



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE  
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

***NEOVESCICA ORTOTOPICA ILEALE  
SECONDO STUDER MODIFICATA:  
RISULTATI FUNZIONALI DOPO  
FOLLOW-UP***

Relatore: Chiar.mo  
**Prof. Andrea B. Galosi**

Tesi di Laurea di:  
**Federico Pirani**

A.A.2019/2020

# **INDICE GENERALE**

## **INTRODUZIONE**

<b>CISTECTOMIA RADICALE</b>	<b>pag. 3</b>
<b>DERIVAZIONI URINARIE</b>	<b>pag. 5</b>
Derivazioni urinarie non continenti: ureterocutaneostomia, ileal-conduit, jejunal-conduit, colon-conduit	pag. 6
Derivazioni urinarie continenti non ortotopiche	pag. 9
Neovesciche ileali e coliche ortotopiche	pag. 13
<b>NEOVESCICA ILEALE ORTOTOPICA SECONDO STUDER</b>	<b>pag. 18</b>
Descrizione e tecnica chirurgica	pag. 18
<b>INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA NEOVESCICA ILEALE ORTOTOPICA</b>	<b>pag.26</b>
Fattori cancro correlati	pag.26
Fattori paziente correlati	pag.26
<b>COMPLICANZE DELLA NEOVESCICA ILEALE ORTOTOPICA</b>	<b>pag.28</b>
Complicanze chirurgiche	pag.28
Complicanze metaboliche	pag.29
Altre complicanze	pag.31

## **ANALISI DELLA CASISTICA CLINICA**

<b>OBIETTIVO DELLO STUDIO</b>	<b>pag. 33</b>
<b>PAZIENTI E METODI</b>	<b>pag. 34</b>
<b>RISULTATI</b>	<b>pag. 37</b>
<b>DISCUSSIONE DEI RISULTATI</b>	<b>pag. 52</b>
<b>CONCLUSIONI</b>	<b>pag. 57</b>
<b><u>BIBLIOGRAFIA</u></b>	<b>pag. 58</b>

# INTRODUZIONE

## CISTECTOMIA RADICALE

La cistectomia radicale è un intervento chirurgico che implica la rimozione degli organi pelvici anteriori: nell'uomo consiste nell'asportazione di vescica, legamenti peritoneali, prostata e vescichette seminali, mentre nella donna oltre la vescica e legamenti peritoneali, vengono rimossi cervice, utero, ovaie, volta vaginale anteriore ed uretra. In alcune pazienti femmine, specialmente in premenopausa, la parete vaginale e l'uretra possono essere risparmiate insieme agli organi dell'apparato riproduttore. Il risparmio dell'uretra nell'intervento di cistectomia è il requisito fondamentale di una neovescica ortotopica.

L'indicazione primaria alla cistectomia radicale è rappresentata dalla neoplasia vescicale con infiltrazione muscolare, in stadio T2-4, ogni N, M0. Dal 2013, la cistectomia può essere preceduta da chemioterapia neo-adiuvante in quanto conferisce un vantaggio del 5% in termini di sopravvivenza globale.<sup>1</sup>

Le altre indicazioni di elezione includono i tumori superficiali ad alto rischio di progressione come un carcinoma in situ (Cis) multifocale o resistente a terapia con Bacillo di Calmette Guerin (BCG), una stadiazione T1-G3 resistente a BCG, un tumore che coinvolge l'uretra prostatica o il parenchima prostatico o una malattia papillare non controllabile con resezione transuretrale. La cistectomia di salvataggio è invece indicata nei pazienti che non abbiano risposto a terapie non chirurgiche ("bladder-sparing"), nelle recidive dopo terapie non-chirurgiche e nei tumori non transizionali.<sup>2</sup>

### **Note chirurgiche**

Per quanto riguarda la linfadenectomia pelvica bilaterale, essa è considerata parte integrante dell'intervento di cistectomia radicale. Rimangono tuttavia alcune questioni poco definite: il ruolo curativo e l'estensione della linfadenectomia. Innanzitutto non è ancora chiaro se questa procedura possa avere anche un intento curativo o debba essere eseguita solo con un intento diagnostico e prognostico: il suo effetto terapeutico non è ancora stato documentato con assoluta certezza. La linfadenectomia estesa viene eseguita oggi sia con intento diagnostico e curativo ed ha come limiti la biforcazione aortica cranialmente, il canale femorale caudalmente ed i nervi genito-femorali bilateralmente, interessando quindi i linfonodi otturatori, iliaci esterni, interni e comuni, presacrali.<sup>3-5</sup>

Oltre all'ambito oncologico la cistectomia è indicata in alcune patologie benigne come la cistite attinica, malattie neurologiche e malformazioni congenite.

Per l'esecuzione di una cistectomia si utilizza un'incisione laparotomica mediana sopra ombelico-pubica. Su entrambi i lati si legano e sezionano deferente, peduncolo vescicale superiore ed uretere. Si ottengono sezioni di uretere da analizzare per assicurare la negatività dei margini di dissezione. Il cavo peritoneale può essere aperto fin dall'inizio o solo in un momento successivo, quando è necessario rimuovere il lembo di peritoneo circostante la vescica, più o meno estesamente. Si legano quindi i peduncoli vescicali laterali e latero-posteriori. Nell'uomo, questa dissezione è condotta lateralmente e posteriormente fino a livello della base della prostata. Deve essere prestata molta attenzione alla sezione dell'uretra nei casi in cui si preveda la creazione di una vescica ortotopica. Possibili variazioni di questo intervento comprendono il risparmio dei fasci neurovascolari, che vengono separati dalla prostata lateralmente e dalla fascia di Denonvilliers posteriormente.

Nella donna la cistectomia radicale comprende la rimozione in blocco della vescica con il peritoneo che la ricopre, l'intera uretra, l'utero, le tube, le ovaie e la parete anteriore vaginale. Il ruolo della colpoisterectomia contestuale alla cistectomia è routinario. In donne giovani con tumore localizzato su parete anteriore o cupola vescicale e con biopsia del trigono negativa, si può evitare l'asportazione della parete vaginale anteriore (cistectomia totale con isterectomia). Nel caso in cui si pianifichi una derivazione ortotopica e si voglia per di più' risparmiare l'utero, si può decidere di rimuovere la vescica, la parete vaginale anteriore e la porzione molto prossimale dell'uretra, lasciando in sede l'utero e la porzione rimanente dell'uretra. L'uretra prossimale, elemento anatomico essenziale nella ricostruzione ortotopica, può comunque essere ragionevolmente risparmiata solo nei casi in cui sia stato dimostrato il mancato coinvolgimento neoplastico del collo vescicale.<sup>6</sup>

Le complicanze legate all'intervento possono essere divise in complicanze intraoperatorie, precoci e tardive e sono riassunte nella seguente tabella (**Tabella 1**).<sup>2</sup>

**Tabella 1:** Complicanze operatorie più frequenti dopo cistectomia radicale

Complicanze operatorie più frequenti dopo cistectomia radicale	
<i>Complicanze intraoperatorie</i>	
Perforazione rettale	1%
Emorragia (> 4 trasfusioni)	2%
<i>Complicanze precoci</i>	
Infezione e/o diastasi della ferita	7%
Ascesso pelvico	1%
Sepsi	1%
TVP	3%
Embolia polmonare	2%
Broncopolmonite	1%
<i>Complicanze tardive</i>	
Occlusione intestinale	1%

## DERIVAZIONI URINARIE

Tutti i pazienti, andati incontro a cistectomia necessitano di una derivazione urinaria. Sebbene un modo per far defluire le urine sia quello di eseguire un contatto diretto tra via urinaria e cute (ureterocutaneostomia), sono state sviluppate altre metodiche andando a sfruttare dei segmenti intestinali. Di base, qualsiasi segmento del tratto gastrointestinale è stato utilizzato per creare dei reservoir o dei condotti adibiti all'immagazzinamento o alla diretta espulsione dell'urina e non esiste una tecnica ideale per tutti i pazienti e per il loro stato. La decisione, infatti, deve essere basata sulle condizioni del paziente, la funzionalità epatica e renale così come sulle comorbidità, l'anatomia individuale e le preferenze del paziente.

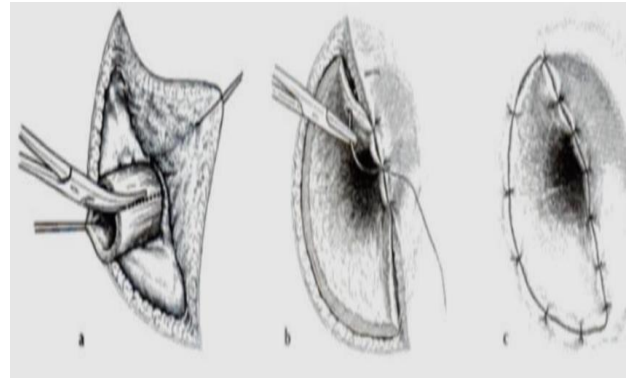
Le derivazioni urinarie sono molteplici e possono essere classificate o in funzione del segmento di intestino utilizzato oppure a seconda che forniscano una continenza completa o semplicemente facciano da condotto tra la pelvi o gli ureteri sino alla cute. Le derivazioni urinarie continenti ortotopiche anastomizzate all'uretra e agli ureteri prendono il nome di neovesicica ortotopica (dal greco ὀρθός che significa retto, dritto e quindi anche giusto e τόπος che significa luogo).

## Derivazioni urinarie non continenti: ureterocutaneostomia, ileal conduit, jejunal conduit e colon conduit

### *Ureterocutaneostomia*



**Fig.1**



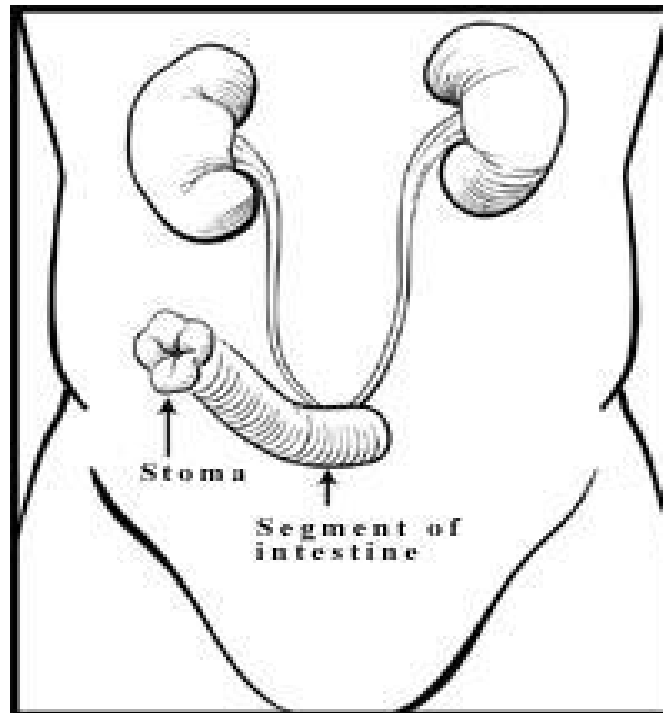
**Fig.2**

L'ureterocutaneostomia è indicata quando l'intestino non è utilizzabile o quando le condizioni generali del paziente non lo permettono. È una tecnica semplice e di rapida esecuzione che ha il vantaggio di mantenere integro l'intestino. I due ureteri sono derivati all'esterno mediante anastomosi diretta e permanente alla cute della parete addominale. Vengono creati due orifizi, uno a destra e uno a sinistra, protetti da idonei presidi di raccolta al fine di evitare necrosi e deiscenza. Per evitare la stenosi della stomia ed il corretto deflusso dell'urina sarà inserito un catetere per ogni uretere. Una variante è l'ureterocutaneostomia a Y, questa consiste nel portare un uretere al fianco controlaterale, anastomizzandolo all'altro. Esiste un rischio elevato di infezione e stenosi a livello dell'uretero-cutaneostomia (**Fig.1-2**).

### *Ileal-conduit*

L'ileal-conduit descritto da Bricker è la tecnica più utilizzata oggi in quanto è la meno complessa per il paziente, meno impegnativa da eseguire in confronto alla neovescica ortotopica ed è associato a minori complicanze intraoperatorie e postoperatorie. L'utilizzo del segmento ileale è controindicato nei pazienti con sindrome da intestino corto, infiammazione intestinale e intestino precedentemente irradiato dovuto a una precedente radioterapia pelvica. L'ileal-conduit è confezionato utilizzando un segmento di ileo lungo 18-20 cm e collocato approssimativamente a 15-20 cm dalla valvola ileocecale. Un segmento corto, rispetto alla neovescica, limita la superficie di assorbimento dell'intestino in contatto con l'urina. Una volta selezionata la giusta lunghezza dell'intestino, dopo averlo isolato, il mesentere viene diviso

prossimalmente e distalmente e vengono legati i vasi mesenterici. L'intestino è diviso così da isolare il segmento selezionato per la costruzione dell'ileal-conduit. Si ristabilisce la continuità del piccolo intestino attraverso l'anastomosi che si trova sopra il piano della derivazione permettendo così la normale funzionalità intestinale. Lo stoma cutaneo dell'ileal-conduit viene posizionato nel quadrante inferiore destro dell'addome in modalità isoperistaltica. La parte posteriore, a fondo cieco, viene anastomizzata agli ureteri. Gli ureteri sono posizionati in modalità termino-laterale od uniti tra loro a canna di fucile (tecnica Wallace), creando un'anastomosi uretero-ileale. Si posizionano cateterini ureterali di Bracci attraverso le anastomosi ureterali, il segmento intestinale fino alla pelvi renale per facilitare il drenaggio delle urine durante la guarigione dell'anastomosi. La parte terminale dell'ileal conduit viene condotta attraverso il muscolo retto dell'addome ed ancorata alla fascia con formazione di uno stoma cutaneo. Lo stoma dovrebbe protrudere senza tensione approssimativamente 1-1.5 cm sopra la superficie cutanea.<sup>7</sup>



**Fig.3**

Le complicanze precoci e tardive sono riportate nella seguente tabella (**Tabella 2**).<sup>8</sup>

**Tabella 2:** Complicanze ileal conduit\*

	Precoci	Tardive
Perdite urinarie	2% (9/356)	
Perdite intestinali		
Sepsi	3% (7/230)	3% (4/142)
Pielonefrite acuta	3% (21/700)	18% (133/726)
Infezione della ferita	7% (17/230)	2% (4/178)
Deiscenza della ferita	3% (11/326)	
Sanguinamento gastroenterico	2% (2/90)	
Ascesso	2% (3/168)	
Ileo prolungato	6% (14/230)	
Sanguinamento del condotto	2% (3/178)	10% (18/178)
Ostruzione intestinale	3% (18/610)	5% (42/878)
Ostruzione ureterale	2% (14/610)	6% (56/878)
Ernia parastomale		2% (9/454)
Stenosi stomale		3% (143/486)
Formazione di calcoli		7% (59/822)
Eccessiva lunghezza del conduit		9% (26/276)
Acidosi metabolica		13% (27/206)
Infarto del conduit		2% (2/90)
Volvolo		7% (2/268)
Stenosi del conduit		3% (11/320)
Fistola conduit-enterica		<1%

\* Incidenza come percentuale del numero totale dei casi riportati in letteratura. I numeri in parentesi rappresentano il numero di casi dai quali derivano le percentuali.

### ***Jejunal-conduit***

Il jejunal conduit è usato di rado e il più delle volte quando altri segmenti intestinali non possono essere utilizzati a causa di malattie ileocoliche causate da precedenti irradiazioni e patologie infiammatorie intestinali. Quando viene impiegato il digiuno per la derivazione, infatti, gli squilibri elettrolitici sono molto comuni.

### ***Colon-conduit***

Sono molti i vantaggi associati all'uso dell'intestino crasso per la costruzione di una derivazione non continente: con questa tecnica è facile ottenere un'anastomosi ureterointestinale non refluyente, volta ad evitare il danno da reflusso sul tratto urinario superiore<sup>9</sup>; rare sono le stenosi dello stoma a causa del grande diametro colico, in più viene ridotto l'assorbimento elettrolitico. Entrambi colon trasverso e sigma possono essere utilizzati, permettendo il posizionamento del conduit nell'alto o basso addome a seconda dell'integrità e delle condizioni degli ureteri. L'utilizzo del colon trasverso è particolarmente indicato per il confezionamento del colon-

conduit in pazienti che hanno ricevuto irradiazioni pelviche estese o quando mancano le porzioni medie e distali degli ureteri.

Questi possono essere reimpiantati nel grande intestino in modalità antireflusso attraverso un tunnel sottomucoso o in modalità refluyente termino laterale. Per la formazione del tunnel sottomucosale, la tenia colica viene incisa fino alla mucosa per circa 3-4 cm, successivamente viene rimosso un “bottone” di mucosa per l’anastomosi con l’uretere. La muscolare viene, poi, suturata attorno all’uretere.

## **Derivazioni urinarie continenti non ortotopiche**

Le derivazioni urinarie continenti eterotopiche vengono utilizzate nel momento in cui l’uretra non può essere anastomizzata al reservoir ad esempio per interessamento neoplastico, stenosi o pregressa incontinenza. A differenza dell’uretero-ileocutaneostomia queste derivazioni sono continenti.

Le derivazioni urinarie continenti non ortotopiche possono essere divise in due grandi categorie: le derivazioni continenti interne eterotopiche (utilizzano lo sfintere anale come meccanismo di continenza) che comprendono l’ureterosigmoidostomia e le sue varianti come la sigmoidostomia ileocecale, la vescica rettale e la emi-Kock che permettono l’escrezione delle urine attraverso mezzi di evacuazione, e le derivazioni continenti esterne cateterizzabili che richiedono una cateterizzazione intermittente del reservoir confezionato a intervalli stabiliti.

Il concetto di rimodellamento dell’intestino al fine di ricavarne un reservoir al posto di un condotto (conduit) è ora condiviso dalla letteratura. Sono state descritte diverse procedure anti-reflusso al fine di evitare un danneggiamento del tratto urinario superiore da sepsi o reflusso, mentre altre tecniche chirurgiche sono state studiate per raggiungere un’adeguata continenza urinaria.

### ***Ureterosigmoidostomia e sue varianti***

L’ureterosigmoidostomia, eseguita per la prima volta da Smith nel 1878, rappresenta la prima e più semplice derivazione urinaria continente. Oggi tale tipo di derivazione è stata quasi completamente sostituita dalle altre forme di derivazione urinaria continente e questo a causa delle gravi complicanze. Tali complicanze sono soprattutto infettive e mediche (acidosi metabolica ipercloremica, pielonefriti e ipopotassiemia), ma anche oncologiche, infatti il rischio è quello di sviluppare un adenocarcinoma colico in corrispondenza dell’anastomosi con gli ureteri, probabilmente a causa di urine, feci e stretta vicinanza tra urotelio ed epitelio colico.<sup>7</sup> I criteri di inclusione per questo intervento sono un adeguato funzionamento dello sfintere

rettale e, una buona funzionalità epatica poiché l'ammoniaca può essere assorbita attraverso la superficie intestinale può portare una encefalopatia. Inoltre i pazienti con malattie coliche o che hanno subito radioterapia pelvica o pregressa chirurgia colica dovrebbero sottoporsi a soluzioni alternative.

A tutti coloro che si sottopongono a ureterosigmoidostomia è consigliata la sigmoidoscopia a partire dai 5 anni dall'intervento ed ogniqualvolta si notino sanguinamenti ed alterazione dell'alvo. La tecnica chirurgica prevede, attraverso un accesso laparotomico mediano, l'isolamento dei due ureteri più distalmente possibile e il loro reimpianto sul sigma previo incannulamento con stent ureterali. Al termine si sutura in due strati la colotomia e si retroperitoneizzano se possibile le due anastomosi ureterocoliche.

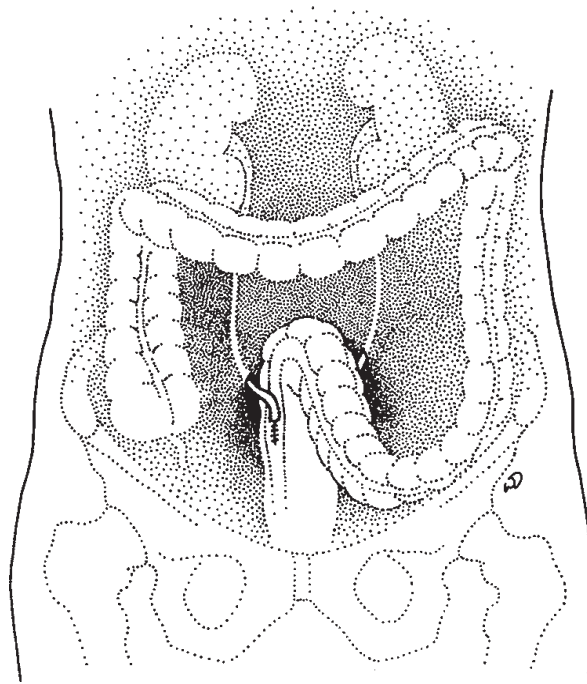
### **Ureterosigmoidostomia Mainz II**

Fish e Honnenfellner hanno descritto un'ulteriore variante nota come vescica sigmoidorettale, o MAINZ II. Quest'ultima tecnica prevede una colotomia lunga 10-12 cm a livello della tenia antimesenterica della giunzione rettosigmoidea, il ripiegamento a U del segmento, la sutura della parete posteriore, il reimpianto ureterale antireflusso e la chiusura in orizzontale della colotomia al fine di costituire una tasca.

La tecnica detubularizza il sigma e riduce il reflusso per effetto della detubularizzazione si abbassa la pressione della neovescica.

Al fine di separare l'urina dalle feci sono state sviluppate poi altre tecniche.

Le derivazioni urinarie con vescica rettale prevedono la sezione del sigma, il cui moncone distale viene anastomizzato o alla cute (colostomia terminale) o al perineo in modo da continuare ad utilizzare lo sfintere per la continenza. Gli ureteri sono reimpiantati al moncone rettale affinché il retto venga utilizzato come serbatoio, mentre lo sfintere anale come meccanismo di continenza urinaria (**Fig.4**).

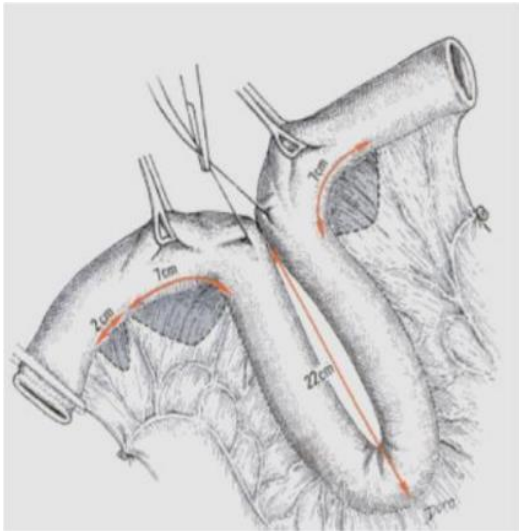


**Fig. 4**

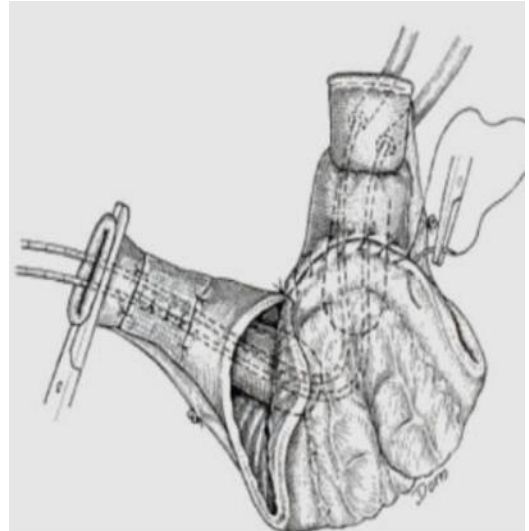
Varianti di questa tecnica prevedono l'ampliamento del retto con patch ileale e l'intussuscezione prossimale del sigma, così come descritto da Kock oppure il confezionamento di un serbatoio ileale tipo emi-Kock anastomizzato al retto.

***Tasca di Kock (reservoir ileale continente)***

La tasca di Kock è una ureteroileostomia cutanea trans ileale continente, che utilizza due invaginazioni con funzione di valvole, l'una evita il reflusso di urina, raccolta nella tasca, verso il rene, l'altra garantisce la continenza. Le uniche vere controindicazioni sono l'insufficienza renale evolutiva e uno stato generale precario a causa della durata dell'intervento. Viene isolato un segmento ileale lungo circa 80cm. L'ansa consta di 4 segmenti: il primo, circa 18 cm, servirà per la creazione della valvola efferente, due segmenti di 22 cm saranno accollati ad U a formare le pareti del serbatoio, l'ultimo tratto anch'esso di 18 cm servirà per la creazione della valvola antireflusso dell'ansa afferente. I due ureteri sono anastomizzati a quest'ultimo tratto, mentre il primo segmento sarà abboccato alla cute creando lo stoma (**Fig. 5-6**).



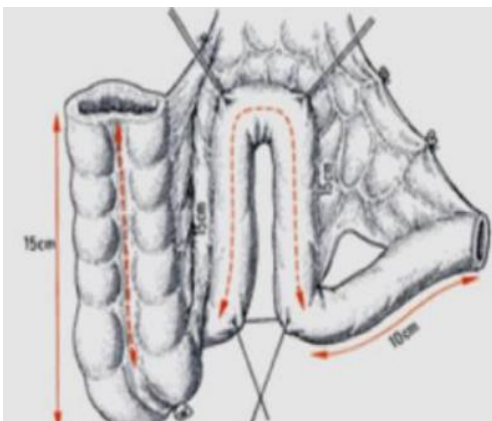
**Fig. 5**



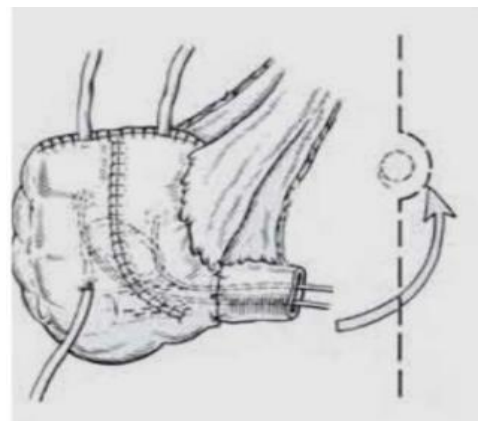
**Fig. 6**

### ***Tasca di Mainz***

La tasca di Mainz è una derivazione urinaria che utilizza, per la creazione del serbatoio, un segmento ileo-ciecale detubularizzato (**Fig. 7**). Il rationale di incorporare il colon all'ileo è di permettere un impianto ureterale antireflusso usando la tecnica del tunnel sottomucoso. Si confeziona una tasca eterotopica continente con stomia addominale a livello ombelicale (**Fig. 8**). Il cateterismo intermittente trans-ombelicale risulta più semplice rispetto a quello trans-uretrale e legato a minori complicanze. Gli ureteri sono reimpiantati nella parte alta e posteriore del cieco, con un tragitto sottomucoso di 5 cm di lunghezza; grazie a questa tecnica si sono ridotte le complicanze in termini di reflusso e di stenosi a livello delle anastomosi.



**Fig. 7**



**Fig. 8**

## ***Indiana pouch***

Un'altra derivazione molto utilizzata è la tasca Indiana, sviluppata da Rowland, Mitchell e Bhirle, dell'università dell'Indiana.<sup>10</sup> Per crearla si utilizzano circa 10 cm di ileo terminale e 25-30 cm di cieco e colon ascendente. Il cieco 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.

## **Neovesciche ileali e coliche ortotopiche**

Questa classe di procedure ricostruttive rappresenta la migliore scelta dal punto di vista del paziente in quanto evita la stomia. Infatti, sebbene non sia stata ancora sviluppata una vescica sostitutiva ideale, le neovesciche ortotopiche si avvicinano molto a quella naturale. Da precisare però che, per la continenza, dipende molto dallo sfintere esterno striato, lo svuotamento, invece, è ottenuto mediante aumento della pressione addominale con una manovra di Valsalva (torchio addominale) e con il rilassamento contemporaneo della muscolatura del pavimento pelvico.

I pazienti che possono eventualmente usufruirne devono trovarsi in buone condizioni generali e presentare malattia, all'esplorazione chirurgica e all'anatomia patologica, confinata alla vescica senza coinvolgimento dell'uretra. Infatti, per permettere la funzionalità escretoria attraverso le vie naturali è necessario che l'uretra sia regolare, sana e priva di rischio neoplastico.

Esistono diversi metodi per la confezione di una vescica ortotopica tramite l'uso di segmenti intestinali, ma presentano tutti dei principi in comune.

In primo luogo, si deve verificare che il paziente abbia uno sfintere esterno funzionante ed un'uretra priva di ostruzioni; per quanto riguarda invece il reservoir, ci si deve assicurare che presenti una compliance sufficiente per mantenere una bassa pressione durante la fase di riempimento. Questo è ottenibile andando a detubularizzare completamente il segmento intestinale mediante apertura longitudinale e ripiegamento in forma sferica, la quale, come descritto da Goodwin e colleghi e successivamente ripreso da Kock mediante esperimenti su animali<sup>11</sup>, rappresenta la figura tridimensionale con il minimo rapporto volume/superficie.

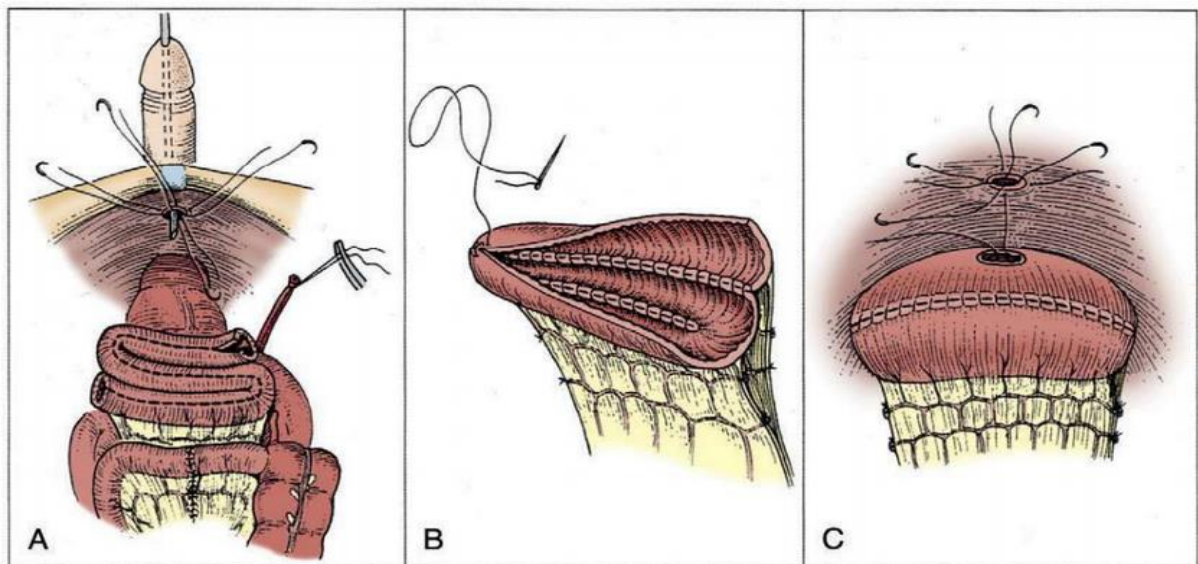
La legge di Laplace ( $T = \text{PRESSIONE} \times \text{RAGGIO}$ ) regola la pressione luminale e la tensione di parete: per una data tensione superficiale (T), la pressione interna (P) sarebbe inversamente

proporzionale al raggio della sfera stessa (R). Il raggio è inoltre importante per poter calcolare la capacità del reservoir affinché il paziente possa avere la possibilità di intervalli minzionali conciliabili con una normale routine, il che si attesta intorno ai 300-500 ml.

### *Camey I e II*

Esempio di evoluzione tecnica è il passaggio dalla Camey I<sup>12</sup>, che consisteva in un semplice segmento di ileo anastomizzato ad ureteri ed uretra, alla Camey II, che aggiunge la detubularizzazione ed il ripiegamento del segmento intestinale<sup>13</sup>. L'intervento consiste nell'isolamento di 65 cm di ileo che viene quindi aperto per tutta la sua lunghezza ad eccezione del segmento che dovrà essere anastomizzato con l'uretra. L'ileo viene successivamente ripiegato ad U in maniera trasversale ed i margini sono quindi suturati tra loro con sutura riassorbibile. Infine l'ileo viene posizionato nella pelvi per consentire l'anastomosi con l'uretra secondo tecnica Le Duc.<sup>14</sup>

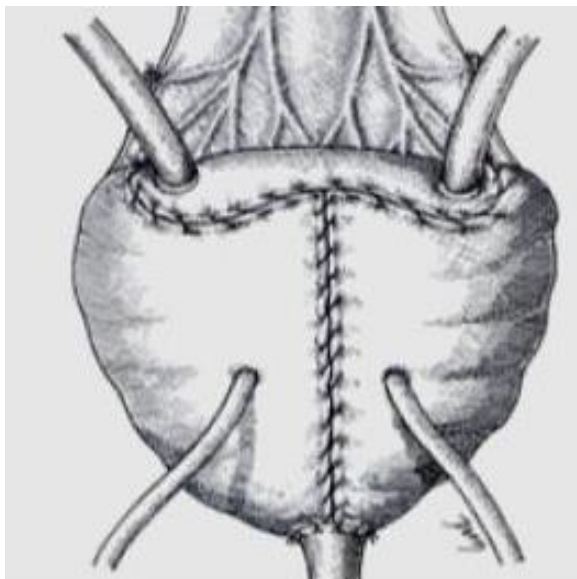
Barre e colleghi hanno poi ulteriormente modificato tale procedura rimodellando il segmento ileale a forma di Z al fine di poter utilizzare una minore porzione intestinale senza compromettere la capacità del reservoir ed anzi, potenzialmente, aumentandone la continenza (**Fig. 9**).<sup>15</sup>



**Fig. 9**

### *Neovesica secondo Hautmann*

La neovesica ileale secondo Hautmann prevede l'utilizzo di un'ansa ileale di 70 cm, detubularizzata e riconfigurata a W. Originariamente, per l'impianto degli ureteri, si utilizzava una tecnica antireflusso, tuttavia successivamente si è visto che la metodica non antireflusso riduce il rischio di stenosi dal 9.5% all'1%.<sup>16</sup> La tecnica antireflusso è stata abbandonata. Questa neovesica è dotata di una capacità maggiore rispetto alle altre, garantendo così intervalli minzionali più lunghi (**Fig.10**).



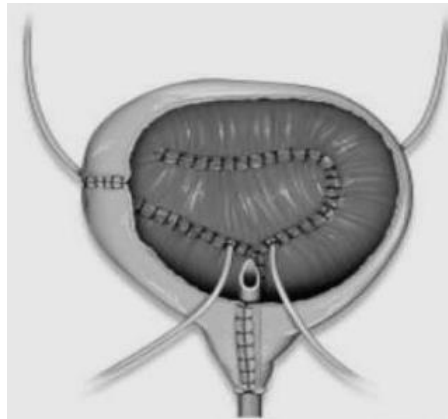
**Fig.10**

### *Reservoir ileale di Kock*

Il reservoir ileale di Kock è stato il primo serbatoio ileale cutaneo utilizzato ad essere dotato di lembi ripiegati a formare valvole a cappuccio che impediscono il reflusso in zona afferente e favoriscono la continenza in zona efferente.<sup>17,18</sup> Successivamente questa si è evoluta in una forma di derivazione ortotopica nella quale i lembi ripiegati afferenti sono stati mantenuti per prevenire il reflusso urinario.<sup>19,01</sup> Per il confezionamento si isolano circa 54 cm d'ileo, dei quali 45 cm vengono detubularizzati e riconfigurati ad U per creare il serbatoio, mentre i rimanenti 10 cm sono utilizzati per la creazione della valvola antireflusso afferente. Questa procedura prende il nome di "Hemi-Kock".

### *Neovescica ileale Padovana*

La neovescica ileale padovana utilizza per la creazione del serbatoio urinario 40 cm di ileo, detubularizzato e riconfigurato ad U rovesciata. Questa metodica utilizza le tecniche delle neovesciche di Camey, Kock e Hautmann per ciò che concerne la detubularizzazione e riconfigurazione del segmento intestinale, riuscendo a creare un serbatoio sferico di adeguata capacità simile alla vescica naturale. Gli ureteri oggi non vengono anastomizzati con tecnica antireflusso (**Fig. 11**).



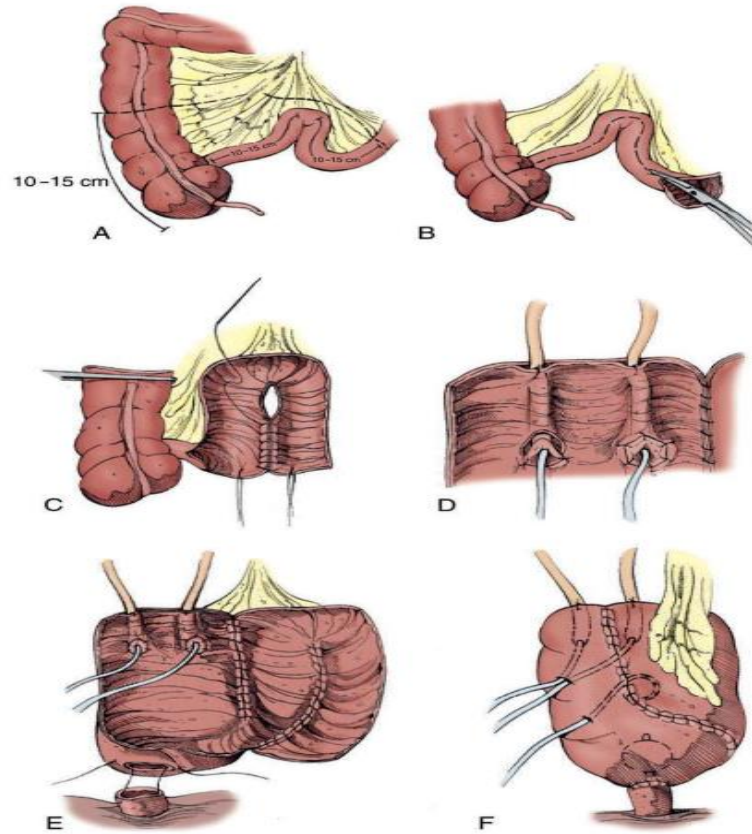
**Fig. 11**

### *Neovesciche coliche ed ileo-coliche: Mainz e Le Bag*

Le neovesciche ortotopiche costruite completamente a partire dal colon costituiscono una buona opzione per quei pazienti che hanno subito precedenti resezioni multiple del piccolo intestino o che hanno patologie dell'ileo. Tenere presente però che i segmenti colici sono meno distensibili rispetto a quelli ileali e producono con maggior facilità contrazioni ad alta pressione causando incontinenza.<sup>21</sup> Di conseguenza l'iniziale volume dovrebbe essere maggiore rispetto alla pouch ileale. La combinazione di segmenti da colon e ileo dovrebbero mitigare questi rischi.

La Mainz pouch è stata inizialmente descritta come un reservoir continente cateterizzabile, successivamente modificato in una neovescica ortotopica. Un segmento di 10-15 cm di cieco in continuità con un segmento di 20-30 cm d'ileo è isolato mentre i due monconi sono riuniti in una ileocolonstomia ascendente. L'intero segmento intestinale è aperto lungo il lato antimesenterico, sacrificando la valvola ileocecale. L'intestino viene manipolato per formare una configurazione a W il cui primo braccio è rappresentato dal cieco e il resto dall'ileo. I 3

segmenti adiacenti sono suturati insieme con suture riassorbibili a formare il piatto posteriore del reservoir. Sulla porzione craniale del cieco, si esegue un'anastomosi ureterocolica tunnelizzata. Alla base del reservoir, in corrispondenza del cieco, si procede ad un'incisione che permetterà l'anastomosi con l'uretra. A questo punto il reservoir è chiuso con suture riassorbibili (**Fig. 13**).



**Fig. 13**

La neovesicica ortotopica secondo Le Bag consiste nell'isolare 20 cm di cieco e colon ascendente insieme ad un segmento di uguale lunghezza di ileo terminale, mentre la continuità intestinale è successivamente ripristinata. Il margine antimesenterico è aperto per tutta la sua lunghezza in modo da formare un piano. I due segmenti sono suturati tra loro a formare la superficie posteriore. Questo reservoir è quindi ripiegato e ruotato di 180 gradi nella pelvi. A questo punto, si anastomizza l'uretra con la porzione più prossimale dell'ileo che, un tempo, era lasciato detubularizzato negli ultimi 2 cm mentre oggi si detubularizza tutto il segmento.

È stata descritta la possibilità di creare una derivazione ortotopica, utilizzando esclusivamente colon ascendente e cieco che vengono isolati e resecati. I due monconi intestinali rimanenti vengono anastomizzati. L'estremo in corrispondenza della valvola ileocecale è chiuso mediante sutura continua riassorbibile; si esegue la detubularizzazione lungo la tenia anteriore a partire

da due o tre pollici di cieco lasciato intatto. Seguono appendicectomia, anastomosi con meccanismo antireflusso degli ureteri, ripiegamento di tipo Heineke-Mikulicz e chiusura tramite sutura continua riassorbibile. Il tutto è completato con l'anastomosi tra colon e uretra.

Alcuni dei pazienti candidati a cistectomia radicale hanno un sigma ridondante, il che lo rende un segmento intestinale utile per la realizzazione di una neovescica. L'unico problema è costituito dalla possibile compromissione vascolare del segmento colico distale dovuto all'interruzione dei rami dell'arteria iliaca interna in corso di cistectomia. Alcuni di questi soggetti lamentano, almeno nel primo periodo, scariche e urgenze rettali.

## **NEOVESCICA ILEALE ORTOTOPICA SECONDO STUDER**

### **Descrizione e tecnica chirurgica**

La neovescica secondo Studer è oggi divenuta una delle derivazioni ortotopiche più usate. Ciò è attribuibile ai vantaggi che questa tecnica presenta, tra i quali si annovera la possibilità di operare anche su ureteri corti. Il gruppo Studer ha riportato eccellenti risultati a lungo termine circa continenza, conservazione della funzionalità renale e restrizioni dell'anastomosi uretero ileale che sono risultati essere inferiori al 3%.

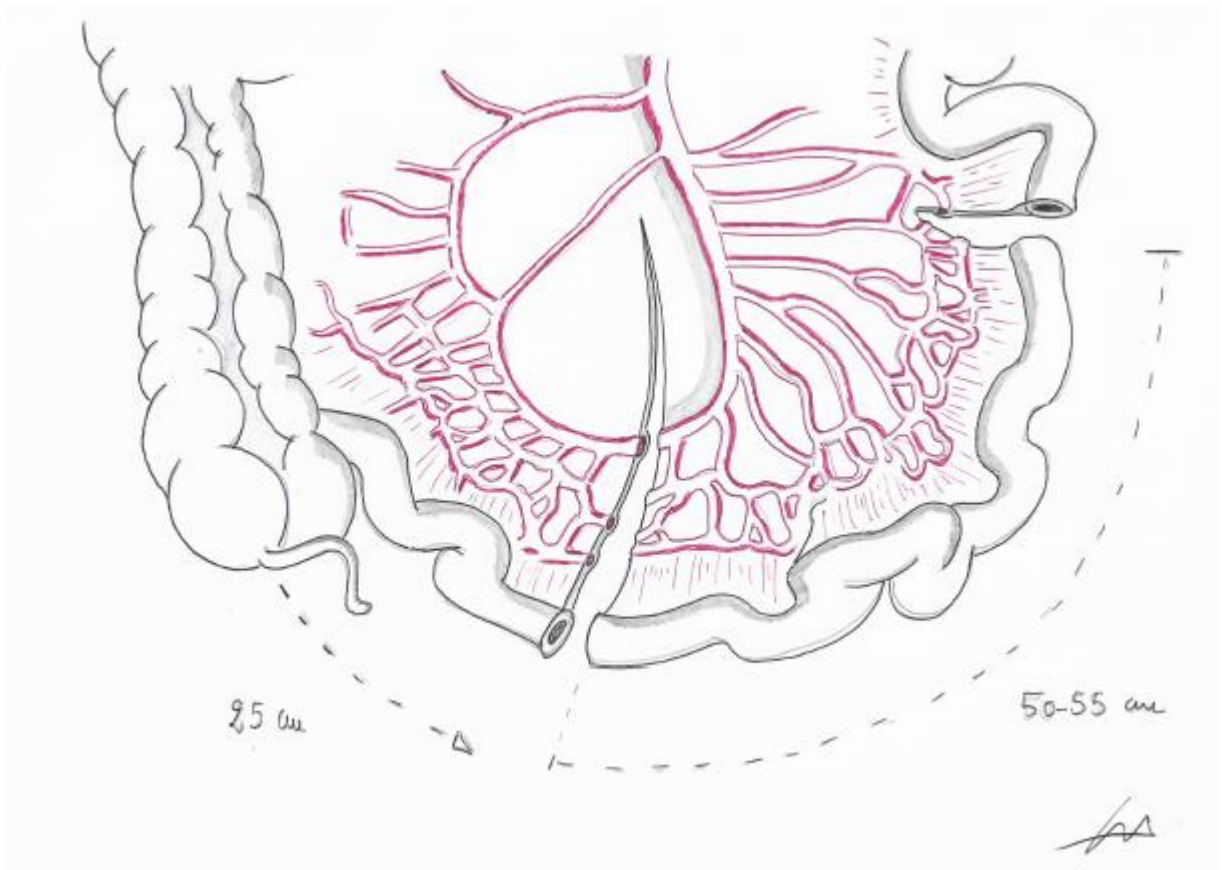
Originariamente, veniva impiegato un segmento afferente ileale tubulare isoperistaltico di notevole lunghezza al fine di prevenire il reflusso vescico-ureterale al momento della manovra di Valsalva durante la minzione.<sup>22</sup> Il tratto ileale isolato era formato da 60 cm, di cui 20 cm per il segmento afferente 40 cm per il reservoir.

L'ansa intestinale che costituisce il reservoir è quindi manipolata con un doppio ripiegamento a U, originariamente descritto da Koch (1989). Negli ultimi anni Studer ha supportato l'uso di un segmento ileale più corto con simili risultati.<sup>23</sup>

L'intervento di Studer modificato consiste nell'eseguire un'incisione sovraombelico-pubica, nell'isolamento dei peduncoli laterali della vescica con ultracision per l'emostasi, nell'eseguire un sezionamento bilaterale degli ureteri analizzandoli all'estemporanea. Viene preparato il piano con il retto e nel frattempo vengono incisi i peduncoli prostatici con tecnica "nerve sparing". Dopo legatura del santorini e incisione dell'uretra immediatamente all'emergenza prostatica, si asporta in blocco il complesso vescico-prostatico. Il versante uretrale viene anastomizzato con punti MONOCRYL 2/0 e viene ricostruito il rhabdosfintere secondo Rocco

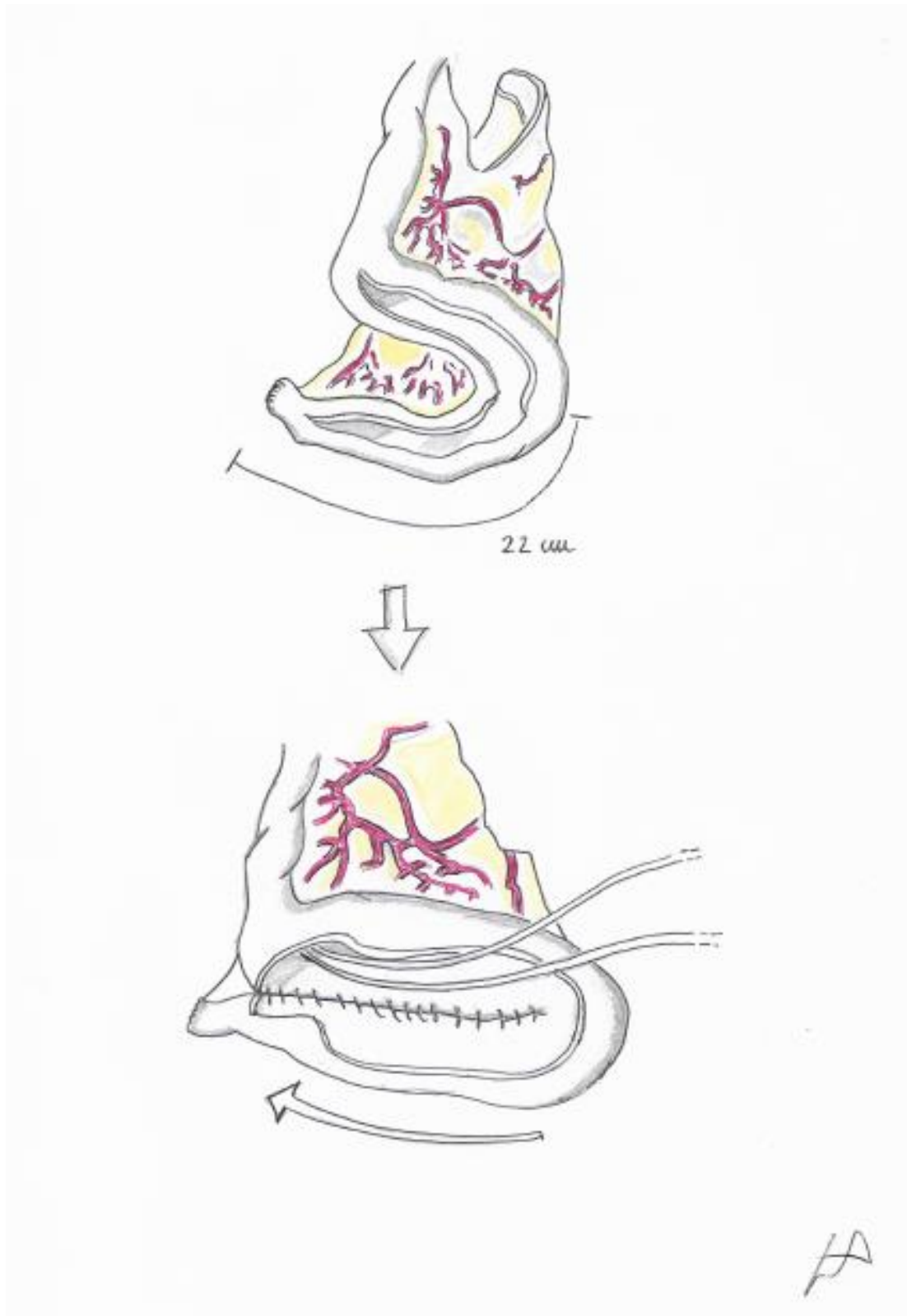
modificato. Il margine uretrale è analizzato con esame istologico intraoperatorio su sezioni congelate. Il passo successivo prevede una linfadenectomia pelvica bilaterale iliaco-otturatoria estesa. Fatto ciò si procede alla preparazione dei monconi ureterali per l'anastomosi a canna di fucile, secondo Wallace II, per poi incannularli, con 2 cateterini di Bracci, fissati con vicryl rapid 3/0.

Si isola un segmento d'ileo di circa 55 cm, a 20 cm dalla valvola ileocecale, previa valutazione della sua vascolarizzazione per transilluminazione (**Tavola 1**).



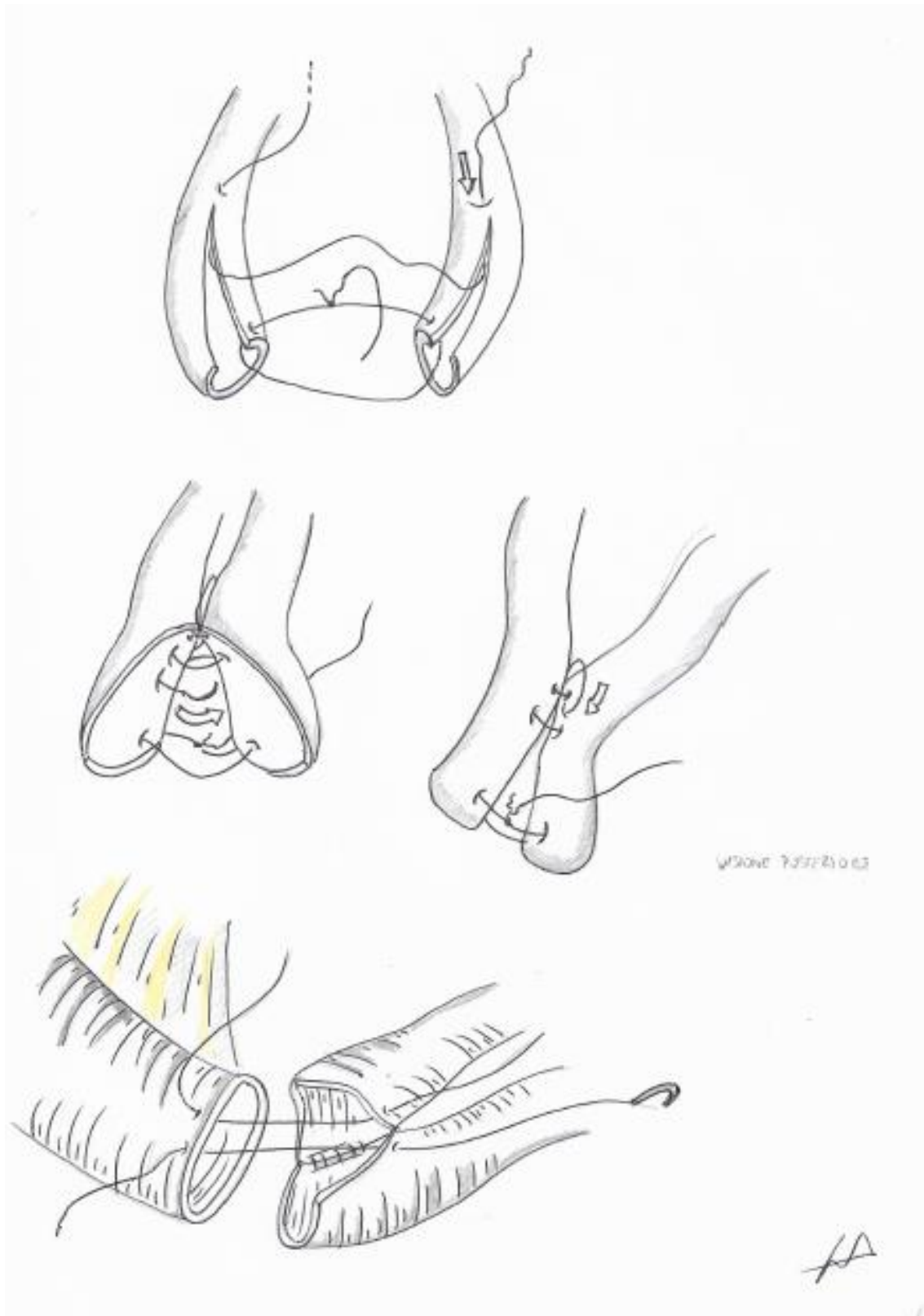
**Tavola 1**

Si pratica un'anastomosi latero-laterale ileale con suturatrice meccanica (Ethicon NTLC 75mm) e sintesi del meso con 3/0 vicryl per ristabilire la continuità intestinale (**Tavola 2**).



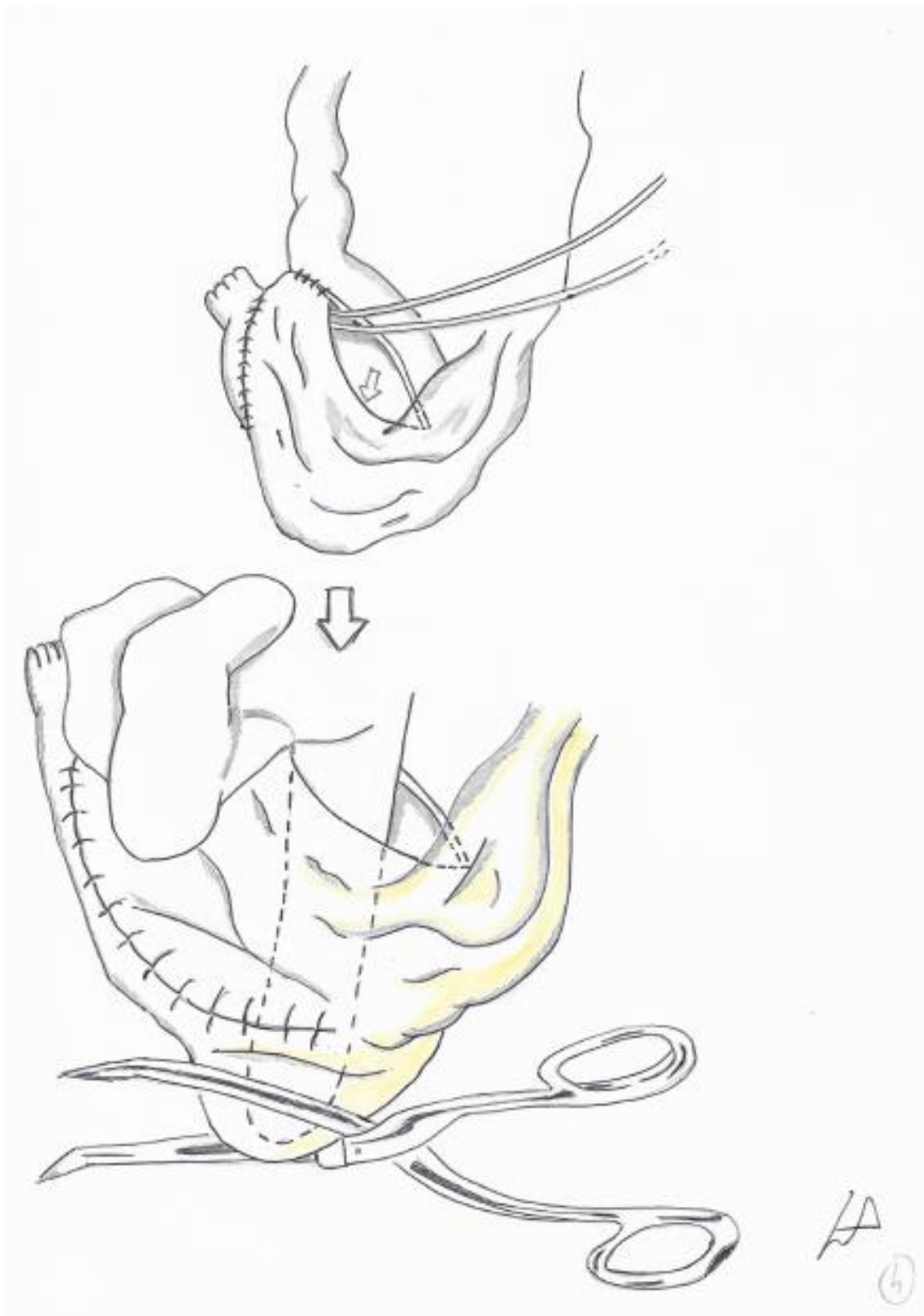
**Tavola 2**

Prendendo in considerazione il segmento ileale isolato, in primo luogo si detubularizza l'ansa lasciando un camino isoperistaltico di 10-15cm, la cui estremità luminale sarà anastomizzata con il piatto ureterale (**Tavola 3**).

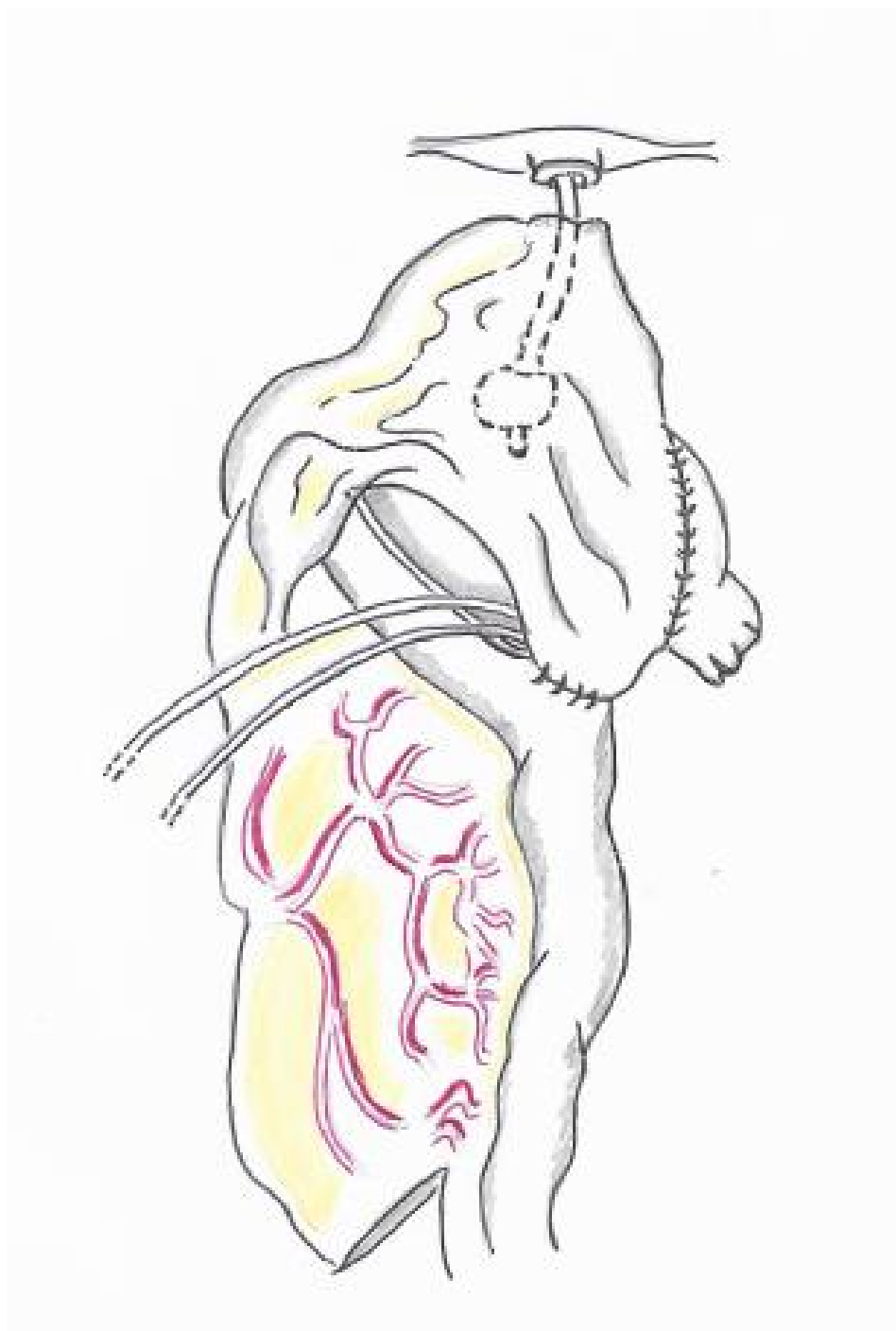


**Tavola 3**

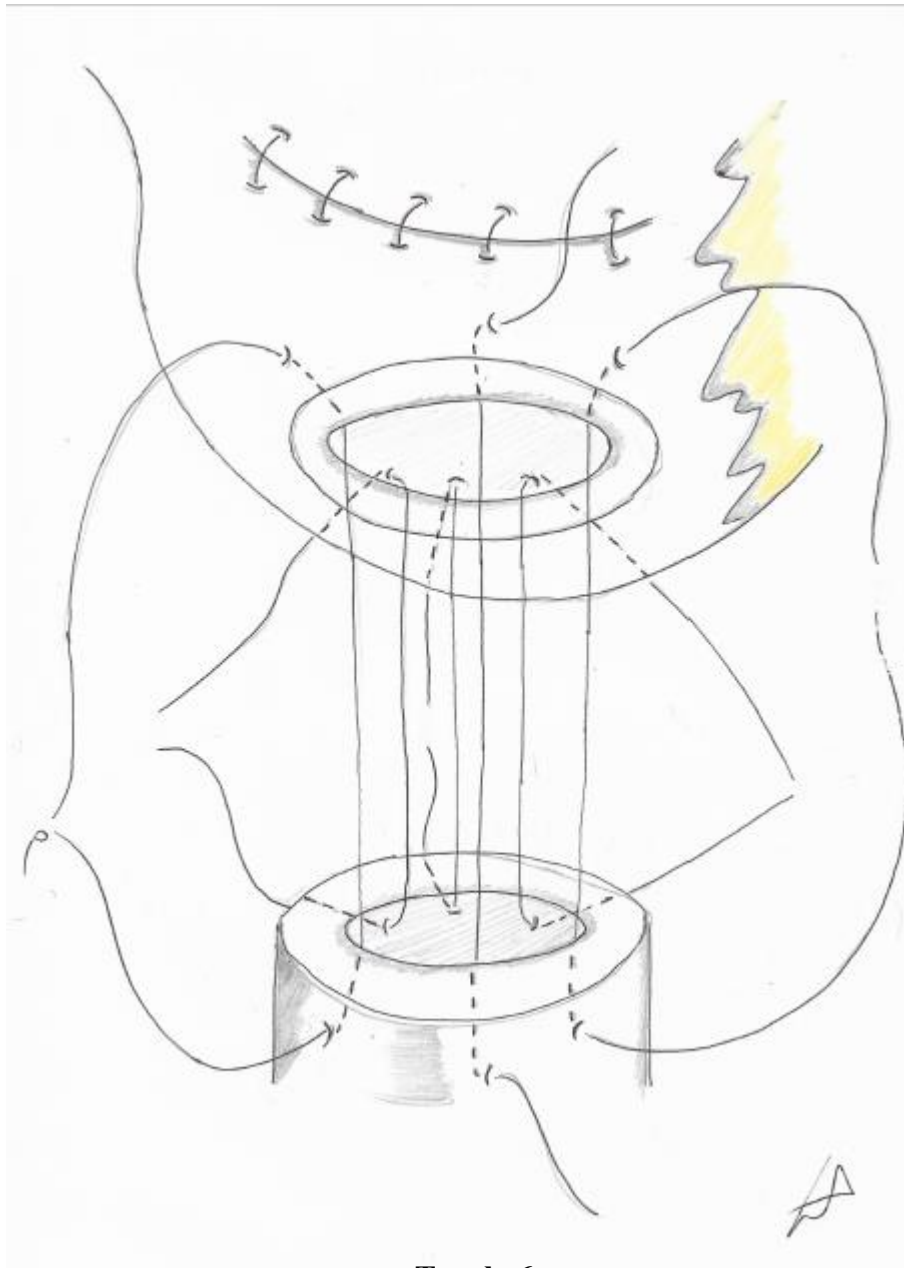
In seguito viene confezionata la neovescica secondo Studer, con PDS 3/0 in suture continue separate. Identificato il punto più declive, si decide dove eseguire l'anastomosi uretrale. L'anastomosi tra neovescica e uretra è condotta con 6 punti su Foley 3 vie 18ch. I cateterini ureterali vengono fatti uscire in controapertura e poi fatti fuoriuscire dalla cute in sede paraombelicale (Tavole 4, 5 e 6).



**Tavola 4**



**Tavola 5**



**Tavola 6**

La procedura termina con il lavaggio neovescicale, volto a rilevare spandimenti, e con l'inserimento di drenaggi nello scavo pelvico.

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 o insufficienza epatica.

Le controindicazioni relative sono: una pregressa chirurgia intestinale (dipendentemente dall'estensione della resezione), età >75 anni.

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>24</sup>

La linfoadenectomia eseguita può essere o standard o estesa, sempre bilaterale. La linfoadenectomia è transperitoneale ed include i linfonodi dell'arteria e vena iliaca esterna fino alla biforcazione dei vasi iliaci comuni, i linfonodi dell'arteria e vena iliaca interna e quelli della fossa otturatoria.

La linfoadenectomia estesa che può essere eseguita solo per via trans-peritoneale e include oltre al tessuto linfonodale escisso nella forma standard anche i linfonodi pre-sacrali, i linfonodi dei vasi iliaci comuni fino alla biforcazione aortica. Questa può essere eseguita bilateralmente o monolateralmente.

# INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI ALLA NEOVESCICA ILEALE ORTOTOPICA

Scendendo nel dettaglio, i soggetti candidabili per la realizzazione della neovescica devono essere valutati per determinati fattori, distinguibili in cancro correlati e paziente correlati.

## **Fattori cancro correlati**

La principale controindicazione alla derivazione ortotopica è la presenza di carcinoma uroteliale nel segmento uretrale che andrebbe anastomizzato con la neovescica. In particolare, Ashworth<sup>25</sup> ha dimostrato che, nell'uomo, il segmento più critico è l'uretra prostatica in quanto, se coinvolta da neoplasia, si associa ad un alto rischio di recidiva uretrale. Il rischio aumenta ulteriormente se c'è coinvolgimento neoplastico dello stroma prostatico che costituisce il più importante e indipendente fattore di rischio per la recidiva uretrale.<sup>26</sup>

Altri fattori da considerare per la correlazione con il rischio di recidive sono la presenza di tumore papillare, tumore multifocale, coinvolgimento neoplastico del trigono o del collo vescicale e carcinoma in situ (Cis) concomitante nella vescica o nelle vie escrettrici superiori.<sup>27</sup>

## **Fattori paziente correlati**

Devono essere presi in considerazione il livello di salute e benessere del paziente. Il soggetto, infatti, deve essere in grado di autogestirsi, non deve aver subito trattamenti pregressi che possano aver leso le strutture pelviche come, ad esempio, radioterapia o intervento alla prostata (salvo eccezioni), inoltre vanno sempre valutate la funzionalità renale e lo stato del condotto uretrale.

Diversamente da altre procedure chirurgiche, si è visto che l'età non costituisce una controindicazione all'intervento, come dimostrato da molti autori che hanno evidenziato risultati positivi per le derivazioni urinarie ortotopiche negli anziani<sup>28-30</sup>, sebbene questi soggetti raggiungano la continenza più lentamente ed abbiano un maggior tasso di incontinenza da stress.

Una tra le controindicazioni più importanti per la ricostruzione di una neovescica continente è la compromissione della funzionalità renale. Infatti, il piccolo intestino che formerà la derivazione riassorbirà elettroliti urinari come urea, potassio e bicarbonati con conseguente aumento del carico degli acidi che dovrà essere gestito dai reni. I pazienti con funzione renale compromessa possono quindi rischiare di sviluppare acidosi metabolica ipercloriemica insieme a disidratazione, nausea e demineralizzazione ossea. Per quanto non sia stato ancora raggiunto

un accordo globale sulla soglia di funzionalità renale, come regola generale, si considerano buoni i livelli di creatinina sierica inferiori a 1.7-2.2 mg/dL mentre, per la clearance della creatinina, si richiedono livelli superiori a 35-40 ml/min. In ogni caso, nel singolo paziente il cut-off può non è sempre così netto.

L'obesità non costituisce una controindicazione alla derivazione ortotopica, anzi, dato lo spessore della parete addominale di questi soggetti, con annesse complicanze, spesso la creazione di una neovescica è la risposta più adatta rispetto al condotto ileale. Va comunque tenuto a mente che operare su un mesentero ispessito può risultare complicato.

Bisogna inoltre valutare la disponibilità di ciascun paziente all'autocaterismo, occasionale o di routine, riportato nel 10-50% degli uomini e nel 30-50% donne<sup>31</sup> a causa della possibilità di ritenzione urinaria cronica e molto raramente per stenosi dell'anastomosi neo-vescico-uretrale.

Non è raro che un paziente giunto all'attenzione del chirurgo per una neoplasia vescicale invasiva sia stato precedentemente sottoposto a radioterapia. Questo trattamento aumenta significativamente la difficoltà dell'intervento, influenza la guarigione della ferita e l'insorgenza di complicanze postoperatorie. Non sono state infatti identificate significative differenze tra pazienti sottoposti a radioterapia e non per quanto riguarda il tempo operatorio, la perdita di sangue, la necessità di trasfusioni e le complicanze ureterali.<sup>32</sup>

Sebbene uno studio supporti la derivazione urinaria ortotopica per coloro che sono stati sottoposti a radioterapia per tumore prostatico con minime complicanze e con buoni risultati per continenza e qualità di vita<sup>33</sup>, la radioterapia prostatica rappresenta una controindicazione all'uso dell'uretra e quindi alla neovescica.

Una precedente chirurgia addominale o pelvica può rappresentare un problema per il chirurgo, infatti nei pazienti che hanno subito un pregresso intervento di prostatectomia, risulta difficile la dissecazione intorno all'uretra prossimale, in corrispondenza dell'anastomosi vescicouretrale. Ciò nonostante nella Casistica che ho analizzato è stato eseguito un caso con ottimi risultati funzionali. Lo stato dell'uretra prossimale può essere valutato durante l'operazione e in pazienti selezionati si può ottenere un accettabile continenza.<sup>34</sup> In generale, con caute dissezioni, un paziente che era continente in seguito alla prima operazione può aspettarsi buoni risultati con la neovescica.

I pazienti già sottoposti a resezioni intestinali possono essere a rischio di sviluppare la sindrome da intestino corto in seguito all'ulteriore resezione dei 45-60 cm necessari per la creazione della neovescica. In questi pazienti devono essere considerate delle alternative alla derivazione ortotopica, come la neovescica sigmoideale o ileal-conduit. E', inoltre, importante identificare la vecchia anastomosi intestinale e, se possibile, usare questa come un estremo per il

confezionamento del reservoir, in modo da evitare una devascularizzazione del segmento intestinale compreso tra la vecchia e la nuova anastomosi.

## **COMPLICANZE DELLA NEOVESCICA ILEALE ORTOTOPICA**

La ricostruzione di una vescica ileale ortotopica continente rappresenta il “gold standard” tra le possibili derivazioni ortotopiche ed eterotopiche.

Poiché l'intestino non nasce come organo adibito a trasporto od immagazzinamento dell'urina, appare chiaro come vi siano delle complicanze a breve e a lungo termine.

Come qualsiasi intervento chirurgico possono verificarsi, inoltre, complicanze intraoperatorie che vanno distinte da quelle metaboliche e funzionali.

### **Complicanze Chirurgiche**

**Mortalità perioperatoria:** Da uno studio condotto da Nielsen e colleghi nel 2006 è emersa una differenza tra la mortalità, a 30 e a 90 giorni, dell'intervento a seconda che lo si esegua in un centro ad alto volume rispetto ad uno a basso volume. Mediamente la mortalità si attesta intorno al 2.7% nel primo mese e 7.2% al terzo.

Le più comuni complicanze a breve termine includono sanguinamenti, trombosi, infezioni e disturbi cardiovascolari, non direttamente correlate alle derivazioni urinarie.

Le complicanze gastrointestinali sono comuni dopo cistectomia e sono anche correlate alle anastomosi intestinali. La perdita di urina e i possibili disturbi legati agli ureteri sono compatibili con ogni tipo di neovescica.<sup>35</sup> Complicanze simili alle chirurgiche si hanno nei pazienti oncologici, nei quali si hanno complicanze da recidiva della malattia e/o da utilizzo di radio o chemioterapia.

Potenzialmente fatali ma tendenzialmente rare, per quanto l'incidenza nei pazienti sottoposti a radioterapia sia più alta, sono le perforazioni delle pouch. La creazione di valvole antireflusso può portare a stenosi e poi idronefrosi e se non trattate ad insufficienza renale.

Di difficile risoluzione sono le fistole pouch-vaginali nelle donne, la cui incidenza è del 5-10%. Il rischio è maggiore soprattutto nelle pazienti sottoposte a radiazioni prima della cistectomia e nelle quali si è incisa la parete anteriore della vagina.<sup>36</sup>

**Complicanze legate alla linfadenectomia:** La linfadenectomia pelvica può comportare la formazione di linfocele e di lesione del nervo otturatorio seppur raramente

**Cistectomia Radicale:** La cistectomia e il risparmio dell'uretra membranosa, nell'uomo comportano un alto rischio di disfunzione erettile. E' stato dimostrato, però, che un'accurata dissezione dei fasci neurovascolari (nerve-sparing) senza compromettere la radicalità oncologica, possa preservare la funzione sessuale.<sup>37</sup>

**Reflusso:** I reimpianti ureterali e la neovescica stessa possono causare reflusso vescico-ureterale e costituire una problematica per la funzionalità renale postintervento. La detubularizzazione della vescica risolve il problema del reflusso.

**Ritenzione urinaria cronica:** La neovescica può andare incontro a iperdistensione portando a ritenzione urinaria cronica con conseguente idronefrosi ed insufficienza renale post-renale.

## **Complicanze Metaboliche**

Le complicanze metaboliche dipendono, per la maggior parte, dal grado di assorbimento dei soluti nel segmento intestinale. I fattori che influenzano l'assorbimento, e quindi le complicanze metaboliche, sono la superficie di contatto, la concentrazione dei soluti urinari, la funzionalità renale, il segmento intestinale utilizzato, il tempo di contatto, il pH dell'urina.

Le complicanze metaboliche più frequenti sono costituite da alterazioni elettrolitiche, alterazioni del sensorio, alterato metabolismo dei farmaci, formazioni di calcoli, disturbi della nutrizione, malattia ossea.

**Alterazioni elettrolitiche:** Per quanto riguarda le alterazioni elettrolitiche, queste dipendono dal tratto intestinale utilizzato per la derivazione urinaria.

L'anomalia più frequente, se viene utilizzato l'ileo, è l'acidosi metabolica ipercloriemica, con una percentuale intorno al 70%, sebbene il trattamento sia richiesto in circa il 10% dei casi. Si è inoltre notato che, quando esposti all'urina, dei tratti d'intestino possono secernere ioni sodio e bicarbonato e riassorbire ioni ammonio, idrogeno e cloruri. Il trattamento adoperato per l'acidosi metabolica prevede la somministrazione di agenti alcalinizzanti e/o bloccanti del trasporto dello ione cloruro.

Studi condotti su derivazioni continenti ileali hanno dimostrato una minor incidenza, nel range di 10-15%<sup>38</sup> di disturbi legati agli elettroliti. Si è visto che alterazioni significative dei valori sierici del potassio si riscontrano solo in casi sporadici, con una riduzione dello ione del 14%.

Le elevate quantità di ammonio, competendo per il trasporto attraverso il lume con il potassio, portano ad un minor riassorbimento di quest'ultimo con quindi maggior rischio di sua deplezione.

Altre complicanze, meno frequenti nella derivazione urinaria intestinale, sono l'abbassamento del calcio e/o del magnesio. L'ipocalcemia può risultare dal deterioramento della funzione renale e dalla deplezione corporea. Infatti, l'acidosi cronica viene equilibrata dal carbonato presente nell'osso con associato rilascio di calcio in circolo. Questo catione è quindi eliminato dal rene causando, nel tempo, deplezione dei depositi dell'organismo il che, aggravato dall'acidosi sistemica, che interferisce in generale con la funzione tubulare renale, esita in ipocalcemia. L'ipomagnesemia può essere dovuta sia ad un difetto della nutrizione sia ad una grave insufficienza renale.

**Alterazioni del sensorio:** Le alterazioni del sensorio possono essere una conseguenza di deficit di magnesio, intossicazione da farmaci o anomalie del metabolismo dell'ammonio. Pazienti con cirrosi od alterata funzione epatica sottoposti a derivazione urinaria intestinale hanno manifestato coma da iperammonemia<sup>39</sup>). Il trattamento consiste nel drenare la derivazione urinaria intestinale e nella somministrazione di neomicina.

**Alterato metabolismo dei farmaci:** Un'ulteriore complicanza, in pazienti sottoposti ad intervento di neovescica, è costituito dall'alterato metabolismo dei farmaci. I medicinali più problematici sono quelli assorbiti dal tratto gastro-intestinale ed escreti immodificati dal rene. Il farmaco, infatti, una volta escretto dal rene, è riassorbito dal segmento intestinale formante la neovescica, con creazione di un ricircolo che può portare fino a dosi tossiche. Questa complicanza è stata riscontrata con alcuni antibiotici e con la fenitoina.<sup>40</sup>

**Osteomalacia:** L'osteomalacia sembra essere comune in soggetti sottoposti a coloncistoplastica, colon e ilealconduit e, più comunemente, ureterosigmoidostomie.<sup>41</sup> Questa si associa spesso ad insufficienza renale ed acidosi cronica, in quanto tali condizioni favoriscono la perdita della componente mineralizzata dell'osso, che è quindi rimpiazzata da sostanza osteoide. Il tutto porta ad una diminuzione della compattezza ossea che si manifesta clinicamente con dolore alle ossa che sostengono il peso corporeo associato a letargia, dolore articolare e miopatia prossimale. Se si considerassero i valori laboratoriali, si riscontrerebbero livelli normali o ridotti di calcio e fosforo, mentre la fosfatasi alcalina risulterebbe elevata. Sebbene molti pazienti rispondono bene a trattamento con bicarbonato, alcuni richiedono un supplemento di vitamina D3.

**Calcolosi renale:** Ulteriore possibile conseguenza, diretta come indiretta, dello stato di acidosi è l'aumento dell'incidenza di calcolosi renale. Questi possono essere dovuti anche ad

un'aumentata escrezione di calcio, alta incidenza di infezioni urinarie da batteri produttori di ureasi che aumentano la concentrazione di ammoniaca in pelvi, ureteri ed intestino. Inoltre il processo di formazione del calcolo può essere favorito da corpi estranei, come fili da sutura e punti metallici, o dal muco intestinale.

**Motilità intestinale, intestino corto e problemi nutrizionali:** Per quanto riguarda l'apparato gastroenterico, si è visto che la rimozione di importanti tratti intestinali porta a problemi di assorbimento. Questo è particolarmente vero per l'ileo terminale. Tale tratto, infatti, è responsabile dell'assorbimento di metaboliti importanti come la vitamina B12, una sua carenza, infatti, può dar esito a disturbi neurologici ed anemia macrocitica megaloblastica. Altra conseguenza della rimozione del segmento ileale è la steatorrea, dovuta a perdita del cosiddetto blocco ileale che consiste in un'assenza transitoria di peristalsi al fine di prolungare il tempo di contatto tra materiale luminale e mucosa. Inoltre, una significativa perdita di ileo può provocare un malassorbimento dei sali biliari che riversandosi nel colon causano irritazione della mucosa e diarrea.

E' stato difficile in questi pazienti dimostrare l'effetto della riduzione dei livelli sierici di vitamina B12, in quanto il fegato presenta una riserva metabolica sufficiente a sopperire al fabbisogno metabolico per 3-5 anni in assenza di intake. Per stabilire se vi sia o meno un impatto metabolico è necessario misurare i livelli sierici di omocisteina e/o acido metilmalonico. La vitamina B12 è infatti coenzima nella via metabolica di tali substrati per cui il loro valore è un ottimo indicatore del livello della stessa. A scopo preventivo quindi, dopo 5-7 anni dalla diversione, alcuni consigliano **l'assunzione parenterale della vitamina B12.**

E' inoltre possibile riscontrare a distanza di 10-20 anni l'insorgenza di tumori. In pazienti sottoposti ad ileal conduit si registrano carcinomi anaplastici e polipi adenomatosi. Tuttavia tale incidenza è irrisoria rispetto a quella associata ad ureterosigmoidostomia (6-29%).<sup>42</sup> La causa dello sviluppo tumorale è ignoto, infatti non è chiaro se l'origine sia attribuibile all'epitelio di transizione o ileale, per quanto si protenda per quest'ultimo data la prevalenza di adenocarcinomi.

## **Altre complicanze**

**Infezioni:** I pazienti con derivazione intestinale presentano un aumento dell'incidenza di batteriuria e batteriemia; pazienti con neovescica ortotopica sviluppano pielonefriti ed un 13% ha complicanze settiche.<sup>43</sup>

Un deterioramento del tratto urinario superiore è più frequente se l'infezione è da *Proteus* o *Pseudomonas*. Le infezioni sono dovute al fatto che l'intestino presenta una popolazione

batterica endogena che, inserita nel contesto urinario, causa infezioni ascendenti. Inoltre pare che l'ambiente intestinale riduca le potenzialità batteriostatiche delle urine e, di conseguenza, favorisca la proliferazione batterica.

**Continenza:** La continenza dopo confezionamento di neovescica ortotopica dipende in gran parte dall'età, dal sesso, dai pregressi trattamenti (prostatectomia e radioterapia) e dalla tecnica chirurgica impiegata. L'incontinenza può essere diurna e/o notturna e va incontro a miglioramento dai 6 mesi fino ad 1 anno dall'intervento. In uno studio di 2238 pazienti con varie forme di neovescica ortotopica, l'incontinenza diurna è stata riscontrata nel 13%, mentre quella notturna nel 28% in media.<sup>44</sup> L'incontinenza notturna dopo neovescica ortotopica è dovuta in parte all'assenza del feedback neurologico, dal riflesso del detrusore e dalla diminuzione del tono sfinteriale.

**Ritenzione urinaria:** L'impossibilità di vuotare la vescica è stata riportata nel 4-25% dei pazienti ed è più comune nelle femmine piuttosto che nei maschi.<sup>44,45</sup> L'incontinenza si manifesta spesso tardivamente ed i fattori di rischio includono l'utilizzo di un segmento intestinale troppo lungo per la costruzione della neovescica e l'utilizzo di una tecnica chirurgica nerve sparing o che risparmi la prostata.<sup>44-46</sup> Per questa complicanza non ci sono farmaci efficaci, invece è indicato un allenamento volto al rilassamento del pavimento pelvico. Alcuni autori hanno visto come a volte l'incontinenza sia dovuta ad una porzione di mucosa che può essere incisa attraverso endoscopia. Un ulteriore rischio è quello di sviluppare ernie addominali, che riducono a loro volta la capacità di vuotare la vescica, impedendo di aumentare la pressione intraddominale.

# **ANALISI DELLA CASISTICA CLINICA**

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

Lo scopo dello studio consiste nell'analizzare gli outcomes funzionali in pazienti sottoposti ad intervento di cistectomia e neovesicica ortotopica secondo Studer modificato, riponendo l'attenzione su complicanze precoci e complicanze tardive, concentrandosi in particolare su continenza, outcome oncologico, funzionalità sessuale e qualità di vita.

Si vuole altresì confrontare i risultati ottenuti con quelli degli altri centri o con la letteratura attuale.

# PAZIENTI E METODI

Nel presente studio, sono stati inclusi i pazienti sottoposti ad intervento di neovescica ileale ortotopica continente secondo Studer modificata afferiti all'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti Ancona, da Gennaio 2015 a Dicembre 2019 per un totale di 35 casi.

Sono stati presi in esame tutti i soggetti che hanno subito cistectomia radicale e intervento di ricostruzione a causa di carcinoma vescicale. Di ogni paziente sono stati indagati la sopravvivenza, il sesso, l'età, indice di massa corporea (BMI), stadio patologico, grado e istotipo del tumore e ASA score.

Sono state prese in considerazione, inoltre, la sintomatologia preesistente all'intervento, i pregressi interventi locali e le comorbidità.

Per quanto riguarda l'intervento sono stati considerati la durata, l'eventuale uretrectomia concomitante, l'estensione della linfadenectomia, il tipo di anestesia, le complicanze perioperatorie, l'evoluzione postoperatoria includendo i tempi di degenza.

L'incidenza delle complicanze postoperatorie è stata valutata secondo la classificazione di Clavien-Dindo (**Tabella 3.**), infatti si è visto come questa sia adeguata a stadiare e a descrivere le complicanze postoperatorie in urologia e dovrebbe essere utilizzata in maniera sistematica.<sup>47</sup>

**Tabella 3:** Classificazione di Clavien-Dindo per classi di gravità di tutte le complicanze chirurgiche

Grado I	Definisce complicanza ogni modifica del normale decorso post-operatorio che non determini l'utilizzo di trattamento farmacologico, o di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico; sono ammesse le terapie con antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, elettroliti e la fisioterapia. E' incluso in questo grado il trattamento delle infezioni del siti chirurgico (SSI) mediante apertura della ferita al letto del malato.
Grado II	Necessità di trattamento farmacologico diverso da quello ammesso nel grado precedente; trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale sono comprese in questo grado.
Grado III	Se necessità di intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.
Grado IIIa	Quando richiede un intervento non in anestesia generale
Grado IIIb	Se necessario intervento in anestesia generale.
Grado IV	Se risulta <i>life-threatening</i> con necessità di ricovero in Unità di Cure Intensiva (UCI).
Grado IVa	Disfunzione di organo singolo (compresa dialisi).
Grado IVb	Disfunzione multi-organo.
Grado V	Decesso del paziente.

I pazienti sono stati richiamati o contattati telefonicamente per la valutazione di eventuali complicanze tardive e per essere sottoposti a questionari volti ad indagare la funzionalità sessuale (IIEF-5), la continenza, le perdite di muco, la necessità di cateteri, l'utilizzo di pad<sup>48</sup> e la qualità di vita (Rand-36).

L'IIEF o International Index of Erectile Function nella versione italiana è una scala di misura multidimensionale per la funzionalità sessuale maschile, supportata da una validazione psicometrica, culturale e linguistica. Consiste in 15 domande, che sono divise in 5 sezioni che sono funzionalità erettile, orgasmo, desiderio sessuale, soddisfazione durante il rapporto e soddisfazione generale, per un totale di 15 domande.

Per l'intervista telefonica e maggior compliance, nel nostro studio è stata utilizzata una versione abbreviata del questionario chiamata IIEF-5 che consiste di 5 domande. Il questionario IIEF-5 è considerato affidabile per la diagnosi di disfunzione erettile.<sup>49</sup> In aggiunta, l'IIEF-5 può essere utilizzato per identificare la severità della disfunzione erettile come severa, moderata, da lieve a moderata, lieve e nessuna.

Le domande rivolte ai pazienti sono:

- 1) Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?
- 2) Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso hai raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?
- 3) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso sei riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?
- 4) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?
- 5) Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato piacere?

Il questionario Rand-36 è uno tra i questionari più utilizzati al mondo, è composto da 36 domande che concorrono a formare 8 scale: attività fisica (10 domande), limitazioni di ruolo dovute alla salute fisica (4 domande), dolore fisico (2 domande), vitalità (4 domande), limitazioni di ruolo dovute allo stato emotivo (3 domande), attività sociali (2 domande), salute mentale (5 domande) ed una domanda sul cambiamento dello stato di salute. Per ogni scala il punteggio va da 0 a 100 e a punteggi più alti corrisponde una migliore qualità di vita<sup>50</sup>.

I criteri di inclusione prevedevano:

- . pazienti operati presso la Clinica di Urologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona nel periodo 2015-2019;
- . affetti da neoplasie della vescica infiltrante la vescica o non infiltrante di alto grado
- . trattamento cistectomia radicale e neovescica ortotopica secondo Studer modificato
- . assenza di metastasi nello staging preoperatorio (TAC torace addome e scintigrafia ossea)

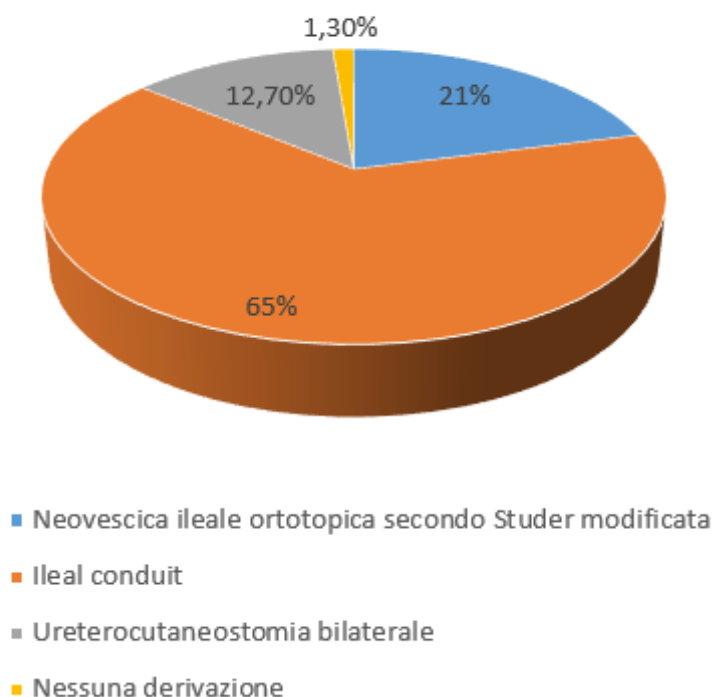
I criteri di esclusione erano:

- . pazienti non reperibili al follow-up

# RISULTATI

Presso il Reparto della Clinica di Urologia, da Gennaio 2015 a Dicembre 2019, sono stati sottoposti a cistectomia radicale 166 pazienti, dei quali 35 (21%) sono stati sottoposti a confezionamento di neovescica ileale ortotopica secondo Studer modificato. Il resto dei pazienti è stato sottoposto a ureterocutaneostomia bilaterale in 21 casi (12,70%), a ileal conduit in 108 casi (65%) e 2 sono risultati senza derivazioni perchè anefrici (1,30%) (**Grafico 1**).

Derivazioni urinarie Clinica Urologica

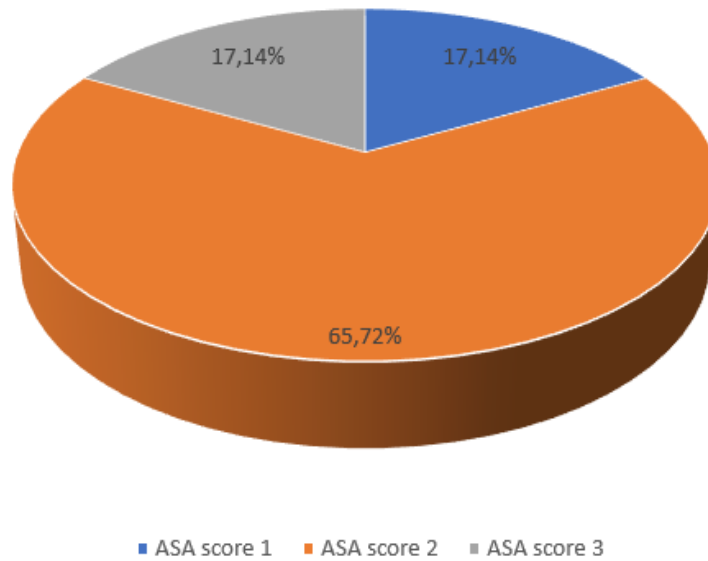


**Grafico 1:** Derivazioni urinarie praticate presso la Clinica Urologica in 166 pazienti sottoposti a cistectomia 2015-2019

## 1. Caratteristiche generali dei pazienti

I pazienti reclutati nello studio hanno età media di 65 anni (51-81) e presentano BMI medio di 27.46 kg/m<sup>2</sup> (20-35). Per quanto riguarda il rischio anestesilogico preoperatorio è stata utilizzata una valutazione con ASA score (American Society of Anesthesiologists). 6 pazienti (17,1%) presentavano ASA score 1, 23 pazienti (65,8%) ASA score 2 ed altri 6 (17,1%) ASA score 3 (**Grafico 2**).

### ASA score



**Grafico 2:** ASA score dei 35 pazienti presi in studio

Per quanto riguarda le comorbidità presenti al momento dell'intervento, dei 35 pazienti in studio, 7 (20%) presentavano cardiopatia ischemia progressa, 21 (60%) ipertensione arteriosa in terapia medica, 9 (25,7%) diabete mellito (DM), 5 (14,3%) broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), 2 (5,7%) vasculopatia periferica, 9 (25,7%) soffrivano di dislipidemia ed un 1 paziente (2,8%) aveva subito un intervento pregresso all'addome (**Tabella 4**).

**Tabella 4:** caratteristiche generali dei pazienti

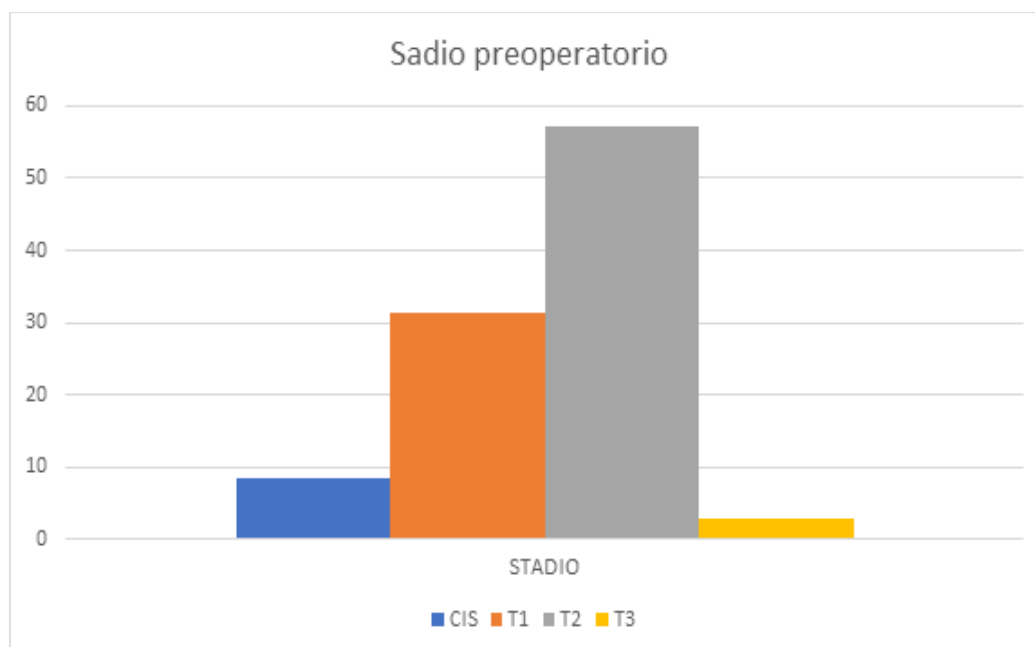
<b>Totale pazienti (n)</b>	<b>35</b>
<b>Età media (anni)</b>	<b>65 (51-81)</b>
<b>Sesso</b>	
Maschi (n)	34
Femmine (n)	1
<b>BMI medio (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>27,46 (20-35)</b>
<b>ASA score</b>	
1	6 (17,1%)
2	23 (65,8%)
3	6 (17,1%)
<b>Comorbidità</b>	
Cardiopatia ischemica	7 (20%)
Ipertensione arteriosa	21 (60%)
Diabete Mellito	9 (25,7%)
BPCO	5 (14,28%)
Vasculopatia	2 (5,7%)
Dislipidemia	9 (25,7%)
IRC	0 (0%)
Pregresso intervento addominale	1 (2,9%)
<b>Emoglobina preoperatoria media (g/dl)</b>	<b>13,5</b>
<b>Creatininemia preoperatoria media (mg/dl)</b>	<b>1,01</b>
<b>N° pz con Idronefrosi preoperatoria</b>	<b>10</b>

## Caratteristiche oncologiche dei pazienti

Tutti i 35 pazienti sottoposti a confezionamento di neovescica secondo Studer erano stati precedentemente sottoposti a resezione endoscopica di neoplasia vescicale (TURV). L'esame istologico dell'ultima TURV deponeva per carcinoma uroteliale di alto grado in tutti i pazienti (100%). Era presente carcinoma in situ (CIS) concomitante in 16 pazienti (45,7%). Lo stadio patologico alla TURV era risultato T1 in 11 pazienti (31,4%), T2 in 20 pazienti (57,1%), T3 in 1 paziente (2,8%), solo CIS in 3 pazienti (8,5%) (**Tabella 5 - Grafico 3**).

**Tabella 5:** Stadio patologico TURV

Stadio patologico alla TURV	N° pazienti (%)
T1	11 (31,4%)
T2	20 (57,1%)
T3	1 (2,9%)
Carcinoma in situ (cis)	3 (8,6%)
Carcinoma in situ (cis) concomitante	16 (45,7%)



**Grafico 3:** Stadio preoperatorio carcinomi vescicali

Dei 35 pazienti, 9 hanno subito chemioterapia neoadiuvante, mentre 3 sono stati sottoposti a chemioterapia adiuvante. I pazienti sono stati tutti trattati con gemcitabina e cisplatino (**Tabella 6**).

**Tabella 6:** Trattamento oncologico sistemico: 12 (34,2%) pazienti hanno ricevuto complessivamente chemioterapia pre o postoperatoria

<b>Chemioterapia neoadiuvante</b>	<b>9 (25.7 %)</b>
<b>Chemioterapia adiuvante</b>	<b>3 (8.6 %)</b>

### 3. Risultati delle procedure operatorie (Tabella 7).

**Tabella 7:** Risultati procedure operatorie

<b>Durata media intervento (minuti)</b>	<b>355 (IC 95%: 299 – 455)</b>
<b>Linfadenectomia</b>	<b>34 (97,1%)</b>
Standard	13 (37,1%)
Estesa monolaterale	2 (5,7%)
Estesa bilaterale	19 (54,3%)
<b>N° medio di linfonodi asportati</b>	<b>29 (10-54)</b>
<b>N° medio trasfusioni intraoperatorie</b>	<b>0.57 (0-3)</b>

La durata media dell'intervento è stata di 355 minuti con un range tra 290 e 455. La linfadenectomia è stata praticata in 34 pazienti (97,1%); la linfadenectomia standard è stata effettuata su 13 pazienti (37,1%); una linfadenectomia estesa monolaterale in 2 (5,7%) ed una estesa bilaterale nei restanti 19 (54,3%). La media dei linfonodi asportati corrisponde a 29 (range 10-54).

Di 35 pazienti, 9 (25,7%) hanno necessitato di trasfusioni intraoperatorie, 26 non hanno ricevuto trasfusioni. Di questi, 3 pazienti (8,6%) hanno beneficiato di 3 trasfusioni intraoperatorie, 5 pazienti (14,3%) di due trasfusioni, mentre un solo paziente (2,9%) è stato sottoposto ad una trasfusione. La media trasfusionale corrisponde a 0,57.

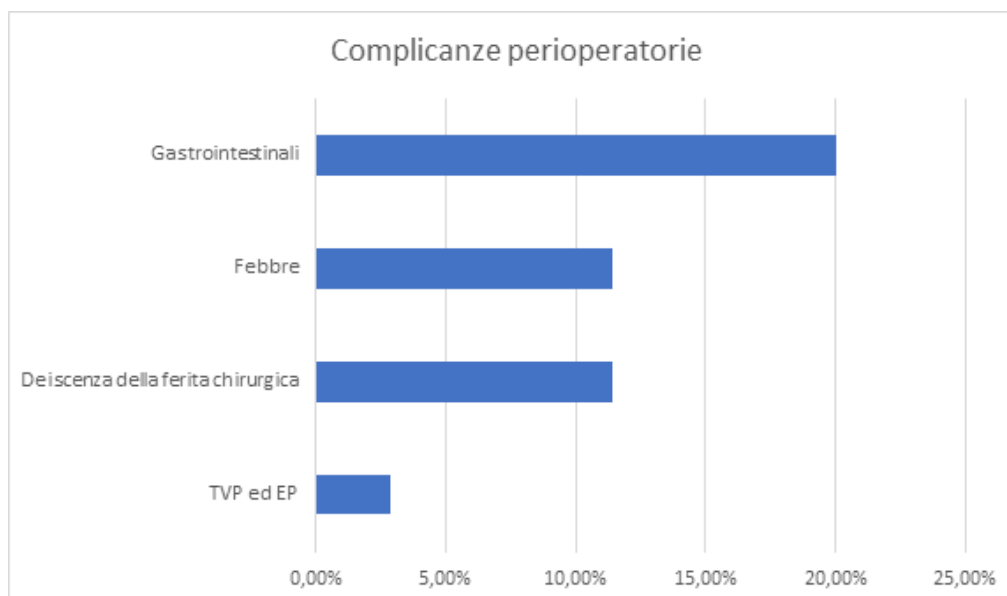
#### 4. Decorso perioperatorio (< 30 giorni) (Tabella 8.)

**Tabella 8:** Decorso perioperatorio

<b>Totale pazienti</b>	<b>35</b>
<b>Degenza media in giorni</b>	<b>11 [7-35]</b>
<b>Hb peri-operatoria media</b>	<b>13,5</b>
<b>Creatinina peri-operatoria media</b>	<b>1,01</b>
<b>Numero emotrasfusioni perioperatorie</b>	
0	24 (68,6%)
1	6 (17,1%)
2	3 (8,6%)
>2	2 (5,7%)
<b>Complicanze peri-operatorie (&lt;30 giorni)</b>	
Cardiopatia ischemica-scompenso cardiaco	0 (0%)
Trombosi venosa profonda con embolia polmonare	1 (2,9%)
Gastrointestinali	7 (20%)
Deiscenza della ferita chirurgica	4 (11,4%)
Febbre	4 (11,4%)
Decesso	0 (0%)

La degenza postoperatoria media è stata di 11 giorni (7-35).

Durante la degenza si sono verificate complicanze in 16 pazienti (45,7%). Di questi, 7 (20%) hanno presentato ileo paralitico, 4 pazienti (11,4%) hanno manifestato febbre, 4 pazienti (11,4%) hanno avuto deiscenza della ferita chirurgica. Solo in uno di questi è stato necessario eseguire un reintervento, mentre nei restanti 3 solo medicazioni frequenti fino a chiusura della ferita per seconda intenzione. Non si è assistito ad alcun decesso perioperatorio (**Grafico 4**).



**Grafico 4:** Complicanze perioperatorie.

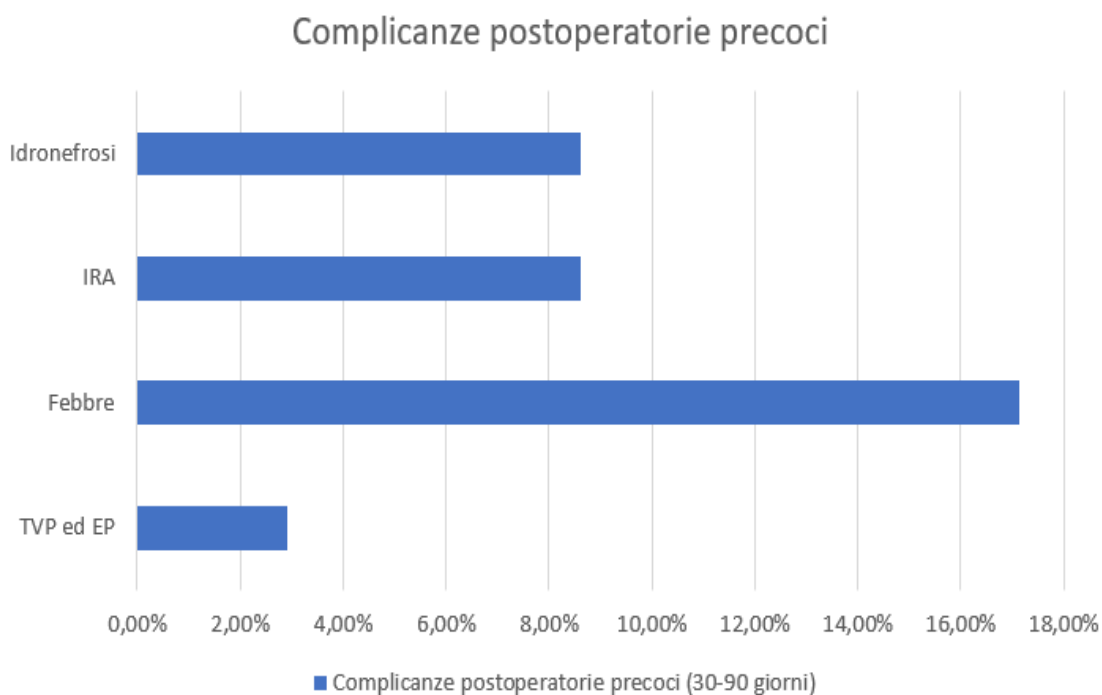
#### 5. Decorso postoperatorio precoce (30-90 giorni) (Tabella 9).

**Tabella 9:** decorso postoperatorio precoce (30-90 giorni)

<b>Totale pazienti</b>	<b>35</b>
<b>N° pazienti sottoposti a re-ricovero (da 30 a 90 giorni)</b>	<b>13 (37,14%)</b>
<b>Complicanze postoperatorie precoci a 90 giorni</b>	
Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare	1 (2,9%)
Febbre con necessità di re-ricovero	6 (17,1%)
Insufficienza renale acuta	3 (8,6%)
Idronefrosi	3 (8,6%)

Sono stati valutati i ricoveri intercorsi da 30 a 90 giorni dall'intervento, per complicanze legate all'intervento stesso. Ne risulta che un paziente ha sviluppato trombosi venosa profonda ed embolia polmonare (2,9%). 6 pazienti (17,11%) hanno manifestato febbre, 3 pazienti (8,6%)

hanno sviluppato insufficienza renale acuta di tipo ostruttivo. L'idronefrosi è comparsa in 3 casi (8,6%). Non si è assistito a complicanze tardive cardiologiche, né a decessi (**grafico 5**).



**Grafico 5:** Complicanze postoperatorie precoci

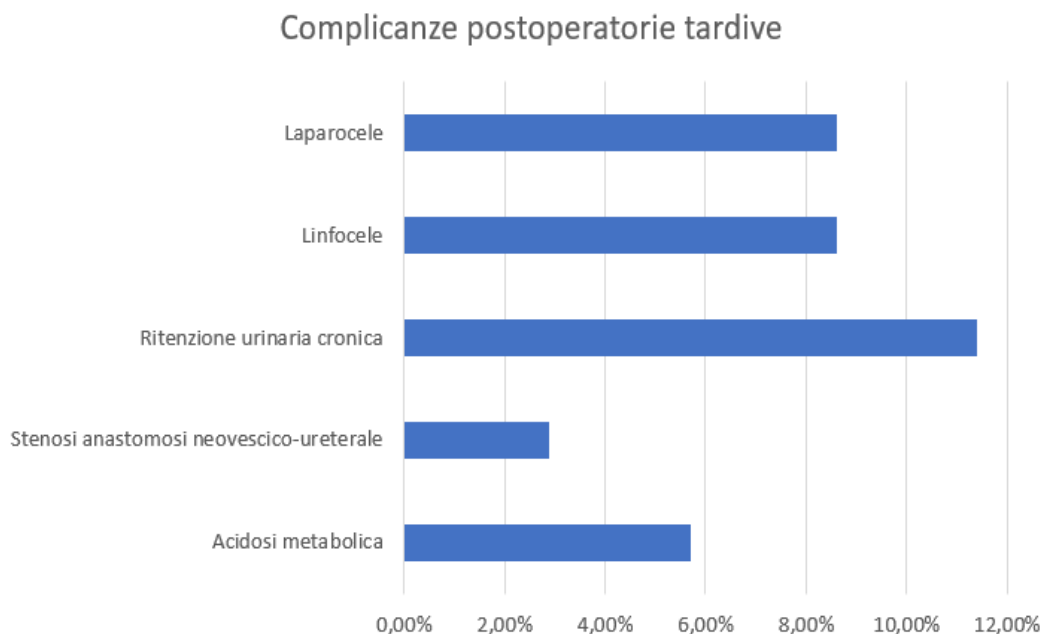
#### 6. Decorso postoperatorio tardivo (> 90 giorni) (Tabella 10).

**Tabella 10:** Decorso postoperatorio tardivo

<b>Totale pazienti (n)</b>	<b>35</b>
<b>Complicanze post-operatorie tardive (n)</b>	
Laparocele	3 (8,6%)
Ritenzione urinaria cronica	4 (11,4%)
1-2 cateterismi/die	2
2-3 cateterismi/die	1
Catetere a dimora	1

Stenosi anastomosi neovescico-uretrale	1 (2,9%)
Linfocele	3 (8,6%)
Acidosi metabolica	2 (5,7%)

Per quanto riguarda le complicanze tardive, che si sono verificate dopo 90 giorni dall'intervento, 3 pazienti (8,6%) hanno manifestato laparocele. 4 pazienti (11,4%) hanno sviluppato una ritenzione urinaria cronica, con necessità di esecuzione di cateterismo estemporaneo o posizionamento di catetere vescicale a dimora. Un paziente (2,9%) ha sviluppato stenosi dell'anastomosi neo-vescico-ureterale bilaterale, per la quale sono stati posizionati stent ureterali bilaterale JJ. Tre pazienti (8,6%) hanno sviluppato linfocele, mentre acidosi metabolica si è verificata in 2 pazienti (5,7%) (**Grafico 6**).



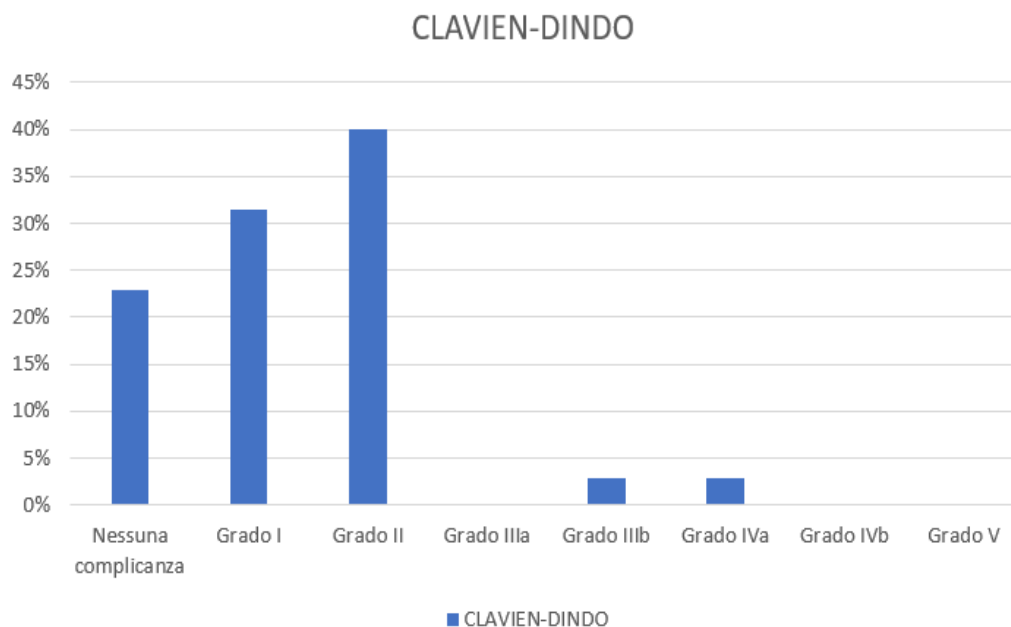
**Grafico 6:** Complicanze postoperatorie tardive

## 7. Classificazione Clavien-Dindo delle complicanze

L'incidenza delle complicanze post-operatorie è stata valutata secondo la classificazione di Clavien-Dindo. I risultati di tale classificazione sono riportati nella **Tabella 11** e nel **Grafico 7**.

**Tabella 11: Risultati classificazione Clavien-Dindo delle complicanze postoperatorie**

<b>Totale pazienti</b>	<b>35</b>
<b>Nessuna complicanza</b>	<b>8 (22,85%)</b>
<b>Grado I</b>	<b>11 (31,42%)</b>
Ileo paralitico	4 (11,43%)
Rialzo temporaneo della creatinina	1 (2,85%)
Febbre	6 (17,14%)
<b>Grado II</b>	<b>14 (40%)</b>
Emotrasfusioni	6 (17,14%)
Deiscenza della ferita trattata al letto	3 (8,57%)
Ileo che richieda trattamento	3 (8,57%)
Trombosi venosa profonda	2 (5,71%)
<b>Grado IIIa</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Grado IIIb</b>	<b>1 (2,85%)</b>
Re-intervento per deiscenza della ferita	1 (2,85%)
<b>Grado IVa</b>	<b>1 (2,85%)</b>
Insufficienza renale acuta con dialisi temporanea	1 (2,85%)
<b>Grado IVb</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>Grado V</b>	<b>0 (0%)</b>



**Grafico 7: Clavien-Dindo dei pazienti sottoposti ad intervento (35)**

## 8. Esame istologico definitivo

L'esame istologico definitivo post-cistectomia radicale deponeva per carcinoma uroteliale in 35/35 casi (100%). Di questi è stata riscontrata differenziazione squamocellulare in 3 casi (8,6%), sarcomatoide in 1 caso (2,9%), nested type in 1 caso (2,9%), microcistica in 1 caso (2,9%) e micropapillare in 1 caso (2,9%).

È stata seguita la stadiazione secondo classificazione TNM 2017 (8° edizione UICC – Unione Internazionale Contre le Cancer).

I risultati dell'esame istologico definitivo sono riassunti in **Tabella 12**.

**Tabella 12:** risultati dell'esame istologico definitivo

<b>Totale</b>	<b>35</b>
<b>Stadio T</b>	<b>N° casi</b>
T0	6 (17,1%)
T1	13 (37,1%)
T2	4 (11,4%)

T3	10 (28,6%)
T4	2 (5,7%)
<b>Stadio N</b>	<b>N° casi</b>
N0	22 (62,9%)
N1	4 (11,4%)
N2	7 (20%)
N3	2 (5,7%)

### 9. Outcome Oncologico (Tabella 13).

**Tabella 13:** outcome oncologico

<b>Follow up medio (mesi)</b>	<b>24,9 (3-53)</b>
<b>Recidiva neoplastica</b>	<b>7 (23,3%)</b>
Uretrale	2 (6,7%)
A distanza	5 (16,7%)
Alta via escrettrice	0 (0%)
Locale	0 (0%)
<b>Mortalità cancro-specifica</b>	<b>2 (6,7%)</b>
<b>Mortalità per altra causa</b>	<b>1 (3,3%)</b>

Il periodo medio di follow up è stato di 24,9 mesi (3-53). 5 pazienti sono stati persi durante follow-up, poiché irreperibili alle interviste di controllo.

In 7 pazienti (23,3%) si è assistito a recidiva neoplastica post-intervento: 2 (6,7%) con recidiva a livello dell'uretra e 5 (16,7%) con recidiva a distanza. Di questi 5 pazienti (16,7%), 2 (6,7%) hanno avuto metastasi polmonari altri 2 (6,7%) metastasi ossee e 1 (3,3%) metastasi linfonodali ed epatiche.

Il tasso di mortalità per causa specifica è stato del 6,7 % (2 pazienti).

## 10. Outcomes funzionali

Al momento dello studio (marzo 2020) sono state eseguite interviste telefoniche e ambulatoriali per valutare la qualità della vita ed i risultati funzionali postoperatori. Di tutti i pazienti, 3 erano deceduti e 5 non si sono resi disponibili al colloquio. Pertanto il numero totale dei pazienti sottoposti a colloquio per i risultati funzionali è di 27.

In particolare sono stati indagati: la continenza urinaria, la presenza di muco nel neoserbatoio, la necessità di eseguire cateterismi intermittenti, la funzione erettile post-operatoria, la qualità della vita.

### 10.1 Continenza urinaria

Dei 27 pazienti totali, 4 (14,8%) presentano completa continenza urinaria, senza necessità di uso di pads sia diurni sia notturni, 17 (62,9%) utilizzano 1 pad di sicurezza. Tutti i pazienti che indossano 1 pad di sicurezza di giorno e durante la notte, riferiscono di utilizzarlo solo a scopo preventivo e psicologico, incorrendo in rari episodi di lievissime perdite urinarie.

Quattro pazienti (14,8%) usano 1-2 pads/24 ore, dei quali 3 (11,1%) solo durante la notte, momento nel quale è più probabile avere episodi di incontinenza urinaria a causa della perdita del controllo volontario della continenza durante il sonno. 2 pazienti (7,4%) utilizzano più di 4 pads/24 ore, sia durante il giorno, sia durante la notte (**Tabella 14**).

**Tabella 14:** continenza urinaria 24 ore

<b>Totale casi</b>	<b>27</b>
<b>0 pad/die</b>	<b>4 (14,8%)</b>
<b>1 pad/die di sicurezza (diurno e/o notturno)</b>	<b>17 (62,9%)</b>
<b>1-2 pad/die</b>	<b>4 (14,8%)</b>
Solo diurno	0 (0%)
Solo notturno	3 (11,1%)
Diurno e notturno	1 (3,7%)

<b>3-4 pad/die</b>	<b>0 (0%)</b>
<b>&gt;4 pad/die (diurno e notturno)</b>	<b>2 (7,4%)</b>

## 10.2 Muco enterico dalla neovescica

Una delle tipiche implicazioni legate al neoserbatoio ileale è la produzione di muco da parte della mucosa intestinale del neoserbatoio stesso. Tale produzione può provocare difficoltà allo svuotamento vescicale soprattutto nel primo periodo post-operatorio, provocando in alcuni casi ritenzione urinaria ed insufficienza renale.

Nel totale dei 27 casi analizzati, 8 pazienti (29,6%) riferiscono di non manifestare produzione di muco al momento del follow up. Dei restanti 19 pazienti (70,4%), 12 (44,4%) manifestano produzione di muco circa 1 volta a settimana e 7 (25,9%) più di una volta a settimana. Di questi ultimi, 4 (14,8%) hanno subito un nuovo ricovero durante il periodo post-operatorio precoce per insufficienza renale secondaria a ritenzione urinaria da muco (**Tabella 15**).

**Tabella 15:** Muco urinario nei pazienti in studio

<b>Presenza di muco urinario</b>	<b>Numero casi (tot 27 pazienti)</b>
Assenza	8 (29,6%)
1 volta/settimana	12 (44,4%)
>1 volta/settimane	7 (25,9%)
Con ostruzione	3 (11,1%)
Senza ostruzione	4 (14,8%)

## 10.3 Funzione erettile

Per lo studio della funzione erettile post-operatoria è stato utilizzato il questionario validato IIEF-5 (International Index of Erectile Function-5).

Al momento del follow up, 2 pazienti (7,4%) riferiscono assenza di deficit erettile (punteggio 22-25), 5 pazienti (18,5%) deficit lieve-moderato (punteggio 12-16), 3 pazienti (11,1%) deficit moderato (punteggio 8-11). 16 pazienti (59,2%) riferiscono perdita della funzione erettiva e si dichiarano non interessati ad un'eventuale terapia farmacologica.

#### 10.4 Caratteristiche dello svuotamento

Dalle analisi del residuo post minzionale (RPM) di 19 pazienti presi in analisi, 3 (15,8%) hanno presentato un RPM > di 100ml, 11 pazienti hanno mostrato uno svuotamento completo della vescica, mentre 4 pazienti un RPM tra 10 e 100 ml.

Studiando la capacità di svuotamento della neovescica, abbiamo escluso il paziente con epicistostomia su neovescica ortotopica. Dei rimanenti 27 pazienti, solamente 4 (14,8%) necessitano di cateterismo. Di questi uno presenta catetere a dimora, 2 eseguono la cateterizzazione da 1 a 2 volte al giorno, mentre un altro paziente la esegue dalle 3 alle 4 volte al giorno.

#### 11. Questionari sulla qualità della vita

Per lo studio della qualità della vita i pazienti sono stati sottoposti al questionario validato Rand 36. Del totale dei 27 pazienti, nessun caso ha avuto un punteggio Rand 36 inferiore a 70, 1 paziente (3,7%) ha avuto un punteggio fra 70 e 80, 3 pazienti (11,1%) fra 81 e 90, 23 pazienti (85,2%) hanno avuto un punteggio fra 90 e 100. (**Tabella 16.**)

**Tabella 16:** Risultati Rand-36

<b>Totale pazienti</b>	<b>27</b>
<b>Risultato Rand 36 (media)</b>	<b>94,07 (70,4 – 97,2)</b>
Rand <70	0 (0%)
Rand 70-80	1 (3,7%)
Rand 81-90	3 (11,1%)
Rand 91-100	23 (85,2%)

L'unico paziente con punteggio inferiore a 80 è stato sottoposto a chemioterapia di salvataggio per presenza di metastasi epatiche da carcinoma uroteliale. Pertanto tale valore è da riferire agli effetti collaterali della terapia sistemica.

## DISCUSSIONE DEI RISULTATI

Il nostro studio si concentra sulle complicanze a breve termine, sui risultati funzionali, sugli esiti oncologici e sulla qualità di vita dei pazienti portatori di neovescica ileale ortotopica operati secondo tecnica Studer modificata. La neovescica ileale ortotopica è un tipo di derivazione urinaria i cui risultati riportati in letteratura sono ancora scarsi e meritevoli di ulteriori approfondimenti.

Dalla nostra analisi è emerso che, su 35 pazienti, le complicanze precoci si sono riscontrate in 13 pazienti così come quelle tardive (37,1%).

Il confronto tra il nostro studio ed i dati presenti in letteratura ha evidenziato risultati simili, ma anche alcune differenze.

Le discrepanze con gli altri studi sono probabilmente ascrivibili a differenze metodologiche in quanto sono stati presi in considerazione un diverso numero di giorni e di pazienti come anche diverse complicanze.

Prendendo in considerazione lo studio condotto da Wyczółkowski et al., che ha coinvolto 61 pazienti sottoposti ad intervento di cistectomia e ricostruzione di neovescica ortotopica secondo Studer le complicanze precoci e tardive emerse sono state rispettivamente il 13,1% e il 14%.<sup>51</sup> Per quanto riguarda le complicanze perioperatorie, come nel nostro caso, non ci sono stati decessi; 2 ferite sono andate incontro ad infezione. Per le complicanze precoci, tale studio ha riportato un soggetto con enterocolite, trattato in maniera conservativa; cinque soggetti sono stati costretti a mantenere il drenaggio per un tempo maggiore del previsto e un catetere a dimora a causa della perdita di urina dall'anastomosi; un altro paziente ha sviluppato linforrea; un altro ancora pielonefrite; dieci pazienti hanno presentato diarrea trattata con colestiramina somministrata oralmente. Quest'ultima può essere dovuta sia ad uno sbilanciamento della flora batterica intestinale in seguito a terapia antibiotica sia ad un diminuito riassorbimento della bile. Come dimostrato da Thorstenson et al. L'utilizzo dell'ileo distale per la costruzione di una neovescica può causare disturbi intestinali in  $\frac{1}{4}$  dei pazienti sottoposti a cistectomia.<sup>52</sup> Nessuna di queste complicanze, si è sviluppata nei nostri pazienti tra i 30 e i 90 giorni seguenti l'intervento. Nello stesso studio, le complicanze tardive hanno riguardato 5 pazienti maschi che hanno riportato una stenosi dell'anastomosi uretrale che ha richiesto un'incisione endoscopica transuretrale con resezione delle cicatrici fibrotiche. Un paziente maschio ha presentato urosepsi dovuta ad idronefrosi bilaterale dopo 3 mesi dalla dimissione dall'ospedale. Un altro paziente ha sviluppato calcoli nella neovescica, mentre un altro ancora ha presentato pionefrosi. Dei nostri pazienti, 4 hanno sviluppato una ritenzione urinaria e 3 hanno sviluppato idronefrosi,

mentre nessuno dei nostri assistiti ha sviluppato calcoli o pionefrosi. Nel medesimo studio 4 pazienti sono andati incontro a reintervento a causa di una intensa emorragia, una deiscenza della ferita ed un ascesso intraddominale. Un altro paziente ha necessitato di un ureterocutaneostomia a causa di ileo paralitico dovuto ad una perdita urinaria intraperitoneale.

Anche un altro studio, condotto nel 2006 da Studer et al.<sup>53</sup>, che prendeva in considerazione un campione ben più ampio pari a 482 pazienti, ha riportato percentuali di complicanze a breve e lungo termine sostanzialmente differenti rispetto a quelle riportate nel presente studio in quanto, rispettivamente, del 32,7% e 23,8%. Le complicanze a breve termine hanno riguardato 97 pazienti di cui le letali sono state setticemia (3 pazienti), ictus cerebrale (2 pazienti), infarto del miocardio (2 pazienti) ed embolia polmonare (1 paziente). Le più frequenti complicanze legate alla cistectomia sono qui linfocele, che ha coinvolto 21 pazienti (4,4%), fistole enteroenterali, enteropouch o eterocutanee (7 pazienti). L'embolia polmonare e la fistola sono complicanze riscontrate anche nel nostro studio. Le complicanze frequenti legate alla derivazione sono risultate essere le pielonefriti (28 pazienti), la perdita urinaria dell'anastomosi ileouretrale (10 pazienti), l'acidosi metabolica (9 pazienti) e la sepsi (7 pazienti). L'acidosi metabolica è una complicanza che è stata riscontrata in 2 dei nostri pazienti.

In un altro studio condotto da Yoneda, T. et al. Su pazienti operati con tecnica Studer modificato secondo metodo Roth et al.<sup>54</sup>, le complicanze sono state le pielonefriti in 10 pazienti (27%) e ileo in 3 (8,1%). Altre complicanze a lungo termine sono state le sole pielonefriti in 3 pazienti. Si è visto come tale complicanza non sia comparsa nei nostri casi.

In letteratura è riportato inoltre che un contatto prolungato delle urine con la neovescica potrebbe portare ad acidosi metabolica o sbilancio elettrolitico. Solo due pazienti hanno sviluppato acidosi metabolica nel nostro studio, sebbene Hautmann et al. abbiano riportato che un 48% dei pazienti con neovescica richiedano un trattamento alcalinizzante per l'acidosi. Poiché sono state riportate complicanze severe con l'avanzare del tempo, ci proponiamo di continuare a monitorare i pazienti a lungo termine.<sup>55</sup>

Per quanto riguarda le tempistiche della cistectomia associata a ricostruzione secondo tecnica di Studer e per il ricovero postoperatorio, il nostro studio ha riscontrato dati sovrapponibili a quelli descritti in letteratura. Il tempo operatorio registrato nel nostro centro è stato di 355 minuti (range 290'-455') molto simile al tempo operatorio descritto da Wyczółkowski et al., che è risultato essere di  $359,8 \pm 83,9$  minuti. Lo stesso vale per il tempo di ricovero postintervento, 11,25 giorni (range 7-35) nel nostro studio e 12,9 giorni  $\pm 2,1$  nell'altro.

Il confronto con un ulteriore studio ha comprovato i dati raccolti circa il tempo operatorio. Infatti, secondo i risultati di un'analisi di Kyung Seop Lee et al., la media dell'intervento con

ricostruzione secondo Studer risulta essere di 354 minuti, mentre diminuisce, seppur di poco, il tempo di degenza postoperatorio (8,3 giorni in media).<sup>56</sup>

In studi più recenti sono apparsi tempi più lunghi 552 minuti  $\pm 111,6$  e un quantitativo di trasfusioni intraoperatorie maggiore rispetto al nostro studio 1314.3  $\pm 987.1$  per 40 pazienti (95%).<sup>57</sup> Ciò è probabilmente dovuto alla tecnica chirurgica e all'esperienza dell'operatore.

Per quanto riguarda le trasfusioni richieste per anemia, nel nostro studio sono risultate essere di 0,54 contro le 2,4 di media dello studio di Wyczółkowski et al.

Per quanto concerne il confronto riguardo gli outcomes funzionali, nello studio di Studer et al. Analizzando la continenza, si è visto come quella diurna riguardi il 92% dei pazienti, mentre la notturna sia più bassa (72%). La continenza è migliore nei pazienti in cui è stata praticata tecnica nerve sparing. Nel nostro studio siamo andati a valutare la continenza attraverso l'utilizzo di protezioni; dei 27 pazienti totali, 4 (14,81%) presentano completa continenza urinaria, senza necessità di uso di pads sia diurni che notturni, 17 (62,96%) utilizzano 1 pad di sicurezza a scopo preventivo e psicologico, mentre 4 (14,81%) usano 2 pads nelle 24 ore, dei quali 3 (11,11%) solo durante la notte, solo 2 pazienti (7,40%) utilizzano più di 4 pads nelle 24 ore, sia durante il giorno che durante la notte. Stabilendo come incontinenti chi utilizza più di un pad al giorno, 6 (22,22%) pazienti risultano incontinenti.

Contrariamente alla continenza diurna, quella notturna è compromessa da un abbassamento del tono sfinteriale.<sup>58</sup> Confermando ciò che viene descritto in letteratura, dal nostro studio è emerso che c'è una minor incontinenza diurna (3 pazienti, 11,11%) piuttosto che notturna (5 pazienti, 18,51%) e che i livelli di continenza dei nostri pazienti sono paragonabili a quelli dello studio Studer et al. (92% continenza diurna, 79% continenza notturna). Da un'altra analisi è emerso che la continenza diurna possa raggiungere circa il 90% dei soggetti.<sup>59</sup> Nella nostra casistica, quindi, la continenza diurna è risultata essere del 88,89%, mentre quella notturna del 81,49%.

In un altro studio si è visto come in 12 pazienti, 2 (16,6%) presentino incontinenza diurna severa ( $> 3$  pads al giorno) e 1 (8,3%) lieve (1-2 pad al giorno).<sup>60</sup> Cinque pazienti, invece, hanno mostrato una buona continenza notturna (58,3%) e una discreta continenza notturna (41,6%, il paziente si sveglia una volta per notte).<sup>61</sup>

La continenza potrebbe però essere stata valutata in maniera differente e dipende dalla conservazione dell'uretra, dall'età dei pazienti e dal precedente stato di continenza; comunque confrontando i dati non sono state riscontrate sostanziali differenze.

Per quanto riguarda l'utilizzo di cateteri, nello studio di Studer et al., su 482 pazienti, 14 (2,9%) hanno praticato autocateterizzazioni, a differenza del nostro dove se ne sono avvalsi 4 pazienti su 27 (14,81%).

Per quanto riguarda il residuo post minzionale, è emerso dallo studio di Studer et al. Che 106 pazienti (22%) hanno riscontrato problemi nello svuotamento con RPM > di 100ml, mentre i nostri dati riportano solo 3 pazienti con residuo sopra 100ml.

Un ulteriore confronto è stato fatto con un altro studio che ha visto un RPM medio di 146,8 in 13 pazienti contro 66,21 nei nostri 19.<sup>62</sup>

Per quanto riguarda la perdita di muco, su 27 pazienti totali, 19 (70,37%) presentano una produzione di muco al follow-up. Di questi, 12 hanno manifestazioni una volta a settimana e 7 più di una volta a settimana. Nello studio svolto tra il 2002 e il 2009 da Hamed Ahmadi, la perdita di muco ha riguardato il 62,5% dei pazienti.

Confrontando i nostri dati relativi alla funzionalità sessuale dei pazienti sottoposti a cistectomia e ricostruzione secondo Studer, con quelli di Liedberg et al.<sup>63</sup>, si è visto come in questo studio la funzionalità erettile riguardi 9 pazienti (23%) sui 34 sottoposti al questionario e sia leggermente migliore rispetto ai nostri pazienti, dove è emerso che la funzionalità sessuale sia stata recuperata in 5 (18,51%) dei 27 pazienti.

Studer et al. Hanno dimostrato come 99 (22,4%) su 442 maschi siano stati capaci di raggiungere l'erezione senza farmaci, mentre 68 (15,4%) siano riusciti attraverso trattamento farmacologico. La differenza probabilmente sta nell'utilizzo di tecnica nerve sparing.

La differenza è dovuta al tipo di questionario utilizzato (IIEF e IIEF-5), le modalità di valutazione del deficit ed il punteggio utilizzato come cut-off per la definizione di funzionalità erettile completa, in aggiunta all'utilizzo di tecnica nerve sparing. In aggiunta i nostri pazienti non sono stati sottoposti a questionario prima dell'intervento rendendo quindi difficile una valutazione completa della perdita della funzionalità sessuale.

Nel nostro studio si è visto come nel 23,33% (7 pazienti) ci sia stata una recidiva; 5 (16,66%) a distanza, mentre 2 (6,66%) nel contesto uroteliale. Nell'analisi di Studer la recidiva è comparsa in 25 pazienti (5%), mentre il tratto superiore è stato coinvolto in 15 pazienti (3%).

Un grandissimo numero di studi è stato fatto per cercare di misurare l'impatto della cistectomia e della ricostruzione della derivazione sulla qualità di vita dei pazienti e di cercare di compararle con i vari tipi di derivazione urinaria. Questi studi sono stati limitati dalle differenze tra i pazienti, dai diversi tipi di attività che questi eseguono e dalla difficoltà di trovare un adeguato questionario. È difficile quindi paragonare i risultati del nostro studio con altri, dal punto di

vista della qualità di vita. Possiamo dire che i nostri pazienti hanno raggiunto buoni risultati riguardo il benessere fisico, sociale, funzionale e per la convivenza con le sequele dell'intervento chirurgico.

**Tabella 17:** Confronto tra Complicanze Clinica Urologica Ancona e complicanze emerse dalla letteratura nei principali studi analizzati.

Complicanze	Clinica Urologica Ancona	Studio Studer <sup>53</sup>	Studio Wyczółkowski <sup>51</sup>	Studio Yoneda T. <sup>54</sup>
Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare	5,7%	7,5%	-	-
Ileo paralitico trattato chirurgicamente	-	3,31%	1,63%	-
Infezione della ferita	-	-	3,3%	4%
Deiscenza ferita trattata al letto del paziente	8,57%	-	-	-
Deiscenza ferita trattata con reintervento	3,33%	1,9%	1,6%	-
Laparocoele	8,6%	4,6%	-	-
Linfocele	8,6%	10,16%	-	-
IRA con dialisi temporanea	3,3%	-	-	-
Pielonefrite	8,6%	9,8%	1,6%	27%
Ritenzione urinaria cronica	11,4%	5,8%	11,4%	-
Stenosi anastomosi neovescico-ureterale	2,9%	2,5%	-	2,7%
Stenosi anastomosi neovescico-uretrale	-	3,7%	8,8%	2,7%
Calcoli neovescica	-	-	1,75%	-
Acidosi metabolica	5,7%	6,2%	-	-
Perdita di urina dall'anastomosi neovescicouretrale	-	2,9%	8,2%	-
Urosepsi	-	3,5%	1,8%	-

# CONCLUSIONI

La cistectomia radicale con confezionamento di neovescica ortotopica secondo Studer è un intervento chirurgico complesso e ricco di rischi e complicanze, sia legate all'intervento sia legate al periodo post-operatorio. Questo impone una attenta selezione del paziente candidato a tale intervento ed un preciso counseling preoperatorio, esplicando al paziente nei dettagli le possibili implicazioni e verificandone la motivazione.

Il nostro studio ha registrato un'incidenza di complicanze sovrapponibili o migliori a quelle riscontrate in letteratura.

I nostri risultati funzionali mostrano che i pazienti hanno raggiunto un adeguato livello di continenza diurna e notturna rispetto agli altri studi; la continenza diurna è risultata essere del 88,89%, mentre quella notturna del 81,49%. Inoltre abbiamo un numero relativamente basso di pazienti che fanno uso del cateterismo intermittente (11%).

Risultati sovrapponibili si sono ottenuti dal punto di vista della funzionalità sessuale e per ora dell'acidosi metabolica.

Lo svuotamento vescicale, benché non sia stato possibile analizzarlo in tutti i pazienti, è apparso soddisfacente e migliore rispetto ad altri studi, dimostrando una buona funzionalità delle neovesciche.

Attraverso il questionario Rand-36 abbiamo riscontrato punteggi sulla qualità di vita dei pazienti che dimostrano come questi abbiano raggiunto un benessere fisico e funzionale riuscendo a convivere con le sequele dell'intervento chirurgico.

# BIBLIOGRAFIA

- 1) (Vieweg J, Gschwend JE, Herr H, Fair WR: The impact of primary stage on survival inpatients with lymph node positive bladder cancer. *J Urol*, 161: 72, 1999)
- 2) AURO.it Associazione Urologi Italiani 6° AUROLINE Linee guida per il CARCINOMAVESCICALE:2. il tumore infiltrante, localmente avanzato e disseminato 2002
- 3) Poulsen AL, Horn T, Steven K: Radical cystectomy: extending the limits of pelvic lymph node dissection improves survival for patients with bladder cancer confined to the bladder wall. *J Urol*, 1998;160: 2015-2020103.
- 4) Leissner J, Hohenfellner R, Thuroff JW, Wolf HK: Lymphadenectomy in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder, significance for staging and prognosis. *BJU Int*, 2000; 85: 817-823104.
- 5) Lerner S: Lymphadenectomy for bladder cancer. *Atlas of the Urol Clin North Am*, 1995;3: 51-61
- 6) Freiha FS: Open bladder surgery, in Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Vaughan ED Jr (eds): *Cambell's Urology* 6th ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, p. 2750
- 7) Smith & Tanagho's, *General urology*, 2013
- 8) *Campbell-Walsh Urology* 12th Edition. In: *Campbell-Walsh Urology*. ; 2020.
- 9) Richie and Skinner, 1975 Richie JP, Skinner DG, Kaufman JJ. Radical cystectomy for carcinoma of the bladder: 16 years of experience. *J Urol*. 1975;113(2):186- 189. doi:10.1016/s0022-5347(17)59439-2
- 10) Rowland RG, Mitchell ME, Bihle R, Kahnoski RJ, Piser JE. Indiana continent urinary reservoir. *J Urol*. 1987; 137: 1136-9.
- 11) Eckman H, Jacobsson B, Kock NG, et al. The functional behavior of different types of intestinal bladder substitutes. *Contrib Soc Int Urol*. 1964;11:213–219.
- 12) Lilien e Camey, 1984 Lilien OM, Camey M. 25-year experience with replacement of the human bladder (Camey procedure). 1984. *J Urol*. 2002;167(2 Pt 2):1161- 1168.
- 13) Camey, 1990 Camey M. Detubularized U-shaped cystoplasty (Camey II). *Curr Surg Tech Urol*. 1990;3(1).
- 14) Le Duc A, Camey M, Teillac P. An original antireflux ureteroileal implantation technique: long-term followup.
- 15) Barre et al, 1996 Barre PH, Herve JM, Botto H, Camey M. Update on the Camey II procedure. *World J Urol*. 1996;14(1):27- 28. doi:10.1007/BF01836341
- 16) Hautmann RE. 15 Jahre Erfahrung mit der Ileumneoblase. Was haben wir gelernt? [15 years experience with the ileal neobladder. What have we learned?]. *Urologe A*. 2001;40(5):360- 367.

- 17) Kock NG, Nilson AE, Nilsson LO, et al. Urinary diversion via a continent ileal reservoir: clinical results in 12 patients. *J Urol.* 1982;128:469–475.
- 18) Skinner DG, Lieskovsky G, Boyd S. Continent urinary diversion. *J Urol.* 1989;141:1323–1327.
- 19) Ghoneim e al 1987 Ghoneim MA, Kock NG, Lycke G, et al. An appliance-free, sphincter-controlled bladder substitute: the urethral Kock pouch. *J Urol.* 1987;138(5):1150–1154.
- 20) Skinner DG, Boyd SD, Lieskovsky G, et al. Lower urinary tract reconstruction following cystectomy: experience and results in 126 patients using the Kock ileal reservoir with bilateral ureteroileal urethrostomy. *J Urol.* 1991;146(3):756–760.
- 21) Khafagy et al, 2006 Khafagy M, Shaheed FA, Moneim TA. Ileocaecal vs ileal neobladder after radical cystectomy in patients with bladder cancer: a comparative study. *BJU Int.* 2006;97(4):799- 804.
- 22) Studer UE, Ackermann D, Casanova GA, et al. Three years' experience with an ileal low pressure bladder substitute. *Br J Urol.* 1989;63(1):43–52.
- 23) Studer UE, Burckard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute—lessons to be learned. *J Urol.* 2006;176(1):161-166.
- 24) 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.
- 25) Ashworth A. Papillomatosis of the urethra. *Br J Urol.* 1956;28:3
- 26) Stein JP, Clark P, Miranda G, Cai J, Groshen S, Skinner DG. Urethral tumor recurrence following cystectomy and urinary diversion: clinical and pathological characteristics in 768 male patients. *J Urol.* 2005;173(4):1163- 1168.
- 27) Freeman et al, 1996 Freeman JA, Tarter TA, Esrig D, et al. Urethral recurrence in patients with orthotopic ileal neobladders. *J Urol.* 1996;156(5):1615- 1619
- 28) Lance RS, Grossman HB. Cystectomy in the elderly. *Semin Urol Oncol.* 2001;19(1):51- 55.
- 29) Clark et al, 2005; Borden LS Jr, Clark PE, Hall MC. Bladder cancer. *Curr Opin Oncol.* 2005;17(3):275- 280.
- 30) Sogni et al, 2008 Sogni F, Brausi M, Frea B, et al. Morbidity and quality of life in elderly patients receiving ileal conduit or orthotopic neobladder after radical cystectomy for invasive bladder cancer. *Urology.* 2008;71:919–923.
- 31) World Health Organization (WHO) Consensus Conference on Bladder Cancer, Hautmann RE, Abol-Enein H, et al. Urinary diversion. *Urology.* 2007;69(1 Suppl):17- 49.

- 32) Ahlering et al, 1988 Ahlering TE, Gholdoian G, Skarecky D, Weinberg AC, Wilson TG. Simplified technique with short and long-term followup of conversion of an ileal conduit to an Indiana pouch. *J Urol.* 2000;163(5):1428- 1431.
- 33) Gheiler et al, 1997 Gheiler EL, Wood DP Jr, Montie JE, Pontes JE. Orthotopic urinary diversion is a viable option in patients undergoing salvage cystoprostatectomy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy. *Urology.* 1997;50(4):580- 584.
- 34) Schuster et al, 2003 Schuster TG, Marcovich R, Sheffield J, Montie JE, Lee CT. Radical cystectomy for bladder cancer after definitive prostate cancer treatment. *Urology.* 2003;61(2):342- 347.
- 35) Jensen et al, 2006 Jensen JB, Lundbeck F, Jensen KM. Complications and neobladder function of the Hautmann orthotopic ileal neobladder. *BJU Int.* 2006;98(6):1289- 1294.
- 36) Grandberg CF, Boorjian SA, Crispen PL, et al. Functional and oncological outcomes after orthotopic neobladder reconstruction in women. *BJU Int.* 2008; 102:1551-1555.
- 37) Walsh e Schlegel, 1987... Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol.* 1987;138(6):1402- 1406.
- 38) Boyd et al, 1989 Boyd SD, Schiff WM, Skinner DG, Lieskovsky G, Kanellos AW, Klimaszewski AD. Prospective study of metabolic abnormalities in patient with continent Kock pouch urinary diversion. *Urology.* 1989;33(2):85- 88.
- 39) Silberman, 1958 SILBERMAN R. Ammonia intoxication following ureterosigmoidostomy in a patient with liver disease. *Lancet.* 1958;2(7053):937- 939.
- 40) Savarirayan e Dixey, 1969 Savarirayan F, Dixey GM. Syncope following ureterosigmoidostomy. *J Urol.* 1969;101(6):844- 845.
- 41) Harrison, 1958; HARRISON AR. Clinical and metabolic observations on osteomalacia following ureterosigmoidostomy. *Br J Urol.* 1958;30(4):455- 462.
- 42) Schipper e Decter, 1981 Schipper H, Decter A. Carcinoma of the colon arising at ureteral implant sites despite early external diversion: pathogenetic and clinical implications. *Cancer.*
- 43) Küss R, Bitker M, Camey M, Chatelain C, Lassau JP. Indications and early and late results of intestino-cystoplasty: a review of 185 cases. *J Urol.* 1970;103(1):53- 63.
- 44) Steers WD. Voiding dysfunction in the orthotopic neobladder *World J. Urol.* 2000 Oct;18(5):330-7
- 45) Nagele U, Kuczyk M, Anastasiadis AG, Sievert KD, Seibold J, Stenzl A. Radical cystectomy and orthotopic bladder replacement in females. *Eur Urol.* 2006 Aug;50(2):249-57
- 46) Stein et al, 2004 Stein JP, Skinner DG. Surgical atlas. Radical cystectomy. *BJU Int.* 2004; 94: 197-221

- 47) Mitropoulos D, Artibani W, Biyani CS, Bjerggaard Jensen J, Rouprêt M, Truss M. Validation of the Clavien-Dindo Grading System in Urology by the European Association of Urology Guidelines Ad Hoc Panel. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):608- 613
- 48) Lee YS, Jung HB, Choi DK, Cho ST, Kim KK, Lee YG. Functional Assessment of the Hautmann Ileal Neobladder with Chimney Modification Using Uroflowmetry and a Questionnaire. *Biomed Res Int*. 2016;2016:8209589.
- 49) Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822- 830. doi:10.1016/s0090-4295(97)00238-0
- 50) Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol*. 1998;51(11):1025- 1036. doi:10.1016/s0895-4356(98)00094-8
- 51) Wyczółkowski M, Juszczak K, Rzepecki M, Drewniak T, Klima W. Studer orthotopic ileal bladder substitute construction - surgical technique and complication management: one-center and 12-year experience. *Adv Med Sci*. 2010;55(2):146- 152.
- 52) Thorstenson A, Jacobsson H, Onelöv E, Holst JJ , Hellström PM, Kinn AC. Gastrointestinal function and metabolic control after construction of an orthotopic ileal neobladder in bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol*. 2007;41(1):14-9.
- 53) Studer UE, Burkhard FC, Schumacher M, et al. Twenty years experience with an ileal orthotopic low pressure bladder substitute--lessons to be learned. *J Urol*. 2006;176(1):161-166
- 54) Yoneda T, Igawa M, Shiina H, Shigeno K, Urakami S. Postoperative morbidity, functional results and quality of life of patients following orthotopic neobladder reconstruction. *Int J Urol*. 2003;10(3):119- 125.
- 55) Lee KS, Montie JE, Dunn RL, Lee CT. Hautmann and Studer orthotopic neobladders: a contemporary experience. *J Urol*. 2003;169(6):2188- 2191. doi:10.1097/01.ju.0000063941.31687.26
- 56) Atmaca AF, Canda AE, Gok B, Akbulut Z, Altinova S, Balbay MD. Open versus robotic radical cystectomy with intracorporeal Studer diversion. *JSLS*. 2015;19(1):e2014.00193.
- 57) Hautmann RE, Petriconi RD, Gotteried HW, Kleinschmidt K, Mattes R, Paiss T. The ilealneobladder. Complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. *J. Urol*. 1999; 161:422–8.
- 58) Kessler TM, Burkhard FC, Perimenis P, et al. Attempted nerve sparing surgery and age have a significant effect on urinary continence and erectile function after radical cystoprostatectomy and ileal orthotopic bladder substitution. *J Urol* 2004; 172:1323-7.
- 59) Hautmann RE, Volkmer BG, Schumacher MC, Gschwend JE, Studer UE. Long-term results of standard procedures in urology: the ileal neobladder. *World J Urol* 2006;24:305-14

- 60) Lantz AG, Saltel ME, Cagiannos I. Renal and functional outcomes following cystectomy and neobladder reconstruction. *Can Urol Assoc J.* 2010;4:328 –331
- 61) Kulkarni JN, Pramesh CS, Rathi S, Pantvaidya GH. Long-term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy. *BJU Int.* 2003;91(6):485– 488
- 62) Nam JK, Kim TN, Park SW, Lee SD, Chung MK. The Studer orthotopic neobladder: long-term (more than 10 years) functional outcomes, urodynamic features, and complications. *Yonsei Med J.* 2013;54(3):690- 695
- 63) Liedberg F, Ahlgren G, Baseckas G, et al. Long-term functional outcomes after radical cystectomy with ileal bladder substitute: does the definition of continence matter?. *Scand J Urol.* 2017;51(1):44- 49

## RINGRAZIAMENTI

*“È come nelle grandi storie, padron Frodo. Quelle che contano davvero. Erano piene di oscurità e pericoli, e a volte non volevi sapere il finale. Perché come poteva esserci un finale allegro? Come poteva il mondo tornare com’era dopo che erano successe tante cose brutte? Ma alla fine è solo una cosa passeggera, quest’ombra. Anche l’oscurità deve passare. Arriverà un nuovo giorno. E quando il sole splenderà, sarà ancora più luminoso. Quelle erano le storie che ti restavano dentro, che significavano qualcosa, anche se eri troppo piccolo per capire il perché. Ma credo, padron Frodo, di capire, ora. Adesso so. Le persone di quelle storie avevano molte occasioni di tornare indietro e non l’hanno fatto. Andavano avanti, perché loro erano aggrappate a qualcosa. C’è del buono in questo mondo, padron Frodo. È giusto combattere per questo.”*

Samwise Gamgee dal film “Il signore degli anelli”

Ringrazio il Professore Andrea Benedetto Galosi per avermi dato l'opportunità di prendere parte a questo lavoro, per l'attenzione e la cura rivolte alla formazione degli studenti e soprattutto per l'entusiasmo che riesce a trasmettere.

Ringrazio tutti i medici strutturati ed i medici specializzandi della Clinica di Urologia in quanto ognuno ha in qualche modo dato il suo contributo alla realizzazione di questo lavoro. Un pensiero in particolare alla Dottoressa Giulia Sbröllini per tutto il tempo che ha dedicato ad aiutarmi, per la pazienza, la disponibilità e l'umanità.

Un sentito ringraziamento anche allo specializzando Edoardo Agostini per la realizzazione delle meravigliose tavole eseguite con estrema cura e a Rocco Francesco delle Fave per avermi aiutato alla raccolta dei dati indispensabili per il lavoro.

Questo lavoro sancisce la fine di un percorso intenso, faticoso ed estremamente formativo, non solo dal punto di vista accademico ma soprattutto sotto il profilo personale.

Ringrazio dunque le persone che hanno contribuito a renderlo realizzabile e quelle che mi hanno accompagnato in questo tragitto.