, sottoposte all'intervento di cistectomia radicale e ricostruzione di neovescica ortotopica secondo Studer presso il nostro Centro, con i risultati pubblicati in letteratura, dimostrandone la fattibilità e il buon impatto sulla qualità della vita.

## **1.2 – Materiali e Metodi**

Sono state prese in esame 11 pazienti di sesso femminile sottoposte a cistectomia radicale e ricostruzione di neovescica ortotopica secondo Studer presso la nostra unità operativa dal Gennaio 2001 a Luglio 2013.

Tutte le pazienti avevano indicazione alla cistectomia radicale per carcinoma vescicale.

Abbiamo sottoposto alle pazienti, sempre tramite colloquio telefonico, il questionario validato FACT-BI per indagare la qualità della vita.

Abbiamo recuperato gli esami uroflussometrici delle pazienti continenti e in minzione spontanea.

Abbiamo confrontato i dati relativi alla mortalità, alle complicanze post-operatorie e alla funzionalità della neovescica con i dati presenti in letteratura.

## **1.3 – Risultati e Discussione**

L'età media delle 11 pazienti al momento dell'intervento era di 60,82 anni (43-79).

Il follow-up medio è stato di 63,3 mesi ( $\pm 37$ ) con una mediana di 60 mesi (IQR 31,5).

Il tempo di degenza delle pazienti è stato in media di 16 giorni ( $\pm 0,7$ ), con una mediana di 17 giorni.

Nella nostra serie abbiamo avuto solo 3 (27,2%) complicanze, a fronte di risultati in letteratura che riportano un tasso di complicanze dal 22% al 62,8%.

La sopravvivenza a 5 anni è del 77%; in letteratura si va dall'82,9% al 58%.

La continenza globale a lungo termine è dell'81,8%, a fronte di dati in letteratura che riportano una continenza diurna dal 77% al 90% e notturna dal 57% all'83,8%.

L'utilizzo di cateterismo intermittente nella nostra serie si attesta al 54,6%, in letteratura va dal 20% al 58%.

Utilizzando il questionario validato FACT-BI sono state acquisite informazioni sulla qualità della vita. Comparati al range di punteggi possibili, le pazienti mostrano buoni risultati per quanto riguarda il benessere fisico (PWB), sociale (SWB), funzionale (FWB) e per quanto riguarda le sequele dell'intervento chirurgico (BICS, FACT-G, FACT-BI).

Meno buoni sono i risultati del benessere emotivo (EWB), con la maggior parte delle pazienti che mostra ancora preoccupazione nei confronti della malattia e della sua possibile evoluzione.

Le pazienti che avevano più di 50 anni al momento dell'intervento presentano punteggi migliori di qualità della vita, e questa differenza è statisticamente significativa.

#### **1.4 – Conclusioni**

Il nostro studio ha registrato una bassa incidenza di complicanze nel campione, probabilmente dovuto all'accurata selezione delle pazienti.

I risultati funzionali mostrano un ottimo livello di continenza sia diurna che notturna.

Abbiamo però un elevato numero di pazienti che necessitano del cateterismo intermittente per vuotare la neovescica (54,6%).

Sono stati recuperati i risultati uroflussometrici delle pazienti continenti e in minzione spontanea che mostrano una buona funzionalità delle neovesciche, con valori soddisfacenti di flusso massimo e volume vuotato.

Nel complesso i punteggi del questionario sulla qualità della vita sono discreti. I punteggi più alti sono stati registrati nelle pazienti più anziane. Questo, nei limiti dell'esiguità del campione, può essere dovuto al minore impatto dell'intervento sulla vita attiva di queste pazienti.

# Capitolo 2: Introduzione

---

## **2.1 – Anatomia**

### **2.1.1 – Una Visione d’Insieme**

La vescica è un organo cavo muscolo-membranoso, impari, sottoperitoneale, contenuto nella parte anteriore della piccola pelvi. Ha la funzione di serbatoio per raccogliere e contenere l’urina che, prodotta dai reni, vi arriva continuamente tramite gli ureteri. La parete della vescica è molto distendibile, infatti, il suo volume può passare da un minimo di 10 ml a 400 ml con una variazione pressoria di soli 5 CmH<sub>2</sub>O il che è una dimostrazione dell’elevata compliance di questa struttura. Inoltre in alcune situazioni patologiche la vescica può dilatarsi senza rotture fino a contenere anche di 2-3 L di urina.

Raggiunta una certa quantità di urina, in media 250-400 ml, si attiva il riflesso della minzione cui consegue, secondo la volontà del soggetto, se i tempi e i luoghi sono appropriati, l’emissione dell’urina all’esterno attraverso l’uretra.

### **2.1.2 - Forma, Posizione e Mezzi di Fissità:**

La forma, le dimensioni e i rapporti della vescica variano a seconda dello stato di riempimento.

Nell’adulto la vescica vuota è completamente contenuta nella parte anteriore della piccola pelvi, dietro la sinfisi pubica e al davanti dell’utero nella femmina e del retto nel maschio. In condizioni di svuotamento la vescica presenta una forma tetraedrica con una faccia superiore con l’apice a livello dell’uraco, due facce infero-laterali e una faccia postero-inferiore o base con il collo vescicale situato nel punto più basso.

La faccia superiore della vescica è rivestita dal peritoneo e appare concava verso l’alto. Al contrario la faccia inferiore, adagiata sulla superficie posteriore della sinfisi pubica e sul pavimento pelvico, appare convessa verso il basso. In questa situazione la cavità si riduce ad una fessura.

Quando l’urina si raccoglie all’interno della vescica le pareti, progressivamente, si discostano e si distendono; la faccia superiore che è quella più distendibile si solleva

facendosi convessa. La vescica acquista così una forma globosa o, più precisamente, ovoidale, con l'estremità più voluminosa inferiore e l'asse maggiore, che in media misura circa 10-12 cm, diretto verso il basso e in dietro. In queste condizioni la Vescica sorpassa il margine superiore della sinfisi pubica e si spinge nella regione ipogastrica, addossandosi alla parete anteriore dell'addome. E' quindi possibile eseguire una cistostomia sovrapubica, con o senza l'aiuto di una sonda ecografica, senza correre il rischio di entrare nella cavità peritoneale<sup>(1)</sup>.

Nella vescica distesa possiamo quindi individuare alcune porzioni anatomiche: una *base* o *fondo*, volto in basso e in dietro; un *corpo* che si solleva nella cupola e presenta una faccia anteriore, una posteriore e due facce laterali; e un *apice* che dà attacco al legamento ombelicale mediano (il residuo fibroso dell'uraco).

Nella femmina la vescica appare appiattita in senso antero-posteriore e sviluppata trasversalmente, sia per la peculiare morfologia pelvica sia per la presenza dell'utero che si adagia sulla faccia superiore, e della vagina, al davanti del retto. La presenza delle strutture utero-vaginali determina una depressione mediana nella base della vescica. In gravidanza la vescica si presenta concava posteriormente e questa concavità si modella sull'utero, in base alle sue dimensioni.

La vescica è mantenuta in sede da diverse formazioni legamentose che stabiliscono connessione con gli organi vicini, dalla continuità con l'uretra, dalla presenza dei muscoli del pavimento pelvico, dalla fascia vescicale e dal peritoneo. Si riconoscono:

- Formazioni Legamentose:

I *Legamenti Vescicali Anteriori* sono importanti mezzi di fissità, pari, rappresentati da fascetti fibrosi, ricchi di miocellule, che collegano la faccia posteriore della sinfisi pubica alla base della vescica (*Legamenti e Muscoli Pubovesicali*). Lo spazio esistente tra i legamenti di destra e di sinistra è attraversato da vene del plesso pudendo.

Nella femmina la vescica posteriormente aderisce alla vagina per mezzo del setto vescicovaginale.

Il *legamento ombelicale mediano*, che rappresenta il residuo fibroso dell'uraco, è un sottile cordone fibroso che dall'apice della vescica si dirige verso l'ombelico decorrendo adeso alla parete addominale anteriore in posizione mediana. E' coperto

dal peritoneo parietale che si solleva in una piega verticale (*piega ombelicale mediana*). A vescica vuota, il legamento si trova allo stato di tensione ed è rettilineo; a vescica piena, esso si rilascia formando un'ansa.

I *legamenti ombelicali laterali* sono due cordoncini fibrosi, destro e sinistro, che derivano dall'obliterazione delle arterie ombelicali; essi discendono dalla cicatrice ombelicale sotto il peritoneo e, divergendo, vanno a fissarsi alle facce laterali della vescica, dove si continuano con il tratto rimasto pervio delle arterie ombelicali. Questi legamenti determinano, in corrispondenza del peritoneo parietale, due pieghe (*pieghe ombelicali mediali*) dirette in basso e verso l'esterno.

- **Fascia Vescicale:** La porzione della fascia pelvica viscerale che riveste la vescica costituisce la fascia vescicale. E' questa un addensamento del tessuto connettivo sottoperitoneale, molto sottile e difficilmente isolabile; essa acquista particolare consistenza posteriormente, dove è rinforzata dal setto vescicovaginale, e anteriormente, dove prende il nome di fascia prevescicale. Quest'ultima è rappresentata da una lamina fibrosa triangolare con l'apice che corrisponde all'ombelico, la base al pavimento pelvico e i lati ai legamenti ombelicali laterali. Tra la fascia prevescicale e la *fascia trasversale*, che riveste internamente la parete anteriore dell'addome, rimane un intervallo, lo *spazio prevescicale di Retzius*, ampio e ripieno di tessuto connettivo lasso più o meno ricco di cellule adipose.
- **Peritoneo:** il peritoneo parietale, che riveste la parete addominale anteriore, discende a rivestire la vescica. A vescica vuota, il peritoneo, dopo essere disceso fino in prossimità della sinfisi pubica, passa direttamente sulla faccia superiore della vescica rivestendola completamente. Quando la vescica si riempie, progressivamente si solleva superando la sinfisi pubica e mettendosi in rapporto con la parete addominale della regione ipogastrica. In questo caso il peritoneo, dalla parete addominale, si riflette sulla parte superiore della faccia anteriore della vescica costituendo il *cavo prevescicale o pubovescicale*, la cui profondità aumenta a mano a mano che aumenta il riempimento vescicale. Sulla parete addominale anteriore, la presenza del legamento ombelicale mediano e dei legamenti ombelicali laterali costituisce le pieghe peritoneali mediana e



mediali; le quali, in corrispondenza dell'apice della vescica, delimitano le *fosse sopravescicali* (*fosse vescicopubiche* o *fossette inguinali mediali*) destra e sinistra.

Rivestita la faccia superiore, il peritoneo si riflette lateralmente sulle pareti laterali della piccola pelvi, formando sia a destra sia a sinistra il *cavo laterovescicale* o *parietovescicale*.

Nella femmina il peritoneo si riflette sull'utero, a livello dell'*istmo*, dando origine al *cavo uterovescicale* che, a vescica vuota, è quasi una fessura diretta orizzontalmente in dietro. Il peritoneo si continua sulla parete posteriore dell'utero e raggiunge il retto, generando il *cavo retto uterino*.

- Altri mezzi di fissità: Nonostante i numerosi legamenti, la fascia vescicale ed il peritoneo, la vescica gode comunque di una certa mobilità. La base della vescica e l'orifizio uretrale sono le parti più fisse per le connessioni con il pavimento pelvico. La vescica è fissata, infatti, al pavimento pelvico principalmente grazie all'uretra, nella quale si continua.

### **2.1.3 – Rapporti**

Come già accennato nella vescica distesa si individuano una base o fondo, un corpo e un apice. Ognuna di queste porzioni contrae rapporti con le strutture circostanti. Nella femmina la base della vescica corrisponde al terzo superiore della parete anteriore della vagina, al fornice vaginale anteriore e alla porzione sopravaginale del collo dell'utero. Tutti questi rapporti sono mediati da un setto connettivale, ricco di vasi venosi, che si forma tra la porzione di base vescicale che corrisponde al trigono e la vagina, il *setto vescicovaginale*, nel quale, in alto, si pone il tratto terminale degli ureteri prima del loro sbocco in vescica. Il trigono vescicale, tramite il setto vescicovaginale, corrisponde ad una porzione liscia della mucosa vaginale (*triangolo di Pawli*) che invece nelle restanti porzioni è pieghettata.

I rapporti del corpo della vescica possono essere a loro volta distinti in rapporti della faccia anteriore, delle facce laterali e della faccia posteriore.

La faccia anteriore della vescica vuota è in rapporto, attraverso il tessuto celluloadiposo contenuto nello spazio prevescicale, con la sinfisi pubica, con le branche superiori e

inferiori del pube e, più lateralmente, con i muscoli otturatori interni, coperti dalla loro fascia.

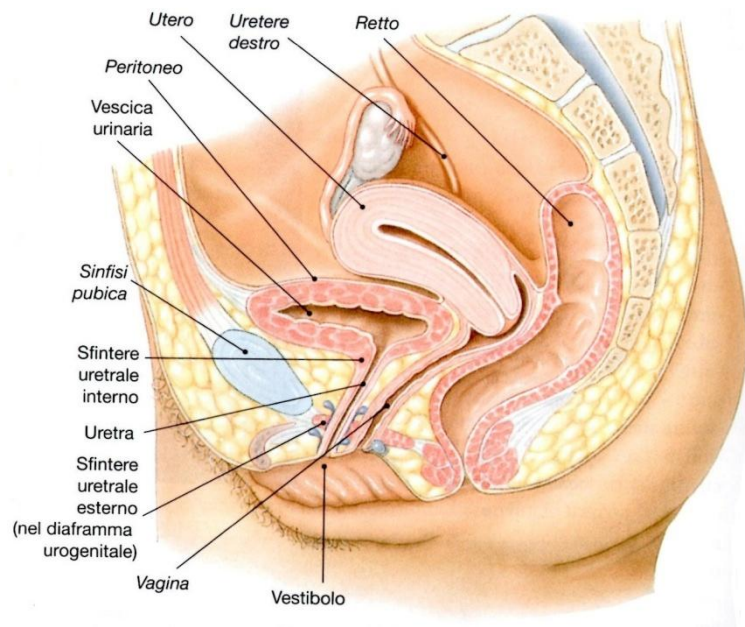
Fra questi piani osteomuscolari e la parete vescicale sono interposti i legamenti vescicali anteriori, il plesso venoso pudendo e alcuni rami arteriosi provenienti dalle arterie otturatorie e pudende interne. A vescica distesa, la faccia anteriore sorpassa in alto il margine superiore della sinfisi pubica, entrando direttamente in rapporto con la parete addominale anteriore, sempre tramite l'interposizione dello spazio prevescicale. Più in alto, tra la parete addominale e la superficie vescicale, si costituisce il cavo peritoneale prevescicale o pubovescicale.

Le facce laterali della vescica sono individuabili soltanto a vescica distesa. Esse corrispondono alle pareti della piccola pelvi, dalle quali sono separate, nella porzione superiore, dal cavo peritoneale laterovescicale; nella porzione inferiore, extraperitoneale, ovvero priva del rivestimento peritoneale, fra vescica e parete pelvica, che risulta qui costituita dal muscolo otturatorio interno rivestito dalla sua fascia e dal muscolo elevatore dell'ano rivestito dalla fascia pelvica parietale, è interposto lo spazio perivescicale; questo spazio è ripieno di tessuto adiposo contenente nella parte più bassa il plesso venoso vescicovaginale. A questo livello le pareti laterali della vescica contraggono rapporto con il legamento ombelicale laterale e con il legamento rotondo.

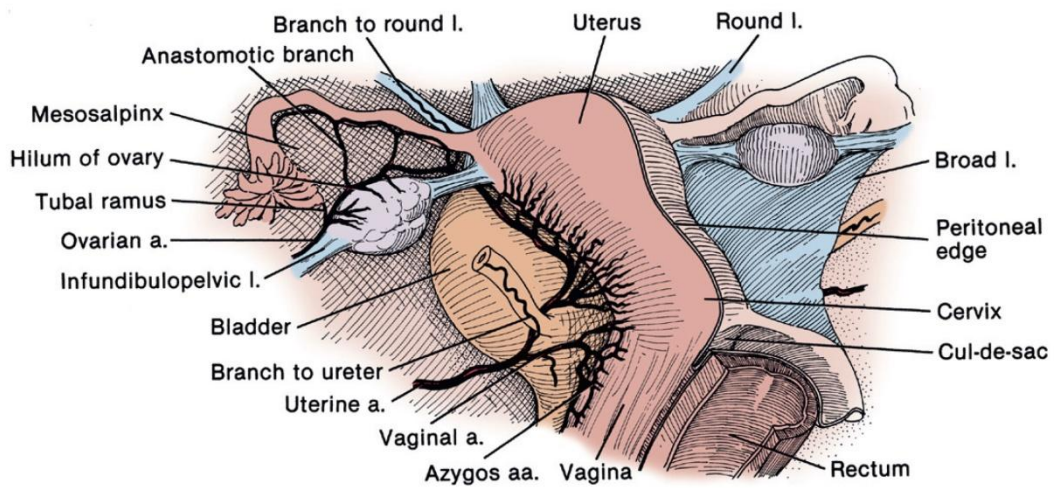
La faccia posteriore, ricoperta dal peritoneo, guarda verso la cavità addominale; nella femmina la faccia posteriore contrae rapporto per quasi tutta la sua estensione con la faccia anteriore dell'utero, tramite l'interposizione del cavo uterovescicale.

L'apice della vescica dà attacco al legamento ombelicale mediano, ovvero il residuo fibroso dell'uraco. L'uraco ancora l'apice della vescica alla parete addominale anteriore.

A vescica vuota l'apice corrisponde anteriormente alla sinfisi pubica, posteriormente è coperto dal peritoneo ed entra in rapporto con le anse dell'intestino tenue.



**Figura 1** - Pelvi femminile in sezione sagittale



**Figura 2** - Genitali interni femminili: visione posteriore

#### 2.1.4 – Vascolarizzazione e Innervazione

Le arterie che irrorano la vescica sono tutti rami diretti o indiretti delle arterie iliache interne. Pur essendo frequenti le variazioni, si trovano solitamente: le *arterie vescicali superiori*, voluminose e provenienti dalla porzione rimasta pervia delle arterie ombelicali, e le *arterie vescicali inferiori*, esili e incostanti, che possono originare o direttamente dalle arterie iliache interne o da una loro collaterale. Altri piccoli rami arteriosi possono essere forniti dalle arterie otturatorie, dalle arterie pudende interne, dalle arterie rettali medie, dalle arterie vescicolodeferenziali e vescicoprostatiche nel maschio e uterine e vescicovaginali nella femmina. Per convenienza i chirurghi fanno riferimento, per l'irrorazione della vescica, ai peduncoli laterale e posteriore che, quando la vescica viene raggiunta dallo spazio retto vescicale, si trovano rispettivamente lateralmente e posteromedialmente agli ureteri. Questi peduncoli corrispondono ai legamenti vescicali laterali e posteriore nell'uomo e ad una parte dei legamenti cardinale e uterosacrale nella donna. Tutte le arterie vescicali si ramificano e si anastomizzano fra loro in corrispondenza della superficie esterna della vescica, formando una *rete arteriosa perivescicale*; i rami arteriosi si approfondano quindi nella parete vescicale e formano una ricca rete nello strato profondo della lamina propria. Da questa rete originano sottili ramuscoli che si risolvono in capillari subito al di sotto dell'epitelio di rivestimento.

Le vene, dopo aver formato reti accolte nella lamina propria e nella tonaca muscolare, costituiscono un ricco plesso sulla superficie esterna dell'organo (*plesso venoso perivescicale*) nel quale i vasi venosi hanno un decorso prevalentemente longitudinale, decorrendo dall'apice verso la base. Il plesso perivescicale si scarica nel plesso pudendo e inferiormente nel plesso vescicoprostatico nel maschio e in quelli vescicovaginale e uterovaginale nella femmina. Numerose comunicazioni si stabiliscono tra le vene vescicali, le vene degli organi vicini e gli altri plessi venosi della piccola pelvi.

I vasi linfatici, abbondanti nella tonaca muscolare drenano in dotti presenti sulla superficie della vescica, costituendo una rete linfatica perivescicale che decorre insieme ai vasi superficiali all'interno della sottile fascia vescicale. Lungo i dotti superficiali si possono trovare piccoli linfonodi *paravescicali*, prevalentemente al davanti e sui lati della vescica (*linfonodi pre- e laterovescicali*). Dalla rete linfatica perivescicale emergono tronchi linfatici efferenti che raggiungono: anteriormente i linfonodi iliaci esterni (che raccolgono la maggior parte del drenaggio linfatico vescicale), lateralmente i linfonodi iliaci esterni e

interni e posteriormente i linfonodi iliaci interni e quelli situati al di sotto della *biforcazione aortica (linfonodi del promontorio)*.

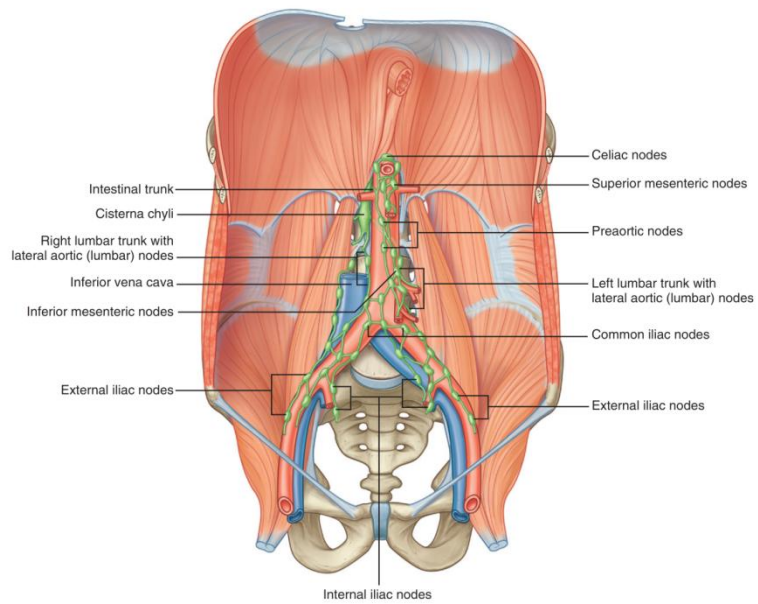
I nervi destinati alla vescica hanno una duplice origine; infatti, entrambe le componenti del sistema nervoso autonomo, simpatica e parasimpatica, sono rappresentate ed entrambe contengono fibre efferenti e sensitive viscerali. Le fibre simpatiche originano nel midollo spinale dai neuomeri T<sub>10</sub>-L<sub>2</sub>: attraverso i plessi celiaco e mesenterico raggiungono il plesso ipogastrico con il quale discendono nella pelvi, accolte nello spazio retro peritoneale. Le fibre nervose parasimpatiche originano dai rami anteriori dei nervi sacrali 2°, 3° e 4° che si riuniscono lateralmente al retto per costituire il plesso pelvico; la porzione anteriore del plesso pelvico costituisce il plesso vescicale.

Dal plesso vescicale, fibre autonome efferenti risalgono i legamenti laterale e posteriore per innervare la vescica. La parete della vescica è riccamente innervata da terminazioni nervose parasimpatiche colinergiche e possiede numerose cellule postgangliari. È stato proposto che il rilasciamento del muscolo detrusore possa essere mediato da terminazioni simpatiche sparse, ma probabilmente questo manca di significato funzionale. Una componente separata, non adrenergica e non colinergica (NANC) del sistema nervoso autonomo partecipa all'attivazione del detrusore, sebbene non siano stati identificati i neurotrasmettitori<sup>(2)</sup>.

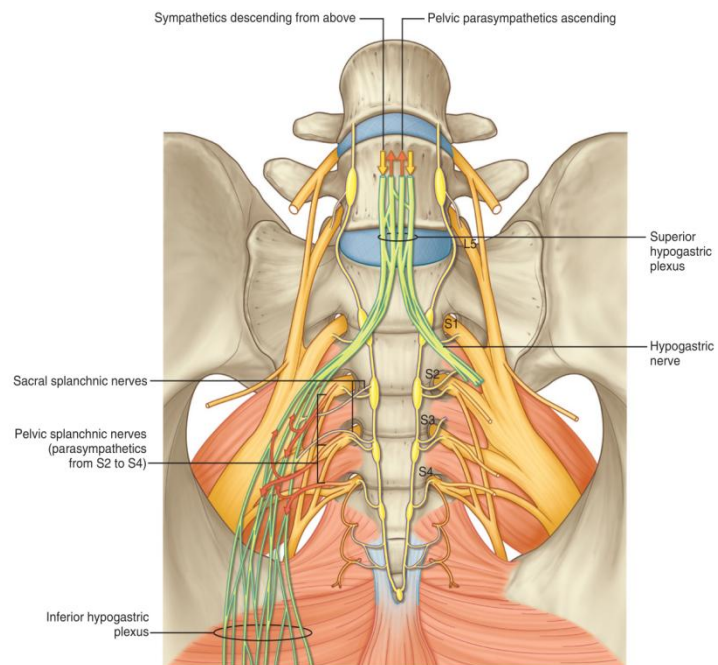
Il collo vescicale dell'uomo riceve abbondante innervazione simpatica ed esprime recettori alfa<sub>1</sub>-adrenergici. Nella donna invece la componente adrenergica del collo vescicale è molto più scarsa.

Nel detrusore, in particolare a livello del collo vescicale dove possono favorire il rilasciamento durante la minzione, sono stati identificati neuroni contenenti ossido nitrico sintetasi. Il trigono è innervato da neuroni adrenergici e contenenti ossido nitrico sintetasi. Come il collo vescicale, esso si rilascia durante la minzione.

L'innervazione afferente della vescica (principalmente parasimpatica) viaggia sia per via simpatica, attraverso i nervi ipogastrici, sia attraverso i nervi parasimpatici per raggiungere i corpi cellulari localizzati nei gangli delle radici dorsali a livello toracolombare e sacrale.



**Figura 3 - Vie linfatiche retroperitoneali**



**Figura 4 - Plessi nervosi pelvici**

### 2.1.5 – L'Uretra Femminile

L'uretra femminile è un condotto lungo 3-5 cm che ha inizio dalla vescica urinaria e, dopo aver attraversato il pavimento pelvico, si apre nella parte anteriore del vestibolo vaginale.

Origina in corrispondenza dell'apice anteriore del trigono vescicale (*meato uretrale interno*) e, dopo un decorso obliquo in basso e in avanti, termina con il *meato uretrale esterno*, al davanti dell'orifizio vaginale e qualche centimetro dietro al glande del clitoride.

L'uretra attraversa il *diaframma urogenitale* che la fissa al pavimento pelvico e la divide in una porzione pelvica, più lunga e situata cranialmente, e in una porzione perineale, più breve e caudale.

Anteriormente l'uretra è in rapporto col plesso venoso pudendo, che la separa dalla sinfisi pubica, e con il trigono urogenitale che attraversa; si colloca quindi dietro le radici del clitoride. Sui lati l'uretra corrisponde inizialmente al plesso pudendo, successivamente entra in rapporto con il margine mediale del *muscolo elevatore dell'ano* (*muscolo pubococcigeo*) e infine incrocia la radice dei corpi cavernosi del clitoride. Posteriormente è in rapporto per tutta la sua lunghezza con la vagina, dalla quale è separata per l'interposizione del setto *uretrovaginale*.

La parete dell'uretra è costituita dalle tonache mucosa e muscolare. La tonaca mucosa è rivestita da un epitelio di transizione analogo a quello vescicale nella porzione superiore, e da un epitelio pavimentoso nella porzione inferiore.

La tonaca muscolare è costituita da una componente liscia, e da una striata. La muscolatura liscia si dispone in due strati: uno longitudinale interno, che in alto si continua con la muscolatura vescicale, e uno circolare esterno, più spesso del precedente, e denominato *sfintere liscio o interno* dell'uretra. La muscolatura striata è rappresentata da fasci ad andamento circolare che circondano l'uretra e costituiscono lo *sfintere striato o esterno*. Non c'è un confine netto tra i due tipi di muscolatura, ma una graduale continuazione dell'una nell'altra, con fibre intrecciate di muscolatura liscia e striata<sup>(3)</sup>.

L'uretra è irrorata da rami arteriosi provenienti dalle arterie vescicali inferiori, vaginali e pudende interne. Le vene sboccano in alto nei plessi pudendo e vescicovaginale e in basso nelle vene degli organi erettili. I linfatici sboccano superiormente nei linfonodi ipogastrici e iliaci esterni, inferiormente raggiungono i linfonodi inguinali.

L'innervazione è provvista dai nervi pudendo e da rami del plesso pelvico.

## **2.2 – Fisiologia della vescica urinaria**

### **2.2.1 – Innervazione della Vescica**

Le basse vie urinarie sono innervate da tre gruppi di nervi periferici: rami del parasimpatico sacrale (nello specifico i nervi splanchnici pelvici), del simpatico toracolombare (dai nervi ipogastrici e dalla catena del simpatico) e del sistema nervoso somatico (principalmente dai nervi pudendi)<sup>(4)</sup>. I nervi del sistema parasimpatico originano al livello sacrale della colonna vertebrale, eccitano la vescica e rilassano l'uretra. I nervi del sistema simpatico, per contrasto, inibiscono il corpo vescicale mentre eccitano la base della vescica e l'uretra. I nervi pudendi, somatici, innervano con fibre eccitatorie lo sfintere uretrale esterno. Tutti questi nervi contengono sia assoni efferenti che afferenti (sensitivi).

- Sistema parasimpatico: i neuroni pregangliari parasimpatici che innervano le basse vie urinarie, si trovano, nel midollo spinale, nella parte laterale della sostanza grigia sacrale, in una regione che è stata denominata “nucleo parasimpatico sacrale”<sup>(5)</sup>. I neuroni pregangliari parasimpatici inviano i propri assoni, attraverso le radici ventrali dei nervi spinali, ai gangli periferici, dove rilasciano il trasmettitore eccitatorio acetilcolina<sup>(6)</sup>.

I neuroni postgangliari parasimpatici raggiungono il muscolo detrusore della vescica, sul quale hanno un effetto stimolante. La neurotrasmissione eccitatoria parasimpatica a livello della vescica è mediata dall'acetilcolina che agisce a livello di recettori muscarinici postsinaptici di tipo  $M_2$  e  $M_3$ <sup>(7)</sup>. Sembra che tra i due, quello maggiormente implicato nella trasmissione eccitatoria al muscolo detrusore sia il recettore  $M_3$ <sup>(8)</sup>; la sua attivazione infatti determina il rilascio del  $Ca^{2+}$  intracellulare, mentre l'attivazione del recettore  $M_2$  inibisce l'enzima adenilato ciclasi. Quest'ultimo potrebbe contribuire alla contrazione del muscolo detrusore sopprimendo la trasmissione inibitoria mediata dai recettori adrenergici  $\beta_3$  che al contrario attivano l'adenilato ciclasi<sup>(9)</sup>.

- Sistema simpatico: i neuroni pregangliari simpatici emergono dai segmenti spinali che vanno da  $T_{11}$  a  $L_2$ , entrano nei gangli della catena del simpatico e si portano al plesso mesenterico inferiore, dal quale, tramite i nervi ipogastrici, raggiungono il



plesso pelvico. I neuroni postgangliari simpatici raggiungono la parete vescicale dove, tramite il neurotrasmettitore noradrenalina, agiscono inibendo la muscolatura del corpo vescicale, per l'azione sui recettori adrenergici  $\beta_3$ , e eccitando la muscolatura della base vescicale e dell'uretra per l'azione sui recettori adrenergici  $\alpha_1$ <sup>(9)</sup>.

- Sistema motorio somatico: i motoneuroni somatici, che innervano lo sfintere uretrale esterno, sono localizzati nel bordo laterale del corno ventrale del midollo spinale, in una formazione che è comunemente denominata “nucleo di Onuf”<sup>(10)</sup>. Questi motoneuroni presentano delle diramazioni dendritiche trasversali che proiettano lateralmente, nel funicolo laterale, dorsalmente, nella sostanza grigia intermedia, e dorso-medialmente, verso il canale centrale.

Gli assoni dei motoneuroni del nucleo di Onuf entrano nei nervi pudendi e raggiungono lo sfintere uretrale esterno. Alcune diramazioni dei nervi pudendi e di altri nervi somatici sacrali portano impulsi ai muscoli del pavimento pelvico<sup>(11, 12)</sup>.

- Fibre sensitive afferenti: l'attività afferente che si sviluppa nella vescica viene trasmessa al sistema nervoso centrale da entrambi i gruppi di nervi autonomi<sup>(13, 14)</sup>. Gli assoni afferenti passano attraverso i nervi pelvici, i nervi ipogastrici e i nervi pudendi, trasmettendo le informazioni provenienti dalle basse vie urinarie al midollo spinale lombosacrale<sup>(15, 16)</sup>. I neuroni afferenti primari dei nervi pelvici e pudendi, sono contenuti nei gangli delle radici dorsali sacrali, laddove l'innervazione afferente dei nervi ipogastrici raggiunge i gangli delle radici dorsali a livello lombare. Gli assoni dei neuroni presenti nei gangli delle radici dorsali trasmettono l'informazione sensitiva, proveniente dalle basse vie urinarie, ai neuroni di secondo ordine presenti nel midollo spinale<sup>(5)</sup>. Particolarmente importanti per l'inizio della minzione risultano essere le fibre afferenti che raggiungono il midollo spinale attraverso i nervi pelvici. Queste risultano essere composte da assoni mielinizzati (fibre di tipo A $\delta$ ) e non mielinizzati (tipo C) che convogliano gli impulsi, rispettivamente, dei recettori di tensione e dei nocicettori della parete vescicale<sup>(15)</sup>. La percezione del volume vescicale è di particolare importanza durante l'accumulo delle urine. D'altra parte, anche le scariche afferenti

che si hanno durante la contrazione del detrusore hanno una importante funzione riflessa che sembra coinvolta nel rinforzo dell'impulso centrale al fine di mantenere la contrazione del detrusore stesso. Nervi afferenti che rispondono sia alla distensione che alla contrazione, chiamati "recettori di tensione in serie", sono stati individuati nei nervi pelvici e ipogastrici nel gatto e nel topo<sup>(17)</sup>.

Alcuni studi hanno mostrato che le fibre mieliniche tipo A della vescica rispondono in maniera graduale alla distensione passiva e alla contrazione attiva<sup>(13)</sup>. La soglia di pressione intravesicale per l'attivazione di queste fibre varia dai 5 ai 15 mmHg, che è coerente con i livelli di pressione ai quali appare la prima sensazione di vescica piena durante la cistometria nell'uomo. Le fibre A, nel gatto, mostrano un aumento delle scariche direttamente proporzionale all'aumento della pressione vescicale. Nella vescica di gatto sono state individuate anche fibre C ad alta soglia; queste fibre, in condizioni normali, non rispondono alla distensione dell'organo e sono state quindi denominate fibre C silenti, ma molte di esse possono essere attivate da altri stimoli quali l'irritazione della mucosa con sostanze chimiche o l'esposizione a basse temperature<sup>(18)</sup>.

### **2.2.2 – Innervazione dell'Uretra**

All'innervazione dell'uretra partecipano il nervo pudendo e alcuni rami provenienti dal plesso pelvico. La stimolazione con elettrodi del nervo pudendo determina la contrazione della parte distale dell'uretra, con il pattern tipico della contrazione di un muscolo striato. La stimolazione dei nervi pelvici invece ha determinato un aumento della pressione a livello della parte superiore dell'uretra, mostrando un comportamento tipico della contrazione del muscolo liscio<sup>(19)</sup>. Queste scoperte sono state confermate da studi morfologici e topografici che hanno accuratamente ricostruito l'anatomia dell'uretra, concentrandosi in particolare sul meccanismo sfinteriale e sull'innervazione<sup>(3)</sup>. La muscolatura striata, corrispondente allo sfintere striato dell'uretra, è stata ritrovata soltanto nella parte distale dell'uretra e la sua innervazione è a carico del nervo pudendo. La muscolatura liscia è presente nella parte prossimale dell'uretra e si dispone a formare lo sfintere liscio dell'uretra. Lo sfintere liscio è innervato da fibre nervose autonome provenienti dal plesso pelvico, contenenti neuroni simpatici e parasimpatici. Le fibre

simpatiche raggiungono il plesso pelvico attraverso il plesso ipogastrico superiore, mentre le fibre parasimpatiche originano dai nuclei sacrali dei nervi splancnici.

E' probabile che la normale funzionalità uretrale, nelle donne, dipenda dalla preservazione dell'innervazione autonoma e somatica, e che sia necessaria per permettere la buona riuscita di una derivazione urinaria ortotopica<sup>(20-22)</sup>.

A causa di queste scoperte, si è proceduto a modificare la tecnica della cistectomia radicale nella donna conservando, in pazienti selezionate, l'uretra, in modo da consentire la successiva costruzione di una derivazione ortotopica, e la vagina, consentendo in questo modo di risparmiare i nervi pelvici che decorrono sulle pareti laterali dell'organo e permettere un'adeguata funzionalità dell'uretra rimanente.

### **2.2.3 – Il Controllo della Minzione**

Numerose vie di controllo riflesse, organizzate nel cervello e nel midollo spinale, hanno la funzione di coordinare la vescica, l'uretra e i muscoli del pavimento pelvico durante la minzione<sup>(12)</sup>. Le vie di controllo centrali che regolano la funzione delle basse vie urinarie sono organizzate come semplici circuiti di accensione/spengimento che mantengono l'equilibrio tra la vescica urinaria e lo sbocco uretrale<sup>(4, 23)</sup>. Alcuni riflessi promuovono l'accumulo di urina, altri facilitano lo svuotamento.

Durante la fase di riempimento della vescica urinaria, la misurazione della pressione con un catetere intravesiciale rivela livelli bassi e relativamente costanti di pressione quando il volume vescicale è al di sotto della soglia per l'induzione dello svuotamento. Questa capacità della vescica, di adattarsi all'aumento del volume di urina mantenendo la pressione costante, dipende dalle caratteristiche particolari del muscolo liscio e dello stroma, oltre che dalla quiescenza delle efferenze parasimpatiche eccitatorie per il detrusore<sup>(16)</sup>. Esiste un riflesso vescico-simpatico che potrebbe agire come un meccanismo di accumulo delle urine promuovendo la chiusura dello sfintere uretrale e inibendo le contrazioni della vescica durante il riempimento<sup>(24)</sup>.

All'elettromiografia si ha un aumento dell'attività dello sfintere durante il riempimento della vescica, dovuta ad un aumento della scarica efferente del nervo pudendo che causa quindi un aumento delle resistenze all'efflusso di urina, contribuendo così al mantenimento della continenza urinaria. I motoneuroni del nervo pudendo sono attivati nel contesto del riflesso di guardia, rappresentando il braccio efferente del riflesso, mentre il braccio

afferente è rappresentato dai nervi pelvici all'interno dei quali viaggiano gli impulsi provenienti dai recettori di stiramento della vescica<sup>(25)</sup>. I motoneuroni del muscolo sfintere uretrale esterno sono attivati, inoltre, da afferenze provenienti dall'uretra o dal perineo che decorrono all'interno del nervo pudendo stesso<sup>(26)</sup>. Questo riflesso può rappresentare un meccanismo di continenza, attivato da afferenze propriocettive provenienti dall'uretra o dal pavimento pelvico, che induce la chiusura dello sfintere uretrale.

Tutti questi riflessi sono organizzati all'interno del midollo spinale.

L'inibizione dell'attività dello sfintere uretrale esterno durante la minzione è dipendente, in parte, da meccanismi che, al contrario, sono organizzati a livello soprasspinale.

La fase di riempimento può passare nella fase di svuotamento sia involontariamente, per via riflessa, sia volontariamente. La prima via è presente nel neonato oppure in pazienti con vescica neurologica ed avviene quando l'impulso afferente generato dalla distensione della parete vescicale supera la soglia della minzione<sup>(27)</sup>. A questo punto vengono invertiti i tipi di impulsi efferenti, con l'attivazione delle vie del parasimpatico sacrale e con l'inibizione della scarica delle vie del simpatico e dei motoneuroni somatici.

La fase di espulsione dell'urina consiste in un iniziale rilassamento dello sfintere uretrale, seguito dopo pochi secondi dalla contrazione della vescica che, causando un aumento della pressione intravescicale, determina una differenza di pressione, tra vescica e ambiente esterno, tale da consentire il flusso di urina.

Il rilassamento della muscolatura liscia uretrale, durante la minzione, è causata dall'attivazione di alcuni neuroni del sistema parasimpatico che, a livello dello sfintere uretrale, stimolano il rilascio di ossido nitrico<sup>(28-30)</sup>, e dall'inibizione degli impulsi eccitatori all'uretra. Alcuni riflessi secondari attivati dal flusso di urina attraverso l'uretra facilitano lo svuotamento della vescica<sup>(31, 32)</sup>. Questi riflessi richiedono l'azione integrata di diverse popolazioni neuronali a vari livelli del neurasse. Barrington fu il primo ad identificare questo riflesso e ne individuò due componenti: la prima era attivata da una via afferente somatica, trasportata attraverso il nervo pudendo, che produceva una facilitazione sulla contrazione vescicale agendo a livello del "centro pontino della minzione"<sup>(33)</sup>; la seconda componente era attivata da una via afferente viscerale, trasportata nel nervo pelvico, che agiva tramite un meccanismo riflesso spinale<sup>(34)</sup>. Gli impulsi parasimpatici al detrusore e all'uretra possiedono un'organizzazione centrale molto più complessa che

coinvolge vie spinali, vie bulbospinali, e il passaggio attraverso il centro pontino della minzione.

Diversi studi indicano che il riflesso della minzione, in condizioni normali, è mediato da una via spino-bulbo-spinale che passa attraverso alcuni centri di ritrasmissione cerebrali. Alcuni studi in animali hanno rivelato che un gruppo di neuroni del tronco encefalico situati al livello del collicolo inferiore hanno un ruolo essenziale nel controllo della componente parasimpatica del riflesso della minzione<sup>(16)</sup>.

La rimozione di aree del cervello al di sopra del collicolo, tramite decerebrazione intercollicolare, tende a facilitare la minzione eliminando gli impulsi inibitori provenienti da centri posizionati più rostralmente. Al contrario, la sezione al di sotto del collicolo abolisce completamente la minzione. Queste osservazioni hanno portato alla concezione che esista una via del riflesso della minzione spino-bulbo-spinale che passa attraverso un centro situato nella parte rostrale del tronco encefalico. Questa area, a cui è stato attribuito un ruolo estremamente importante nel controllo della minzione nei soggetti normali è situata nel tegmento pontino dorsale; la sua prima descrizione risale al 1921 da parte di Barrington, ed è stato successivamente chiamato “nucleo di Barrington”, “regione M” (a causa della sua localizzazione mediale), e “centro pontino della minzione”. Il centro pontino della minzione invia assoni a diverse strutture: al locus ceruleus, al midollo spinale sacrale, al nucleo talamico paraventricolare e al grigio periacquoduttale, responsabile della regolazione di numerose afferenze viscerali e delle vie del dolore<sup>(35-37)</sup>.

Vista la quantità di connessioni presenti nel nucleo pontino della minzione, è stato ipotizzato che questo centro funzioni come un interruttore nella via del riflesso della minzione, regolando il volume vescicale e coordinando l'attività del detrusore e dello sfintere esterno dell'uretra. Il centro pontino della minzione riceve afferenze indirettamente, tramite stazioni di ritrasmissione nel grigio periacquoduttale, o direttamente da neuroni del midollo spinale sacrale, situati nelle lamine laterali I, V e VII<sup>(38)</sup>. I neuroni del nucleo pontino della minzione inviano direttamente assoni ai neuroni pregangliari sacrali<sup>(39)</sup> e a neuroni a trasmissione GABAergica presenti nella regione della commissura grigia dorsale a livello sacrale<sup>(40)</sup>. I primi, trasportano le efferenze eccitatorie alla vescica, laddove i secondi potrebbero avere un ruolo importante nell'inibizione dei motoneuroni dello sfintere uretrale esterno<sup>(36)</sup>.

Nei soggetti normali, la minzione è sottoposta al controllo volontario, e in questo sistema di controllo sono coinvolte numerose aree del cervello. Studi nell'uomo indicano che il controllo volontario della minzione è dipendente da connessioni tra la corteccia frontale e la regione preottica-settale dell'ipotalamo, e tra il lobulo paracentrale e il tronco encefalico. Lesioni in queste aree della corteccia determinano un incremento dell'attività della vescica a causa della rimozione dei sistemi inibitori corticali.

## **2.3 – Carcinoma della Vescica**

### **2.3.1 – Epidemiologia e Fattori di Rischio**

La vescica rappresenta il più comune sito di insorgenza dei tumori dell'apparato urinario. Il carcinoma uroteliale è la settima neoplasia più comune nell'uomo e la diciassettesima nella donna, nel mondo. Nell'ambito dei tumori di interesse urologico il tumore vescicale rappresenta la seconda neoplasia per frequenza dopo l'adenocarcinoma della prostata. I maschi tendono ad essere colpiti 3-4 volte più delle femmine, presumibilmente a causa di una maggiore prevalenza di tabagismo ed esposizione a tossine ambientali<sup>(41)</sup>. I maschi Afro-Americani hanno un maggior tasso di incidenza e di mortalità, rispetto ai maschi bianchi, per tutti i tumori, ma non per il carcinoma uroteliale. Le donne Afro-Americane, rispetto alle donne bianche, hanno una minore incidenza ma un maggior tasso di mortalità per tutti i tumori, ma il carcinoma uroteliale è circa 1,5 volte più comune tra le donne bianche<sup>(41)</sup>. Il rischio di sviluppare un carcinoma invasivo della vescica aumenta con l'età, con un picco nell'ottava decade. Il carcinoma uroteliale è più frequente nelle nazioni industrializzate, dove rappresenta la quarta neoplasia per frequenza nell'uomo e la nona nella donna. Globalmente l'incidenza del carcinoma vescicale è di 8,9 casi su 100.000 negli uomini e 2,2 casi su 100.000 nelle donne. Questi dati però tengono conto anche dei paesi in via di sviluppo, dove l'incidenza è nettamente minore rispetto ai paesi industrializzati come l'Europa meridionale, dove l'incidenza di questa neoplasia è di 20,7 casi su 100.000 negli uomini e 3,3 casi su 100.000 nelle donne, e l'America del nord dove si attesta a 20,1 casi su 100.000 negli uomini e 5,5 casi su 100.000 nelle donne<sup>(42, 43)</sup>. Il 63% di tutti i casi di carcinoma della vescica proviene dai paesi industrializzati, con un 55% che viene dall'America del nord e dall'Europa. Le cause, alla base di questa differenze geografica dei tassi di incidenza, sono da ricercare nei differenti gradi di industrializzazione e nella prevalenza del tabagismo nella popolazione.

Nel 2007 sono stati diagnosticati, negli Stati Uniti, un totale di 68.810 casi, di cui 51.230 uomini e 17.580 donne; cifra che rappresenta il 7% del totale dei tumori diagnosticati. Il carcinoma vescicale è una patologia letale, con 14.100 decessi registrati nel 2007, di cui 9.950 uomini e 4.150 donne, rappresenta il 3% di tutti i decessi per tumore<sup>(44)</sup>. L'alta frequenza, associata con la caratteristica tendenza a recidivare del carcinoma uroteliale, significa un enorme costo per i sistemi sanitari nazionali. Approssimativamente, il 75% dei

nuovi carcinomi uroteliali diagnosticati sono non invasivi ed hanno un alto tasso di recidiva e progressione nonostante la terapia locale. Il restante 25% si presentano con infiltrazione della muscolatura e richiedono una terapia chirurgica radicale<sup>(45)</sup>. Dal 1990 al 2004 si è assistito ad una riduzione del 5% della mortalità per carcinoma vescicale, nonostante il continuo aumento del tasso di incidenza. Questo ha contribuito per lo 0,7% alla riduzione globale della mortalità per tumore in questo lasso di tempo<sup>(41)</sup>. Globalmente, l'incidenza del carcinoma vescicale è in aumento, ma più lentamente rispetto alla scorsa decade, grazie ai programmi anti tabagismo attuati in molte nazioni<sup>(46)</sup>. Sfortunatamente l'incidenza sta aumentando più rapidamente nei paesi in via di sviluppo, dove la rapida, e spesso incontrollata, industrializzazione ha portato all'esposizione a numerosi agenti cancerogeni.

La mortalità per cancro della vescica è tre volte più alta in Egitto rispetto all'Europa e otto volte rispetto all'America del Nord. Questo a causa dell'alta prevalenza in Egitto dell'istotipo a cellule squamose che è altamente aggressivo. La mortalità è più alta negli anziani, specialmente oltre gli 80 anni, nei quali il cancro della vescica è la quarta causa di morte per tumore<sup>(41)</sup>.

Il tipo istologico del carcinoma della vescica dipende dalle aree geografiche, ma il carcinoma uroteliale è il più frequente in assoluto. Nel Nord America e in Europa, il 95-97% dei casi è rappresentato da carcinomi uroteliali; in Africa i carcinomi uroteliali sono il 60-90%, e il 10-40% sono invece carcinomi a cellule squamose. L'Egitto ha la più alta incidenza di carcinoma a cellule squamose a causa delle infezioni endemiche da *Schistosoma*<sup>(46)</sup>.

Il carcinoma uroteliale è, in definitiva, una neoplasia dell'ambiente e dell'età; l'incidenza e la prevalenza aumentano con l'età, con un picco nell'ottava decade di vita, e c'è una forte correlazione tra alcune tossine ambientali e lo sviluppo di un carcinoma uroteliale<sup>(46)</sup>.

L'eziologia del carcinoma della vescica è molto varia: può essere causato da mutazioni genetiche e da fattori di rischio esterni, come l'esposizione a carcinogeni, i fattori riguardanti la nutrizione, l'apporto di liquidi, il consumo di alcool, le infiammazioni e le infezioni, precedenti chemioterapie o terapie radianti, e forse i dolcificanti artificiali.

- Genetica e ereditarietà: la maggior incidenza di carcinoma vescicale nei bianchi, in confronto ai maschi Afro-Americani, probabilmente non è dovuta alla genetica ma



all'ambiente, oppure può essere correlata ad una differente suscettibilità agli agenti cancerogeni. Sono stati individuati diversi polimorfismi che sembrano correlati allo sviluppo del carcinoma della vescica, influenzando in particolare la suscettibilità ad alcuni carcinogeni ambientali. L'enzima *N*-acetil transferasi (NAT) detossifica le nitrosammine, un noto agente cancerogeno vescicale. In particolare, il polimorfismo per NAT-2 regola la velocità di acetilazione di sostanze come la caffeina, che sono correlate allo sviluppo di un cancro vescicale. Il polimorfismo NAT-2 acetilatore lento, è correlato al cancro della vescica con un *odds ratio* di 1,4 in confronto con il polimorfismo NAT-2 acetilatore rapido<sup>(47)</sup>.

Un altro polimorfismo è quello che riguarda il gene dell'enzima Glutatione-S-transferasi (GSTM1). Questo enzima coniuga con il glutatione molte sostanze chimiche reattive, come le arilammine e le nitrosammine. Il polimorfismo GSTM1 "nullo" è associato ad un rischio relativo di 1,5 per lo sviluppo del cancro vescicale<sup>(47)</sup>. Oltre ai polimorfismi di NAT-2 e GSTM1, sono stati recentemente individuati altri geni che possono avere un ruolo nello sviluppo del cancro della vescica. Uno studio di associazione *genome-wide* ha individuato una mutazione sul cromosoma 4p16.3, spesso associato al carcinoma uroteliale della vescica e localizzato nelle vicinanze dell'oncogene FGFR3 (recettore del fattore di crescita dei fibroblasti)<sup>(48, 49)</sup>. Altri studi hanno proposto il gene SLC14A<sup>(50)</sup> (della famiglia 14 dei trasportatori di soluti), associato con la concentrazione delle urine a livello renale, e, di conseguenza, responsabile di variazioni della composizione delle urine che vengono a contatto con la superficie uroteliale<sup>(45)</sup>.

Sembrano giocare un certo ruolo uno o più fattori ereditari. E' stato notato che familiari di primo grado di pazienti con carcinoma vescicale hanno un rischio doppio di sviluppare loro stessi un carcinoma uroteliale, anche se famiglie ad alto rischio sono rare<sup>(51)</sup>. Questo rischio ereditario sembra affliggere tutti gli stadi del carcinoma uroteliale e non è associato con l'insorgenza precoce di neoplasie. Sembrano essere coinvolti un gran numero di geni a bassa penetranza che, se ereditati, possono rendere una persona maggiormente suscettibile all'esposizione a sostanze cancerogene. Sono stati documentati due geni ad alta penetranza associati con il carcinoma uroteliale: RB1 e CDC91L1<sup>(52, 53)</sup>.

- Esposizione occupazionale: dopo la pelle e i polmoni, la vescica è il principale organo interno colpito da cancerogeni occupazionali. I principali colpevoli sono le ammine aromatiche che legano il DNA<sup>(54)</sup>. Più del 20% dei carcinomi della vescica sono associati ad un'esposizione industriale di qualche tipo, principalmente in aree con una forte concentrazione di industrie chimiche<sup>(55)</sup>. Tra i principali agenti, implicati nello sviluppo di carcinomi vescicali tra i lavoratori in fabbriche di gomma e vernici, vi sono la benzidina e la  $\beta$ -naftilamina<sup>(55)</sup>. Ci sono 11 specifiche ammine aromatiche implicate nello sviluppo del cancro della vescica. Altri agenti industriali coinvolti includono idrocarburi aromatici policiclici, gas di scarico di motori a gasolio, e sostanze contenute nelle vernici<sup>(56)</sup>. I cancerogeni ambientali possono penetrare nell'organismo, e causare il cancro della vescica, tramite inalazione o attraverso l'assorbimento dalla pelle. Vi è una lunga latenza (tra i 10 e i 20 anni) tra l'esposizione e lo sviluppo del cancro, rendendo difficile un'associazione certa<sup>(57)</sup>. Tuttavia esistono una serie di occupazioni che sono statisticamente associate con lo sviluppo di un carcinoma della vescica: il rischio minore lo hanno i lavoratori nelle industrie agricole, mentre i lavoratori dell'industria della gomma hanno quello più elevato.
- Tabagismo: il tabacco è il più conosciuto tra i fattori favorevoli allo sviluppo di un cancro vescicale, in particolare il fumo di sigaretta è responsabile del 60% e del 30% di tutti i carcinomi uroteliali, rispettivamente nei maschi e nelle femmine<sup>(58)</sup>. Il fumo di tabacco infatti contiene numerose sostanze, come ammine aromatiche (ad esempio la  $\beta$ -naftilamina) e idrocarburi aromatici policiclici, che hanno un conosciuto effetto carcinogenetico. La differenza tra i tassi di incidenza tra maschi e femmine è attribuita alla differente distribuzione del fumo di sigaretta nei due sessi, anche se potrebbero giocare un ruolo dei fattori ormonali. Il rischio relativo di sviluppare un carcinoma uroteliale per un fumatore è 4.1 (95% IC, 3.7 - 4.5) e 2.22 (95% IC, 2.03 - 2.44) per gli ex fumatori, con un rischio sovrapponibile tra uomini e donne<sup>(59)</sup>. Complessivamente vi è un rischio maggiore di 2-6 volte, per i fumatori, di sviluppare un carcinoma uroteliale, e il numero di sigarette al giorno e la durata sono linearmente correlate con l'aumento del rischio, senza mai raggiungere un plateau<sup>(58)</sup>. Anche il tipo di tabacco fumato sembra essere associato

ad un rischio maggiore o minore, a seconda dei cancerogeni presenti in ogni tipo di tabacco. A questo proposito, il tabacco nero sembra essere peggiore del tabacco chiaro<sup>(60)</sup>. Con tutta probabilità anche il fumare sigari o pipe e masticare tabacco aumentano il rischio, sebbene non esistano studi così ristretti. Il fumo passivo, al contrario, non sembra essere un fattore di rischio, in quanto il rischio relativo è basso e sostanzialmente uguale a quello dei non fumatori<sup>(61)</sup>. Smettere di fumare è estremamente importante, in quanto negli ex fumatori da oltre 15 anni il rischio relativo per lo sviluppo di un carcinoma vescicale scende a 1,1.

- Fattori nutrizionali: molti nutrienti o altri metaboliti sono escreti nelle urine e hanno un contatto prolungato con l'urotelio, particolarmente nella vescica; è quindi probabile che la nutrizione giochi un ruolo importante nello sviluppo di carcinomi uroteliali<sup>(62)</sup>. In generale, una dieta mediterranea comporta il minor rischio di sviluppare un carcinoma uroteliale, probabilmente a causa del maggior consumo di frutta e vegetali, anche se non è chiaro quali diano un beneficio specifico nella prevenzione di questa neoplasia. Vegetali e frutta infatti contengono numerose sostanze importanti nella detossificazione, tra cui i polifenoli, antiossidanti ed enzimi che modulano l'inattivazione delle nitrosammine e che possono prevenire la formazione di addotti con il DNA e il danno ossidativo. Tra i cibi che invece sono stati associati al carcinoma uroteliale si annoverano la carne salata, la carne al barbecue, la carne di maiale, i grassi, la soia, e alcune spezie. Un altro parametro che non sembra avere un impatto sul carcinoma uroteliale della vescica è il BMI<sup>(63)</sup>. In conclusione, non ci sono evidenze certe che alcuni fattori nutrizionali siano direttamente coinvolti nella promozione o nella prevenzione del carcinoma uroteliale, tuttavia ciò che è certo è che una dieta sana, in qualche modo, riduce il rischio di sviluppare un carcinoma uroteliale.
- Assunzione di liquidi: in teoria, una bassa assunzione di liquidi porta ad una riduzione del numero delle minzioni e ad una più alta concentrazione di sostanze potenzialmente cancerogene nelle urine, quindi ad un maggior rischio di carcinoma vescicale. In realtà i dati a questo proposito sono contrastanti<sup>(62)</sup>. In effetti, seppure abbia senso che un aumento dell'assunzione di liquidi comporti una diluizione

delle sostanze potenzialmente cancerogene filtrate dai reni, non esistono dati che confermino questa teoria. Sembra invece importante la contaminazione dell'acqua da parte di altre sostanze tossiche, in particolare l'arsenico. Anche il caffè è stato proposto come un possibile cancerogeno per la vescica ma, anche in questo caso, uno studio ha rilevato solo un rischio lievemente aumentato e, probabilmente, influenzato da alcuni fattori di confondimento come il fumo di sigaretta<sup>(64)</sup>. Il consumo di alcool è correlato allo sviluppo di diverse neoplasie, ad esempio quelle della cavità orale, dell'esofago, della laringe, del fegato e della mammella; tuttavia, pur essendo stato dimostrato un leggero aumento del rischio, questo era molto basso e l'associazione tra l'assunzione di alcool e il carcinoma della vescica poco significativa<sup>(65)</sup>.

- **Infiammazioni e infezioni:** chiaramente coinvolte nello sviluppo di un carcinoma della vescica a cellule squamose sono le infezioni croniche da *Schistosoma Hematobium*<sup>(66)</sup>. Esiste una possibile associazione con il virus HPV, con uno studio che riporta un rischio relativo di 2.13 (95% IC, 1.54 - 2.95)<sup>(67)</sup>. Clinicamente, l'uso di cateteri, i calcoli, e le infezioni sono associati al carcinoma della vescica, anche se il meccanismo di cancerogenesi non è molto chiaro<sup>(66)</sup>. Le pregresse infezioni da *Neisseria gonorrhoeae* sono state associate con il carcinoma della vescica e da uno studio il rischio relativo è risultato 1.92 (95% IC, 1.0 - 3.3) nei maschi con storia di infezione da gonococco<sup>(68)</sup>.
- **Radiazioni:** a supporto della teoria che l'esposizione a radiazioni possa causare l'insorgenza di un cancro della vescica è l'aumentato rischio di carcinoma uroteliale nei pazienti che sono stati trattati con terapia radiante per un carcinoma della cervice o della prostata<sup>(69, 70)</sup>. Anche la dose di radiazioni ricevuta in seguito all'esecuzione di più di sei studi di tomografia computerizzata (CT) in un anno, è associata ad un aumentato rischio di sviluppare neoplasie secondarie<sup>(71)</sup>. Tuttavia non c'è correlazione con esposizioni industriali o a basse dosi di terapia radiante con lo sviluppo di un cancro vescicale. In particolare, i tecnici che usano le strumentazioni ad emissione di radiazioni nucleari, non hanno un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma uroteliale<sup>(72)</sup>.

- **Terapia medica:** il carcinoma uroteliale della vescica può insorgere come conseguenza di una terapia farmacologica. In particolare, i farmaci impiegati per la chemioterapia dei tumori distruggono le cellule maligne causando gravi danni al DNA e alle altre strutture cellulari, ma possono avere effetto anche sulle cellule sane. L'unico agente chemioterapico certamente coinvolto nello sviluppo di un carcinoma vescicale è la ciclofosfamide<sup>(73)</sup>, un agente alchilante principalmente utilizzato nel trattamento di leucemie e linfomi. L'uso del 2-mercaptoetansulfonato sodico (MESNA) può ridurre questo rischio. Un altro farmaco, il pioglitazone, un farmaco antidiabetico orale della classe dei tiazolidinedioni, è stato scoperto avere una debole correlazione con l'incidenza di carcinoma uroteliale della vescica, se usato a lungo termine<sup>(74)</sup>. Anche la Fenacetina, un farmaco della categoria dei FANS, se assunto cronicamente, aumenta il rischio di sviluppare un carcinoma vescicale<sup>(75)</sup>.

### 2.3.2 – Istologia

Istologicamente, il 90% delle neoplasie maligne vescicali sono di origine uroteliale, il 5% sono carcinomi a cellule squamose, e meno del 2% sono adenocarcinomi o altre varianti<sup>(76)</sup>. Alla presentazione iniziale, l'80% dei tumori uroteliali sono non-muscolo-invasivi. Esistono una molteplicità di modelli di crescita del carcinoma uroteliale, tra cui il carcinoma piatto in situ (Tis), tumori papillari che possono essere di basso o alto grado, e tumori sessili con tipologia di crescita solida. I carcinomi non-muscolo-invasivi possono essere molto grandi, a causa della mancanza di mutazioni genetiche che conferiscono proprietà invasive. Al contrario, i tumori invasivi possono essere anche molto piccoli se le mutazioni genetiche che conferiscono un fenotipo invasivo occorrono molto precocemente. Il carcinoma uroteliale della vescica è la tappa finale di un processo di trasformazione che porta l'epitelio normale all'atipia, successivamente alla displasia e infine al cancro vero e proprio. L'urotelio normale è un epitelio pluristratificato, costituito da cellule che si distribuiscono sempre in meno di sette strati e che seguono un processo di maturazione che le porta, in maniera ordinata, dallo strato basale a quello superficiale. L'iperplasia è la prima tappa della trasformazione e si caratterizza per un marcato ispessimento della mucosa. L'urotelio ha più di sette strati di cellule, e si può notare un

certo grado di disorganizzazione dell'architettura cellulare. Alla cistoscopia, l'iperplasia appare come delle escrescenze ondulate o papillari; la sua presenza non aumenta il rischio di sviluppare un carcinoma in futuro, ma può essere un segno precoce di recidiva in un paziente con storia di carcinoma uroteliale<sup>(76)</sup>.

La displasia uroteliale, oltre alle caratteristiche dell'iperplasia, mostra anomalie citologiche e alterazioni nucleari: si ha affollamento nucleare, nucleoli evidenti e possono essere presenti figure mitotiche anormali. La maggior parte di queste anomalie si trovano nello strato basale o negli strati profondi. La displasia uroteliale è un buon indicatore di instabilità dell'epitelio e anche un segno di recidiva e progressione nei pazienti con carcinoma uroteliale già noto. La displasia isolata evolve in un Tis nel 19% dei casi, ma, se questa si presenta in un paziente con storia di carcinoma uroteliale, progredirà in Tis approssimativamente nel 60% dei casi<sup>(77)</sup>.

Lo stadio successivo è quello del cancro non-muscolo-invasivo (NMIBC), definizione che in realtà include diverse entità: il Tis, le neoplasie uroteliali papillari a basso potenziale di malignità (PUNLMP), e i carcinomi uroteliali di basso e alto grado.

Circa il 25% dei tumori non-muscolo-invasivi sono PUNLMP, il 50% sono tumori di basso grado, e il restante 25% sono di alto grado, comprendendo anche i Tis.

Il Tis (carcinoma in situ) si presenta come un tumore piano, non papillare, di alto grado. Sono presenti severe atipie nucleari, perdita della polarità e della coesione cellulare. Le cellule sono grandi, pleomorfe, con aggregati di cromatina, e sono comuni anche figure mitotiche anomale. La perdita delle cellule "a ombrello" è caratteristica, e differenzia il Tis dalla displasia. Questo stadio del carcinoma uroteliale si associa a diverse alterazioni genetiche che colpiscono i geni codificanti per le proteine RB, TP53, e PTEN<sup>(78)</sup>. Endoscopicamente il Tis appare come una zona vellutata di mucosa eritematosa, e può essere scambiato per un'inflammatione della vescica. Se presente in associazione ad altri tumori invasivi, il Tis ha una cattiva prognosi, con un tasso di mortalità a 5 anni dalla diagnosi che va dal 45% al 65%<sup>(79)</sup>.

Il PUNLMP è un'escrescenza papillare con atipie citologiche minime, generalmente solitario e localizzato sul trigono. Questi tumori hanno un basso indice proliferativo e non sono associati a infiltrazione o metastasi. Rispetto ai papillomi benigni i PUNLMP possiedono un epitelio di rivestimento più spesso, nuclei più grandi, e occasionali figure mitotiche. I maschi sono più colpiti con un rapporto di 5 a 1, e l'età media di insorgenza è

65 anni. I PUNLMP tendono a recidivare nel 35% dei casi, ma la progressione è rara e avviene in meno del 4% dei casi.

Il carcinoma uroteliale di basso grado è tipicamente di aspetto papillare, con un asse fibrovascolare, e frequentemente ramificato. Le cellule sono di dimensioni aumentate e presentano diverse atipie nucleari. Le anomalie genetiche includono delezioni del cromosoma 9q e alterazioni dei geni FGF3, HRAS, e PI3K<sup>(78)</sup>. Il carcinoma uroteliale papillare di alto grado, rispetto alla sua versione meno maligna, è caratterizzato per un maggior numero di peduncoli, fusi tra di loro, e per la presenza di un focolaio di carcinoma di alto grado nel contesto di un epitelio con architettura disordinata, nel quale si possono individuare numerose figure mitotiche e cellule con nuclei molto grandi. Oltre l'80% dei carcinomi di alto grado invaderà lo stroma sottostante l'epitelio se non trattato. Oltre alle alterazioni genetiche viste per i carcinomi di basso grado, i carcinomi di alto grado possono presentare alterazioni del gene INK4A<sup>(78)</sup>, alcune delezioni cromosomiche, e mutazioni a carico di TP21, TP27 e TP53.

Oltre al carcinoma uroteliale classico, esistono alcune varianti istologiche che si differenziano nettamente dalla forma classica del carcinoma uroteliale.

- Carcinoma Uroteliale Micropapillare: costituisce dallo 0.7% al 2.2% di tutti i tumori uroteliali, con un rapporto maschi femmine di 10 a 1 e un'età media di presentazione di 65 anni. Alla diagnosi si presenta spesso in uno stadio già avanzato e questo rende ragione dei bassi tassi di sopravvivenza a 5 e 10 anni che sono rispettivamente del 51% e del 24%. L'invasione vascolare e linfatica è comune anche nella malattia non-muscolo-invasiva, riflettendo l'alta aggressività di questa variante. Nel 70% dei casi la neoplasia diviene muscolo-invasiva, con un'alta frequenza di metastasi. La chemioterapia neoadiuvante non sembra essere efficace nei confronti del carcinoma uroteliale micro papillare. Il trattamento più efficace è la cistectomia radicale eseguita il più precocemente possibile<sup>(80)</sup>.
- Variante “*Nested*”: è un cancro raro ma aggressivo, con un rapporto maschi femmine di 6 a 1. Può essere confuso un papilloma invertito, con la cistite cistica e con i nidi di Von Brunn. La mortalità, nonostante l'aspetto istologico

apparentemente benigno, è elevata anche dopo terapia aggressiva e la sopravvivenza a 3 anni è solo del 30%<sup>(81)</sup>.

- Variante a Cellule Chiare: fino a due terzi di tutti i carcinomi uroteliali tendono a presentare foci di cellule chiare ricche in glicogeno; tuttavia questa variante rappresenta l'estremo dello spettro di presentazione, essendo costituita prevalentemente, o esclusivamente, di cellule chiare con abbondante citoplasma che si colorano per la citocheratina 7, confermandone l'origine uroteliale<sup>(82)</sup>. Questa variante non sembra correlata con una prognosi significativamente peggiore ma recentemente è stata associata a metastasi linfonodali.
- Differenziazione Ghiandolare: la differenziazione ghiandolare è meno comune rispetto a quella squamosa, potendo occorrere nel 6% dei carcinomi uroteliali. Si definisce come la presenza di veri spazi ghiandolari all'interno della massa tumorale. Può esserci secrezione di mucina, con le cellule tumorali che sembrano galleggiarvi all'interno. La terapia di scelta attualmente consiste nella cistectomia radicale seguita da chemioterapia adiuvante. Recentemente uno studio ha proposto che anche la chemioterapia neoadiuvante basata su regime MVAC possa essere efficace nei confronti di questa variante di carcinoma uroteliale<sup>(83)</sup>.

Oltre al carcinoma uroteliale e alle sue varianti, nella vescica si possono sviluppare altre neoplasie di diversa origine; queste sono più rare rispetto al carcinoma uroteliale e, spesso, maggiormente aggressive.

- Sarcomi: sono i più comuni tumori mesenchimali della vescica, anche se rappresentano meno dell'1% della totalità delle neoplasie vescicali<sup>(84)</sup>. La variante istologica più frequente è il leiomiomasarcoma. I maschi tendono ad essere maggiormente colpiti rispetto alle femmine, con un rapporto di 2 a 1; l'età media di presentazione rientra nella sesta decade di vita. L'eziologia non è nota anche se si è notata un'associazione con l'irradiazione pelvica e la chemioterapia sistemica per altre neoplasie<sup>(85)</sup>. Non vi è alcuna correlazione con il fumo. Il trattamento consiste nella cistectomia radicale mirata ad ottenere la negatività dei margini di resezione,



mentre la chemioterapia è poco efficace; i farmaci con maggior effetto sono cisplatino, doxorubicina, e ifosfamide<sup>(85)</sup>. I principali siti di metastasi sono il polmone, l'osso e il fegato.

- Carcinoma a Cellule ad Anello con Castone: tumori primitivi della vescica di questo tipo sono estremamente rari, rappresentando meno dell'1% di tutte le neoplasie epiteliali<sup>(86)</sup>. Il carcinoma a cellule ad anello con castone può originare dall'uraco ed estendersi nella vescica. Di solito si presenta come un tumore di alto grado e in stadio avanzato, la prognosi è solitamente infausta. La terapia di scelta è la cistectomia radicale ma, spesso, al momento dell'intervento sono già presenti metastasi regionali o a distanza.
- Carcinoma a Piccole Cellule: questo tipo di neoplasie, estremamente rare, costituiscono meno dell'1% di tutte le neoplasie epiteliali primitive della vescica. Colpiscono prevalentemente uomini con più di 70 anni di età, soprattutto se fumatori<sup>(87)</sup>. Nella maggior parte dei casi si presenta con ematuria franca; spesso sono presenti anche segni di irritazione locale e dolore. All'istologia spesso si presenta frammisto ad altre varianti di carcinoma vescicale come il carcinoma a cellule squamose, uroteliale o l'adenocarcinoma. Mostrando una differenziazione sia epiteliale che neuroendocrina, è necessario ricorrere alla biologia molecolare per distinguerlo dal carcinoma uroteliale: il carcinoma a piccole cellule risulta positivo per i *marker* neuroendocrini cromogranina A, enolasi neurone specifica e sinaptofisina<sup>(88)</sup>.  
La terapia si fonda sulla combinazione di chemioterapia, a base di platino ed etoposide, e radioterapia. Sono comuni risposte complete al primo ciclo di trattamento, ma le ricadute locali si hanno in più dell'80% dei pazienti. La sopravvivenza a 5 anni con la solo chemio-radio terapia è del 16%, se associata a cistectomia radicale è del 18%.
- Carcinoma a Cellule Squamose: si sviluppa nei pazienti con infezione cronica da *Schistosoma hematobium* o, in misura minore, da altri batteri. L'infiammazione cronica induce la trasformazione dell'urotelio in epitelio squamoso. Questa variante

di carcinoma vescicale è più frequente nei paesi in via di sviluppo, dove è endemica l'infezione da *Schistosoma*. La maggior incidenza di carcinoma squamoso si raggiunge in Egitto, e la prognosi è peggiore rispetto a quella del carcinoma uroteliale.

Histologic Type of Tumors of the Urinary Bladder (World Health Organization, 2004)

Urothelial neoplasia	Pseudosarcomatous stroma
Benign	Stromal osseous or cartilaginous metaplasia
Urothelial papilloma	Osteoclast-type giant cells
Inverted papilloma	With prominent lymphoid infiltrate
Papillary urothelial neoplasia of low malignant potential	Squamous cell carcinoma
Malignant papillary	Usual type
Papillary carcinoma, low-grade	Variant
Papillary carcinoma, high-grade	Verrucous
Papillary carcinoma with squamous or glandular differentiation	Basaloid
Malignant nonpapillary	With sarcomatoid features
Flat carcinoma in situ	Adenocarcinoma (from bladder mucosa, urachal, with extrophy)
Invasive carcinoma	Usual intestinal type
Variants of invasive carcinoma	Mucinous (including colloid)
Nested pattern	Signet ring cell
Small tubular pattern	Clear cell
Microcystic pattern	Hepatoid
Inverted pattern	Mixture of above patterns
Squamous differentiation	Adenocarcinoma NOS
Glandular differentiation	Tumors of mixed cell types
Micropapillary	Undifferentiated carcinomas*
Sarcomatoid carcinoma	Small cell carcinoma
Clear cell urothelial carcinoma	Large cell neuroendocrine carcinoma
Plasmacytoid	Lymphoepithelioma-like carcinoma
With syncytiotrophoblasts	Giant cell carcinoma
With unusual stromal reactions	Undifferentiated carcinoma NOS
	Metastatic carcinoma

**Tabella 1** - Varianti istologiche del carcinoma della vescica

### 2.3.3 – Stadiazione

Una volta diagnosticato il tumore è necessaria una accurata stadiazione in modo da scegliere il tipo di trattamento più appropriato per la malattia del paziente.

- Resezione endoscopica (TUR): lo scopo della TUR è consentire la diagnosi istologica e la stadiazione. Questo richiede la presenza di muscolo vescicale nel campione. Attraverso un video-endoscopio si visualizzano le pareti vescicali e si procede alla resezione del tumore, in blocco o in parti. Per prevenire la distruzione del tessuto è consigliato evitare, per quanto possibile, la cauterizzazione.
- Seconda resezione: esiste un rischio significativo di lasciare un tumore residuo nella vescica dopo la prima TUR; la presenza di una malattia residua si ha nel 33-53% dei pazienti<sup>(89, 90)</sup>. Il tumore può essere sottostadiato dalla prima resezione; c'è

una probabilità del 4-25% che tumori inizialmente stadiati come non-muscolo-invasivi siano in realtà muscolo-invasivi<sup>(91)</sup>. Una seconda TUR dovrebbe sempre essere effettuata quando la resezione iniziale non è stata completa (quando sono presenti tumori multipli o di grandi dimensioni), quando non è presente muscolo nel campione bioptico e quando alla prima TUR si sia diagnosticato un tumore T1 di alto grado. Molti autori raccomandano la seconda TUR 2-6 settimane dopo la prima resezione.

- **Imaging:** il trattamento e la prognosi per il carcinoma vescicale sono determinati dallo stadio e dal grado del tumore. Nel nostro centro le tecniche utilizzate sono la TC e la Uro-TC. Le metodiche di immagine forniscono informazioni sull'estensione locale della neoplasia, sul coinvolgimento linfonodale e sulla presenza di metastasi a distanza. La TC non è in grado di differenziare tra gli stadi Ta e T3a<sup>(92)</sup>, ma è utile nell'evidenziare l'invasione del grasso perivescicale (T3b) e degli organi circostanti (T4)<sup>(93, 94)</sup>. La sensibilità e la specificità nell'individuare linfonodi patologici sono basse, tuttavia linfonodi pelvici con diametro maggiore di 8mm dovrebbero essere considerati patologici. La uro-TC è la metodica con la più alta accuratezza diagnostica nei confronti delle neoplasie uroteliali delle alte vie urinarie ed è utilizzata nei pazienti ad alto rischio<sup>(95, 96)</sup>.

<b>Primary tumor (T)</b>	<b>Regional lymph nodes (N)</b>	<b>Distant metastasis (M)</b>
TX: Primary tumor cannot be assessed	Regional lymph nodes are those within the true pelvis; all others are distant lymph nodes	MX: Distant metastasis cannot be assessed
T0: No evidence of primary tumor	NX: Regional lymph nodes cannot be assessed	M0: No distant metastasis
Ta: Noninvasive papillary carcinoma	N0: No regional lymph node metastasis	M1: Distant metastasis
Tis: Carcinoma in situ ("flat tumor")	N1: Metastasis in a single lymph node, 2 cm or less in greatest dimension	
T1: Tumor invades subepithelial connective tissue	N2: Metastasis in single lymph node, more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension; or multiple lymph nodes, none more than 5 cm in greatest dimension	
T2: Tumor invades muscle	N3: Metastasis in lymph node more than 5 cm in greatest dimension	
pT2a: Tumor invades superficial muscle (inner half)		
pT2b: Tumor invades deep muscle (outer half)		
T3: Tumor invades perivesical tissue		
pT3a: Microscopically		
pT3b: Macroscopically (extravesical mass)		
T4: Tumor invades any of the following: prostate, uterus, vagina, pelvic wall, abdominal wall		
T4a: Tumor invades prostate, uterus, vagina		
T4b: Tumor invades pelvic wall, abdominal wall		

<b>Stage grouping</b>			
0a	Ta	N0	M0
0is	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
III	T3a	N0	M0
	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IV	T4b	N0	M0
	Any T	N1	M0
	Any T	N2	M0
	Any T	N3	M0
Any T	Any N	M1	

**Tabella 2 - Sistema di stadiazione TNM per il tumore della vescica**

## **2.4 – Terapia del Carcinoma Vescicale**

### **2.4.1 – Trattamento della Malattia Non-Muscolo Invasiva**

Le neoplasie maligne della vescica che non hanno infiltrato il muscolo detrusore sono chiamate non-muscolo invasive. Questa definizione comprende i Tis, le lesioni in stadio Ta, e quelle in stadio T1. Le lesioni non-muscolo invasive rappresentano circa il 70% delle neoplasie vescicali diagnosticate. Di queste il 70% sono in stadio Ta, il 20% sono T1, e il 10% sono Tis. I tumori in stadio Ta sono lesioni papillari confinati all'urotelio. La maggior parte di queste lesioni sono di basso grado, ma la recidiva è comune, soprattutto se sono presenti molteplici lesioni, ed avviene dal 50% al 70% dei casi; la progressione avviene nel 5% dei casi. I Tis sono lesioni piane, di alto grado, confinate anch'esse all'urotelio. Al contrario degli stadi Ta, i Tis sono di alto grado per definizione e, se non trattati, progrediranno in una malattia muscolo invasiva dal 40% all'83% dei casi <sup>(97)</sup>. I tumori in stadio T1 sono invece lesioni che invadono la lamina propria dell'epitelio di transizione vescicale. La lamina propria è ricca di vasi sanguigni e linfatici, attraverso i quali la neoplasia può diffondersi e dare metastasi. I tumori in stadio T1 sono solitamente papillari; un aspetto nodulare o sessile suggerisce una invasione più profonda della parete vescicale. L'interessamento della muscolaris mucosae, situata nel contesto della lamina propria, o dei vasi linfatici, aumenta il rischio di recidiva e di progressione <sup>(98)</sup>. Il trattamento dei tumori vescicali NMIBC si avvale di diverse opzioni che possono essere associate tra loro:

- TURBT: il primo trattamento di queste lesioni si effettua con la resezione trans-uretrale (TURBT), che viene eseguita in anestesia regionale o generale con l'intento di rimuovere tutti i tumori visibili e di fornire campioni per l'esame istologico che ne determinerà grado e stadio. La TURBT è una tecnica video-endoscopica che consente la visualizzazione su monitor delle vie urinarie e l'asportazione delle lesioni con un'ansa diatermica. I tumori piccoli possono essere resecati in blocco, mentre quelli più grandi devono essere rimossi separandoli in piccole porzioni (*piecemeal*). E' essenziale eseguire una resezione profonda, in modo da asportare anche una parte del muscolo detrusore. Questa procedura è necessaria perché l'assenza del muscolo detrusore nel campione è associata ad un rischio significativamente più elevato di malattia residua e ricorrenze precoci <sup>(99)</sup>.

Le complicanze intraoperatorie maggiori di questa metodica sono l'ematuria e la perforazione vescicale, ed avvengono in meno del 5% dei casi. La grande maggioranza delle perforazioni sono extraperitoneali, anche se sono possibili perforazioni intraperitoneali durante la resezione di tumori situati all'apice della vescica <sup>(100)</sup>. Le perforazioni extraperitoneali possono essere trattate semplicemente mantenendo più a lungo un catetere vescicale; le perforazioni intraperitoneali invece hanno una minor tendenza a risolversi spontaneamente e spesso necessitano di riparazione per via laparoscopica o laparotomica. Le complicanze postoperatorie comprendono sanguinamenti minori e sintomi irritativi che sono molto comuni.

- Re-TURBT: la ripetizione della TURBT è da eseguire per la valutazione di tumori T1 o Ta di alto grado diagnosticati alla prima TURBT . Una seconda TUR dovrebbe essere considerata quando la resezione iniziale non era completa, ad esempio in caso di tumori multipli o di grandi dimensioni, e in quei casi in cui non si era prelevato muscolo durante la prima TURBT <sup>(101)</sup>.
- Immunoterapia con BCG: il bacillo di Calmette-Guérin è una forma attenuata del *Mycobacterium bovis*, sviluppato come vaccino per la tubercolosi ha anche dimostrato attività anti-tumorale in diverse neoplasie. L'immunoterapia intravesicale provoca una risposta immune locale massiva, caratterizzata dall'induzione dell'espressione di citochine nelle urine e nella parete vescicale, e dall'afflusso di granulociti, mononucleati, e cellule dendritiche <sup>(102)</sup>. Il trattamento con BCG induce l'espressione di interferone- $\gamma$  e IL-2, che riflettono l'attivazione di una risposta immunitaria Th1. Il trattamento con BCG inizia generalmente da 2 a 4 settimane dopo la TURBT, in modo da consentire la riepitelizzazione delle lesioni, riducendo il rischio di disseminazione dei batteri vivi.

E' il trattamento non chirurgico raccomandato per i carcinomi non-muscolo invasivi ad alto rischio ed è anche l'agente più efficace nel trattamento intravesicale del carcinoma non-muscolo invasivo. Il BCG ha dimostrato di essere superiore alla sola TURBT o all'associazione di TURBT e chemioterapia <sup>(103)</sup>. I pazienti trattati con TURBT e BCG a 12 mesi hanno meno recidive rispetto a quelli trattati con la sola TURBT (OR 0.30, 95% IC 0.21 – 0.43) <sup>(104)</sup>. Il BCG è

maggiormente tossico rispetto alla chemioterapia intravesicale, con alti tassi di interruzione della terapia di mantenimento. Effetti locali come cistite, pollachiuria, ed ematuria macroscopica, si presentano in una percentuale di pazienti che arriva fino al 75%. Sono meno frequenti gli effetti avversi generalizzati come febbre, malessere generale e rash cutaneo. Effetti avversi gravi sono poco comuni, presentandosi in meno del 5% dei pazienti, e nella maggior parte dei casi vengono trattati efficacemente. Una infezione disseminata da BCG con febbre persistente, brividi, e malessere, può presentarsi se c'è assorbimento sistemico del batterio, e può richiedere un lungo trattamento con farmaci anti-tubercolari.

In alcuni casi si può avere il fallimento della terapia con BCG. Attualmente vengono definiti quattro sottocategorie di fallimento del BCG: la prima è la ripresentazione della malattia in pazienti intolleranti al BCG o ai suoi effetti collaterali; la seconda è la recidiva o la persistenza di una malattia di stadio o grado più basso per resistenza al BCG; la terza è la recidiva di malattia dopo una risoluzione iniziale, che può essere ulteriormente distinta in precoce (<12 mesi), intermedia (12-24 mesi) e tardiva (>24 mesi); la quarta sottocategoria comprende le malattie refrattarie al trattamento con BCG, ovvero quelle in cui la neoplasia non migliora oppure peggiora nonostante il trattamento. In questi casi si hanno a disposizione una serie di terapie che possono essere messe in atto. Molte linee guida raccomandano di eseguire una cistectomia radicale nei pazienti in cui si è verificato il fallimento del BCG. La cistectomia radicale immediata migliora la sopravvivenza malattia-specifica, l'aspettativa di vita, la qualità della vita, e riduce i costi. Tuttavia questa opzione non sempre è possibile a causa di fattori relativi al paziente come l'età avanzata, le comorbidità, o la volontà di preservare la vescica.

In questi pazienti si possono usare altre strategie come la terapia intravesicale di combinazione INF- $\alpha$ /BCG, soprattutto se il fallimento è avvenuto a più di un anno di distanza dal trattamento con BCG. La chemioterapia intravesicale con Gemcitabina, usata anche come farmaco di prima linea nella terapia adiuvante, neo-adiuvante, e palliativa, del carcinoma uroteliale, ha dato buoni risultati in diversi studi <sup>(105)</sup>. Altre terapie in corso di studio sono la termo-chemioterapia con Mitomicina C, la chemioterapia con tassanici (Docetaxel e Paclitaxel), e la chemioterapia di combinazione con Gemcitabina e Mitomicina C <sup>(106)</sup>.

- **Chemioterapia Intravesicale post-operatoria:** questa strategia prevede la somministrazione di agenti chemioterapici nella vescica entro 6 ore dalla fine della TURBT. La chemioterapia post-operatoria ha un chiaro impatto sul tasso di recidive, tuttavia è meno efficace rispetto al BCG. Questa differenza di efficacia è comunque bilanciata dalla ben più alta tossicità sistemica del BCG. Gli agenti più studiati sono la Mitomicina C, le antracicline, il Thiotepa, la Gemcitabina, e l'Apaziquone che è un precursore della Mitomicina C <sup>(103)</sup>.
- **Cistectomia Radicale Precoce:** la cistectomia radicale è l'intervento che offre la stadiazione isto-patologica più accurata e dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti con carcinoma vescicale non-muscolo invasivo di alto grado e con ampia invasione della lamina propria, nei casi in cui siano presenti metastasi linfatiche, nei casi in cui la neoplasia sia associata a vaste aree di Tis, nelle neoplasie che si sviluppano all'interno di un diverticolo, nei casi in cui la neoplasia coinvolga la parte distale degli ureteri o l'uretra prostatica, nelle neoplasie refrattarie alla terapia di prima linea, e a quelle troppo grandi o anatomicamente difficili da raggiungere per poter essere rimosse nella loro interezza attraverso l'endoscopia. Può anche essere usata nei pazienti che comprendono a fondo il bilancio tra rischi e benefici tra la preservazione della vescica e la cistectomia e richiedono una terapia definitiva <sup>(107)</sup>.

#### **2.4.2 – Trattamento della Malattia Muscolo-Invasiva e Metastatica**

Il 20% dei carcinomi vescicali sono muscolo-invasivi. Di questi l'80% sono diagnosticati de novo, mentre il restante 20% progredisce da una malattia non-muscolo invasiva dopo la terapia intravesicale. La morte per cancro della vescica avviene invariabilmente a causa della presenza di metastasi a distanza al momento della terapia locale. La progressione della malattia, dopo terapia definitiva loco-regionale, avviene comunemente nei primi due anni successivi al trattamento. Le recidive tardive spesso si presentano in siti inusuali come il sistema nervoso centrale, la sierosa viscerale, e il peritoneo. Il carcinoma vescicale muscolo-invasivo dovrebbe essere considerato come una malattia sistemica e di

conseguenza dovrebbe essere trattato come tale, integrando la terapia della malattia loco-regionale con quella per la malattia metastatica.

- **Cistectomia Radicale e Linfadenectomia Bilaterale:** la cistectomia radicale è stata a lungo considerata lo standard di cura per il carcinoma vescicale muscolo invasivo. Questa procedura chirurgica tipicamente comprende la rimozione completa della vescica, delle vescichette seminali, e della prostata, nel maschio e l'asportazione completa dell'utero e degli annessi, e di tutta o una parte della vagina, nella donna <sup>(108, 109)</sup>. La linfadenectomia pelvica è eseguita di routine e può portare benefici sia diagnostici che terapeutici. Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni con la sola cistectomia radicale è del 59-66%, la sopravvivenza libera da recidive a 5 anni va dal 62% al 68% <sup>(110)</sup>. La mortalità perioperatoria della cistectomia radicale si è ridotta nel tempo dal 20% circa degli anni '60 al 3-7% di oggi <sup>(111)</sup>. La sopravvivenza malattia-specifica e quella globale, per i pazienti con carcinoma vescicale di alto grado, sono strettamente legate con lo stadio della malattia, con una sopravvivenza a 5 anni che scende al 26% negli uomini con linfonodi positivi (N1) <sup>(112)</sup>. L'estensione della linfadenectomia è ancora un fattore dibattuto. Nei pazienti con metastasi linfonodali, il numero di linfonodi rimossi e la percentuale di quelli trovati positivi potrebbero essere entrambi fattori predittivi indipendenti per le recidive e la sopravvivenza <sup>(113, 114)</sup>. Uno studio suggerisce che il numero di linfonodi da rimuovere per avere un buon livello di sicurezza di individuare metastasi linfonodali sia 25 <sup>(115)</sup>. Wright e colleghi hanno dimostrato che rimuovere più di 10 linfonodi, con almeno uno risultato positivo, porta un miglioramento della sopravvivenza globale (HR 0.52; 95% IC, 0.43 – 0.64) <sup>(116)</sup>.

I dati raccolti da alcuni studi retrospettivi mostrano che nonostante la terapia aggressiva, e spesso precoce, molti pazienti con cancro vescicale muscolo invasivo, trattati con la sola chirurgia, rimangono con un rischio elevato di recidive e morte per carcinoma vescicale. La maggior parte di queste recidive avviene entro tre anni dall'intervento chirurgico e il 75% di questi pazienti muoiono con metastasi a distanza <sup>(110)</sup>. La cistectomia radicale con linfadenectomia associata permette un buon controllo loco-regionale della malattia; tuttavia molti pazienti si presentano alla diagnosi con malattia clinicamente avanzata e verosimilmente con micro-



metastasi a distanza, e questi dati hanno spinto gli studiosi verso lo studio di terapie adiuvanti e neo-adiuvanti, con l'obiettivo di migliorare questi risultati <sup>(117)</sup>.

- Chemioterapia Sistemica: nonostante l'eccellente controllo della malattia localizzata ottenibile con la chirurgia, un numero sostanziale di pazienti recidiva dopo la sola cistectomia radicale. La chemioterapia sistemica offre la possibilità di consolidare la neoplasia prima dell'intervento chirurgico e di trattare eventuali micro-metastasi non clinicamente evidenti al fine di migliorare la sopravvivenza dopo la chirurgia. Per la chemioterapia esistono sostanzialmente due tipi di approcci: la chemioterapia adiuvante, ovvero effettuata dopo la chirurgia, e la chemioterapia neo-adiuvante, ovvero effettuata prima della chirurgia.

La chemioterapia neo-adiuvante è stata impiegata nel trattamento di pazienti operabili con malattia muscolo invasiva negli stadi da T2 a T4a. Il razionale dell'impiego di una chemioterapia sistemica prima della cistectomia è quello di eliminare le micro-metastasi che possono essere già presenti al momento della diagnosi. La chemioterapia eseguita prima della chirurgia ha diversi vantaggi: è ben tollerata dai pazienti; la tossicità correlata ai farmaci è minore nei pazienti con malattia localizzata rispetto a quelli con malattia diffusa; i pazienti sono solitamente in grado di tollerare dosi maggiori di farmaci; la chemioterapia pre-operatoria consente di effettuare alcuni test *in vivo* di sensibilità ai farmaci da parte del tumore che possono risultare utili per una terapia successiva; può essere ancora valutata la risposta del tumore primitivo; infine la chemioterapia neo-adiuvante può determinare il *down-staging* della neoplasia, così da permettere un intervento tecnicamente più semplice <sup>(118)</sup>. Lo svantaggio più importante della chemioterapia neo-adiuvante è quello di posticipare l'intervento chirurgico nei pazienti che non rispondono o in cui la malattia progredisce. Un intervallo tra la diagnosi e la cistectomia maggiore di 12 settimane è stato associato con una peggior prognosi <sup>(119)</sup>. I dati disponibili supportano l'uso di tre cicli di chemioterapia di combinazione a base di cisplatino; in particolare i regimi maggiormente raccomandati nella terapia neoadiuvante del carcinoma uroteliale muscolo invasivo sono il M-VAC (Methotrexate, Vinblastina, Doxorubicina, Cisplatino) e il CMV (Cisplatino, Methotrexate, Vinblastina) <sup>(120)</sup>. Diversi studi hanno mostrato un effetto

positivo, anche se modesto, della chemioterapia di combinazione a base di platino sul carcinoma vescicale. La chemioterapia neo-adiuvante a base di cisplatino dovrebbe quindi essere considerata come uno standard terapeutico per tutti i pazienti con carcinoma uroteliale muscolo-invasivo, in assenza di controindicazioni (117).

La chemioterapia adiuvante è impiegata nei pazienti ad alto rischio per consentire una cistectomia precoce. Somministrare la chemioterapia dopo la chirurgia ha diversi potenziali vantaggi: permette la selezione dei pazienti a più alto rischio di recidive o metastasi sulla base di un accurato esame istologico, inoltre permette di effettuare la chirurgia senza ritardi. Questo tipo di approccio ha mostrato un aumento del tempo di progressione della malattia, ma nessun vantaggio in termini di sopravvivenza globale. E' stato dimostrato che i pazienti tollerano meglio gli effetti della chemioterapia eseguita prima di un intervento di chirurgia maggiore, e qualsiasi danno alla funzionalità renale che insorge dopo la chirurgia può limitare l'uso di alcuni agenti efficaci. Attualmente, la terapia adiuvante è raccomandata per i pazienti che non hanno ricevuto una precedente chemioterapia e che hanno reperti patologici ad alto rischio rinvenuti durante la chirurgia, in particolare se in stadio superiore a T3a o con coinvolgimento linfonodale.

Nessuna chemioterapia, comunque, è priva di potenziali effetti avversi e tossicità. Il trattamento con regime M-VAC è stato associato a leucopenia, mucositi, nausea e vomito significativamente più frequenti rispetto alla mono-terapia con cisplatino. Per questo motivo sono richieste altre opzioni terapeutiche. Uno dei farmaci più interessanti in corso di studio è la Gemcitabina: l'associazione con cisplatino (regime GC) ha dimostrato una buona efficacia, comparabile con quella del regime M-VAC ma con minori effetti avversi, rafforzando il ruolo del regime GC come chemioterapia di prima linea nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico (120, 121).

Tutt'oggi non esiste una chemioterapia di seconda linea efficace per i pazienti con neoplasia in stadio avanzato nei quali è fallita la chemioterapia di prima linea. I farmaci più studiati in questo campo sono stati l'Ixabepilone, la Vinflunina, e il Pemetrexed, che non hanno dato risultati soddisfacenti.

I progressi della biologia molecolare hanno permesso una migliore comprensione dei meccanismi che sottendono allo sviluppo e alla progressione dei tumori; sono stati quindi sviluppati numerosi farmaci che inibiscono alcune delle vie biologiche che si pensa siano coinvolte nei processi di crescita aberrante e disseminazione sistemica di queste patologie. Sono stati studiati farmaci che inibiscono la via di trasduzione legata al recettore per fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) come Cetuximab, Gefitinib e Trastuzumab; gli inibitori dell'angiogenesi Bevacizumab e Sunitinib; gli inibitori dell'enzima *istone deacetilasi* (HDAC) come la Romidepsina; gli inibitori dell'enzima *farnesil transferasi* Tipifarnib e Lonafarnib; e gli inibitori del proteasoma come Bortezomib <sup>(120)</sup>.

Il carcinoma vescicale invasivo dovrebbe essere visto come una malattia con implicazioni sia loco-regionali che sistemiche, che richiedono un approccio terapeutico multidisciplinare. La cistectomia radicale rimane il nodo centrale della terapia, consentendo una stadiazione accurata e un forte impatto sulla sopravvivenza a lungo termine, soprattutto se si associa una completa dissezione linfonodale. La qualità della vita può essere mantenuta grazie a terapie chirurgiche mirate al mantenimento della funzione sessuale e alla costituzione di derivazioni urinarie. Sia la chemioterapia adiuvante che quella neo-adiuvante continuano ad avere un ruolo nel trattamento della malattia localmente avanzata, anche se studi recenti pendono maggiormente verso l'uso della terapia neo-adiuvante.

#### **2.4.3 – Cistectomia Radicale nella donna: Tecnica Chirurgica**

Nella donna, l'intervento di cistectomia prevede l'exenteratio pelvica anteriore con la rimozione di vescica, utero e annessi, e parte della vagina. Questa procedura assicura una radicalità oncologica locale anche per lesioni vescicali di stadio localmente avanzato.

Dovrebbe essere effettuata una medicazione vaginale che sarà utile durante l'intervento.

Il chirurgo pratica un'incisione ombelico-pubica sulla linea mediana e accede allo spazio extraperitoneale. La vescica viene mobilizzata verso le pareti laterali della pelvi e, una volta ottenuto abbastanza spazio, si procede con una peritoneotomia per accedere alla cavità peritoneale. Il residuo dell'uraco viene circoscritto, facendo attenzione a non danneggiare i vasi epigastrici inferiori, e rimosso con l'intera vescica. Ottenuto l'accesso

alla cavità peritoneale, se ne fa uno studio attento e sistematico, per determinare l'estensione della malattia e l'eventuale presenza di metastasi o di una massiva linfadenopatia retroperitoneale. A questo punto l'intestino viene mobilizzato a partire dal colon ascendente, che viene spostato medialmente per ottenere l'accesso all'uretere destro. Il mesentere viene ribaltato fino a scoprire la parte retroperitoneale del duodeno. Successivamente vengono mobilizzati il colon sinistro e il sigma fino al polo inferiore del rene sinistro in modo da ottenere l'accesso all'uretere sinistro. Si isolano quindi gli ureteri fino a livello della loro entrata in vescica, dove vengono legati e sezionati. A questo punto si esegue una accurata dissezione dei linfonodi retroperitoneali. I margini della resezione sono costituiti cranialmente dall'arteria iliaca comune, lateralmente dai nervi genito-femorali, inferiormente dal legamento di Cooper, e caudalmente dal canale otturatorio e dai vasi ipogastrici, medialmente e lateralmente. In alcuni casi può rendersi necessaria una dissezione più ampia, fino ad arrivare alla biforcazione aortica o all'arteria mesenterica inferiore. L'attenzione si sposta alla legatura dei peduncoli vascolari anteriori e laterali della vescica; questo è un punto importantissimo per assicurare una buona emostasi.

Si incide il cavo di Douglas per creare uno spazio tra la parete posteriore della vagina e il retto. Spostando in avanti vescica e utero, si individua la parete posteriore della vagina e si incide, proseguendo lateralmente e anteriormente lungo tutta la circonferenza. A questo punto il pezzo operatorio viene ribaltato in dietro e si effettua la dissezione anteriore legando la vena dorsale del clitoride e sezionando l'uretra. In questo modo si possono rimuovere completamente la vescica, l'utero, la porzione superiore della vagina, e, insieme ad essi, l'uretra nella sua completezza. Per impedire il prolasso del moncone vaginale si suturano i legamenti rotondi da entrambi i lati della vagina, successivamente il peritoneo inciso nel cavo del Douglas si sutura alla parete anteriore del moncone vaginale.

Nelle pazienti con indicazione al confezionamento di una neovescica ortotopica si utilizza una tecnica uretra- e *nerve-sparing* <sup>(22, 122)</sup>. Tra il moncone vaginale e la neovescica che si andrà a realizzare può essere interposto un *flap* omentale in modo che sia ridotta la possibilità di formazione di una fistola e per evitare la dislocazione posteriore della neovescica <sup>(108)</sup>.

#### 2.4.4 – Complicanze della Cistectomia Radicale

La cistectomia radicale è un intervento tecnicamente impegnativo, spesso eseguito in pazienti anziani con diverse comorbidità che necessitano di attenzioni prima, durante, e dopo l'intervento. Per questo motivo le complicanze di un intervento di cistectomia sono molte e anche pericolose per la sopravvivenza del paziente.

- **Mortalità Perioperatoria:** con il miglioramento delle tecniche chirurgiche e delle cure anestesiolgiche, i tassi di mortalità precoce sono passati dal 20% del 1970 all'1%-5% dei giorni nostri. La principale causa di morte è un evento cardiovascolare, mentre le complicanze settiche sono la seconda.
- **Emorragia:** le complicanze emorragiche possono occorrere sia durante l'intervento che più tardivamente. La vescica, l'utero, la prostata, e la vagina, sono organi riccamente vascolarizzati, e necessitano di un'emostasi accurata. Per ottenerla si deve porre particolare attenzione al momento dell'isolamento dei peduncoli vascolari, laterale e posteriore e del complesso venoso dorsale. Alcune analisi retrospettive hanno dimostrato che il BMI aumentato era correlato con un sanguinamento maggiore <sup>(123)</sup>.
- **Lesione del Retto:** una lesione rettale può avere gravi conseguenze se non riconosciuta tempestivamente. Attualmente l'incidenza varia dallo 0.3% al 9.7% <sup>(124)</sup>. I fattori che possono predisporre ad una lesione del retto sono un precedente intervento chirurgico pelvico, una malattia infiammatoria del colon, una precedente resezione trans-uretrale di una voluminosa massa della parete posteriore della vescica, l'invasione diretta di una massa vescicale nella fascia del Denonvillers, e, la più importante, una precedente irradiazione pelvica. L'introduzione, negli anni '70, della preparazione intestinale preoperatoria ha ridotto l'incidenza delle sequele infettive legate alle lesioni rettali. Questa complicanza può essere prevenuta identificando i pazienti a rischio e ponendo molta attenzione al riconoscimento, durante l'intervento, di eventuali lesioni rettali, impostando un trattamento adeguato.

- Tromboembolia Venosa: la trombo-embolia rappresenta dall'1% al 4% delle complicanze perioperatorie della cistectomia radicale <sup>(124)</sup>. E' stato dimostrato con evidenze innegabili che la tromboprofilassi primaria riduce il rischio di sviluppare una trombosi venosa profonda o un'embolia polmonare. Tutti i pazienti che vengono sottoposti a cistectomia presso l'U.O. Urologia 1 Universitaria praticano una terapia antitrombotica con eparina a basso peso molecolare.
- Ileo Postoperatorio: la mancata ripresa, in tempi brevi, della normale peristalsi intestinale è una complicanza frequente della chirurgia addominale, e comporta un aumento del tempo di degenza, un aumento della morbidità perioperatoria, nonché un aumento significativo dei costi. L'ileo prolungato dopo cistectomia radicale è una complicanza frequente, che colpisce dal 7% al 23% dei pazienti. Per evitare questa complicanza si è proposto l'uso dell'anestesia epidurale, la limitazione dell'uso di oppioidi per via endovenosa, e l'assunzione di farmaci procinetici. Se l'ileo prolungato non si risolve entro la seconda settimana post-operatoria si dovrebbe pensare a correggere eventuali squilibri idroelettrolitici, alla presenza di un ascesso, o alla deiscenza di un'anastomosi. La decompressione intestinale è fondamentale nel prevenire la comparsa dei sintomi correlati alla paralisi dell'ileo come la nausea, il vomito, la distensione intestinale e il dolore.
- Deiscenza di Anastomosi e Lesione Viscerale: la fuoriuscita del contenuto viscerale nell'addome è una complicanza gravissima, associata ad alta mortalità. Il rilevamento di febbre, infezione della ferita chirurgica, e leucocitosi, o un ritardo nella ricomparsa della peristalsi intestinale associato a queste condizioni, deve far sospettare una la presenza di un ascesso addominale causato dalla deiscenza di una anastomosi o da una lesione viscerale non riconosciuta. I pazienti solitamente sono molto compromessi e possono presentare segni di sepsi tra cui ipotensione, tachicardia e insufficienza d'organo. Il ritrovamento di materiale fecale in uno dei drenaggi conferma la diagnosi. Una TC è necessaria per identificare la presenza e il livello della lesione. Una volta diagnosticata la lesione, l'approccio può essere conservativo, se le condizioni del paziente non sono gravi, o chirurgico, con l'esecuzione di una laparotomia in emergenza quando il paziente presenta segni di

sepsi o peritonite, con ascessi addominali multipli e non suscettibili di drenaggio percutaneo.

- Infezione della Ferita Chirurgica e Deiscenza della Fascia: queste sono complicanze ben note nella chirurgia addominale e urologica. La gravità varia da casi lievi che richiedono solamente un trattamento locale della ferita e antibiotici, fino ad arrivare ai casi più gravi con re interventi multipli ed elevata mortalità. L'infezione della ferita chirurgica si ha dal 3% al 6% dei casi, la deiscenza fasciale dall'1% al 3% <sup>(124)</sup>. Alcuni fattori aumentano il rischio di questo tipo di complicanze: una storia di fumo di sigaretta, il diabete mellito, alcune malattie cardiopolmonari. Questi fattori probabilmente causano ipossiemia tissutale a livello della ferita chirurgica, rallentandone la guarigione.

#### **2.4.5 – La rotondo-vaginopessi**

A causa dell'asportazione degli organi genitali interni femminili, alla neovescica viene a mancare il supporto posteriore dato dall'utero e dalla parte craniale della vagina. In questo modo la neovescica tende a dislocarsi posteriormente causando incontinenza o ritenzione urinaria.

Per risolvere questo problema sono state utilizzate diverse tecniche che permettono di mantenere in loco la neovescica all'interno della pelvi svuotata:

- Omentoplastica posteriore
- Colposacropessi con Prolene
- Flap fibro-peritoneale
- Pessi vaginale con ligamenti rotondi (rotondo-vaginopessi)

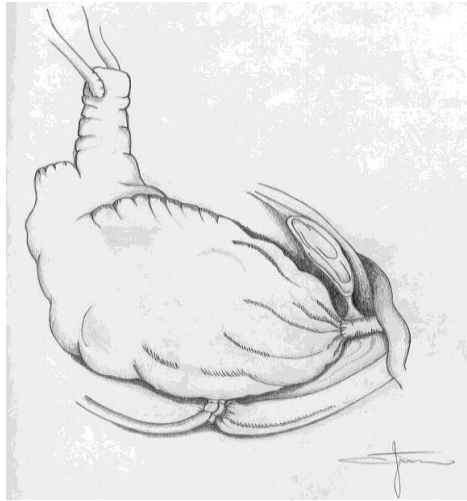
Tutte le pazienti del nostro studio sono state sottoposte a rotondo-vaginopessi, dopo la cistectomia radicale, per garantire un miglior supporto alla neovescica.

Durante l'intervento i legamenti rotondi vengono incrociati tra di loro e solidarizzati con punti in Dexon 2-0 al di dietro del moncone vaginale <sup>(125)</sup>.

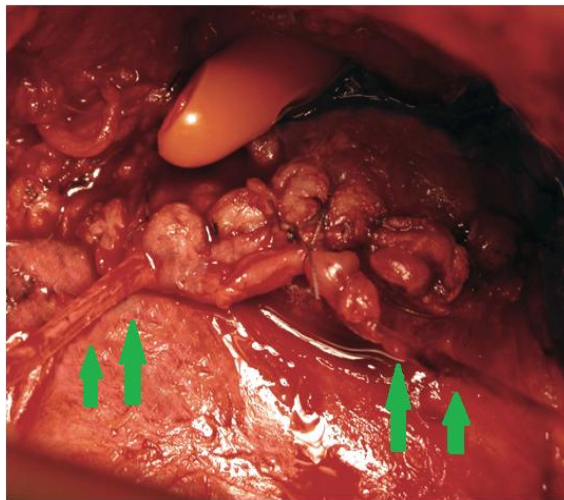
La rotondo-vaginopessi è una procedura semplice che consente la stabilizzazione della neovescica, prevenendone il prolasso e migliorandone i risultati funzionali in termini di ritenzione urinaria e incontinenza.

Consente di evitare l'omentoplastica posteriore, riducendo i tempi operatori.

I casi di ritenzione urinaria appaiono legati a fattori uretrali intrinseci<sup>(126)</sup> e alla denervazione pelvica.



**Figura 5** - Schema rotondovaginopessi con neovescica



**Figura 6** - Legamenti rotondi (frece verdi) suturati al moncone vaginale



#### 2.4.6 – Conservazione dei Genitali Interni nella Cistectomia Radicale

Lo scopo della chirurgia nella cura del cancro è quello di ottenere un'asportazione radicale del tumore e allo stesso tempo ridurre al minimo la distruzione degli organi. Nel corso del tempo le tecniche chirurgiche sono state rivisitate per adempiere, nella maniera più adeguata, ad entrambi questi obiettivi. Ad esempio, nella cistectomia radicale nelle donne con carcinoma vescicale muscolo-invasivo, l'uretrectomia era considerata inevitabile. Negli ultimi venti anni invece molte ricerche hanno dimostrato che l'uretra poteva essere risparmiata, aprendo alla possibilità di ricostruire, anche nelle donne, una neovescica ortotopica. Oggi l'attenzione si è spostata sulla possibilità di risparmiare gli organi genitali, studiando l'incidenza del coinvolgimento degli organi ginecologici nei reperti istologici delle cistectomie radicali <sup>(127, 128)</sup>. Da questi studi è emerso che la preservazione degli organi ginecologici è possibile, totalmente o anche parzialmente, in donne selezionate con carcinoma vescicale <sup>(129)</sup>. Le pazienti devono essere accuratamente studiate in modo da escludere il coinvolgimento degli organi genitali da parte di neoplasie maligne secondarie o primitive. La selezione delle pazienti deve essere molto accurata per evitare il rischio recidive o di eseguire un intervento non radicale dal punto di vista oncologico.

Dal punto di vista oncologico le tecniche di preservazione degli organi genitali hanno mostrato risultati simili alla chirurgia convenzionale <sup>(130)</sup>. Dal punto di vista funzionale i risultati sono stati migliori di quelli ottenuti con la chirurgia convenzionale. Infatti, la vagina e l'utero, lasciati in sede, forniscono un ottimo supporto alla neovescica, prevenendone gli spostamenti all'indietro e, di conseguenza, l'angolatura dell'anastomosi neovescico-uretrale, che potrebbero essere alla base della ritenzione urinaria cronica in queste pazienti. Inoltre, risparmiando la vagina e l'utero, si conservano anche molti dei nervi autonomi che decorrono sulle pareti laterali della vagina. Questo, e anche la mancanza di suture che coinvolgono la vagina, potrebbero spiegare i migliori risultati nelle funzioni sessuali di questo gruppo <sup>(131)</sup>. La preservazione della fertilità è un altro fattore a favore della preservazione degli organi genitali; inoltre il taglio cesareo in queste pazienti è fattibile <sup>(131)</sup>. Le neoplasie ginecologiche primitive che possono insorgere negli organi risparmiati in seguito all'intervento possono essere diagnosticate precocemente grazie al Pap-test, alla colposcopia, e all'isteroscopia. Di conseguenza gli organi genitali interni non necessitano di essere rimossi se le metodiche di immagine nel preoperatorio hanno confermato l'assenza di interessamento neoplastico. In conclusione, questi studi hanno

dimostrato che la cistectomia radicale con preservazione dei genitali interni femminili è fattibile e dà buoni risultati funzionali e oncologici. Questo tipo di intervento è da eseguire in donne selezionate, accuratamente studiate, sessualmente attive, e relativamente giovani  
(131).

## **2.5 – Le Derivazioni Urinarie**

### **2.5.1 – Storia delle Derivazioni Urinarie**

Esistono molti tipi di derivazione urinaria, essi sono frutto di un lungo lavoro di perfezionamento e innovazione che è iniziato a metà del diciannovesimo secolo. Il primo esempio di derivazione urinaria risale infatti al 1852: Simon descrisse un intervento di ureterosigmoidostomia eseguito in un paziente con estrofia vescicale <sup>(132)</sup>. Sebbene il paziente sia deceduto dopo 12 mesi per sepsi, questo rappresenta il primo tentativo descritto di eseguire una qualche forma di derivazione urinaria. Sfortunatamente l'ureterosigmoidostomia era gravata da un'alta incidenza di infezioni urinarie, acidosi metabolica, incontinenza e neoplasie secondarie del sigma a livello dell'anastomosi ureterale. L'ureterosigmoidostomia è rimasta la diversione di scelta fino al 1950, quando Bricker raffinò una forma di derivazione urinaria nota come condotto ileale, originariamente ideata nel 1911 da Zaayer <sup>(133)</sup>. Il condotto ileale secondo Bricker o uretero-ileo-cutaneo-stomia è una derivazione tecnicamente semplice da eseguire ed è tutt'oggi la forma di derivazione urinaria più frequentemente utilizzata nel mondo. Dal 1950 l'ulteriore evoluzione delle diversioni urinarie è proseguita lungo tre percorsi distinti: le forme di derivazione urinaria che sono essenzialmente variazioni del condotto cutaneo di Bricker; forme di derivazione urinaria con sbocco cutaneo ma continenti, come la *Kock pouch* o l'*Indiana pouch*; e le più recenti forme di derivazione urinaria ortotopica, le neovesciche. La prima derivazione cutanea continente fu descritta da Gilchrist nel 1950 ed era costituita da una tasca ottenuta dal ceco che utilizzava la valvola ileocecale come meccanismo di continenza. Inizialmente questo tipo di derivazione attrasse poca attenzione, finché non fu reintrodotta da Kock nel 1982. Kock dimostrò l'importanza della completa detubularizzazione del segmento viscerale al fine di ottenere la forma più sferica possibile. Nonostante sia gravata da alcune complicanze, questo tipo di diversione rappresenta la base dalla quale sono state sviluppate le derivazioni urinarie ortotopiche. A partire dagli anni '90 vennero fatti sforzi per la creazione di derivazioni urinarie che non servissero esclusivamente ad espellere le urine e proteggere la funzione renale, ma anche a fornire al paziente un meccanismo continente che permettesse di contenere le urine e di espellerle volontariamente attraverso l'uretra nativa. Si sperava, infatti, che questo tipo di

ricostruzioni consentissero uno stile di vita più vicino al normale, una migliore qualità della vita e una minor dipendenza da strumenti esterni. La neovescica ileale ortotopica è stata sviluppata per adempiere a queste aspettative <sup>(134)</sup>. Inizialmente questo tipo di derivazioni erano limitate ai pazienti maschi dopo cistectomia radicale. Si pensava, infatti, che la rimozione dell'uretra fosse obbligatoria nelle donne per ottenere dei margini di resezione adeguati. Inoltre era considerata impossibile ottenere la continenza urinaria con la rimanente porzione di uretra nella donna. Nell'uomo, invece, la presenza di un uretra molto più lunga non comportava questi problemi. Successivamente, alcuni studi sui campioni istologici prelevati durante la cistectomia e la miglior comprensione dell'anatomia dell'uretra femminile ha fatto sì che le derivazioni ortotopiche potessero essere applicate anche in pazienti di sesso femminile <sup>(135)</sup>. L'analisi del margine dell'uretra è obbligatoria nelle pazienti candidate alla realizzazione di una derivazione urinaria ortotopica, al fine di escluderne il coinvolgimento da parte della neoplasia.

### **2.5.2 – Derivazioni Urinarie Non Continenti**

Le derivazioni urinarie non continenti sono le forme di diversione urinaria tecnicamente più semplici da eseguire e in assoluto le più frequentemente utilizzate nel mondo. Essenzialmente consistono nell'esteriorizzazione delle vie urinarie, che vengono abboccate alla cute, direttamente o con l'interposizione di un segmento intestinale.

- Uretero-cutaneostomia: è la forma di derivazione urinaria più semplice in assoluto: consiste nell'abboccare direttamente gli ureteri alla cute del paziente, l'urina sarà raccolta in due sacchetti fissati alla cute del paziente. I punti delle stomie vengono accuratamente selezionati in zone della pelle del paziente dove non si formano pieghe cutanee con il cambiamento di posizione, solitamente poco al di sopra della linea di Mc Burney. Gli ureteri vengono abboccati bilateralmente, ma è anche possibile creare una stomia unica alla quale sono abboccati entrambi, previa trans-ureterostomia tra l'uretere destro e quello sinistro. Questo tipo di derivazione è ideale nei pazienti molto anziani, con alto rischio anestesilogico, e tumore in stadio avanzato. Le principali complicanze sono la stenosi delle stomie, evitata con il posizionamento di tutori, e le infezioni urinarie.

- Uretero-entero-cutaneostomia: molto simile al precedente, dal quale si differenzia perché gli ureteri vengono anastomizzati ad un segmento di intestino che viene abboccato alla cute. La forma più utilizzata è quella con interposizione di un segmento ileale (condotto ileale secondo Bricker), ma è possibile anche con altri segmenti di intestino. Rispetto all'uretero-cutaneostomia è più facile da gestire, poiché il rischio di stenosi della stomia è minore, inoltre consente anche resezioni ureterali più ampie. I problemi sono dovuti all'utilizzo di un segmento intestinale: la mucosa intestinale infatti mantiene una certa capacità di assorbimento, che va a causare a lungo termine una serie di alterazioni metaboliche come l'acidosi metabolica ipercloremica. La resezione di un tratto di ileo può causare un malassorbimento intestinale soprattutto a carico di vitamina B12 e acido folico; infine l'utilizzo di un segmento intestinale rende necessaria una anastomosi tra i due monconi di intestino che può andare in contro ad altre complicanze.

### **2.5.3 – Derivazioni Urinarie Continenti**

Si tratta di tecniche più complesse rispetto alle derivazioni non continenti. Ne esistono moltissimi tipi, essenzialmente si possono suddividere in tecniche derivate dalla uretero-sigmoidostomia e dalla tasca di Kock.

- Uretero-sigmoidostomia: è la più vecchia tra le derivazioni conosciute, essendo stata descritta per la prima volta da Simon nel 1852. Consiste nell'abboccare gli ureteri al sigma, permettendo di eliminare le urine insieme alle feci. Ne esistono diverse varianti, più o meno complesse, tutte però gravate da una serie di effetti collaterali quali acidosi metabolica ipercloremica, incontinenza, infezioni urinarie ascendenti, e cancerogenesi secondaria sul sito dell'anastomosi.
- Tasche continenti cateterizzabili: numerose tecniche sviluppate per la creazione di tasche continenti che vengono svuotate tramite l'auto-cateterizzazione intermittente. Tutte queste tecniche sfruttano diversi segmenti di intestino de-tubularizzati e diversi meccanismi per assicurarne la continenza come la valvola ileocecale e l'appendice. La capostipite di questa serie di derivazioni è stata la tasca di Kock. Questa veniva creata a partire da un segmento ileale della lunghezza di 60-70 cm

che veniva de-tubularizzato, incidendolo sul versante antimesenterico, per i 40 cm centrali, mentre alle estremità prossimale e distale venivano lasciati 10-12 cm di intestino non de-tubularizzato per il confezionamento delle valvole afferente ed efferente. Un'altra derivazione molto utilizzata è la tasca Indiana, sviluppata da Rowland, Mitchell e Bhirle, dell'università dell'Indiana <sup>(136)</sup>. Per crearla si utilizzano circa 10 cm di ileo terminale e 25-30 cm di ceco e colon ascendente. Il ceco viene utilizzato come serbatoio, mentre la parte terminale di ileo viene abboccata alla cute, sfruttando la valvola ileocecale come meccanismo di continenza. Chiaramente questo intervento è possibile solo nei pazienti che hanno una valvola ileocecale continente. Per queste derivazioni si preferisce posizionare le stomie a livello della cicatrice ombelicale o sotto la linea del "bikini", in modo che possano essere nascoste e allo stesso tempo facilmente accessibili.

#### **2.5.4 – Derivazioni Urinarie Ortotopiche**

La prima esperienza nel campo delle derivazioni urinarie ortotopiche è stata quella di Camey e Le Duc che, nel 1979, descrissero la prima tecnica di questo tipo. La derivazione di Camey I non era altro che un segmento di ileo intatto anastomizzato agli ureteri e all'uretra. Successivamente Hautmann dimostrò l'importanza della de-tubularizzazione nella realizzazione di un *reservoir* sferico a bassa pressione. Nel 1989 Studer descrisse la sua neovescica ileale ortotopica, che è diventata la tecnica più utilizzata, associando una relativa semplicità di costruzione con buoni risultati funzionali. La neovescica ortotopica realizzata secondo la tecnica di Studer è anche il tipo di derivazione utilizzato in questo studio.

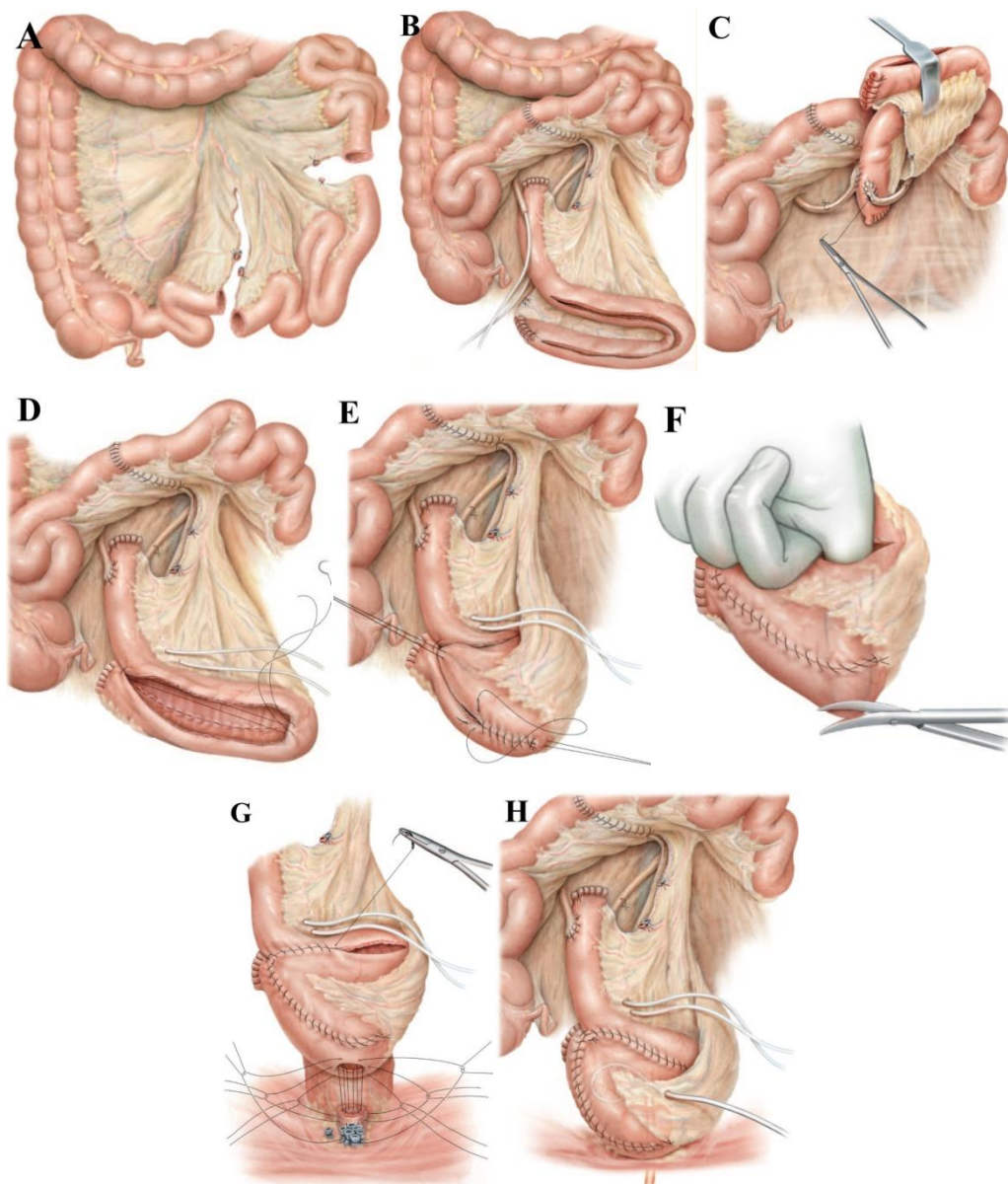
La neovescica secondo Studer è realizzata a partire da un segmento di ileo lungo 54 cm, resecato 25 cm prossimalmente rispetto alla valvola del Bauino (Fig. 7A). I monconi di intestino vengono successivamente rianastomizzati con una sutura sierio-muscolare continua (7B). Del segmento resecato, i 40 cm distali vengono aperti lungo il versante antimesenterico (7B).

I due ureteri vengono anastomizzati in maniera termino-laterale al segmento ileale afferente lungo 12-14cm (7C). Per costituire il serbatoio i margini mediali del segmento di ileo distale vengono disposti a forma di U e suturati (7D). Il fondo della U viene ripiegato verso le estremità della U, costituendo un serbatoio di forma sferica (7E).

Prima di chiudere del tutto la neovescica viene individuata, introducendovi un dito, la parte più caudale della neovescica, che servirà per l'anastomosi con l'uretra (7F).

Sei punti di sutura vengono piazzati tra la fessura del serbatoio e l'estremità dell'uretra (7G). A questo punto la neovescica è completa (7H).

Il serbatoio viene lavato per rimuovere i coaguli e esaminato per individuare eventuali perdite <sup>(137)</sup>.



**Figura 7(A-H)** - I passaggi della realizzazione di una neovescica ortotopica secondo la tecnica di Studer

Esistono diverse controindicazioni all'esecuzione di questo intervento. Le controindicazioni assolute sono: l'estensione uretrale del carcinoma vescicale, una pregressa radioterapia, la presenza di una qualche forma di incompetenza sfinterica e l'insufficienza renale.

Le controindicazioni relative sono: una pregressa chirurgia intestinale (dipendentemente dall'estensione della resezione), una pregressa isterectomia e l'insufficienza epatica.

La vescica sostitutiva ideale deve ancora essere sviluppata, ma le neovesciche ortotopiche sono ciò che più gli si avvicina, sia anatomicamente che funzionalmente. La continenza è dipendente dallo sfintere esterno striato, mentre lo svuotamento è ottenuto mediante aumento della pressione addominale ottenuta con una manovra di Valsalva (torchio addominale) e con il rilassamento contemporaneo della muscolatura del pavimento pelvico. La casistica attuale per la neovescica ileale ortotopica indica degli ottimi risultati funzionali, con l'88-95% dei pazienti che raggiungono la continenza diurna e il 66-93% che raggiungono anche la continenza notturna, e dei buoni risultati dal punto di vista della qualità della vita <sup>(138)</sup>.

Nonostante i buoni risultati, non in tutti i pazienti può essere effettuata una cistectomia radicale con costruzione di una neovescica ortotopica. In effetti la selezione accurata dei pazienti è probabilmente il fattore singolo più importante per determinare il successo o il fallimento della procedura. Il paziente deve essere cosciente delle ripercussioni mediche, fisiche ed emozionali di una derivazione urinaria continente, deve essere motivato e capace di effettuare il cateterismo autonomamente, oltre che disposto a sottoporsi allo stretto regime di follow up che è richiesto da queste procedure.

### **2.5.5 – Complicanze della Neovescica Ileale Ortotopica**

Le complicanze delle derivazioni ortotopiche possono essere numerose e rilevanti.

La maggior parte delle complicanze precoci, come emorragie, eventi trombotici, infezioni e complicanze cardiovascolari e polmonari non sono direttamente correlate alla derivazione, ma sono conseguenza dell'intervento nella sua interezza, essendo la cistectomia radicale un intervento di chirurgia maggiore. Le complicanze gastrointestinali sono da associare alla portata dell'intervento, alla necessità di anastomosi intestinali, e alla resezione di un segmento di intestino, necessario alla realizzazione della neovescica. La perdita di urine avviene a causa della lunghezza delle suture, ma con il posizionamento



accurato di stent e drenaggi si può risolvere spontaneamente con la sola osservazione. In caso la perdita non si risolva, il posizionamento di un drenaggio percutaneo, o di una nefrostomia, è preferibile alla riparazione chirurgica. Le complicanze tardive delle derivazioni ortotopiche includono infezioni urinarie, ostruzione uretero-ileale, stenosi dell'uretra, calcoli ureterali o neovesicali, incontinenza, peggioramento della funzionalità renale, acidosi metabolica ipercloremica e altri squilibri idroelettrolitici che devono essere monitorati periodicamente. Altre complicanze croniche che riguardano indirettamente la neovesica sono il deficit di assorbimento di lipidi e vitamina B12 a causa della rimozione del segmento intestinale. La perforazione della neovesica è rara ma è potenzialmente mortale quando si verifica. Nelle donne si possono formare fistole neovesicico-vaginali, che possono essere di difficile trattamento.

Le donne con neovesica urinaria tendono ad andare incontro a ritenzione urinaria cronica. Questi casi di “ipercontinenza” appaiono legati a fattori uretrali intrinseci<sup>(126)</sup> e alla denervazione pelvica.

In conclusione, la neovesica ortotopica permette una buona qualità della vita, con risultati oncologici e funzionali soddisfacenti. Tuttavia, viste le numerose complicanze e il rischio di recidive locali e a distanza del carcinoma della vescica, i pazienti che ricevono questo tipo di trattamento devono sottoporsi uno stretto follow-up periodico, oncologico e funzionale, per monitorare la funzionalità della neovesica e intervenire su eventuali problematiche del paziente, controllare che non vi siano complicanze, e identificare precocemente possibili recidive.

# Scopo della tesi

---

La cistectomia radicale con opportuna derivazione urinaria è il trattamento di scelta per i pazienti con carcinoma vescicale muscolo-invasivo e non-muscolo-invasivo ad alto rischio. Negli uomini questo intervento è spesso seguito dalla ricostruzione di una neovescica ortotopica.

Nelle donne, invece, fino a non molto tempo fa le derivazioni urinarie ortotopiche erano considerate impraticabili e si ricorreva ad altri tipi di derivazione. Si riteneva infatti, che l'uretrectomia fosse una procedura necessaria per ottenere dei margini di resezione liberi da malattia, che l'uretra fosse frequentemente coinvolta da neoplasie uroteliali secondarie, e che, anche se si fosse risparmiata, la brevità dell'uretra femminile non avrebbe permesso una continenza adeguata.

Solo recentemente alcuni studi hanno dimostrato che risparmiare l'uretra è una procedura sicura dal punto di vista oncologico, in quanto questa struttura è a forte rischio di coinvolgimento neoplastico solo se il tumore vescicale primitivo coinvolge il collo della vescica. Dal punto di vista funzionale è stato dimostrato che, al contrario di quello che si pensava, le donne con neovescica tendono ad essere ritenzioniste piuttosto che incontinenti. Questi studi hanno provato che l'uretra femminile dopo cistectomia radicale, seppure breve, è in grado di mantenere una continenza adeguata ed hanno dato il via all'esecuzione di ricostruzioni ortotopiche anche nelle donne. Tuttavia questa procedura è ancora poco frequente.

Presso l'Urologia Universitaria dal Gennaio 2001 al Luglio 2013 sono state eseguite 390 cistectomie radicali, di cui 70 nelle donne, e tra queste solo 11 sono state trattate con successiva realizzazione di una neovescica ortotopica.

I motivi di questa grande differenza sono sostanzialmente due: il primo, come detto precedentemente, è l'introduzione relativamente recente di questo intervento nella pratica chirurgica per le donne. Il secondo motivo è la grande differenza di incidenza tra i due sessi del carcinoma vescicale.

Scopo del nostro studio è valutare i risultati oncologici e funzionali di cistectomia radicale e neovescica ortotopica nella donna dimostrando che la cistectomia radicale è un intervento

potenzialmente curativo e che i risultati oncologici osservati sono in linea con quelli degli altri centri.

Si vuole altresì dimostrare che le donne sottoposte a questa derivazione urinaria sono in grado, dopo l'intervento, di condurre le attività quotidiane senza ripercussioni gravi e con una qualità di vita soddisfacente.

# Materiali e metodi

---

Presso l'Urologia Universitaria di Pisa dal Gennaio 2001 al Luglio 2013 sono state eseguite 390 cistectomie radicali, di cui 70 nelle donne, e tra queste solo in 11 casi è stata realizzata una neovescica ortotopica.

Sono state prese in esame le 11 pazienti di sesso femminile sottoposte ad intervento di cistectomia radicale con ricostruzione di neovescica ortotopica secondo Studer.

Tutte le pazienti sono state sottoposte a rotondovaginopessi durante l'intervento.

Tutte le pazienti sono state operate da un unico operatore.

Oltre al consueto *follow-up* oncologico, le pazienti sono state seguite con visite periodiche, con un diario minzionale, e con esami strumentali quali Rx cistografia, esame urodinamico completo e RM pelvica con proiezioni sagittali e coronali.

La raccolta retrospettiva dei dati è avvenuta mediante analisi delle cartelle cliniche e dei registri operatori. Oltre alle notizie anagrafiche delle pazienti sono state raccolte informazioni inerenti l'anamnesi patologica dei pazienti, l'intervento chirurgico, il decorso e le eventuali complicanze intra- e post-operatorie.

Tra maggio e agosto 2013 tutte le pazienti sono state contattate telefonicamente ed è stato loro sottoposto un questionario non validato, per indagare i risultati funzionali, e il questionario validato FACT-BI<sup>(139)</sup> per indagare la qualità della vita. L'approvazione etica non è stata richiesta a causa della natura retrospettiva del nostro studio.

Il questionario non validato prevedeva: sintesi anamnestica su eventuali terapie adiuvanti eseguite, eventuali complicazioni a breve e lungo termine accorse dopo l'intervento chirurgico, eventuali successivi ricoveri e motivo del ricovero. In caso di decesso del paziente veniva definita la causa di morte. Inoltre veniva indagato il grado di continenza riferito (quantificato in numero di pads utilizzati/die), la presenza di eventuale ritenzione urinaria stabilizzata e la presenza di attività sessuale. Nel caso di pazienti con ritenzione urinaria stabilizzata è stato richiesto il numero di auto cateterismi effettuati giornalmente.

8 pazienti o congiunti delle pazienti decedute hanno aderito alla proposta del questionario telefonico.

Delle 7 pazienti ancora in follow-up, 6 hanno aderito alla compilazione del questionario validato FACT-BI. Una paziente ha rifiutato il questionario.

Il questionario è composto da 39 domande ad ognuna delle quali veniva assegnato un punteggio da 0 a 4 (0 = no, per niente; 4 = molto). Successivamente sono stati calcolati i punteggi dei sottogruppi PWB (*physical well being*, benessere fisico), SWB (*social/family well being*, benessere sociale/familiare), EWB (*emotional well being*, benessere emotivo), FWB (*functional well being*, benessere funzionale) e BICS (*bladder cancer subscale*). I punteggi di ogni sottogruppo sono stati sommati per determinare quelli delle scale FACT-G (benessere generale), TOI (*Trial outcome index*) e FACT-BI totale. Nelle scale un punteggio più alto significa una migliore qualità della vita.

Altre informazioni sono state reperite mediante l'utilizzo dei software informatici ospedalieri:

- "Ormaweb", sistema informatico di gestione delle sale operatorie;
- "Sirio", software gestionale di registro dei ricoveri ospedalieri.
- "WinSap", software di archiviazione dei referti istologici.

Per 2 pazienti non è stato possibile un contatto telefonico né siamo stati in grado di avere informazioni certe ad oggi sulla loro sopravvivenza.

Una delle pazienti perse presentava metastasi epatiche all'ultimo follow-up.

Per tutte le pazienti era disponibile il referto istologico della cistectomia.

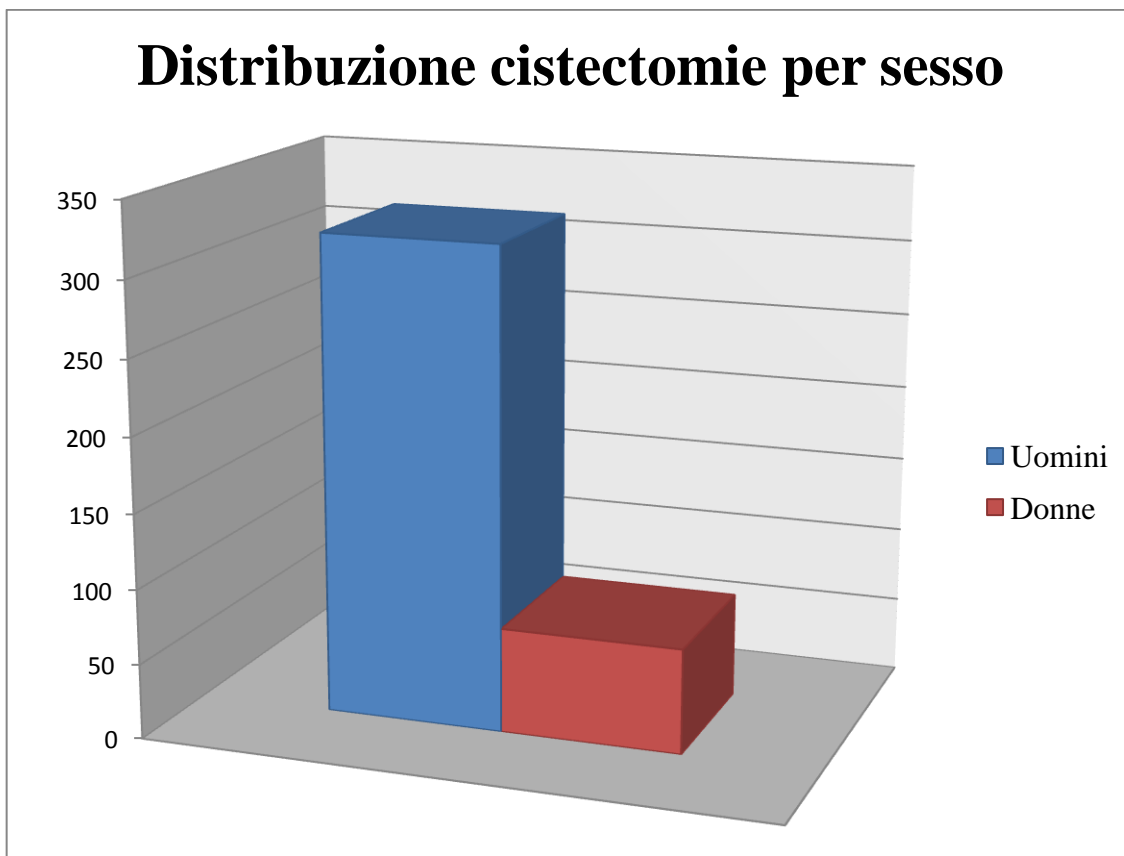
Abbiamo valutato il rischio operatorio delle pazienti utilizzando l'indice di comorbidità di Charlson (CCI) <sup>(140)</sup>.

Il CCI è una metodica semplice ed attendibile: si tratta di un indice che valuta i pazienti con varie patologie coesistenti che spesso possono confondere i risultati dei trial; ciascuna di queste patologie viene valutata con un punteggio da 1 a 6: la somma dei punteggi delle malattie viene poi ponderata con l'età anagrafica del paziente.

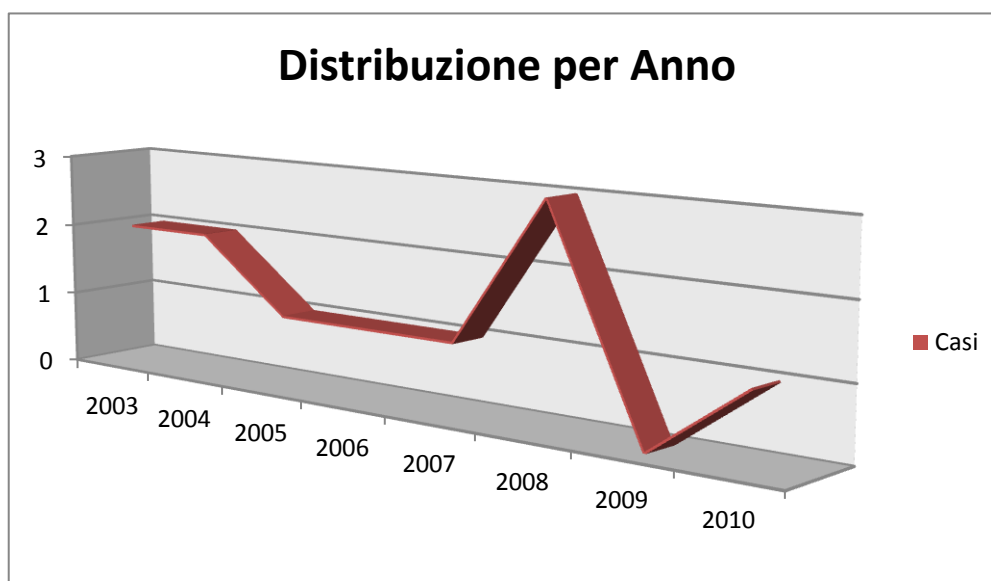
E' stato compilato un database inserendo tutte le informazioni ottenute sulle pazienti.

Abbiamo classificato le complicanze peri-operatorie secondo il sistema di Clavien-Dindo<sup>(141)</sup>.

I riferimenti bibliografici di questo lavoro sono stati reperiti su PubMed con le seguenti parole chiave sono: "*bladder*", "*bladder cancer*", "*urothelial cancer*" "*cystectomy*", "*radical cystectomy*", "*neobladder*", "*neobladder women*".



**Tabella 3** - Cistectomie eseguite presso il reparto di Urologia Universitaria I di Pisa da Gennaio 2001 a Luglio 2013: distribuzione per sesso



**Tabella 4** - Cistectomia radicale e neovesica ortotopica nella donna: distribuzione per anno

# Risultati

## *-Caratteristiche delle Pazienti*

L'età media al momento dell'intervento è di 60,82 ( $\pm 12,33$ ) anni. La paziente più giovane aveva 43 anni, la più anziana 79.

Il follow-up medio è di 63,3 ( $\pm 37$ ) mesi con una mediana di 60 mesi (IQR 31,5), con un range da 6 a 127 mesi.

Il 45,4% delle pazienti aveva un indice di Charlson =3

Nel calcolo del punteggio non abbiamo considerato il tumore maligno, in quanto la patologia era comune a tutte le pazienti ed era il motivo principale dell'intervento.

Paziente	Pz.1	Pz.2	Pz.3	Pz.4	Pz.5	Pz.6	Pz.7	Pz.8	Pz.9	Pz.10	Pz.11
Charlson	2	1	3	3	3	2	1	3	3	0	0

**Tabella 5** - CCI calcolato nelle 11 pazienti della serie di Pisa

Age group	Points	Weight	Clinical condition
0-49 years	0	1	Myocardial infarct Congestive cardiac insufficiency Peripheral vascular disease Dementia Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease Conjunctive tissue disease Slight diabetes, without complications Ulcers Chronic diseases of the liver or cirrhosis
50-59 years	1	2	Hemiplegia Moderate or severe kidney disease Diabetes with complications Tumors Leukemia Lymphoma
60-69 years	2	3	Moderate or severe liver disease
70-79 years	3	6	Malignant tumor, metastasis Aids
80-89 years	4		
90-99 years	5		

**Tabella 6** - CCI ponderato per età. A sinistra: Punteggio assegnato per età del paziente. A destra: Punteggio assegnato per patologia

Il tempo di degenza medio delle pazienti del nostro gruppo è stato di 16 giorni ( $\pm 0,7$ ), quello mediano di 17 giorni (IQR 1,5) con un range da 15 a 20 giorni per una paziente che è andata incontro a complicanza emorragica.

Pazienti	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Media	Mediana (IQR)
<b>Giorni di Degenza</b>	16	15	18	18	17	16	17	20	17	17	15	16±0,7	17 (1,5)

**Tabella 7** - Giorni di degenza delle pazienti dello studio di Pisa

### ***-Mortalità e Morbidità***

Nel nostro gruppo nessuna paziente è deceduta nel periodo peri-operatorio.

Nessuna paziente è andata in contro ad un nuovo intervento maggiore a causa delle complicanze insorte nel periodo di degenza.

Due pazienti (18%) hanno sviluppato una complicanza di qualche tipo entro 30 giorni dalla procedura; una delle due pazienti ha sviluppato una seconda complicanza nei successivi 60 giorni (9%). Una paziente ha avuto iperpiressia, trattata con FANS (Clavien-Dindo: 1). La stessa paziente ha avuto un episodio di ritenzione urinaria 75 giorni dopo l'intervento ed è stata trattata con incisione endoscopica (Clavien-Dindo: 3a). L'anno successivo all'intervento questa paziente ha avuto un secondo episodio di ritenzione urinaria nuovamente trattato con incisione endoscopica. Una paziente ha avuto una complicanza emorragica peri-operatoria, trattata con trasfusioni (Clavien-Dindo: 2).

Grado	Definizione	30 giorni	(%)	90 giorni	(%)
0	Nessuna complicanza osservata	9	(82%)	10	(91%)
1	Qualsiasi deviazione dal normale decorso post-operatorio che non richieda trattamento farmacologico (sono inclusi antiemetici, antipiretici, diuretici, elettroliti e fisioterapia)	1	(9%)	0	(0%)
2	Richiedenti trattamenti farmacologici con farmaci che non sono inclusi nel grado 1 (comprende trasfusioni e nutrizione parenterale totale)	1	(9%)	0	(0%)
3a	Richiedente un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico con paziente non in anestesia generale	0	(0%)	1	(9%)
3b	Come il precedente ma con paziente in anestesia generale	0	(0%)		(0%)
4a	Complicanza <i>life threatening</i> che richiede il ricovero in terapia intensiva, insufficienza di un solo organo	0	(0%)		(0%)
4b	Come il precedente ma con insufficienza multiorgano	0	(0%)		(0%)
5	Morte del paziente	0	(0%)		(0%)

**Tabella 8** - Classificazione delle complicanze post-operatorie secondo Clavien-Dindo



### ***-Stadio Patologico***

Delle pazienti del nostro studio, al momento dell'intervento, 3 (27%) avevano una malattia non-muscolo-invasiva ( $\leq$  pT1). Di queste: 1 era in stadio pT0 e 2 in stadio pTa.

8 donne (73%) presentavano al momento dell'intervento una malattia muscolo-invasiva ( $\geq$  pT2).

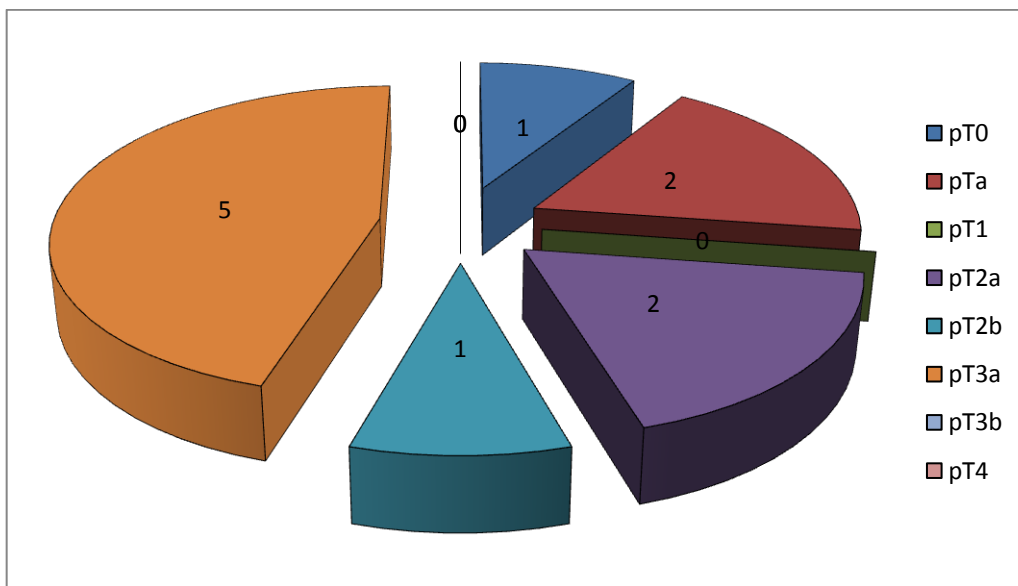
Di queste: 2 (18%) erano in stadio pT2a, 1 (9%) era in stadio pT2b, e 5 (46%) erano in stadio pT3a.

Una sola paziente aveva un tumore di basso grado (G1)

Una sola paziente presentava linfonodi positivi (N1).

	<b>Data di Nascita</b>	<b>Data Intervento</b>	<b>Stadio</b>	<b>Follow-up Oncologico</b>	<b>Durata Follow-up</b>
<b>Paziente 1</b>	27/07/1939	11/02/2003	pT3aN0G3	Negativo	127 mesi
<b>Paziente 2</b>	28/11/1953	01/04/2003	pT0	Negativo	125 mesi
<b>Paziente 3</b>	09/08/1934	17/02/2004	pT2bN0G3	Deceduta per recidiva locale e a distanza	28 mesi
<b>Paziente 4</b>	15/08/1935	23/11/2004	pT3aN1G3	Ultimo follow-up: mts epatiche	43 mesi
<b>Paziente 5</b>	05/09/1928	20/09/2005	pT3aN0G3	Deceduta per recidiva locale e a distanza	60 mesi
<b>Paziente 6</b>	01/06/1945	04/07/2006	pT3aN0G3	Negativo	6 mesi
<b>Paziente 7</b>	30/05/1958	13/06/2007	pT3aN0G3	Negativo	75 mesi
<b>Paziente 8</b>	28/01/1929	16/01/2008	pTaN0G3	Negativo	68 mesi
<b>Paziente 9</b>	07/04/1948	29/01/2008	pTaN0G1	Negativo	68 mesi
<b>Paziente 10</b>	28/03/1965	01/12/2008	pT2aN0G3	Negativo	59 mesi
<b>Paziente 11</b>	12/12/1963	25/08/2010	pT2aN0G3	Negativo	37 mesi

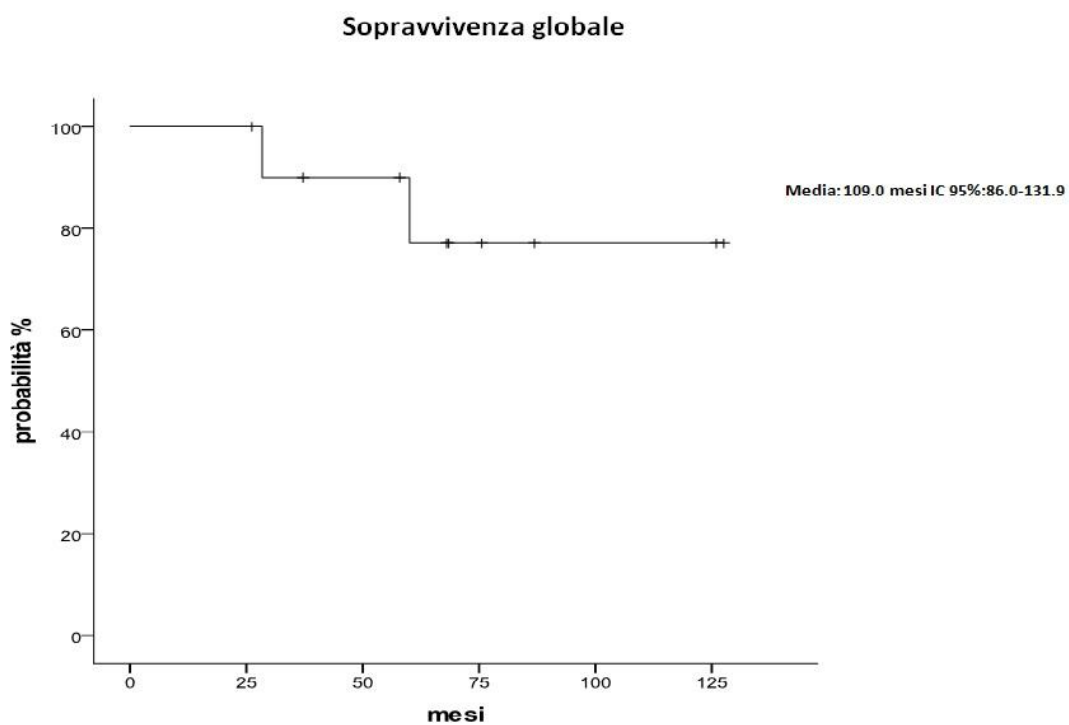
**Tabella 9** - Risultati oncologici delle pazienti della serie di Pisa



**Tabella 10** - Distribuzione delle pazienti della serie di Pisa per stadio patologico

### ***-Sopravvivenza***

La sopravvivenza globale, che risulta sovrapponibile a quella tumore-specifica, a 3 e 5 anni è del 90% e del 77% rispettivamente.



**Tabella 11** - Curva di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale delle pazienti nella serie di Pisa

### ***-Risultati Funzionali***

Per lo studio dei risultati funzionali delle nostre pazienti abbiamo considerato continenti quelle che utilizzavano al massimo 1 pad/die di protezione.

Nel nostro gruppo di pazienti, dopo un follow up mediano di 60 mesi (medio 63), 4 donne (36,4%) sono continenti e in minzione spontanea.

In due di queste non si rileva un residuo post-minzionale significativo al controllo ecografico.

Cinque pazienti (45,4%) sono continenti ma necessitano del cateterismo intermittente per vuotare adeguatamente la neovescica.

In totale 6 pazienti (54,6%) sono in cateterismo intermittente.

Due pazienti (18,2%) sono incontinenti, una di queste in minzione spontanea.

La continenza diurna e notturna si raggiunge in 9 donne (81,8%).

Cinque donne (45,5%) hanno riferito di aver avuto attività sessuale dopo l'intervento; tre (27,3%) di queste lamentano dispareunia.

	<b>N. Pazienti</b>	<b>%</b>
<b>Continenti in minzione spontanea</b>	4	81,8%
<b>Continenti in cateterismo intermittente</b>	5	
<b>Incontinenti in minzione spontanea</b>	1	18,2%
<b>Incontinenti in cateterismo intermittente</b>	1	

**Tabella 12** - Risultati funzionali

	<b>Continenza Diurna</b>	<b>Continenza Notturna</b>	<b>Minzione Spontanea</b>	<b>CIC</b>	<b>Ritenzione Urinaria</b>	<b>Attività Sessuale</b>
<b>Paziente 1</b>	Si	Si	Si	No	No	Si
<b>Paziente 2</b>	Si	Si	No	Si	Si	Si
<b>Paziente 3</b>	No	No	No	Si	Si	No
<b>Paziente 4</b>	Si	Si	No	Si	Si	No
<b>Paziente 5</b>	Si	Si	No	Si	Si	No
<b>Paziente 6</b>	No	No	Si	No	No	No
<b>Paziente 7</b>	Si	Si	No	Si	Si	Dispareunia
<b>Paziente 8</b>	Si	Si	Si	No	Si	No
<b>Paziente 9</b>	Si	Si	Si	No	Si	No
<b>Paziente 10</b>	Si	Si	Si	No	No	Dispareunia
<b>Paziente 11</b>	Si	Si	No	Si	Si	Dispareunia

**Tabella 13** - Caratteristiche funzionali della casistica di Pisa

**-Valutazione uroflussometrica:**

Le pazienti svuotano la neovescica utilizzando il torchio addominale e contemporaneamente rilassando i muscoli del pavimento pelvico.

Le pazienti sono state studiate con l'uroflussometria, indagando quindi la fase di svuotamento della neovescica, dando così una valutazione oggettiva della sua funzionalità.

L'uroflussometria è un esame semplice da eseguire, facilmente ripetibile e non invasivo: la paziente minghe in un apparecchio che registra l'atto minzionale e lo rappresenta graficamente su assi cartesiani valutando il rapporto volume/tempo.

I parametri che vengono misurati durante questo esame sono:

- Volume minzionale
- Flusso massimo
- Flusso medio
- Tempo di flusso
- Tempo di flusso massimo

E' importante la valutazione di un eventuale residuo postminzionale, che può essere eseguita mediante cateterismo o valutazione ecografica.

Sono disponibili i dati uroflussimetrici delle quattro pazienti continenti in minzione spontanea.

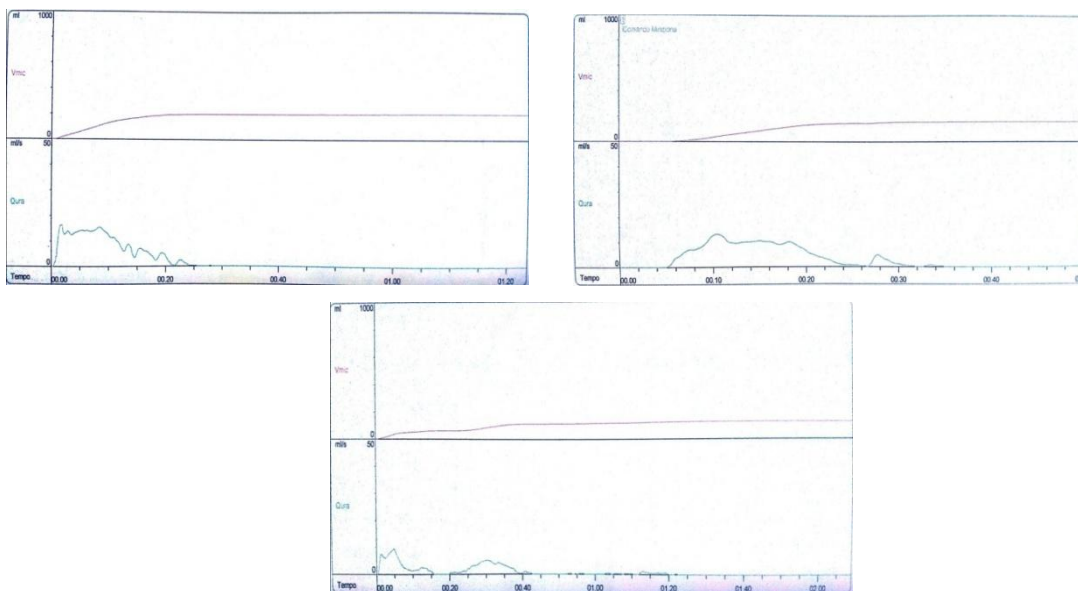
Il flusso massimo delle pazienti è in media 12,5 ml/sec ( $\pm 2,89$ ).

Il volume vuotato è mediamente 158 ml ( $\pm 30,73$ ).

La media del residuo postminzionale è 67,5 ml ( $\pm 78,89$ ).

	<b>Flusso Massimo</b>	<b>Volume Vuotato</b>	<b>RPM</b>
<b>Paziente 1</b>	12 ml/sec	150 ml	assente
<b>Paziente 8</b>	16 ml/sec	199 ml	150 ml
<b>Paziente 9</b>	9 ml/ sec	125 ml	120 ml
<b>Paziente 10</b>	13 ml/sec	158 ml	assente

**Tabella 14** - Risultati dell'esame uroflussometrico delle quattro pazienti continenti e in minzione spontanea



**Figura 8** - Rappresentazione grafica dell'esame uroflussometrico

### ***-Qualità della Vita***

Sei delle pazienti tuttora in follow-up hanno accettato di sottoporsi al questionario FACT-BI al fine di valutare in maniera standardizzata la loro qualità della vita. Una della pazienti ha rifiutato il questionario. I questionari sono stati somministrati mediante colloquio telefonico.

Sono state calcolate le medie dei risultati:

Benessere fisico (PWB): 20,5. Benessere sociale (SWB): 22,27.

Benessere emotivo (EWB): 15,67. Benessere funzionale (FWB): 20,5.

Scala carcinoma vescicale (BICS): 33. FACT-G (benessere generale): 78,93.

FACT-BI (totale): 111,93.

<b>Pazienti</b>	<b>PWB (0/28)</b>	<b>SWB (0/28)</b>	<b>EWB (0/24)</b>	<b>FWB (0/28)</b>	<b>BICS (0/48)</b>	<b>TOI (0/104)</b>	<b>FACT-G (0/108)</b>	<b>FACT-BI (0/156)</b>
<b>1</b>	28	24	20	25	22,6	75,6	97	119,6
<b>2</b>	27	26,8	24	27	46,7	100,7	104,8	151,5
<b>7</b>	21	25	13	21	36	78	80	116
<b>8</b>	24	26,8	20	19	42	85	89,8	131,8
<b>10</b>	11	18	10	15	24	40	54	78
<b>11</b>	12	13	7	16	26,7	54,7	48	74,7
<b>Media</b>	<b>20,5</b>	<b>22,27</b>	<b>15,67</b>	<b>20,5</b>	<b>33</b>	<b>72,3</b>	<b>78,93</b>	<b>111,93</b>

**Tabella 15** - Risultati del questionario FACT-BI

# Discussione

---

La neovescica ileale ortotopica è ormai diventata una derivazione accettata nella donna ma i risultati a lungo termine in letteratura sono ancora pochi.

Il nostro studio si concentra sulle complicanze a breve termine e sui risultati funzionali, oncologici e sulla qualità della vita a lungo termine di 11 pazienti portatrici di neovescica ileale ortotopica.

Il rischio di sviluppare una complicanza di qualsiasi tipo dopo l'intervento in questione varia dal 16 al 66% a seconda dello studio<sup>(142, 143)</sup>. Questo ampio *range* è dovuto al fatto che alcune delle complicazioni non vengono valutate adeguatamente a seconda dei sistemi di sorveglianza standardizzati utilizzati per cui mettere a confronto questi studi è spesso complicato.

Nella serie di Jentzmik et al.<sup>(144)</sup> le complicanze registrate sono state del 62,8 %. Solo nel 16,5% dei casi era una complicanza grave. Risultati analoghi con lo studio di Shabsigh et al.<sup>(143)</sup> che riporta un tasso di complicanza globale del 64%.

Stein<sup>(145)</sup> riporta un tasso globale di complicanze post-operatorio più basso (32%). Ancora più basso il tasso di complicanze nella serie di Granberg<sup>(146)</sup> (22%).

I nostri risultati si avvicinano a questi ultimi studi. Abbiamo descritto tre sole complicanze sul totale delle pazienti con un tasso globale del 27,2%.

Il CCI non ha mostrato correlazione con le complicanze post-operatorie.

Per quanto riguarda la continenza a lungo termine i nostri risultati sono favorevoli, con un tasso di continenza complessivo ( sia diurno che notturno ) dell'81,8%, comparabili con quelli di Pichler et al.<sup>(147)</sup> che riportano un tasso dell'83,8 % a 12 mesi dall'intervento.

Granberg et al.<sup>(146)</sup> riportano invece una continenza diurna del 90% ed una notturna del 57% con un follow-up mediano di 29,2 mesi.

Anche lo studio di Jentzmik et al.<sup>(144)</sup> ottiene risultati analoghi con tassi di continenza diurna e notturna dell'82,4% e 76,8% rispettivamente, con un follow-up mediano di 56 mesi.

Risultati simili sono riportati anche da Stein et al.<sup>(145)</sup> con un tasso di continenza diurna del 77% e notturna del 66%.

La ritenzione urinaria cronica dopo cistectomia radicale e derivazione urinaria ortotopica rimane un problema.

Esiste una forte evidenza che il residuo post-minzionale patologico sia influenzato più che da fattori funzionali e neurogeni da caratteristiche anatomiche delle singole pazienti<sup>(148)</sup>.

In modo particolare è una recente acquisizione che l'uretra femminile dopo denervazione autonoma conseguente alla cistectomia si comporti come un condotto rigido a resistenza elevata, malgrado il diametro teoricamente adeguato<sup>(149, 150)</sup>.

Il rischio di ritenzione urinaria con la necessità di ricorrere al cateterismo intermittente è tra il 4% e il 25%<sup>(146, 151, 152)</sup> usando tecniche *nerve-sparing*, ma aumenta al 70 % dopo 9 anni dalla cistectomia senza esplicite procedure *nerve-sparing*.

Nella serie di Innsbruck, Pichler<sup>(147)</sup> riporta sui 39 pazienti studiati un tasso di utilizzo di CIC del 20%.

Granberg et al.<sup>(146)</sup> riportano che il 35% delle pazienti richiedono autocateterismi intermittenti per facilitare lo svuotamento della vescica a un follow-up mediano di 29,2 mesi.

Stein<sup>(145)</sup> riporta un tasso di ritenzione urinaria assoluta del 39% ma, nella sua serie, fino al 61% delle pazienti utilizzano almeno un autocateterismo al giorno.

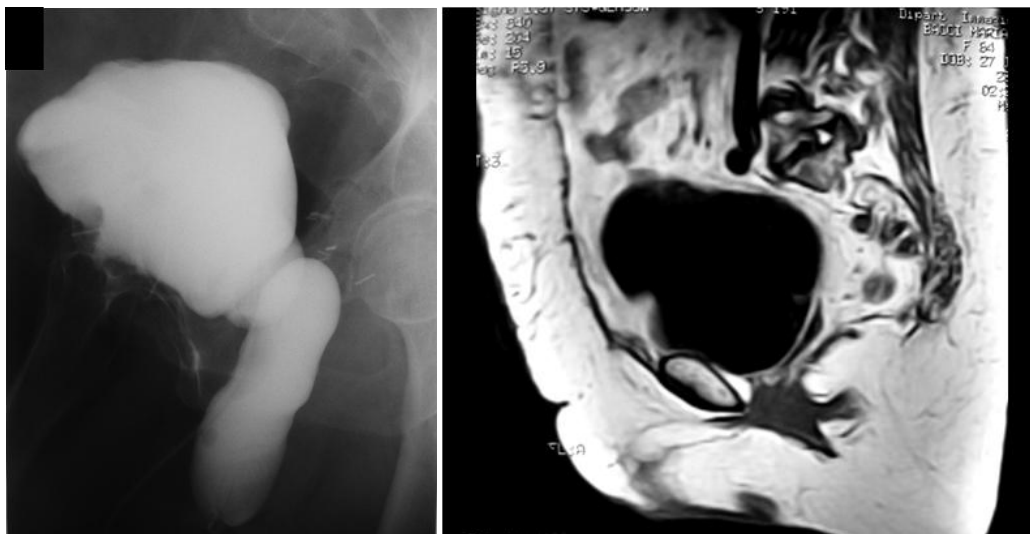
Ancora Jentzmik<sup>(144)</sup> su un totale di 121 donne ottiene un tasso di cateterismo intermittente del 58%.

Nella nostra serie 6 pazienti su 11 (54,6%) fanno uso di cateterismi intermittenti.

Nella donna, la cistectomia radicale consiste in una exenteratio anteriore, con rimozione dell'utero e degli annessi. Venendo a mancare il supporto posteriore dato dall'utero e dalla parte craniale della vagina la neovescica tende a dislocarsi posteriormente causando in questo modo incontinenza o ritenzione urinaria. Sono state proposte varie soluzioni, come l'omentoplastica dello scavo residuo, la sacro-colpopessi e la creazione di un flap fibroperitoneale. Le nostre pazienti sono state sottoposte a rotondovaginopessi per cercare di ovviare a queste complicanze.

A 16 mesi dall'intervento, le neovesciche delle nostre pazienti, studiate con RM e RX cistografia, erano ancora perfettamente in loco e non mostravano alcun segno di prolasso posteriore.

Kutta et Haupt descrissero già nel 1998 la tecnica di rotondo-vaginopessi dimostrando che utilizzando questa tecnica può essere ottenuta una posizione realmente ortotopica della neovescica<sup>(125)</sup>.



**Figura 9** – A sinistra: Rx cistografia e vaginografia. A destra: RM in proiezione sagittale. Le immagini mostrano come la vescica dopo rotondo-vaginopessi sia ancora perfettamente in sede

Le 4 pazienti del nostro studio che urinano spontaneamente sono state sottoposte a valutazione uroflussometrica con risultati soddisfacenti. Il valore di flusso massimo è buono e anche il volume vuotato è soddisfacente.

Abbiamo quindi considerato il follow-up oncologico di queste pazienti. La sopravvivenza globale a 5 anni è elevata (77%) in considerazione di una restrizione della indicazione a soggetti con neoplasie clinicamente non in stadio avanzato.

Risultati analoghi li ritroviamo nella serie di Ulm: Jentzmik et al. descrivono infatti una sopravvivenza a 5 anni del 72 % e a 10 anni del 55,8%.

Anche Granberg et al. riportano alti tassi di sopravvivenza globale (82,9% a 5 anni).

Risultati peggiori nella serie di UCLA: la sopravvivenza globale a 5 anni è del 58%, a 10 del 47%. La maggiore mortalità in queste serie è dovuta allo stadio più avanzato della malattia nelle pazienti .

Nel nostro studio abbiamo valutato la qualità della vita di 6 delle pazienti tuttora in follow up tramite il questionario FACT-BI.

Sono stati calcolati i valori medi delle sotto-scale: PWB 20,5; SWB 22,27; EWB 15,67; FWB 20,5; BICS 33; TOI 72,33; FACT-G 78,93; FACT-BI 111,93.



Comparati ai *range* di punteggi possibili, le pazienti mostrano buoni risultati per quanto riguarda il benessere fisico, sociale, funzionale e per la convivenza con le sequele dell'intervento chirurgico.

Meno buoni sono i risultati del benessere emotivo, con la maggior parte dei pazienti che mostra preoccupazione nei confronti della malattia e della sua possibile evoluzione.

In definitiva tutte le pazienti presentano dei buoni risultati dal punto di vista della qualità della vita.

Esistono delle differenze tra i punteggi di pazienti diverse che sembrano legate anche all'età anagrafica al momento dell'intervento. Pazienti più giovani (età <50 anni), pur nel limite evidente del numero esiguo del campione, sembrano avere punteggi peggiori rispetto alle pazienti più anziane.

Utilizzando il test t di Student di uguaglianza delle medie è stata riscontrata una significatività statistica per i valori di PWB (p=0,026), EWB (p=0,007), FACT-G (p=0,027) e FACT-BI (p=0,05).

Questo è probabilmente dovuto all'impatto dell'intervento sulla vita attiva di queste pazienti che è maggiore rispetto a quello di una paziente più avanti con l'età.

Non esistono invece differenze significative tra le pazienti in minzione spontanea e quelle in cateterismo intermittente.

La letteratura, per quanto riguarda la QoL nelle pazienti sottoposte a questo intervento, a differenza di quella disponibile per altre patologie, è estremamente limitata.

Le poche informazioni disponibili possono essere dovute all'assenza di strumenti di valutazione validati per questo tipo di pazienti.

Al momento l'unico questionario specifico per carcinoma vescicale validato è il questionario FACT-BI, quello da noi utilizzato, mentre sono in corso di valutazione i questionari EORTC-QLQ-BLS24 e EORTC-QLQ-BLM30, rispettivamente per malattia superficiale e muscolo invasiva.

E' auspicabile un maggior utilizzo di questi questionari in modo che possano essere maggiormente comprese le ripercussioni che questa malattia, e il suo trattamento, hanno sulla qualità della vita.

Le terapie sono in continua evoluzione e nuovi trattamenti sono riconosciuti come sicuri ed efficaci; i ricercatori dovrebbero quindi essere più pronti a valutare l'impatto che questi

nuovi regimi terapeutici hanno sulla qualità della vita dei pazienti invece di valutarli esclusivamente sulla base dell'efficacia clinica e della sicurezza<sup>(139)</sup>.

Centro	FU Mediano	Complicanze (Clavien-Dindo)	Sopravvivenza Globale (5 anni)	Continenza Diurna	Continenza Notturna	Cateterismo Intermittente	Totale Pazienti	Tipo di Neovesicica
Ulm <sup>(144)</sup>	56 mesi	62,8%	72 %	82,4%	76,5%	58%	121	Hautmann
Mayo C. <sup>(146)</sup>	29,2 mesi	22%	82,9%	90%	57%	31%	59	Studer
UCLA <sup>(145)</sup>	103 mesi	32%	58%	77%	66%	61%	120	Kock T-Pouch Studer
Innsbruck <sup>(147)</sup>	37 mesi	//	//	83,8%	83,8%	20%	39	Kock T-Pouch
Pisa	60 mesi	27,2%	77%	81,8%		54,6%	11	Studer

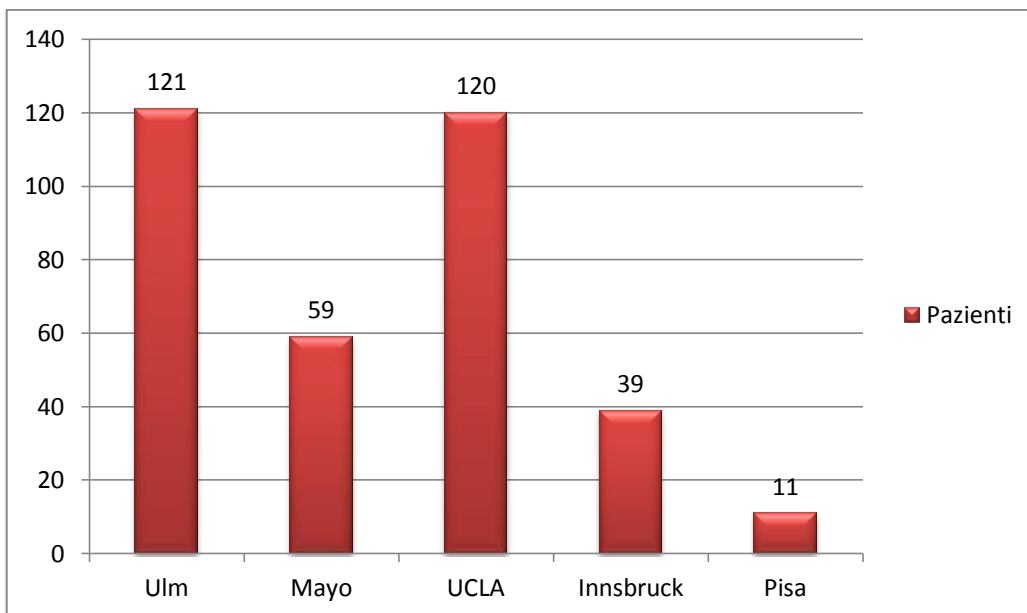
**Tabella 16** - Risultati clinico-patologici degli studi confrontati

	PWB	SWB	EWB	FWB	BICS	TOI	FACT-G	FACT-BI
<50 Anni	14,67	18,667	10	17,33	28,9	57,567	60,667	89,567
>50 Anni	26,33	25,867	21,33	23,67	37,1	87,1	97,2	134,3
<b>Significatività</b>	<b>0,026</b>	0,116	<b>0,007</b>	0,105	0,375	0,09	<b>0,027</b>	<b>0,05</b>

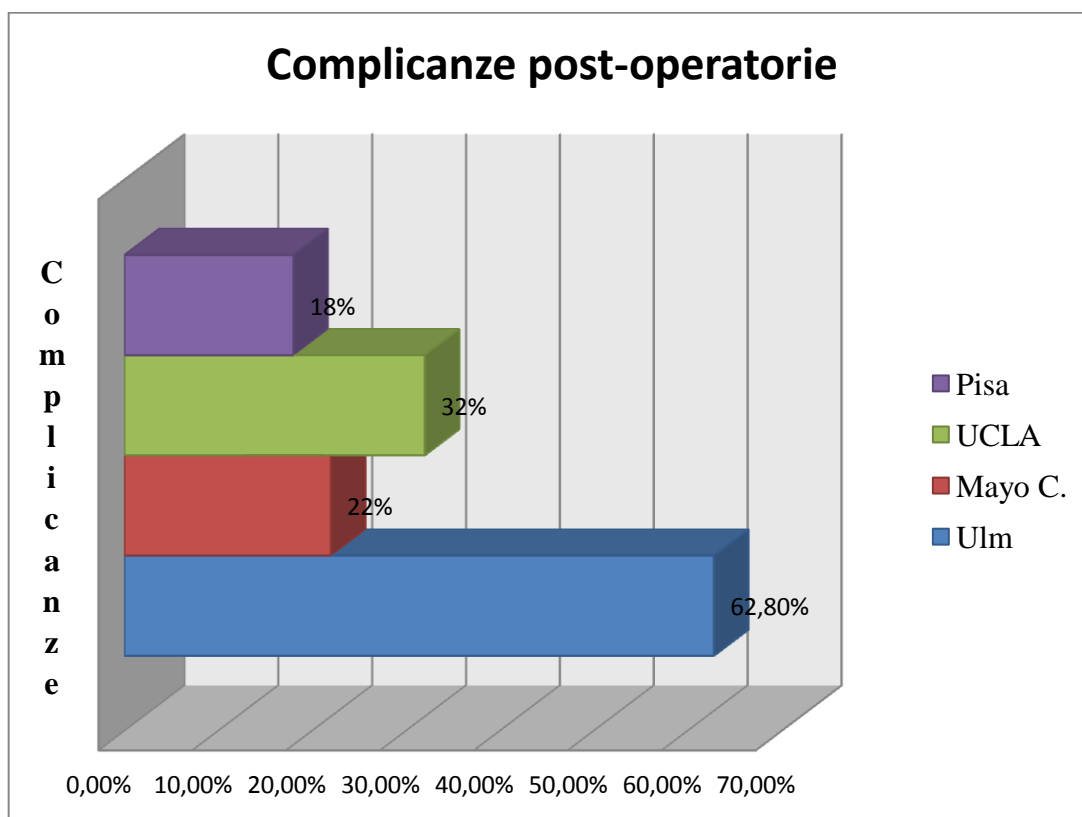
**Tabella 17** - Confronto tra le medie e significatività dei risultati della qualità della vita tra le pazienti sotto i 50 anni e sopra i 50 anni. In grassetto i risultati significativi.

	PWB	SWB	EWB	FWB	BICS	TOI	FACT-G	FACT-BI
<b>Minzione spontanea</b>	21	22,933	16,67	19,67	29,533	66,867	80,267	109,800
<b>No minzione spontanea</b>	20	21,6	14,67	21,33	36,467	77,8	77,600	114,067
<b>Significatività</b>	0,889	0,805	0,755	0,719	0,461	0,597	0,906	0,884

**Tabella 18** - Confronto tra le medie e significatività dei risultati della qualità della vita tra le pazienti in minzione spontanea e non in minzione spontanea.



**Tabella 19** - Numerosità dei campioni dei singoli centri



**Tabella 20** - Incidenza di complicanze post-operatorie nei diversi studi

# Conclusioni

---

Il nostro studio ha registrato una bassa incidenza di complicanze nel campione. Ciò è dovuto probabilmente all'accurata selezione delle pazienti.

Tuttavia il maggior numero di complicanze si osserva nelle serie di Ulm e UCLA, che sono gli studi con il maggior numero di pazienti (121 e 120 rispettivamente), che presentavano criteri di inclusione estesi alle pazienti con neoplasie in stadio avanzato.

I nostri risultati funzionali mostrano che le pazienti hanno raggiunto un ottimo livello di continenza sia diurna che notturna, che si attesta per entrambe all'81,8%. D'altra parte abbiamo un numero abbastanza elevato di pazienti che fanno uso del cateterismo intermittente per vuotare la neovescica (54,6%).

La ritenzione urinaria è una caratteristica costante e sembra essere dovuta a caratteristiche anatomiche delle singole pazienti.

Sono stati recuperati i risultati uroflussometrici delle pazienti continenti e in minzione spontanea che mostrano tuttavia una buona funzionalità delle neovesciche, con valori soddisfacenti di flusso massimo e volume vuotato.

Abbiamo registrato nel complesso dei punteggi discreti della qualità della vita, utilizzando il questionario FACT-BL, con dei punteggi più alti nelle pazienti più anziane. Questo, nei limiti dell'esiguità del campione, può essere dovuto al minore impatto sulla vita attiva della neovescica in queste pazienti.

## ***-Limiti dello Studio***

- La casistica limitata
- Mancanza di una valutazione oggettiva della QOL e confronto con altre derivazioni

## ***-Prospettive Future***

- Estendere ulteriormente la casistica.
- Adottare quanto più possibile tecniche chirurgiche *nerve-sparing* allo scopo di ridurre la necessità di cateterismo intermittente.

- Confrontare i risultati oncologici, funzionali e di QOL tra queste pazienti e quelle che in futuro verranno sottoposte a questo intervento con risparmio dei genitali interni.

# Bibliografia

---

- [1] Jacob P, Rai BP, Todd AW. Suprapubic catheter insertion using an ultrasound-guided technique and literature review. *BJU Int.* 2012; **110**: 779-84.
- [2] Burnett AL. Nitric oxide control of lower genitourinary tract functions: a review. *Urology.* 1995; **45**: 1071-83.
- [3] Colleselli K, Stenzl A, Eder R, Strasser H, Poisel S, Bartsch G. The female urethral sphincter: a morphological and topographical study. *J Urol.* 1998; **160**: 49-54.
- [4] deGroat WC. Neuroanatomy and neurophysiology: innervation of the lower urinary tract. In: Raz S, Rodriguez L (eds), *Female Urology*. 3rd ed. Elsevier, Philadelphia 2008; 26-46.
- [5] deGroat WC, Vizzard MA, Araki I, Roppolo J. Spinal interneurons and preganglionic neurons in sacral autonomic reflex pathways. *Prog Brain Res.* 1996; **107**: 97-111.
- [6] deGroat WC, Booth AM. Synaptic transmission in pelvic ganglia. In: Maggi CA (ed), *The autonomic nervous system*. Harwood Academic Publishers, London 1993; 291-347.
- [7] Giglio D, Tobin G. Muscarinic receptor subtypes in the lower urinary tract. *Pharmacology.* 2009; **83**: 259-69.
- [8] Fetscher C, Fleischman M, Schmidt M, Krege S, Michel MC. M(3) muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 2002; **136**: 641-3.
- [9] Andersson KE, Arner A. Urinary bladder contraction and relaxation: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2004; **84**: 935-86.
- [10] Thor KB, Morgan C, Nadelhaft I, Houston M, De Groat WC. Organization of afferent and efferent pathways in the pudendal nerve of the female cat. *J Comp Neurol.* 1989; **288**: 263-79.
- [11] Barber MD, Bremer RE, Thor KB, Dolber PC, Kuehl TJ, Coates KW. Innervation of the female levator ani muscles. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; **187**: 64-71.
- [12] Thor KB, de Groat WC. Neural control of the female urethral and anal rhabdosphincters and pelvic floor muscles. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010; **299**: R416-38.
- [13] Janig W, Koltzenburg M. On the function of spinal primary afferent fibres supplying colon and urinary bladder. *J Auton Nerv Syst.* 1990; **30 Suppl**: S89-96.

- [14] Roppolo JR, Tai C, Booth AM, Buffington CA, de Groat WC, Birder LA. Bladder Adelta afferent nerve activity in normal cats and cats with feline interstitial cystitis. *J Urol.* 2005; **173**: 1011-5.
- [15] Janig W, Morrison JF. Functional properties of spinal visceral afferents supplying abdominal and pelvic organs, with special emphasis on visceral nociception. *Prog Brain Res.* 1986; **67**: 87-114.
- [16] Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M et al. Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2008; **377**: 437-48.
- [17] Morrison JF. The physiological mechanisms involved in bladder emptying. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 1997; **184**: 15-8.
- [18] de Groat WC, Yoshimura N. Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2009: 91-138.
- [19] Hubner WA, Trigo-Rocha F, Plas EG, Tanagho EA. Functional bladder replacement after radical cystectomy in the female: experimental investigation of a new concept. *Eur Urol.* 1993; **23**: 400-4.
- [20] Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, Feichtinger H, Bartsch G. The use of neobladders in women undergoing cystectomy for transitional-cell cancer. *World J Urol.* 1996; **14**: 15-21.
- [21] Jarolim L, Babjuk M, Hanus T, Jansky M, Skrivanova V. Female urethra-sparing cystectomy and orthotopic bladder replacement. *Eur Urol.* 1997; **31**: 173-7.
- [22] Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, Feichtinger H, Pontasch H, Bartsch G. Rationale and technique of nerve sparing radical cystectomy before an orthotopic neobladder procedure in women. *J Urol.* 1995; **154**: 2044-9.
- [23] de Groat WC, Wickens C. Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. *Acta Physiol (Oxf).* 2013; **207**: 66-84.
- [24] de Groat WC, Theobald RJ. Reflex activation of sympathetic pathways to vesical smooth muscle and parasympathetic ganglia by electrical stimulation of vesical afferents. *J Physiol.* 1976; **259**: 223-37.
- [25] Park JM, Bloom DA, McGuire EJ. The guarding reflex revisited. *Br J Urol.* 1997; **80**: 940-5.
- [26] Fedirchuk B, Hochman S, Shefchyk SJ. An intracellular study of perineal and hindlimb afferent inputs onto sphincter motoneurons in the decerebrate cat. *Exp Brain Res.* 1992; **89**: 511-6.
- [27] Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008; **9**: 453-66.

- [28] Bennett BC, Kruse MN, Roppolo JR, Flood HD, Fraser M, de Groat WC. Neural control of urethral outlet activity in vivo: role of nitric oxide. *J Urol*. 1995; **153**: 2004-9.
- [29] Mumtaz FH, Khan MA, Thompson CS, Morgan RJ, Mikhailidis DP. Nitric oxide in the lower urinary tract: physiological and pathological implications. *BJU Int*. 2000; **85**: 567-78.
- [30] Anderson KE. Pharmacology of lower urinary tract smooth muscles and penile erectile tissues. *Pharmacol Rev*. 1993; **45**: 253-308.
- [31] Jung SY, Fraser MO, Ozawa H et al. Urethral afferent nerve activity affects the micturition reflex; implication for the relationship between stress incontinence and detrusor instability. *J Urol*. 1999; **162**: 204-12.
- [32] Chen SC, Grill WM, Fan WJ et al. Bilateral pudendal afferent stimulation improves bladder emptying in rats with urinary retention. *BJU Int*. 2012; **109**: 1051-8.
- [33] Barrington FJF. The component reflexes of micturition in the cat. Parts I and II. *Brain*. 1931; **54**: 177-88.
- [34] Barrington FJF. The component reflexes of micturition in the cat. Part III. *Brain*. 1941; **64**: 239-43.
- [35] Otake K, Nakamura Y. Single neurons in Barrington's nucleus projecting to both the paraventricular thalamic nucleus and the spinal cord by way of axon collaterals: a double labeling study in the rat. *Neurosci Lett*. 1996; **209**: 97-100.
- [36] Blok BF, van Maarseveen JT, Holstege G. Electrical stimulation of the sacral dorsal gray commissure evokes relaxation of the external urethral sphincter in the cat. *Neurosci Lett*. 1998; **249**: 68-70.
- [37] Sasaki M. Role of Barrington's nucleus in micturition. *J Comp Neurol*. 2005; **493**: 21-6.
- [38] Blok BF. Brain control of the lower urinary tract. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2002: 11-5.
- [39] Blok BF, Holstege G. Ultrastructural evidence for a direct pathway from the pontine micturition center to the parasympathetic preganglionic motoneurons of the bladder of the cat. *Neurosci Lett*. 1997; **222**: 195-8.
- [40] Blok BF, de Weerd H, Holstege G. The pontine micturition center projects to sacral cord GABA immunoreactive neurons in the cat. *Neurosci Lett*. 1997; **233**: 109-12.
- [41] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; **63**: 11-30.
- [42] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010; **127**: 2893-917.



- [43] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013; **49**: 1374-403.
- [44] Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008; **58**: 71-96.
- [45] Burger M, Catto JWF, Dalbagni G et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. *European Urology*. 2013; **63**: 234-41.
- [46] Parkin DM. The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008: 12-20.
- [47] 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**: 649-59.
- [48] Guey LT, Garcia-Closas M, Murta-Nascimento C et al. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *Eur Urol*. 2010; **57**: 283-92.
- [49] Kiemeny LA, Sulem P, Besenbacher S et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nat Genet*. 2010; **42**: 415-9.
- [50] Rafnar T, Vermeulen SH, Sulem P et al. European genome-wide association study identifies SLC14A1 as a new urinary bladder cancer susceptibility gene. *Hum Mol Genet*. 2011; **20**: 4268-81.
- [51] Kiemeny LA. Hereditary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008: 110-5.
- [52] Fletcher O, Easton D, Anderson K, Gilham C, Jay M, Peto J. Lifetime risks of common cancers among retinoblastoma survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2004; **96**: 357-63.
- [53] Guo Z, Linn JF, Wu G et al. CDC91L1 (PIG-U) is a newly discovered oncogene in human bladder cancer. *Nat Med*. 2004; **10**: 374-81.
- [54] Reulen RC, Kellen E, Buntinx F, Brinkman M, Zeegers MP. A meta-analysis on the association between bladder cancer and occupation. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2008: 64-78.
- [55] Case RA, Hosker ME. Tumour of the urinary bladder as an occupational disease in the rubber industry in England and Wales. *Br J Prev Soc Med*. 1954; **8**: 39-50.
- [56] Zeegers MP, Swaen GM, Kant I, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Occupational risk factors for male bladder cancer: results from a population based case cohort study in the Netherlands. *Occup Environ Med*. 2001; **58**: 590-6.
- [57] Dryson E, t Mannetje A, Walls C et al. Case-control study of high risk occupations for bladder cancer in New Zealand. *Int J Cancer*. 2008; **122**: 1340-6.

- [58] Boffetta P. Tobacco smoking and risk of bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; 45-54.
- [59] Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA.* 2011; **306**: 737-45.
- [60] Samanic C, Kogevinas M, Dosemeci M et al. Smoking and bladder cancer in Spain: effects of tobacco type, timing, environmental tobacco smoke, and gender. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; **15**: 1348-54.
- [61] Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control.* 2002; **13**: 83-90.
- [62] Brinkman M, Zeegers MP. Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; 25-36.
- [63] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003; **348**: 1625-38.
- [64] Villanueva CM, Silverman DT, Murta-Nascimento C et al. Coffee consumption, genetic susceptibility and bladder cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2009; **20**: 121-7.
- [65] Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol.* 2004; **21**: 392-401.
- [66] Abol-Enein H. Infection: is it a cause of bladder cancer? *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008; 79-84.
- [67] Jimenez-Pacheco A, Exposito-Ruiz M, Arrabal-Polo MA, Lopez-Luque AJ. Meta-analysis of studies analyzing the role of human papillomavirus in the development of bladder carcinoma. *Korean J Urol.* 2012; **53**: 240-7.
- [68] Michaud DS, Platz EA, Giovannucci E. Gonorrhoea and male bladder cancer in a prospective study. *Br J Cancer.* 2007; **96**: 169-71.
- [69] Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer.* 2000; **88**: 398-406.
- [70] Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urol Oncol.* 2012.
- [71] Hansen J, Jurik AG. Survival and radiation risk in patients obtaining more than six CT examinations during one year. *Acta Oncol.* 2009; **48**: 302-7.
- [72] Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS et al. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998. *Cancer.* 2003; **97**: 3080-9.

- [73] Nilsson S, Ullen A. Chemotherapy-induced bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008: 89-92.
- [74] Lewis JD, Ferrara A, Peng T et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care.* 2011; **34**: 916-22.
- [75] Fortuny J, Kogevinas M, Zens MS et al. Analgesic and anti-inflammatory drug use and risk of bladder cancer: a population based case control study. *BMC Urol.* 2007; **7**: 13.
- [76] Lopez-Beltran A. Bladder cancer: clinical and pathological profile. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008: 95-109.
- [77] Cheng L, Neumann RM, Weaver AL, Spotts BE, Bostwick DG. Predicting cancer progression in patients with stage T1 bladder carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999; **17**: 3182-7.
- [78] Cordon-Cardo C. Molecular alterations associated with bladder cancer initiation and progression. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2008: 154-65.
- [79] Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: an update based on the Ancona International Consultation. *Virchows Arch.* 2002; **440**: 3-11.
- [80] Kamat AM, Dinney CP, Gee JR et al. Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer.* 2007; **110**: 62-7.
- [81] Paik SS, Park MH. The nested variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Urol.* 1996; **78**: 793-4.
- [82] Lopez-Beltran A, Requena MJ, Cheng L, Montironi R. Pathological variants of invasive bladder cancer according to their suggested clinical significance. *BJU Int.* 2008; **101**: 275-81.
- [83] Scosyrev E, Ely BW, Messing EM et al. Do mixed histological features affect survival benefit from neoadjuvant platinum-based combination chemotherapy in patients with locally advanced bladder cancer? A secondary analysis of Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Study (S8710). *BJU Int.* 2011; **108**: 693-9.
- [84] Dotan ZA, Tal R, Golijanin D et al. Adult genitourinary sarcoma: the 25-year Memorial Sloan-Kettering experience. *J Urol.* 2006; **176**: 2033-8; discussion 8-9.
- [85] Spiess PE, Kassouf W, Steinberg JR et al. Review of the M.D. Anderson experience in the treatment of bladder sarcoma. *Urol Oncol.* 2007; **25**: 38-45.
- [86] Morelli O, Castellani D, Ascitti S et al. Colon and gastric metastases from a primary signet-ring cell carcinoma of the urinary bladder. *Dig Liver Dis.* 2006; **38**: 609-11.
- [87] Choong NW, Quevedo JF, Kaur JS. Small cell carcinoma of the urinary bladder. The Mayo Clinic experience. *Cancer.* 2005; **103**: 1172-8.

- [88] Mukesh M, Cook N, Hollingdale AE, Ainsworth NL, Russell SG. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a 15-year retrospective review of treatment and survival in the Anglian Cancer Network. *BJU Int.* 2009; **103**: 747-52.
- [89] Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol.* 2003; **43**: 241-5.
- [90] Jahnsen S, Wiklund F, Duchek M et al. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol.* 2005; **39**: 206-10.
- [91] Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol.* 2004; **45**: 539-46; discussion 46.
- [92] Paik ML, Scolieri MJ, Brown SL, Spirnak JP, Resnick MI. Limitations of computerized tomography in staging invasive bladder cancer before radical cystectomy. *J Urol.* 2000; **163**: 1693-6.
- [93] Kundra V, Silverman PM. 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**: 1045-54.
- [94] Kim JK, Park SY, Ahn HJ, Kim CS, Cho KS. Bladder cancer: analysis of multi-detector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging. *Radiology.* 2004; **231**: 725-31.
- [95] Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CC, Takahashi S, Cohan RH. CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol.* 2008; **18**: 4-17.
- [96] Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; **196**: 1102-9.
- [97] Althausen AF, Prout GR, Jr., Daly JJ. Non-invasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol.* 1976; **116**: 575-80.
- [98] Lotan Y, Gupta A, Shariat SF et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol.* 2005; **23**: 6533-9.
- [99] Mariappan P, Zachou A, Grigor KM. Detrusor muscle in the first, apparently complete transurethral resection of bladder tumour specimen is a surrogate marker of resection quality, predicts risk of early recurrence, and is dependent on operator experience. *Eur Urol.* 2010; **57**: 843-9.
- [100] Collado A, Chechile GE, Salvador J, Vicente J. Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol.* 2000; **164**: 1529-32.

- [101] Kulkarni GS, Hakenberg OW, Gschwend JE et al. An updated critical analysis of the treatment strategy for newly diagnosed high-grade T1 (previously T1G3) bladder cancer. *Eur Urol.* 2010; **57**: 60-70.
- [102] Shen Z, Shen T, Wientjes MG, O'Donnell MA, Au JL. Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res.* 2008; **25**: 1500-10.
- [103] Logan C, Brown M, Hayne D. Intravesical therapies for bladder cancer - indications and limitations. *BJU Int.* 2012; **110 Suppl 4**: 12-21.
- [104] Shelley MD, Kynaston H, Court J et al. A systematic review of intravesical bacillus Calmette-Guérin plus transurethral resection vs transurethral resection alone in Ta and T1 bladder cancer. *BJU Int.* 2001; **88**: 209-16.
- [105] Resnick MJ, Bassett JC, Clark PE. Management of superficial and muscle-invasive urothelial cancers of the bladder. *Curr Opin Oncol.* 2013; **25**: 281-8.
- [106] Yates DR, Brausi MA, Catto JWF et al. Treatment Options Available for Bacillus Calmette-Guérin Failure in Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *European Urology.* 2012; **62**: 1088-96.
- [107] Stein JP. Indications for early cystectomy. *Urology.* 2003; **62**: 591-5.
- [108] Stein JP, Skinner DG. Surgical atlas. Radical cystectomy. *BJU Int.* 2004; **94**: 197-221.
- [109] Ghoneim MA. Surgical atlas: Orthotopic bladder substitution in women after cystectomy for bladder cancer. *BJU Int.* 2004; **93**: 891-908.
- [110] Stein JP, Lieskovsky G, Cote R et al. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol.* 2001; **19**: 666-75.
- [111] Ghoneim MA, Abdel-Latif M, el-Mekresh M et al. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 2,720 consecutive cases 5 years later. *J Urol.* 2008; **180**: 121-7.
- [112] Madersbacher S, Hochreiter W, Burkhard F et al. Radical cystectomy for bladder cancer today--a homogeneous series without neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2003; **21**: 690-6.
- [113] Stein JP, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Risk factors for patients with pelvic lymph node metastases following radical cystectomy with en bloc pelvic lymphadenectomy: concept of lymph node density. *J Urol.* 2003; **170**: 35-41.
- [114] Herr HW. Superiority of ratio based lymph node staging for bladder cancer. *J Urol.* 2003; **169**: 943-5.
- [115] Capitanio U, Suardi N, Shariat SF. Assessing the minimum number of lymph nodes needed at radical cystectomy in patients with bladder cancer. *BJU Int.* 2009; **103**: 1359-62.

- [116] Wright JL, Lin DW, Porter MP. The association between extent of lymphadenectomy and survival among patients with lymph node metastases undergoing radical cystectomy. *Cancer*. 2008; **112**: 2401-8.
- [117] Dall'Era MA, Cheng L, Pan CX. Contemporary management of muscle-invasive bladder cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012; **12**: 941-50.
- [118] Calabro F, Sternberg CN. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*. 2009; **55**: 348-58.
- [119] Stein JP. Contemporary concepts of radical cystectomy and the treatment of bladder cancer. *J Urol*. 2003; **169**: 116-7.
- [120] Agarwal N, Hussain M. Management of bladder cancer: current and emerging strategies. *Drugs*. 2009; **69**: 1173-87.
- [121] Racioppi M, D' Agostino D, Totaro A et al. Value of Current Chemotherapy and Surgery in Advanced and Metastatic Bladder Cancer. *Urologia Internationalis*. 2012; **88**: 249-58.
- [122] Stenzl A, Colleselli K, Bartsch G. Update of urethra-sparing approaches in cystectomy in women. *World J Urol*. 1997; **15**: 134-8.
- [123] Lee CT, Dunn RL, Chen BT, Joshi DP, Sheffield J, Montie JE. Impact of body mass index on radical cystectomy. *J Urol*. 2004; **172**: 1281-5.
- [124] Chang SS, Cookson MS, Baumgartner RG, Wells N, Smith JA, Jr. Analysis of early complications after radical cystectomy: results of a collaborative care pathway. *J Urol*. 2002; **167**: 2012-6.
- [125] Kutta A, Haupt G. Rotundovaginopexy in orthotopic ileal neobladder following radical cystectomy in women. *Eur Urol*. 1998; **33**: 308-11.
- [126] Jarolim L, Babjuk M, Pecher SM et al. Causes and treatment of residual urine volume after orthotopic bladder replacement in women. *Eur Urol*. 2000; **38**: 748-52.
- [127] Chang SS, Cole E, Smith JA, Jr., Cookson MS. Pathological findings of gynecologic organs obtained at female radical cystectomy. *J Urol*. 2002; **168**: 147-9.
- [128] Ali-El-Dein B, Abdel-Latif M, Mosbah A et al. Secondary malignant involvement of gynecologic organs in radical cystectomy specimens in women: is it mandatory to remove these organs routinely? *J Urol*. 2004; **172**: 885-7.
- [129] Salem H, El-Mazny A. Primary and secondary malignant involvement of gynaecological organs at radical cystectomy for bladder cancer: review of literature and retrospective analysis of 360 cases. *J Obstet Gynaecol*. 2012; **32**: 590-3.
- [130] Koie T, Hatakeyama S, Yoneyama T, Hashimoto Y, Kamimura N, Ohyama C. Uterus-, fallopian tube-, ovary-, and vagina-sparing cystectomy followed by U-shaped ileal

neobladder construction for female bladder cancer patients: oncological and functional outcomes. *Urology*. 2010; **75**: 1499-503.

[131] Ali-El-Dein B, Mosbah A, Osman Y et al. Preservation of the internal genital organs during radical cystectomy in selected women with bladder cancer: a report on 15 cases with long term follow-up. *Eur J Surg Oncol*. 2013; **39**: 358-64.

[132] Simon J. Extrophia vescicae (absence of anterior walls of the bladder and pubic abdominal parietes); operation for directing the orifices of the ureters into the rectum; temporary success; subsequent death; autopsy. *Lancet*. 1852; **2**: 568.

[133] Bricker EM. Bladder substitution after pelvic evisceration. *Surg Clin North Am*. 1950; **30**: 1511-21.

[134] Hautmann RE, Egghart G, Frohneberg D, Miller K. The ileal neobladder. *J Urol*. 1988; **139**: 39-42.

[135] Clifton MM, Tollefson MK. Anatomic basis of radical cystectomy and orthotopic urinary diversion in female patients. *Clinical Anatomy*. 2013; **26**: 105-9.

[136] Rowland RG, Mitchell ME, Bihrlé R, Kahnoski RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol*. 1987; **137**: 1136-9.

[137] Studer UE, Varol C, Danuser H. Orthotopic ileal neobladder. *BJU Int*. 2004; **93**: 183-93.

[138] Nagele U, Anastasiadis AG, Stenzl A, Kuczyk M. Radical cystectomy with orthotopic neobladder for invasive bladder cancer: a critical analysis of long-term oncological, functional, and quality of life results. *World J Urol*. 2012; **30**: 725-32.

[139] Botteman MF, Pashos CL, Hauser RS, Laskin BL, Redaelli A. Quality of life aspects of bladder cancer: a review of the literature. *Qual Life Res*. 2003; **12**: 675-88.

[140] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; **40**: 373-83.

[141] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004; **240**: 205-13.

[142] Nieuwenhuijzen JA, de Vries RR, Bex A et al. Urinary diversions after cystectomy: the association of clinical factors, complications and functional results of four different diversions. *Eur Urol*. 2008; **53**: 834-42; discussion 42-4.

[143] Shabsigh A, Korets R, Vora KC et al. Defining early morbidity of radical cystectomy for patients with bladder cancer using a standardized reporting methodology. *Eur Urol*. 2009; **55**: 164-74.

- [144] Jentzmik F, Schrader AJ, de Petriconi R et al. The ileal neobladder in female patients with bladder cancer: long-term clinical, functional, and oncological outcome. *World J Urol.* 2012; **30**: 733-9.
- [145] Stein JP, Penson DF, Lee C, Cai J, Miranda G, Skinner DG. Long-Term Oncological Outcomes in Women Undergoing Radical Cystectomy and Orthotopic Diversion for Bladder Cancer. *The Journal of Urology.* 2009; **181**: 2052-9.
- [146] Granberg CF, Boorjian SA, Crispen PL et al. Functional and oncological outcomes after orthotopic neobladder reconstruction in women. *BJU International.* 2008; **102**: 1551-5.
- [147] Pichler R, Zangerl F, Leonhartsberger N, Stöhr B, Horninger W, Steiner H. Orthotopic bladder replacement in women: Focus on functional results of a retrospective, single-centre study. *Scandinavian Journal of Urology.* 2013; **47**: 295-301.
- [148] Kubler H, Gschwend JE. Ileal neobladder in women with bladder cancer: cancer control and functional aspects. *Curr Opin Urol.* 2011; **21**: 478-82.
- [149] Strasser H, Ninkovic M, Hess M, Bartsch G, Stenzl A. Anatomic and functional studies of the male and female urethral sphincter. *World J Urol.* 2000; **18**: 324-9.
- [150] Finley DS, Lee U, McDonough D, Raz S, deKernion J. Urinary retention after orthotopic neobladder substitution in females. *J Urol.* 2011; **186**: 1364-9.
- [151] Stenzl A, Jarolim L, Coloby P et al. Urethra-sparing cystectomy and orthotopic urinary diversion in women with malignant pelvic tumors. *Cancer.* 2001; **92**: 1864-71.
- [152] Meyer JP, Blick C, Arumainayagam N et al. A three-centre experience of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy: revisiting the initial experience, and results in 104 patients. *BJU Int.* 2009; **103**: 680-3.



