Vol. 13 • N. 2 • Giugno 2006

ISSN 1592-2103

2006;13:73-126

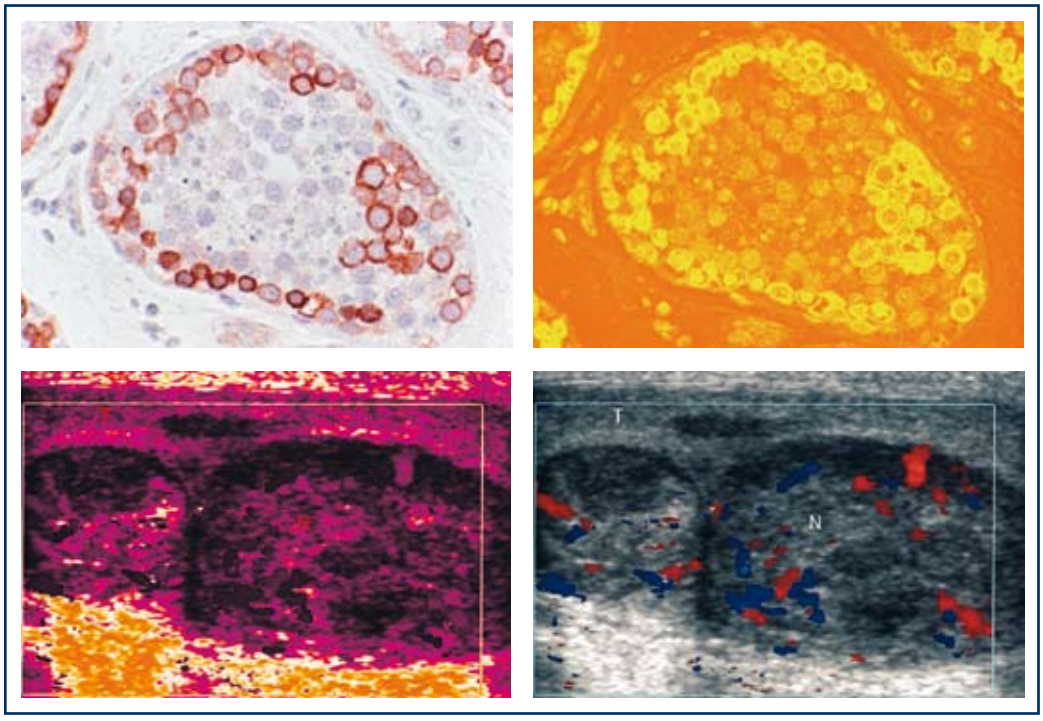
Periodico trimestrale - POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv. in L. 27/02/2004 n° 46 art. 1, comma 1, DCB PISA

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia

www.andrologiaitaliana.it



SIA

PACINIeditore
MEDICINA

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Vol. 13 • N. 2 • Giugno 2006

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

Organo Ufficiale di Educazione Continua in Medicina della Società Italiana di Andrologia

Già Giornale Italiano di Andrologia, fondato nel 1994 da G. Fabrizio Menchini Fabris

www.andrologiaitaliana.it

Direttori Scientifici / *Editors in Chief*
Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

Direttore Responsabile / *Managing Editor*
Vincenzo Gentile (Roma)

Board Editoriale / *Editorial Board*
Antonio Aversa (Roma)
Mauro Costa (Genova)
Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)
Furio Pirozzi Farina (Sassari)
Andrea Salonia (Milano)

Collaborazione Editoriale / *Editorial Assistant*
Paolo Rossi (Pisa)

Consulenza in Medical Writing / *Medical Writing Advisor*
Giuse Cavallotti (Milano)

Consulenza Statistica / *Statistical Advisor*
Elena Ricci (Milano)

Copyright
SIAS S.r.l. • via D. Chelini 7 • 00197 Roma

Ufficio Editoriale / *Editorial Office*
Lucia Castelli • Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300
lcastelli@pacinieditore.it

Editore / *Publisher*
Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300
Pacini.Editore@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

SIA

PACINIeditore
MEDICINA

Informazioni per gli Autori, comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – è l' organo ufficiale di formazione della Società Italiana di Andrologia, che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori redatti in forma di editoriali, articoli originali, articoli di aggiornamento, articoli finalizzati alla formazione in tema di *evidence-based medicine*, casi clinici, lettere al Direttore. Ogni contributo in linea con le norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche viene sottoposto a processo di *peer-review* in doppio cieco, ed è valutato alla luce delle più recenti linee guida – *Consensus Conferences* internazionali. L'accettazione per pubblicazione è subordinata all'esecuzione di eventuali modifiche richieste dai *reviewers* ed al parere conclusivo dei Direttori.
Le seguenti indicazioni sono state redatte secondo gli *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Invio dei manoscritti
L'invio può essere effettuato per posta elettronica all'indirizzo lcastelli@pacinieditore.it (modalità preferita) o per posta al seguente indirizzo: **Lucia Castelli, redazione del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)** (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300). Nella lettera di accompagnamento dell'articolo, firmata da tutti gli Autori, deve essere specificato che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.
In caso di sperimentazioni su umani, gli Autori devono attestare che tali sperimentazioni sono state svolte secondo i principi riportati nella Dichiarazione di Helsinki (1983); gli Autori sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per l'eventuale riproduzione di immagini. Per studi su cavie animali, gli Autori sono invitati a dichiarare che sono state rispettate le relative leggi nazionali e le linee guida istituzionali. Inoltre tutti i lavori devono contenere in allegato la seguente dichiarazione sottoscritta dagli Autori: "I sottoscritti autori del lavoro … trasferiscono, nel caso della pubblicazione nel Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, tutti i diritti d'Autore all'Editore e garantiscono l'originalità del contenuto e la non contemporanea valutazione del lavoro presso altre Riviste".

Conflitto di interessi
Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. *Questa dichiarazione verrà trattata dai Direttori come una informazione riservata*. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

Responsabilità dei testi pubblicati
Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo.

Esame dei manoscritti
La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo dei Direttori scientifici. Gli Autori verranno informati dell'eventuale accettazione o meno dei manoscritti entro 60 giorni, salvo eventuali imprevedibili ritardi. Agli Autori è riservata la correzione ed il rinvio (entro e non oltre 72 ore dal ricevimento) delle sole prime bozze del lavoro. Le eventuali modifiche e correzioni devono essere ridotte al minimo e apportate esclusivamente sulle bozze di stampa. Un modulo per la richiesta ed il pagamento degli estratti verrà inviato unitamente alle bozze a cura dell'Editore.

Preparazione dei manoscritti
Il testo deve essere scritto preferibilmente con il programma Microsoft Word versione 6.0 o successive oppure salvato in formato .rtf (Rich Text Format) con interlinea 2, margine di 2,5 cm, 25 righe per pagina, carattere Times, corpo 12. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark Xpress. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature …).
Le immagini devono essere salvate in uno dei seguenti formati: JPEG-GFIF compliant (.jpg); Power Point (.ppt); Tagged Image File (.tif). I supporti devono essere etichettati con il nome del primo autore, il titolo del lavoro, il nome e la versione del programma utilizzato.
Nel caso di invio per posta, gli articoli in versione cartacea devono essere accompagnati dal relativo dischetto (31/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh) o CD su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. I dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i. Ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

Norme generali per gli Autori
Il testo deve essere in lingua italiana o inglese. Qualora in italiano, gli Autori dovranno comunque fornire traduzione in Inglese di: titolo del lavoro, parole chiave, riassunto, didascalie delle tabelle e delle figure, delle domande di valutazione e delle relative risposte. Nel testo dell'elaborato non deve essere compreso il nome di nessuno degli Autori, né dell'Istituto di appartenenza, per permettere un processo di *peer revision* con modalità che permettono una valutazione da parte dei revisori senza conoscere l'identità degli Autori (revisione in doppio cieco).
Nella *prima pagina* devono comparire: il titolo, in italiano ed inglese; il nome per esteso e il cognome degli Autori e l'istituto o ente di appartenenza; le parole chiave, in italiano ed inglese (una lista di 3-10 parole chiave, conformi alle norme dell'*Index Medicus*) ai fini di un inserimento negli elenchi delle banche dati internazionali; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio della Direzione); il nome, l'indirizzo, il recapito telefonico e l'e-mail dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.
Nella *seconda pagina* comparirà il riassunto (breve, non deve superare le 250 parole, ed adeguato all'estensione del testo) in Italiano ed Inglese (*summary*). Il riassunto, che, non dovrà essere semplicemente descrittivo, bensì indicare con precisione lo scopo dello studio, i principali risultati, riportando, se possibile i dati specifici, ed infine le conclusioni essenziali, secondo il seguente schema: Premessa, Scopo, Metodi, Risultati, Conclusioni. Si richiede di utilizzare solamente le abbreviazioni riconosciute a livello internazionale. Nella sezione Scopo va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco …), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Conclusioni va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.
A seguire il testo che potrà essere scritto in italiano o in inglese e suddiviso nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati e Discussione. Le note esplicative, i ringraziamenti, la bibliografia, le

legende e le tabelle dovranno essere riportate nelle ultime pagine su fogli separati, con i testi dattiloscritti come sopra.
La *bibliografia* va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi sei Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su *Index Medicus*.

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Libri:

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o Atti di Congressi:

Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994, p. 379-96.

- Le *unità di misura*. Tutte le misurazioni dovranno essere espresse in unità SI (*Système International*), riportando eventualmente di seguito, tra parentesi i medesimi dati in unità convenzionali.
- Le *abbreviazioni*. Ad eccezione che per le unità di misura riconosciute, le abbreviazioni sono sconsigliate. La prima comparsa di una abbreviazione deve sempre essere preceduta dal termine completo che la stessa sostituisce.
- I *nomi di farmaci*. Si deve impiegare il nome generico. Se gli autori lo desiderano il nome commerciale può essere indicato in calce.
- I *permessi*. Il materiale desunto da altre fonti dovrà sempre essere accompagnato dal permesso scritto sia dell'Autore che dell'Editore per la riproduzione sulla rivista.
- Il *Copyright*. La rivista è protetta da copyright. Una dichiarazione per il trasferimento alla rivista dei diritti d'autore, verrà apposta tramite timbro, sulle prime bozze di stampa e dovrà essere firmata dall'autore.
- I *ringraziamenti, indicazioni di grants o borse di studio*, vanno citati al termine della bibliografia.
- Le *note*, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo, a piè di pagina.
- I *termini matematici*, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.
- Le *Tabelle* devono essere pienamente comprensibili e completare il testo, evitando ripetizioni dello stesso. Devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente con numerazione romana e contraddistinte da una didascalia precisa (in italiano e in inglese) riprodotte con interlinea 2 su figli separati. Si consiglia di compilare le tabelle con un numero di colonne compreso fra 6 e 12. Nel testo della tabella e nella legenda utilizzare, nell'ordine di seguito riportato, i seguenti simboli: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ‡‡ …
- Le *Figure*, per gli invii per posta, vanno riprodotte in foto. I grafici e i disegno possono essere in fotocopia purché di buona qualità. Le figure devono essere numerate e devono riportare sul retro, su un'apposita etichetta, il nome dell'Autore, il titolo dell'articolo, il verso (alto). Ogni figura dovrà essere corredata da didascalia in italiano e inglese. Gli Autori sono invitati ad inviare le illustrazioni su dischetto, secondo le seguenti norme: salvare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 31/2", Iomega Zip o CD. Inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, oppure in formato JPEG. Inserire nel nome del file un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps; .jpeg; .ppt).
- Le *domande*: per il numero di domande da allegare si faccia riferimento alla sezione delle norme specifiche per le singole rubriche.

Norme specifiche per le singole rubriche

1. *Editoriali*: sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua italiana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.
2. *Articoli originali*: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere educazionale della rivista, anche gli articoli originali devono dedicare una parte significativa delle sezioni "Introduzione" e "Discussione" allo stato dell'arte dell'argomento. Devono anche essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto). È prevista la seguente strutturazione: introduzione, materiale e metodi, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (che deve essere strutturato, max. 250 parole, v. "Norme generali per gli Autori"). Legenda di tabelle e figure a parte.
3. *Articoli di aggiornamento*: possono anche essere commissionate dai Direttori. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. Il riassunto deve essere di max 200 parole. Devono essere allegati 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
4. *Articoli finalizzati alla formazione in tema di Evidence-Based Medicine*: in genere vengono commissionati dai Direttori. Sono da allegare 3 gruppi di 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto): il primo gruppo ad 1/3 del manoscritto, il secondo a metà, ed il terzo alla fine.
5. *Casi clinici*: il caso clinico dovrebbe essere di interesse generale ed illustrare l'applicazione di recenti Linee Guida internazionali al caso in esame tenendo conto delle indicazioni riportate nella letteratura scientifica per quanto attiene diagnosi, prognosi e terapia. Sono desiderabili casi clinici che descrivono le principali difficoltà che si incontrano nella pratica clinica o che hanno come oggetto problemi ancora irrisolti o inusuali nei processi decisionali che riguardano le patologie più comuni. Il caso clinico dovrebbe avere una lunghezza di circa tre pagine. Devono essere allegate 3-5 domande a scelta multipla (ognuna con almeno 3 possibili risposte, e quella corretta evidenziata in grassetto).
6. *Lettere al Direttore*: possono far riferimento anche ad articoli già pubblicati. In questo caso la lettera verrà preventivamente inviata agli Autori dell'articolo e l'eventuale risposta degli stessi pubblicata in contemporanea. La loro estensione non dovrebbe superare le due pagine dattiloscritte, precedute dal titolo.

Promemoria per gli Autori

Lettera di accompagnamento dell'articolo con dichiarazione di originalità e di cessione dei diritti all'editore e, se del caso, che gli Autori sono in possesso del consenso informato dei pazienti alla sperimentazione e/o alla riproduzione delle immagini.
Titolo, parole chiave, riassunto e didascalie in italiano e in inglese.
Invio preferenziale per e-mail all'indirizzo Pacini.Editore@pacinieditore.it

Gli **estratti** sono addebitati agli Autori a prezzo di costo. Assegni e vaglia vanno inviati a:
Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI).

Abbonamenti

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva è trimestrale. I prezzi degli abbonamenti annuali per i non Soci sono i seguenti:
Italia € 61; estero € 71. Questo fascicolo € 21.
Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:
Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI)
Tel. 050 313011 – Fax 050 3130300
abbonamenti@pacinieditore.it • http://www.pacinieditore.it

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Giugno 2006

Informations for authors including editorial standards for the preparation of manuscripts

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva – *Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine* – is the official journal of the Italian Society of Andrology in the field of Medical Education. It publishes both in Italian and English, contributions in the form of editorials, updates, original articles, Evidence-based Medicine articles, case reports, letters to the Editor.
Each contribution undergoes a double-blind peer-reviewing process and is evaluated on the basis of the most recent Guidelines and International Consensus Conferences.
The eventual acceptance of articles for publication is conditional upon the implementation of any changes requested by reviewers, and the final decision of the Editor.
Authors will be informed about acceptance of the manuscript within 60 days; they will be given 72 hours for proof-correction (only a set of proofs will be sent to Authors): corrections should be reduced to the minimum and must be made directly on the received proofs. A form for reprints order and payment will be sent together with the proofs.

Manuscripts submission
The manuscript to be submitted for publication should be sent by regular mail or E-mail (preferred way) to:
Lucia Castelli, Editorial Office – Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., Via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) (Tel. 050 3130224 - Fax 050 3130300)
E-mail: lcastelli@pacinieditore.it

A separate covering letter, signed by every Author, must state that the material submitted has not been previously published, and is not under consideration (in whole or in part) elsewhere, and that it is conform with the regulations currently in force regarding research ethics. If an experiment on humans is described, a statement must be included that the work was performed in accordance with the principles of the 1983 Declaration of Helsinki. The Authors are solely responsible for the statements made in their paper, and must state that they have obtained the informed consent of patients for their participation in the experiments and for the reproduction of photographs. For studies performed on laboratory animals, the authors must state that the relevant national laws or institutional guidelines have been adhered to.
All papers should also include a separate covering letter undersigned by all Authors stating that, if and when the manuscript is accepted for publication, the authors hand over the transferable copyrights of the accepted manuscript to the publisher; and that the manuscript or parts thereof will thus not be published elsewhere, in any language, without the consent of the copyright holder. Copyrights include, without spatial or time limitation, the mechanical, electronic and visual reproduction and distribution; electronic storage and retrieval; and all other forms of electronic publication or any other types of publication including all subsidiary rights.

Conflict of Interests
In the letter accompanying the article, Authors must declare if they got funds, or other forms of personal or institutional financing – or even if they are under contract – from Companies whose products are mentioned in the article. *This declaration will be treated by the Editor as confidential, and will not be sent to the referees*. Accepted works will be published accompanied by a suitable declaration, stating the source and nature of the financing.

The following indications are based on the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (Br Med J 1988;296:6/2).

Manuscript preparation
The text must be typewritten in either Italian or English. Word 6.0 or following versions are preferred (save files in DOC or .RTF format, 25 lines per page, double line spacing and 2,5 cm margins, font Times 12). Do not use desktop publishing programmes such as Aldus Pagemaker, Quark X-Press or Publisher. Retain from complex formatting.
Picture should be submitted as separate files from text files, on separate diskettes or cartridges. 3 1/22 diskettes, Iomega Zip, and CDs can be submitted. Submit only TIFF, JPEG or PPT files, with a minimum resolution of 300 dpi and 10 x 15 cm format.
Figures in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
Diskettes/CDs containing texts and/or figures should be labelled with the last name of the first author, an abbreviated title of the manuscript, computer type, word processing programme and version, and file name(s) of the document(s).
A typewritten copy must always be included.

General instructions for Authors
Text must be written in Italian or English. If the text is in Italian, Authors should provide the English translation of:
- title;
- key words;
- an abstract;
- captions and legends for all tables and figures;
- questions and answers for the education section.

No name of Authors or Institutions should appear in the text in order to have a full double-blind peer-reviewing process.
On the *first page* of the manuscript should appear:
- title (in Italian and English);
- full name of Authors;
- institute or organisation to which each author is affiliated;
- a set of key-words (from 3 to 10, conforming to the *Index Medicus* rules);
- the category under which the authors intend the work to be published (although the final decision here rests with the Editor);
- the *name, mailing address,* and *telephone* and *fax numbers* of the author to whom correspondence and the galley proofs should be sent.

The *second page* should contain the abstract (concise, less than 250 words) in Italian and English: the abstract must be subdivided into the following sections: Background, Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s). In the Aim section, the aim (or the aims) of the work must be clearly summarised (i.e., the hypothesis the Authors want to verify); in the Method(s) section, the Authors must report the context of the study, the number and the kind of subjects under analysis, the kind of treatment and of statistical analysis used. In the Results section are reported the results of the study and of the statistical analysis. In the Conclusions section is reported the significance of the results with regard to clinical implications.
Authors are asked to use only abbreviations internationally accepted.

The following pages should contain the text written in Italian or English: the text must be subdivided into the following sections: Introduction, Method(s), Results, Discussion.

At the end of the text should appear the *bibliography*, the legends to the tables and figures.
The bibliography must be limited to the most essential and relevant references, identified in the text by Arabic numbers and listed at the end of the manuscript in the order in which they are cited. The format of the

references in the bibliography section should conform with the examples provided in N Engl J Med 1997;336:309-15. The first six Authors must be indicated, followed by et al. Journals should be cited according to the abbreviations reported on Index Medicus.

Examples of the correct format for bibliographic citations:

Journal/articles:
Bisset WM, Watt JB, Rivers RPA, Milla PJ. *Postprandial motor response of the small intestine to enteral feeds in preterm infants*. Arch Dis Child 1989;64:1356-61.

Books:
Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Chapters from books or material from conference proceedings:
Milla PJ. *Electrogastrography in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastrography Principles and Applications*. New York: Raven Press Ltd 1994:379-96.

- All *units of measurement* should be reported in the metric system in the terms of the International System of Units (SI), reporting in parentheses, if necessary, the same data in conventional units.
- *Abbreviations* should be avoided unless they are standard units of measurement. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.
- *Drugs* should be referred to by their chemical name; the commercial name should be used only when absolutely unavoidable (capitalizing the first letter of the product name).
- If a figure or a text has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. *Permissions* are required irrespective of authorship or publisher, except for documents in public domain.
- A statement for *copyright assignment* to the journal will be included in the proofs and must be signed by the Author.
- *Acknowledgements* and the citation of any grants or other forms of financial support should be provided after the bibliography.
- Notes to the text, indicated by an asterisks or similar symbols, should appear at the bottom of the relevant page.
- *Mathematical terms* and formulae, abbreviations, and units of measure should conform to the standards set out in *Science* 1954;120:1078.
- *Tables* (in 3 copies) must be limited in number (the same data should not be presented twice, in both the text and tables), typewritten one to a page, and numbered consecutively with Roman numbers. In the text and legend of the tables, Authors must use, in the exact order, the following symbols: *, †, ‡, ¶, **, ††, ‡‡ …
- *Figures* in the form of photographs must be provided in 3 original copies, labelled and numbered on the back, with the indication of the Author, of the title of the article and of the top of the picture.
- Please check the section devoted to specific instructions for the number of *questions* to provide.

Specific instructions for the various categories of papers

1. *Editorials* (written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board) are brief discussions of the general and practical aspects of topics of current interest. They should be written in Italian or English; no abstract is necessary.
2. *Original articles* represent reports of new and original work, or descriptions of a consolidated body of experience (even if not entirely original) in a given field. Due to the educational mission of the journal, original article should devote part of the Introduction and Discussion sections to the state-of-the-art on the subject. 3 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The text must be sub-divided into the following sections: Introduction, Materials and methods, Results, Discussion, and Conclusions. The text must not exceed 15 typewritten pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 250 words and must be subdivided into the following sections: *Objective(s)*, *Method(s)*, *Results*, *Conclusion(s) (*see "General instructions for Authors").
3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). Abstract must be less than 200 words. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.
Title, key-words, summary, captions in Italian and English.
Preferably send article by e-mail to pacini.editore@pacinieditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:
Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy.

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva is published every three months. Subscriptions rates for non-members are the following: Italy € 61; Abroad € 71; Single issue € 21.
Subscriptions form should be addressed to:
Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva
Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy – Tel. +39 050 313011 – Fax +39 050 3130300

Printed by Industrie Grafiche Pacini Editore S.p.A. – June 2006

Indice

Editoriale
Editorial

Riflettori sulla gonade maschile
P. Turchi, E.S. Pescatori **73**

Articolo originale
Original Article

La terapia mediante onde d'urto extracorporee nel trattamento della malattia di La Peyronie: risultati di uno studio multicentrico randomizzato *versus* vitamina E
Extracorporeal Shock Wawes Therapy as Treatment of the Peyronie's Disease: a Multicentric, Randomized Trial versus *Vitamin E*
A. Moiso, R. Vella, E. Uberti, G. Camana, P. Carbone, A. Tamagnone, D. Randone, O. Sedigh, U. Ferrando, G. Del Noce, M. Laudi, A. Serao, P. Gontero, B. Frea, G. Fontana **75**

Differences in Penile Hemodynamic Responses after Short-term Treatments for Organic Erectile Dysfunction
Differenti risposte peniene emodinamiche dopo terapie a breve termine per la disfunzione erettile organica
R. Bruzziches, E.A. Greco, M. Pili, G. Spera, A. Aversa **84**

Esplorazione microchirurgica del testicolo per il trattamento "testis sparing" delle lesioni testicolari ipoecogene non palpabili
Microsurgical Approach for Testis Sparing Surgery in Hypoechoic non Palpable Testis Lesions
L. Rolle, M. Timpano, A. Tamagnone, P. Destefanis, C. Fiori, A. Bosio, C. Ceruti, C. Negro, P. Fauciglietti, D. Fontana **91**

Articoli di aggiornamento
Reviews

L'ecografia nella diagnostica delle lesioni espansive scrotali
Ultrasonography in the Diagnosis of the Scrotal Masses
L.M. Sarteschi, N. Dinelli, G. Morelli, F. Menchini Fabris, G.F. Menchini Fabris **97**

Gestione, valutazione ed impatto clinico della biopsia testicolare
Management, Evaluation and Clinical Impact of Testicular Biopsy
P. Bufo **108**

Appunti di statistica
Statistic Notes

La probabilità
The Probability
E. Ricci, S. Cipriani **117**

Futuri eventi congressuali di interesse andrologico
Future Congresses of Sexual and Reproductive Medicine interest
a cura di G. Maio **119**

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari, vol. 13, n. 1, marzo 2006 **124**

GIMSeR 2006;13:73-74

Riflettori sulla gonade maschile

In questo secondo fascicolo del 2006 del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva compaiono, casualmente, lavori che, in vario modo, hanno per oggetto di studio la gonade maschile. Si tratta, in particolare, di un'ampia revisione fatta da P. Bufo, sulla biopsia testicolare, metodica diagnostica caduta negli anni in un lento declino ma sulla quale si sta accendendo un nuovo interesse alla luce del suo impiego non più solo diagnostico ma anche di selezione di pazienti azoospermici da candidare alla ICSI. Se un messaggio emerge da questo lavoro, rivolto da un anatomopatologo agli andrologi, è la necessità che la richiesta di biopsia sia corredata da informazioni adeguate a consentire un'utile valutazione istologica. Da questa, oltre alla decisione di un eventuale ricorso a procedure di PMA, può dipendere anche una diagnosi differenziale non chiara fino a quel momento, ad esempio, di sede e di entità del danno con conseguente diverso atteggiamento clinico verso il paziente. Il lavoro lo consideriamo pertanto senz'altro di interesse per l'andrologo e non di non esclusiva pertinenza anatomopatologica. Altri due importanti lavori considerano due aspetti diagnostici diversi delle lesioni espansive scrotali: quelli ecografici e quelli dell'esplorazione microchirurgica *testis sparing*. Gli Autori del primo, Sarteschi in primis, fanno un'ampia trattazione, in linea con la vocazione formativa della rivista, delle possibilità diagnostiche del mezzo ecografico nelle lesioni espansive scrotali. Il tema è probabilmente ancora oggi sottovalutato. Non sempre infatti la letteratura scientifica sottolinea con sufficiente chiarezza come l'andrologo che si occupa di infertilità sia destinato a incorrere, con una relativa frequenza, nel reperto di lesioni ecograficamente rilevabili riscontrate casualmente nel corso di indagini di routine per infertilità. Mentre è ancora dubbio il reale trend negativo nella conta spermatica segnalato da vari lavori a partire dagli inizi degli anni '90 [1-4], c'è ormai generale accordo sul significativo aumento nell'incidenza del cancro del testicolo con un incremento di 2-3 volte rispetto a 30-40 anni fa. Questo trend è relativo soprattutto al Ca testicolare a cellule germinali (TGCC), il più comune tumore maligno testicolare, che ha massima incidenza tra i giovani maschi tra i 20 e i 40 anni. Il rischio è correlato all'anno di nascita di un individuo e i fattori prenatali sono indicati come attori significativi nella patogenesi. Recenti lavori sottolineano una maggiore incidenza di cancro testicolare in uomini infertili con anomalie seminali rispetto alla popolazione normalmente fertile e normozoospermica e il tumore testicolare talvolta ha proprio l'infertilità come sintomo di esordio. I pazienti infertili presentano dunque un rischio aumentato, fino a 20 volte, di cancro testicolare rispetto alla popolazione generale e questa considerazione dovrebbe cambiare la pratica clinica nella gestione dell'infertilità maschile di cui lo screening per cancro testicolare deve essere una parte standard. La possibilità di riscontrare una neoplasia in un uomo infertile è dunque elevata, con un caso atteso ogni 500 pazienti valutati. Il dato è rilevante e lo è tanto di più se lo confrontiamo ad esempio con il riscontro di un caso di cancro mammario ogni 1.438 donne sottoposte a screening mammografico [5 6]. Da qui l'importanza di sottoporre tutti i pazienti infertili che vengono valutati in un ambulatorio andrologico a ecografia scrotale, come bene illustra Sarteschi, e l'importanza di utilizzare metodiche mini-invasive per un riscontro diagnostico che preservi quanto più possibile l'integrità testicolare di un soggetto che quasi sempre si rivolge all'andrologo per l'infertilità. Il lavoro presentato da Rolle et al. illustra efficacemente proprio come l'approccio microchirurgico combinato con l'esame istologico intraoperatorio rappresenti una tecnica vantaggiosa anche per la sua capacità di preservare la fertilità.

Segnaliamo ancora il lavoro coordinato e presentato da Moiso relativo a una importante multicentrica sull'uso della terapia mediante onde d'urto extracorporee nel trattamento della malattia di La Peyronie. Nello spirito di dare riferimenti normativi sulle patologie riportiamo un commento editoriale al lavoro.

Bruzziches riporta i risultati di un interessante contributo al dibattito in corso sulla possibilità di "riabilitare" il meccanismo erettivo. Lo studio confronta la terapia orale (sildenafil) e intracavernosa (alprostadil) mostrando come solo quest'ultima sia in grado di migliorare significativamente l'emodinamica peniena nel tempo. Infine continua la collaborazione di Ricci e dell'Istituto "Mario Negri" di Milano con la Rivista e inizia con questo fascicolo una rubrica di appunti di statistica. In questo numero viene esaminata la probabilità, elemento che ci consente di trasferire alla popolazione un'informazione che proviene da un campione limitato. Come i precedenti articoli di statistica pubblicati nel corso del 2005 e nel primo numero 2006, crediamo che anche questo meriti attenzione perché rappresenta un lodevole e semplificato approccio al mondo della statistica scientifica, spesso ostico a chi pianifica e valuta i lavori scientifici.

Paolo Turchi, Edoardo S. Pescatori
Direttori Scientifici / Editors in Chief

Bibliografia

[1] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebæk NE. *Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years*. Br Med J 1992;305:609-13.

[2] Tummon IS, Mortimer D. *Decreasing quality of semen*. Br Med J 1992;305:1228-9.

[3] Olsen GW, Bodner KM, Ramlow JM, Ross CE, Lipshultz LI. *Have sperm counts been reduced 50 percent in 50 years? A statistical model revisited*. Fertil Steril 1995;63:887-93.

[4] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. *The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996*. Environ Health Perspect 2000;108:961-6.

[5] Raman JD, Norbert CF, Goldstein M. *Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis*. J Urol 2005;174:1819-22.

[6] Møller H. *Trends in sex-ratio, testicular cancer and male reproductive hazards: are they connected?* APMIS 1998;106:232-9.

GIMSeR 2006;13:75-83

La terapia mediante onde d'urto extracorporee nel trattamento della malattia di La Peyronie: risultati di uno studio multicentrico randomizzato *versus* vitamina E

Extracorporeal Shock Wawes Therapy as Treatment of the Peyronie's Disease: a Multicentric, Randomized Trial versus Vitamin E

A. MOISO[1 *], R. VELLA[2], E. UBERTI[2], G. CAMANA[3], P. CARBONE[3], A. TAMAGNONE[4], D. RANDONE[4], O. SEDIGH[5], U. FERRANDO[5], G. DEL NOCE[6], M. LAUDI[6], A. SERAO[7], P. GONTERO[8], B. FREA[8], G. FONTANA[1 *]

[1] UOA Urologia, Ospedale "SS. Annunziata", Savigliano (CN); [2] UOA Urologia, Ospedale Civile, Carmagnola (TO); [3] UOA Urologia, Ospedale "E. Agnelli", Pinerolo (TO); [4] UOA Urolgia, Ospedale "O. Gradenigo", Torino; [5] UOA Urologia 3, ASO "S. Giovanni Battista", Torino; [6] UOA Urologia, Ospedale "Mauriziano Umberto I", Torino; [7] UOA Urologia, Ospedale Civile, Casale Monferrato (AL); [8] UOADU Urologia, ASO "Ospedale Maggiore", Novara

Parole chiave: Malattia di La Peyronie, Terapia fisica, ESWT

Key words: *Peyronie's disease, Physical therapy, ESWT*

Riassunto

Introduzione ed obiettivi. La terapia extracorporea con onde d'urto (ESWT) nel trattamento della malattia di La Peyronie (*Induratio Penis Plastica* – IPP) è stata confrontata con la terapia orale con vitamina E mediante studio muticentrico, randomizzato in singolo cieco su pazienti affetti da IPP in fase cronica stabilizzata. La ESWT è stata valutata per efficacia e sicurezza come terapia di primo livello.

Materiali e metodi. Lo studio ha coinvolto 8 Unità Operative Urologiche piemontesi tra il luglio 2000 ed il luglio 2001. 126 di 136 pazienti sono stati arruolati soddisfacendo i seguenti criteri di inclusione: età compresa tra i 18 ed i 70 anni, IPP in fase stabile da almeno 6 mesi, placca unica il cui diametro non superasse i 2 cm alla diagnostica con ecocolorDoppler penieno dinamico (ECD) con PGE1 20 μg, sottoscrizione di specifico consenso informato. 61 pazienti (gruppo A) sono stati trattati con vitamina E 200 mg due volte la giorno per 3 mesi, 65 pazienti (gruppo B) sono stati trattati con la medesima posologia per la vitamina E e sottoposti a trattamento ESWT (8 minuti, 2000 SW una volta al mese per 3 mesi). I tre momenti della valutazione comprendevano: prima visita al momento dell'arruolamento, seconda visita ad un mese e terza visita a 6 mesi dal termine del trattamento. Ogni paziente è stato valutato mediante anamnesi, esame obiettivo e ECD penieno dinamico. I parametri soggettivi considerati sono stati: soddisfazione soggettiva, tollerabilità della procedura, riduzione/scomparsa del dolore in erezione, impatto della IPP sull'attività sessuale e livello di soddisfazione sessuale. I parametri obiettivi considerati sono stati: riduzione/scomparsa di curvatura peniena, riduzione dei diametri longitudinali e trasversali di placca, volume di placca.

Risultati. L'età dei pazienti era compresa tra 35 e 61 anni (media 48). La IPP era presente in fase stabile tra 6 e 12 mesi nel 54% dei casi ed oltre i 12 mesi nel 46% dei pazienti. I sintomi di presentazione sono stati: curvatura peniena 47% (52% dorsale, 8% ventrale, 20% laterale a sinistra, 4% laterale a destra), erezione dolorosa 36% e placca palpabile 12%. La curvatura peniena e l'erezione dolorosa interferivano con il coito nel 72% dei pazienti (per il 59% dei quali il coito era possibile ma disagevole, per il 13% impossibile). Nessun effetto collaterale è stato segnalato durante il trattamento che è stato completato nel 100% dei pazienti. Per il gruppo A l'erezione dolorosa si è ridotta nel 32% e completamente scomparsa per il 22% dei pazienti, utilizzando una scala anologico-visuale del dolore il valore medio è passato da 2,44 a 0,66 ($p < 0,05$); la curvatura peniena è passata da un valore medio sul piano sagittale di 29°1' a 26°3' e da un valore medio sul piano coronale da 9°0' a 8°3'; la valutazione con ECD penieno dinamico ha dimostrato una riduzione del diametro longitudinale medio da 8,97 a 6,54 mm ($p < 0,05$), una riduzione del diametro trasversale medio da 5,01 a 4 mm ed una riduzione del volume medio della placca da 2078 a 1809 mm^3 ($p < 0,05$). Per il gruppo B l'erezione dolorosa si è ridotta nel 31% e completamente scomparsa per il 25% dei pazienti, utilizzando una scala anologico-visuale del dolore il valore medio è passato da 2,65 a 0,44 ($p < 0,05$); la curvatura peniena è passata da un valore medio sul piano sagittale di 25°6' a 21°7' e da un valore medio sul piano coronale da 10°5' a 8°6'; la valutazione con ECD penieno dinamico ha dimostrato una riduzione del diametro longitudinale medio da 9,87 a 6,68 mm ($p < 0,05$), una riduzione del diametro trasversale medio da 5,06 a 3,53 ($p < 0,05$) mm ed una

Corrispodenza: dott. Andrea Moiso, UOA Urologia, ASL 17 Ospedale "SS. Annunziata", via Ospedali 14, 12038 Savigliano (CN), Italia – Tel. +39 0172 719418 – Fax +39 0172 719424 – E-mail: andrea.moiso@fastwebnet.it

[*] Coordinatori dello studio

riduzione del volume medio della placca da 2112 a 1724 mm^3 ($p < 0,05$). Nessuna differenza statisticamente significativa si è rilevata tra il gruppo in trattamento (gruppo B) ed il gruppo di controllo (gruppo A).
Conclusioni. Nella nostra esperienza il trattamento della IPP in fase stabile mediante ESWT è risultato semplice, sicuro, ben tollerato e ripetibile. I risultati non sono stati però così significativamente migliorativi rispetto ad altri trattamenti sistemici, in particolare verso la riduzione del dolore in erezione che normalmente regredisce spontaneamente come storia naturale della malattia e che tale terapia non sembra accelerare. La curvatura peniena non sembra essere significativamente migliorata dal trattamento. Pertanto concludiamo che la ESWT non può considerarsi una terapia di primo livello per la IPP in fase stabilizzata ed il suo impiego clinico non è sostenuto da evidenze cliniche significative.

Summary

Introduction and aim. *The use of Extracorporeal Shock Waves Therapy (ESWT) was investigated with oral medical treatments in the same chronic clinical phase of Peyronie Disease (PD). Author's aim has been to evaluate the effectiveness and safety of ESWT as first step therapy for PD in a multicentric, single-blind randomized trial verus vitamin E.*
Material and methods. *The study involved 8 Urological Departments. 126 out of 136 patients were drafted for selection between July 2000 and July 2001 because their satisfaction of inclusion criteria: age between 18 and 70, PD in stable phase for 12 months at least, unique plaque, diameter not larger than 2 cm at Color Doppler Ultrasonography (CDU), written informed consensus. Of the 126 patients, 61 (group A) underwent 200 mg of Vitamin E twice day for 3 months, and 65 (group B) underwent ESWT therapy (8 minutes, 2000 SW one time in a month for 3 months) plus vitamin E. Evaluation has been performed: at enrollment, and at one and six months after treatment. Each patient has been evaluated by interview, physical examination and CDU. Subjective parameters comprised: subjective non-sexual satisfaction, tolerance, reduction/absence of pain with erection; impact of PD on sexual activity, sexual satisfaction. Objective parameters comprised: reduction/absence of penile curvature; reduction of transversal and longitudinal plaque diameters, plaque volume.*
Results. *Age ranged between 35 and 61, mean 48. PD was present in stable phase, between 6 and 12 months in the 54% and over 12 months in the 46% of the cases. Presenting symptoms were: penile curvature 47% (52% dorsal, 8% ventral, 20% left-lateral, 4% right-lateral), painful erection 36% and palpable plaque 12%. Penile curvature and painful erection interfered with sexual activity in 72% of the patients sexual activity being still possible but troublesome for 59% of them, impossible for 13% of them). No side effect was recorded; all patients completed the study. Group A: painful erection reduced in 32%, and completely resolved in 22% of the patients; penile curvature shifted from a mean angle of 29°1' in the sagittal plane to 26°3', and from 9°0' to 8°3' in the coronal one. CDU evaluation showed a reduction of mean longitudinal plaque diameter from 8.97 to 6.54 mm ($p < 0.05$); reduction of mean transversal plaque diameter from 5.01 to 4 mm, reduction of mean volume plaque from 2078 to 1809 mm^3 ($p < 0.05$). Group B: painful erection reduced in 31% and completely resolved in 25% of the patients; penile curvature shifted from a mean angle of 25°6' in the sagittal plane to 21°7', and from 10°5' to 8°6' in the coronal one. CDU evaluation showed a reduction of mean longitudinal plaque diameter from 9.87 to 6.68 mm ($p < 0.05$); reduction of mean transversal plaque diameter from 5.06 to 3.53 mm ($p < 0.05$), reduction of mean volume plaque from 2112 to 1724 mm^3 ($p < 0.05$). No significant difference emerged between treatment group (group B) and control group (group A).*
Conclusion. *In our experience ESWT as therapy of PD in stable, chronic clinical phase is safe, simple, repeatable treatment. Results are nonetheless not significantly effective compared to other systemic therapy, particularly regarding painful erection, that normally spontaneously resolve with time, and ESWT do not seem to accelerate resolution. Penile curvature seems not to significantly benefy from ESWL treatment. Our conclusions are that ESWT should not be considered a first line treatment for ED, its clinical use is not supported by evidence-based data.*

Introduzione

La Induratio Penis Plastica, o Malattia di La Peyronie dal nome dell'Autore che per primo la descrisse nel 1743 [1], è considerata una patologia acquisita della tunica albuginea del pene che può determinare deformazione del pene in erezione ed essere associata a deficit erettile. Sintomi comuni sono l'erezione dolorosa, la deviazione assiale del pene in erezione e, come risultato, difficoltà alla penetrazione coitale ed al rapporto sessuale in generale. La lesione base della tunica albuginea è rappresentata da una placca fibrosa, risultato di una risposta infiammatoria del tessuto albugineo con proliferazione di fibroblasti tale da determinare la formazione di una spessa placca fibrosa nella tunica albuginea con possible calcificazione e/o ossificazione [2].

L'eziopatogenesi della IPP è ancora poco conosciuta, considerandone un'origine multifattoriale con interrelazione di predisposizione genetica, trauma ed ischemia tissutale [2]. La diretta conseguenza della ridotta conoscenza dell'eziologia della IPP è rappresentata dal gran numero di metodiche terapeutiche proposte per il suo trattamento. Terapie mediche, fisiche e chirurgiche sono state proposte ed attuate non sempre con risultati soddisfacenti e controllati mediante studi randomizzati.

Non sono molti i lavori che presentino dati epidemiologici sulla IPP: Gelbard ha descritto la prevalenza della IPP pari a 388,6 ogni 100.000 abitanti con un incidenza di 25,7 nuovi casi per 100.000 abitanti per anno in Gran Bretagna tra il 1954 ed il 1984 [3]; Lindsay, su una popolazione di 125 milioni di abitanti, ha

rilevato una prevalenza di circa 423.000 uomini affetti da IPP con un'incidenza di 32.000 nuovi casi per anno negli Stati Uniti d'America [4]. Una recente pubblicazione di La Pera ha rilevato una prevalenza di IPP pari al 7,1% in una popolazione di 647 pazienti di età compresa tra i 50 ed i 59 anni, tali pazienti erano parte di una popolazione di 1.180 pazienti sottoposti a questionari specifici IPSS, IIEF tramite il proprio Medico di Medicina Generale [5].
Il proposito di questo lavoro è quello di valutare il ruolo della terapia con onde d'urto extracorporee (ESWT) nel trattamento della IPP mediante studio multicentrico randomizzato *vs.* vitamina E. La letteratura è infatti povera di lavori randomizzati in tale ambito terapeutico e spesso i risultati presentati non appaiono omogenei o non sono comparabili perché esplorano ambiti terapeutici differenti.

Materiali e metodi

Si tratta di uno studio multicentrico che ha coinvolto otto unità operative urologiche (ospedaliere ed universitarie) distribuite uniformemente sul territorio piemontese. Un totale di 136 pazienti sono stati reclutati e selezionati tra il luglio 2000 ed il luglio 2001. I criteri di inclusione per la selezione dei pazienti sono stati: età compresa tra 18 e 70 anni, IPP in fase stabile da almeno 6 mesi, placca unica con diametro (determinato mediante ecocolorDoppler penieno dinamico – ECD – preceduto da erezione farmacologicamente indotta mediante PGE1 20 μg) non superiore ai 2 cm, sottoscrizione di apposito modulo di consenso informato specifico ed approvazione da parte del comitato etico di ciascuna azienda sanitaria (o azienda ospedaliera) cui le divisioni urologiche coinvolte afferivano. Dieci pazienti sono stati esclusi in quanto non soddisfacevano i criteri di inclusione descritti, 126 sono risultati i pazienti idonei ad essere arruolati per lo studio. Di questi 126, 61 pazienti (gruppo A) sono stati trattati con 200 mg di vitamina E due volte la giorno per 3 mesi consecutivi e 65 pazienti (gruppo B) sono stati trattati con la medesima posologia di vitamina E oltre ad essere sottoposti a trattamento ESWT (8 minuti, 2000 SW una volta al mese per 3 mesi consecutivi) utilizzando apparecchiatura Reflectron RFN 2000 HMT™ mediante puntamento manuale supportato ad apposito strumento per "*stretching*" del pene. La randomizzazione per assegnare i pazienti ai gruppi A o B è avvenuta in singolo cieco tramite un centro di randomizzazione esterno; ogni paziente è stato identificato con codice numerico ed assegnato casualmente ad uno dei due gruppi. I pazienti affetti da placche di IPP con diametro superiore a 2 cm o placche multiple sono stati esclusi a causa della impossibilità di effettuare trattamento corretto con l'apparecchiatura per la ESWT disponibile.
La valutazione dei pazienti è avvenuta in tre momenti: prima valutazione (tempo zero) al momento della selezione, seconda valutazione ad un mese e terza valutazione (chiusura dello studio) a 6 mesi dal termine del trattamento. Ogni paziente è stato valutato mediante anamnesi, esame obiettivo ed ECD penieno dinamico, considerando parametri soggettivi ed oggettivi. I parametri soggettivi comprendevano: soddisfazione complessiva al trattamento, tollerabilità del trattamento; riduzione o scomparsa del dolore in erezione (mediante scala analogico-visuale in cui il valore zero rappresentava l'assenza di dolore ed il valore 10 il massimo dolore provato). I parametri obiettivi comprendevano: parziale o completa riduzione della curvatura peniena (la cui misura è stata ottenuta durante la valutazione ECD peniena dinamica); riduzione dei diametri longitudinale e trasversale e del volume (considerando la placca un cilindroide) della placca di IPP, parametri sempre ottenuti durante l'esecuzione dell'indagine ECD peniena dinamica.
Al termine della valutazione ogni urologo referente per la propria Unità Operativa ha raccolto i dati relativi ai propri pazienti, i risultati sono stati inviati per l'elaborazione presso la UOA Urologia dell'ospedale "SS. Annunziata" che ha svolto il ruolo di coordinatore dello studio. L'analisi statistica è stata condotta utilizzando il T-test di Student.

Risultati

Dei 136 pazienti valutati 10 sono stati esclusi e 126 sono risultati disponibili per valutazione. L'età dei pazienti era compresa tra 35 e 61 anni, media 48.
La malattia era presente in fase stabile da 12 mesi nel 54% dei casi ed oltre i 18 mesi per il restante 46% dei pazienti.
I sintomi di presentazione sono risultati: curvatura peniena nel 47% dei casi (52% dorsale, 8% ventrale, 20% laterale sinistra, 4% laterale destra), erezione dolorosa nel 36% dei pazienti e placca di IPP palpabile nel 12% dei casi. La curvatura peniena e l'erezione dolorosa interferivano con il coito per il 72% dei pazienti (nel 59% il coito risultava possibile ma difficoltoso, nel 13% impossibile).

La terapia con ESWT è stata ben tollerata in tutti i pazienti. Non si sono riscontrati effetti collaterali e nessun paziente ha dovuto interrompere il trattamento.
Considerando i pazienti nel loro insieme, l'erezione dolorosa risultava ridotta nel 29% ed è scomparsa nel 24% dei casi. Utilizzando la scala analogico-visuale descritta in precedenza il valore medio di dolore in erezione passava da 2,42 a 0,62 ($p < 0,05$). La curvatura peniena risultava ridotta per il 32% e scomparsa per il 4% dei pazienti; sul piano coronale si aveva una diminuzione da un valore medio di 10°2' a 8°6' mentre sul piano sagittale il valore medio passava da 26°8' a 23°8'. La valutazione con ECD penieno dinamico dimostrava una riduzione media dei diametri longitudinali da 9,35 mm a 6,12 mm, dei diametri trasversali da 5,36 a 3,85 mm ed una riduzione media del volume della placca di IPP da 2.097 a 1.780 mm^3.
Considerando il gruppo A, l'erezione dolorosa risultava ridotta nel 32% e scomparsa nel 22% dei casi. Utilizzando la scala analogico-visuale descritta in precedenza il valore medio di dolore in erezione passava da 2,44 a 0,66 ($p < 0,05$). La curvatura peniena risultava ridotta, sul piano coronale da un valore medio di 9°0' a 8°3' mentre sul piano sagittale il valore medio passava da 29°1' a 26°3'. La valutazione con ECD penieno dinamico dimostrava una riduzione media dei diametri longitudinali da 8,97 mm a 6,54 mm ($p < 0,05$), dei diametri trasversali da 5,01 a 4,00 mm ed una riduzione media del volume della placca di IPP da 2.078 a 1.809 mm^3 ($p < 0,05$).
Considerando il gruppo B, l'erezione dolorosa risultava ridotta nel 31% e scomparsa nel 25% dei casi. Utilizzando la scala analogico-visuale descritta in precedenza il valore medio di dolore in erezione passava da 2,65 a 0,44 ($p < 0,05$). La curvatura peniena risultava ridotta, sul piano coronale da un valore medio di 10°5' a 8°6' mentre sul piano sagittale il valore medio passava da 25°6' a 21°7'. La valutazione con ECD penieno dinamico dimostrava una riduzione media dei diametri longitudinali da 9,87 mm a 6,68 mm ($p < 0,05$), dei diametri trasversali da 5,06 a 3,53 mm ($p < 0,05$) ed una riduzione media del volume della placca di IPP da 2.112 a 1.724 mm^3 ($p < 0,05$). Le Tabelle I, II e III riassumono i dati relativi a ciascun gruppo ed alla totalità dei casi.
La Tabella IV descrive le correlazioni tra i gruppi B *vs.* A circa l'erezione dolorosa e la curvatura peniena. La Tabella V riassume le correlazioni del gruppo B *vs.* il gruppo A circa i diametri ed il volume della placca. In entrambe le situazioni rappresentate nessuna correlazione statisticamente significativa si è rilevata tra il gruppo in trattamento (gruppo B) ed il gruppo di controllo (gruppo A).

Discussione

L'eziopatogenesi della malattia di La Peyronie è ancora oggi poco chiara ed è considerata multifattoriale con interrelazioni tra predisposizione genetica,

Tab. I. Erezione dolorosa: percentuale di pazienti con riduzione parziale* o completa ** dopo il trattamento. Dolore in erezione valutato con scala empirica analogico-visuale (vedi testo). *Pain at erection: % of patients with partial * or complete ** pain reduction following treatment, according to a visual scale (see text).*

	Parziale* (%)	Completa** (%)	Pre-trattamento (1-10)***	Post-trattamento (1-10)***	p
Totale	29	24	2,42	0,62	< 0,05
Gruppo A	32	22	2,44	0,66	< 0,05
Gruppo B	31	25	2,65	0,44	< 0,05

Tab. II. Curvatura peniena: percentuale di pazienti con riduzione parziale* o completa** prima e dopo il trattamento. Angolo (°) di curvatura, prima e dopo il trattamento, nei piani sagittale*** e coronale****. *Penile curvature: % of patients with partial* or complete** curvature reduction following treatment. Curvature degree (°), before and following treatment, in sagittal*** and coronal**** planes.*

			Sagittale***			Coronale****		
	Parziale* (%)	Completa** (%)	Pre (°)	Post (°)	p	Pre (°)	Post (°)	p
Totale	32	4	26,8	23,5	ns	10,2	8,66	ns
Gruppo A	29	3	29,16	26,3	ns	9	8,33	ns
Gruppo B	35	5	25,6	21,7	ns	10,5	8,6	ns

Tab. III. Valutazione ECD peniena dinamica della placca di IPP: diametri longitudinali e trasversali, volume prima e dopo il trattamento in ciascun gruppo e nella totalità dei casi. *Dynamic penile DUS of IPP plaque: longitudinal and transverse diameters before and after treatment in each study group, and overall.*

	Ø Longitudinale (mm)			Ø Trasversale (mm)			Volume (mm^3)		
	Pre	Post	p	Pre	Post	p	Pre	Post	p
Totale	9,53	6,12	< 0,05	5,36	3,85	< 0,05	2097	1780	< 0,05
Gruppo A	8,97	6,54	< 0,05	5,01	4,00	< 0,05	2078	1809	< 0,05
Gruppo B	9,87	6,68	< 0,05	5,06	3,53	< 0,05	2112	1724	< 0,05

trauma e ischemia tissutale [2]. Diretta conseguenza di questa scarsa cultura eziologia è la notevole quantità di trattamenti, specie medici e fisici, proposti negli anni come terapie di riferimento.

La terapia medica della IPP può essere divisa in due gruppi: trattamenti sistemici e locali o topici. Il primo gruppo comprende un ampio numero di farmaci: vitamina E (α-tocoferolo) 200 mg due volte al giorno [6], potassio paraaminobenzoato 12 g al giorno in 4 somministrazioni [7], tamoxifene 20 mg due volte al giorno per 3 mesi [8] e l'utilizzo di collagenasi che è risultato l'unico farmaco per il trattamento della IPP studiato mediante analisi randomizzata in doppio cieco *vs.* placebo, studio che dimostrò riduzione dell'erezione dolorosa nel 90% dei pazienti e riduzione della placca di IPP nel 56% dei casi [9]. Il secondo gruppo comprende trattamenti farmacologici locali che sono destinati soltanto a pazienti affetti da IPP in fase attiva [10] e comprende: corticosteroidi (idrocortisone, prednisone, desametasone) 10 mg mediante iniezione locale intra-periplacca una o due volte la settimana per 2 mesi, verapamil (5 mg sia mediante iniezione intra-periplacca sia tramite EMDA ionoforesi una o due volte la settimana per 2 mesi); per entrambe le terapie i risultati sembrano dimostrare una riduzione del dolore in erezione nel 90% dei casi ed una riduzione della curvatura peniena nel 60% (corticosteroidi) e 50% (verapamil) dei casi [10 11].

Il trattamento chirurgico della IPP è essenzialmente un trattamento funzionale che richiede che la malattia sia in fase cronica stabilizzata, e che la curvatura sia tale da compromettere in modo significativo la penetrazione e la qualità del rapporto sessuale nel suo complesso [12 13].

L'utilizzo di protesi peniene (idrauliche o semi rigide) può essere elettivo nei pazienti anziani, con severe deformità peniene cui si associa deficit erettile di grado severo, poco o per nulla trattabile con ausili

Tab. IV. Erezione dolorosa*: percentuale di pazienti con riduzione parziale o completa nel gruppo A *vs.* il gruppo B; curvatura peniena**: percentuale di pazienti con riduzione parziale nel gruppo A *vs.* il gruppo B. *Painful erection*: % of patients with partial or complete pain regression (group A* vs. *group B); penile curvature**: % of patients with partial regression (group A* vs. *group B).*

			Gruppo A	Gruppo B	B *vs.* A (p)
Erezione dolorosa* – riduzione	Parziale	(%)	32	31	> 0,05
	Completa	(%)	22	25	> 0,05
Curvatura peniena** – riduzione	Parziale	(%)	29	35	> 0,05
	Completa	(%)	3	5	> 0,05

Tab. V. Valutazione mediante ECD penieno dinamico del diametro e del volume della placca di IPP: correlazione tra gruppo di trattamento (B) e gruppo di controllo (A). *Dynamic penile DUS of IPP plaque diameter and volume: correlation between treatment group (B) and control group (A).*

	Ø Longitudinale (mm)			Ø Trasversale (mm)			Volume (mm^3)		
	Gruppo A	Gruppo B	B *vs.* A (p)	Gruppo A	Gruppo B	B *vs.* A (p)	Gruppo A	Gruppo B	B *vs.* A (p)
Pre	8,97	9,87	> 0,05	5,01	5,06	> 0,05	2078	2112	> 0,05
Post	6,54	6,68	> 0,05	4,00	3,53	> 0,05	1809	1724	> 0,05

farmacologici da associare a trattamenti chirurgici diretti sulla placca di IPP [2 13].

Le tecniche di plicatura della tunica albuginea, proposte come terapia per la curvatura peniena congenita da Nesbit [14] e successivamente modificate ed adattate alla malattia di La Peyronie – Ebbenhnoj [15], Essed [16] e Lembererg [17] – sembrano offrire i migliori risultati specie nei casi con curvatura non oltre i 45-50° [18].

Le tecniche di incisone della placca di IPP nella sede di massima curvature e *grafiting* ("*Tunical lengthening*") sembrano essere le procedure di scelta per pazienti affetti da IPP con severa deformazione peniena ed assenza di deficit erettile [18]. Il tipo di *graft* è rappresentato tra autologo od eterologo: il primo gruppo comprende la fascia temporale [19], la vena safena [20]; il secondo gruppo comprende la sottomucosa di intestino tenue di maiale (SIS) [21], il pericardio bovino [22] e la dura madre [23]. Il trattamento chirurgico mediante escissione completa della placca e sostituzione con *graft* di derma autologo [24] non è più da considerarsi come trattamento elettivo [2 18].

L'utilizzo terapeutico delle onde d'urto extracorporee (*Extracorporeal Shock Wawes Therapy* – ESWT) per il trattamento della IPP fu proposto nel 1996 da Butz [25] mutandolo dall'esperienza ortopedica nel trattamento con onde d'urto delle pseudoartrosi [26]. La cavitazione è il principio fisico alla base del trattamento con onde d'urto, ed un'alta frequenza (2.000 Hz) di scarica di onde d'urto può generare un'implosione di bolle gassose all'interno del tessuto colpito (la placca di IPP), implosione che causa una modificazione della permeabilità tissutale riducendone le resistenze meccaniche e riducendo la solidità della placca stessa [27]. Abdel-Salam et al. hanno utilizzato ESWT in 24 pazienti affetti da IPP già precedentemente trattati senza successo: la risposta fu positiva per il 59% dei casi incluso un 17% di pazienti che dimostrarono risposta completa [28]. Mirone et al. negli anni 1999 e 2000 hanno selezionato un totale di 481 pazienti affetti da IPP: 56 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con ESWT (mediante puntamento ecoguidato della placca), 324 pazienti sono stati trattati con combinazione di ESWT ed iniezione intraplacca di verapamil e 101 pazienti trattati con il solo verapamil intraplacca. La valutazione ecografica ha evidenziato una riduzione dei diametri della placca in 27/56 pazienti del primo gruppo, in 159/324 pazienti del secondo ed in 39/101 pazienti del terzo gruppo rispettivamente [29 30]. Manikandan et al. nel 2002 pubblicarono un lavoro dove descrissero 42 pazienti affetti da IPP trattati mediante ESWT (3000 SW) in 3 sedute che sono state ripetute successivamente nei casi (33 pazienti) in cui il trattamento aveva dimostrato miglioramento della curvatura peniena e riduzione/scomparsa del dolore in erezione. Essi riportarono una completa scomparsa dl dolore in erezione nel 84% dei casi ed una eccellente, soddisfacente o moderata riduzione della curvatura peniena nel 14%, 50% e 7% dei casi rispettivamente [31]. Altri due importanti lavori sono stati pubblicati recentemente da Hauck et al.: in una selezione di 96 pazienti affetti da IPP tutti sottoposti a trattamento con ESWT non sono state evidenziate significative differenze in termini di curvatura peniena, dimensioni della placca e funzionalità sessuale [32]; in una metaanalisi tramite revisione della letteratura su Medline (17 trials clinici esaminati) ESWT sembrava avere effetto sul dolore in erezione e migliorava la performance sessuale senza però avere medesimi riflessi sulla curvatura peniena e sulle dimensioni della placca e la conclusione poneva ESWT al di fuori delle terapie "*evidence-based*" per la malattia di La Peyronie [33].

Nella nostra esperienza il trattamento mediante ESWT è stato ben tollerato senza significative complicazioni. Il dolore in erezione si è ridotto, come normalmente succede nella storia naturale della IPP, ma nessuna differenza significativa è stata rilevata tra i due gruppi di trattamento e controllo. Lo stesso si può concludere per ciò che riguarda la curvatura peniena e le dimensioni ecografiche della placca.

La revisione della letteratura riportava lavori i cui ESWT era valutato come singolo trattamento in pazienti affetti da IPP. I lavori di Mirone et al. sono stati i primi in cui ESWT veniva studiato in trial a singolo cieco con altre tipologie di trattamento note [29 30]: questi lavori sono importanti per il rigore metodologico e per il numero del campione trattato, ma, si evidenzia come il campione di pazienti sottoposti a trattamento con ESWT in combinazione con verapamil è significativamente molto più ampio dei gruppi di controllo, ciò può alterare la corretta randomizzazione e la relative interpretazione dei risultati; inoltre il trattamento ESWT è selettivamente destinato ai pazienti con IPP in fase cronica stabilizzata al contrario del trattamento con verapamil che è destinato ai momenti di fase acuta della malattia. Questa è la ragione che ci ha spinto ad utilizzare la vitamina E come trattamento sistemico di controllo. Vitamina E ed ESWT sono trattamenti destinati alla fase stabilizzata della IPP, ciò permette di selezionare due gruppi omogenei di pazienti per età, numero

e fase clinica di malattia, elementi essenziali per comparare i risultati in entrambi i gruppi in un contesto di studio randomizzato. Abbiamo rilevato una significativa riduzione del dolore in erezione e un'altrettanto significativa riduzione dei diametri della placca senza riduzione significativa della curvatura peniena in entrambi i gruppi. Il dato è importante se si considera come la curvatura peniena sia un importante sintomo per i pazienti affetti da IPP (47% nella nostra esperienza) rispetto al dolore in erezione (36%). Paragonando i risultati dei due gruppi rispetto ai parametri riduzione/scomparsa del dolore in erezione, riduzione/scomparsa della curvatura peniena, modificazioni dei diametri della placca e del volume della placca, non si sono rilevate differenze significative tra i due gruppi; ciò suggerisce come ESWT non sia significativamente migliore rispetto alle altre metodiche utilizzate nei pazienti affetti da IPP in fase cronica stabilizzata.

Conclusioni

Nella nostra esperienza l'utilizzo di ESWT come terapia della IPP in fase cronica stabilizzata è risultata una metodica sicura, semplice, ripetibile e ben tollerata senza significativi effetti collaterali specifici. I risultati, però, non sono stati così soddisfacenti rispetto ai trattamenti sistemici convenzionali, in particolare rispetto al dolore in erezione (che normalmente si risolve spontaneamente nella storia naturale della malattia) e che ESWT non sembra risolvere più rapidamente, così come riportato da Hauck [33]. Anche in riferimento alla curvatura peniena ESWT non sembra essere significativamente superiore rispetto ai controlli.
Le nostre conclusioni sono quindi che ESWT non sia significativamente superiore rispetto al gruppo di controllo come trattamento di primo livello per i pazienti affetti da IPP in fase stabilizzata e che non abbia un'indicazione clinica di impiego basata sull'evidenza.

References

[1] de La Peyronie F. *Sur quelques obstacles qui s'opposent a l'ejaculation naturelle de la semence*. Mem Acad Chir 1743;1:318.

[2] Pryor J, Akkus E, Alter G, Jordan G, Lebret T, Levine L, et al. *Peyronie's disease*. J Sex Med 2004;1:110-5.

[3] Gelbard MK, Dorey F, James K. *The natural History of Peyronie's disease*. J Urol 1990;144:1376-9.

[4] Lindsay MB, Schain DM, Grambsch P, Benson RC, Beard CM, Kurland LT. *The incidence of Peyronie's disease in Rochester, Minnesota: 1950-1984*. J Urol 1991;146:1007-9.

[5] La Pera G, Pescatori ES, Calabrese M, Boffini A, Colombo F, Andriani E, et al. for the SIMONA Study Group. *Peyronie's disease: prevalence and association with cigarette smoking. A multicenter population-based study in men aged 50-69 years*. Eur Urol 2001;40:525-30.

[6] Gelbard MK, Linder A, Kaufman JJ. *The use of collagenase in the treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1985;134:280-3.

[7] Zarafonetis C, Horrax T. *Treatment of Peyronie's disease with potassium paraminobenzoato (Potaba)*. J Urol 1959;31:770.

[8] Ralph DJ, Brooks MD, Botazzo GF, Pryor JP. *The treatment of Peyronie's disease with tamoxifen*. Br J Urol 1992;70:648-51.

[9] Gelbard MK, James K, Riach P, Dorey F. *Collagenase verus placebo in the treatment of Peyronie's disease: a double-blint study*. J Urol 1993;149:56-58.

[10] Spera E. *Terapia medica locale della Induratio Penis Plastica. In Induratio Penis Plastica: Stato dell'arte*. GISI, Pacini Ed. 1999, p. 123-6.

[11] Austoni E. *Induratio Penis Plastica (Morbo di La Peyronie). In Andrologia, fisiopatologia e clinica*. Verduci Ed. 1997;45:447-9.

[12] Levine LA, Lenting EL. *A surgical alghorithm for treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1997;158:460-3.

[13] Lue TF, Basson R, Giuliano F, Montorsi F, Rosen R, Andersson KE, et al. *Sintesi delle raccomandazioni sulle Disfunzioni sessuali nell'uomo: Malattia di La Peyronie*. GIMSeR 2005;12:124-6.

[14] Nesbit R. *Congenital curvature of the phallus: report of three cases with description of corrective operation*. J Urol 1965;74:497-500.

[15] Ebbehoj J, Metz P. *New operation for "Krummerik" (penile curvature)*. Urology 1985;26:76-8.

[16] Essed E, Schroeder FH. *New surgical treatment for Peyronie's disease*. Urology 1985;25:582-7.

[17] Lemberger RJ, Bishop MC, Bates CP. *Nesbit's operation for Peyronie's disease*. Br J Urol 1984;56:721-3.

[18] Moncada I, Cabello R, Martinez-Salamanca JI, Monzo JI, Hernandez C. *Peyronie's disease: a review*. GIMReR 2005;12:73-83.

[19] Gelbard MK, Hayden B. *Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free graft*. J Urol 1992;147:1627-8.

[20] Lue TF, Brock G, Kadioglu A. *Peyronie's disease: a modified treatment*. Urology 1993;42:300-4.

[21] Knoll LD. *Use of porcine small intestine submucosal graft in Peyronie's disease*. Urology 2001;57:753-7.

[22] Egydio PH, Lucon AM, Arap S. *Treatment of peyronie's disease by incomplete circumferential incision of tunica albuginea and plaque with bovine pericardial graft*. Urology 2002;59:570-4.

[23] Sampaio JS, Fonseca J, Passarinho A, Cristino J, Mendes J. *Peyronie's disease: surgical correction of 40 patients with relaxing incision and dura mater graft*. Eur Urol 2002;41:551-5.

[24] Devine C, Horton C. *Surgical treatment of Peyronie's disease*. J Urol 1974;111:44-9.

[25] Butz M. *Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shock waves*. 1996.

[26] Haupt G. *Use of extracorporeal shock waves in treatment of pseudo arthrosis, tendinopaty and other orthopaedic diseases*. J Urol 1997;158:4-11.

[27] Giannotti P, De Maria M. *Trattamento con onde d'urto dell'induratio penis plastica (Shock waves treatment of the induratio penis plastica)*. In: Proceedings of the first International Conference on penile disease; Florence (Italy) 30-31 March 1998.

[28] Abdel-Salam Y, Budair Z, Renner C, Frede T, Rassweiler J, El-Annany F, et al. *Treatment of Peyronie's disease by extracorporeal shockwave therapy: evaluation of our preliminary results*. J Endourol 1999;13:549-52.

[29] Mirone V, Imbimbo C, Palmieri A, Fusco F. *Our experience on the association of a new physical and medical therapy in patients suffering from induratio penis plastica*. Eur Urol 1999;36:327-30.

[30] Mirone V, Palmieri A, Granata AM, Piscopo A, Verze P, Ranavolo R. *Ultrasound-guided ESWT in Peyronie's disease plaque*. Arch Ital Urol Androl 2000;72:384-7.

[31] Manikandan R, Islam W, Srnivasa V, Evans CR. *Evaluation of extracorporeal shock wave therapy in Peyronie's disease*. Urology 2002;60:795-9.

[32] Hauck EW, Hauptmann A, Bschleipfer T, Schmelz HU, Altinkilic BM, Weidner W. *Questionable efficacy of extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: results of a prospective approach*. J Urol 2004;171:296-9.

[33] Hauck EW, Mueller UO, Bschleipfer T, Schmelz HU, Diemer T, Weidner W. *Extracorporeal shock wave therapy for Peyronie's disease: exploratory meta-analysis of clinical trials*. J Urol 2004;171:704-5.

Domanda 1: Quale delle possibili origini eziopatogenetiche possono essere corrette parlando di Malattia di La Peyronie?

a. Genetico-familiare
b. Traumatica-ischemica
c. Tutte le precedenti sono corrette

Domanda 2: La terapia medica locale con corticosteroidi intraplacca è consigliabile?

a. Indipenedentemente dalla storia naturale della malattia
b. Solo nella fase acuta
c. Tutte le precedenti risposte sono corrette

Domanda 3: In una paziente affetto da Malattia di La Peyronie in fase stabilizzata da oltre un anno, con curvatura inferiore ai 50° in senso dorsale e senza convolgimento del setto, la terapia chirurgica preferibile sarebbe?

a. Chirurgia di placca (incisione) con graft autologo o eterologo
b. Corporoplastica di raddrizzamento ("tunical shortering")
c. Discussione con il paziente circa aspettative, presenza/assenza di deficit erettile, ed orientamento verso una corporoplastica tipo "tunical shortering"
d. Nessuna delle precedenti
e. Tutte le precedenti sono corrette

Domanda 4: Qual è la base fisica che regola il meccanismo di una terapia con onde d'urto per il trattamento della Induratio Penis Plastica (IPP)?

a. Cavitazione
b. Implosione di bolle gassose nel tessuto
c. Tutte le precedenti risposte sono corrette

Domanda 5: Un valore pari al 7,1% può essere un dato di prevalenza accettabile per la Malattia di La Peyronie?

a. Si, sempre
b. Si, ma solo considerando una fascia di età compresa trai 50 ed i 69 anni di età
c. No, mai

Gli Autori ringraziano l'Associazione degli Urologi Piemontesi e Valdostani (AUP) per la collaborazione resa nell'organizzazione e realizzazione di questo lavoro.

Commento editoriale

Il trattamento chirurgico della malattia di La Peyronie è consolidato e sistematizzato sia per le tecniche disponibili, sia per la tempistica dell'intervento: malattia stabilizzata, ovvero dai 6 ai 12 mesi di silenzio clinico. Ma per quanto concerne la terapia non chirurgica di questa patologia allo stato attuale non vi sono orientamenti univoci. Tra le svariate opzioni terapeutiche impiegate in anni recenti è stato proposto un ruolo per l'approccio con onde d'urto extracorporee (ESWT). Nonostante sia trascorso un decennio dalle iniziali esperienze di Butz (ref. 25 del lavoro di Moiso et al.), a tutt'oggi l'ESWT non trova una sua collocazione negli algoritmi terapeutici per l'IPP delle più accreditate Società Scientifiche. Ciò è ascrivibile alla esiguità di studi clinici condotti con metodologia appropriata, ed a conseguenti deboli evidenze scientifiche della superiorità significativa dell'ESWT rispetto al placebo nei principali domini della malattia di La Peyronie: tempo di regressione del dolore, rallentamento di progressione della curvatura, regressione della curvatura.
In questo panorama il lavoro di Moiso et al. costituisce un pregevole contributo alla definizione delle eventuali potenzialità terapeutiche dell'ESWT nella forma stabilizzata dell'IPP. Il loro studio multicentrico, randomizzato verso vitamina E, non ha dimostrato una superiorità significativa della litrotrissia in merito alla regressione del dolore in erezione, ed alla diminuzione della curvatura peniena. La conclusione degli Autori è pertanto che l'ESWT non abbia un'indicazione clinica di impiego basata sull'evidenza nei pazienti affetti da IPP in fase stabilizzata.
Desideriamo segnalare che all'indirizzo web www.nice.org.uk è possibile ottenere la sintesi delle raccomandazioni sull'impiego della ESWT nella malattia di La Peyronie, al Dicembre 2003, prodotta dall'inglese National Institute for Clinical Excellence. Riportiamo di seguito i primi due paragrafi del documento: "*Current evidence on the safety of extracorporeal shockwave therapy (ESWT) for Peyronie's disease appears adequate. However, the evidence on the efficacy does not appear adequate to support the use of this procedure without special arrangements for consent and for audit or research*".

Edoardo S. Pescatori, Paolo Turchi

GIMSeR 2006;13:84-90

Differences in Penile Hemodynamic Responses after Short-term Treatments for Organic Erectile Dysfunction

Differenti risposte peniene emodinamiche dopo terapie a breve termine per la disfunzione erettile organica

R. BRUZZICHES, E.A. GRECO, M. PILI, G. SPERA, A. AVERSA

Cattedra di Medicina Interna, Dipartimento di Fisiopatologia Medica Università di Roma "La Sapienza"

Key words: Colour-Duplex ultrasound, PGE1, Sildenafil, Placebo, Nitric oxide, Erection, IIEF.

Parole chiave: *Eco-Color-Doppler, PGE1, Sildenafil, Placebo, Monossido di azoto, Erezione, IIEF*

Summary

Background. It is not known whether erectogenic agents used for treating erectile dysfunction (ED) may exert rehabilitative effects on penile vasculature.
Aim of the study. We assessed short-term efficacy of different therapies (alprostadil vs. sildenafil) for erectile dysfunction on haemodynamic parameters as recorded at Colour-Duplex ultrasound (CDU) and respective improvements of erectile capacity.
Materials and Methods. 30 out of 87 men with organic ED were screened and underwent diagnostic CDU. Patients (pts) were then assigned to either intracavernosal therapy (ICT, N = 10) with alprostadil or sildenafil (SIL, N = 10) or placebo (PLB, N = 10) twice weekly at-home for three months independently from their aetiology. Primary efficacy endpoint were modifications from baseline of haemodynamic parameters at CDU. Additional endpoints included changes from baseline of IIEF questions 3 (Q3) and 4 (Q4) and global assessment question (GAQ).
Results. According to CDU findings after three months treatment, pts on ICT significantly improved their penile hemodynamics compared with baseline in terms of both PSV and EDV (39.9 ± 7.5 vs. 33.9 ± 6.2 cm/sec, $p < 0.005$ and 5.4 ± 2.4 vs. 8.8 ± 3.7, $p < 0.005$, respectively). By contrast, pts on SIL and PLB showed no change in penile hemodynamics compared with baseline. However, both ICT and SIL improved the scores of the IIEF Q3 and Q4 when compared with PLB ($p < 0.05$).
Conclusions. Our results suggest that both ICT and SIL at-home are effective therapies in restoring erectile potency when compared with placebo. However, ICT but not SIL improved penile hemodynamics indicating that the former may have a beneficial effect on corpus cavernous compliance over the time.

Riassunto

Premessa: Non è ancora ben chiaro se gli agenti erettogenici utilizzati per la disfunzione erettile (DE) possano avere un effetto riabilitativo sull'apparato vascolare penino.
Scopo dello studio: Abbiamo valutato l'efficacia a breve termine di differenti terapie (alprostadil *vs*. sildenafil) per la disfunzione erettile sui parametri emodinamici penieni utilizzando l'ultrasonografia color-doppler (CDU) ed i rispettivi miglioramenti della funzione erettile.
Materiali e Metodi: Abbiamo selezionato 30 uomini (su una serie di 87) con DE organica e sottoposti a procedura diagnostica con CDU. I pazienti sono stati assegnati a tre differenti gruppi di trattamento domiciliare bisettimanale per la durata di tre mesi con farmacoiniezione intracavernosa di alprostadil (ICT, N = 10), o sildenafil (SIL, N = 10), o placebo (PLB, N = 10), indipendentemente dalla eziologia della DE. Il primo endpoint di efficacia è stato la quantificazione delle modificazioni dei parametri emodinamici al CDU rispetto al basale. Endpoint secondari includevano modificazioni dei punteggi delle domande 3 (Q3) e 4 (Q4) dell'IIEF rispetto al basale e la valutazione del grado di soddisfazione globale (GAQ).
Risultati: In accordo ai parametri del CDU, dopo tre mesi di trattamento, il gruppo di pazienti ICT hanno mostrato un significativo miglioramento delle risposte emodinamiche peniene rispetto al basale in termini sia di PSV che EDV (39,9 ± 7,5 *vs*. 33,9 ± 6,2 cm/sec, $p < 0,005$ e 5,4 ± 2,4 *vs*. 8,8 ± 3,7, $p < 0,005$, rispettivamente). Al contrario, pazienti SIL e PLB non hanno mostrato cambiamenti delle emodinamiche peniene quando paragonati con il basale. Tuttavia, sia ICT che SIL hanno mostrato un miglioramento dello score dell'IIEF Q3 e Q4 rispetto al placebo ($p < 0,05$).
Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che la terapia domiciliare sia con ICT che con SIL è efficace nel ripristinare la potenza erettiva rispetto al placebo. Tuttavia, ICT, ma non SIL, migliora le risposte emodinamiche peniene indicando che soltanto quest'ultima può avere nel tempo un effetto benefico sulla compliance dei corpi cavernosi.

Corrispondenza: dott. Antonio Aversa, Cattedra di Medicina Interna, Dip.to Fisiopatologia Medica, Università di Roma "La Sapienza", viale del Policlinico 155, 00161 Roma, Italy - Tel. +39 06 49970721 - Fax +39 06 4461450

Introduction

Erectile dysfunction (ED) is defined as the consistent or recurrent inability of a man to attain and/or maintain a penile erection sufficient for sexual performance [1].

In the last few years, the pathophysiological mechanisms of erection have been partially clarified, and the molecular machinery of the cellular components of the corpus cavernosum (CC) have been widely investigated. Recent studies have highlighted the importance of new paracrine regulating factors and pharmacological agents are available in the armamentarium of the specialist which are targeted to modulate the function of those mediators of erection [2].

Penile erection occurs in response to visual, olfactory, imaginative, and tactile stimuli initiated within the brain and/or on the periphery. Responses to these stimuli are mediated by efferent autonomic outflow originating in the sacral spinal cord and transmitted by the cavernosal and penile nerves. A number of neurotransmitters can play an integral role CC smooth muscle relaxation, in part regulating penile erection through increased smooth muscle synthesis of the secondary messengers cyclic adenosine monophosphate (cAMP) and cyclic guanosine monophosphate (cGMP). In addition to direct-acting agents, there are indirect-acting smooth muscle-relaxing agents. Phosphodiesterase type-5 inhibitors (PDE5-i) such as sildenafil act indirectly and require sexual stimulation and endogenous nitric oxide (NO) production to activate the cGMP pathway effectively. By contrast, agents such alprostadil (PGE1) act directly on the trabecular smooth muscle, binding to specific E-prostanoid receptors and increasing cAMP synthesis. For this reason the direct-acting agents do not require sexual stimulation for efficacy [3]. These agents act by potentiating the action of intracavernosal NO, thereby leading to a more sustained erections.

Improved haemodynamic responses after long-term (30 months) intracavernous injections with alprostadil have been previously reported [4] and despite a different mechanism of action, several attempts for vascular rehabilitation have been made also by long-term use of PDE5-i drugs with different schedules of administration [5]. Taking into account those data, it is conceivable that the continuous use of pro-erectile drugs may determine potential benefits both on systemic and cavernous vasculature thus leading to a certain degree of "endothelial rehabilitation".

Aim of the study was to demonstrate whether short-term effects of different therapies for ED may occur on penile vasculature and if these benefits are paralleled by improvements in sexual function.

Tab. I. International Index of Erectile Function, Questions 3 and 4. *Indice Internazionale di Funzione Erettile, domande 3 e 4.*

Question 3: When you attempted sexual intercorse, how often were you able to penetrate your partner?
Question 4: During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated your partner?
Response:
0 = Did not attempt intercourse
1 = Almost never/never
2 = A few times (much less than half time)
3 = Sometimes (about half the time)
4 = Most time (much more than half the time)
5 = Almost always/always

Methods

A total of 30 out of 87 patients, 20 to 70 ys (mean age 56) old who had an International Index of Erectile Function (IIEF) score of 3 or less for question 3 or 4 (Tab. I), or both, were enrolled in the study after initial screening. Patients were enrolled in compliance with the prescribing information of both products. Informed consent to the trial was obtained. This was an open-label, placebo-controlled parallel-arm study (Fig. 1). All patients with uncompensated diabetes, severe heart disease (NHYA III/IV), major psychiatric disorders as well as liver, renal chronic or Peyronie's disease were excluded at study entry. Further-

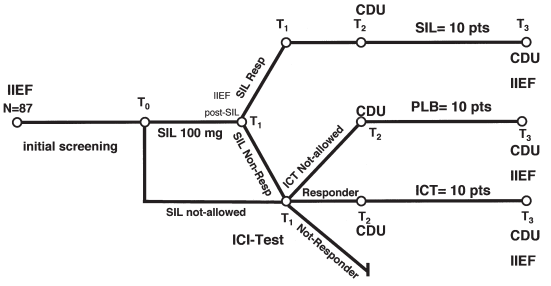


Fig. 1. Design of the study. T_0 = -3 weeks; T_1 = -1 week; T_2 = Baseline; T_3 = 3 months; ICT = Intracavernous therapy; ICI-test = Intracavernous injection test. *Disegno dello studio.T_o = -3 settimane; T_1 = -1 settimana; T_2 = Basale; T_3 = 3 mesi; ICT = Terapia intracavernosa; ICI test = Test di farmacoerezione intracavernosa.*

more, pts with impaired testosterone and/or estradiol or gonadotrophin levels at screening were excluded from the study.

Phase I – Sildenafil Screening/Failure confirmation

During the initial sildenafil screening/ failure confirmation phase (3 weeks), patients were given five tablets each containing sildenafil 100 mg apart from meals. The drug was used according to the prescribing information for a maximum period of two weeks. In the case of side-effects the patients were prescribed the 50 mg dose. Patients were assessed using the IIEF questionnaire [6]. Any patient achieving a score of 3 or less for question 3 and 4, or both, who also were not satisfied with sildenafil were classified as non-responders and were entered into the phase II of the study. Patients with a score of 4 or more for question 3 and 4 and/or satisfied with sildenafil treatment were allocated into the treatment arm with sildenafil (Viagra, Pfizer). At screening, patients not allowed to use PDE5-i were entered into phase II of the study.

Phase II – Alprostadil in-office titration

Patients not responders to oral PDE-5 inhibitors were titrated to their individual optimal dose (2 to 20 mcg) of alprostadil (Caverject, Pfizer) after intracavernous injection (ICI)-test with 10 mcg of PGE1. Erectile response was assessed by the physician using a four grade scale as previously published [7]. Patients with inadequate erectile response (type 0 or type 1) to the maximum dose and patients having an over-response (full rigidity for more than 120 minutes) at the lowest dose were withdrawn from the study. Patients achieving a type 2 or type 3 erectile response (an erection valid-for-penetration) were allocated into the treatment arm with alprostadil with exclusion of those not preferring to use intracavernous therapy (ICT) at-home, who were allocated into the treatment arm with placebo. In addition, patients assessed their sexual function using the IIEF Q3 and Q4 scores.

Phase III – Penile haemodynamic studies

After one-week withdrawal from erectogenic agents, all patients underwent penile Colour-Duplex ultrasound (CDU) diagnostic investigation according to previously published procedures [8]. Briefly, evaluation of flow parameters included peak systolic velocities (PSV), end diastolic velocities (EDV) and the resistance index (RI) after a ICI-test with 10 mcg PGE1 and subsequent audiovisual sexual stimulation at 5, 10, 15 and 20 min [9]. Re-dosing of 10 mcg PGE1 plus 1 mg of the non-selective α-1,2-blocker phentolamine was performed when necessary in order to maximize the erectile response and give better diagnostic sensitivity [10]. At the end of the study, CDU studies were repeated with the same modalities.

Phase IV – Active treatment period

The enrolled cohort of pts, matched for age, duration and severity of disease (Tab. II) were then prescribed alprostadil, sildenafil or matched placebo two times a week on demand over a three months period. Placebo capsules (talcum powder) were provided by the pharmacy of our Institution to pts refusing ICT for any reason or not allowed to SIL; pts were instructed to take another approved oral erectogenic agent on-demand before sexual activity apart meals on a blind basis. At baseline and at endpoint, each pts scored his erectile capacity by the compilation of the IIEF-Q3 and Q4 scores of the questionnaire. The Global Assessment Question (GAQ) "Did the treatment used in the last three months improve your erections?" was used to test overall satisfaction with the treatment.

Tab. II. Main characteristics at baseline of the different groups. *Valutazione basale delle principali caratteristiche dei differenti gruppi.*

	Age (mean)	Duration of ED	EF-score
ICT	59 ± 7	7 ± 3	13 ± 2
SIL	53 ± 5	5 ± 3	16 ± 3
PLB	56 ± 7	7 ± 2	15 ± 2

Statistical analysis

Primary endpoints were variations from baseline as recorded by dynamic penile Duplex ultrasound measurements. Secondary endpoints were improvements in obtaining an erection and maintenance of the erection after vaginal penetration (IIEF Q3 and Q4) and percentages of GAQ yes responses. Student's *t* test for paired data and the corresponding two-sided 95% confidence interval were calculated.

Results

According to CDU, patients on ICT at-home showed significantly improved penile hemodynamics from baseline in terms of both PSV and EDV (39.9 ± 7.5 *vs.* 33.9 ± 6.2 cm/sec, $p < 0.005$ and 5.4 ± 2.4 *vs.* 8.8

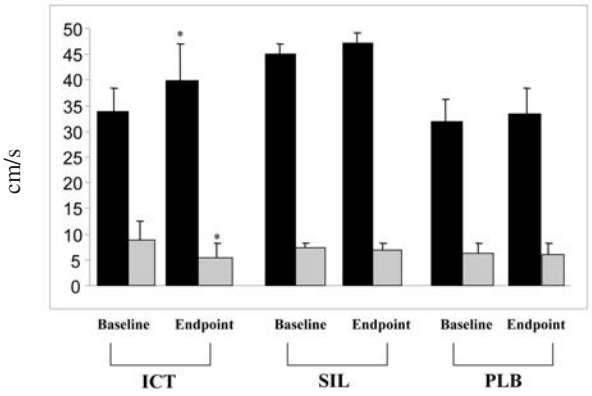


Fig. 2. Mean ± SD values recorded at CDU [●PSV = peak systolic velocity; ●EDV = end diastolic velocity] at baseline and after intracavernous alprostadil (ICT) or on-demand sildenafil (SIL) or placebo (PLB) therapy for 3 months. N = 10 for each group of treatment. * $p < 0.005$ *vs.* baseline. *Media ± SD dei valori al CDU [●PSV = velocità di picco sistolico; ●EDV = velocità telediastolica] in basale e dopo terapia intracavernosa con alprostadil (ICT) oppure con sildenafil (SIL) al bisogno oppure placebo (PLB) per 3 mesi. N = 10 per ogni gruppo di trattamento.* * *p < 0,005* vs. *basale.*

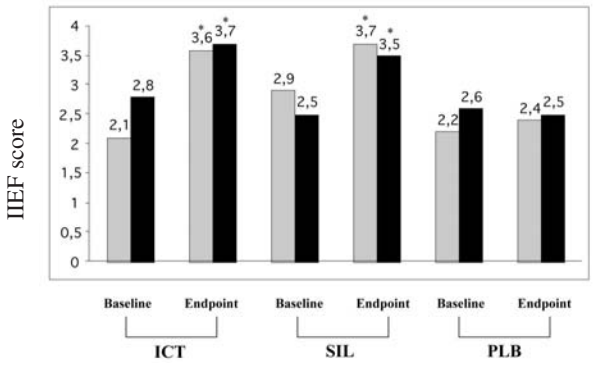


Fig. 3. IIEF score Q3 [●] (When you attempted sexual intercourse, how often were you able to penetrate your partner?) and Q4 [●] (During sexual intercourse, how often were you able to maintain your erection after you had penetrated your partner?) before and after different treatments for ED. * $p < 0.05$ *vs.* baseline. *Punteggio IIEF Q3 [●] (Quando hai avuto il rapporto sessuale, quanto spesso sei stato in grado di penetrare la tua partner?) e Q4 [●] (Durante il rapporto sessuale, quanto spesso sei stato in grado di mantenere l'erezione dopo avere penetrato la tua partner?) prima e dopo i differenti trattamenti per la DE.* * *p < 0,05* vs. *basale.*

± 3.7, $p < 0.005$, respectively), with consequent increases in the RI (0.73 ± 0.1 *vs.* 0.85 ± 0.06, $p < 0.005$, data not shown). By contrast, both pts on SIL and controls (PLB) showed no change in penile hemodynamics from baseline (Fig. 2).

Both active treatments improved IIEF Q3 (3.6 ± 0.2 *vs.* 2.1 ± 0.3, $p < 0.05$ and 3.7 ± 0.2 *vs.* 2.9 ± 0.3, $p < 0.05$) and Q4 (3.7 ± 0.2 *vs.* 2.9 ± 0.3, $p < 0.05$ and 3.5 ± 0.2 *vs.* 2.5 ± 0.5, $p < 0.05$) scores when compared with placebo (Fig. 3). Overall, the percentage of GAQ yes-responses after each treatment showed improvements of sexual behaviour with both active treatments when compared with placebo (90%, 80% *vs.* 10% PLB, $p < 0.01$ respectively).

In the ICT at-home group, penile pain was reported in 30% of subjects (N = 3) which was mild in intensity and did not cause discontinuation from therapy. None of the patients reported prolonged erections (more than 2 hs duration) nor priapism during ICT at-home.

Adverse events in the SIL group included facial flushing (N = 3), headache (N = 2) and dyspepsia (N = 1) in overall 30% of subjects (N = 3), but were mild and transient and tended to disappear over the time.

Discussion

This is a pilot study which demonstrates that after 3 months of treatment ICT but not SIL improved penile hemodynamics despite the fact that both treatments were effective in ameliorating erectile function when compared with placebo, both in terms of "intercourse satisfaction" (Q3 and Q4 of IIEF), than in terms of "overall satisfaction" (GAQ). Even if the number of patients is not sufficient to support any conclusive hypothesis, the present results suggest that short-acting PDE5-i, such as sildenafil, which are currently the first-choice treatment of most physicians, are not suitable as rehabilitative treatment option in men with organic ED when taken on-demand. Intracavernous injections of alprostadil remain an excellent alternative, with proven efficacy and safety over the time (same incidence of side effects) in men unresponsive to sildenafil and may exert more pronounced rehabilitative effects when taken on-demand.

Regarding the possible biochemical mechanism underlying this clinical effects, particularly relevant is the finding in the animal model that repeated intracavernosal-PGE1 injections have been demonstrated to up-regulate nitric oxide synthase expression (nNOS and eNOS isoforms) and this translates into

a substantial increase in NO release in the CC and intracavernous pressure following cavernous nerve stimulation [11]. NO is the key-regulator of vascular tone and integrity and may also exert in the long-term a vascular protective role. Stimulation of NO release can contribute to the erectogenic effect of intracavernous PGE1 injection. The increased levels of constitutive NOS isoforms in the CC could have contributed to the improvement of vascular function reported in our patients following repeated treatment with vasorelaxant agents. These results provide evidence for cAMP involvement in PGE1 elicited vasodilatation of penile resistance arteries. They underline the importance of the adenylate cyclase/cAMP pathway in the relaxation of penile erectile tissue. Moreover, cAMP elevating agents seem to cross-activate cGMP dependent protein kinase, thus, interacting downstream with the NO/cGMP cascade [12]. It is noteworthy that significant cross-talk phenomena between the signal transduction pathways for cAMP (stimulated by PGE1) and cGMP (enhanced by PDE-5 inhibitors) are being increasingly documented both in human and animal cavernous tissue [13]. These recent acknowledgments point out the rationale for a combined use of intracavernosal-PGE1 and oral PDE5-i as a "salvage" therapy in many patients not responding to either single drug. These data indicate that such a combination can also be effective when the drugs are administered quite separately [14]. Another possible mechanism of vascular improvement by alprostadil may be related to increased vascular endothelial growth factor (VEGF) and eNOS expression in endothelial cells. The precise mechanisms have not been investigated, but PGE1-analog treatment elicits beneficial haemodynamic effects in patients with heart failure; it may be useful where endothelial dysfunction is involved in the disease process [15].

It has been suggested that in men with ED the number of circulating endothelial progenitor cells (ECPs) is significantly reduced as well as in patients with overt cardiovascular disease or with risk factor for it [16]. These data suggest the existence in these subject of an endothelial damage, confirming recent studies reporting that ED may represent the first clinical manifestation and a reliable predictor of peripheral vascular disease [17]. Infact, in men with coronary artery disease, the level of ECPs cells predicts the occurrence of cardiovascular events and death from cardiovascular causes and may help to identify patients at increased cardiovascular risk [18]. Hence, the rationale for chronic PDE5-i utilization in vascular rehabilitation of men with ED and its putative effect on the progression of cardiovascular disease [19]. However, in this study it was allowed a twice-weekly utilization of sildenafil, that did not produce significant vascular effects on penile arteries. This represents one limitation of the study, in fact the pts were taking a very small quantitative of sildenafil tablets compared to the amount needed for an expected endothelial effect. To this purpose, previous studies demonstrated that long-term daily sildenafil (12 months) is able to improve both erectile function and vascular parameters at CDU also after six months from discontinuation [5]. Hence, we do not know whether daily sildenafil use instead of sometimes per week in our patients would have determined better rehabilitative effects, but the costs related to such treatment schedule represent an actual limitation for the patient. Another important limitation of the study is the lack of a double-blind randomization of the pts that would have lead to a real estimation of vascular rehabilitation also in initial non-responders to each treatment group. However, the design of the study was aimed to compare haemodynamic effects to different erectogenic agents in the presence of a positive baseline response to the respective drug.

Conclusions

It is conceivable to assume that at-home therapy with PGE1 appears more potent in inducing vascular effects than sildenafil, its effects on endothelium may be more prolonged since the drug is specifically delivered into the penis. However, discomfort and anxiety associated with intracavernous injections may weigh heavily in patients' preference for oral therapy, since in our study we have demonstrated similar efficacy profiles. Additional study is required to determine whether other agents (eg, nitrodonors, forskolin, vasoactive intestinal peptide, and moxisylyte) alone, or in combination, can provide better efficacy and long-term compliance in rehabilitating organic patients [20-22]. We suggest the use of repeated at-home injections in the need of improving documented vascular damage and to allow pts initially unresponsive to sildenafil because of vascular damage itself [23] to become candidates for long-term successful treatment with oral sildenafil.

References

[1] Andersson KE, Becher E, Hendry B, Jonas U, Kim YC, Krane R, et al. *Recommendations of the 1st International Consultation on Erectile Dysfunction*. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, Giuliano F, Padma-Nathan H, Rosen R, eds. *Erectile disfunction*. 1st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris, July 1-3, 1999. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd 1999, p. 711-3.

[2] Aversa A, Pili M, Fabbri A, Spera G. *Erectile dysfunction: Expectations beyond phosphodiesterase type 5 inhibition*. J Endocrinol Invest 2004;27:192-206.

[3] Nehra A, Kulaksizoglu H. *Combination therapy foe erectile dysfunction: where we areand what's in the future*. Curr Urol Rep 2002;3:467-70.

[4] Marshall GA, Breza J, Lue TF. *Improved hemodynamic response after long-term intracavernous injection for impotence*. Urology 1994;43:844-8.

[5] Sommer F, Schulze W. *Treating erectile dysfunction by endothelial rehabilitation with phosphodiesterase 5 inhibitors*. World J Urol 2005;23:385-92.

[6] Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. *The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction*. Urology 1997;49:822-30.

[7] Aversa A, Rocchietti-March M, Caprio M, Giannini D, Isidori A, Fabbri A. *Anxiety-induced failure in erectile response to intracorporeal prostaglandin-E_1 in non-organic male impotence: a new diagnostic approach*. Int J Androl 1996;19:307-13.

[8] Aversa A, Bonifacio V, Moretti C, Frajese G, Fabbri A. *Re-dosing of prostaglandin-E_1* vs. *prostaglandin-E_1 plus phentolamine in male erectile dysfunction: a dynamic color power Doppler study*. Int J Impot Res 2000;12:33-40.

[9] Aversa A, Isidori AM, De Martino MU, Caprio M, Fabbrini E, Rocchietti-March M, et al. *Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilatation in men with erectile dysfunction*. Clin Endocrinol 2000;53:517-22.

[10] Aversa A, Isidori AM, Caprio M, Cerilli M, Frajese V, Fabbri A. *Penile pharmacotesting in diagnosing male erectile dysfunction; evidence for lack of accuracy and specificity*. Int J Androl 2002;25:6-10.

[11] Escrig A, Marin R, Mas M. *Repeated PGE1 treatment enhances nitric oxide and erection responses to nerve stimulation in the rat penis by up regulating constitutive NOS isoforms*. J Urol 1999;162:2205-10.

[12] Ruiz Rubio JL, Hernandez M, Rivera de los Arcos L, Martinez AC, Garcia-Sacristan A, Prieto D. *Mechanisms of prostaglandin E_1-induced relaxation in penile resistance arteries*. J Urol 2004;171:968-73.

[13] Uckert S, Hedlund P, Waldkirch E, Sohn M, Jonas U, Andersson KE, et al. *Interaction between cGMP and cAMP pathways are involved in the regulation of penile smooth muscle tone*. World J Urol 2004;22:261-6.

[14] Gutierrez P, Hernandez P, Mas M. *Combining programmed intracavernous PGE1 injections and sildenafil on demand to salvage sildenafil non-responders*. Int J Impot Res 2005;17:354-8.

[15] Haider DG, Bucek RA, Giurgea AG, Maurer G, Glogar H, Minar E, et al. *PGE1 analog alprostadil induces VEGF and eNOS expression in endothelial cells*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005;289:H2066-72.

[16] Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. *Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes*. N Engl J Med 2005;353:999-1007.

[17] Solomon H, Man JV, Jackson G. *Erectile dysfunction and the cardiovascular patients: endothelial dysfunction is the common denominator*. Heart 2003;89:251-3.

[18] Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. *Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk*. N Engl J Med 2003;348:593-600.

[19] Rosano G, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. *Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk*. Eur Urol 2005;47:214-22.

[20] McMahon CG. *A pilot study of role of intracavernous injection of vasoactive intestinal peptide and phentolamine in the management of erectile failure*. Int J Impot Res 1996;8:233-6.

[21] Mulhall JP, Daller M, Traish AM, Gupta S, Park K, Salimpour P, et al. *Intracavernosal forskolin: role in management of vasculogenic impotence resistant to 3-agent pharmacotherapy*. J Urol 1997;158:1752-8.

[22] Buvat J, Costa P, Morlier D, Lecocq B, Stegmann B, Albrecht D. *Double blind multicenter study comparing alprostadil alpha-cyclodextrin with moxisylyte chlorohydrate in chronic organic erectile dysfunction*. J Urol 1998;159:116-9.

[23] Mulhall JP, Barnas J, Aviv N, Anderson M, Parker M. *Sildenafil citrate response correlates with the nature and the severity of penile vascular insufficiency*. J Sex Med 2005;2:104-8.

1. La terapia a breve termine (3 mesi) della DE di origine organica con iniezione intracavernosa di alprostadil (2 somministrazioni/settimana):

a. Migliora i parametri emodinamici penieni ma non la funzionalità erettiva ed il grado di soddisfazione sessuale globale
b. Migliora i parametri emodinamici penieni, la funzionalità erettiva ed il grado di soddisfazione sessuale globale
c. Migliora i parametri emodinamici penieni, la funzionalità erettiva ed il grado di soddisfazione sessuale globale, soltanto se associato ad un inibitore della PDE5
d. Migliora i parametri emodinamici penieni, la funzionalità erettiva ed il grado di soddisfazione sessuale globale in maniera sovrapponibile ad un inibitore della PDE5 assunto con le stesse modalità

2. Il possibile meccanismo biochimico responsabile dell'effetto riabilitativo dell'iniezione intracavernosa di alprostadil sull'endotelio dei corpi cavernosi:

a. Si identifica con una sovra-regolazione dell'espressione della ossido nitrico sintetasi con conseguente aumento del rilascio di ossido nitrico, attraverso un meccanismo mediato dal cAMP
b. Si identifica con una sovra-regolazione dell'espressione della ossido nitrico sintetasi con conseguente aumento del rilascio di ossido nitrico, attraverso un meccanismo mediato dal cGMP
c. Si identifica con un incremento dell'espressione di un fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF)
d. a + c

3. La terapia della DE di origine organica con iniezione intracavernosa di alprostadil:

a. Può essere intrapresa in pazienti con DE di origine organica non responsivi al sildenafil o nei casi in cui questa classe di farmaci è controindicata
b. Può essere intrapresa in pazienti con DE di origine organica, inizialmente non responsivi al sildenafil, candidati ad un successivo trattamento con inibitori delle PDE5
c. a + b
d. In associazione al sildenafil 100 mg mostra una risposta erettiva migliore rispetto alla sola iniezione intracavernosa di alprostadil

4. La somministrazione di fentolamina 1 mg in associazione ad alprostadil nell'esecuzione di un ecocolordoppler penieno dinamico (CDU):

a. Ha lo scopo di potenziare la risposta erettile e di migliorare la sensibilità diagnostica dell'esame
b. Ha funzione analgesica
c. La fentolamina è un α-bloccante con azione inibitoria sui recettori α-1 adrenergici
d. La fentolamina è un α-bloccante con azione inibitoria sui recettori α-2 adrenergici

5. L'*International Index of Erectile Function* (IIEF), le domande 3 e 4:

a. Valutano il grado di soddisfazione sessuale globale
b. Si riferiscono rispettivamente alla capacità di ottenere una erezione valida per la penetrazione e a mantenere l'erezione fino al completamento del rapporto sessuale
c. Fanno riferimento al grado di desiderio sessuale del paziente
d. Si riferiscono rispettivamente alla capacità di mantenere l'erezione fino al completamento del rapporto sessuale e di ottenere una erezione valida per la penetrazione

GIMSeR 2006;13:91-96

Esplorazione microchirurgica del testicolo per il trattamento "*testis sparing*" delle lesioni testicolari ipoecogene non palpabili

Microsurgical Approach for Testis Sparing Surgery in Hypoechoic non Palpable Testis Lesions

L. ROLLE, M. TIMPANO, A. TAMAGNONE, P. DESTEFANIS, C. FIORI, A. BOSIO, C. CERUTI, C. NEGRO, P. FAUCIGLIETTI*, D. FONTANA

Divisione Universitaria di Urologia II, Dipartimento di Discipline Medico-Chirurgiche, Università di Torino, Ospedale "San Giovanni Battista – Molinette", Torino, Italy; * Divisione di Radiologia Diagnostica 2, D.E.A., Ospedale "San Giovanni Battista – Molinette", Torino, Italy

Parole chiave: Testicolo, Neoplasie testicolari, Ecografia, Microchirurgia, Orchiectomia

Key word: *Testis, Testicular neoplasms, Ultrasonography, Microsurgery, Orchiectomy*

Riassunto

Obiettivi. Con l'utilizzo sempre più diffuso dell'ecografia scrotale, il riscontro di aree ipoecogene non palpabili è diventato più frequente. Sono stati proposti differenti approcci, dall'orchifunicolectomia al semplice follow-up ecografico, tuttavia linee guida definitive non sono ancora state completate sulla gestione di queste lesioni. Riportiamo la nostra casistica relativa a pazienti con riscontro di lesioni testicolari ipoecogene non palpabili, che sono stati sottoposti ad una esplorativa scrotale chirurgica con l'ausilio del microscopio operatore.
Metodi. Sono stati considerati complessivamente 14 pazienti per l'esplorazione microchirurgica di lesioni testicolari ipoecogene non palpabili, da aprile 2003 a dicembre 2005. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati desunti dalle cartelle cliniche, dalle ecografie testicolari e dagli atti operatori.
Risultati. La lesione occupava il testicolo sinistro in 8 casi e il destro in 6; le dimensioni medie delle lesioni sono risultate 5,7 ± 4,6 mm (range 2,5-16). L'approccio microchirurgico ha consentito di identificare ed asportare con successo la lesione in tutti i pazienti. L'esame istologico estemporaneo al congelatore dimostrava una lesione benigna in 12 casi ed una neoplasia intratubulare a cellule germinali (ITGCN) in 2. In questi ultimi, l'esplorativa microchirurgica è stata completata con l'orchifunicolectomia. L'esame istologico definitivo ha confermato l'esame estemporaneo in tutti i casi. Il follow-up medio clinico e con ecografie scrotali è di 15 mesi. Non si sono registrate complicanze.
Conclusioni. L'esplorativa testicolare con tecnica microchirurgica combinata con l'esame istologico intraoperatorio rappresenta una tecnica sicura, efficace e realizzabile nei casi di lesioni testicolari ipoecogene non palpabili. Tale approccio reca numerosi vantaggi e dovrebbe essere presa particolarmente in considerazione in pazienti monorchidi o in pazienti con lesioni bilaterali che richiedono di preservare la propria fertilità.

Summary

Objectives. *With the increased use of trans-scrotal ultrasound (US), the unexpected detection of nonpalpable hypoechoic testicular lesions has become more frequent. Different approaches vary from radical orchiectomy to simple US follow-up, but definitive guidelines do not exist yet about the management of these lesions. We report our series of patients with hypoechoic testicular lesions that underwent surgical exploration with the aid of the operating microscope.*
Methods. *A total of 14 patients were considered for microsurgical exploration of nonpalpable hypoechoic testicular lesions, from April 2003 to December 2005. Hospital records, US and operative reports were retrospectively reviewed.*
Results. *The side of the lesion was left testis in 8 cases and right testis in 6, the mean size of the hypoechoic areas was 5.7 ± 4.6 millimeters (range 2.5-16). The microsurgical technique allowed to identify and successfully excise the lesions in all patients. The intraoperative frozen section examination (FSE) showed a benign lesion in 12 cases and intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) in 2. Patient with ITGCN underwent radical orchiectomy. The definitive histological analysis always confirmed the frozen section exami-*

Correspondenza: dott. Massimiliano Timpano, Divisione di Urologia II, Università di Torino, Ospedale Maggiore "San Giovanni Battista – Molinette", c.so Bramante 88, 10126 Torino – Tel. +39 011 6334123 – Fax +39 011 6334603 – E-mail: massimiliano.timpano@fastwebnet.it

nation report. Patients were clinically and ultrasonographically evaluated with a mean follow-up of 15 months. No complication occurred.
Conclusions. *Microsurgical exploration of the testis combined with FSE represents a safe, effective and reliable technique in case of nonpalpable hypoechoic testicular lesions. This approach leads to significant advantages and should be considered especially in patients with a solitary testis or presenting bilateral lesions and wishing to father a child.*

Introduzione

Con la crescente diffusione dell'ecotomografia scrotale ad alta risoluzione eseguita per motivi diversi, come infertilità e dolore testicolare, il riscontro di lesioni testicolari ipoecogene è diventato più frequente [1-4]. Questi pazienti sono spesso asintomatici e nessuna massa palpabile è rilevabile all'esame obiettivo. La gestione di questi pazienti è decisamente eterogenea a motivo del fatto che non sono ancora state redatte linee guida specifiche. L'ecotomografia non è attualmente in grado di discriminare lesioni benigne da quelle maligne, anche laddove l'indagine sia completata dallo studio doppler per valutarne la vascolarizzazione [3-5]. Altre tecniche di diagnostica per immagini o test di laboratorio supportano scarsamente il medico in questi casi; solo l'esame istologico può garantire una diagnosi definitiva. L'accuratezza dell'esame istologico estemporaneo al congelatore su biopsia testicolare nel discriminare lesioni benigne da lesioni maligne è ormai assodata, cosicché tale riscontro può supportare le decisioni chirurgiche [6]. Pertanto, l'esplorazione del testicolo attraverso un'incisione inguinale e la diagnosi istologica intraoperatoria su sezioni al congelatore si sta attestando come atteggiamento di scelta. Questa tecnica può consentire infatti di risparmiare il testicolo in caso di riscontro di lesioni benigne, preservandone la funzione endocrina e la fertilità. Inoltre, una macrobiopsia allargata potrebbe determinare un notevole danno iatrogeno al testicolo e spesso è difficoltoso, se non impossibile, localizzare l'area sospetta all'esplorazione macroscopica intraoperatoria. Riportiamo la nostra serie di pazienti con lesioni testicolari ipoecogene sottoposti ad esplorativa scrotale con l'ausilio del microscopio operatore.

Materiali e metodi

Sono stati considerati per l'esplorativa scrotale con tecnica microchirurgica 12 pazienti, da aprile 2003 a dicembre 2005. Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche, i reperti ecotomografici e gli atti operatori. Sono stati valutati in particolare i seguenti parametri: dimensione della lesione misurata con l'ecotomografia, complicanze intra- e postoperatorie, esame istologico, sia estemporaneo intraoperatorio che definitivo, follow-up clinico-ambulatoriale e ecotomografico. Sono stati inoltre presi in considerazione lo stato di fertilità, i parametri ormonali, pregressa chirurgia testicolare; in caso di lesioni maligne, è stato anche considerato il follow-up oncologico. L'indicazione all'esplorazione microchirurgica è stata posta in seguito al riscontro ecotomografico occasionale di una o più aree ipoecogene del testicolo, non palpabili all'esame obiettivo. In ogni paziente sono stati dosati i markers tumorali, subunità beta della gonadotropina corionica umana (β-hCG), alfa-fetoproteina (α-FP) e lattico-deidrogenasi (LDH).
I pazienti sono stati adeguatamente informati circa la procedura cui sarebbero stati sottoposti, sui suoi rischi e hanno prestato il proprio consenso informato. In caso di orchifunicolectomia, i pazienti si sono anche pronunciati sulla possibilità di posizionare una protesi testicolare. Tutti i pazienti hanno ricevuto una profilassi antibiotica con cefalosporine. Dopo la procedura chirurgica, i pazienti sono stati sottoposti a follow-up clinico ed ecotomografico a livello ambulatoriale. L'intervento è stato sempre eseguito da un operatore con esperienza in chirurgia andrologica e in microchirurgia; l'esame istologico estemporaneo al congelatore e l'esame istologico definitivo sono stati affidati ad un patologo esperto in patologia testicolare.

Tecnica chirurgica

L'intervento è eseguito in anestesia spinale. L'accesso avviene con incisione a livello inguinale. Il funicolo spermatico viene isolato, sospeso e clampato con una pinza vascolare, in modo da prevenire la diffusione di cellule tumorali in caso di lesioni maligne. La gonade viene esteriorizzata dalla borsa scrotale e la tunica vaginale sezionata. La tunica albuginea viene così esposta, ispezionata e palpata. Si esegue quindi un'ispezione al microscopio operatore così da identificare ed evitare eventuali vasi sanguigni soggiacenti l'area dell'incisione sull'albuginea. Presso il nostro Centro, viene utilizzato un microscopio operatore che garantisce un ingrandimento di 10-20x e la visione del medesimo campo operatorio sia per il pri-

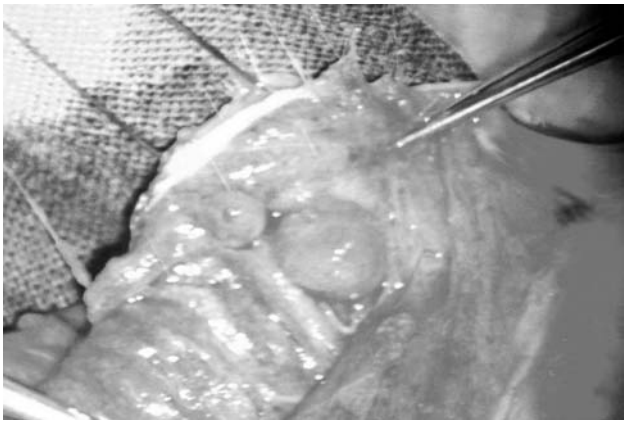


Fig. 1. Visione al microscopio operatore di lesione testicolare ipoecogena non palpabile. *Microscopic magnification of an impalpabile hypoechoic testicular lesion*.

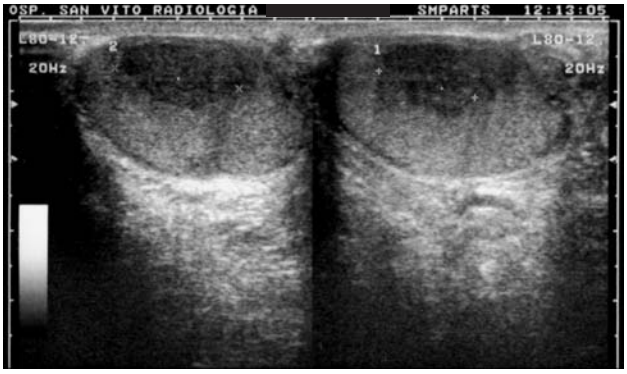


Fig. 2. Aspetto ecotomografico di lesione testicolare ipoecogena non palpabile. *Ultrasound finding of impalpable hypoechoic testicular lesion*.

mo operatore che per l'assistente. Viene praticata un'incisione longitudinale in una zona il più possibile avascolare sull'albuginea e il parenchima testicolare viene così esposto. Con l'ausilio del microscopio operatore, i tubuli seminiferi vengono accuratamente e delicatamente separati, così da ispezionare attentamente tutto il parenchima. L'esplorativa prosegue verso la sede della lesione non palpabile, segnalata dall'ecotomografia. Quando viene identificata un'area nodulare, differente dal tessuto circostante, ma corrispondente per dimensioni e localizzazione a quanto evidenziato dall'ecotomografia, viene escissa ed inviata all'esame istologico estemporaneo al congelatore (Fig. 1). Laddove l'esame istologico evidenzi una lesione benigna, la pinza vascolare viene rimossa dal funicolo spermatico; il parenchima e la tunica albuginea vengono ulteriormente ispezionate per completare l'emostasi. La tunica albuginea viene ricostruita a mezzo di una sutura continua in poliglicolico 4/0 ed il testicolo viene rialloggiato nello scroto. Quando l'esame istologico estemporaneo dimostri una lesione maligna, viene completata l'orchifunicolectomia. Inoltre, l'anestesia spinale consente eventualmente, in casi dubbi, di spiegare al paziente la condizione di fatto, confermando o meno l'intenzione di procedere con l'orchifunicolectomia. Infine, l'incisione inguinale viene suturata.

Risultati

Nel periodo aprile 2003 e dicembre 2005, un totale di 14 pazienti (età media 42 anni, range 33-57) si sono presentati presso il nostro Centro a seguito del riscontro occasionale all'ecotomografia di nodi testicolari ipoecogeni, non palpabili all'esame obiettivo (Fig. 2). I markers tumorali (β-hCG, α-FP, LDH) erano normali in tutti i pazienti. L'indicazione ad eseguire un'ecotomografia scrotale è stata orchialgia in 8 pazienti, infertilità in 4 e follow-up in 2 pazienti, precedentemente sottoposti ad orchifunicolectomia controlaterale per seminoma. Quattro pazienti si presentavano monorchidi, 2 per pregresso seminoma, gli altri due azoospermici, in una storia di criptorchidismo. Le lesioni si presentavano a livello del testicolo sinistro in 8 casi, del destro in 6; le dimensioni medie delle lesioni testicolari erano di 5,7 ± 4,6 mm (range 2,5-16). La tecnica microchirurgica ha consentito di identificare ed asportare con successo la lesione ipoecogena segnalata all'ecotomografia in tutti i casi. L'esame istologico estemporaneo al congelatore ha evidenziato una lesione benigna in 12 casi, mentre in 2 casi la valutazione istologica intraoperatoria era fortemente suggestiva per una neoplasia intratubulare a cellule germinali (ITGCN). L'orchifunicolectomia è stata completata in entrambi i casi di sospetto istologico di lesione maligna, mentre negli altri 12 pazienti è stato possibile eseguire una chirurgia "*testis sparing*" con tecnica microchirurgica, come descritto sopra. Il testicolo contenente la lesione nodulare è stato preservato in tutti questi 12 casi; tutti i pazienti si sono dichiarati soddisfatti di questo approccio.

I pazienti sono stati valutati clinicamente e con ecotomografia per un follow-up medio di 15 mesi (da un minimo di 3 ad un massimo di 32 mesi). L'ecotomografia post-operatoria non ha evidenziato perdite di parenchima testicolare in termini di volume in tutti i 12 casi (Fig. 3). Non si sono registrate complicanze a breve, né a lungo termine: nessun caso di ematoma

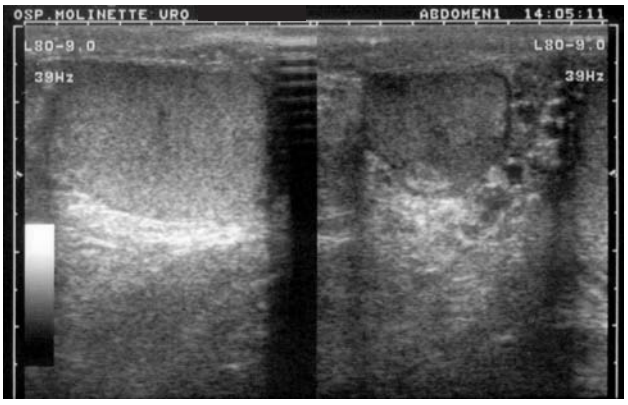


Fig. 3. Ecotomografia di controllo a distanza di 6 mesi (stesso paziente di Figura 2). *Ultrasound aspect at a 6-months follow-up (same patient of Figure 2).*

scrotale, né atrofia testicolare. Non ci sono state ad oggi recidive locali.

Discussione

Con il sempre maggiore utilizzo dell'ecotomografia scrotale eseguita per traumi scrotali, infertilità, orchialgia, follow-up oncologico (pazienti monorchidi per neoplasie del testicolo controlaterale), il riscontro occasionale di lesioni ipoecogene, non rilevabili all'esame obiettivo è divenuta più frequente. La gestione ottimale di questi quadri clinici non è stata ancora validata da vere e proprie linee guida. Molti Autori hanno via via proposto soluzioni diverse, in accordo con la percentuale di lesioni maligne o benigne da questi rilevate nelle proprie casistiche. Laddove la maggior parte di queste lesioni sia stata riconosciuta come maligna, la raccomandazione è di eseguire una orchifunicolectomia in tutti i casi; al contrario, quando la maggior parte di tali lesioni sia risultata benigna, l'Autore suggerisce un atteggiamento di tipo conservativo-attendistico (*watchful waiting*), con ecotomografie scrotali da ripetere nel tempo [7-9].
In una review, su più di 2.800 orchiectomie eseguite a seguito del riscontro di masse testicolari sospette, è stata registrata un'incidenza di lesioni benigne nel 31% dei casi [10]. Questi dati suggeriscono che, qualora si scelga un atteggiamento invasivo (leggi, orchifunicolectomia), fino ad un terzo delle orchifunicolectomie risulterebbe non strettamente necessario. Inoltre, questo approccio può essere responsabile di pesanti conseguenze sul piano fisiologico (riduzione della fertilità ed alterazioni della funzione endocrina), estetico e psicologico (modificazioni dell'immagine corporea) [11]. Senza dimenticare che il testicolo superstite è sempre sottoposto al rischio di patologie o traumi in momenti futuri, che potrebbero comprometterne la funzione [12].
D'altro canto, il semplice follow-up ecotomografico potrebbe portare a non eseguire o a ritardare il trattamento di una lesione maligna ed aggressiva come può essere una neoplasia testicolare [8]. Ad oggi, anche quando completata con l'indagine color-doppler, l'ecotomografia scrotale non è in grado di differenziare lesioni benigne da lesioni maligne [1 2]. Nel caso in cui si scelga di eseguire una terapia antibiotica *ex juvantibus* con stretto controllo ecografico – specialmente in pazienti sintomatici con un'anamnesi positiva per infezioni locali –, l'esplorativa scrotale dovrebbe poi essere considerata, qualora la lesione nodulare non sia variata o addirittura aumentata di volume [10].
L'esplorazione scrotale microchirurgica per le lesioni testicolari ipoecogene non palpabili è già stata proposta da Hopps e Goldstein [13], i quali hanno inoltre eseguito un'ecografia intra-operatoria per la localizzazione di tali aree, successivamente escisse. Gli Autori hanno riportato una casistica di 4 pazienti trattati con questo approccio e hanno concluso che una simile tecnica chirurgica offre l'opportunità di rimuovere non solo lesioni benigne, ma anche lesioni maligne, con gli opportuni margini di resezione, in casi selezionati. La localizzazione con ecotomografia intraoperatoria è stata proposta anche da altri Autori, in modo da eseguire, di conseguenza, una chirurgia *testis sparing* [14].
Sebbene le lesioni non fossero palpabili anche intraoperatoriamente, nella nostra esperienza l'utilizzo del microscopio operatore ne ha consentito la chiara identificazione e una precisa escissione, senza che fosse necessario eseguire un riscontro ecografico intraoperatorio. Questa tecnica ha dimostrato di essere sicura e di minimizzare, se non evitare, i rischi di atrofia testicolare e di ematoma scrotale. Si potrebbe inoltre aggiungere che qualora si fosse deciso di intraprendere un approccio chirurgico tradizionale, si sarebbero probabilmente registrati casi di atrofia testicolare post-operatoria e/o altre complicanze.
Un approccio *testis sparing* è già stato proposto in pazienti attentamente selezionati, ad esempio con neoplasia testicolare bilaterale o in neoplasie maligne in pazienti monorchidi [13 15]. Il *German Testicular Cancer Study Group* ha dimostrato che il 98,6% dei pazienti trattati con questo protocollo era libero da malattia ad un follow-up medio di 91 mesi [15]. Il nostro gruppo ha scelto questo approccio solo nei confronti di lesioni benigne, ma è indubbio che pazienti

con neoplasie testicolari bilaterali sincrone o metacrone, pazienti monorchidi, giovani, in cerca di prole possano beneficiare di un trattamento *testis sparing*. Inoltre, in pazienti azoospermici con lesioni benigne, la possibilità di risparmiare il parenchima testicolare sano, consentendo di eseguire contestualmente un tentativo di recupero microchirurgico di spermatozoi (micro-TeSE) da utilizzare in tecniche di procreazione medicalmente assistita, costituisce innegabilmente un consistente vantaggio di questa tecnica. Questi accorgimenti sono stati sfruttati in due pazienti della nostra casistica, monorchidi a seguito di un'orchiectomia per criptorchidismo, con una lesione singola ipoecogena nel testicolo superstite e con un quadro seminale di azoospermia. Dopo l'asportazione microchirurgica della lesione ipoecogena, il parenchima è stato ulteriormente esplorato con l'intento di prelevare singoli tubuli seminiferi da cui estrarre spermatozoi (micro-TeSE) in previsione di fecondazione assistita; tuttavia, solo in uno dei due tentativi è stato possibile recuperare spermatozoi che sono stati crioconservati.

Certamente, prima di eseguire l'esplorazione microchirurgica, è opportuno operare una valutazione complessiva del caso clinico in esame, in modo da programmare la migliore strategia possibile. Ad esempio, la presenza di una massa retroperitoneale o un'anamnesi positiva per una neoplasia del testicolo controlaterale, aumenta la probabilità a priori di trovarsi di fronte ad una neoplasia maligna. D'altra parte, una storia di trauma scrotale, di biopsia testicolare o di infezioni locali supportano perlopiù una lesione benigna, per cui l'atteggiamento conservativo è senz'altro più plausibile [16]. Di recente, inoltre, sono stati proposti dal gruppo di Colpi e Carmignani alcuni possibili fattori prognostici con cui valutare lesioni testicolari ipoecogene, alla luce di una revisione dei casi analoghi presenti in letteratura. La dimensione di tali lesioni appare un interessante fattore da considerare, tenendo conto che lesioni superiori ai 15 mm di diametro più probabilmente sottendono neoplasie a cellule germinali; inoltre, lesioni testicolari ipoecogene in soggetti infertili mostrano un'interessante correlazione con le neoplasie a cellule di Leydig. Tali considerazioni sono ben lungi da rappresentare validi *cut off* o linee guida, ma senza dubbio dimostrano suggestive correlazioni da verificare in futuro [17].

L'esame istologico definitivo resta ad oggi l'unica garanzia di diagnosi; pertanto, l'esplorativa testicolare deve essere sempre attentamente valutata. La fattibilità di un approccio microchirurgico *testis sparing* dipende senza dubbio dall'accuratezza dell'esame istologico estemporaneo al congelatore nel discriminare lesioni benigne da lesioni maligne. In una review di 354 casi di diagnosi istologiche da biopsia testicolare, è stata valutata la corrispondenza tra l'esame istologico intraoperatorio con quello definitivo. In questa casistica, l'esame estemporaneo ha correttamente discriminato tutte le lesioni benigne dalle lesioni maligne [3]. Anche se su una popolazione nettamente inferiore, i nostri dati supportano le elevate accuratezza e riproducibilità dell'esame istologico intraoperatorio.

Secondo la nostra valutazione, questa chirurgia dovrebbe essere affidata a chirurghi esperti in Andrologia ed in tecnica microchirurgica ed eseguita in centri selezionati, con adeguato strumentario per la microchirurgia. Inoltre, bisogna sottolineare la necessità di collaborare con un patologo esperto non solo in patologia testicolare oncologica, ma anche nel campo dell'infertilità.

Bibliografia

1 Dogra VS, Gottlieb RH, Rubens DJ, Liao L. *Benign intratesticular cystic lesions: US features*. RadioGraphics 2001;21:S273-81.

2 Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, Nerva F, Mancini M, Ferruti M, et al. *High Incidence of Benign testicular neoplasms diagnosed by ultrasound*. J Urol 2003;170:1783-16.

3 Rutherford EE, Dewbury KC. *Intra-testicular pseudotumour mimicking malignancy: ultrasound appearances*. Clin Radiol 2003;58:893-5.

4 Coret A, Leibovich I Heyman Z, Goldwasser B, Itzchak Y. *Ultrasonography evaluation and clinical correlation of intratesticular lesions: a series of 39 cases*. Br J Urol 1995;76:216-9.

5 Strauss S, Gottlieb P, Kessler A, Graif M, Heyman Z, Manor H. *Non-neoplastic intratesticular lesions mimicking tumour on ultrasound*. Eur Radiol 2000;10:1628-35.

6 Elert A, Olbert P, Hegele A, Barth P, Hofmann R, Heidenreich A. *Accuracy of frozen section examination of testicular tumors of uncertain origin*. Eur Urol 2002;41:290-3.

7 Comiter CV, Benson CJ, Capeluoto CC, Kantoff P, Shulman L, Richie JP, et al. *Nonpalpable intratesticular masses detected sonographically*. J Urol 1995;154:1367.

8 Hindley RG, Chandra A, Saunders A, O'Brien TS. *Impalpable testis cancer*. BJU Int 2003;92:572-4.

9 Corrie D, Mueller EJ, Thompson IM. *Management of ultrasonically detected nonpalpable testis masses*. Urology 1991;38:429.

10 Haas GP, Schumaker BP, Cerry JC. *The high incidence of benign testicular tumors*. J Urol 1986;135:494-6.

[11] Passarella M, Usta MF, Bivalacqua TJ, Hellstrom WJG, Davis R. *Testicular-sparing surgery: a reasonable option in selected patients with testicular lesions*. BJU Int 2003;91:337-40.

[12] Valla JS. *Testis sparing surgery for benign testicular tumors in children*. J Urol 2001;165:2280-3.

[13] Hopps CV, Golgstein M. *Ultrasound guided needle localization and microsurgical exploration for incidental nonpalpable testicular tumors*. J Urol 2002;168:1084-7.

[14] Browne RFJ, Jeffers M, McDermot T, Grainger R, Mulvin D, Gibney RG, et al. *Intra-operative ultrasound-guided needle localization for impalpable testicular lesions*. Clin Radiol 2003;58:566-9.

[15] Heidenreich A, Weissbach L, Höltl W, Albers P, Kliesch S, Köhrmann KU, et al. *Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis*. J Urol 2001;166:2161.

[16] Montie JE. *Carcinoma in situ of the testis and bilateral carcinoma*. Urol Clin North Am 1993;20:127.

[17] Carmignani L, Morabito A, Gadda F, Bozzini G, Rocco F, Colpi GM. *Prognostic parameters in adult impalpabile ultrasonographiclesions of the testicles*. J Urol 2005;174:1035-8.

Domanda 1: Le lesioni ipoecogene testicolari:

a. Sono sinonimo di lesioni benigne
b. Devono essere sicuramente asportate per il rischio di degenerazione maligna
c. Non hanno interpretazione univoca, rendendo così consigliabile l'esplorativa chirurgica, possibilmente associata ad esame istologico estemporaneo
d. Vanno considerate benigne o maligne a seconda della dimensione

Domanda 2: L'esame istologico estemporaneo al congelatore:

a. È in grado di discriminare lesioni benigne da lesioni maligne e può pertanto essere utilizzato per orientare il chirurgo nella scelta di un trattamento conservativo
b. Non è da eseguire, in quanto non è accurato nel riconoscere le lesioni maligne
c. Presenta un'accuratezza sovrapponibile all'esame istologico definitivo nel riconoscere lesioni maligne
d. Risposte A e C

Domanda 3: L'approccio micro-chirurgico *testis sparing*:

a. Rappresenta la metodica di I scelta per qualunque tipo di lesione testicolare
b. Consiste nell'identificare con l'ausilio del microscopio operatore aree testicolari non palpabili rilevate all'ecografia, selettivamente escisse, così da risparmiare il parenchima circostante sano
c. Consente di evitare sempre l'orchifunicolectomia
d. Non può essere mai utilizzato per lesioni sicuramente maligne

Domanda 4: L'accesso al testicolo per l'esplorazione microchirurgica del parenchima va effettuato:

a. Con incisione scrotale
b. Con incisione inguinale, in modo da poter isolare e clampare il funicolo spermatico, in caso di lesioni maligne
c. Scrotale o inguinale a seconda della probabilità di trovarsi di fronte ad una lesione benigna o maligna
d. Nessuna delle precedenti

Domanda 5: Alcuni tra i vantaggi della microchirurgia *testis sparing* sono costituiti da:

a. La possibilità di eseguire un contestuale prelievo microchirurgico (Micro-TeSE) di spermatozoi da destinare a tecniche di procreazione medicalmente assistita in pazienti azoospermici
b. La possibilità di risparmiare parenchima testicolare sano e di conseguenza le funzioni endocrina e riproduttiva in pazienti monorchidi
c. Ridurre al minimo le complicanze intra- e post-operatorie legate ad un approccio macroscopico
d. Tutte le precedenti

GIMSeR 2006;13:97-107

L'ecografia nella diagnostica delle lesioni espansive scrotali

Ultrasonography in the Diagnosis of the Scrotal Masses

L.M. SARTESCHI, N. DINELLI[*], G. MORELLI[**], F. MENCHINI FABRIS[**], G.F. MENCHINI FABRIS

Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie del Ricambio, indirizzo: Andrologia; [*] UO di Andrologia, Pisa; [**] Clinica Urologica, Università di Pisa

Parole chiave: Tumori del testicolo, Masse scrotali, Ecografia dello scroto

Key words: *Testicular cancer, Scrotal mass, Scrotal ultrasonography*

Riassunto

Molte lesioni espansive possono svilupparsi a livello scrotale, sia ad origine testicolare che extratesticolare.
Benché il tumore del testicolo sia abbastanza raro, esso costituisce la lesione maligna più comune per il sesso maschile in giovane età.
Data la superficialità delle strutture scrotali, in genere è il paziente che ricorre spontaneamente al consulto medico in seguito al rilevamento di una massa non avvertita in precedenza, di cui ansiosamente cerca di capirne la natura.
In altri casi la scoperta di un nodulo non palpabile avviene casualmente nel corso di uno studio dello scroto per altre ragioni.
Esistono poi delle condizioni delle gonadi che predispongono allo sviluppo di neoplasie.
In ogni caso la diagnostica ecografica occupa in assoluto una posizione di primo livello per la localizzazione delle masse e per la loro caratterizzazione.
In questo studio, dopo un inquadramento clinico ed anatomo-patologico, ci soffermeremo sugli aspetti ecografici delle lesioni espansive scrotali.

Summary

Several expansive lesions may develop in the scrotum, both of testicular and extra-testicular origin.
While being rather rare, tumours of the testis are the most frequently occurring malignancies in young males.
Given the superficiality of the scrotal structures, patients usually spontaneously consult a physician after having felt a previously unnoticed mass, the nature of which they anxiously want to find out about.
In other instances, a non-palpable nodule may be detected during a scrotal examination performed for other reasons, usually to investigate infertility.
There also exist specific conditions of the gonads that predispose a subject to develop a neoplasia.
Whichever the case, ultrasound diagnosis plays a fundamental first-line role in the localization of the masses and in their characterization.
Having defined a clinical and anatomical-pathological picture, the present study will take into consideration the ultrasonographic aspects related to scrotal masses.

Introduzione

Molte masse scrotali sono tumori maligni del testicolo; tuttavia nel 20% delle esplorazioni chirurgiche si trovano lesioni benigne testicolari o paratesticolari [1].
Sebbene il tumore del testicolo costituisca solo l'1% delle neoplasie maligne del maschio, esso rappresenta la più comune lesione maligna nell'età compresa fra i 15 e i 34 anni di età [2].
L'eziologia del tumore testicolare non è ancora chiaramente compresa [3], tuttavia è chiaro che i pazienti con una storia di criptorchidismo hanno un rischio neoplastico di circa quattro volte superiore rispetto alla popolazione generale [4].
Il più comune sintomo è lo sviluppo di un nodulo duro, non dolente né dolorabile; raramente il tumore si presenta con dolore e tumefazione diffusa.
L'ecografia costituisce l'esame di prima istanza per la conferma della localizzazione intratesticolare del nodulo. Ogni neoformazione solida del testicolo deve essere considerata maligna fino a prova contraria.
La stadiazione si basa sull'istologia del tumore testico-

Corrispondenza: dott. Mario Sarteschi, Centro ChekUp, via Mazzini 70, 55100 Lucca, Italy – Tel. +39 0583 495482 – E-mail: sarteschi1@interfree.it

lare, sul tipo di markers sierologici e sulla presenza di metastasi linfonodali o extralinfonodali.
Il trattamento del tumore primitivo richiede l'orchiectomia, mentre la scelta di ulteriori opzioni terapeutiche (semplice osservazione, radioterapia, chemioterapia, linfoadenectomia) si basa sulla valutazione dello stadio clinico.
La sopravvivenza dei pazienti con tumore testicolare è notevolmente migliorata negli ultimi 20 anni, raggiungendo il 95% di guarigioni [5].

Aspetti anatomopatologici

Esiste una grande varietà di lesioni espansive scrotali, le quali possono essere di origine testicolare od extratesticolare.
Le neoplasie testicolari [6] si differenziano primariamente in tumori originanti dalle cellule germinali e tumori non germinali. Tra i tumori maligni originanti dalle cellule germinali si distingue fra seminomi, tumori non seminomatosi (carcinoma embrionale, teratoma, tumore del sacco vitellino, coriocarcinoma) e forme miste. I tumori non germinali comprendono i tumori originanti dallo stroma (sertolioma, leydigioma, il tumore a cellule della granulosa e l'iperplasia di residui corticosurrenalici), i linfomi, le leucemie e le metastasi.
Tra le lesioni espansive testicolari di natura benigna troviamo le cisti semplici, le cisti dermoidi, le cisti dell'albuginea, e molto più raramente i fibromi, i neurofibromi, gli emagioteliomi benigni, gli emangiomi, i leiomiomi e i lipomi.
I rari tumori extratesticolari [7] comprendono: neoplasie della rete testis, tumori delle tuniche del testicolo (fibroma, mesotelioma e rabdomiosarcoma), tumori dell'epididimo (tumore adenomatoide, leiomioma, cistoadenoma papillare, amartoma melanotico, carcinoma) e tumori del cordone spermatico (lipoma, fibroma, tumore del dotto di Wolff, cisti dermoide, linfangioma, sarcoma).

Inquadramento clinico generale

La manifestazione più comune del tumore testicolare consiste nel rilievo di un nodulo duro, non dolente né dolorabile alla palpazione di un testicolo; raramente il tumore si presenta con i sintomi di uno scroto acuto; molto rara è la bilateralità sincrona.
I principali test di laboratorio sono i dosaggi della gonadotropina corionica (HCG), dell'alfa-feto-proteina (AFP) e della lattato-deidrogenasi (LDH).

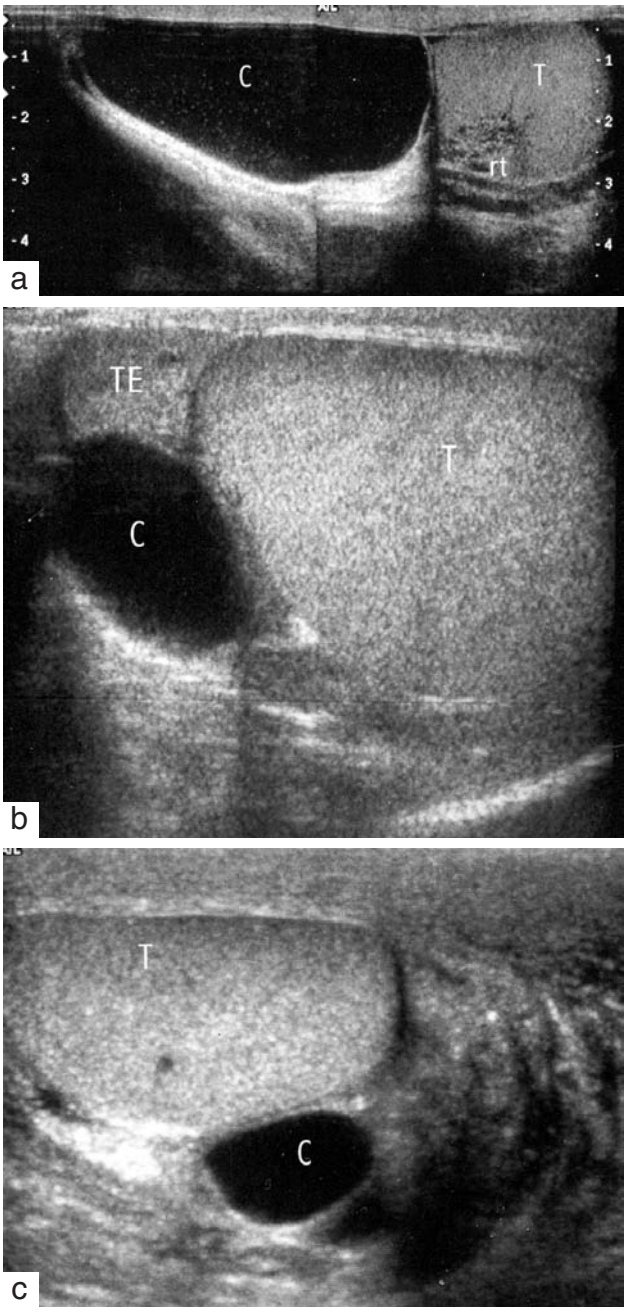


Fig. 1. Cisti epididimarie: a) della testa; b) del tratto testa-corpo; c) del corpo. T = Testicolo; TE = Testa dell'epididimo; C = Cisti; rt = Rete testis lievemente dilatata. *Epididymic cysts: a) of the head; b) of the head-body tract; c) of the body. T = Testis; TE = Epididymis head; C = Cysti; rt = Rete testis, slightly dilated.*

La diagnostica per immagini vede al primo posto l'utilizzazione degli ultrasuoni per la conferma della localizzazione intratesticolare della lesione, per la sua caratterizzazione tessutale e per una valutazione seppur approssimativa dell'estensione locale; il valore del T è comunque affidato all'esame istologico.

Per la stadiazione pre-chirurgica è necessario impiegare la TC addominale e la Rx del torace. La TC è la metodica di scelta per il rilevamento delle metastasi linfonodali (LN > 2 cm). Le dimensioni e il numero dei linfonodi tumefatti forniscono il valore N della stadiazione. La Rx del torace è fondamentale per la dimostrazione di eventuali metastasi a distanza (valore M).
La stadiazione del tumore testicolare è presentata nella Tabella I.

Diagnostica ecografica

L'esame ecografico dello scroto è frequentemente richiesto per confermare o escludere la presenza di un

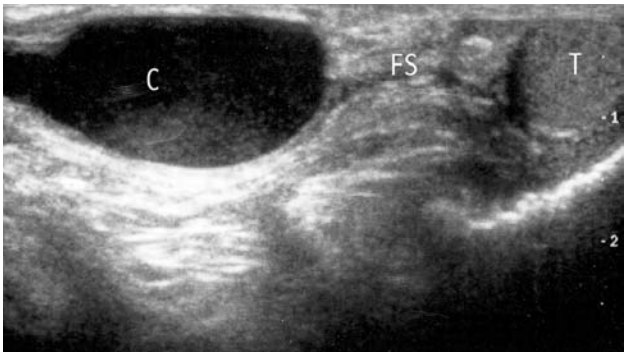


Fig. 2. Cisti del funicolo (C), localizzata all'emergenza scrotale, ben separata dal corrispondente testicolo (T). FS = Funicolo spermatico. *Cyst of the funiculus (C), located in the scrotal emergence well separated from the corresponding testis (T). FS = Funiculus spermaticus*.

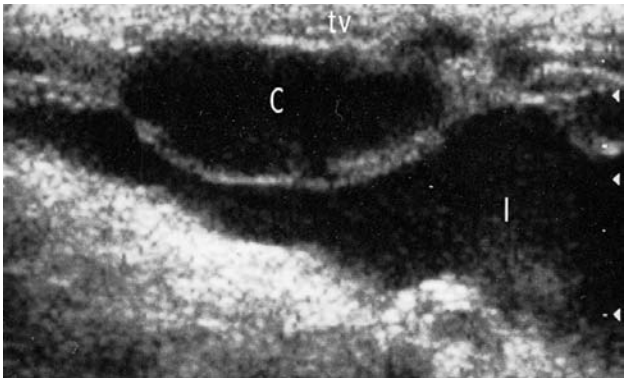


Fig. 3. Cisti della vaginale (C). La cisti origina dal foglietto parietale della tunica (tv) e sporge all'interno del sacco vaginale, dove è evidente un modesto idrocele (I). *Cyst of the vaginal (C). The cyst originates from the parietal layer of the tunic (tv) and protudes inside the vaginal sac, where a small hydrocele (I) is clearly observable*.

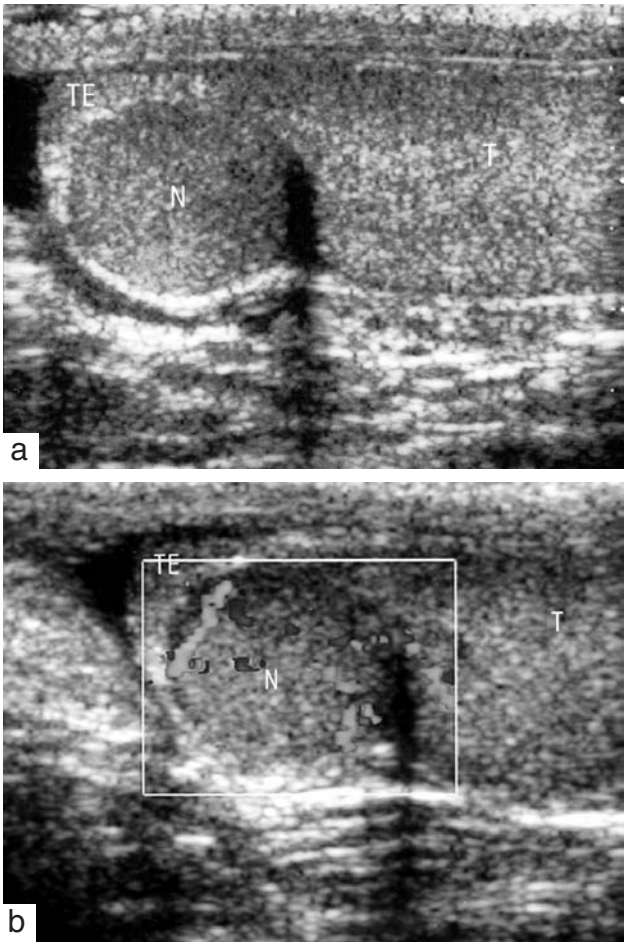


Fig. 4. Nodulo solido della testa dell'epididimo (tumore adenomatoide benigno). a) nodulo (N) solido ben delimitato, confinato nella testa epididimaria (TE), separato dal testicolo (T). b) l'uso del color Doppler consente di accertare la presenza di vasi all'interno della tumefazione e conseguentemente di escludere la diagnosi di cisti corpuscolata. *Solid nodule of the epididymis head (benign adenomatoid tumor). a) solid nodule (N), clearly defined, limited to the epididymis head (TE), separated from the testis (T). b) use of color Doppler allows to ascertain the presence of vessels inside the tumescence, thus excluding the diagnosis of corpuscle cyst*.

nodulo palpabile, di cui si vorrebbe conoscere l'esatta appartenenza anatomica e, possibilmente, la natura. Ginecomastia [8], idrocele, scroto acuto [9] e lesioni metastatiche di origine da determinare [10 11] sono altre circostanze che inducono ad un controllo della situazione scrotale. Non mancano infine le richieste miranti ad eliminare le ansietà dei pazienti carcinofobici.
In presenza di una tumefazione palpabile endoscrotale si devono risolvere alcuni quesiti fondamentali:
– il nodulo appartiene al testicolo o alle strutture adiacenti?

– è una lesione solida o liquida?
– se il nodulo è solido, è possibile riconoscerne la natura?
– se il nodulo è maligno: qual è la sua estensione locale (valutazione del T), regionale e a distanza?

La localizzazione della lesione espansiva è estremamente agevole con gli ultrasuoni [12]. Cisti dell'epididimo (Fig. 1), del funicolo (Fig. 2), della vaginale (Fig. 3); noduli solidi dell'epididimo (Fig. 4) o del cordone spermatico; scrotoliti (Fig. 5); ernie inguino-scrotali (Fig. 6) sono sempre ben individuabili al di fuori del contesto testicolare, con il semplice esame in scala dei grigi, ma la diagnosi differenziale tra le lesioni solide benigne e maligne richiede lo studio istologico [13].

Talora la presenza di un idrocele teso (Fig. 7) rende difficile la valutazione del testicolo con la palpazione; in questi casi l'ecografia ci permette rapidamente di valutare l'ecostruttura testicolare.

Anche la differenziazione fra lesioni espansive testicolari solide e liquide è sempre agevole, eccetto nel caso delle cisti dermoidi, che presentano caratteri indistinguibili dalle lesioni solide. Le formazioni espansive liquide primitivamente testicolari (Fig. 8), o dell'albuginea (Fig. 9), presentano tutte i tipici caratteri delle cisti: pareti sottili, contenuto transonico, rinforzo di parete posteriore e, se abbastanza grandi da determinare rifrazione, coni d'ombra laterali.

Qualche problema interpretativo si può avere di fronte all'immagine fornita sul piano assiale dalla dilatazione della rete testis. La localizzazione ilare e l'aspetto rilevabile con la scansione sagittale, consentono di risolvere agevolmente il dubbio diagnostico (Fig. 10).

Solo le rarissime cisti a contenuto di "latte di calcio" presentano un sedimento altamente iperecogeno stratificato in posizione declive, seguito o non da cono d'ombra posteriore [14].

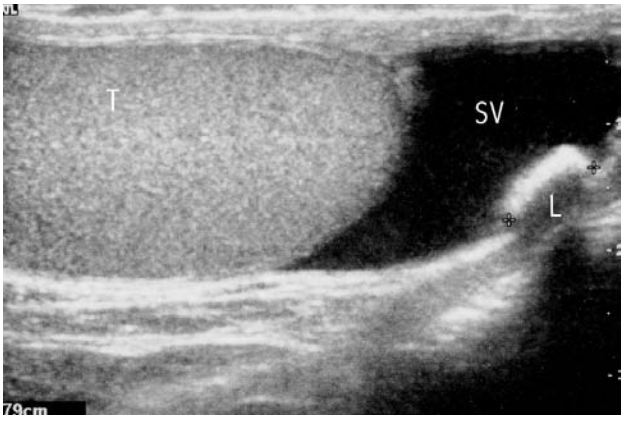


Fig. 5. Scrotolita (L) mobile, contenuto nel sacco vaginale (SV). T = Testicolo. *Movable scrotolite (L), contained in the vaginal sac (SV). T = Testis.*

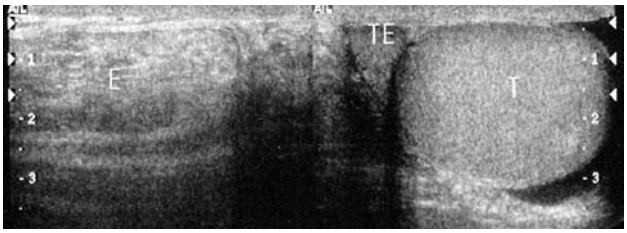


Fig. 6. Ernia inguino-scrotale. E = Viscere erniante a meno di due centimetri dalla testa dell'epididimo (TE). T = Testicolo. *Inguinal-scrotal hernia. E = Hernial viscus less than two centimetres away from the epididymis head (TE). T = Testis.*

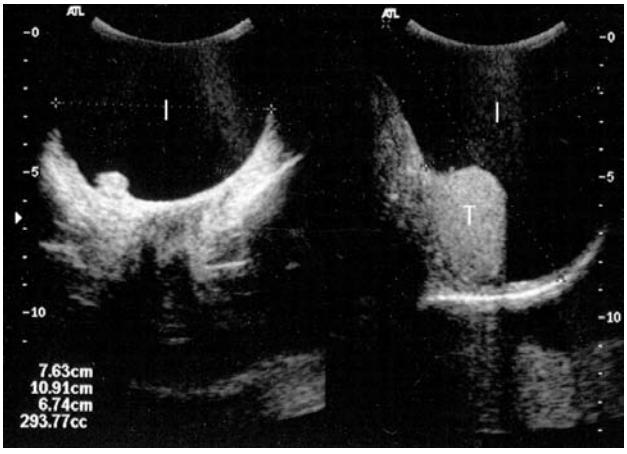


Fig. 7. Idrocele teso. Tumefazione scrotale di consistenza teso-elastica. L'ecografia effettuata con sonda convex 2-5 MHz consente di quantificare l'idrocele (I) e di dimostrare la normalità della gonade (T). *Tense hydrocele. Scrotal tumescence with tense-elastic consistency. Ultrasound scanning performed with a convex 2-5 MHz probe allows to quantify the hydrocele (I) and to ascertain the normal status of the gonad (T).*

Molto più problematica è la valutazione della natura delle lesioni solide. In linea di massima, pur disponendo delle più avanzate tecnologie, vale ancor oggi l'aforisma secondo cui un nodulo solido testicolare è da ritenere maligno fino a prova contraria. La diagnosi è solo istologica. Nessun carattere morfostrutturale o vascolare consente di differenziare le lesioni benigne, come i leydigiomi o i sertoliomi, da quelle maligne. Tra le lesioni maligne è utile ricordare che i tumori seminomatosi sono tendenzialmente omogenei, mentre i non seminomatosi sono solitamente disomogenei fin dall'inizio. Il rilevamento di un nodulo solido, ipoecogeno, discretamente omogeneo, ben delimitato, fa dunque sospettare la presenza di un seminoma (Fig. 11).

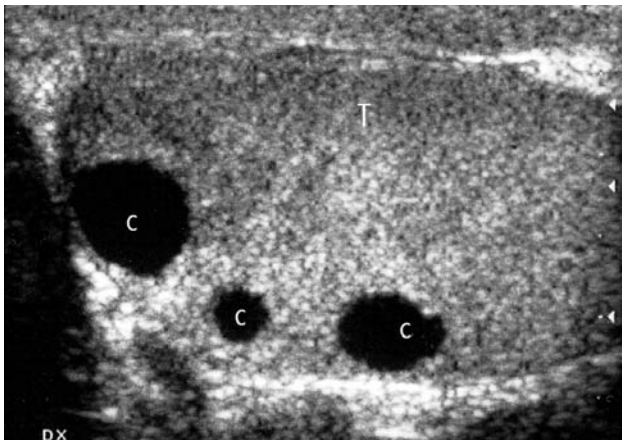


Fig. 8. Cisti testicolari (c). Formazioni sferoidali multiple, ben delimitate, perfettamente transoniche, seguite da rinforzo di parete posteriore. *Testicular cysts (c). Multiple spheroidal formations, well defined and readily transonic, followed by support of posterior wall.*

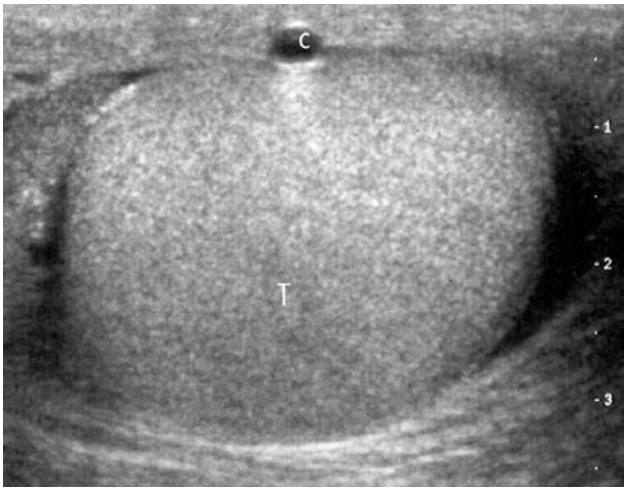
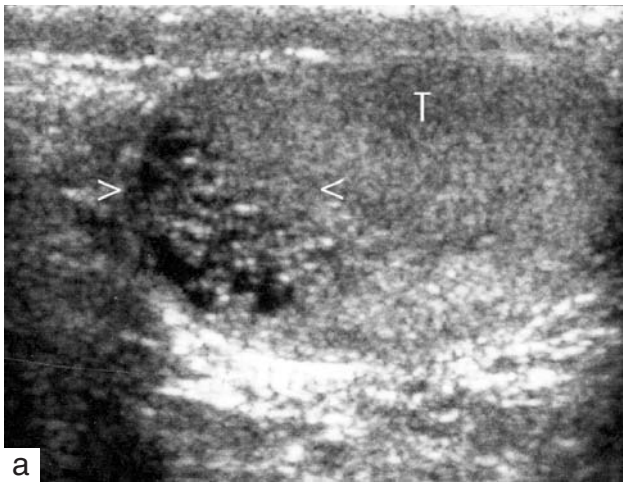


Fig. 9. Cisti dell'albuginea (c). T = Testicolo. *Cyst of the albugineous coat (c). T = Testis.*

Il nodulo che appare invece fin dall'inizio disomogeneo e meno delimitabile è più probabilmente da ritenere non seminomatoso (Fig. 12).
Ma si tratta di semplici supposizioni, che dovranno ricevere conferma all'esame istologico, perché anche i seminomi aumentando di dimensioni diventano disomogenei e perché esistono tumori misti.
Aree liquide intratumorali possono svilupparsi come conseguenza di necrosi o emorragia). Grossolane chiazze iperecogene, ecoassorbenti possono essere dovute a calcificazioni o ad esiti cicatriziali (Fig. 13).
Il color Doppler è d'aiuto nella valutazione delle piccole lesioni iporiflettenti, talora dovute a formazioni liquide non perfettamente transoniche (Fig. 14) e nel-



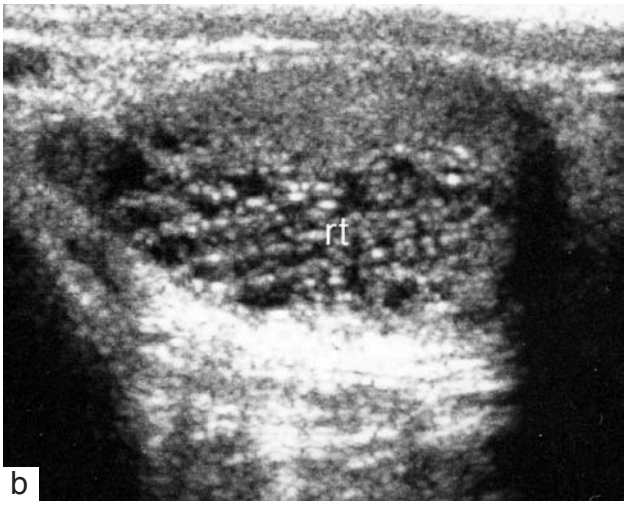


Fig. 10. Dilatazione della rete testis. a) nella scansione assiale si evidenzia (fra le frecce) una formazione eccentrica, irregolarmente circolare, disomogenea per la presenza di multiple aree liquide, simulante una lesione espansiva. T = Testicolo. b) la scansione sagittale dimostra l'aspetto oblungo della formazione, corrispondente alla estasia della rete testis (rt). *Dilation of the rete testis. a) the axial scan highlights (between arrows) an eccentric formation, irregularly circular, non-homogeneous due to the pesence of multiple liquid areas, which resembles an expansive lesion. T = Testis. b) the sagittal scan shows the oblong aspect of the formation, corresponding to the ectasia of the rete testis (rt).*

la differenziazione tra aree post-infartuali e tumori, talora non differenziabili in scala dei grigi [15-17] (Fig. 15).
Molto raramente un nodulo caseoso dell'epididimo può penetrare nel testicolo rendendo difficile la differenziazione con il seminoma (Fig. 16).
L'ampia utilizzazione dell'ecografia scrotale, avvenuta soprattutto negli ultimi 10-15 anni per lo studio dell'infertilità maschile e il netto miglioramento del-

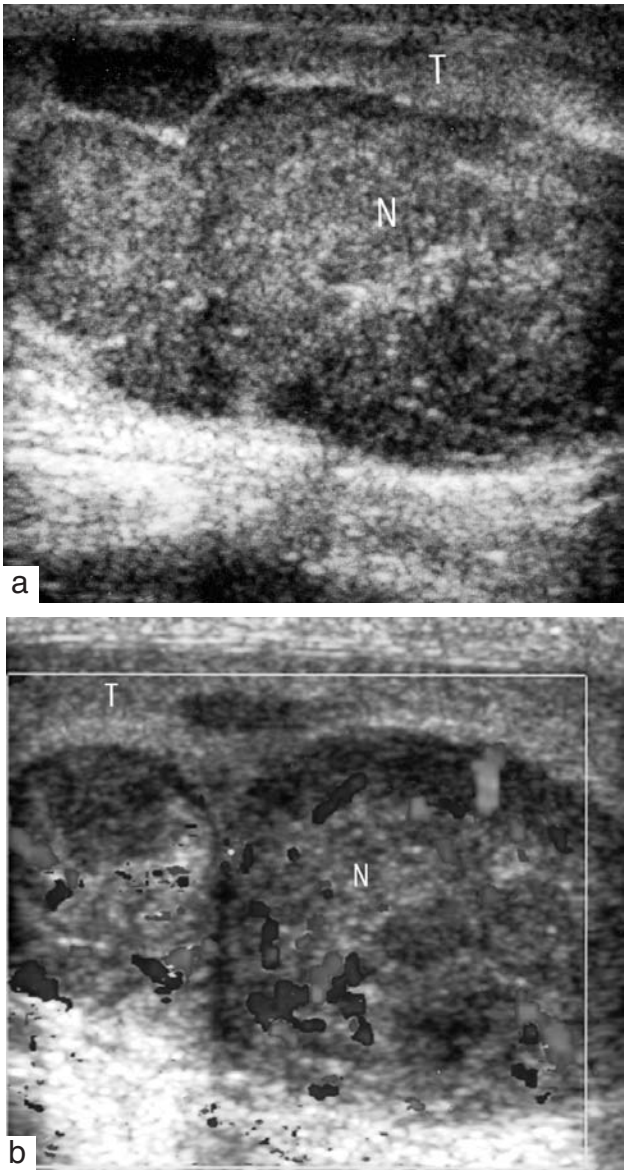


Fig. 11. a) Neoplasa seminomatosa (N), che sostituisce gran parte del tessuto testicolare (T). Il tessuto tumorale, benché di grosse dimensioni conserva una notevole omogeneità strutturale ed una ipoecogenicità diffusa. I margini della lesione sono netti. b) Il color Doppler dimostra un'elevata vascolarizzazione intratumorale. *a) Seminomal neoplasia (N), replacing most of the testicular tissue (T). The tumor tissue, while large in size, still shows a significant structural homogeneity and diffuse hypoechogeneity. The margins of the lesion are clear. b) Colour Doppler shows a great infra-tumor vascularization*.

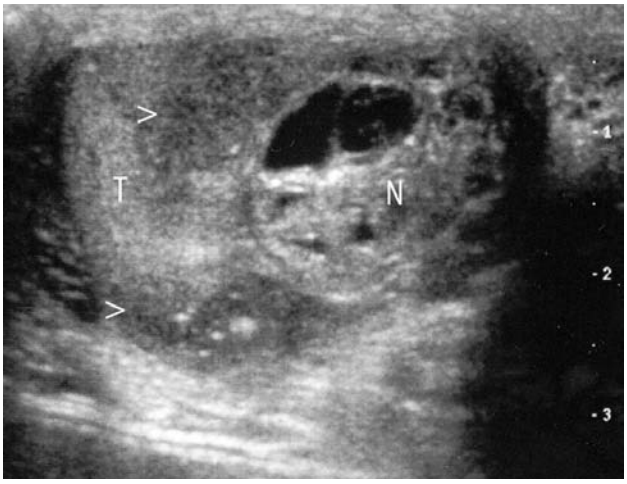


Fig. 12. Neoplasia mista non seminomatosa (teratoma maturo + carcinoma embrionario). Si noti l'elevata disomogeneità strutturale e la presenza attorno al nodulo misto principale (N), di altro tessuto neoplastico ipoecogeno, disomogeneo, a limiti sfumati (frecce). T = Tessuto testicolare risparmiato. *Mixed non-seminomal neoplasia (mature teratoma + embryonal carcinoma). Note the great structural non-homogeneity and the presence around the main mixed nodule (N) of more neoplastic hypoechogenic tissue, non-homogeneous, with shaded contours (arrows). T = Untouched testicular tissue*.

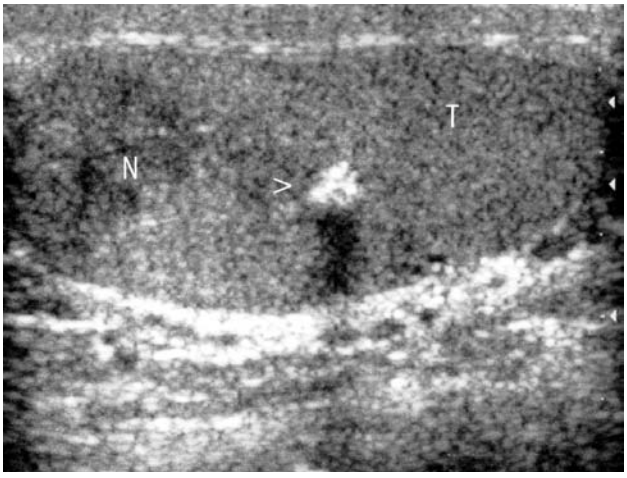


Fig. 13. Grossolana calcificazione, seguita da cono d'ombra, in appendice ad un gettone neoplastico (freccia) proveniente da una neoplasia (N) che occupa tutto il polo superiore del testicolo (T). *Coarse calcification, followed by a cone of shade, appended to a neoplastic casting (arrow) deriving from a neoplasia (N) that takes up the entire upper pole of the testis (T)*.

la qualità delle apparecchiature, ha portato ad un notevole incremento dei noduli clinicamente occulti da diagnosticare. Come già abbiamo visto, lesioni rotondeggianti, di dimensioni inferiori anche ai 5 mm, solitamente di aspetto solido, iporiflettente, sono agevolmente riconoscibili in scala dei grigi. Nell'esperienza di alcuni Autori, i noduli scoperti occasio-

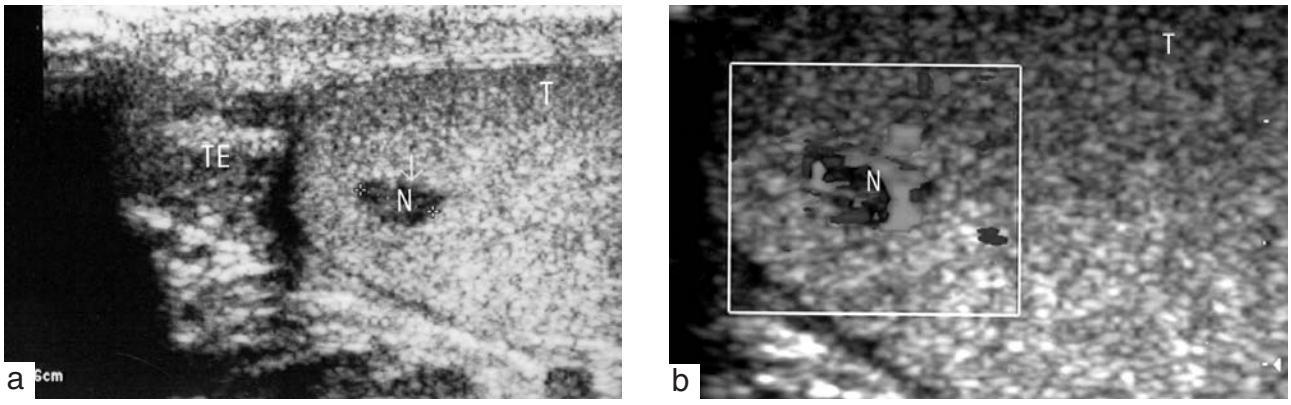


Fig. 14. Piccola neoformazione testicolare (N). a) L'immagine in scala dei grigi non consente di distinguere con sicurezza fra una lesione cistica corpuscolata e una lesione solida. TE = Testa epididimaria; T = Testicolo. b) Nonostante le ridotte dimensioni, il color Doppler riesce ad evidenziare una notevole vascolarizzazione interna. *Small testicular neoformation (N). a) The image, in grey hues, does not allow to distinguish with certainty between a corpuscle cyst lesion and a solid lesion. TE = Epididymis head; T = Testis. b) In spite of the small dimensions, color Doppler is able to highlight the great internal vascolarization*

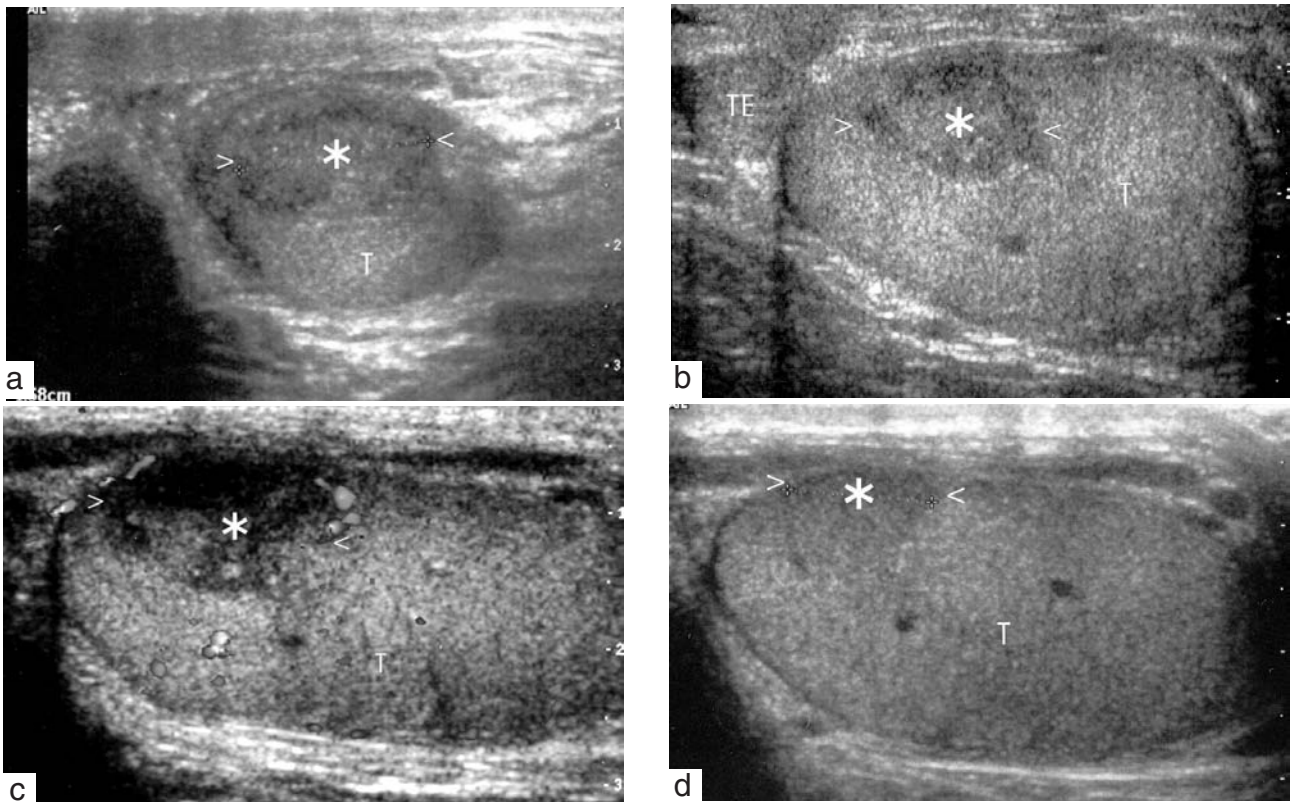


Fig. 15. Infarto testicolare parziale, con quadro ecografico simulante lesione espansiva gonadica. Il paziente, adulto, aveva lamentato un recente dolore acuto all'emiscroto sinistro. Le immagini in scala dei grigi evidenziavano una lesione focale debolmente ipoecogena intratesticolare (asterisco fra le frecce in a, b). Tuttavia il reperto palpatorio era negativo e il color Doppler (c) rivelava assenza di flussi nell'area sospetta. Il paziente eseguiva i markers tumorali e qundi veniva ricontrollato a distanza di un mese. Il controllo (d) evidenziava una riduzione dimensionale della lesione, una minore delimitazione e un certo recupero dell'ecogenicità. *Partial testicular infarction, the ultrasound scan simulating an expansive gonadic lesion. The patient, an adult, had recently been suffering from acute pain in the left hemiscrotum. The images, in grey hues, highlighted a focal, slightly hypoechogenic intratesticular lesion (asterisk between arrows a, b). However, the result of the palpation was negative ena color Doppler (c) showed the absence of flows in the area under examination. The patient was subjected to tumoral markers and was then re-examined after a month. The control (d) showed a reduction in the size of the lesion, less clear contours and some improvement in echogeneicity*.

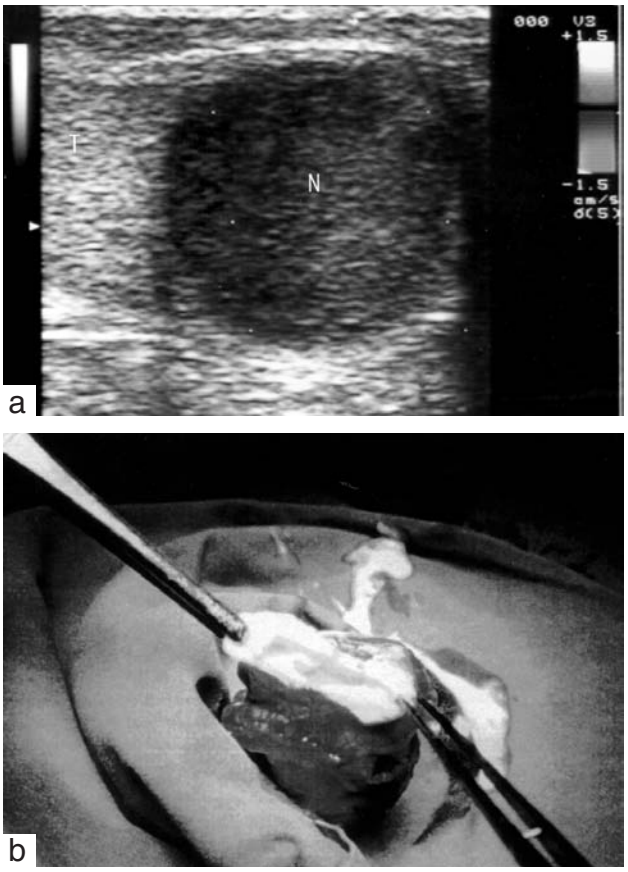


Fig. 16. Nodulo caseoso epididimario simulante neoplasia testicolare. a) il nodulo (N), duro al tatto, appare completamente intratesticolare. La delimitazione netta (T = Testicolo) e l'ecostruttura ipoecogena, omogenea, lo rendono mal distinguibile da una neoplasia seminomatosa. Il color Doppler tuttavia non rileva alcun segnale di flusso all'interno della lesione. b) all'esplorazione chirurgica si reperta una formazione cistica a contenuto caseoso (che spiega l'aspetto strutturale "solido" del nodulo). *Caseous epididymic nodule, simulating testicular neoplasia. c) the nodule (N), hard upon palpation, is completely infra-testicular. The clear contours (T = Testis) and the hypoechogenic, homogeneous echostructure make it difficult to distinguish from a seminomal neoplasia. Color Doppler does not however highlight any flow signal inside the lesion. d) Surgery reports a cystic formation with caseosus contents (thus explaining the 'solid' structural aspect of the nodule).*

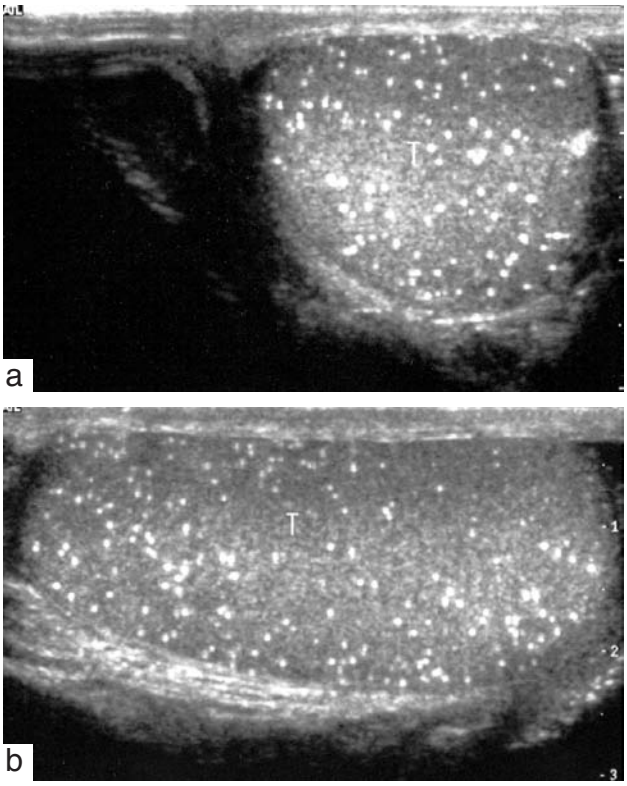


Fig. 17. Scansioni assiale (a) e sagittale (b) di testicolo con microlitiasi di media densità. I microliti iperecogeni non sono seguiti da cono d'ombra posteriore. *Axial (a) and sagittal (b) scans of a testis con medium density microlithiasis. The hyperechogenic microcalculi are not followed by a posterior cone of shade.*

nalmente sono più frequentemente di natura benigna, per cui è stato raccomandato di eseguire i markers tumorali, la radiografia del torace e, se tali indagini risultano negative, sottoporre ad uno stretto controllo ecografico i pazienti. L'analisi istologica sarebbe dunque da limitare ai casi in cui la massa dimostri una tendenza ad ingrandirsi [18]. Dato però che alcuni micronoduli sono stati dimostrati maligni in altre casistiche, forse un atteggiamento più prudente sarebbe quello di eseguire sempre un'esplorazione scrotale [19], meglio se eseguita sotto guida ecografica [20], con diagnosi istologica estemporanea. Se la lesione è benigna il testicolo potrà essere risparmiato, altrimenti l'orchiectomia è d'obbligo.

Nei pazienti a cui vengono diagnosticate metastasi retroperitoneali di origine sconosciuta, lo studio scrotale può dimostrare la presenza di una neoplasia occulta, che frequentemente assume l'aspetto di un focolaio intensamente iperecogeno [21 22]. A questo riguardo è utile ricordare che le calcificazioni intratesticolari (Fig. 13) possono essere dovute a fleboliti, granulomi spermatici, calcificazioni vascolari [23], granulomi tubercolari, cisti epidermidi ed esiti traumatici [24].

Una menzione a parte merita la microlitiasi testicolare, caratterizzata dalla presenza in una od entrambe le gonadi di multipli focolai ecogeni puntiformi (più di 5 per piano di scansione), con densità variabile [25] (Fig. 17).

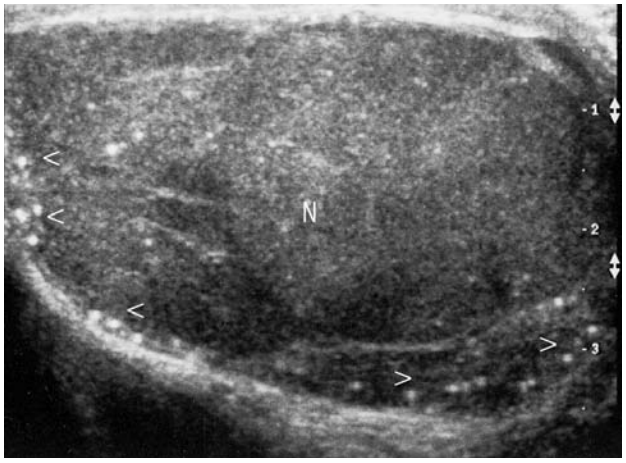


Fig. 18. Voluminosa neoplasia testicolare (N) in sfondo microlitiasico (frecce). *Large testicular neoplasia (N) against a microlithic backgroundin sfondo microlitiasico (arrows).*

L'importanza di questo reperto si è accresciuta allorché è stata associata ad esso una maggiore incidenza di neoplasie testicolari [26 27] (Fig. 18). Il tema tuttavia rimane controverso [28 29].

La localizzazione testicolare dei linfomi e delle leucemie genera aspetti aspecifici, con masse ipoecogene infiltranti il tessuto normale in modo focale, multifocale o diffuso. Il color Doppler dimostra sempre incremento della vascolarizzazione nelle aree ipoecogene, il che rende difficile la diagnosi differenziale dai processi infiammatori [30]. Le manifestazioni testicolari di queste patologie sono comunque più frequentemente bilaterali [31]. L'ecografia scrotale nei pazienti leucemici [32] è particolarmente importante nel follow-up, perché la recidiva testicolare è stata vista anche in soggetti con completa remissione a livello midollare [33].

La sarcoidosi testicolare si manifesta con aspetti nodulari non differenziabili dalle neoplasie [34].

Molto rare sono le lesioni espansive causate da tessuto ectopico intratesticolare, come quello splenico [35] o prostatico [36].

La valutazione dell'invasione locale (T-staging) è mal realizzabile con l'ecografia poiché la metodica non

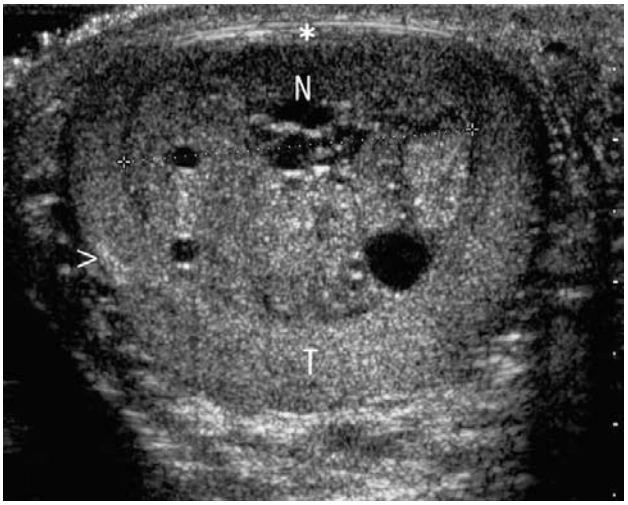


Fig. 19. Neoplasia mista non seminomatosa (carcinoma embrionario + tumore del sacco vitellino + teratoma immaturo). Il nodulo (N), ben delimitabile (è sicuramente separabile dal mediastino (freccia), ma raggiunge l'albuginea (asterisco), anche se non sembra infiltrarla. T = Testicolo. *Mixed non-seminomal neoplasia (embryonal carcinoma + tumor of the yolk sac + immature teratoma). The nodule (N), well definable, is certainly detachable from the mediastinum (arrow) but reaches the albugineous coat (asterisk) even if it does not seem to infiltrate it. T = Testis.*

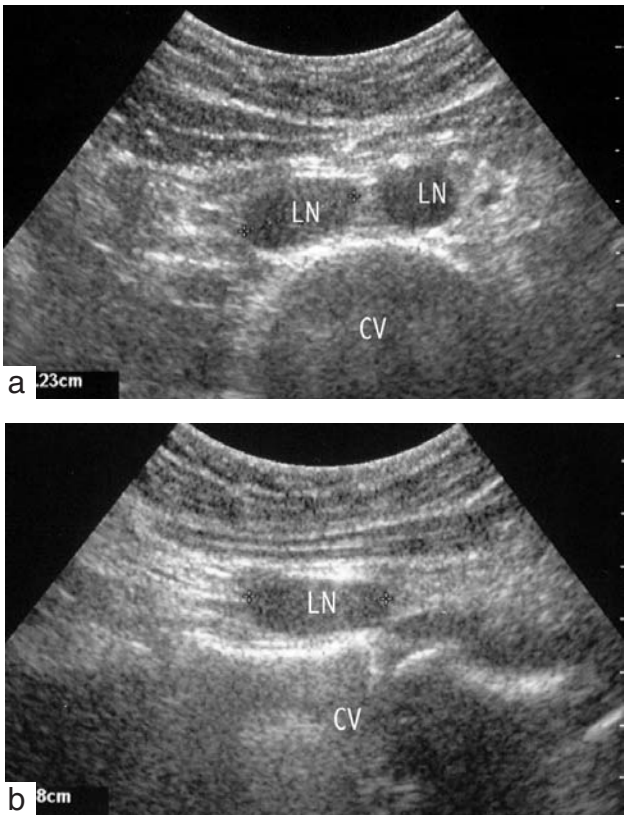


Fig. 20. Metastasi linfoodali retroperitoneali (paziente della Fig. 12). I linfonodi (LN), di diametro superiore ai 20 mm, sono ben visualizzabili al davanti della colonna vertebrale (CV). a) scansione assiale. b) scansione sagittale. *Retroperitoneal lymphonodal metastasis (patient of Figure 12). The lymph nodes (LN), larger than 20 mm in diameter, are clearly visible in front of the vertebral column (CV). c) axial scan. d) sagittal scan.*

consente di dimostrare le fini infiltrazioni della rete testis, dell'albuginea o dell'epididimo (Fig. 19); solo quando il nodulo è separabile in tutte le scansioni dal profilo gonadico e dal mediastino si può parlare di T1. La valutazione della diffusione a distanza del tumore testicolare, non è compito dell'ecografia, ma della tomografia computerizzata. Tuttavia un controllo dei linfonodi retroperitoneali è sempre agevole e può dimostrare immediatamente il loro coinvolgimento (Fig. 20).

Nota editoriale

Le immagini riportate in questo articolo provengono dal volume Ecografia Andrologica, di cui l'Autore è coeditore con il prof. Giuseppe Fabrizio Menchini-Fabris, per gentile concessione di ATHENA srl, Modena.

Bibliografia

[1] Upton JD, Das S. *Benign intrascrotal neoplasms*. J Urol 1986;135:504-6.

[2] Kinkade S. *Testicular cancer*. Am Fam Physician 1999;59:2539-44.

[3] Irvine DS. *Male reproductive health: cause for concern?* Andrologia 2000;32:195-208.

[4] Cortes D, Visfeldt J, Moller H, Thorup J. *Testicular neoplasia in cryptorchid boys at primary surgery: case series*. BMJ 1999;319:888-9.

[5] Lawton AJ, Mead GM. *Staging and prognostic factors in testicular cancer*. Semin Surg Oncol 1999;17:223-9.

[6] Wheeler JE. *Testicular tumors*. In: Hill GS, ed. *Uropathology. 1th Ed*. New York: Churchill Livingston Inc 1989, p. 1047-100.

[7] Hill GS, Billey-Kijner C. *Paratesticular structures: tumors*. In: Hill GS, ed. *Uropathology. 1st ed*. New York: Churchill Livingston Inc 1989, p. 1047-100.

[8] Emory TH, Charboneau JW, Randall RV, Scheithauer BW, Grantham JG. *Occult testicular interstitial-cell tumor in a patient with gynecomastia: ultrasonic detection*. Radiology. 1984;151:474.

[9] Varsamidis K, Varsamidou E, Mavropoulos G. *Doppler ultrasonography in testicular tumors presenting with acute scrotal pain*. Acta Radiol 2001;42:230-3.

[10] Scholz M, Zehender M, Thalmann GN, Borner M, Thoni H, Studer UE. *Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: evidence of origin in the testi*s. Ann Oncol 2002;13:121-4.

[11] Kebapci M, Can C, Isiksoy S, Aslan O, Oner U. *Burned-out tumor of the testis presenting as supraclavicular lymphadenopathy*. Eur Radiol 2002;12:371-3.

[12] Ragheb D, Higgins JL Jr.*Ultrasonography of the scrotum: technique, anatomy, and pathologic entities*. J Ultrasound Med 2002;21:171-85.

[13] Frates MC, Benson CB, Di Salvo DN, Brown DL, Laing FC, Doubilet PM. *Solid extratesticular masses evaluated with sonography: pathologic correlation*. Radiology 1997;204:43-6.

[14] Gittleman AM, Perlmutter S, Hutchinson A, Katz DS. *Milk of calcium in a tunica albuginea cyst*. J Ultrasound Med 2002;21:673-6.

[15] Han DP, Dmochowski RR, Blasser MH, Auman JR *Segmental infarction of the testicle: atypical presentation of a testicular mass*. J Urol 1994;151:159-60.

[16] Davis JW, Horstman WG, Schellhammer PF. *Segmental testicular ischaemia mimicking testicular tumor*. Br J Urol 1997;80:187-8.

[17] Sriprasad S, Kooiman GG, Muir GH, Sidhu PS. *Acute segmental testicular infarction: differentiation from tumour using high frequency colour Doppler ultrasound*. Br J Radiol 2001;74:965-7.

[18] Corrie D, Mueller EJ, Thompson IM. *Management of ultrasonically detected nonpalpable testis masses*. Urology 1991;38:429-31.

[19] Horstman WG, Haluszka MM, Burkhard TK. *Management of testicular masses incidentally discovered by ultrasound*. J Urol 1994;151:1263-5.

[20] Hopps CV, Goldstein M. *Ultrasound guided needle localization and microsurgical exploration for incidental nonpalpable testicular tumors*. J Urol 2002;168:1084-7.

[21] Grantham JG, Charboneau JW, James EM, Kirschling RJ, Kvols LK, Segura JW, et al. *Testicular neoplasms: 29 tumors studied by high-resolution US*. Radiology 1985;157:775-80.

[22] Comiter CV, Renshaw AA, Benson CB, Loughlin KR. *Burned-out primary testicular cancer: sonographic and pathological characteristics*. J Urol 1996;156:85-8.

[23] Bushby LH, Miller FN, Rosairo S, Clarke JL, Sidhu PS. *Scrotal calcification: ultrasound appearances, distribution and aetiology*. Br J Radiol 2002;75:283-8.

[24] Martin B, Tubiana JM. *Significance of scrotal calcifications detected by sonography*. J Clin Ultrasound 1988;16:545-52.

[25] Middleton WD, Teefey SA, Santillan CS. *Testicular microlithiasis: prospective analysis of prevalence and associated tumor*. Radiology 2002;224:425-8.

[26] Bach AM, Hann LE, Hadar O, Shi W, Yoo HH, Giess CS, et al. *Testicular microlithiasis: what is its association with testicular cancer*? Radiology 2001;220:70-5.

[27] Derogee M, Bevers RF, Prins HJ, Jonges TG, Elbers FH, Boon TA. *Testicular microlithiasis, a premalignant condition: prevalence, histopathologic findings, and relation to testicular tumor*. Urology 2001;57:1133-7.

[28] Otite U, Webb JA, Oliver RT, Badenoch DF, Nargund VH. *Testicular microlithiasis: is it a benign condition with malignant potential*? Eur Urol 2001;40:538-42.

[29] Peterson AC, Bauman JM, Light DE, McMann LP, Costabile RA. *The prevalence of testicular microlithiasis in an asymptomatic population of men 18 to 35 years old*. J Urol 2001;166:2061-4.

[30] Mazzu D, Jeffrey RB Jr, Ralls PW. *Lymphoma and leukemia involving the testicles: findings on gray-scale and color Doppler sonography*. Am J Roentgenol 1995;164:645-7.

[31] Phillips G, Kumari-Subaiya S, Sawitsky A. *Ultrasonic eva-*

luation of the scrotum in lymphoproliferative disease. J Ultrasound Med 1987;6:169-75.

[32] Lupetin AR, King W 3rd, Rich P, Lederman RB. *The ultrasound diagnosis of testicular leukemia*. Ultrasound Med Biol 1983;2(Suppl):423-6.

[33] Rayor RA, Scheible W, Brock WA, Leopold GR *High resolution ultrasonography in the diagnosis of testicular relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia*. J Urol 1982;128:602-3.

[34] Eraso CE, Vrachliotis TG, Cunningham JJ. *Sonographic findings in testicular sarcoidosis simulating malignant nodule*. J Clin Ultrasound 1999;27:81-3.

[35] Mendez R, Morrow JW. *Ectopic spleen simulating testicular tumor*. J Urol 1969;102:598-601.

[36] Milburn JM, Bluth EI, Mitchell WT Jr. *Ectopic prostate in the testicle: an unusual cause of a solid testicular mass on ultrasonography*. J Ultrasound Med 1994;13:578-80.

1. Il tumore del testicolo rappresenta la più comune lesione maligna del maschio in età compresa fra i:

a. 65-85 anni
b. 15-34 anni
c. 35-64 anni
d. 5-14 anni

2. L'attuale probabilità di guarigione in caso di neoplasia testicolare è del:

a. 95%
b. 10%
c. 50%
d. 70%

3. Il criptorchidismo comporta un rischio neoplastico rispetto alla popolazione generale:

a. Di circa quattro volte superiore
b. Non diverso
c. Leggermente superiore
d. Dieci volte superiore

4. Il ruolo degli ultrasuoni nella diagnostica del tumore testicolare è:

a. Valutare il valore T
b. Stadiare il tumore
c. Confermare la localizzazione testicolare di una lesione e caratterizzarla strutturalmente
d. Confermare la localizzazione strutturale e dirimere tra masse benigne e maligne

5. La microlitiasi testicolare

a. È sicuramente una condizione predisponente allo sviluppo di una neoplasia di tipo non seminomatoso
b. È sicuramente una condizione predisponente allo sviluppo di una neoplasia di tipo seminomatoso
c. Non ha nessun rapporto con lo sviluppo di neoplasie
d. La sua relazione con lo sviluppo di neoplasia testicolare rimane un tema controverso

6. Di fronte al rilevamento di un micronodulo solido intratesticolare l'atteggiamento più prudente è:

a. Seguirlo nel tempo con ecografia
b. Controllarlo con risonanza magnetica
c. Eseguire un agoaspirazione ecoguidata
d. Fare esplorazione chirurgica con guida ecografica con diagnosi istologica estemporanea.

GIMSeR 2006;13:108-116

Gestione, valutazione ed impatto clinico della biopsia testicolare

Management, Evaluation and Clinical Impact of Testicular Biopsy

P. BUFO

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Sezione di Anatomia Patologica, Università di Foggia

Parole chiave: Biopsia testicolare, Infertilità maschile, Spermatogenesi

Key words: *Testis biopsy, Male infertility, Spermatogenesis*

Introduzione

L'introduzione delle recenti metodiche di riproduzione assistita ha fatto assumere alla biopsia testicolare un nuovo ruolo anche in considerazione dell'osservazione che l'esame del liquido seminale, da solo, non consente di valutare compiutamente il danno a carico della spermatogenesi. Alla funzione di semplice strumento di accertamento diagnostico di lesioni a carico delle strutture del didimo, coinvolte nella spermatogenesi, si è aggiunta, infatti, quella di valido mezzo di verifica della possibilità di recuperare, dal parenchima testicolare, gameti utili ed efficienti per ottenere la procreazione medicalmente assistita.

Prima di considerare in quale modo vada esaminata una biopsia testicolare e quali informazioni fornisca all'andrologo e al ginecologo, in modo che possano trarne informazioni pertinenti nell'approccio al paziente e, quindi, alla coppia infertile, è indispensabile prendere in esame le esigenze dell'anatomopatologo sicché il flusso di informazioni nelle due direzioni consenta di conseguire i migliori risultati mediante tale procedimento diagnostico.

Requisito fondamentale è l'adeguatezza, sia delle informazioni cliniche, sia del campione bioptico.

Le informazioni cliniche

Nella Tabella I è fornito un elenco delle informazioni cliniche, suddivise in varie categorie, indispensabili sicché il preparato istologico possa essere correttamente interpretato.

Dato per scontato che vengano fornite le informazioni di tipo anagrafico, si rendono irrinunciabili soprattutto informazioni di tipo anamnestico inerenti alla sfera riproduttiva e sessuale che riguardano eventuali patologie e/o abitudini voluttuarie, in grado di interferire con la funzionalità sessuale e/o con la produzione del seme o che siano specificamente correlate con patologie di tipo andrologico. Sono indispensabili anche notizie circa eventuali attività lavorative che possono aver esposto il soggetto ad agenti chimici o fisici che influenzano negativamente la produzione del seme.

Com'è noto anche l'uso di vari farmaci influisce negativamente sulla normale funzionalità del testicolo ed è quindi indispensabile che l'andrologo fornisca informazioni circa il loro uso da parte del soggetto infertile e che l'anatomopatologo sia a conoscenza dei loro eventuali effetti dannosi.

È bene che facciano parte delle notizie cliniche che accompagnano la biopsia testicolare ulteriori dati, rilevabili con l'esame obiettivo andrologico, riguardanti lo scroto e il suo contenuto (testicolo, epididimo, funicolo spermatico e vasi), il pene e gli organi pelvici (prostata e vescichette seminali).

I dati di laboratorio, relativi al liquido seminale del soggetto in esame (ottenuto per masturbazione o in corso di Test Post-Coitale), eseguiti almeno due volte consecutivamente, vanno confrontati con quelli considerati normali (Tab. II) secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (1999) [1] tenendo conto, comunque, dell'ampia variabilità dei risultati.

Talora per avere un quadro completo possono rivelarsi utili, e talora irrinunciabili, altre indagini di laboratorio (Tab. III).

In rari casi si rendono necessarie anche indagini strumentali quali l'ecografia transrettale, l'ecografia scrota-

Corrispondenza: prof. Pantaleo Bufo, Ospedale D'Avanzo, v.le degli Aviatori 1, 71100 Foggia – E-mail: p.bufo@unifg.it

Tab. I. Informazioni cliniche. *Clinical evaluation*.

A) Anamnesi
- 1) Riproduttiva e sessuologica
  - a) Gravidanze procurate all'attuale partner o a partner precedenti
  - b) Frequenza dei rapporti sessuali
  - c) Disfunzioni dell'erezione e dell'eiaculazione
- 2) Patologica generale
  - a) Diabete
  - b) Malattie neurologiche
  - c) Insufficienza renale
  - d) Insufficienza epatica
  - e) Endocrinopatie (ipo/iperpituitarismo, iperprolattinemia)
  - f) Abitudini voluttuarie
    - (1) Fumo
    - (2) Alcool
    - (3) Droghe
- 3) Patologica andrologica
  - a) Prematurità alla nascita
  - b) Flogosi delle vie genito-urinarie
  - c) Torsione del funicolo spermatico
  - d) Criptorchidismo
  - e) Varicocele
  - f) Malattie sessualmente trasmesse
  - g) Interventi chirurgici pregressi (uretra, vescica, retto-sigma, linfonodi lombo-sacrali)
- 4) Lavorativa
  - a) Esposizione a
    - (1) Temperature elevate (altiforni, febbre elevata, ecc.)
    - (2) Metalli pesanti
    - (3) Sostanze tossiche
      - (a) Pesticidi
      - (b) Erbicidi
      - (c) Radiazioni ionizzanti
- 5) Farmacologica
  - a) Chemioterapici
  - b) Immunosoppressori
  - c) Estrogeni
  - d) Testosterone
  - e) Cimetidina
  - f) Sulfasalazina
  - g) Nitrofurantoina
  - h) Sulfamidici

B) Esame obiettivo andrologico eseguito in ortostatismo per valutare:
- 1) Scroto
  - a) Testicolo (volume e consistenza)
  - b) Epididimo (volume e consistenza)
  - c) Funicolo spermatico e vasi
- 2) Pene (ipospadia, fimosi)
- 3) Esplorazione rettale
  - a) Prostata
  - b) Vescichette seminali

C) Esame seminale
D) Indagini di laboratorio
E) Indagini strumentali

Tab. II. Esame seminale normale (Parametri normali – WHO, 1999) da eseguire anche dopo Test Post Coitale. *Semen analysis: normal values (World Health Organization, 1999) even after Post Coital Test.*

Volume	> 2 ml
pH	7,2-8
Numero spermatozoi	$20*10^6$/ml
Motilità	spermatozoi progressivi > 50%
Morfologia spermatozoi	forme normali > 30%
Leucociti	< 1.000.000/ml
Cellule spermatogenetiche	< 1.000.000/ml
Agglutinati specifici	assenti

Tab. III. Altre indagini di laboratorio. *Other laboratory investigations*.

Esame delle urine (anche dopo masturbazione: valutazione eiaculazione retrograda)
Urinocoltura
Tampone uretrale
Anticorpi anti-Chlamydia
Dosaggio di FSH, LH, PRL e testosterone
Test di capacitazione
Anticorpi antispermatozoi
Test di funzionalità spermatica

le e l'ecodoppler vascolare. Metodiche quali la vescicolo-deferentografia sono poco usate, in quanto indaginose e non sempre in grado di fornire informazioni utili [2].

Il campione bioptico

È indispensabile che il prelievo, la fissazione e la conservazione del campione bioptico siano particolarmente accurati. Il minuscolo frammento di parenchima testicolare che si fa erniare attraverso una piccola incisione dell'albuginea, dopo aver inciso chirurgicamente lo scroto e la cavità delimitata dalla tonaca sierosa della vaginale del testicolo, o il minuscolo frustolo ottenuto con l'agobiopsia, vanno trattati con delicatezza evitando di traumatizzare i lobuli del parenchima testicolare. I lobuli prelevati non devono essere meno di 3-5 e dovrebbero comprendere non meno di 100 sezioni ortogonali all'asse dei tubuli seminiferi (*cross section*) perché il campione possa essere considerato sufficiente [3], anche se, ormai, la presenza di almeno 20-25 *cross section* è ritenuta adeguata [4 5].
Il frammento va immediatamente immerso nel liquido fissativo. Di solito si utilizza formalina neutra tamponata diluita al 10%. Questo fissativo, purtroppo, fornisce risultati piuttosto deludenti sul piano morfologico, mentre miscele fissative quali le miscele di Zenker, di Serra e di Bouin si sono rivelate efficaci nel conservare accuratamente la citologia della popolazione tubulare. L'uso della miscela fissativa di Bouin, che pure fornisce ottimi risultati relativamente alla preservazione del dettaglio citologico, va evitato qualora si preveda di eseguire reazioni immunoistochimiche su tali biopsie in quanto produce la denaturazione irreversibile di numerosi epitopi antigenici presenti nei tessuti [6].
Non è mai sufficientemente messa in risalto l'esigenza di evitare che il campione sia sottoposto a traumi e/o a schiacciamento e, soprattutto, che non sia lasciato ad essiccare prima di essere immerso nel liquido fissativo. È del tutto scontato infine che il frammento bioptico non deve essere immesso in un recipiente che non contenga già la miscela fissativa, infatti, l'adesione del campione alle pareti pregiudica irreversibilmente la fissazione di gran parte del frammento.
Certamente l'inclusione del materiale in resina, previa specifica fissazione, e l'allestimento di sezioni semifini rappresenta l'optimum, ma i costi elevati di tale tecnologia ne limitano l'impiego a campioni prelevati a scopo di ricerca. Nella pratica quotidiana si è soliti includere i frammenti in paraffina ottenendo comuni sezioni istologiche che non dovrebbero superare lo spessore di 5μ.

Analisi morfologica e giudizio diagnostico

Di solito viene richiesto all'anatomopatologo di fornire informazioni circa le caratteristiche del danno e se questo configuri una patologia a carico del testicolo oppure relativa a situazioni che interferiscono con la funzione testicolare a monte (per es. di tipo endocrino) o a valle del testicolo (di tipo ostruttivo).
Nel caso in cui sia presente un danno a carico del didimo è indispensabile una valutazione riguardo alla sua estensione e gravità e, se possibile, alla sua eziologia.
Recentemente l'esame istologico del materiale ottenuto mediante biopsia testicolare ha assunto prevalentemente il compito di fornire informazioni riguardanti la presenza nel didimo di gameti che possano essere convenientemente utilizzati per le varie metodiche di riproduzione assistita.
Allo scopo di una migliore comprensione dei quadri istologici osservati nel campione bioptico è indispen-

sabile conoscere le modificazioni evolutive morfofunzionali alle quali va incontro il testicolo nel corso dell'accrescimento, dalla nascita sino all'età adulta.
Attualmente si considerano tre fasi: una prima *fase statica* che va dalla nascita ai 4 anni, una seconda *fase di accrescimento* dai 4 ai 10 anni ed una *fase di maturazione*, che inizia a 10 anni e si estende per tutto il periodo puberale, durante la quale i tubuli seminiferi acquisiscono progressivamente le caratteristiche proprie del testicolo adulto [7].
Va tenuto presente, inoltre, che nell'interstizio le cellule di Leydig, identificabili alla nascita per l'azione trofica esercitata su di esse dagli ormoni materni, scompaiono e sono sostituite, fino alla pubertà, quando sono nuovamente riconoscibili, da cellule di aspetto simile ai fibroblasti [7].
La spermatogenesi è un complesso processo fisiologico che ha luogo con la pubertà, dopo un lungo periodo preparatorio di *pre-spermatogenesi* nel feto e durante l'infanzia, e che si articola in varie fasi: spermatogoniogenesi, meiosi, spermiogenesi, spermiazione. Per una approfondita trattazione degli aspetti morfologici e funzionali di ognuna di tali fasi si rinvia alla recente revisione sull'argomento di Holstein, Schulze e Davidoff [4].
Il patologo si farà carico di fornire informazioni circa l'adeguatezza del campione in esame [5 8], di effettuare una valutazione complessiva per individuare nell'ambito del campione eventuali disomogeneità, di descrivere puntualmente le lesioni rilevate e di esprimere un giudizio sintetico finale.
Nell'analisi del campione bioptico è indispensabile procedere ad una misurazione del diametro trasverso dei tubuli nelle sezioni ortogonali al loro asse maggiore (note come *cross section*) con l'utilizzo di un micrometro oculare tarato mediante un vetrino che è utilizzato come mira ottica, il micrometro obiettivo.
La valutazione del diametro tubulare, in condizioni normali, fornisce valori uguali o superiori a 180 μm. I tubuli normali sono provvisti di lume ed hanno una membrana basale sottile (di solito lo spessore è inferiore agli 8 μm). Devono quindi essere descritte eventuali proliferazioni dei componenti della membrana basale (fibrosi, ialinosi). A tale scopo sono utili le colorazioni per le fibre elastiche, per il reticolo e la reazione PAS in quanto consentono di evidenziare la presenza: 1) delle fibre elastiche, che devono essere riconoscibili nella parete di un tubulo maturo normale; 2) di eventuali accumuli abnormi di collagene o di sostanza ialina; 3) degli spermatogoni.
Si procede quindi alla valutazione complessiva dell'epitelio seminifero su tutto il campione individuando i singoli stadi maturativi dell'epitelio germinale che sono confrontati con i corrispondenti quadri normali per l'età.
Di solito nelle sezioni istologiche sono riconoscibili spermatogoni di tipo A e B, spermatociti primari e secondari normali, spermatidi in varia fase di differenziazione (maturi ed immaturi) e spermatozoi liberi nel lume.
Nei tubuli di un soggetto normale sono ben riconoscibili le zone in cui ha luogo la regolare spermiazione [16].

Difficoltà nella valutazione

Ancora oggi non esiste un sistema standardizzato ed universalmente accettato per la valutazione delle biopsie testicolari, pertanto vi è un'ampia variabilità nelle modalità di approccio alla valutazione qualitativa e quantitativa della spermatogenesi nei vari laboratori.
Nel corso degli anni sono stati proposti vari metodi di indagine.
Il sistema di Levin [9], che è forse quello adottato per primo ai fini diagnostici ed ancora ampiamente diffuso, ha il merito di essere essenzialmente descrittivo e consente di suddividere i vari quadri istologici osservati nelle seguenti principali categorie: spermatogenesi normale, ipoplasia o ipospermatogenesi, arresto maturativo incompleto (di basso grado o tardivo) e arresto maturativo completo (di grado elevato o precoce), tubuli con sole cellule di Sertoli (SCOS, *Sertoli cell-only syndrome*) e altri (per. es. la sclerosi).
Va detto, peraltro, che ancor oggi il metodo più diffuso, sia a scopo di ricerca che ai fini diagnostici per valutare la maturazione e la funzionalità dei tubuli seminiferi, è quello proposto da Johnsen [3]. Sulla base delle differenti categorie definite in maniera molto precisa (Tab. IV), ad ognuno dei tubuli presenti nel preparato istologico in sezione ortogonale (*cross section*) si assegna un valore (*score*); si calcola quindi la media dei valori così ottenuti su 100 *cross section* che individua l'entità del deficit funzionale del testicolo in esame rispetto al normale, per definizione pari a 10.
Una evoluzione di questo sistema è quello suggerito da de Kretser [10] e sviluppato in seguito da Holstein [4].
Recentemente Yoshida et al. [8] hanno tentato di introdurre modifiche ai predetti sistemi classificativi in quanto, a loro giudizio, essi non tengono conto delle differenze fra spermatociti primari e secondari e fra spermatidi immaturi (rotondi) e maturi. Vengono pertanto individuati ben 12 differenti valori o *score* riportati nella Tabella V. Non sono mancate le criti-

Tab. IV. Spiegazioni nel testo. *Explanations in the text.*

Valore (Score)	Criteri istologici
10	Spermatogenesi completa
9	Molti spermatidi maturi, epitelio disorganizzato
8	Pochi spermatidi maturi
7	Molti spermatidi immaturi, assenti spermatidi maturi
6	Pochi spermatidi immaturi, assenti spermatidi maturi
5	Molti spermatociti, assenti spermatidi
4	Pochi spermatociti, assenti spermatidi
3	Solo spermatogoni
2	Solo cellule di Sertoli, assenti cellule germinali
1	Assenza di epitelio seminifero

che all'eccessiva complicazione introdotta da tale sistema di cui peraltro non sono del tutto comprensibili i vantaggi [11].

Come si è detto, vi è chi ritiene che possa essere sufficiente una valutazione di tipo descrittivo quale quella proposta da Levin in quanto il sistema di Johnsen, e quelli che, come questo, sono basati sullo scoring, sono considerati troppo impegnativi per una applicazione routinaria dal patologo pratico. Tuttavia, se si vuole evitare che un giudizio troppo soggettivo influisca negativamente sulla valutazione, favorendo proprio quell'indesiderata variabilità (*intraobserver* ed *interobserver*) nell'interpretazione delle biopsie testicolari, stigmatizzata in recenti indagini [5], è preferibile attenersi a criteri piuttosto rigidi che non diano adito ad interpretazioni talora arbitrarie [3 8 10].

Un'esemplificazione dei vari aspetti che è possibile osservare nei tubuli seminiferi in presenza di alterazioni di entità progressivamente crescente è mostrata nella Figura 1.

Sulla base della nostra esperienza [12] si può ritenere che il sistema di Johnsen con eventuali modeste correzioni [4 10] sia in grado di descrivere con precisione la situazione del soggetto infertile ai fini delle tecniche di riproduzione assistita. Eventualmente si potrebbe ridurre a 25 il numero di *cross section* da valutare (invece che 100 come previsto originariamente da Johnsen), in quanto spesso il prelievo bioptico non fornisce un numero così elevato di tubuli in sezione traversa e tuttavia l'individuazione anche di pochi spermatozoi o spermatidi maturi dà un'indicazione all'esecuzione di prelievi per tecniche di fecondazione assistita [13 14].

Affinché la predetta valutazione sia condotta adeguatamente è richiesta, come si è detto, una certa familiarità con i variabili aspetti che la popolazione tubulare e l'interstizio assumono durate le varie fasi di accrescimento dalla nascita all'età adulta e lungo il tubulo seminifero [4].

Vanno inoltre ricercati ed individuati eventuali fenomeni di desquamazione intraluminale (*sloughing*) osservati solitamente in soggetti con patologie di tipo ostruttivo, varicocele, criptorchidismo [15], tenendo conto, nell'apprezzare tali fenomeni, che è indispensabile escludere, qualora li si osservi in prossimità dei margini del campione, che possono essere la conseguenza di artefatti da compressione durante la manipolazione del campione nel corso del prelievo bioptico o in fasi successive [10].

Per quel che riguarda l'interstizio va tenuto presente che, in condizioni fisiologiche, si caratterizza per la presenza, oltre che delle componenti connettivali e vascolari, anche di cellule di Leydig normali per struttura, numero e distribuzione.

Tab. V. Criteri per la assegnazione di score ai tubuli seminiferi secondo Yoshida et al. *Categorization of seminiferous tubules according to the criteria of Yoshida et al.*

Score	Descrizione
1	Assenza totale di cellule nella sezione tubulare
2	Assenti le cellule germinali, presenti le cellule di Sertoli
3	Pochi spermatogoni (< 10)
4	Assenti spermatozoi, spermatidi e spermatociti, presenti molti spermatogoni (≥ 10)
5	Assenti spermatozoi, spermatidi e spermatociti secondari, presenti solo pochi spermatociti primari (< 10)
6	Assenti spermatozoi, spermatidi e spermatociti secondari, ma presenti molti spermatociti primari (≥ 10)
7	Sono assenti spermatozoi e spermatidi, ma sono presenti solo pochi spermatociti secondari (< 10)
8	Assenti spermatozoi e spermatidi, ma presenti molti spermatociti secondari (≥ 10)
9	Assenti spermatozoi e spermatidi maturi, ma sono presenti solo pochi (< 10) spermatidi immaturi (rotondi)
10	Assenti spermatozoi e spermatidi maturi, ma presenti molti (≥ 10) spermatidi immaturi (rotondi)
11	Presenti solo pochi spermatidi maturi o spermatozoi (< 10)
12	Molti spermatidi maturi o spermatozoi (≥ 10)

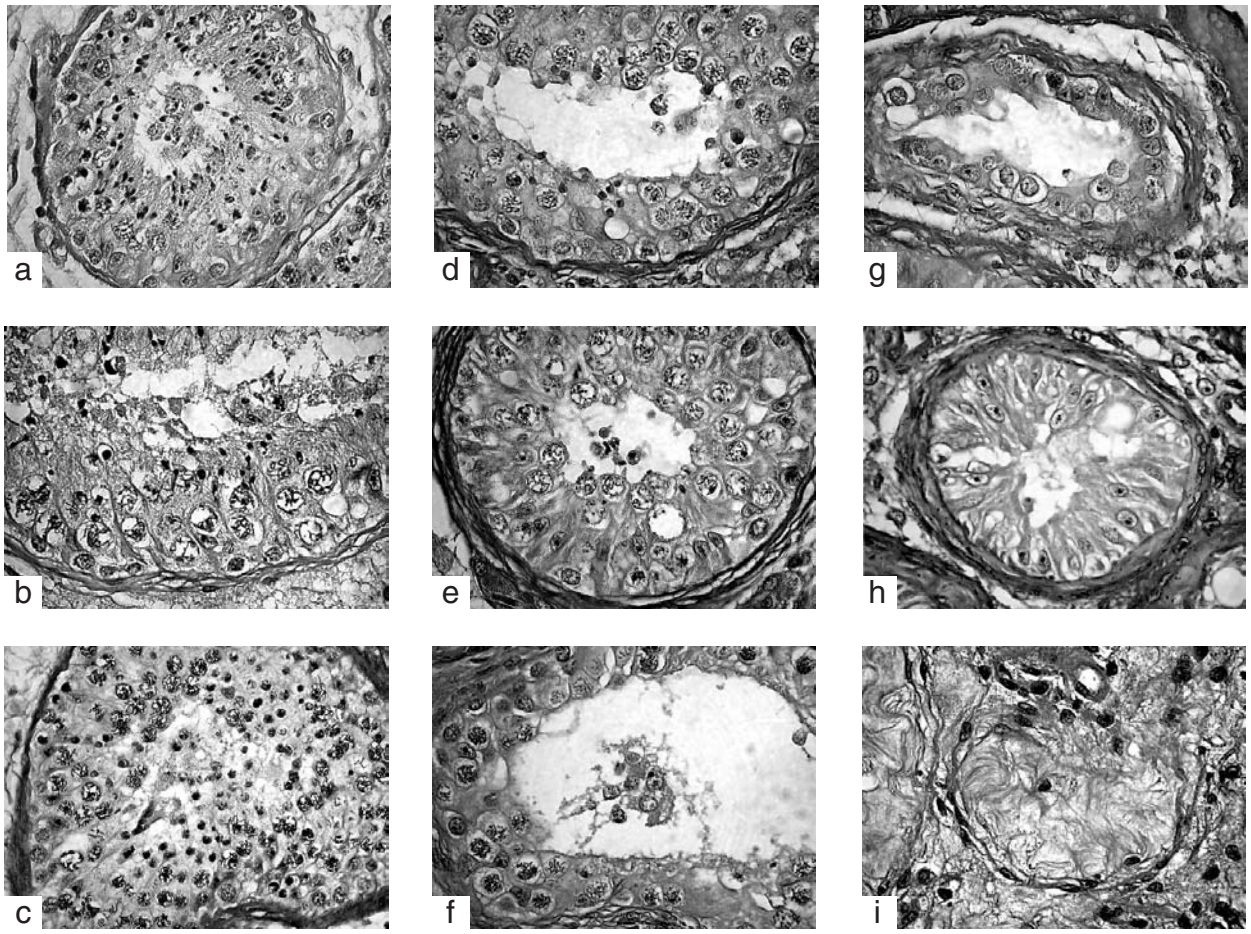


Fig. 1. a) Spermatogenesi quasi normale. b) Spermatogenesi lievemente ridotta: presenti pochi spermatidi maturi, assente la spermiazione. c) Spermatogenesi ridotta: assenti gli spermatidi maturi. d) Spermatogenesi notevolmente ridotta: pochi spermatidi immaturi. e) Arresto della spermatogenesi allo stadio degli spermatociti primari che sono ancora numerosi. f) Arresto della spermatogenesi allo stadio degli spermatociti primari, in numero estremamente ridotto. g) Arresto della spermatogenesi allo stadio degli spermatogoni. h) Sindrome a sole cellule di Sertoli. i) Sclerosi: assenti sia le cellule della linea seminale sia le cellule di Sertoli. *a) Modest reduced spermatogenesis. b) Distinct reduced spermatogenesis: few mature spermatids, no spermiation. c) Considerably reduced spermatogenesis: no mature spermatids: no spermiation. d) Severely reduced spermatogenesis: only few immature spermatids, reduced height of germinal epithelium. e) Arrest of spermatogenesis at the stage of primary spermatocytes: many spermatocytes border the lumen of the seminiferous tubule. f) Arrest of spermatogenesis at the stage of primary spermatocytes: a few spermatocytes are present. g) Arrest at the stage of spermatogonia. h) Sertoli cell-only syndrome: no germ cells, only Sertoli cells are present. i) End stage: no germ cells, no Sertoli cells: the seminiferous tubule is replaced by connective tissue ground substance*.

È comprensibile che, nella pratica, si incontrino numerose difficoltà nell'applicazione dei criteri ai quali si è fatto riferimento in precedenza [3 8 10].

Innanzitutto, com'è noto, vi è una notevole variabilità della spermatogenesi da tubulo a tubulo e non è sempre facile attribuire uno *score* alla singola *cross section*.

In secondo luogo è impossibile individuare, sulla biopsia, gli stadi del ciclo seminifero così come sono stati originariamente descritti da Clermont [16] (specialmente su piccoli frammenti ed in testicoli patologici).

Il principio della consequenzialità del danno, per cui il processo patologico danneggia gli spermatogoni e si riflette quindi sugli spermatidi e sugli spermatozoi, è ancora tutto da dimostrare [4 17]. Inoltre la definizione di *cross section* è tutt'altro che chiara e va aggiunto che numerosi investigatori [18 19] hanno preferito non limitarsi all'uso di *cross section*, ma hanno esteso la valutazione anche a sezioni longitu-

dinali dei tubuli seminiferi. È stato proposto, inoltre, di correlare il numero di cellule germinali a quello delle cellule di Sertoli, basandosi sull'assunto che il numero di queste ultime non si modifica drammaticamente nelle varie patologie responsabili dell'infertilità maschile [10].

Si ammette, inoltre, che vi sia una soglia nell'ambito della spermatogenesi che deve essere superata affinché si possa ottenere successo nell'applicazione di TESE-ICSI (*Testicular Sperm Extraction-Intracytoplasmic Sperm Injection*). Comunque, anche quando il numero di spermatozoi presenti nel frammento bioptico estratto dal testicolo è esiguo, è possibile ottenere gravidanze con tassi di successo comparabili con quelli ottenuti in soggetti con spermatogenesi normale. La biopsia testicolare quindi, lungi dall'essere una procedura inutile o superflua può contribuire ad evitare di asportare un'eccessiva quantità di parenchima testicolare al fine di ottenere una gravidanza.

Vanno fatte infine alcune importanti annotazioni. La presenza di un numero di spermatidi maturi, minore di quello degli spermatidi immaturi, soprattutto se le lesioni sono osservate nel compartimento prospiciente il lume (*adluminal compartment*) e se le lesioni hanno la distribuzione a mosaico, è in accordo con il riscontro di un processo ostruttivo [20]. Indagini di genetica, inoltre, hanno dimostrato che l'assenza congenita bilaterale dei dotti deferenti, osservata contestualmente ad un quadro istologico di tipo ostruttivo, si associa, nel 80% dei casi, con mutazioni e varianti *splice* del gene CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) [21]. Pertanto in pazienti in cui si programmi una ICSI si deve ricordare che una spermatogenesi notevolmente alterata può essere il risultato di un danno genetico e non riconoscere esclusivamente una causa ostruttiva. In questi casi è indispensabile preordinare test genetici e fornire un'adeguata consulenza, vista la possibilità dell'esistenza in tali individui di malattie ereditarie [22].

Lo studio dell'equilibrio fra proliferazione (che può essere indagata con anticorpi anti-PCNA) ed apoptosi (indagata utilizzando il metodo TUNEL) sembra indicare che almeno in alcuni maschi infertili un'accelerata apoptosi, piuttosto che un'alterata proliferazione degli spermatogoni, influisca sulla patogenesi della ipospermatogenesi idiopatica. In questi individui la valutazione dello stato di maturazione delle cellule di Sertoli con anticorpi anti-citocheratina 18 e anti-ormone mülleriano dimostra che le cellule di Sertoli sono immature e quindi incapaci di supportare il normale processo proliferativo degli spermatogoni. Nei soggetti con arresto maturativo, al contrario, le cellule di Sertoli assumono un fenotipo maturo, pertanto questo gruppo è caratterizzato da deficit intrinseco della linea seminale che interferisce con la profase meiotica. L'inadeguato funzionamento delle cellule di Sertoli ha un effetto inibitore sull'attività proliferativa degli spermatogoni e dà luogo ad una ipospermatogenesi con distribuzione focale nei tubuli; al contrario, nell'arresto maturativo sarebbe un'incapacità intrinseca della progressione maturativa e non dell'attività maturativa degli spermatogoni a produrre il danno [17].

La disomogeneità delle lesioni riscontrate può limitare l'attendibilità dei rilievi istologici senza inficiarne comunque l'utilità, qualora si sia in grado di tenere in debito conto tutte le variabili che incidono sul regolare svolgersi della spermatogenesi.

L'esame istologico dunque fornisce informazioni dettagliate che sono complementari all'esame del liquido seminale. È comprensibile che manifestazioni cliniche molto simili possano essere prodotte da quadri morfologici differenti e che il medesimo fenotipo possa essere la conseguenza di meccanismi differenti. Alcuni dei predetti quadri istologici sono compatibili con il buon esito del prelievo di gameti dal testicolo, che in altri casi non può essere conseguito.

Questo risultato negativo può essere la conseguenza della disomogenea distribuzione del danno a carico della spermatogenesi [14].

La TESE può essere tentata nel caso di arresti maturativi di lieve entità o in presenza di spermatogenesi normale o quasi normale, mentre sono quanto meno dubbi i risultati ottenibili in presenza di un arresto maturativo di grado elevato, di SCOS o di atrofia. Arresti maturativi di grado elevato hanno scarse prospettive di fornire buoni risultati mediante TESE in quanto il danno sembra omogeneamente distribuito nel testicolo, mentre situazioni di ipospermatogenesi sembrano fornire i migliori risultati [2]. Arresti maturativi di lieve entità o spermatogenesi lievemente ridotta o normale consentono di ottenere un adeguato numero di spermatozoi.

Infine in base alle più recenti indagini viene suggerito di far precedere agoaspirati con ago sottile (FNA) alle biopsie a scopo terapeutico in corso di TESE al fine di scegliere adeguatamente le sedi nelle quali eseguire queste ultime [23].

Conclusioni

Si è tentato di prendere in esame il complesso dei problemi che sono attualmente dibattuti circa l'utilizzazione della biopsia non solo ai fini meramente dia-

gnostici, ma anche allo scopo di fornire fondamentali indicazioni all'andrologo e al ginecologo nella scelta dell'approccio all'infertilità ritagliato di volta in volta sul singolo soggetto infertile. Sono state prese in considerazione le difficoltà conseguenti ad un eterogeneo approccio valutativo delle lesioni rilevate morfologicamente e sono state esaminate le possibili soluzioni al momento praticabili. L'esame bioptico può essere considerato il punto di partenza per successive indagini anche di tipo genetico che possono rendersi indispensabili in alcune situazioni allo scopo di evitare problemi alla prole.

Take home message

È possibile ottenere dalla biopsia testicolare informazioni utilizzabili nella pratica clinica solo se si instaura un adeguato flusso di informazioni fra gli addetti ai lavori.
La corretta esecuzione e soprattutto la corretta gestione del campione bioptico consentono di ottenere i migliori risultati. A tale successo contribuiscono in uguale misura l'urologo, l'andrologo, il patologo e il ginecologo.
L'impiego di un metodo standard di analisi del campione deve rappresentare l'obiettivo verso il quale tendere al fine di evitare che la soggettività della valutazione dei vari quadri istologici, con la conseguente confusione che può derivarne nella trasmissione della diagnosi al clinico (andrologo, ginecologo), crei incertezze nella gestione della coppia infertile. Inoltre la standardizzazione produce le condizioni necessarie al fine di definire un trattamento ritagliato su misura nel singolo caso.
La biopsia testicolare rappresenta tuttora una tappa importante nella valutazione del danno a carico della linea seminale.
Esiste la possibilità di fornire informazioni standardizzate circa l'entità del danno testicolare utilizzando i sistemi di *scoring*, nonostante la variabilità *inter/intraobserver* rilevata in alcuni recenti lavori.
I vari quadri istologici osservati consentono, infatti, di fornire indicazioni riguardo alla sede del danno e soprattutto di distinguere lesioni conseguenti a cause ostruttive da quelle invece di stretta pertinenza testicolare.
È comprensibile che l'individuazione di importanti pattern genetici [2] possa modificare in futuro l'applicazione della biopsia testicolare e favorire l'evoluzione interpretativa dei quadri morfologici osservati.

Bibliografia

1 World Health Organization. *WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction.* 4th ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press 1999.

2 McLachlan RI. *New developments in the evaluation and management of male infertility*. Int Congr Ser 2004;1266:10-20.

3 Johnsen SG. *Testicular biopsy count. A method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males.* Hormones 1970;1:2-25.

4 Holstein AF, Schulze W, Davidoff M. *Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment*. Reprod Biol Endocrinol 2003;1:107-22.

5 Cooperberg M, Chi T, Jad A, Cha I, Turek PJ. *Variability in testis biopsy interpretation: implications for male infertility care in the era of intracytoplasmic sperm injection*. Fertil Steril 2005;84:672-7.

6 Jacobsen M, Jacobsen GK. *The influence of various fixatives on the immunoistochemical demonstration of a number of plasma proteins and oncofetal proteins in paraffin embedded material*. Acta Path Microbiol Immunol Scand 1984;92:461-8.

7 Burger HG, de Kretser DM, Hudson B. *Spermatogenesis and its endocrine control*. In: Hafez ESE, ed. *Human Semen and Fertility Regulation in Man*. St. Louis: Mosby 1976, p. 3-16.

8 Yoshida A, Miura K, Shirai M. *Evaluation of seminiferous tubule score obtained through testicular biopsy examinations of nonobstructive azoospermic men*. Fertil Steril 1997;68:514-8.

9 Levin HS. *Testicular biopsy in the study of male infertility: its current usefulness, histologic techniques, and prospects for the future*. Hum Pathol 1979;10:569-84.

10 de Kretser DM, Holstein AF. *Testicular biopsy and abnormal germ cells*. In: Hafez ESE, ed. *Human Semen and Fertility Regulation in Man*. St. Louis: Mosby 1976, p. 332-43.

11 Fahmy IM. *Appropriate scoring of testicular biopsies*. Fertil Steril 1998;69:977.

12 Ricco R, Bufo P. *Studio morfologico-morfometrico su 101 casi di sterilità maschile*. Pathologica 1984;76:35-46.

13 Turek PJ, Ljung BM. *Systematic fine needle aspitarion of the testis: correlation to biopsy and results of organ mapping for mature sperm in azoospermic men*. Urology 1997;49:734-48.

14 Amer M, El Haggar S, Moustafa T, El-Naser TA, Zohdy W. *Testicular sperm extraction: impact of testicular histology on outcome, number of biopsies to be performed and optimal time for repetition.* Hum Reprod 1999;14:3030-4.

15 Nistal M, Riesta ML, Paniagua R. *Correlation between testicular biopsies (prepubertal and postpubertal) and spermiogram in cryptorchid men.* Hum Pathol 2000;31:1022-30.

16 Clermont Y. *The cycle of the seminiferous epithelium in man*. Am J Anat 1963;112:35-51.

17 Maymon BB, Yogev L, Yavetz H, Lifschitz-Mercer B, Schreiber L, Kleiman SE, et al. *Spermatogonia proliferation pat-*

terns in men with azoospermia of different etiologies. Fertil Steril 2003;20:1175-80.

[18] Rowley MJ, Heller CG. *The testicular byopsy: surgical procedure fixation and staining techniques*. Fertil Steril 1966;17:177-86.

[19] Skakkebaek NE, Heller CG. *Quantification of human seminiferous epithelium*. J Reprod Fertil 1973;32:379-89.

[20] Nistal, M, Gonzalez-Peramato P, Paniagua R. *Diagnostic value of differential quantification of spermatids in obstructive azoospermia*. J Andrology 2003;24:721-6.

[21] Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, et al. *Mutation in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens*. N Eng J Med 1995;332:1475-80.

[22] Meng MV, Black LD, Cha I, Ljung BM, Rejo Pera RA, Turek PJ. *Impaired spermatogenesis in men with congenital absence of the vas deferens.* Hum Repr 2001;16:529-33.

[23] Meng MV, Cha I, Ljung BM, Turel PJ. *Relationship between classic histological pattern and sperm findings on fine needle aspiration map in infertile men*. Hum Reprod 2000;15:1973-7.

GIMSeR 2006;13:117-118

La probabilità

The probability

E. RICCI, S. CIPRIANI*

I Clinica Ostetrico-Ginecologica, Università di Milano; * Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

Quando si effettuano delle osservazioni su campioni di popolazione, il caso interviene in due modi distinti: quando si estraggono casualmente le osservazioni (i soggetti) dalla popolazione oggetto di studio; quando si verificano variazioni casuali nelle reazioni degli individui selezionati nel campione. Se poi, oltre ad essere osservatori, siamo anche sperimentatori, attribuiremo casualmente l'uno o l'altro dei trattamenti in studio a ciascun soggetto del campione. Anche se i suoi effetti sono complessi, e mai prevedibili con certezza nel singolo esperimento, tuttavia il caso si comporta secondo certe leggi piuttosto semplici, che permettono di valutare la *probabilità* dei fenomeni osservati. Il concetto di probabilità è uno dei più utilizzati nel linguaggio comune e tuttavia anche uno dei più sfuggenti quando si tratta di darne una definizione.

Il concetto di probabilità classico si fonda su una *probabilità a priori* ed è stato formulato da Laplace e Bernoulli. La probabilità di un evento casuale è il rapporto tra il numero di casi favorevoli ed il numero di casi possibili, purché tutti equiprobabili. Per il calcolo di questo tipo di probabilità non ho bisogno di dati sperimentali: conosco e calcolo la probabilità esatta di un evento senza la necessità di raccogliere informazioni sul fenomeno. È il caso del gioco d'azzardo: lanciando un dado non truccato, so che il sei (evento favorevole) avrà la probabilità di uscire una volta su sei (il numero di casi possibili). In questi casi, la probabilità si calcola a priori, matematicamente, e sui grandi numeri la probabilità si avvicinerà sempre più a quella attesa, che ogni numero – quindi anche il sei – esca un sesto delle volte. Il limite di questo tipo di definizione è che bisogna conoscere a priori la probabilità di ogni evento: per sapere che probabilità ho di un esito a me favorevole, devo conoscere la probabilità di ogni esito possibile.

Ma fare ricerca significa giocare con un dado truccato, non sappiamo in che modo. Gli eventi non sono più equiprobabili. Si tratta quindi di lanciare il dado, ovvero di ripetere l'esperimento casuale nelle medesime condizioni, fino a quando non avremo capito con quale frequenza si presentano le diverse facce. Infatti, la probabilità di un evento casuale è il limite a cui essa tende al crescere del numero delle osservazioni, in una serie di esperienze ripetute nelle stesse condizioni (definizione di Von Mises). La stima della probabilità di un evento sperimentale è associata alla frequenza relativa con cui esso si presenta. Si parla dunque di *definizione frequentista* di probabilità: la probabilità di un evento è la frequenza relativa con cui l'evento si verifica in una lunga serie di prove, ripetute sotto condizioni simili. L'approccio frequentista è quello maggiormente utilizzato nelle analisi che vediamo pubblicate sulle riviste mediche. Questa probabilità è anche chiamata *probabilità statistica*.

La terza definizione di probabilità è quella *soggettivista* – detta anche *bayesiana* –: la probabilità di un evento è attribuita in base all'esperienza personale e alle informazioni disponibili. Si applica ad esperimenti casuali che non sono ripetibili sotto le stesse condizioni, e in cui gli eventi non si possono ritenere equiprobabili.

Un esempio può chiarire la differenza esistente fra i tre approcci. Se un medico prescrive un trattamento al paziente, questi può migliorare, restare stabilmente nel suo stato iniziale o peggiorare. Con che probabilità?

Secondo l'approccio classico, ognuno dei tre casi avrebbe una probabilità di verificarsi pari ad 1/3.

Secondo l'approccio frequentista, il medico dovrebbe calcolare la frequenza di peggioramenti, assenza di variazione e miglioramenti di tutti i pazienti nella stessa condizione clinica, trattati in precedenza con la stessa terapia, e calcolare la frequenza – associata alla probabilità – dei tre esiti.

Secondo l'approccio soggettivistico, il medico valuterà il paziente e la sua anamnesi, le sue condizioni generali, l'età, le reazioni al trattamento di altri pazienti simili, e valuterà soggettivamente la probabilità dell'esito desiderato.

Da un punto di vista statistico, la probabilità viene definita come la "frequenza relativa di un evento, i cui valori sono compresi nell'intervallo tra 0 e 1, dove 0 indica un evento impossibile e 1 un evento certo".

$$P(X) = \frac{\text{numero di volte in cui si verifica X}}{\text{numero delle volte che X può verificarsi}}$$

Se stiamo valutando la probabilità, in un campione estratto da una popolazione, di presentare una patologia, potremo definire A i soggetti con la patologia – il verificarsi di X – e B i soggetti senza la patologia – il non verificarsi di X. La somma di A e B rappresenterà il totale del campione, cioè il numero di volte in cui X può verificarsi. Avremo allora che:

probabilità di avere la patologia

$$P(A) = \frac{A}{A + B}$$

probabilità di non avere la patologia

$$P(B) = \frac{B}{A + B}$$

Da queste semplici formule possiamo dedurre che la somma delle probabilità di tutti gli eventi è 1. Da qui, che la probabilità che un evento non si verifichi è pari a 1 meno la probabilità che esso si verifichi: P(A) = 1-P(B).

Sul concetto di probabilità frequentista si fonda una branca della statistica che è detta *inferenziale*, cui fanno ricorso scienze sia naturali che sociali. La statistica inferenziale, facendo ricorso agli strumenti della teoria della probabilità, si pone come obbiettivo di fare affermazioni valide sulla popolazione, a partire dall'informazione fornita dal campione.

GIMSeR 2006;13:119-123

Futuri eventi congressuali di interesse andrologico

Future Congresses of Sexual and Reproductive Medicine interest

A CURA DI G. MAIO

Congressi 2006

Luglio

D	L	M	M	G	V	S
						01
02	03	04	05	06	07	08
09	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

♂ 6 Luglio – Ancona
SIA – Sez. Marche, Emilia Romagna e Repubblica di san Marino
Fertilità e Sessualità I grandi temi dell'Andrologia
E-mail: g.muzzonigro@univpm.it, max_polito@virgilio.it

7-8 Luglio – Trieste
Corso Monotematico SIUD
Disfunzioni del pavimento pelvico in età geriatria
Tel.: +39 040 368343
Fax: +39 040 368808
E-mail: urologia@theoffice.it
Website: www.theoffice.it/siud2006

♂♀ 8-9 Luglio – Singapore
12th International Annual Symposium On
Male and Female Sexual Dysfunction
Tel.: (65) 6772 4261
Fax: (65) 6779 4753
E-mail: obgvn@nus.edu.sg

♂♀ 11 Luglio – Rotterdam, The Nederlands
International Society for Sexuality and Cancer (ISSC)
Erasmus MC University Medical College:
Oncosexology: a new discipline?
Tel.: +31 1044 01200
Fax: +31 1043 66975
E-mail: e.vandemberg@erasmusmc.nl
Website: www.nai.nl

♂♀ 12-15 Luglio – Amsterdam, The Netherlands
International Academy of Sex Research (IASR)
32nd Annual Meeting
Tel.: +31 343 44 17 61
Fax: +31 343 44 20 43
E-mail. losulliv@aecom.yu.edu
Website: www.iasr.org

♂♀ 22 Luglio Port Ordaz – Venezuela
Latin American Society for Sexual Medicine (SLAMS)
Continous Educational Symposium in Sexual Medicine
E-mail: info@SLAMSnet.or
Website: www.slamsnet.org/en/cme/2006/venezuela

29 Luglio-1 Agosto – Omaha, Nebraska, USA
Society for the Study of Reproduction
39th Annual Meeting
Tel.: +1-608-256-2777
Fax: +1-608- 256-4610
E-mail: skroy@unmc.edu ssr@ssr.org
Website: www.ssr.org

Legenda simboli

♂ Andrologia generale ♂♀ Medicina Sessuale Urologia Medicina della Riproduzione

Endocrinologia Male Aging

Settembre

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

Ottobre

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

♂♀ 17-21 Settembre – Cairo, Egypt
International Society for Sexual medicine (ISSM)
12th World Congress
Tel.: +31 343 44 17 61
Fax: +31 343 44 20 43
Website: www.issm2006.info

17-22 Settembre – Madrid, Spagna
10th International Symposium on Spermatology
Tel.: 34 91 310 43 76
Fax: 34 91 319 57 46
E-mail: secretariat@spermadrid2006.org
Website: www.spermadrid2006.org

♂♀ 21 Settembre – Londra
The 2nd European Female Sexual Dysfunction Conference
E-mail: sally.Hackett@virgin.net
Website: www.bssm.org.uk/dates/default.asp

♂ 26-29 Settembre – Milano
Società Italiana di Andrologia (SIA)
XXIII Congresso Nazionale
a cura della Sezione Regionale S.I.A., Lombardia-Piemonte-Val d'Aosta
Website: www.andrologiaitaliana.it

♂♀ 30 Settembre-4 Ottobre – Jeju, Korea
Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM)
11th Biennial Meeting
Tel.: +82 2 56 95 802
Fax: +82 2 56 95 803
E-mail: appsir2007@meci.co.kr

♂ 19-23 Ottobre – Shanghai, China
Second Asia-Pacific Forum on Andrology (2nd APFA)
Tel.: +86-21-5492 2824
Fax: +86-21-5492 2825
E-mail: apfa@sibs.ac.cn
Website: www.asiaandro.com/2APFA

21-25 Ottobre – New Orleans, Louisiana
American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
62nd Annual Meeting
Website: www.asrm.org

♂ 26-30 Ottobre – Shangai Cina
Second Asia-Pacific Forum on Andrology (APFA)
E-mail: clan@cashg.ac.cn
Website: www.conference.ac.cn/apfa/html/invitation.htm

27-29 Ottobre – Verona, Italy
Italian Association of Clinical Endocrinologistis
American Association of Clinical Endocrinologistis
6th AME National Meeting
3rd Joint Meeting with AACE: Update in Clinical Endocrinology
Tel.: +39 0432 21391
Fax: +39 0432 506687
E-mail: ame@nordestcongressi.it
Website: www.associazionemediciendocrinologi.it
www.aace.com

Novembre

D	L	M	M	G	V	S
			01	02	03	04
05	06	07	08	09	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

♂ 1-3 Novembre – Marrakech, Marocco
Association Mediterraneenne d'Andrologie (AMA)
5th Annual Meeting
Tel. & Fax: +20 3 359 5043/44
E-mail: drashraf@aast.edu
Website: ama-andrologie.org

♂♀ 2-5 Novembre – Las Vegas, USA
American Sexual Medicine Society Annul Meeting
E-mail: sueo@wjweiser.com
Website: www.smsna.org

♂♀ 10-11 Novembre – Milano
Società Italiana di Chirurgia Genitale Maschile
8° Congresso nazionale
Tel.: 06 4997 5601
E-mail: sicgem@libero.it

12-16 Novembre – Cape Town, Sud Africa
Societe Internationale d'Urologie (SIU)
28th Congress
E-mail: central.office@siu-urology.org
Website: www.siu-urology.org

15-18 November – Ottawa, Canada
Canadian Fertility and Andrology Society
2006 Annul Meeting
E-mail: agneta.hollander@cfas.ca
Website: www.cfas.ca

17-19 Novembre – Istanbul, Turkey
Hypospadias and Intersex Disorders
First World Congress
Tel.: +90 212 291 19 06
Fax: +90 212 219 05 88
E-mail: cnidus@cnidus.com
Website: www.ishid.org / www.hypospadias-intersex.org

♂ 24-25 Novembre – Cosenza
Meeting Nazionale di Andrologia e Medicina della Riproduzione
Website: www.andrologiaitaliana.it

Dicembre

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

♂♀ 3-6 Dicembre – Vienna, Austria
European Society for Sexual Medicine (ESSM)
9th Congress
Tel.: +49 40 670 882 0
Fax: +49 40 670 32 83
E-mail: essm@cpo-hanser.de
Website: www.essm.org

4-7 Dicembre – Clermont-Ferrand, Francia
4th International Workshop on Epididymis
E-mail: joel.drevet@univ-bpclermont.fr

♂ 7-10 Dicembre – Toulouse, Francia
European Association of Andrology
4th European Congress of Andrology
E-mail: androlog@cict.fr
Website: www.eaacongress2006.cict.fr

Congressi 2007

Gennaio

D	L	M	M	G	V	S
	01	02	03	04	05	06
07	08	09	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

24-27 gennaio – Bali, Indonesia
4th Congress of the Asia Pacific Society for the Study on Aging Male (APSSAM)
E-mail: apssam2007@urologi.or.id
Website: http://apssam2007.urologi.or.id

Febbraio

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28			

♂♀ 6-9 Febbraio – Dubai
Pan Arab Society for Sexual Medicine
3rd Biannual Conference
Tel.: 202 303 3238
Fax: 202 380 3072
E-mail: tanis@e-tiba.com

8-10 Febbraio – Montreal, Canada
ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male)
2nd North American Congress
Fax: +41 22 7322 850
E-mail: aging@kenes.com
Website: www.kenes.com/aging/cssam2

♂♀ 22-25 Febbraio – Orlando, Florida USA
ISSWSH Annual Meeting (International Society for the Study of Women's Sexual Health)
Tel.: +1 847 5177 225
Fax: +1 847 5177 229
E-mail: info@isswsh.org
Website: www.isswsh.org/

Marzo

D	L	M	M	G	V	S
				01	02	03
04	05	06	07	08	09	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

21-24 Marzo – Berlino, Germania
European Association of Urology
22nd Annual Congress
E-mail: EAU@uroweb.org
Website: www.uroweb.org

Aprile

D	L	M	M	G	V	S
01	02	03	04	05	06	07
08	09	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

♂♀ April 15-19 – Sydney, Australia
World Association for Sexual Health (WAS)
18th Congress
Tel.: +61 2 93 68 12 00
Fax: +61 2 93 68 15 00
E-mail: was@iceaustralia.com
Website: www.sexo-sydney-2007.com

♂ 18-24 Aprile – New Orleans, Louisiana
32th Congress of American Society of Andrology (ASA)
E-mail: info@andrologysociety.com
Website: www.andrologysociety.com/meetings

29 Aprile-3 Maggio – Durban, Sud Africa
International Federation of Fertilità Societies (IFFS)
19th World Congress
Tel.: +27 31 3321 451
E-mail: pda@iafrica.com
Website: www.iffs2007.org.za/

Maggio

D	L	M	M	G	V	S
		01	02	03	04	05
06	07	08	09	10	11	12
13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26
27	28	29	30	31		

19-24 May, Anaheim, USA
102nd Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)
1120 North Charles Street
Baltimore, Maryland 21201-5559, USA
Website: www.auanet.org

Giugno

D	L	M	M	G	V	S
					01	02
03	04	05	06	07	08	09
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

20-23 Giugno – Verona
Società Italiana di Endocrinologia
32° Congresso Nazionale
Website: www.societaitalianadiendocrinologia.it

21- 24 Giugno – Dallas, USA
AUA Annual Review Corse
E-mail: registration@auanet.org
Website: www.auanet.org

GIMSeR 2006;13:124-126

Risposte ai precedenti questionari, vol. 13, n. 1, marzo 2006

MENOPAUSA E FISIOPATOLOGIA DELLA FUNZIONE SESSUALE NELLA DONNA

A. Graziottin, N. Giovannini

Domanda 1: Gli ormoni sessuali più rappresentati nella donna – livello plasmatico – sono:

a. Gli estrogeni
b. Gli androgeni
c. I progestinici
d. Dipende dalla donna

Domanda 2: Dopo la menopausa, l'ovaio continua a produrre soprattutto:

a. Estrogeni
b. Progesterone
c. Testosterone
d. Deidroepiandrosterone

Domanda 3: Gli ormoni più potenti nell'attivare il desiderio nella donna sono:

a. Gli estrogeni
b. I progestinici
c. Gli ormoni tiroidei
d. Gli androgeni

Domanda 4: I disturbi sessuali femminili più frequenti in assoluto dopo la menopausa sono:

a. I disturbi dell'orgasmo
b. I disturbi del desiderio
c. I disturbi dell'eccitazione
d. I disturbi caratterizzati da dolore (dispareunia, vaginismo, dolori sessuali non coitali)

Domanda 5: Le terapie ormonali sostitutive estrogeniche locali vaginali dopo la menopausa possono migliorare soprattutto:

a. Il desiderio
b. Il dolore ai rapporti
c. L'orgasmo
d. La secchezza vaginale

LUTS/IPB E DISFUNZIONI SESSUALI MASCHILI: I DATI BASATI SULL'EVIDENZA

A. Casarico, E.S. Pescatori*

Domanda 1: Nello studio italiano del 2000, in collaborazione tra Medici di Medicina Generale ed Andrologi, venne riscontrata DE nel 48,3% dei soggetti:

a. Tra 60 e 70 anni
b. Oltre i 70 anni
c. Tra 50 e 59 anni

Domanda 2: Gli strumenti di autovalutazione della funzione sessuale devono consentire una misurazione attendibile ed obiettiva di:

a. Libido, funzione erettile, funzione eiaculatoria, soddisfazione sessuale
b. Funzione erettile, soddisfazione sessuale
c. Libido, funzione erettile, soddisfazione sessuale

Domanda 3: Lo studio MSAM-7 ha dimostrato che:

a. L'attività sessuale è conservata anche nelle classi d'età più avanzate, i LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età, la DEi si verifica parallelamente ed in proporzione similare alla DE
b. L'attività sessuale è ridotta nelle classi d'età più avanzate, i LUTS/IPB sono un importante fattore di rischio per le DS in maniera indipendente da comorbidità ed età, la DEi si verifica parallelamente ed in proporzione similare alla DE
c. L'attività sessuale è conservata anche nelle classi d'età più avanzate, i LUTS/IPB sono fattore di rischio per le DS per le correlazioni con comorbidità ed età, la DEi si verifica parallelamente ed in proporzione similare alla DE

Domanda 4: La correlazione tra gravità dei LUTS e gravità delle Disfunzioni Sessuali:

a. È il risultato di una maggior prevalenza delle DS con l'età
b. È puramente casuale
c. Suggerisce una relazione causa-effetto

Domanda 5: L'effetto placebo:

a. È maggiore in presenza di sintomi lievi
b. È direttamente correlato all'entità dei sintomi
c. Diminuisce lentamente nel tempo, è indipendente dall'età ed è direttamente correlato all'entità dei sintomi

Domanda 6: I bloccanti superselettivi del sottotipo recettoriale a1a (tamsulosina) possono causare una marcata riduzione del volume dell'eiaculato per:

a. Ridotta contrazione delle vescicole seminali
b. Eiaculazione retrograda e/o ridotta contrazione delle vescicole seminali e ridotta progressione del liquido seminale
c. Eiaculazione retrograda

Domanda 7: Gli alfa-litici possono avere un effetto positivo sulla funzione sessuale complessiva. Ciò potrebbe essere determinato da:

a. Miglioramento della QoL
b. a + c
c. Effetto farmacologico diretto mediato dal blocco dei recettori adrenergici a1a livello delle arterie peniene o del tessuto cavernoso

Domanda 8: Nei lavori più importanti con finasteride l'incidenza di DE o diminuzione della libido è:

a. Molto superiore al placebo, al di sopra del 30%
b. Lievemente maggiore rispetto al placebo, al di sotto del 10%
c. Inferiore rispetto al placebo, al di sotto del 2%

Domanda 9: Nei bracci finasteride (sola o in associazione alla doxazosina) dello studio MTOPS la DE si verificò:

a. Nel 4,5-5,1%
b. Nel 10,2-15,5%
c. Nel 1,6-3,5%

Domanda 10: Quali di queste asserzioni è corretta?

a. Nel paziente con LUTS/IPB è doveroso valutare anche tutti gli aspetti della funzione sessuale
b. Nel paziente con DS è doveroso valutare anche tutti gli aspetti della funzione minzionale
c. a + b

Impiego off label dei farmaci

G. Cavallotti

Domanda 1: Cos'è l'impiego off label?

a. L'impiego di un farmaco non ancora disponibile in Italia ma già autorizzato in altri Paesi
b. L'impiego di un farmaco ancora in fase di sperimentazione
c. L'impiego di un farmaco già autorizzati dal Ministero dalla Salute, ma usato in maniera non conforme a quanto previsto dalla scheda tecnica

Domanda 2: È necessario ottenere il consenso informato del paziente quando si prescrive un farmaco off label?

a. Sì
b. Sì ed è preferibile che il paziente fornisca il proprio consenso informato scritto
c. Non è necessario

Domanda 3: È possibile che la prescrizione off label sia a carico del SSN?

a. In nessun caso
b. Nel caso di farmaci, somministrati per uso compassionevole, inseriti in un apposito elenco, predisposto e periodicamente aggiornato dall'AIFA
b. In caso non sia disponibile altra cura per il paziente

Domanda 4: Il codice deontologico contempla l'impiego di farmaci off label?

a. No, in nessun caso
b. Sì ma non definisce le responsabilità del medico
c. Sì e definisce le responsabilità del medico

L'anatomia ecografica scrotale nella pratica clinica

L.M. Sarteschi, P.F. Palego, P. Turchi, F. Menchini Fabris, G.F. Menchini Fabris

Domanda 1: Le sonde più adatte per lo studio della borsa scrotale sono:

a. Convex, con frequenza di almeno 7.5 MHz
b. Lineari, di qualunque dimensione, con frequenza di almeno 7.5 MHz
c. Lineari, con superficie di scansione di almeno 5 cm e frequenza superiore ai 7.5 MHz

Domanda 2: L'ecostruttura del testicolo adulto è caratterizzata da:

a. Echi fini, addensati, di brillantezza media e trama molto omogenea
b. Echi grossolani, addensati, di brillantezza media e trama non costantemente omogenea
c. Echi fini, addensati, di brillantezza bassa e trama molto omogenea

Domanda 3: Il testicolo prepubere è strutturalmente:

a. Ipoecogeno
b. Di ecogenicità media
c. Iperecogeno

Domanda 4: Il volume testicolare normale, valutato con ecografia risulta essere:

a. 12 ± 4 ml
b. 17 ± 5 ml
c. 21 ± 6 ml

Domanda 5: L'epididimo:

a. È evidenziabile solo a livello del caput quando c'è abbastanza liquido nel recesso funicolare
b. Non è esplorabile in maniera adeguata con l'ecografia
c. È esaminabile in tutte le sue porzioni

Il test di ipotesi

E. Ricci, L. Chatenoud, F. Parazzini

Domanda 1: L'ipotesi nulla viene sempre testata contro un'ipotesi alternativa.

a. Vero
b. Falso

Domanda 2: L'ipotesi alternativa stabilisce che non c'è differenza o effetto.

a. Vero
b. Falso

Domanda 3: L'errore di I tipo si verifica quando:

a. Rifiutiamo un'ipotesi nulla falsa
b. Rifiutiamo un'ipotesi nulla vera

Domanda 4: L'errore di II tipo si verifica quando:

a. Rifiutiamo un'ipotesi nulla falsa
b. Non rifiutiamo un'ipotesi nulla falsa

Domanda 5: La potenza statistica è la probabilità di:

a. Commettere un errore di I tipo
b. Rifiutare l'ipotesi nulla quando è vera
a. Rifiutare l'ipotesi nulla quando è falsa

Domanda 6: Il livello di protezione del test è la probabilità di:

a. Commettere un errore di I tipo
b. Rifiutare correttamente l'ipotesi nulla
c. Non rifiutare correttamente l'ipotesi nulla

Domanda 7: Vado dal medico. Potrei avere o non avere una malattia, e lui potrebbe riconoscerla o non riconoscerla. Si prospettano quattro possibili scenari: sistemiamoli nello schema generale del test.

a. Il mio dottore stabilisce che non sono malato, e infatti non c'è niente che non va
b. Il mio medico non ha rilevato una malattia reale!
c. Il mio dottore conferma che sono davvero malato
d. Mi spavento per nulla