



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**LA NEFROURETERECTOMIA ROBOTICA PER I TUMORI
DELL'ALTA VIA ESCRETRICE:
RISULTATI E CONFRONTO CON LA TECNICA
A CIELO APERTO E LAPAROSCOPICA**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Alessandro VOLPE

Correlatrice:

Dott.ssa Carlotta PALUMBO

Candidato:

Francesco BONELLO

Matricola 20031662

Anno Accademico 2023/2024

1. INTRODUZIONE	5
1.1 Retroperitoneo	5
1.2 Anatomia del rene	6
1.2.1 Forma e dimensioni	7
1.2.2 Posizione e mezzi di fissità	7
1.2.3 Rapporti	8
1.2.4 Vascolarizzazione arteriosa	10
1.2.5 Vascolarizzazione venosa	10
1.2.6 Drenaggio linfatico	11
1.2.7 Innervazione	12
1.3 Anatomia dell'uretere	12
1.3.1 Vascolarizzazione arteriosa	14
1.3.2 Vascolarizzazione venosa	15
1.3.4 Drenaggio linfatico	15
1.3.5 Innervazione	15
1.4 Istologia	16
1.5 Tumore delle alte vie urinarie (UTUC)	16
1.5.1 Epidemiologia	16
1.5.2 Fattori di rischio	17
1.5.3 Classificazione istologica	20
1.5.4 Stadiazione	21
1.5.6 Grado	22
1.5.7 Clinica	23
1.5.8 Diagnosi	24
1.5.9 Fattori prognostici	28
1.5.10 Stratificazione del rischio e scelta del trattamento	28
1.5.11 Trattamento della neoplasia localizzata a basso rischio	29
1.5.12 Trattamento della neoplasia localizzata ad alto rischio	30
1.5.13 Trattamento della neoplasia metastatica	31
1.5.14 Follow up	32
1.6 Nefroureterectomia (NUT)	32

1.6.1 Preparazione all'intervento	33
1.6.2 Tempo endoscopico	33
1.6.3 Nefroureterectomia a cielo aperto	34
1.6.4 Pneumoperitoneo.....	34
1.6.5 Nefroureterectomia laparoscopica	35
1.6.6 Nefroureterectomia robotica.....	36
2. OBIETTIVO DELLO STUDIO.....	39
3. MATERIALI E METODI	40
3.1 Popolazione in studio	40
3.2 Procedura chirurgica	43
3.2.1 Tecnica a cielo aperto	43
3.2.2 Tecnica laparoscopica	44
3.2.3 Tecnica robotica.....	45
3.2.4 Follow up oncologico.....	49
3.3 Analisi statistica	49
4. RISULTATI.....	51
5. DISCUSSIONE.....	65
6. CONCLUSIONE	70
7. BIBLIOGRAFIA.....	71

1. INTRODUZIONE

L'apparato escretore o urinario è composto dai reni e dalle vie urinarie, una serie di strutture canalicolari che trasportano l'urina all'esterno. I reni sono considerati organi nobili, poiché svolgono la funzione di filtrazione e purificazione del sangue, mantenendo l'omeostasi corporea attraverso la regolazione dei livelli plasmatici di diversi ormoni (in particolare eritropoietina e renina), il bilancio elettrolitico e l'equilibrio acido-base.

Le vie urinarie sono costituite da una rete di condotti che hanno origine in corrispondenza delle papille renali con i calici minori e maggiori, che a loro volta si riuniscono in un unico lume a livello della pelvi o bacinetto renale, continuano nell'uretere che sbocca nella vescica e infine proseguono nell'uretra. Le vie urinarie possono essere suddivise in alte vie urinarie o vie urinarie superiori, costituite da calici, pelvi e uretere, e basse vie urinarie, comprendenti vescica e uretra.

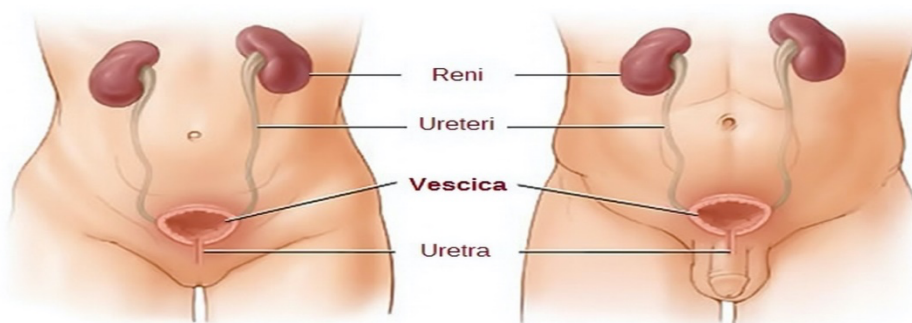


Figura 1. Apparato escretore maschile e femminile.

1.1 Retroperitoneo

Con il termine retroperitoneo si intende lo spazio virtuale situato dorsalmente al peritoneo parietale, che delimita la porzione posteriore della cavità addominale. I limiti dello spazio retroperitoneale sono rappresentati da:

- **Superiormente:** il diaframma, che comunica con il mediastino posteriore attraverso la presenza di strutture iatali (orifizi fisiologici).
- **Inferiormente:** la linea innominata, che chiude la pelvi inferiormente.
- **Anteriormente:** la faccia posteriore del peritoneo parietale.

- **Posteriormente:** le fasce muscolari del muscolo quadrato dei lombi, psoas e parete pelvica.
- **Lateralmente:** le linee ideali, tracciate dal margine inferiore della XII costa alla porzione mediale della cresta iliaca.

Il retroperitoneo si continua attraverso il forame otturatorio con la regione otturatoria e tramite l'anello femorale con il triangolo di Scarpa (delimitato dal margine inferiore del legamento inguinale, muscolo adduttore lungo e sartorio, e contenente il nervo femorale, i vasi sanguigni femorali e le stazioni linfonodali inguinali superficiali e profonde).

Questo spazio è di grande rilevanza in campo chirurgico poiché ospita organi importanti come i reni, i surreni, gli ureteri, il pancreas, il duodeno, il colon ascendente e discendente. Contiene anche vasi di grosso calibro come l'aorta addominale, il tripode celiaco, la vena cava inferiore, le arterie e le vene iliache, i vasi spermatici/ovarici, le stazioni linfonodali lombo-aortiche e iliache, e strutture nervose come il plesso celiaco e la porzione lombare del sistema nervoso simpatico. Tutti questi elementi sono avvolti e supportati da tessuto connettivo adiposo.

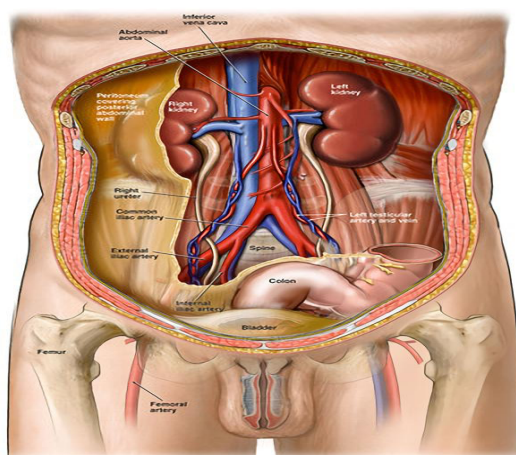


Figura 2. Anatomia del retroperitoneo.

1.2 Anatomia del rene

I reni sono organi parenchimatosi, pari e simmetrici, localizzati nella parte posterosuperiore della cavità addominale, in posizione retroperitoneale. Essi sono deputati alla regolazione del volume e del contenuto dei liquidi corporei attraverso la produzione continua di urina e possiedono inoltre varie attività endocrine, tra cui la produzione di

renina, 1,25-idrossicolecalciferolo, eritropoietina e prostaglandine. I reni e le vie urinarie, rappresentate da ureteri, vescica e uretra, costituiscono l'apparato escretore o urinario.

Il rene è avvolto da una capsula fibrosa di tessuto connettivale, nota come fascia propria del rene, che si estende su tutta la superficie esterna e termina a livello del seno renale, del quale avvolge le pareti interne fondendosi con la tonaca avventizia dei calici renali e dei vasi.

1.2.1 Forma e dimensioni

La forma richiama quella di un fagiolo appiattito in senso anteroposteriore, le sue dimensioni medie sono: lunghezza di 12 cm, larghezza di 6 cm e spessore di 3 cm. Nel soggetto adulto, il peso del rene varia tra i 150 e i 200 grammi (135 grammi nella donna). Generalmente, il rene sinistro è di dimensioni e peso maggiori rispetto al rene destro. I reni presentano una consistenza dura, colorazione rosso-bruno e superficie esterna liscia e regolare, con alcuni piccoli solchi in corrispondenza dell'ilo renale. Si riconoscono:

- Due facce: anteriore (convessa) e posteriore (piana)
- Due poli: superiore e inferiore
- Due margini: laterale (convesso) e mediale (concavo per la presenza del seno renale)

1.2.2 Posizione e mezzi di fissità

I reni occupano la parte posterosuperiore della cavità addominale, posizionandosi in fossa lombare ai lati della colonna vertebrale. Sono protetti superiormente dal diaframma e dalle coste, e posteriormente dal peritoneo che riveste la parete addominale. Questi organi sono quindi retroperitoneali.

Rispetto al rachide si estendono dal margine inferiore dell'XI vertebra toracica al margine superiore della III vertebra lombare, il rene destro a causa della presenza del fegato si localizza 1,5-2 cm più caudalmente rispetto al controlaterale.

L'ilo renale dà accesso a una cavità scavata nell'interno del rene chiamata seno renale, che accoglie:

- Vasi arteriosi (arteria renale e sue diramazioni)

- Vasi venosi (vena renale e sue diramazioni)
- Vasi linfatici
- L'inizio della via escrettrice (calici minori, maggiori e bacinetto renale)

Nella maggior parte della popolazione, la vena renale è posta anteriormente all'arteria renale, mentre la pelvi o bacinetto renale è posizionata dorsalmente rispetto ai vasi. Queste strutture sono avvolte da tessuto adiposo che colma il seno renale e continua con il grasso perirenale della capsula adiposa. Lo strato adiposo che avvolge il rene, più rappresentato in soggetti obesi e di sesso femminile, va a costituire la loggia renale, delimitata a sua volta da una fascia connettivale detta fascia renale o di Gerota.

La fascia renale è un residuo embrionale che, in corrispondenza del margine laterale del rene si sdoppia continuando anteriormente con la fascia controlaterale e passando davanti ai grandi vasi (aorta e cava), posteriormente si fonde con la muscolatura paravertebrale (muscoli quadrato dei lombi e psoas). In alto riveste il surrene per poi fissarsi al diaframma e chiudersi, mentre medialmente ed inferiormente risulta aperta (grosse infezioni del grasso perirenale possono estendersi verso il basso, fino a raggiungere la radice della coscia).

I reni sono parzialmente mobili, scendono in basso con l'inspirazione per effetto del diaframma e risalgono in espirazione. I principali mezzi di fissità sono rappresentati da:

- Peduncolo vascolare
- Loggia renale, che comprende grasso perirenale, fascia di Gerota e fascia posteriore di Zuckerkandl.
- Pressione addominale positiva, esercitata dal peritoneo parietale e dai numerosi rapporti contratti con altri visceri addominali.

1.2.3 Rapporti

I rapporti con altri organi o strutture sono numerosi e presentano delle differenze tra destra e sinistra:

- Faccia posteriore: prende contatto in alto col diaframma e in basso con la muscolatura posteriore dell'addome (muscolo psoas, quadrato dei lombi), lateralmente invece ha rapporti con la muscolatura larga dell'addome (costituita da 3 muscoli, che dal più superficiale al più profondo sono obliquo esterno, obliquo

interno e trasverso), con i vasi della parete posteriore (arterie e vene intercostali e lombari) oltre che con importanti strutture nervose come il ramo anteriore del XII nervo intercostale e i nervi ileoipogastrico e ileoinguinale, originati dal plesso lombare.

- Faccia anteriore: è in contatto a livello del polo superiore con la ghiandola surrenalica, con interposizione di un piano adiposo che la rende facilmente scollabile durante l'atto chirurgico. Medialmente il rene destro aderisce alla flessura colica destra e alla C duodenale. A sinistra, contrae rapporti con la flessura colica sinistra, lo stomaco, la milza, e la coda del pancreas a livello dell'ilo renale.
- Porzione superiore, è protetta dalla gabbia toracica e presenta rapporti indiretti con le coste (XI e XII per il sinistro, XII per il destro).

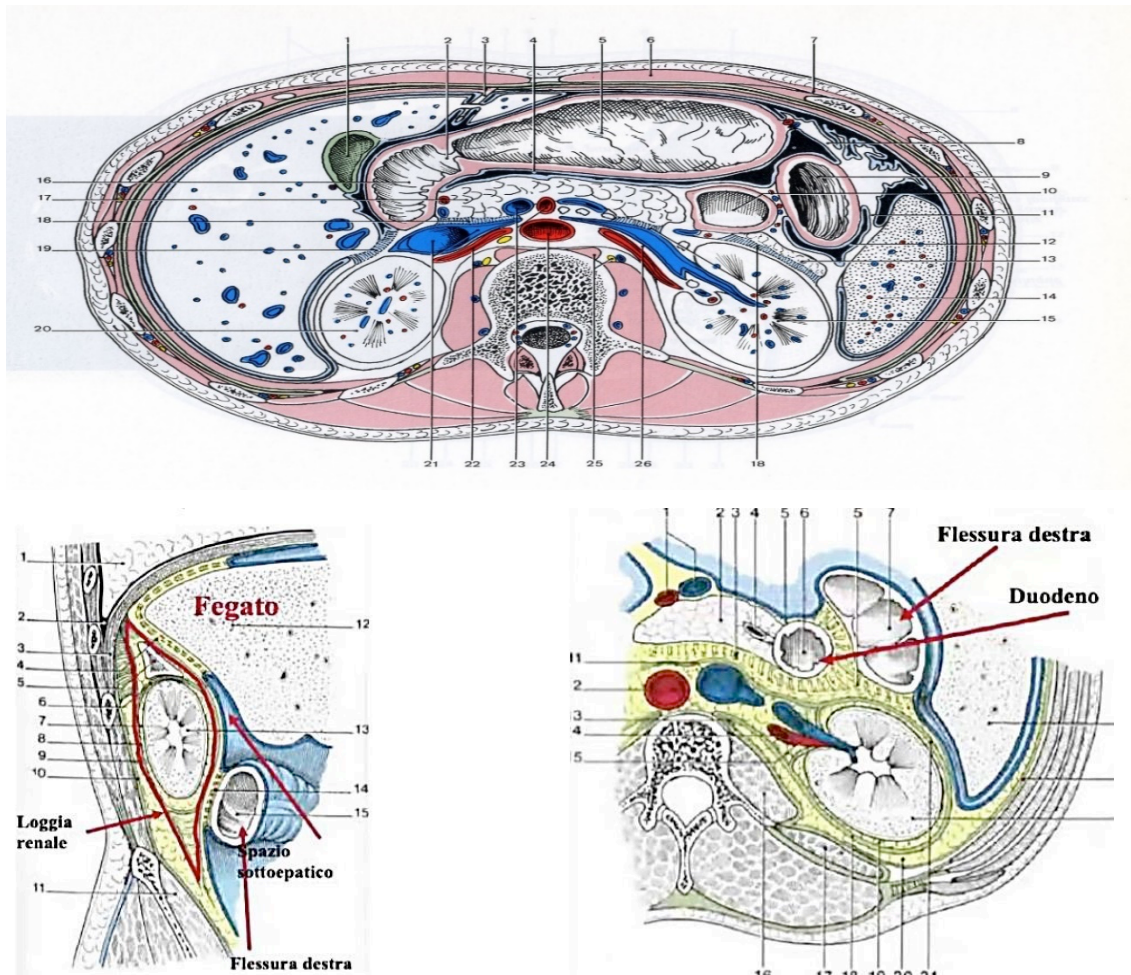


Figura 3. Rapporti del rene.

1.2.4 Vascolarizzazione arteriosa

Il rene per garantire un corretto funzionamento necessita di circa il 20% della gittata cardiaca. Questa è fornita dall'arteria renale che origina dal tratto discendente della aorta a livello addominale ed è generalmente singola. Raggiunto l'ilo solitamente si divide in cinque arterie segmentarie dirette ad altrettanti segmenti renali o vascolari.

Le arterie segmentarie, una volta penetrate nel rene, si suddividono nelle arterie interlobari, che si insinuano all'interno delle piramidi renali. Da qui, originano le arterie arcuate, che proseguono alla base delle piramidi, seguite dalle arterie rette vere, dirette verso la midollare, e dalle arterie interlobulari che si diramano verso la corticale.

Da queste ultime si dipartono infine le arteriole afferenti del glomerulo, che si ramificano nella rete mirabile arteriosa (glomerulo renale) per poi riunirsi a formare le arteriole efferenti, a questo livello originano le arterie rette spurie che, come le arterie rette vere, si dirigono verso la midollare.

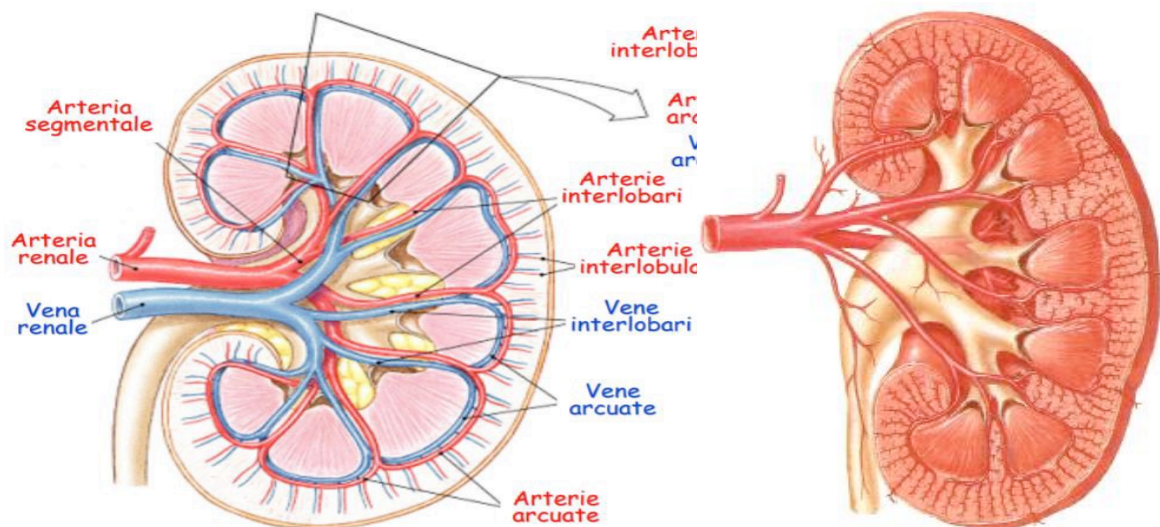


Figura 4 e 5. Vascolarizzazione arteriosa del rene.

1.2.5 Vascolarizzazione venosa

Il sangue refluo dalla corticale viene raccolto dalle vene stellate, corticali profonde e interlobulari che confluiscono a formare le vene arcuate. A livello midollare invece è raccolto dalle vene rette. Le vene arcuate e le vene rette si uniscono quindi a formare le vene interlobari, che andranno a costituire, a livello dell'ilo, una sola vena renale con sbocco a livello della vena cava inferiore.

1.2.7 Innervazione

I nervi si dispongono a formare il plesso renale che è dipendenza del plesso celiaco e dei nervi splanchnici, di pertinenza del sistema nervoso autonomo simpatico. Le fibre decorrono insieme all'arteria renale, raggiungendo il glomerulo e le diramazioni dei vasi renali.

L'innervazione autonoma parasimpatica è invece fornita dalle fibre del tronco vagale posteriore.

1.3 Anatomia dell'uretere

Gli ureteri sono organi tubulari muscolo-membranosi, pari e simmetrici che si estendono dalla giunzione pieloureterale della pelvi alla vescica urinaria, dove, attraverso il meato ureterale, convogliano l'urina prodotta dai reni. Hanno una lunghezza media di 25-30 cm, l'uretere destro generalmente più corto di un paio di centimetri a causa del posizionamento non lineare dei reni.

Localizzati in posizione retroperitoneale seguono un percorso tortuoso: presentano una leggera curvatura convessa anteriormente che a livello dell'incrocio con i vasi iliaci, si inverte, diventando concava e formando la flessura marginale dell'uretere. A destra scavalca i vasi iliaci esterni mentre a sinistra gli iliaci comuni. L'uretere può essere suddiviso in porzione addominale, pelvica e vescicale:

- L'uretere addominale decorre adeso al muscolo psoas e avvolto da tessuto connettivo sottoperitoneale, lungo il suo decorso incrocia il nervo genitofemorale, femorocutaneo e i vasi genitali (ovarici nella donna e testicolari nel maschio). Anteriormente, l'uretere destro ha rapporti indiretti con il tratto discendente del duodeno, l'ileo terminale, il cieco, il colon ascendente ed i rispettivi mesenterici, medialmente con la vena cava inferiore e incrocia l'arteria ileocolica, l'arteria mesenterica superiore e l'arteria colica destra. A sinistra, invece, contrae rapporti con il colon discendente e sigma, medialmente decorre prossimo all'aorta addominale, incrociando i vasi colici e l'arteria mesenterica inferiore. A causa della scarsa resistenza tissutale e della pressione positiva intraddominale il lume dell'uretere non risulta perfettamente tondo, ma appare schiacciato sul piano trasverso.
- L'uretere pelvico contrae rapporti differenti nei due sessi:

Nel maschio decorre inizialmente sulla parete laterale della pelvi avvolto da connettivo lasso, incrocia i vasi e il nervo otturatorio, l'arteria ombelicale, le arterie vescicali e i linfonodi ipogastrici. In corrispondenza del pavimento pelvico, l'uretere, si dirige in avanti e medialmente per raggiungere la vescica, portandosi in posizione sottoperitoneale. Per un breve tratto si localizza adagiato alla fascia pelvica che riveste il muscolo elevatore dell'ano, prende poi contatto con il dotto deferente e passa infine tra vescichette seminali e vescica.

Nella femmina, la prima porzione, coperta dal peritoneo, decorre in direzione del pavimento pelvico passando dinanzi ai vasi ipogastrici e al margine libero dell'ovaio, costituendo il margine posteriore della fossa ovarica. Prosegue penetrando alla base del legamento largo e raggiungendo il perineo. A 2 cm dalla porzione superiore della vagina anteriormente dall'arteria uterina, contrae rapporti con il plesso vescico-uterino e successivamente con il plesso vescico-vaginale, fino a raggiungere la vescica, avvolto nel setto vescico vaginale.

- L'uretere vescicale, lungo circa 1 cm, corrisponde all'ultimo tratto intramurale, che determina la piega ureterica su cui si apre il meato ureterale. Le pieghe, causate dal decorso dei due ureteri a livello vescicale, si congiungono medialmente a formare una linea convessa, che costituisce la base del trigono vescicale.

La tonaca muscolare è formata da uno strato circolare interno e da uno strato longitudinale esterno, quest'ultimo particolarmente rappresentato nella porzione terminale, si continua con la muscolatura vescicale: l'integrità di tale struttura è fondamentale per scongiurare il reflusso vescico-ureterale. Non tutto l'uretere ha lo stesso calibro, vi sono infatti tre punti di restringimento:

1. **Giunto pielo-ureterale:** punto di passaggio fra il bacinetto renale e l'uretere lombare; diametro 2mm
2. **Uretere iliaco:** punto di incrocio con i vasi iliaci che ne causa l'inginocchiamento;
3. **Giunzione uretero-vescicale:** punto in cui l'uretere entra nella parete vescicale a livello del trigono vescicale. 6mm.

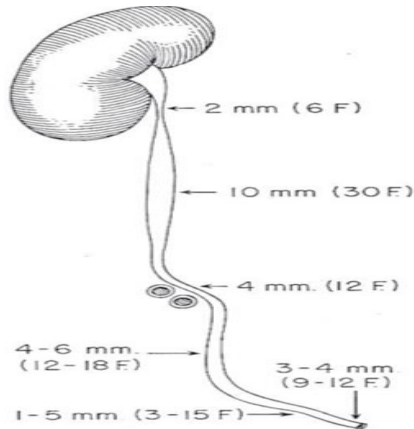


Figura 7. Punti di restringimento dell'uretere.

1.3.1 Vascolarizzazione arteriosa

Gli ureteri sono vascolarizzati da rami delle arterie renali, iliache interne e iliache esterne che si anastomizzano diffusamente a livello della tonaca avventizia prima di penetrare in profondità nella parete. Si riconoscono:

1. Arteria ureterale superiore, origina a livello addominale dall'arteria renale.
2. Arteria ureterale inferiore, origina a livello pelvico dall'arteria iliaca interna.
3. Arterie brevi, possono originare dall'arteria vescicale superiore, direttamente dall'aorta addominale e dall'iliaca comune, o dall'arteria genitale nel punto in cui questa incrocia l'uretere.

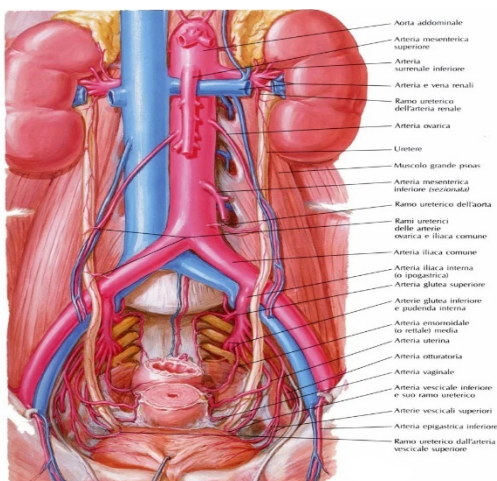


Figura 8. Vascolarizzazione dell'uretere.

1.3.2 Vascolarizzazione venosa

Le vene superiormente confluiscono a livello della vena renale e del plesso venoso perirenale, inferiormente invece il drenaggio è mediato principalmente da vena gonadica ed iliaca interna.

1.3.4 Drenaggio linfatico

L'uretere prossimale destro è drenato dai linfonodi paracavali, interaortocavali e presacrali, a sinistra è invece drenato dai linfonodi lomboartici (paraaortici, preaortici e retroaortici). L'uretere distale invece è drenato bilateralmente dai linfonodi iliaci esterni, interni, comuni e dai linfonodi otturatori, che nel loro insieme vengono indicati come linfonodi ipogastrici o pelvici.

1.3.5 Innervazione

Gli ureteri sono innervati da fibre simpatiche e parasimpatiche le cui funzione principali sono governare la peristalsi, necessaria per il trasporto dell'urina in vescica, e mediare la trasmissione della sensazione dolorosa a livello centrale. Le principali fibre derivano dal plesso renale, genitale e ipogastrico.

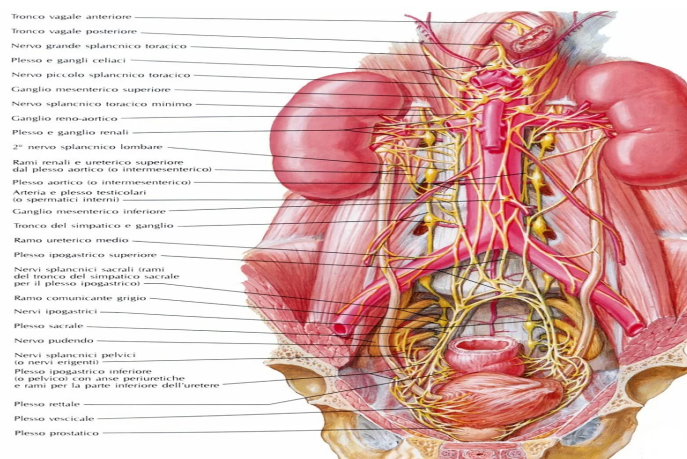


Figura 9. Innervazione dell'uretere.

1.4 Istologia

Tutta la via escrettrice, ad eccezione dell'uretra presenta la stessa struttura generale:

- mucosa, ricoperta da epitelio di transizione o urotelio
- tonaca muscolare, due strati di muscolatura liscia a garantire la peristalsi.
- avventizia, in larga parte rappresentata dalla fusione di tessuto adiposo retroperitoneale, contiene le principali diramazioni vasculo-nervose. A livello ureterale tra avventizia e muscolare si riconosce lo spazio di Waldeyer (50).

L'urotelio è formato da 3-7 strati sovrapposti di epitelio transizionale. Si presenta con un tappeto di cellule cubiche basali con caratteristiche staminali, sul quale giacciono uno o più strati intermedi, mentre lo strato superficiale è formato da cellule piatte a forma di ombrello. La lamina basale presenta una muscolaris mucosae e ha un'altezza di 0,4-0,7 mm, lo spessore dello strato intermedio varia in base alla distensibilità teorica del condotto e all'attuale livello di distensione.

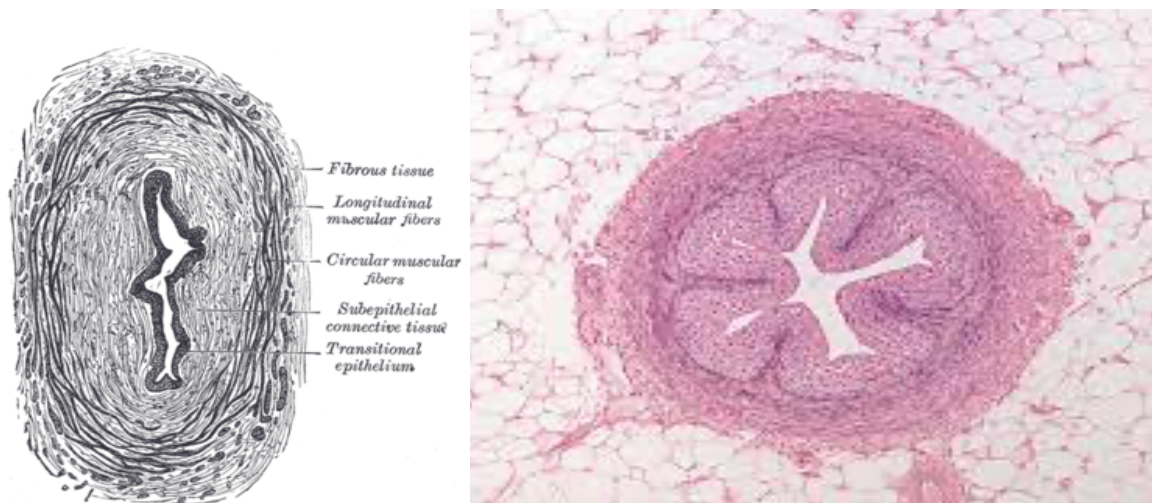


Figura 10. Sezione trasversa dell'uretere.

1.5 Tumore delle alte vie urinarie (UTUC)

1.5.1 Epidemiologia

Il carcinoma uroteliale sono i quarti tumori più comuni per incidenza. Si distinguono in tumori delle basse vie urinarie, che colpiscono vescica e uretra, e tumori delle alte vie urinarie (UTUC), che interessano le cavità calico-pieliche e gli ureteri.

I tumori della vescica rappresentano il 90-95% dei carcinomi uroteliali, gli UTUC sono meno comuni, rappresentando il 10% dei tumori uroteliali e il 5% di quelli maligni. Nei Paesi occidentali, l'incidenza annuale degli UTUC è di circa 2 casi ogni 100.000 abitanti e la localizzazione pielocaliceale è due volte più frequente di quella ureterale (rapporto 2:1). Colpiscono generalmente soggetti di età compresa tra i 70 e i 90 anni e hanno un tasso di incidenza doppia nel maschio rispetto alla donna [9].

La multifocalità è un aspetto importante del tumore delle vie urinarie, tale condizione può creare ulteriori difficoltà terapeutiche, arrivando in taluni casi ad un interessamento panuroteliale con localizzazioni vescicali a vari livelli dell'uretere e della pelvi renale, e dilatazione dell'intera via escretrice. Tumori multifocali sono diagnosticati nel 10-20% dei casi.

Dopo trattamento, la recidiva vescicale si presenta nel 22-47% dei pazienti con UTUC, mentre le recidive nella alta via controlaterale sono pari al 2-6%. Approssimativamente il 60% dei carcinomi uroteliali dell'alta via al momento della diagnosi è invasiva, mentre solo il 15%-25% dei tumori vescicali presenta caratteristiche invasive, il 9% presenta invece già metastasi a distanza.

La sopravvivenza media a 5 anni è pari al 60% (62% uomini e 56% donne) ed è influenzata dall'età: in pazienti giovani (<45 anni) la sopravvivenza a 5 anni raggiunge l'84%, riducendosi gradualmente col passare degli anni fino ad un valore pari al 44% negli over 75. Esiste un lieve gradiente nord-sud: la sopravvivenza a 5 anni è rispettivamente pari a 61% e 59%.

1.5.2 Fattori di rischio

I principali fattori di rischio si suddividono in ambientali ed ereditari.

- **Ambientali:** diversi fattori ambientali contribuiscono allo sviluppo dei tumori uroteliali del tratto urinario superiore (UTUC) sporadici.

In primis l'uso del tabacco, responsabile di aumento del rischio relativo che può variare da 2.5 a 7 volte, relazionato al numero di sigarette consumate e al numero di anni nei quali si verifica l'esposizione (pack-year). In ex fumatori con completa astensione dal fumo per 10 anni è stata evidenziata una diminuzione del rischio relativo pari al 60-70%. Il secondo principale fattore di rischio nei paesi occidentali

è l'esposizione professionale ad ammine aromatiche (in particolare benzidina e naftalene), ora largamente vietate ma in passato utilizzate in maniera massiva in diversi processi industriali come la preparazione e lavorazione di tinture, tessuti, carta e prodotti chimici, inalazione di fibre di asbesto (eternit) e pesticidi. Per un'esposizione media di 7 anni si evidenzia un aumento del r.r. pari a 8.3. Altri fattori di rischio sono rappresentati da consumo cronico di alcol, assunzione di fenacetina, utilizzata per preparati analgesici in passato e attualmente vietata in quanto cancerogena e responsabile di necrosi papillare acuta. L'ingestione di acido aristolochico, derivato da *Aristolochia fangchi* e *Aristolochia clemati*, responsabile nelle aree geografiche dove questo estratto vegetale viene consumato, della nefropatia endemica dei Balcani e della nefropatia da erbe cinesi, si associa ad una mutazione di p53 e ad un aumentato rischio di insorgenza di UTUC [13]. In particolare, è responsabile di una transversione A:T-T:A sul codone 131 e 179 del gene codificante per la proteina p53, fondamentale nell'apoptosi cellulare, la cui alterazione sembra essere presente nell'1,4% dei tumori delle alte vie urinarie [15]. Infine, l'insorgenza di questi tumori sembra anche essere debolmente correlata a procedure, farmaci o condizioni patologiche irritanti come lo stenting ureterale, calcolosi, radioterapia e trattamento con chemioterapici come ciclofosfamide.

- **genetici:** è stata dimostrata con certezza l'implicazione di diversi oncogeni ed oncosoppressori, generalmente mutati in maniera sporadica, i più rappresentati sono: iperespressione di EGFR, ipometilazione di c-Myc e p21, alterazioni a livello di BRCA2, BRCA1, Ras, p53, p16, p15, MDM2 e FGFR3.

Il 10-20% degli UTUC è di tipo familiare/ereditario e vede una stretta correlazione con la sindrome non poliposica del carcinoma colon-rettale o Sindrome di Lynch (responsabile del 3-5% dei cancri non poliposoci del colon-retto)

La caratterizzazione genomica degli UTUC è importante in quanto permette di reperire informazioni utili alla classificazione molecolare delle lesioni, alla stima della prognosi, del rischio di recidiva vescicale, e all'identificazione di sindromi ereditarie come la Sindrome di Lynch

1.5.2.1 Sindrome di Lynch

Si tratta di una sindrome genetica ereditaria autosomica dominante caratterizzata da comparsa di tumore benigni (adenomi) e maligni in giovane età, generalmente associata a instabilità dei microsatelliti (MSI).

UTUC rappresenta il terzo cancro extra colonico più frequente nella sindrome del carcinoma colon-rettale non poliposico (HNPCC), preceduto da carcinoma del colon-retto e carcinoma endometriale, caratterizzati da una probabilità di insorgenza rispettivamente del 50-80% e 40-60% nel corso della vita. Altre neoplasie possono insorgere a livello di stomaco, dotti biliari, ovaio e cute.

Sono state individuate alterazione a livello delle DNA mismatch repair (MMR), complessi proteici con la funzione di riparare gli errori normalmente commessi dalla DNAPolimerasi durante la replicazione cellulare, questa condizione è responsabile dell'accumulo di mutazioni e della cancerogenesi. Le mutazioni più rappresentate si localizzano a livello di MSH2, MSH6, MLH1 e PMS2, implicati appunto nella riparazione del mismatch del DNA e responsabili, nel 6% dei casi, di un'alterazione numerica delle brevi sequenze non codificanti, determinando instabilità dei microsatelliti (MSI).

Pazienti con tale anomalia genetica hanno un rischio relativo aumentato di circa 22 volte di sviluppare UTUC nel corso della vita rispetto alla popolazione generale, in presenza di diagnosi o forte sospetto di carcinoma delle alte vie urinarie è consigliata la raccolta di un'attenta anamnesi patologica e familiare volta ad evitare di escludere un UTUC familiare [2].

Se il paziente soddisfa i criteri di Amsterdam II:

- età sospetta alla diagnosi (<60 anni)
- storia personale di cancro dello spettro HNPCC (generalmente insorti in colon, endometrio, stomaco e vie biliari)
- un parente di primo grado <50 anni con cancro dello spettro HNPCC o due parenti di primo grado con cancro dello spettro HNPCC.

Si rende necessario il sequenziamento del DNA a conferma della diagnosi di sindrome di HNPCC, seguito da una valutazione clinica per altri tumori correlati a tale sindrome, un follow-up stretto e una consulenza genetica familiare. Nel ragionamento clinico possono essere integrati anche una tipizzazione immunohistochimica sospetta e l'utilizzo dei criteri di

Bethesda (78). La presenza della sindrome autosomica dominante di Lynch rappresenta un fattore prognostico negativo in caso di tumore dell'alta via escrettrice.

1.5.3 Classificazione istologica

Viene utilizzata la classificazione WHO 2022 per le neoplasie delle vie urinarie.

L'istologia tipicamente è epiteliale: più del 90% sono carcinomi a cellule transizionali (ossia uroteliali). Nel 25% dei casi presentano varianti istologiche: micropapillare, microcistico, linfoepitelioma-like, sarcomatoide, plasmocitoide, a cellule giganti, cellule chiare e a differenziazione trofoblastica. È importante identificare queste varianti poiché si associano a diversa prognosi, generalmente peggiore, differente risposta al trattamento e gestione del follow up.

Le neoplasie a cellule transizionali delle vie urinarie si suddividono in neoplasie uroteliali non infiltranti o papillari, carcinomi uroteliali infiltranti e carcinomi in situ, per definizione privi di architettura papillare ma ad alto grado. Inoltre, a causa della difficoltà nell'ottenere un campione adeguato, è spesso difficile distinguere tra tumori papillari non invasivi, lesioni piatte (carcinoma in situ o CIS) e carcinoma invasivo. Il grado istologico viene quindi spesso utilizzato per la decisione clinica, poiché è fortemente associato allo stadio patologico.

Il 5% sono neoplasie a cellule squamose, più comunemente localizzate a livello delle basse vie urinarie, sono legate a situazioni di irritazione cronica come calcolosi croniche, cistiti croniche recidivanti, cateteri a permanenza o esiti di infezioni, soprattutto da parassitosi come la bilharziosi (*Schistosoma Haematobium*). Si identificano carcinomi verrucosi e carcinomi a cellule squamose primitivi.

Troviamo poi adenocarcinomi, rari, a livello delle basse vie urinarie possono essere preceduti da cistite ghiandolare, tra i sottotipi si ricordano: adenocarcinoma NAS, adenocarcinoma a cellule chiare, mucinoso e a cellule ad anello con castone.

Il carcinoma neuroendocrino, in particolare quello a piccole cellule, colpisce le alte vie ed è del tutto simile all'omonimo carcinoma del polmone, sincrono ad un altro tumore epiteliale nel 62% dei casi. Ha prognosi infausta e sopravvivenza a 5 anni del 16-20% [8].

Ancora più rari sono i tumori connettivali, come il rhabdomyosarcoma, il leiomyosarcoma e il fibrosarcoma, che hanno una pessima prognosi.

Risulta importante inoltre caratterizzare la neoplasia dal punto di vista immunohistochimico, markers come CK7, P63 e CK20 sono utili in caso di dubbi sull'origine istologica, l'uso di anticorpi che legano l'endotelio, come CD31 e CD34, invece, può suggerire l'avvenuta invasione vascolare, che rappresenta un importante fattore prognostico negativo.

I tumori maligni delle alte vie urinarie infine possono essere classificati dal punto di vista molecolare in cinque categorie: carcinomi TP53/MDM2 mutati, RAS mutati, FGFR3 mutati, ipermutati (associati a instabilità dei microsatelliti) e tripli negativi. Generalmente sono tutti associati ad un elevato grado tumorale e ad un peggioramento della prognosi [20].

1.5.4 Stadiazione

Per la stadiazione viene utilizzata la classificazione TNM:

- Clinical TNM (cTNM), ricavato e utilizzato pretrattamento, si basa su dati raccolti prima di effettuare trattamenti terapeutici attraverso anamnesi, esame obiettivo, esami strumentali e imaging.
- TNM patologico (pTNM), basato sui dati acquisiti dopo exeresi chirurgico ed esame istologico.

La stadiazione clinica è necessaria per discutere le indicazioni al trattamento primario, la stadiazione patologica è utile invece per avere informazioni sulla prognosi e può essere utilizzata per orientarsi verso l'eventuale impiego di una terapia adiuvante.

La valutazione patologica del tumore primitivo (pT) implica l'asportazione del tumore primitivo o una biopsia tale da consentire la determinazione della più alta categoria pT.

La valutazione patologica dei linfonodi regionali (pN) invece richiede la rimozione e l'esame di un numero sufficiente di stazioni linfonodali.

T – tumore primitivo	
pTX	Tumore primitivo non valutabile
pT0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
pTa	Carcinoma papillare non invasivo
pTis	Carcinoma in situ
pT1	Tumore che invade il connettivo sottoepiteliale
pT2	Tumore che invade la muscolare

pT3	Pelvi renale: tumore che si estende oltre la muscolare <ul style="list-style-type: none"> • Nel parenchima renale • Nel tessuto adiposo peripelvico Uretere: tumore che si estende oltre alla tonaca muscolare nell'adiposo periureterale
pT4	Tumore che invade organi adiacenti o si estende attraverso il rene nell'adiposo peri-renale
N - Linfonodi regionali (ilari, addominali para-aortici e paracavali e per l'uretere linfonodi intrapelvici)	
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di MTS nei linfonodi regionali
N1	MTS in un singolo linfonodo, dimensione massima non superiore a 2 cm
N2	MTS in un singolo linfonodo, dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 5 cm, o MTS in linfonodi multipli, nessuna di dimensione massima superiore a 5 cm
N3	MTS in un linfonodo di dimensione superiore a 5 cm
M - Metastasi a distanza	
M0	Assenza di MTS a distanza
M1	MTS a distanza

Tabella 1. Classificazione TNM

1.5.6 Grado

Per la valutazione del grado del tumore una revisione condotta nel 2022 ha confermato l'utilizzo della classificazione del 1973 e 2004/2016 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [50].

WHO 1973	WHO 2004 per lesioni PIATTE
Gx, grado non valutabile	Gx, grado non valutabile
Papilloma uroteliale	Papilloma uroteliale

G1, ben differenziato	G1, PUNMLP (neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità)
G2, moderatamente differenziato	G2, basso grado di malignità
G3, scarsamente differenziato	G3, alto grado di malignità

Tabella 2. Grado del tumore uroteliale.

1.5.7 Clinica

In presenza di tumore dell'alta via urinarie la sintomatologia, generalmente conseguente all'ostruzione del flusso urinario, include:

- Micro/macroematuria: è il sintomo più comune (75% dei casi) e può manifestarsi come urine di colore rosso, rosa o marrone. La microematuria è facilmente individuabile in sede ambulatoriale con stick urine. Occorre escludere cause glomerulari, traumatismo a livello delle vie urinarie, alterazioni metaboliche, utilizzo di terapia anticoagulante e presenza di infezioni.
- Lombalgia o colica renale: il tumore può causare dolore in regione lombare, dorsale o a livello addominale, a causa della dilatazione della via urinaria a monte della lesione neoplastica. Frequentemente il dolore acuto è secondario all'eliminazione dei coaguli ematici e quindi non accompagnato da febbre.
- Sintomi irritativi: presenti in oltre il 5% dei casi, generalmente sono causati dalla possibile irritazione delle pareti da parte del tumore, comprendono dolore o bruciore durante la minzione (stranguria), minzione frequente e/o caratterizzata da senso di urgenza.
- Cambiamenti nel flusso urinario: comparsa di un flusso urinario debole o interrotto che può accompagnare una sensazione di non svuotamento completo della vescica.
- Gonfiore o massa nella regione del tratto urinario: in alcuni casi avanzati, il tumore può causare un rigonfiamento o una massa palpabile nell'area delle alte vie urinarie.

- Infezioni del tratto urinario ricorrenti: la presenza di un tumore può aumentare il rischio di infezioni del tratto urinario, con riacutizzazione della sintomatologia dolorosa associata ad iperpiressia con brivido.

Il 10-15% dei pazienti sono asintomatici. Nelle fasi molto avanzate di malattia compaiono dimagrimento, astenia, decadimento delle condizioni generali e dolori di origine metastatica.

1.5.8 Diagnosi

La diagnosi dei tumori delle alte vie escrettrici si basa su:

- **Esami di I livello**
 - **Esame delle urine:** l'esame del sedimento urinario rileva in un'alta percentuale di casi la presenza di microematuria (definita dalla presenza di almeno tre eritrociti per campo). Questo reperto può rappresentare un segno precoce di neoplasia e deve sempre indurre ad un approfondimento diagnostico, soprattutto in anziani con storia di fumo ed ematuria macroscopica e/o ricorrente. In alcuni casi, soprattutto quando alla stasi urinaria determinata dalla neoplasia si sovrappone un'infezione, sono presenti anche leucocituria e positività dell'urinocoltura.
 - **Citologia urinaria:** fondamentale per screening, diagnosi e follow up. Si tratta di un esame diagnostico non invasivo, a basso costo, che prevede la raccolta un campione di urina (almeno 30ml) per tre mattine consecutive. Trova indicazione in pazienti ad alto rischio o con sintomi irritativi. Si rendono necessari diversi accorgimenti per ottimizzare la raccolta:
 - lavaggio dei genitali esterni
 - eliminazione del primo mitto
 - utilizzo di un contenitore sterile

L'urina deve essere conservata con fissativo alcolico per rallentare la degradazione cellulare in attesa dell'analisi microscopica e può essere raccolta mediante: mitto spontaneo, cateterismo vescicale, sondino ureterale,

permette di individuare la lateralità della lesione. Generalmente si esegue un lavaggio durante ureteroscopia (washing).

La citologia è meno sensibile per UTUC rispetto ai tumori della vescica: presenta elevata sensibilità per i tumori ad alto grado (84%) e in situ, per lesioni di grado inferiore la sensibilità scende gradualmente fino ad un valore di 16% per i tumori a basso grado. In caso di citologia positiva, la localizzazione a livello delle alte vie deve essere sospettata previa cistoscopia vescicale ed uretrale negativa ed esclusione di carcinoma in situ a livello delle basse vie.

Per la refertazione ci si affida al *'The Paris System'* [8]

1. Non diagnostico/insoddisfacente (< 10 cellule uroteliali ben conservate)
2. Negativo per Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (NHGUC)
3. Cellule Uroteliali Atipiche (AUC)
4. Sospetto per Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (SHGUC)
5. Carcinoma Uroteliale di Alto Grado (HGUC)
6. Neoplasia Uroteliale di Basso Grado (LGUN)
7. Altro: tumori maligni primari e secondari e lesioni varie

Se risulta AUC è consigliabile trattare eventuali cause di atipia come IVU, calcolosi e recente utilizzo di strumentalizzazione, lasciar rimarginare l'epitelio per 4/6 settimane e ripetere l'esame citologico.

- **Ecografia reno-vescicale:** esame non invasivo, rapidamente eseguibile, ripetibile, a basso costo e senza rischi per il paziente, adatto anche a pazienti pediatrici e donne in gravidanza data l'assenza di radiazioni. Si tratta di un'indagine complementare, nei tumori delle alte vie urinarie ha valore diagnostico notevolmente inferiore rispetto a quello dell'urografia, rimane utile per valutare una dilatazione pielo-ureterale, in caso di rene ortograficamente escluso.

Per quanto riguarda la capacità dell'ecografia di evidenziare le neoformazioni dell'alta via escretrice, la possibilità di riconoscere il tumore è maggiore in caso di coesistente dilatazione e in presenza di operatore esperto. L'ecografia, inoltre, permette la diagnosi differenziale con altre patologie che possono avere una presentazione clinica simile, come la

calcolosi. Può risultare complicato individuare neoformazioni pielicche di piccole dimensioni (inferiori a 1,5 cm) ed ureterali di dimensioni anche maggiori, a causa della presenza di ombre viscerali. Con l'ecografia, infine, si possono individuare localizzazioni linfonodali di discreto volume e metastasi epatiche.

▪ **Esami di II livello**

- **Urografia tradizionale:** consiste nell'introduzione diretta, per via anterograda e/o retrograda, di mezzo di contrasto iodato a livello della via urinaria mediante cateterismo. Il 50-70% dei pazienti ha un difetto di riempimento, mentre nel 10-30% il tumore determina una non visualizzazione o ostruzione del sistema collettore. Ad oggi è stata sostituita dall'UroTC.
- **UroTC:** L'urografia con tomografia computerizzata (CTU) prevede l'esecuzione di TC addome in fase ecografica, previa iniezione di mezzo di contrasto iodato, ed ha ormai totalmente sostituito l'urografia tradizionale. In ordine temporale si assiste ad una fase portale, che segue di pochi secondi l'infusione ed è caratterizzata dall'opacizzazione di vasi renali e corticale, una fase nefrografica, visibile dopo un paio di minuti, nella quale il mezzo di contrasto diffonde gradualmente nella midollare ed infine una fase tardiva con opacizzazione delle vie escretrici. Rappresenta il gold standard per la diagnosi di UTUC, ha sensibilità molto elevata nell'identificare lesioni tumorali nella pelvi e soprattutto nell'uretere, non visualizzati bene all'ecografia. A livello delle alte vie urinaria raggiunge l'89% e cala gradualmente fino al 40% per lesioni di dimensioni inferiori a 3 mm.

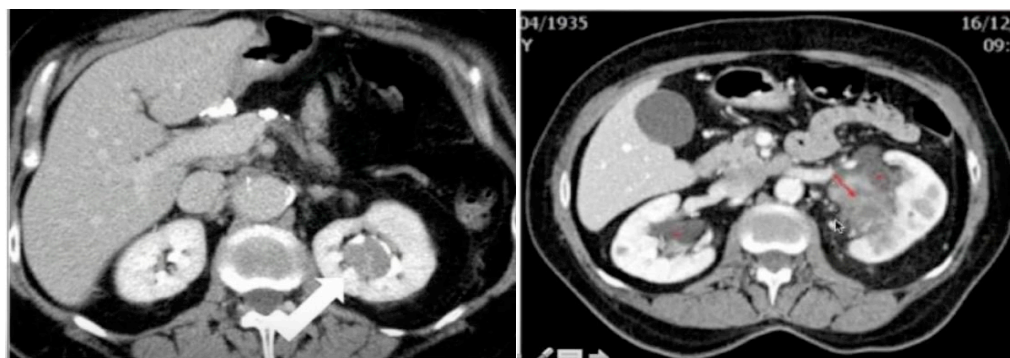


Figura 11. Neoplasia del bacinetto renale (uroTC).

- **UroRm:** L'urografia con risonanza magnetica è riservata a pazienti con controindicazioni all'UroTC (donne in gravidanza, pazienti pediatrici, allergici al mezzo di contrasto o con grave insufficienza renale). Se svolta previa somministrazione di mezzo di contrasto ha una sensibilità del 75% per tumori <2 cm.
- **Pet-Tc con FDG:** tomografia a emissione di positroni con 18-fluorodeossiglucosio (FDG-PET/CT), presenta sensibilità e specificità rispettivamente del 82% e 84% nell'individuare metastasi linfonodali.
- **Esami di III livello**
 - **Ureterorenoscopia (URS):** procedura minimamente invasiva che consente di studiare endoscopicamente la via escretrice superiore mediante uno strumento a fibre ottiche flessibili, chiamato ureterorenoscopio. Si inserisce attraverso l'uretra e viene fatto progredire tramite la vescica, l'ostio ureterale e lungo l'uretere permettendone la visualizzazione diretta del lume. Si utilizzano strumenti flessibili, di diametro pari a 2-3 mm e lunghezza compresa tra 60 e 90 cm, che presentano un canale apposito in cui possono essere inseriti strumenti come piccole pinze endoscopiche e fibre laser, permettendo così di eseguire, anche a livello della via escretrice superiore, prelievi biotipici ed asportazioni di neoplasie sospette.

L'ureterorenoscopia permette una diagnosi di certezza e di individuare la corretta posizione della lesione, le dimensioni e il numero di lesioni, si ha inoltre la possibilità di effettuare un prelievo biotipico o una citologia aspirativa selettiva, questa possiede specificità del 90% e sensibilità del 50% per neoplasie di basso grado. Rappresenta quindi un ottimo ausilio sia diagnostico che terapeutico e apre interessanti prospettive per una visualizzazione completa dell'intero sistema pielo-caliceale.

Le complicanze più frequenti sono rappresentate da ematuria, febbre e perforazione ureterale, generalmente la lesione non è estesa e viene trattata con drenaggio dell'uretere tramite stent, se più importante o addirittura c'è avulsione completa, richiede la riparazione chirurgica con intervento a cielo aperto. Al termine della procedura può essere lasciato in sede un cateterino

ureterale (stent) di protezione che sarà rimosso con tempistiche e metodiche diversificate per ogni caso clinico, in modo da prevenire l'insorgenza di coliche renali. La procedura richiede anestesia generale o spinale.

- **TAC e Scintigrafia ossea:** trovano indicazione nei processi di stadiazione clinica della malattia, la scintigrafia ossea assume un ruolo fondamentale nella ricerca di eventuali metastasi a livello del sistema scheletrico

1.5.9 Fattori prognostici

La prognosi dipende da multipli fattori classificabili in:

1. Fattori prognostici pazienti correlati modificabili: ad esempio l'esposizione al fumo di sigaretta, sedentarietà e obesità (BMI > 30).
2. Fattori pazienti correlati non modificabili: età, sesso, comorbidità, ritardo nella diagnosi, nell'inizio del trattamento e predisposizione genica (soprattutto S. di Lynch). In caso di NUT si aggiungono un elevato ASA score (American Society of Anesthesiologist) e Charlson Comorbidity index.
3. Fattori tumore correlati: stadio, grado, sottotipo cellulare, localizzazione, concomitante idronefrosi, invasione linfo-vascolare, multifocalità, dimensioni ed estesa area necrotica.

Combinare il grado della biopsia URS e i reperti di imaging, come l'idronefrosi e la citologia urinaria, può orientare nel processo decisionale tra la nefroureterectomia radicale (NUT) e terapia chirurgica con risparmio renale.

1.5.10 Stratificazione del rischio e scelta del trattamento

La valutazione di stadio, grado, fattori prognostici e delle altre caratteristiche elencate nei paragrafi precedenti ci porta a suddividere i tumori delle alte vie urinarie in due categorie, non assolute: UTUC a basso rischio e ad alto rischio.

Questa suddivisione è fondamentale per indirizzare ogni paziente verso la scelta del trattamento più adeguato alla propria situazione, evitando di eseguire trattamenti troppo invasivi o al contrario troppo blandi, non garantendo un'adeguata risoluzione della patologia.

- 1) Low-risk UTUC: devono presentare tutte le seguenti caratteristiche:
 - lesione unifocale
 - diametro < 2 cm
 - mancata riscontro di citologia ad alto grado
 - campione bioptico (URS) a basso grado
 - mancanza di infiltrazione alla TAC
- 2) High-risk UTUC: devono essere presenti alcune delle seguenti caratteristiche:
 - Lesione multifocale
 - Idronefrosi
 - Invasione locale alla TC
 - Citologia e/o biopsia ad alto grado
 - Precedente cistectomia radicale per carcinoma ad alto grado.
 - Lesione non invasiva ma di grosse dimensioni (>1cm)
 - Fumo
 - Fallimento di precedente procedura endoscopica

1.5.11 Trattamento della neoplasia localizzata a basso rischio

L'obiettivo è eseguire una procedura chirurgica con conservazione renale, in virtù dell'evidenza di una riduzione della morbilità rispetto alla NUT a parità di esiti oncologici. Sulla base della localizzazione della massa tumorale si può procedere alla rimozione per via endoscopica (ureteroscopia) o tramite accesso percutaneo, nel caso sia interessato il bacinetto renale (non raggiungibile con URS). Entrambe le tecniche richiedono uno stretto follow up a causa dell'elevato rischio rispettivamente di progressione e disseminazione del tumore.

Altre opzioni sono rappresentate da:

- Chemio ablazione, con uso di gel termico contenente mitomicina (UGN-101), contraddistinta da un tasso di successo pari al 58% in pazienti con UTUC a basso grado e dimensione inferiori a 15mm [85].
- Resezione segmentale dell'uretere: meno conservativa, ma preferibile per ottenere una valutazione più accurata dello stadio tumorale e una riduzione delle recidive

della patologia. La resezione segmentale dell'uretere ad ampi margini è spesso associata a linfadenectomia.

- Ureterectomia distale con ureteroneocistostomia: indicata per tumori a basso rischio nell'uretere distale, che non possono essere rimossi completamente endoscopicamente.

Le instillazioni vescicali a base di mitomicina e bacillo di Calmette-Guerin, eseguite tramite cateterismo ureterale percutaneo, non si sono mostrate ad ora efficaci nel prevenire il rischio di recidive in pazienti trattati per tumori delle alte vie urinarie.

1.5.12 Trattamento della neoplasia localizzata ad alto rischio

In caso di UTUC ad alto rischio si opta per trattamenti più aggressivi e demolitivi:

- **NUT (nefroureterectomia) a cielo aperto**, trova indicazione principalmente per il trattamento di tumori aggressivi e grandi (T3, T4 e/o N, M positivi).
- **NUT minimamente invasiva con approccio laparoscopico standard o robotico**, gold standard, in virtù di una dimostrata riduzione delle complicanze e dei tempi di recupero.
- **Chirurgia conservativa del rene**, può essere considerata in pazienti ad alto rischio con controindicazioni assolute all'intervento radicale come: rene solitario, UTUC bilaterale, malattia renale cronica o qualsiasi altra comorbidity che compromette lo svolgimento di un intervento altamente demolitivo come la NUT, tenendo conto di un maggiore rischio di progressione rispetto ai precedenti trattamenti.
- **Linfadenectomia**, la dissezione dei linfonodi regionali, sebbene non necessaria per neoplasie allo stadio T1 e Ta, è fortemente consigliata in tutti i casi di UTUC ad alto rischio e non metastatici, in quanto associata a migliore sopravvivenza a cinque anni, minor rischio di MTS linfonodali e risulta inoltre utile per una corretta stadiazione neoplastica. L'estensione viene valutata caso per caso in base a stadio, grado e ai risultati intraoperatori.
- **Chemioterapia e immunoterapia neoadiuvante**, cicli chemioterapici a base di cisplatino sembrano garantire un vantaggio in termini di downstaging e sopravvivenza rispetto alla sola NUT. Non sono presenti in letteratura dati che

supportino la somministrazione di immunomodulatori come il pembrolizumab: anticorpo monoclonale diretto contro il recettore PD-1.

- **Terapia adiuvante**, trattamenti con quattro cicli di gemcitabina-cisplatino, eleggibile solo in pazienti un tasso di filtrazione glomerulare (eGFR) maggiore di 45 ml/min a causa dell'elevata tossicità renale di quest'ultimo, si sono dimostrati parzialmente efficaci nell'aumentare la sopravvivenza se somministrati dopo NUT. Risultati simili sono stati ottenuti per la monoterapia con nivolumab in masse caratterizzate da espressione cellulare di PD-L1 superiore al 1%.
- **Instillazioni vescicali con mitomicina**, largamente usate per tumori delle basse vie urinarie, garantisce un miglioramento del rischio di recidiva vescicale, normalmente compreso tra 22 e 47%. Si ha indicazione a somministrare una singola instillazione di mitomicina nei 2-10 giorni seguenti la NUT.

1.5.13 Trattamento della neoplasia metastatica

- **Prima linea**, il trattamento standard prevede farmaci a base di cisplatino, si eseguono dai 4 ai 6 cicli e in caso di risposta alla terapia, evidenziabile con regressione o stabilizzazione della malattia, c'è indicazione a proseguire con cicli di mantenimento somministrando avelumab (immunoterapico). In pazienti non idonei al cisplatino si utilizzano chemioterapici a base di carboplatino, preferibilmente associati a gemcitabina, mentre per pazienti con controindicazioni anche all'uso di chemioterapia combinata le linee guida suggeriscono la somministrazione di immunoterapici come pembrolizumab e atezolizumab, previa valutazione dell'espressione cellulare di PD-L1. Recenti studi hanno evidenziato che la somministrazione di enfortumab venotin combinato con pembrolizumab ha risultati paragonabili al cisplatino [84].
- **Seconda linea**, sono approvati farmaci immunoterapici, in particolare pembrolizumab ma anche nivolumab e avelumab, e farmaci di nuova generazione come gli inibitori di FGFR (Erdafitinib), per pazienti con mutazioni FGFR 2/3 o fusioni FGFR3 e farmaci anticorpo-coniugati (ADC) che associano anticorpi monoclonali a principi attivi farmaceutici altamente attivi.

- **Terza linea**, coniugati anticorpo-farmaco (ADC), in particolare sacituzumab govitecan ha dimostrato una riduzione radiologica oggettiva del 27% e un aumento della sopravvivenza mediana di 11 mesi.

1.5.14 Follow up

In caso di terapia radicale per tumori non invasivi dell'alta via urinaria è necessario svolgere esame TC una volta all'anno e citologia urinaria/cistoscopia ogni tre mesi, estendendo questo intervallo a 12 mesi in caso di assenza di recidive, fino al compimento di 5 anni post-intervento.

Se il tumore si è dimostrato invasivo, l'organizzazione del follow up rimane invariata per quanto riguarda cistoscopia ed esami citologici, la Tac invece deve essere svolta ogni sei mesi per i primi due anni, dopo di che la frequenza viene allungata ad un anno.

Infine, se è stato eseguito un trattamento non radicale, associato ad un maggiore rischio di recidiva, il controllo deve essere più stretto. Si ha indicazione a svolgere l'esame citologico delle urine e la TC a 3 mesi dal trattamento, ripetuti a 6 mesi e, in assenza di sospetti, a un anno, per un periodo complessivo di 5 anni. Cistoscopia, ureterosopia e citologia urinaria in situ sono calendarizzate a 3 mesi inizialmente e poi a 6 mesi per i successivi 2 anni.

1.6 Nefroureterectomia (NUT)

La nefroureterectomia rappresenta l'intervento chirurgico d'elezione (gold standard) per il trattamento dei tumori delle alte vie urinarie ad alto rischio. Prevede la resezione chirurgica di rene (avvolto dal grasso perirenale), uretere e pastiglia vescicale omolaterale, trovando indicazione anche per patologie non tumorali, come tubercolosi in stadio avanzato e pielonefriti associate a rene non funzionale, in virtù di un'ampia riduzione del rischio di infezioni ricorrenti e persistenti.

Nella pratica clinica si può optare per un approccio a cielo aperto o per un approccio minimamente invasivo: videolaparoscopico classico o con assistenza robotica. Non esiste un'opzione corretta in assoluto, la scelta deve essere effettuata caso per caso attraverso un'accurata stadiazione patologica e una dettagliata valutazione dell'anatomia e delle condizioni del paziente.

1.6.1 Preparazione all'intervento

La preparazione preoperatoria del paziente all'intervento chirurgico prevede:

- Sospensione di eventuale terapia antiaggregante/anticoagulante, sulla base del rischio clinico e di sanguinamento intra e post-operatorio.
- Tricotomia se necessaria, e posizionamento di calze compressive per la profilassi della trombosi venosa profonda (TVP).
- Copertura antibiotica a largo spettro, solitamente si somministrano cefalosporine di prima o seconda generazione ad almeno un'ora dall'intervento.
- Induzione dell'anestesia generale.
- Posizionamento del paziente.
- Preparazione del campo sterile.

L'anestesia generale viene indotta con intubazione endotracheale. Il posizionamento del sondino naso gastrico, che verrà rimosso alla conclusione dell'intervento chirurgico per permettere un recupero più rapido, in caso di procedura laparoscopica deve anticipare il posizionamento dei trocars, così da ridurre il rischio di perforazione gastrica.

1.6.2 Tempo endoscopico

Prima di procedere all'intervento chirurgico è opportuno effettuare un uretrocistoscopia, con il fine di escludere la presenza di neoformazioni vescicali sincrone. Contestualmente, in casi selezionati e nella nostra esperienza in tutti i casi eseguiti con tecnica robotica, si procede all'incisione circonferenziale del tessuto intorno al meato ureterale del rene da rimuovere, al fine di rendere più agevole la completa asportazione della pastiglia vescicale durante il successivo tempo addominale.

In questa fase il paziente viene posto in posizione litotomica, per permettere l'introduzione in vescica di un cistoscopio rigido.

1.6.3 Nefroureterectomia a cielo aperto

Procedura chirurgica tradizionale per il trattamento dei tumori uroteliali dell'alta via escretrice (UTUC), nonostante l'avvento delle tecniche mininvasive, rimane una scelta comune, soprattutto per tumori di grandi dimensioni o avanzati. La procedura a cielo aperto permette un accesso diretto al campo operatorio, facilitando la completa rimozione del tumore e una linfadenectomia estesa. Presenta tuttavia diversi svantaggi come tempi di recupero più lunghi, maggiori perdite ematiche e impatto funzionale ed estetico sulla parete addominale, tarda ripresa della canalizzazione e un rischio più elevato di complicanze post-operatorie rispetto alle tecniche mininvasive.

1.6.4 Pneumoperitoneo

Si ottiene per insufflazione di anidride carbonica all'interno della cavità addominale ed è necessario ad impedire il collassamento delle strutture nello spazio di manovra degli strumenti e a ridurre il sanguinamento. Nella nostra esperienza viene indotto mediante trocar di Hasson, strumento più sicuro per creare pneumoperitoneo in pazienti con precedenti chirurgici a livello addominale e conseguente alto rischio di aderenze, è dotato di una punta smussa e una volta posizionato viene collegato ad un insufflatore. La procedura prevede l'incisione della cute e con l'aiuto di due divaricatori Farabeuf si procede alla dissezione smussa del tessuto sottocutaneo fino ad esporre l'aponeurosi muscolare che viene incisa; si espone dunque il peritoneo che viene sollevato ed inciso. Una volta creato il tramite si inserisce il trocar di Hasson.

La pressione durante l'intervento deve essere mantenuta preferibilmente inferiore a 15 mmHg così da limitare le possibili complicanze dovute all'assorbimento di CO₂, sommate alle alterazioni meccaniche causate dal gas. Le più frequenti sono rappresentate da alterazioni della gittata cardiaca, principalmente dovute alla compressione della vena cava inferiore con conseguente riduzione del ritorno venoso a livello dell'atrio destro, alterazioni della frequenza cardiaca, ridotta perfusione degli organi intraddominali e, soprattutto in pazienti con limitate riserve polmonari, un incremento del rischio di ritenzione di CO₂, specie nel postoperatorio. Complicanze meno comuni sono rappresentate dall'insorgenza di pneumotorace, pneumomediastino, pneumopericardio, enfisema sottocutaneo ed embolismo gassoso.

Tra le controindicazioni assolute alla creazione di pneumoperitoneo troviamo:

- Pressione intracranica aumentata (tumori, idrocefalo, trauma cranico).
- Ipovolemie severe (traumi, shock emorragici).
- Shunt ventricolo peritoneali, shunt ventricolo giugulari non clampati.

Controindicazioni relative:

- Pazienti cardiopatici con frazione di eiezione < 30% all'ecocardiogramma (ECG).

1.6.5 Nefroureterectomia laparoscopica

La nefroureterectomia laparoscopica (LNU) trova le stesse indicazioni della NUT a cielo aperto, si distinguono due tempi operatori laparoscopici:

- Primo tempo operatorio: dissezione laparoscopica e isolamento del rene e dell'uretere fino al livello del bacino.
- Secondo tempo: dissezione completa dell'uretere distale e della pastiglia vescicale.

Si può decidere di eseguire il tempo della nefrectomia per via laparoscopica e il tempo dell'ureterectomia distale a cielo aperto, utilizzando l'incisione per l'estrazione dell'intero pezzo operatorio.

La tecnica chirurgica prevede un approccio transperitoneale o retroperitoneale. L'approccio transperitoneale si serve di quattro trocar di diametro da 5 a 12 mm. Il paziente è posizionato sul fianco controlaterale alla lesione e inclinato da 60 a 90°. Il primo trocar, munito di telecamera, viene posizionato sotto visione diretta a livello pararettale-sottocostale. Altri tre trocar vengono posizionati in modo da creare una triangolazione con il trocar ottico, così da agevolare le manovre di dissezione, generalmente in sede sottocostale. Il trocar per l'aiuto è di solito posizionato in sede pararettale, caudalmente al trocar ottico. Si può considerare il posizionamento di un trocar aggiuntivo per la retrazione di organi ingombranti il campo operatorio (es. fegato a destra e milza a sinistra).

L'approccio retroperitoneale viene preferito in caso di pregressi interventi chirurgici addominali trans-peritoneali o in pazienti con elevato BMI. In questo caso i trocar vengono posizionati a livello del triangolo di Petit. Rispetto all'approccio transperitoneale si è dimostrato maggiormente efficace nel ridurre l'incidenza di lesioni vascolari, viscerali, formazione di aderenze e di ernie a livello degli accessi dei trocar, ma si avvale di una qualità visiva ridotta nel complesso.

Le complicanze intraoperatorie, che sono condivise per tutte le tecniche chirurgiche, includono: perdita di sangue tale da richiedere trasfusioni, lesioni a fegato, intestino, milza, vie biliari, strutture vascolari o a livello del meato ureterale controlaterale. I siti di sanguinamento più comuni sono i vasi addominali a grossa portata, le sedi di inserzione dei trocars, la parete posteriore della cavità addominale, e i visceri addominali.

1.6.6 Nefroureterectomia robotica

Nuova frontiera chirurgica a partire dalla metà gli anni 90', in maniera particolare in ambito urologico, dove trova indicazione per molti interventi chirurgici demolitivi e ricostruttivi, permettendo di operare con una precisione senza precedenti in aree anatomicamente complesse come la regione pelvica e perineale.

Trova le sue radici negli anni '80, con i programmi di realtà virtuale sviluppati dalla NASA (National Aeronautics and Space Administration) e dallo Stanford Research Institute (SRI), questi progetti hanno portato alla creazione del braccio robotico Dexterous Telemanipulato. La prima tecnologia disponibile e autorizzata dalla Food and Drug Administration nel campo della chirurgia generale, e progressivamente ad altre specialità come l'urologia e la ginecologia che rappresentano le branche chirurgiche dove attualmente la chirurgia robotica è più sfruttata, è rappresentata dal sistema robotico daVinci Surgical System® (Intuitive Surgical, Sunnyvale, California), commercializzato nel '99.

Il modello disponibile più avanzato ad oggi è il daVinci® Xi, lanciato nel 2014, anche se ulteriori sviluppi tecnologici sono in fase di presentazioni.

1.6.6.1 Strutture e componenti del sistema daVinci

Il sistema daVinci è composto da quattro componenti:

- consolle chirurgica, è la postazione dove il chirurgo siede e mediante un joystick controlla in maniera fine gli strumenti posizionati alle estremità delle braccia robotiche. La visione del campo è fornita da uno schermo tridimensionale ad alta definizione, che offre immagini nitide e ingrandite dell'area di intervento.
- carrello paziente, costituito da base mobile e dai quattro arti del robot, questi sono ancorati manualmente dall'assistente agli strumenti e ai rispettivi trocars, che ne consentono l'accesso al campo operatorio.

- carrello video, include alcuni componenti essenziali come insufflatore di CO2, monitor, elettrobisturi, telecamera e fonte luminosa, tutti indispensabili per un corretto funzionamento e controllo visivo della procedura.
- strumenti: sistema ottico (endoscopio) e strumenti endowrist, progettati per riprodurre in maniera fedele e senza limitazioni il movimento della mano, garantire un incremento della libertà articolare e ne annullano il fisiologico tremolio, hanno diametro di 8mm. Tra questi si ricordano pinze, applicatori di clip, forbici e dissestori a ultrasuoni, intercambiabili a piacimento durante l'intervento.



Figura 12. Sistema daVinci Xi Surgical Sistem

Fondamentale è anche il ruolo dell'assistente robotico che si occupa: dell'ancoraggio (docking) degli strumenti, dell'introduzione e della rimozione di suture chirurgiche a livello della cavità addominale, la comunicazione tra chirurgo alla console e team al tavolo chirurgico avviene in maniera diretta o mediante amplificatori.

Una volta avvenuto il docking non è possibile mobilizzare il letto operatorio e spostare il paziente, se necessario il movimento deve essere preceduto da un eventuale undocking. In caso di necessità questa procedura può comunque essere svolta in qualsiasi momento, così come è possibile convertire la procedura in laparoscopia o a cielo aperto.

Il posizionamento dei trocars deve rispettare i canoni della laparoscopia ed essere perpendicolare alla cute, ciò è di fondamentale importanza soprattutto in pazienti obesi nei quali diversamente si rischierebbe di avere collisioni (tricotage) tra le braccia del carrello, i port devono essere posizionati rispettivamente ad una distanza di almeno 8cm.

Il futuro della chirurgia robotica è rappresentato dallo sviluppo di tecniche sempre meno invasive rispetto a quella attuale, si sta puntando ad ottimizzare un approccio denominato “single site surgery”. Questo prevede il confezionamento di un unico accesso laparotomico lungo qualche cm per l'introduzione di tutti gli strumenti, garantendo comunque la mobilità articolare intraddominale oltre ad un minor impatto clinico sul paziente. La Intuitive ha sviluppato un nuovo modello per la tecnologia single-port, denominato da Vinci® SP, disponibile negli USA ma in diffusione anche in Europa.



Figura 13. Robot da Vinci Single-Port.

2. OBIETTIVO DELLO STUDIO

Nel campo della chirurgia urologica, l'introduzione delle tecniche laparoscopiche e negli ultimi decenni robotiche, ha rivoluzionato radicalmente le modalità di intervento, aprendo nuove prospettive e sfide nel trattamento delle patologie renali e ureterali.

Tra le tecniche che ne hanno notevolmente beneficiato vi è la nefroureterectomia (NUT), un procedimento chirurgico invasivo finalizzato alla rimozione di rene, uretere e di una piccola porzione di vescica circondante il meato ureterale corrispondente, che trova indicazione principalmente per il trattamento dei tumori maligni dell'alta via escrettrice ad alto rischio.

Queste modalità di intervento hanno dimostrato vantaggi significativi rispetto all'approccio chirurgico tradizionale o open.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare la casistica di nefroureterectomia (NUT) eseguita presso la S.C.D.U di Urologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara al fine di valutare risultati perioperatori ed oncologici a medio termine e lungo termine, confrontando la tecnica robotica attualmente maggiormente utilizzata con la tecnica laparoscopica e a cielo aperto.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione in studio

In questo studio è stata esaminata una serie consecutiva di 127 pazienti sottoposti a nefroureterectomia (NUT) per tumore delle alte vie urinarie di alto grado da dicembre 2001 a maggio 2024 presso la S.C.D.U. Clinica Urologica dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale, Ospedale Maggiore della Carità di Novara.

Venticinque pazienti sono stati operati utilizzando la piattaforma robotica da Vinci Surgical System Xi (disponibile dal settembre 2014), 48 pazienti con tecnica videolaparoscopica e 54 con tecnica a cielo aperto.

Sono stati inclusi tutti i casi con istologia di carcinoma uroteliale; i soggetti con istologia di carcinoma parenchimale renale sono stati esclusi. Tutti pazienti sono stati sottoposti a tomografia computerizzata addominale con mezzo di contrasto, esame citologico urinario e urterosopia diagnostica (URS) per confermare la presenza e la localizzazione della neoplasia e permetterne una valutazione dello stadio tumorale preoperatorio. L'indicazione all'intervento chirurgico è stata decisa tenendo conto, oltre che delle caratteristiche della patologia, anche della funzionalità renale e delle condizioni generali del paziente.

I parametri operatori considerati nello studio sono:

- **caratteristiche del paziente:** età, sesso, indice di massa corporea (BMI), valori di emoglobina sierici, comorbilità analizzate con il Charlson Comorbidity index e la classificazione ASA, diabete mellito, storia di tabagismo, idronefrosi, precedente cistectomia radicale, precedente TURB (Trans-Urethral Resection of Bladder) e tempo passato da questa, chirurgia addominale e radioterapia pelvica, presenza di cellule ad alto grado all'esame citologico urinario e funzionalità renale preoperatoria valutata mediante il dosaggio della creatinina sierica e il calcolo della velocità di filtrazione glomerulare (eGFR).
- **Caratteristiche della neoplasia:** lato, dimensioni (≥ 2 cm vs < 2 cm), sede, multifocalità, stadio clinico (cTNM), carcinoma in situ alla diagnosi.
- **Variabili intraoperatorie:** tecnica utilizzata, tempo chirurgico calcolato come l'intervallo di tempo in minuti trascorso dalla prima incisione cutanea o dall'inizio del tempo endoscopico quando eseguito alla sutura della cute, perdite ematiche

stimate, ricorso a trasfusioni perioperatorie, tipologia e grado delle complicanze intra-operatorie secondo la classificazione Satava [69] (tabella 3), esecuzione di linfadenectomia e numero di linfonodi rimossi, stadiazione patologica (pT,pN), complicanze post-operatorie secondo la classificazione Clavien-Dindo [39] (tabella 4), insorgenza di infezioni locali, sistemiche ed emorragiche, degenza ospedaliera.

Classificazione di Satava	Definizione complicanza intra-operatoria
Grado 1	Incidenti gestiti senza cambiare approccio operatorio e senza ulteriori rischi per il paziente. Includono minime lesioni ad organi aderenti o adiacenti e procedure con perdite ematiche superiori alla norma.
Grado 2	Incidenti che provocano ulteriori rischi per il paziente, inclusa la resezione di organi o parti di questi lesionati durante la procedura o necessità di convertire un intervento laparoscopico in open.
Grado 3	Incidenti con significativi rischi per il paziente.

Tabella 3. Classificazione delle complicanze intraoperatorie secondo Satava.

Classificazione Clavien-Dindo	
Grado 1	Ogni deviazione dal normale percorso post-operatorio che non richieda un trattamento farmacologico o un intervento chirurgico, endoscopico o di radiologia interventistica. Trattamenti consentiti sono: farmaci come antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici, infusione di elettroliti o fisioterapia. Include le deiscenze di ferita

Grado 2	Richiesto trattamento farmacologico con farmaci diversi da quelli nel grado I. Trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale sono incluse
Grado 3	Complicanza che richiede un intervento chirurgico, endoscopico o di radiologia interventistica
3a	Intervento non eseguito in anestesia generale
3b	Intervento eseguito in anestesia generale
Grado 4	Complicanza che mette in pericolo di vita il paziente (includendo le complicanze del sistema nervoso centrale) e che richiede la gestione in TI/RIA.
4a	Disfunzione di un solo organo (dialisi inclusa)
4b	Disfunzione multiorgano
Grado V	Decesso del paziente

Tabella 4. Classificazione delle complicanze post-operatorie secondo Clavien-Dindo.

- **Variabili oncologiche e funzionali:** ultima creatinina sierica ed eGFR disponibili, riduzione percentuale dell'eGFR, margini di resezione positivi, durata del follow up.

In tutti i casi, i pazienti sono stati messi al corrente delle diverse opzioni terapeutiche e dei benefici attesi e rischi associati ad ognuna di queste, e hanno firmato un consenso informato.

I pezzi anatomici sono stati analizzati dalla S.C.D.U. di Anatomia Patologica dell'AOU Maggiore della Carità di Novara, definendo il grado e lo stadio patologico, l'interessamento dei margini di resezione da parte del tessuto tumorale e la classificazione istologica.

3.2 Procedura chirurgica

Si può optare per un approccio a cielo aperto, un approccio laparoscopico o un approccio robotico. Sulla base della nostra esperienza sono descritte le principali tecniche utilizzate.

3.2.1 Tecnica a cielo aperto

L'intervento prevede il posizionamento del paziente sul fianco con un'inclinazione variabile da 60 a 90°. Si può eseguire una unica incisione xifo-pubica mediana che permette la preparazione del rene e dell'uretere fino alla vescica o prediligere una doppia incisione: una superiore lombotomica o sottocostale per eseguire la nefrectomia e la preparazione della porzione prossimale dell'uretere e una inferiore secondo Gibson per la preparazione dell'uretere pelvico.

È buona regola partire dalla liberazione del rene, contenuto nelle sue fasce, dopo aver inciso il peritoneo e medializzato il colon. Il rene posteriormente viene scollato dal muscolo psoas e lombare per ultimo, permettendone la rimozione avvolto dal grasso perirenale.

In questa fase è necessario isolare il peduncolo renale, interrompere il flusso sanguigno con l'utilizzo di clip vascolari, e infine sezionarlo. Si procede prima a livello della arteria renale e successivamente sulla vena renale. Risulta importante cercare di preservare il surrene, separato dal rene mediante un sottile strato connettivale.

Una volta terminata la nefrectomia e individuato l'uretere questo va gradualmente liberato in direzione della fossa iliaca.

Completamente mobilizzato il rene, questo viene spinto tramite l'incisione lombare in direzione della seconda incisione. Tramite la quale si esegue la dissezione del tratto distale dell'uretere fino al suo tratto intramurale. Qui viene infine interrotto creando una pastiglia vescicale circonferenziale al meato ureterale corrispondente. Il pezzo operatorio viene rimosso in monoblocco, previo clampaggio dell'uretere a ridosso del tratto intramurale con lo scopo di evitare lo spillage di urine e quindi anche di cellule maligne, e la vescica suturata in due strati.

In caso di stadio compreso tra T2 e T4 o di malattia multifocale è indicata una linfadenectomia regionale che prevede l'asportazione di linfonodi presacrali, iliaci comuni, iliaci esterni, otturatorie e iliaci interni in caso di malattia dell'uretere pelvico; per i

tumori localizzati nell'uretere prossimale o a livello della pelvi renale destra devono essere rimossi i linfonodi paracavali, precavali, retrocavali e interaortocavali, a sinistra i linfonodi para-aortici, preaortici e retroaortici.

A prescindere dalla tecnica chirurgica scelta è previsto il posizionamento di catetere vescicale, rimosso previa esecuzione di esame urografico di controllo, di un drenaggio in loggia renale e un drenaggio pelvico.

3.2.2 Tecnica laparoscopica

Una volta creato lo pneumoperitoneo e posizionati i trocars e gli strumenti, si procede all'incisione del peritoneo posteriore lungo la linea avascolarizzata di Toldt, occorre per prima cosa mobilizzare il colon e il suo mesentere medialmente, così da esporre la loggia renale.

A questo punto si procede all'identificazione del piano del muscolo psoas sul quale decorrono i vasi gonadici e l'uretere, risalendo caudo-cranialmente lungo il percorso di quest'ultimo si giunge al peduncolo renale, quindi ai vasi renali. Prima di procedere alla mobilizzazione del rene, l'uretere viene clippato distalmente alla neoplasia per evitare la disseminazione di cellule tumorali durante la manipolazione.

Segue la nefrectomia, con una suturatrice vascolare o utilizzando hem-o-lok su ciascun vaso viene controllato il peduncolo vascolare, si parte dall'interruzione dell'arteria renale, seguita dalla vena renale. L'intervento procede con la completa liberazione del rene contornato dal grasso perirenale, il surrene omolaterale viene risparmiato.

Terminata la nefrectomia si procede alla dissezione dell'uretere distalmente. Con l'approccio laparoscopico risulta generalmente complessa una completa dissezione dell'uretere iliaco e pelvico fino a raggiungere la vescica. Nella quasi totalità dei casi si è quindi eseguita un'incisione in fossa iliaca omolaterale secondo Gibson, tramite la quale viene completata la dissezione ureterale e della pastiglia vescicale, così come la successiva sutura della breccia vescicale. Anche in questo caso prima dell'apertura della via urinaria l'uretere distale viene clippato per evitare lo spillage di urine e il seeding neoplastico.

Una volta che rene e uretere sono liberati da tutte le connessioni il pezzo operatorio mediante un sacchetto Endocatch delle dovute dimensioni viene estratto tramite un'incisione di servizio (tipo Pfannestiel o a partenza da uno dei siti dei trocars).

Anche in questo caso l'estensione della linfadenectomia non è standardizzata ma deve essere valutata in maniera specifica per ogni paziente sulla base dell'estensione della patologia e del rischio di disseminazione linfonodale.

3.2.3 Tecnica robotica

L'intervento di NUT con assistenza robotica non presenta grandi differenze in termini di procedimento chirurgico rispetto alla NUT video-laparoscopica, ma offre numerosi vantaggi.

L'intervento prevede un tempo endoscopico, nel quale viene praticata un'incisione circonferenziale della parete vescicale intorno al meato ureterale del rene da rimuovere. Per lo svolgimento del tempo robotico il paziente viene posizionato su un fianco, inclinato di 45° ad esporre il lato interessato dalla patologia, il tavolo operatorio viene spezzato a livello ombelicale.

Il primo trocar, munito di telecamera e collegato all'insufflatore, viene inserito in maniera analoga alla procedura laparoscopica classica con tecnica open-laparoscopy a livello pararettale. Ha diametro pari a 8 mm.

Successivamente vengono posizionati altri tre trocars robotici con diametro pari a 8 mm, generalmente tutti in linea sulla pararettale. In alcuni casi il trocar più caudale viene posto più medialmente per facilitare il tempo operatorio che interessa la parte distale dell'uretere. Un port di assistenza con diametro di 12 mm, non collegato al robot, è posizionato medialmente alle porte robotiche a una distanza di 4-5 cm. Un ulteriore trocar airseal viene posizionato in linea con il port di assistenza. Un trocar accessorio può essere utilizzato anche in questo caso per retrarre il fegato e favorire una migliore visione delle strutture di interesse.

La tecnologia Airseal permette il mantenimento di una pressione intraddominale costante e controllata, e il continuo ricircolo dell'aria con evacuazione dei fumi. Gli strumenti robotici utilizzati più frequentemente sono: forbice monopolare, pinza bipolare fenestrata (in alternativa, pinza Maryland bipolare), pinza Prograsp, porta aghi robotico e applicatore di clips robotico.

I passaggi della tecnica chirurgica sono del tutto sovrapponibili alla tecnica laparoscopica, in particolare per quanto riguarda il tempo della nefrectomia.

La dissezione dell'uretere distale e della pastiglia vescicale può essere eseguita mantenendo la configurazione iniziale del robot oppure eseguendo un re-docking con puntamento pelvico delle braccia robotiche.

L'accesso alla loggia renale prevede l'incisione del peritoneo posteriore lungo la linea avascolarizzata di Toldt, e la medializzazione del colon e del suo mesentere.

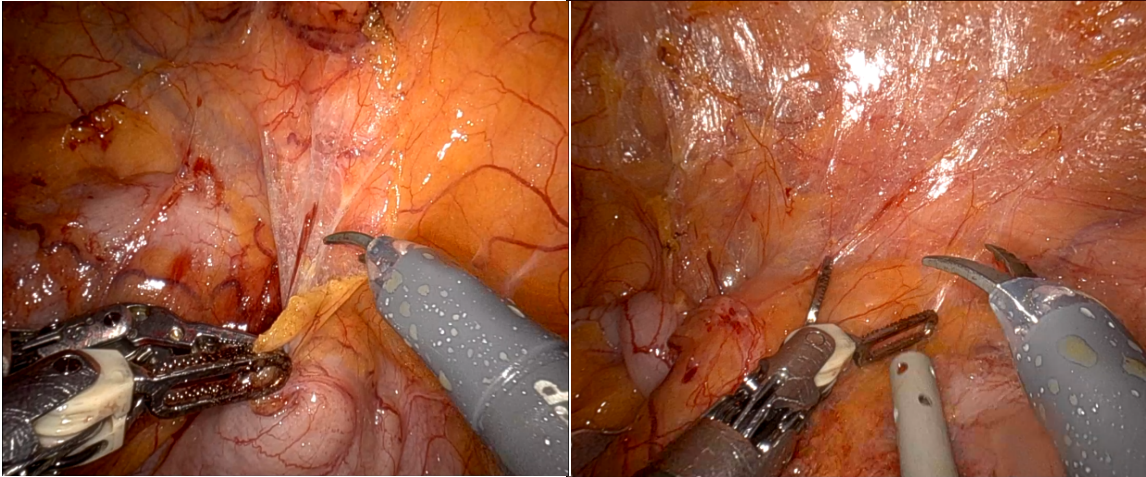


Figura 16. Incisione del peritoneo.

A questo punto si procede all'identificazione del piano del muscolo psoas sul quale decorrono i vasi gonadici e l'uretere, risalendo caudo-cranialmente lungo il percorso di quest'ultimo si giunge al peduncolo renale, quindi ai vasi renali. Prima di procedere alla mobilizzazione del rene, l'uretere viene clippato distalmente alla neoplasia per evitare la disseminazione di cellule tumorali durante la manipolazione.

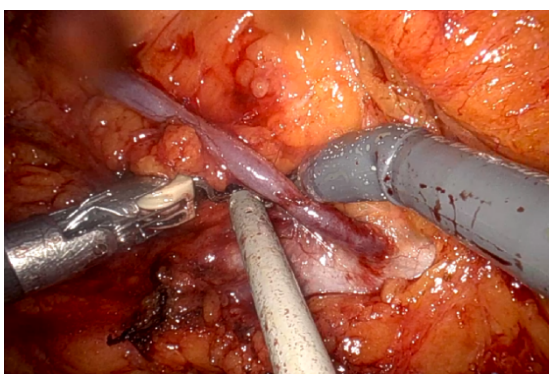


Figura 17. Identificazione della vena gonadica.

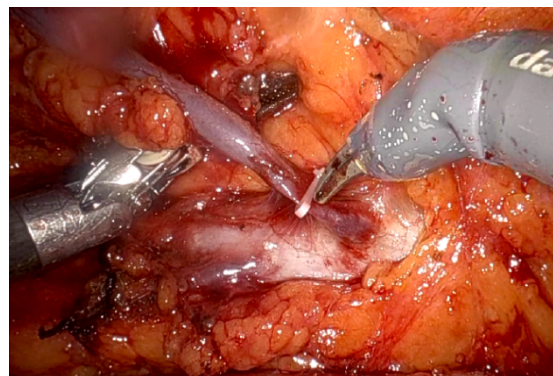


Figura 18. Applicazione di clip emostatiche.

Segue la nefrectomia, con una suturatrice vascolare o utilizzando hem-o-lok su ciascun vaso viene controllato il peduncolo vascolare, si parte dall'interruzione dell'arteria renale, seguita dalla vena renale. L'intervento procede con la completa liberazione del rene, contornato dal grasso perirenale. Il surrene omolaterale viene risparmiato.

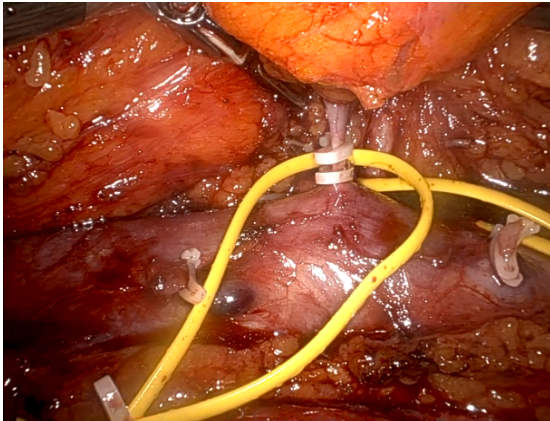


Figura 19. Vena renale esclusa con clip.

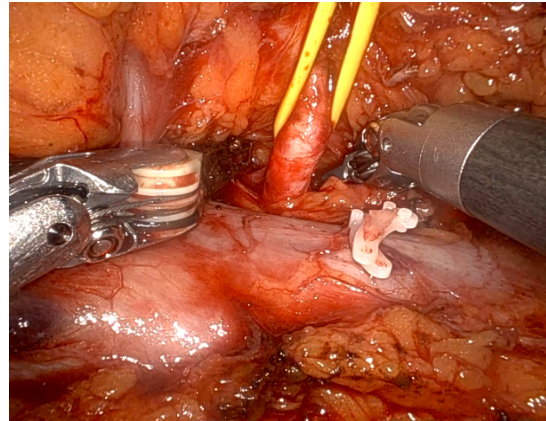


Figura 20. Arteria renale.

Completata la nefrectomia si procede al re-docking per permettere la dissezione dell'uretere iliaco e pelvico in direzione della vescica, dove verrà interrotto con la creazione di un tassello vescicale, sulla scorta dell'incisione precedentemente eseguita durante il tempo endoscopico. Prima dell'apertura della via urinaria l'uretere distale viene clippato per evitare lo spillage di urine e il seeding neoplastico. Con approccio robotico non è mai stato necessario eseguire un'incisione secondo Gibson per l'esecuzione dell'ureterectomia distale.

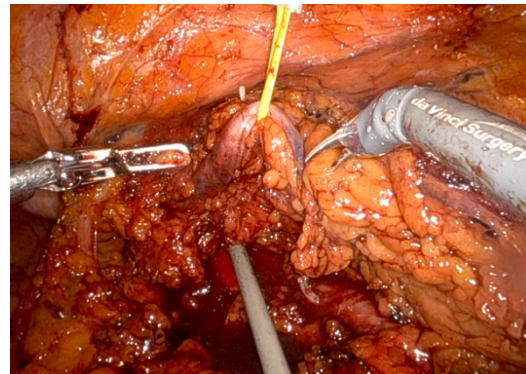
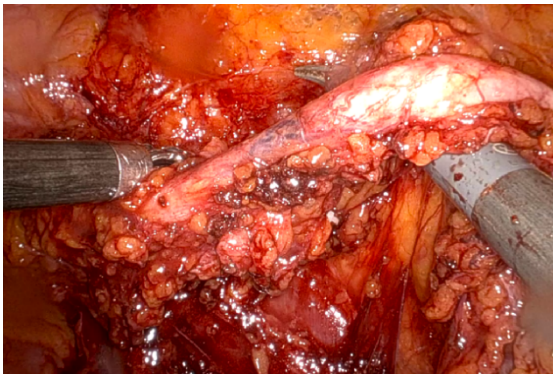


Figura 21 e 22. Uretere pelvico sospeso sul piano dello psoas.

La parete vescicale viene suturata in doppio strato con fili di sutura riassorbibili, applicando punti staccati o in sutura continua. Al termine del confezionamento della sutura viene eseguita una prova di tenuta idraulica tramite riempimento della vescica dal catetere vescicale con 100/200 ml di soluzione fisiologica.

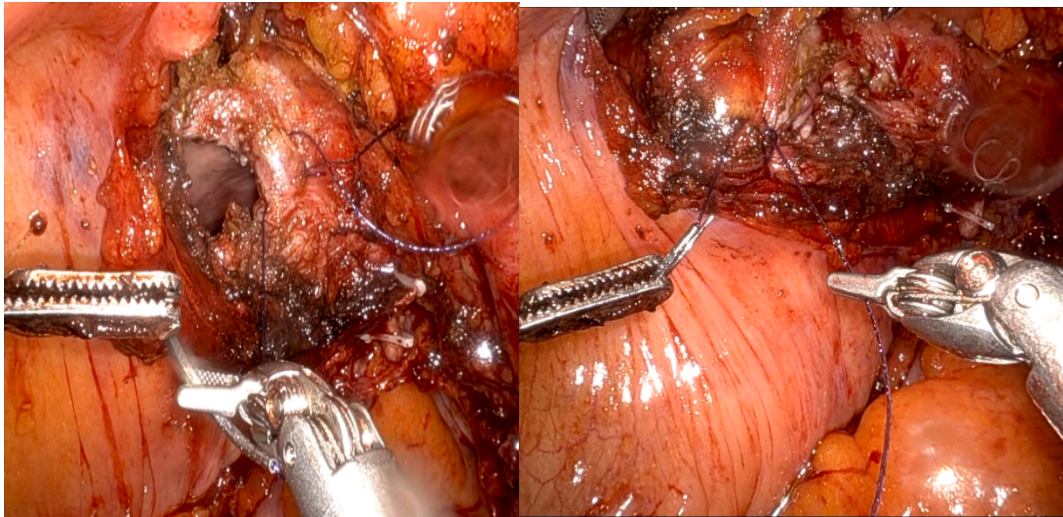


Figura 23. Sutura della parete vescicale in doppio strato.

Una volta che rene e uretere sono liberati da tutte le connessioni, il pezzo operatorio mediante un sacchetto Endocatch delle dovute dimensioni viene estratto tramite un'incisione di servizio (tipo Pfannestiel o a partenza da uno dei siti dei trocars).

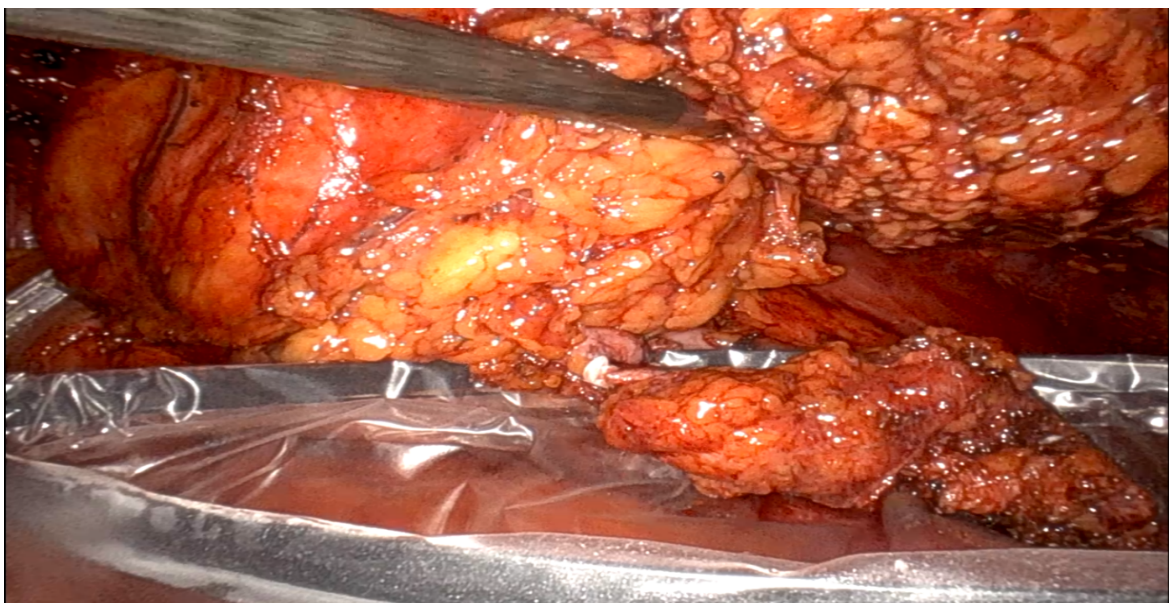


Figura 24. Pezzo operatorio e sacca Endocatch pronta all'uso.

Anche in questo caso l'estensione della linfadenectomia non è standardizzata ma deve essere valutata in maniera specifica per ogni paziente sulla base dell'estensione della patologia e del rischio di disseminazione linfonodale, generalmente il territorio interessato

dalla linfadenectomia è rappresentato dai linfonodi retroperitoneali (latero cavali, paracavali, interaortocavali e para-aortici).

Al termine dell'intervento i trocars robotici vengono estratti sotto visione, verificando l'assenza di una eventuale sanguinamento. La chiusura delle porte è eseguita per strati, con particolare cura nella chiusura dell'aponeurosi dei muscoli retti.

La cute viene suturata con punti in filo riassorbibile, in seta, o con clips metalliche.

3.2.4 Follow up oncologico

In caso di nefroureterectomia per tumori non invasivi dell'alta via escretrice è necessario svolgere esame TC una volta all'anno e citologia urinaria/cistoscopia ogni tre mesi, estendendo questo intervallo a 12 mesi in caso di assenza di recidive, fino al compimento di 5 anni seguenti l'intervento.

Se il tumore si è dimostrato invasivo l'organizzazione del follow up rimane invariata per quanto riguarda cistoscopie ed esami citologico, la Tac invece deve essere svolta ogni sei mesi per i primi due anni, dopo di che la frequenza viene allungata ad un anno.

3.3 Analisi statistica

Per descrivere le caratteristiche basali della popolazione in esame è stata utilizzata la statistica descrittiva:

- Numero assoluto e proporzioni sono stati usati per descrivere le variabili preoperatorie categoriche;
- Media e deviazione standard sono stati usati per descrivere le variabili continue a distribuzione normale;
- Mediana e range interquartile sono stati usati per descrivere le variabili continue a distribuzione non normale.

La variazione della creatinina sierica, dell'eGFR e della funzionalità renale (valore preoperatorio vs post-operatorio) è stata calcolata come differenza percentuale.

Successivamente sono stati confrontati tre gruppi di pazienti, rispettivamente sottoposti a intervento chirurgico con tecnica a cielo aperto, videolaparoscopica e chirurgica, alla

ricerca di differenze significative in termini di sicurezza ed efficacia intraoperatoria ed extra operatoria, risultati oncologici e insorgenza di complicanze.

Le differenze tra i gruppi sono state valutate utilizzando tabelle di contingenza e test statistici appropriati:

- **Test di Kruskal-Wallis** per le variabili continue non normalmente distribuite.
- **Test del chi-quadro** per le variabili categoriche.

Il livello di significatività statistica è stato fissato a $p < 0,05$.

Infine, è stata eseguita un'analisi logistica univariata e multivariata volta a identificare eventuali fattori predittivi di complicanze peri-operatorie. Sono stati inclusi come fattori nell'analisi: BMI, età, Charlson Comorbidity index, precedente chirurgia o RT in sede addomino-pelvica, tempi operatori, stadiazione patologica (pT) e tipo di tecnica chirurgica utilizzata.

4. RISULTATI

La **tabella 5** riassume le caratteristiche demografiche e preoperatorie dei pazienti inclusi nell'analisi, confrontando tre tecniche chirurgiche: a cielo aperto (OPEN), laparoscopica (VLP) e ROBOT.

Variabile	TOTALE	OPEN	VLP	ROBOT	p-value
Età (anni), mediana (IQR)	73 (65-77)	75 (69-78)	71 (64-77)	69 (64-75)	0.1014
Genere, n. (%)					
M	85 (66,9)	38 (70,4)	30 (62,5)	17 (68)	0.69
F	42 (33,1)	16 (29,6)	18 (37,5)	8 (32)	
BMI (kg/m2), mediana (IQR)	25,4 (22,9- 27,8)	25,4 (23-27)	25,3 (22,6- 27,2)	27,2 (23- 29,6)	0,47
Classificazione ASA, n. (%)					0,098
0	0	0	0	0	
1	29 (22,8)	7 (13)	18 (37,5)	4 (16)	
2	67 (52,8)	30 (55,6)	21 (43,7)	16 (64)	
3	21 (16,5)	10 (18,5)	6 (12,5)	5 (20)	
4	1 (0,8)	0	1 (2,1)	0	
5	0	0	0	0	
N/A	9 (7,1)	7 (13)	2 (4,2)	0	
Charlson Comorbidity index, n. (%)					0,04
CCI < 2	55 (43,3)	16 (29,6)	23 (47,9)	16 (64)	

CCI >= 2	63 (49,6)	31 (57,4)	23 (47,9)	9 (36)	
N/A	9 (7,1)	7 (13)	2 (4,2)	0	
Diabete Mellito, n. (%)					0,47
No	98 (77,2)	39 (72,2)	40 (83,3)	19 (76)	
Si	21 (16,5)	9 (16,6)	6 (12,5)	6 (24)	
N/A	8 (6,3)	6 (11,1)	2 (4,2)	0	
Storia di fumo, n. (%)					0,34
No	38 (29,9)	17 (31,5)	11 (22,9)	10 (40)	
Si	83 (65,3)	33 (61,1)	35 (72,9)	15 (60)	
N/A	6 (4,7)	4 (7,4)	2 (4,2)	0	
Creatinina sierica preoperatoria (mg/dl), mediana (IQR)	1,09 (0,84-1,5)	1,25 (0,94-1,58)	1,18 (0,78-1,55)	0,89 (0,79-1,10)	0,16
eGFR preoperatorio (ml/min), mediana (IQR)	74,5 (60,5-84,5)	72 (70-74)	62 (50-74)	74,5 (62,2-83,7)	0,1
Idronefrosi, n. (%)					
No	52 (41)	18 (33,3)	22 (17,3)	12 (48)	0,48
Si	64 (50,4)	29 (53,7)	24 (19,9)	11 (44)	
Bilaterale	4 (3,1)	2 (3,7)	0	2 (8)	
N/A	7 (5,5)	5 (9,3)	2 (4,2)	0	
Emoglobina sierica (g/dl), mediana (IQR)	12,9 (11,8-14,1)	12,5 (10,9-13,7)	13,1 (12,2-13,8)	13,7 (12,6-14,7)	

Pregressa radioterapia pelvica, n. (%)					0,39
No	120 (94,5)	50 (92,6)	45 (93,7)	25 (100)	
Si	7 (5,5)	4 (7,4)	3 (6,3)	0	
Precedente chirurgico addominale, n. (%)					0,53
No	61 (48)	28 (51,8)	20 (41,7)	13 (52)	
Si	66 (52)	26 (48,1)	28 (58,3)	12 (48)	
Precedente cistectomia radicale, n. (%)					0,7
No	112 (88,2)	41 (75,6)	47 (98)	24 (96)	
Si	7 (5,5)	6 (11,1)	0	1 (4)	
N/A	8 (6,3)	7 (13)	1 (2)	0	
Precedente TURB, n. (%)					0,7
Si	41 (32,3)	20 (37)	14 (29,2)	7 (28)	
No	86 (67,7)	34 (63)	34 (70,8)	18 (72)	
Tempo trascorso tra ultima TURB e l'intervento (mesi), mediana (IQ)	5 (2-36)	5,5 (3,7-30,5)	7 (2-48)	2 (1,5-4,5)	0,35
Esame citologico urinario positivo per cellule neoplastiche ad alto grado, n. (%)					0,35
No	30 (23,6)	10 (18,5)	9 (18,7)	11 (44)	
SI	23 (18,1)	7 (13)	11 (22,9)	5 (20)	

N/A	74 (58,3)	37 (68,5)	28 (58,3)	9 (36)	
-----	-----------	-----------	-----------	--------	--

Tabella 5. Variabili preoperatorie.

I dati raccolti sono stati analizzati per confrontare le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti trattati con le tre diverse modalità chirurgiche (OPEN, VLP, ROBOT). I risultati sono riportati come segue:

Il campione comprende 127 pazienti con un'età mediana di 73 anni (IQR: 65-77).

Nonostante i pazienti operati con tecnica a cielo aperto siano leggermente più anziani (mediana di 75 anni) rispetto a quelli trattati con tecnica laparoscopica (71 anni) e robotica (69 anni), la differenza non è statisticamente significativa ($p = 0,1$). La distribuzione di genere non mostra differenze significative tra i gruppi, con una predominanza di maschi in ciascun gruppo ($p = 0,69$).

La mediana del BMI è simile tra i gruppi, con un valore leggermente più alto nel gruppo ROBOT ($27,2 \text{ kg/m}^2$) rispetto ai gruppi OPEN ($25,4 \text{ kg/m}^2$) e VLP ($25,3 \text{ kg/m}^2$), senza differenze significative ($p = 0,47$).

La classificazione ASA, che valuta il rischio anestesiológico, non mostra differenze statisticamente significative tra i gruppi ($p = 0,098$). La maggior parte dei pazienti è stata classificata come ASA 2, indicando una malattia sistemica lieve. Un piccolo numero di pazienti è stato classificato come ASA 3, e solo un paziente nel gruppo VLP è stato classificato come ASA 4. Invece il Charlson Comorbidity Index (CCI), che misura il carico di comorbidità, mostra una differenza significativa tra i gruppi ($p = 0,04$). Nel gruppo OPEN, il 57,4% dei pazienti ha un $\text{CCI} \geq 2$, indicando un maggiore carico di comorbidità rispetto ai gruppi VLP (47,9%) e ROBOT (36%).

La prevalenza del diabete mellito non differisce significativamente tra i gruppi ($p = 0,47$). Il 16,5% dei pazienti è affetto da diabete mellito, con una distribuzione simile nei vari gruppi. Per quanto riguarda la storia di fumo, il 65,3% dei pazienti ha una storia di tabagismo, senza differenze significative tra i gruppi ($p = 0,34$).

La maggior parte dei pazienti non ha subito una precedente radioterapia pelvica (94,5%), chirurgia addominale (48%) o cistectomia radicale, senza differenze significative tra i gruppi. Il 32% dei pazienti ha subito una precedente resezione transuretrale di tumore della vescica (TURB), con un tempo mediano trascorso tra questa e l'intervento principale di 5 mesi. Non ci sono differenze significative tra i gruppi in termini di tempo trascorso tra

TURB e intervento ($p = 0,35$). L'esame citologico urinario positivo per cellule neoplastiche ad alto grado non differisce significativamente tra i gruppi ($p = 0,35$), tuttavia, una parte significativa dei dati è segnata come non disponibile (58,3%).

L'idronefrosi è stata riscontrata in oltre la metà dei pazienti (50,4%), con una distribuzione simile tra i gruppi ($p = 0,48$). Un piccolo numero di pazienti presenta idronefrosi bilaterale (3,1%). I valori mediani di emoglobina sierica sono invece leggermente più alti nel gruppo ROBOT (13,7 g/dl) rispetto ai gruppi VLP (13,1 g/dl) e OPEN (12,5 g/dl), suppur in assenza di differenze statisticamente significativa.

La **tabella 6** rappresenta le caratteristiche della neoplasia. Per la stadiazione è stata considerata la categoria T della classificazione TNM.

Variabile	TOTALE	OPEN	VLP	ROBOT	p-value
Lato, n. (%)					0,17
Destro	61 (48)	21 (38,9)	24 (50)	16 (64)	
Sinistro	65 (51,1)	32 (59,3)	24 (50)	9 (36)	
Bilaterale	1 (0,8)	1 (1,8)	0	0	
Dimensioni, n. (%)					0,3
≥ 2 cm	48 (37,8)	28 (51,8)	25 (52,1)	18 (72)	
< 2 cm	71 (55,9)	19 (35,2)	22 (45,8)	7 (28)	
N/A	8 (6,3)	7 (13)	1 (2,1)	0	
Sede, n. (%)					0,17
Calice e pelvi	56 (44,1)	18 (33,3)	27 (56,2)	11 (44)	
Uretere	45 (35,4)	20 (37)	16 (33,3)	9 (36)	
Entrambi	24 (18,9)	14 (25,9)	5 (10,4)	5 (20)	

N/A	2 (1,6)	2 (3,7)	0	0	
Multifocalità, n. (%)					0,06
No	100 (78,7)	36 (66,7)	44 (91,7)	20 (80)	
Si	19 (15)	11 (20,4)	3 (6,2)	5 (20)	
N/A	8 (6,3)	7 (13)	1 (2,1)	0	
Stadiazione clinica (cT), n. (%)					< 0,005
< cT1	72 (56,7)	20 (37)	32 (66,7)	20 (80)	
cT2	9 (7,1)	5 (9,3)	3 (6,2)	1 (4)	
cT3	35 (27,5)	20 (37)	11 (22,9)	4 (16)	
cT4	2 (1,6)	2 (3,7)	0	0	
N/A	9 (7,1)	7 (13)	2 (4,2)	0	
Cis alla diagnosi, n. (%)					0,7
No	108 (85)	45 (83,3)	40 (83,3)	23 (92)	
Si	4 (3,1)	1 (1,8)	2 (4,2)	1 (4)	
N/A	15 (11,8)	8 (14,8)	6 (12,5)	1 (4)	

Tabella 6. Variabili relative alla neoplasia.

L'analisi dei dati mostra che, per quanto riguarda la lateralità della lesione c'è una prevalenza di interventi sul lato destro nei gruppi VLP (50%) e ROBOT (64%) rispetto al gruppo OPEN (38,9%). Gli interventi sul lato sinistro sono stati più comuni nel gruppo open (59,3%) rispetto ai gruppi VLP (50%) e ROBOT (36%). Solo un caso bilaterale è

stato registrato nel gruppo OPEN. Le dimensioni dei tumori non mostrano differenze significative tra i gruppi ($p = 0,3$), con il 37,8% dei tumori ≥ 2 cm nel gruppo totale.

Valutando la sede del tumore, si osserva una variabilità tra i gruppi, con una prevalenza di tumori localizzati in calice e pelvi nel gruppo VLP (56,2%) rispetto al gruppo OPEN (33,3%) e ROBOT (44%). I tumori localizzati nell'uretere sono stati più frequenti nel gruppo OPEN (37%) rispetto ai gruppi VLP (33,3%) e ROBOT (36%), tuttavia in maniera non significativa ($p = 0,17$). La multifocalità non risulta statisticamente differente tra i gruppi ($p = 0,065$), con il gruppo OPEN che presenta una maggiore percentuale di casi multifocali (20,4%) rispetto ai gruppi VLP (6,2%) e ROBOT (20%).

Lo stadio clinico (cTNM) ha invece mostrato differenze significative tra i gruppi ($p < 0,005$). Il gruppo ROBOT ha avuto una maggiore percentuale di casi $< cT1$ (80%) rispetto ai gruppi VLP (66,7%) e OPEN (37%). I casi cT3 sono stati invece più frequenti nel gruppo OPEN (37%) rispetto ai gruppi VLP (22,9%) e ROBOT (16%).

La presenza di carcinoma in situ (CIS) alla diagnosi è rara, con un solo caso nel gruppo OPEN e ROBOT, e due casi nel gruppo VLP. La maggior parte dei pazienti non ha presentato CIS alla diagnosi.

La **tabella 7** mette in evidenza i risultati peri-operatori.

Variabile	TOTALE	OPEN (n. 54)	VLP (n.48)	ROBOT (n. 25)	p-value
Durata dell'intervento (min), mediana (IQR)	230(170-270)	200 (180-240)	220 (180-240)	280 (240-300)	<0.001
Perdite ematiche (ml), mediana (IQR)	225 (200-300)	300 (200-490)	200 (200-250)	200 (100-300)	0,022
Trasfusioni, n. (%)					0,02
No	97 (76,4)	33 (61,1)	44 (91,7)	20 (80)	

Si	21 (16,5)	13 (24,1)	3 (6,2)	5 (20)	
N/A	9 (7,1)	8 (14,8)	1 (2,1)	0	
Complicanze intraoperatorie, n. (%)					0,83
No	94 (74)	34 (63)	40 (83,3)	20 (80)	
Si	18 (14,2)	6 (11,1)	7 (14,6)	5 (20)	
N/A	15 (11,8)	14 (25,9)	1 (2,1)	0	
Satava, n. (%)					0,43
Grado 1	17 (13,4)	6 (11,1)	6 (12,5)	5 (20)	
Grado 2	1 (0,8)	0	1 (2,1)	0	
Linfoadenectomia, n. (%)					
No	77 (60,1)	34 (63)	30 (62,5)	13 (52)	
Si	41 (32,3)	14 (25,9)	15 (31,2)	12 (48)	
N/A	9 (7,1)	6 (11,1)	3 (6,3)	0	
Numero di linfonodi rimossi, mediana (IQR)	1 (0-6)	0 (0,0)	5 (6,25-0,75)	3 (2-4)	< 0,05
Complicanze post-operatorie, n. (%)					0,009
No	91 (71,6)	32 (59,3)	38 (79,2)	21 (84)	

Si	30 (23,6)	18 (33,3)	9 (18,9)	3 (12)	
N/A	6 (4,7)	4 (7,4)	1 (2,1)	1 (4)	
Infezioni ferita, n. (%)					
No	115 (90,6)	45 (83,3)	47 (97,9)	23 (92)	
Si	5 (3,9)	4 (7,4)	0	1 (4)	
N/A	7 (5,5)	5 (9,2)	1 (2,1)	1 (4)	
Infezioni sistemiche, n. (%)					
No	117 (92,1)	47 (87)	47 (98)	23 (42,6)	
Si	3 (2,4)	2 (3,7)	0	1 (4)	
N/A	7 (5,5)	5 (9,2)	1 (1,2)	1 (4)	
Clavien Dindo, n. (%)					0,79
Grado 1	7 (5,5)	2 (3,7)	4 (8,3)	1 (4)	
Grado 2	16 (12,6)	10 (18,5)	5 (10,4)	1 (4)	
Grado 3	2 (1,6)	2 (3,7)	0	0	
Grado 4	3 (2,4)	2 (3,7)	1 (2,1)	0	
Grado 5	2 (1,6)	1 (1,8)	1 (2,1)	0	
Durata degenza (giorni), mediana (IQR)	7 (6,5-48)	8 (7-11)	7 (6-8)	7 (6-7)	< 0,05

Tabella 7. Variabili peri-operatorie.

La durata mediana dell'intervento è risultata più lunga per il gruppo OPEN, con 280 minuti (IQR: 240-300), rispetto ai 220 minuti (IQR: 180-240) per il gruppo VLP e ai 200 minuti (IQR: 180-240) per il gruppo OPEN. Questa differenza è risultata statisticamente significativa ($p < 0,001$). Le perdite ematiche medie sono risultate inferiori per le tecniche mininvasive, con 200 ml (IQR: 100-300) per il gruppo ROBOT e 200 ml (IQR: 200-250) per il gruppo VLP, rispetto ai 300 ml (IQR: 200-490) per la tecnica OPEN. La necessità di trasfusioni è risultata statisticamente differente tra i gruppi, con il gruppo OPEN che ha richiesto trasfusioni nel 24,1% dei casi, rispetto al 6,2% della VLP e al 20% della robotica ($p=0,02$).

Le complicanze intraoperatorie non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi ($p=0,83$). Il 63% dei pazienti nel gruppo OPEN non ha avuto complicanze, rispetto all'83,3% della VLP e all'80% del gruppo ROBOT. La classificazione di Satava per le complicanze intraoperatorie non ha mostrato differenze significative ($p=0,43$), le complicanze di grado 1 sono state le più rappresentate e hanno distribuzione simile tra i gruppi, con il 20% dei casi nel gruppo ROBOT, l'11,1% nel gruppo OPEN e il 12,5% nel gruppo VLP. Solo un caso di grado 2 è stato registrato nel gruppo VLP.

Il numero mediano di linfonodi rimossi è stato maggiore nel gruppo OPEN (5, IQR: 6,25-0,75) rispetto al gruppo VLP (3, IQR: 2-4). Il numero di linfonodi rimossi ha mostrato una mediana di 1 (IQR 0-6) per il gruppo totale, con una variabilità tra i gruppi.

Le complicanze post-operatorie sono risultate diverse tra i gruppi ($p = 0,009$), con il gruppo ROBOT che ha avuto la percentuale più bassa (12%) rispetto ai gruppi VLP (18,9%) e OPEN (31,5%). Le infezioni della ferita sono state più comuni nel gruppo OPEN (7,4%) rispetto agli altri gruppi, con una differenza significativa ($p < 0,05$). Le infezioni sistemiche e l'insorgenza di episodi emorragici postoperatori non hanno mostrato differenze significative tra i gruppi, il gruppo ROBOT ha avuto la percentuale più bassa di sanguinamenti (8%).

Valutando la classificazione di Clavien-Dindo per le complicanze postoperatorie si nota che le complicanze di grado 1 e 2 sono state le più comuni in tutti i gruppi, con una prevalenza del 29,6% di complicanze di grado 2 nel gruppo OPEN, rispetto al 10,4% della VLP e al 4% del gruppo ROBOT, senza rilevanza statistica ($p= 0,79$).

La durata mediana della degenza è risultata significativamente diversa tra i gruppi ($p < 0,05$), con una degenza media di 8 giorni (IQR: 7-11) per il gruppo OPEN, 7 giorni (IQR: 6-8) per il gruppo VLP e 7 giorni (IQR: 6-7) per il gruppo ROBOT.

La **tabella 8** contiene parametri oncologici e funzionali a medio e lungo termine.

Variabile	TOTALE	OPEN	VLP	ROBOT	p-value
Stadiazione patologica (pT), n. (%)					0,035
pTa e pTis	2 (1,6)	0	0	2 (8)	
pT1	63 (49,6)	20 (37)	31 (64,6)	12 (48)	
pT2	10 (7,9)	5 (9,3)	2 (4,2)	3 (12)	
pT3	39 (30,7)	19 (35,2)	12 (25)	8 (32)	
pT4	4 (3,1)	3 (5,5)	1 (1,2)	0	
N/A	9 (7,1)	7 (13)	2 (4,2)	0	
Stadiazione linfonodale, n. (%)					0,09
pN0	32 (25,2)	7 (13)	14 (29,2)	11 (44)	
pN1	8 (6,3)	5 (9,3)	2 (4,2)	1 (4)	
pN2	7 (5,5)	5 (9,3)	1 (1,2)	1 (4)	
PNx	71 (55,9)	30 (55,5)	29 (60,4)	12 (48)	
N/A	9 (7,1)	7 (13)	2 (4,2)	0	

Grado, n. (%)					0,2
Alto grado	47 (37)	18 (33,3)	16 (33,3)	13 (52)	
Basso grado	46 (36,2)	12 (22,2)	22 (45,8)	12 (48)	
N/A	34 (26,8)	24 (44,4)	10 (20,8)	0	
Follow up (mesi), mediana (IQR)	19 (8-45)	13 (3-41)	37 (16-68)	13 (5,5- 23,7)	< 0,05
Ultima creatinina (mg/dl), mediana (IQR)	1,32 (1,12-1,7)	1,40 (1,16- 1,85)	1,3 (1,04- 1,60)	1,32 (1,19- 1,39)	
Ultimo eGFR (%), mediana (IQR)	48 (35-61)	41 (30-57)	50,5 (40,7- 63,7)	50 (36,5- 63,7)	0,2
Riduzione eGFR (%), mediana (IQR)	14 (1,5-27,5)	14 (-3,24)	9,8 (0-23,8)	24,5 (6,2- 31,5)	0,2
Margini positivi, n. (%)					0,039
No	101 (79,5)	34 (63)	43 (89,6)	24 (96)	
Si	6 (4,7)	5 (9,3)	0	1 (4)	
N/A	20 (15,8)	15 (27,8)	5 (10,4)	0	

Tabella 8. Variabili oncologiche e funzionali.

Per quanto riguarda lo stadio patologico (pT) e lo stadio linfonodale (pN), si osserva una distribuzione differenziata tra i gruppi. Il gruppo VLP presenta la più alta percentuale di casi classificati come pT1 (64,6%), seguito dal gruppo ROBOT (48%) e dal gruppo OPEN (37%). Tuttavia, non vi sono differenze statisticamente significative tra i gruppi ($p > 0,05$). Si osserva una prevalenza di casi ad alto grado nel gruppo ROBOT (52%) rispetto ai gruppi OPEN

(33,3%) e VLP (33,3%), ma anche qui non si osservano differenze significative tra i gruppi ($p > 0,05$)

Valutando il follow-up mediano, si evidenzia una variazione significativa tra i gruppi, con il gruppo VLP che presenta il follow-up mediano più lungo (37 mesi), seguito dal gruppo OPEN (13 mesi) e ROBOT (13 mesi). Questa differenza è statisticamente significativa ($p < 0,05$).

Per quanto riguarda la creatinina sierica e l'eGFR (tasso di filtrazione glomerulare stimato), si osservano alcune variazioni tra i gruppi, anche se non sono emerse differenze statisticamente significative. La mediana della creatinina sierica è simile tra i gruppi, ma si nota una leggera variazione nei valori mediани di eGFR. In particolare, il gruppo OPEN mostra un eGFR mediano leggermente più basso rispetto ai gruppi VLP e ROBOT. Questi risultati non raggiungono un livello di significatività statistica.

La riduzione percentuale dell'eGFR mostra una maggiore variazione tra i gruppi, con il gruppo ROBOT che presenta la riduzione percentuale più alta, seguito dal gruppo OPEN e VLP. Tuttavia, anche in questo caso, le differenze non risultano statisticamente significative.

Analizzando i margini positivi, si osserva una differenza statisticamente significativa tra i gruppi, con una percentuale più bassa di margini positivi nel gruppo LAPARO (0%) rispetto ai gruppi OPEN (9,3%) e ROBOTICA (4%). Questi risultati sono statisticamente significativi ($p = 0,039$).

Infine, sono riportate le **tabelle 9 e 10** relative all'analisi logistica univariata e multivariata, volte a valutare la presenza di fattori prognostici predittivi per lo sviluppo di complicanze post-operatorie.

Variabile	OR	IC	p-value
Età	1.04	0.98-1.10	0.13
CCI	0.96	0.72-1.25	0.82
BMI	0.93	0.83-1.02	0.14
Precedente RT	0.50	0.02-3.14	0.53
Precedente chirurgico	0.84	0.36-1.95	0.68
Tempo operatorio	1.003	0.99-1.01	0.32
Tecnica utilizzata			
VLP	0.85	0.72-1.01	0.07
ROBOT	0.80	0.65-0.98	0.04

Perdite ematiche	1.001	0.99-1.003	0.36
Stadio patologico	1.01	0.66-1.51	0.94

Tabella 9. Analisi univariata per i fattori predittivi per lo sviluppo di complicanze post-operatorie.

Nell'analisi univariata, la tecnica robotica ha mostrato una riduzione significativa del tasso di complicanze (OR = 0.80, p = 0.04), mentre altre variabili come età, BMI, CCI, tempo operatorio e perdite ematiche (EBL) non hanno mostrato associazioni statisticamente significative con il rischio di complicanze.

L'analisi logistica multivariata valuta l'effetto di più variabili indipendenti contemporaneamente, controllando per i potenziali confondenti.

Variabile	OR	IC	p-value
Età	1.04	0.95-1.14	0.39
CCI	0.73	0.41-1.16	0.23
BMI	0.93	0.79-1.04	0.35
Precedente RT	0.15	0.009-3.92	0.34
Precedente chirurgico	0.86	0.19-3.79	0.84
Tempo operatorio	1.02	1.006-1.04	0.01
Tecnica			
VLP	0.17	0.018-1.28	0.09
ROBOT	0.013	0.008-0.12	<0.001
Perdite ematiche	0.99	0.99-1.001	0.18
Stadio patologico	0.84	0.38-1.78	0.66

Tabella 10. Analisi multivariata per i fattori predittivi per lo sviluppo di complicanze post-operatorie.

Nell'analisi multivariata, la tecnica robotica si conferma essere associata in maniera indipendente alla riduzione delle complicanze, come un predittore indipendente di riduzione delle complicanze (OR = 0.013, p < 0.001), indicando una riduzione del 98% delle complicanze rispetto alla tecnica open. Inoltre, il tempo operatorio risulta essere un fattore predittivo indipendente, con un aumento del tasso di complicanze del 2% per ogni minuto di operazione in più (OR = 1.02, p = 0.01). Altre variabili come età, BMI, CCI e perdite ematiche non sono risultate significative.

5. DISCUSSIONE

Diversi studi condotti parallelamente alla diffusione della chirurgia robotica hanno dimostrato la sicurezza della nefroureterectomia con questo approccio nel trattamento dei tumori uroteliali dell'alta via escrettrice. La tecnica robotica presenta potenziali vantaggi legati alla sua mininvasività rispetto alla chirurgia a cielo aperto. D'altra parte, la maggiore libertà di movimento e migliore ergonomia della chirurgia robotica permettono vantaggi per questo approccio anche nei confronti della laparoscopia, data la presenza di fasi ricostruttive (es. sutura vescicale) in questo tipo di chirurgia. Infine, la disponibilità di piattaforme robotiche moderne idonee ad una chirurgia multi-quadrante, come il sistema daVinci Xi, permettono di eseguire la nefroureterectomia con tecnica completamente mini-invasiva in tutti i casi, senza dover ricorrere ad incisioni di servizio per l'exeresi dell'uretere distale, come spesso avviene con la tecnica laparoscopica pura.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di evidenziare se questi teorici vantaggi si siano confermati in migliori risultati clinici in termini di variabili peri operatorie e complicanze in una casistica clinica di un singolo centro ad alto volume robotico.

Lo studio analizza i risultati perioperatori e post-operatori a medio e lungo termine relativi a 127 pazienti sottoposti a nefroureterectomia (NUT), eseguite presso la S.C.D.U. di Urologia dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara, nel periodo compreso tra dicembre 2001 e marzo 2024. In base della tecnica utilizzata, i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi, i cui risultati sono stati confrontati tra di loro e con quelli descritti in importanti revisioni sistematiche e meta-analisi presenti in letteratura. Sono stati inclusi 54 pazienti sottoposti a nefroureterectomia a cielo aperto, 48 operati con tecnica laparoscopica e 25 con tecnica robotica.

Nessuna differenza significativa è emersa in termini di età, genere, BMI, ASA, storia di fumo, presenza di diabete e citologia urinaria positiva tra i gruppi. L'età dei pazienti varia leggermente, con i pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto che risultano essere mediamente più anziani rispetto agli altri due gruppi. Questa differenza, pur non risultando statisticamente significativa, potrebbe riflettere, in accordo con le linee guida (6), una maggiore tendenza a scegliere tecniche minimamente invasive per il trattamento di pazienti più giovani o in migliori condizioni generali, e al contrario a optare per la tecnica a cielo aperto in presenza di comorbidità e controindicazioni alla laparoscopia, che aumentano di

pari passo con l'anagrafica. Il gruppo sottoposto a chirurgia robotica mostra un BMI mediano leggermente più alto, suggerendo che questa tecnica potrebbe essere preferita in pazienti con un BMI più elevato. L'esposizione al fumo, dichiarata dal 65,3% dei pazienti, supporta le evidenze riguardo la sua responsabilità nell'aumentare il rischio di carcinoma delle alte vie urinarie.

Il Charlson Comorbidity Index (CCI), utilizzato per valutare le comorbidità del paziente da sottoporre a intervento chirurgico e la sopravvivenza stimata a 10 anni in pazienti con comorbidità multiple, ha dimostrato una differenza statisticamente significativa ($p = 0,04$), risultando maggiore nel gruppo a cielo aperto rispetto al gruppo laparoscopico e robotico. Questo può indicare che pazienti con un carico maggiore di comorbidità vengano più frequentemente indirizzati verso la chirurgia a cielo aperto.

Un dato rilevante emerso dal nostro studio è la differenza nello stadio clinico (cT), con il gruppo sottoposto a trattamento robotico che presenta una maggiore percentuale di casi $\leq cT1$ rispetto agli altri gruppi, mentre il gruppo a cielo aperto mostra una percentuale maggiore di casi cT3 ($p < 0,05$). Anche nell'analisi dello stadio patologico abbiamo osservato differenze statisticamente significative ($p = 0,035$), con il gruppo robotico che presenta una proporzione maggiore di casi pT1 e pT2 rispetto al gruppo a cielo aperto. Questi dati suggeriscono che i casi più avanzati o complessi vengano ancora spesso trattati con tecnica tradizionale a cielo aperto, lasciando la tecnica robotico-laparoscopica di prima scelta per i tumori di stadio più basso.

La distribuzione della sede del tumore, delle dimensioni (≥ 2 cm vs < 2 cm) e della multifocalità non mostra differenze statisticamente significative tra i gruppi, suggerendo che la scelta della tecnica chirurgica non è influenzata da questi parametri. Discorso analogo vale per la precedente esposizione a trattamenti chirurgici o radioterapici in sede addominale. Questo dato potrebbe sorprendere, ma è legato all'ampio volume di chirurgia mininvasiva eseguita presso il nostro centro. L'esperienza conduce infatti a constatare la fattibilità dell'approccio robotico anche in queste situazioni, senza significativo aumento del rischio di complicanze. La chirurgia robotica, nonostante i costi più elevati e la necessità di un addestramento specifico, offre vantaggi significativi in termini di precisione e minore invasività, risultando particolarmente utile e adatta in pazienti in buone condizioni con neoplasie di stadio non elevato. Per pazienti con un carico maggiore di comorbidità e per tumori più avanzati, la chirurgia a cielo aperto può essere ancora

considerata tecnica di scelta ma nella nostra esperienza la chirurgia robotica è spesso fattibile con buoni risultati clinici.

Il tasso di complicanze intra-operatorie non è risultato differente in maniera statisticamente significativa ($p > 0,05$). Nel caso degli interventi robotici, si evidenzia comunque come queste (prevalentemente lesioni vascolari) siano state gestite nella maggior parte dei casi con approccio mininvasivo, senza necessità di conversione a cielo aperto. In un solo caso, si è resa necessaria la conversione.

Le perdite ematiche intraoperatorie sono risultate significativamente inferiori nel gruppo robotico rispetto ai gruppi a cielo aperto e laparoscopico ($p = 0,022$). Questo risultato è coerente con la letteratura esistente, che evidenzia come la chirurgia robotica, grazie alla maggiore precisione e al controllo migliorato dei movimenti chirurgici, possa ridurre il rischio di emorragie. Ridotte perdite ematiche sono particolarmente vantaggiose in pazienti con comorbilità significative o in quelli in cui la gestione del sanguinamento potrebbe complicare l'intervento.

Le complicanze post-operatorie sono risultate significativamente più elevate nel gruppo a cielo aperto (31,5%) rispetto al gruppo laparoscopico (18,9%) e robotico (12%).

In particolar modo, complicanze gravi secondo la classificazione di Clavien-Dindo [39], sono state più comuni nel gruppo a cielo aperto rispetto ai gruppi mini-invasivi. ($p < 0,05$). All'analisi logistica univariata, l'unico fattore predittivo per lo sviluppo di complicanze è stata infatti la tecnica chirurgica ($p = 0,04$), con la robotica che ha mostrato una riduzione del tasso di complicanze di circa il 20% rispetto alla tecnica a cielo aperto.

All'analisi multivariata, la tecnica robotica si è confermata come predittore significativo indipendente della riduzione delle complicanze. L'unico altro fattore predittivo indipendente è risultato il tempo operatorio, con un aumento del tasso di complicanze del 2% per ogni minuto di operazione aggiuntivo.

Si è evidenziato anche un tasso di infezioni locali ridotto, seppur in maniera non significativa, con la chirurgia mini-invasiva rispetto alla tecnica a cielo aperto. Questo supporta l'evidenza che le tecniche mini-invasive, in virtù delle loro piccole incisioni limitino il rischio di insediamento e proliferazione di patogeni nelle ferite chirurgiche. Il ridotto tasso di complicanze, associato alla minore manipolazione delle anse intestinali,

che permette una più rapida ripresa della canalizzazione si associa a una riduzione dei tempi di degenza ospedaliera come indicato dai nostri dati.

La degenza ospedaliera post-operatoria è risultata infatti più breve nel gruppo robotico rispetto agli altri due gruppi ($p < 0,05$). Questo dato riflette i benefici della chirurgia minimamente invasiva in termini di recupero post-operatorio più rapido. Una degenza ospedaliera più breve non solo migliora la qualità della vita del paziente ma riduce anche i costi sanitari complessivi, rendendo la chirurgia robotica una scelta sostenibile dal punto di vista economico, nonostante i suoi maggiori costi.

Per quanto riguarda l'impatto sulla funzionalità renale, sono stati valutati i livelli di creatinina e il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) prima e dopo la procedura. I risultati sono stati leggermente migliori nei gruppi mini-invasivi rispetto al gruppo a cielo aperto, ma il dato non risulta statisticamente significativo.

La maggior durata dei tempi operatori con l'approccio robotico evidenziata nella nostra casistica è prevalentemente legata alla costante esecuzione del tempo endoscopico preliminare con questo approccio, d'altra parte poco utilizzato con la tecnica a cielo aperto e laparoscopica. I tempi di chirurgia addominale sono sostanzialmente sovrapponibili.

L'analisi complessiva dei dati peri-operatori mostra che la tecnica robotica, anche assumendo una durata più lunga dell'intervento, offra vantaggi in termini di minori complicanze post-operatorie, minori perdite ematiche e trasfusioni rispetto alla tecnica a cielo aperto. La tecnica laparoscopica si colloca in una posizione intermedia tra le due, offrendo benefici simili alla tecnica robotica ma con un tasso di complicanze post-operatorie più vicino a quello della tecnica a cielo aperto, in accordo con lo studio condotto da Veccia et al. [83].

I nostri risultati sono in linea con studi precedenti che evidenziano i benefici della chirurgia robotica in termini di riduzione delle perdite ematiche, del dolore post-operatorio e della degenza ospedaliera. Secondo uno studio condotto da Zuluaga et al. [80] la nefroureterectomia robotica è associata a un tasso inferiore di complicanze post-operatorie e a un miglior recupero funzionale rispetto alla chirurgia a cielo aperto. Al contrario, altri studi come quello condotto da Ni et al. [5] e da Pathak et al. [86], non hanno riscontrato differenze significative in termini di sopravvivenza oncologica tra le tecniche chirurgiche, confermando che la scelta della tecnica deve essere basata su una valutazione individuale del paziente, tenendo conto delle condizioni generali, delle caratteristiche della neoplasia e degli eventuali vantaggi e svantaggi associati alle diverse tecniche chirurgiche disponibili.

I nostri risultati nel complesso si aggiungono alle evidenze che suggeriscono che la nefroureterectomia robotica possa rappresentare oggi l'intervento di prima scelta per il trattamento dei carcinomi uroteliali dell'alta via escretrice, garantendo una miglior ripresa e un minor impatto clinico sulle condizioni del paziente, a parità di risultati oncologici.

Il nostro studio non è privo di limitazioni. La principale è rappresentata dalla natura retrospettiva dell'analisi, che può introdurre bias di selezione e limitare la generalizzabilità dei risultati. Inoltre, la dimensione del campione è relativamente ridotta e il confronto tra gruppi è limitato dall'assenza di randomizzazione. Ciò impedisce di poter trarre conclusioni definitive sulla superiorità di una tecnica rispetto alle altre. Futuri studi prospettici e randomizzati con campioni più ampi saranno necessari per confermare i nostri risultati e guidare la pratica clinica.

6. CONCLUSIONE

La nefroureterectomia rappresenta il trattamento gold standard per i tumori uroteliali dell'alta via escrettrice e può essere eseguita con diversi approcci chirurgici. I risultati del nostro studio supportano le evidenze che dimostrano come la nefroureterectomia robotica rappresenti una tecnica sicura ed efficace, superiore alla tecnica a cielo aperto e laparoscopica per quanto riguarda le perdite ematiche, la necessità di trasfusioni e le complicanze post-operatorie. In centri ad alto volume robotico questo approccio può rappresentare la tecnica gold standard in quanto i vantaggi sopra esposti si associano ad un'efficacia oncologica sovrapponibile alle altre tecniche. Studi idealmente randomizzati su casistiche più ampie sono necessari per confermare questi dati.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Anastasi G, Capitani S, Carnazza ML, Cinti S, De Caro R, Donato RF, et al. *Trattato di anatomia umana. Volume secondo. Edi-Ermes; 2009.*
2. Lonati C, Necchi A, et al. *Upper Tract Urothelial Carcinoma in the Lynch Syndrome Tumour Spectrum: A Comprehensive Overview from the European Association of Urology - Young Academic Urologists and the Global Society of Rare Genitourinary Tumors. Eur Urol Oncol. 2022;5(1):30-41. doi:10.1016/j.euo.2021.11.001.*
3. *Glenn's Urologic Surgery 7Ed*
4. Taylor BL, Scherr DS. *Robotic Nephroureterectomy. Urol Clin North Am. 2018;45(2):189-197. doi:10.1016/j.ucl.2017.12.004.*
5. Ni S, Tao W, Chen Q, Liu L, Jiang H, Hu H, et al. *Laparoscopic Versus Open Nephroureterectomy for the Treatment of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: A Systematic Review and Cumulative Analysis of Comparative Studies. Eur Urol. 2012;61(6):1142-1153. doi:10.1016/j.eururo.2012.02.019.*
6. *EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3.*
7. Rouprêt M, Seisen T, Birtle AJ, Capoun O, Compérat EM, Dominguez-Escrig JL, et al. *European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2023 Update. Eur Urol. 2023;84(1):49-64. doi:10.1016/j.eururo.2023.03.013.*
8. Ouzzane A, Ghoneim TP, Udo K, Verhasselt-Crinquette M, Puech P, Betrouni N, et al. *Small cell carcinoma of the upper urinary tract (UUT-SCC): Report of a rare entity and systematic review of the literature. Cancer Treat Rev. 2011;37(5):366-372. doi:10.1016/j.ctrv.2010.12.005.*
9. Siegel RL, Miller KD, Fuchs H, Jemal A. *Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33. doi:10.3322/caac.21654.*
10. Shariat SF, Favaretto RL, Gupta A, et al. *Gender differences in radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. World J Urol. 2011;29:481-486. doi:10.1007/s00345-010-0594-7.*
11. Perez-Montiel D, Wakely PE, Hes O, Michal M, Suster S. *High-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis: clinicopathologic study of 108 cases with emphasis on unusual morphologic variants. Mod Pathol. 2006;19(4):494-503. doi:10.1038/modpathol.3800559.*
12. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, van Rhijn BWG, Compérat E, et al. *Guidelines on non-muscle-invasive (TA, T1, CIS) bladder cancer. Eur Urol. 2013;59:584-594.*

13. Chen CH, Grollman AP, Huang CY, Shun CT, Sidorenko VS, Hashimoto K, et al. Additive effects of arsenic and aristolochic acid in chemical carcinogenesis of upper urinary tract urothelium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(2):317-325.
14. Kiss B, Furrer MA, Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, Roth B. Stenting Prior to Cystectomy is an Independent Risk Factor for Upper Urinary Tract Recurrence. *J Urol.* 2017;198(6):1263-1268. doi:10.1016/j.juro.2017.06.020.
15. Grollman AP. Aristolochic acid nephropathy: Harbinger of a global iatrogenic disease. *Environ Mol Mutagen.* 2013;54(1):1-7.
16. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumours.* John Wiley & Sons; 2017.
17. Soukup V, et al. Prognostic performance and reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization grading classification systems in non-muscle-invasive bladder cancer: a European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel systematic review. *Eur Urol.* 2017;72(5):801-813.
18. Cheng L, Pan CX, Yang WJ, Lopez-Beltran A, MacLennan GT, Haiqun L, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: A clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer.* 2004; 101:957-962. doi:10.1016/j.urolonc.2005.03.011.
19. Rajan, Karthik, Ahmad Khalifa, Robert Geraghty, Kalpesh Parmar, Gokul KandaSwamy, Juan Gómez Rivas, Bhaskar Somani, and Bhavan Prasad Rai. 2023. "Oncological Efficacy of Robotic Nephroureterectomy Vs. Open and Laparoscopic Nephroureterectomy for Suspected Non-Metastatic UTUC—A Systematic Review and Meta Analysis." *Cancers* 15(20):4926. <https://doi.org/10.3390/>
20. Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, Kakiuchi N, Yoshizato T, Lenis AT, et al. Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. *Cancer Cell.* 2021;39(6):793-809.e8. doi:10.1016/j.ccell.2021.05.008.
21. Therikildsen C, Eriksson P, Höglund M, Jönsson M, Sjö Dahl G, Nilbert M, et al. Molecular subtype classification of urothelial carcinoma in Lynch syndrome. *Mol Oncol.* 2018;12(8):1286-1295.
22. Sjö Dahl G, Eriksson P, Liedberg F, Höglund M. Molecular classification of urothelial carcinoma: global mRNA classification versus tumour-cell phenotype classification. *J Pathol.* 2017;242(1):113-125. doi:10.1002/path.4886.
23. Burger M, et al. Prediction of progression of non-muscle-invasive bladder cancer by WHO 1973 and 2004 grading and by FGFR3 mutation status: a prospective study. *Eur Urol.* 2008;54(4):835-844.
24. Yuan C, Xu C, Li Z, Meng C, Du Y, Zhang C, Fang D, Li X, Zhou L. Surgical techniques and oncological outcomes of pure transperitoneal laparoscopic radical

- nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma. Transl Androl Urol. 2023 Jun 30;12(6):952-959. doi: 10.21037/tau-22-653*
25. Bragarda Mosillo, et al. *Linee guida Tumori dell'urotelio. Associazione italiana di Oncologia Medica; 2020.*
 26. Peyronnet B, Seisen T, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Lam T, et al. *Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. Eur Urol Focus. 2019;5(2):205-223. doi:10.1016/j.euf.2018.05.001.*
 27. Morizane S, Stein H, Komiya T, Kaneta H, Takenaka A. *Retroperitoneal robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy using the da Vinci Xi and SP systems: Initial experiences in cadaveric models. Investigative and Clinical Urology. 2023 Jul;64(4):380-387. DOI: 10.4111/icu.20230021. PMID: 37417563; PMCID: PMC10330408.*
 28. Munari E, Marchionni L, Chitre A, Hayashi M, Martignoni G, Brunelli M, et al. *Clear cell urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a case report and review of the literature. Transl Androl Urol. 2016;5(6):969-977.*
 29. Noblet B, Teo M, Sandison A, et al. *Utility of the urinary tract washings in the diagnosis of small cell carcinoma of the urinary bladder. Br J Cancer. 2014;111:257-262. doi:10.1038/bjc.2014.239.*
 30. Siegel RL, et al. *Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021;71:7-33. doi:10.3322/caac.21654.*
 31. Sadeghi F, Mohammadian M, Mohammadian-Hafshejani A, Tarazoj AA, Towhidi F, Valipour AA. *Epidemiology and rising incidence of kidney cancer in Isfahan province, Iran. J Res Med Sci. 2016;21:89. doi:10.4103/1735-1995.193498.*
 32. Otoyama D, Matsushita Y, Watanabe H, Tamura K, Otsuka A, Fujisawa M, Miyake H. *Robot-assisted radical nephroureterectomy for upper urinary tract tumor: initial experience with the use of novel surgical robot system, hinotori. Transl Cancer Res. 2023 Dec 31;12(12):3522-3529. doi: 10.21037/tcr-23-853.*
 33. Vasudeo V, Singh A, Khanna A, Rawal SK, Pratihari SK, Saurabh N, et al. *Surgical and oncological outcomes of robot-assisted versus laparoscopic radical nephroureterectomy for upper-tract urothelial carcinoma: A single-center comparative analysis. Indian J Urol. 2023 Oct-Dec;39(4):285-291. doi: 10.4103/iju.iju_128_23.*
 34. Li CC, Chang TH, Wu WJ, Ke HL, Huang CN, Chou YH, et al. *Prognostic factors of primary ureteral transitional cell carcinoma after radical nephroureterectomy. J Urol. 2009;182(2):451-458. doi:10.1016/j.juro.2009.04.012.*

35. Cutress ML, Stewart GD, Tudor EC, Wells-Cole S, Phipps S, Thomas BG, et al. Urothelial cell carcinoma of the upper urinary tract: impact of tumour multifocality on prognosis and implications for surveillance after nephroureterectomy. *BJU Int.* 2012; doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11597.
36. Mourmouris, Panagiotis, Omer Burak Argun, Lazaros Tzelves, Mustafa Bilal Tuna, Maria Gourtzelidou, Andreas Tziotis, Ali Riza Kural, and Andreas Skolarikos. 2021. "Is Robotic Radical Nephroureterectomy a Safe Alternative to Open Approach: The First Prospective Analysis." <https://doi.org/10.4081/aiua.2021.4.408>.
37. Brown GA, Matin SF. Upper tract urothelial carcinoma: special considerations. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2011;9(10):798-806.
38. Seisen T, Peyronnet B, Dominguez-Escrig JL, Bruins HM, Yuan CY, Babjuk M, et al. Oncologic outcomes of kidney-sparing surgery versus radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review by the EAU Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2016;70(6):1052-1068. doi:10.1016/j.eururo.2016.07.021.
39. Clavien et al., "The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience," *Annals of Surgery*, vol. 250, no. 2. pp. 187–196, Aug. 2009.
40. Hall MC, Womack S, Sagalowsky AI, Carmody T, Erickstad MD, Roehrborn CG. Prognostic factors, recurrence and survival in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 30-year experience in 252 patients. *Urology.* 1998;52(4):594-601. doi:10.1016/S0090-4295(98)00297-0.
41. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Sun M, Shariat SF, Pharand D, et al. Nephroureterectomy and segmental ureterectomy in the management of urothelial carcinoma of the upper urinary tract: a population-based study of 8965 patients. *Eur Urol.* 2010;58(1):116-122. doi:10.1016/j.eururo.2010.03.003.
42. Margulis V, Shariat SF, Matin SF, Kamat AM, Zigeuner R, Kikuchi E, et al. Outcomes of radical nephroureterectomy: a series from the Upper Tract Urothelial Carcinoma Collaboration. *Cancer.* 2009;115(6):1224-1233. doi:10.1002/cncr.24135.
43. Hingorani P, Wong E, Vickers AJ, et al. Robotic nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *BJU Int.* 2013;112(2):204-209. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11640.
44. Winer A, Patel J, Suzman D, et al. Urothelial carcinoma: Evaluation and management of metastatic disease. *Curr Urol Rep.* 2016;17(3):16. doi:10.1007/s11934-016-0576-x.
45. Rouprêt M, Babjuk M, Comperat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. *Eur Urol.* 2020;78(3):392-406. doi:10.1016/j.eururo.2020.05.042.

46. Petros FG, Li R, Gao X, et al. Multi-institutional study of perioperative outcomes of robotic and open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34(2_suppl):490-490. doi:10.1200/jco.2016.34.2_suppl.490.
47. Kaplan AL, Litwin MS, Chamie K. The future of bladder cancer care in the USA. *Nat Rev Urol.* 2014;11(1):59-62. doi:10.1038/nrurol.2013.284.
48. Favaretto RL, Shariat SF, Chade DC, et al. The effect of tumor location on prognosis in patients treated with radical nephroureterectomy at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Eur Urol.* 2010;58(4):574-580. doi:10.1016/j.eururo.2010.06.013.
49. Grossmann, Nico C., Francesco Soria, Tristan Juvet, Aaron M. Potretzke, Hooman Djaladat, Alireza Ghoreifi, Eiji Kikuchi, et al. 2023. "Comparing Oncological and Perioperative Outcomes of Open Versus Laparoscopic Versus Robotic Radical Nephroureterectomy for the Treatment of Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Multicenter, Multinational, Propensity Score-Matched Analysis." *Cancers* 15 (5): 1409. <https://doi.org/10.3390/cancers15051409>.
50. Sydén F, Baard J, Bultitude M, Keeley FX, Rouprêt M, Thomas K, Axelsson TA, Jaremko G, Jung H, Malm C, Proietti S, Osther PJS, Brehmer M. Consultation on UTUC II Stockholm 2022: diagnostics, prognostication, and follow-up-where are we today? *World J Urol.* 2023 Dec;41(12) 3395-3403. doi:10.1007/s00345-023-04530-9.
51. Yanagisawa N, Miyazaki H, Kikuchi E, Mikami S, Oya M. Primary urothelial carcinoma of the ureter: cancer-specific survival in patients treated with radical nephroureterectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2010;40(6):569-573. doi:10.1093/jjco/hyq026.
52. Ito Y, Kikuchi E, Tanaka N, et al. The impact of histological subtype on survival after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a multi-institutional study. *J Urol.* 2013;189(6):2081-2086. doi:10.1016/j.juro.2012.12.059.
53. Park S, Hong B, Kim CS, et al. Lymphovascular invasion in upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014;140(8):1339-1347. doi:10.1007/s00432-014-1683-1.
54. Chou YH, Huang CH, Pu YS, et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: a 15-year experience. *Br J Urol.* 1997;79(5):720-725. doi:10.1046/j.1464-410X.1997.00211.
55. Ng CK, Shariat SF, Lucas SM, et al. Does the presence of lymphovascular invasion at radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma adversely affect survival? *BJU Int.* 2011;108(9):1516-1521. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.10086.
56. Xylinas E, Rink M, Margulis V, et al. Impact of renal function on eligibility for chemotherapy and survival in patients who have undergone radical nephroureterectomy. *BJU Int.* 2013;112(7) . doi:10.1111/bju.12209.

57. Ku JH, Choi WS, Kwak C, et al. Bladder cancer after nephroureterectomy in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *Urol Oncol*. 2011;29(4):383-387. doi:10.1016/j.urolonc.2009.04.015.
58. Kondo T, Nakazawa H, Ito F, Hashimoto Y, Toma H, Tanabe K. Primary ureteral transitional cell carcinoma detected by fluorescence in situ hybridization analysis of voided urine. *Int J Urol*. 2007;14(3):250-252. doi:10.1111/j.1442-2042.2006.01659.x.
59. Hall MC, Swanson DA, Dinney CP, et al. Prognostic factors in upper urinary tract urothelial tumors: analysis of 102 cases treated by radical nephroureterectomy. *Urology*. 1998;52(4):563-570. doi:10.1016/S0090-4295(98)00313-1.
60. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, et al. Renal pelvic and ureteral tumors: incidence, pathology, and surgical management. *Curr Opin Urol*. 2011;21(1):88-94. doi:10.1097/MOU.0b013e32834100f3.
61. Raman JD, Lucas SM, Hellenthal NJ, et al. Regional lymph node dissection for upper tract urothelial carcinoma: impact on survival and implications for pathologic staging. *Urology*. 2008;71(6):1128-1134. doi: 10.1016/j.urology.2008.01.073.
62. Chromecki TF, Cha EK, Fajkovic H, et al. The impact of tumor multifocality on outcomes in patients treated with radical nephroureterectomy. *Eur Urol*. 2012;61(2):245-253. doi:10.1016/j.eururo.2011.09.036.
63. Walton TJ, Novara G, Cowan NC, et al. Causes of recurrence and progression in upper tract urothelial carcinoma after nephroureterectomy: results from the British Association of Urological Surgeons (BAUS) Upper Tract Tumour Registry. *BJU Int*. 2011;108(5):760-76. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10329.x.
64. Munoz JJ, Ellison LM. Upper tract urothelial neoplasms: incidence and survival during the last 2 decades. *J Urol*. 2000;164(5):1523-1525. doi:10.1016/S0022-5347(05)67198-9.
65. Fang D, Xiong G, Li X, et al. Risk factors for bladder tumor recurrence in patients with primary upper urinary tract urothelial carcinoma after radical nephroureterectomy: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(6):843-851. doi:10.1007/s00432-013-1388-0.
66. Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, et al. Comparison of oncological outcomes between open and laparoscopic nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Eur Urol*. 2014;65(2):324-337. doi:10.1016/j.eururo.2013.10.034.
67. Roscigno M, Brausi M, Heidenreich A, et al. Lymphadenectomy at the time of radical nephroureterectomy for upper tract urothelial cancer: results from a European multicenter study. *BJU Int*. 2011;107(6):899-904. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09579.x.

68. Margulis V, Shariat SF, Rapoport Y, et al. The effect of lymph node dissection and lymph node density on oncologic outcomes in patients with upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):776-783. doi:10.1016/j.eururo.2011.05.048.
69. Habuchi, Tomonori, Toshiro Terachi, Hiromitsu Mimata, Yukihiro Kondo, Hiroomi Kanayama, Tomohiko Ichikawa, Kikuo Nutahara, et al. 2011. "Evaluation of 2,590 Urological Laparoscopic Surgeries Undertaken by Urological Surgeons Accredited by an Endoscopic Surgical Skill Qualification System in Urological Laparoscopy in Japan." *Surgical Endoscopy/Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 26 (6): 1656–63. <https://doi.org/10.1007/s00464-011-2088-0>.
70. Pearce SM, Paz-Fumagalli R, Campbell SC, et al. Lymph node dissection in the management of upper tract urothelial carcinoma: when and how? *Eur Urol Focus*. 2016;2(2):146-154. doi:10.1016/j.euf.2016.05.008.
71. Green DA, Matin SF. Evolving role of lymphadenectomy for upper tract urothelial carcinoma. *Curr Urol Rep*. 2012;13(3):170-176. doi:10.1007/s11934-012-0245-y.
72. Guarnizo E, Pavlovich CP, Seiba M, et al. Ureteroscopic treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma: efficacy and feasibility. *Urology*. 2000;55(1):55-59. doi:10.1016/S0090-4295(99)00412-5.
73. Grasso M, Fishman AI, Cohen J, Alexander B. Ureteropyeloscopic diagnosis and treatment of upper tract urothelial carcinoma: technique and survival outcomes. *J Urol*. 2012;189(1):48-55. doi:10.1016/j.juro.2012.08.087.
74. Breda A, Territo A, Gausa L, et al. Robot-assisted retroperitoneal lymphadenectomy for advanced upper tract urothelial carcinoma: technique and outcomes. *J Robot Surg*. 2015;9(2):141-147. doi:10.1007/s11701-014-0486-6.
75. Ji R, He Z, Fang S, Yang W, Wei M, Dong J, Xu W, Ji Z. Robot-assisted vs. laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis based on comparative studies. *Frontiers in Oncology*. 2022 Aug 3;12:964256. doi: 10.3389/fonc.2022.964256.
76. Aboumohamed AA, Krane LS, Hemal AK. Oncologic outcomes following robot-assisted laparoscopic nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma. *The Journal of Urology*. 2015;194(6):1561-1566. doi: 10.1016/j.juro.2015.07.081.
77. Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, Weizer A, Remzi M, Roscigno M, Kikuchi E, Raman JD, Bolenz C, Bensalah K, Koppie TM, Kassouf W, Fernández MI, Ströbel P, Wheat J, Zigeuner R, Langner C, Waldert M, Oya M, Guo CC, Ng C, Montorsi F, Wood CG, Margulis V, Karakiewicz PI. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic

- nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. European Urology. 2009;56(1):1-9. doi: 10.1016/j.eururo.2009.03.072.*
78. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Rüschoff J, Fishel R, Lindor NM, Burgart LJ, Hamelin R, Hamilton SR, Hiatt RA, Jass J, Lindblom A, Lynch HT, Peltomaki P, Ramsey SD, Rodriguez-Bigas MA, Vasen HF, Hawk ET, Barrett JC, Freedman AN, Srivastava S. Revised Bethesda guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb 18;96(4):261-8. doi: 10.1093/jnci/djh034.
 79. Zhu A, Dudley V, Hu JC. Same day discharge robotic-assisted nephroureterectomy. *Urology Case Reports.* 2023;50:102490. doi: 10.1016/j.eucr.2023.102490.
 80. Zuluaga L, Rich JM, Razdan S, Ucpinar B, Okhawere KE, Saini I, Badani KK. Robotic nephroureterectomy supplanting open and laparoscopic approach for upper tract urothelial carcinoma management: a narrative review. *Transl Androl Urol.* 2023 Nov 30;12(11):1740-1752. doi: 10.21037/tau-23-73.
 81. Bae H, Chung JH, Song W, Kang M, Jeon HG, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Lee HM, Sung HH. Robotic radical nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma: a trend analysis of utilization and a comparative study. *Cancers (Basel).* 2022 May 19;14(10):2497. doi: 10.3390/cancers14102497.
 82. Stonier T, Simson N, Lee SM, Robertson I, Amer T, Somani BK, Rai BP, Aboumarzouk O. Laparoscopic vs robotic nephroureterectomy: Is it time to re-establish the standard? Evidence from a systematic review. *Arab Journal of Urology.* 2017 Jun 16;15(3):177-186. doi: 10.1016/j.aju.2017.05.002.
 83. Veccia, Alessandro, Umberto Carbonara, Hooman Djaladat, Reza Mehazin, Daniel D. Eun, Adam C. Reese, Xiaosong Meng, et al. 2022. "Robotic Vs Laparoscopic Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A Multicenter Propensity-Score Matched Pair 'Tetrafecta' Analysis (ROBUUST Collaborative Group)." *Journal of Endourology* 36 (6): 752–59. <https://doi.org/10.1089/end.2021.0587>.
 84. Taguchi, Satoru, Taketo Kawai, Yoshiki Ambe, Kenjiro Kishitani, Kazuma Sugimoto, Jimpei Miyakawa, Yu Nakamura, et al. 2023. "Enfortumab Vedotin Versus Platinum Rechallenge in Post-platinum, Post-pembrolizumab Advanced Urothelial Carcinoma: A Multicenter Propensity Score-matched Study." *International Journal of Urology* 30 (12): 1180–86. <https://doi.org/10.1111/iju.15300>.
 85. Matin, Surena F., Phillip M. Pierorazio, Nir Kleinmann, John L. Gore, Ahmad Shabsigh, Brian Hu, Karim Chamie, et al. 2022. "Durability of Response to Primary Chemoablation

- of Low-Grade Upper Tract Urothelial Carcinoma Using UGN-101, a Mitomycin-Containing Reverse Thermal Gel: OLYMPUS Trial Final Report.*” *the Journal of Urology/the Journal of Urology* 207 (4): 779–88.
<https://doi.org/10.1097/ju.0000000000002350>.
86. Pathak, Ram A., and Ashok K. Hemal. 2024. “Management of the Distal Ureter and Bladder Cuff at the Time of Nephroureterectomy: An Overview of Open, Laparoscopic, and Robotic Approaches.” *Translational Andrology and Urology* 13 (1):109–15.
<https://doi.org/10.21037/tau-23-197>.
87. Wallace, Brendan, Rodney H. Breau, Sonya Cnossen, Christopher Knee, Daniel McIsaac, Ranjeeta Mallick, Ilias Cagiannos, Christopher Morash, and Luke T. Lavallee. 2018. “Age-stratified Perioperative Mortality After Urological Surgeries.” *Canadian Urological Association Journal* 12 (8). <https://doi.org/10.5489/cuaj.5022>.