

# 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](http://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)

Giorgio Franco (Roma)

Ignacio Moncada Ibarren (Madrid)

Furio Pirozzi Farina (Sassari)

Andrea Salonia (Milano)

**Collaborazione Editoriale / Editorial Assistant**

Paolo Rossi (Pisa)

**Consulenza Statistica / Statistical Advisor**

Elena Ricci (Milano)

**Copyright**

SIAS S.r.l. • via Luigi Bellotti Bon 10 • 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  
sfabbri@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.pacinimedica.it



# 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 [icastelli@pacinieditore.it](mailto:icastelli@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 permettano 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 fogli 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 disegni 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 3 1/2", 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 ita-

liana 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 educativo 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](mailto: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](mailto:abbonamenti@pacinieditore.it) • <http://www.pacinieditore.it>**

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. – Giugno 2007

# Information 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. +39050 3130224 - Fax +39050 3130300) E-mail: [lcastelli@pacineditore.it](mailto:lcastelli@pacineditore.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 1/2 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, p. 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 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 typewrit-

ten 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](mailto: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 Riproducttiva**  
**Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca, 56121 Ospedaletto (PI), Italy.**

#### Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproducttiva 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 Riproducttiva**  
**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 2007

# Indice

## Editoriale

### *Editorial*

*Fast reading o slow reading?*

P. Turchi, E.S. Pescatori

63

## Articoli originali

### *Original articles*

Cadaveric Dissection of Cavernous Nerves: its Usefulness for Retropubic Radical Prostatectomy

*Dissezione dei nervi cavernosi da cadavere: utilità per la prostatectomia radicale retropubica*

J.I. Monzó, R. Cabello, I. Moncada, F. Herranz, C. Hernandez, O.N. Mazza

65

Screening di mutazioni del gene della fibrosi cistica in pazienti con infertilità da alterata spermatogenesi

*Screening of Cystic Fibrosis Gene Mutations in Patients with Infertility due to Altered Spermatogenesis*

G. Peluso, G. Morrone

70

## Articoli di aggiornamento

### *Update articles*

Disfunzioni sessuali femminili: il possibile impatto della chirurgia ginecologica ed urologica

*Female Sexual Dysfunction: Potential Role of Gynaecological and Urological Surgery*

A. Salonia, G.V. Fantini, A. Briganti, E. Longhi, R. Colombo, P. Rigatti, F. Montorsi

76

Biobanca del seme nel paziente oncologico

*Sperm Banking for Oncological Patients*

A. Paffoni, L. Restelli, G. Ragni

86

## Caso clinico

### *Case report*

Infarto testicolare segmentario

*Segmental Testicular Infarction*

T. Zenico, C. Vivacqua, P. Lilli, R. Gunelli, M. Fiori, L. Valmorri, E. Bercovich, C. Salaris, U. Salomone

95

## Appunti di statistica

### *Statistic Notes*

L'analisi della sopravvivenza. Seconda parte

*Survival Analysis (II)*

S. Cipriani, E. Ricci

98

## Calendario Congressi

### *Congress Calendar*

103

## Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari

107

## Fast reading o slow reading?

Molti anni fa William Osler, il grande clinico della Johns Hopkins University, sosteneva che praticare la Medicina senza leggere le riviste era come andare per mare senza una mappa. Negli anni le cose sono cambiate e oggi le riviste si leggono molto meno e soprattutto si leggono in modo diverso. Per lo più si citano, magari, ma si leggono molto raramente. In un editoriale pubblicato sul *Canadian Medical Association Journal* a firma D.A. Redelmeier, si arriva a mettere in dubbio addirittura che i medici leggano riviste scientifiche.

Internet ha cambiato i metodi di aggiornamento, ogni giorno vengono effettuate circa tre milioni di ricerche utilizzando PubMed. Ma quello che viene letto non è la

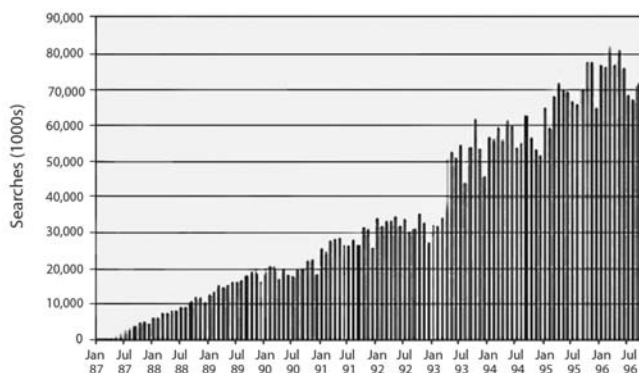


Fig. 1. La crescita dell'uso di PubMed dal 1997 al luglio 2006. *Increase in use of PubMed from 1997 to July 2006.*

rivista: nel migliore dei casi è l'articolo, più spesso il solo abstract, e non raramente ci si ferma al titolo per capire cosa succede in un determinato campo.

Le conseguenze in termini di crescita culturale sono evidenti. In questa sorta di abitudine al *fast reading*, ormai consolidata anche in Italia, le riviste rischiano di diventare strumento più utile per gli autori – per la propria visibilità – che per i lettori. In generale, il 50% dei medici non legge riviste scientifiche. L'altra metà sa che esistono, ma non ha tempo per usarle. Di questi, anche se un medico su due trova il tempo per leggere qualcosa, oltre la metà non conosce abbastanza l'inglese.

L'inglese e il tempo: ecco i due ostacoli da superare.

L'insieme delle energie che ruotano intorno al GIMSeR – Autori, Revisori, Board Editoriale, Editore e Direttori Scientifici – ha l'ambizione di offrire una risposta

agli Andrologi che siano motivati all'aggiornamento culturale. Per quanto riguarda la lingua, se è vero che le riviste di qualità sono soprattutto in lingua anglosassone, è anche vero, a due anni dalla trasformazione del *Giornale Italiano di Andrologia* in *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, che il livello qualitativo dei contenuti dell'organo ufficiale della Società Italiana di Andrologia è aumentato. Il miglioramento è probabilmente il frutto combinato di un aumento complessivo delle capacità degli Autori, di una accurata selezione dei lavori pervenuti in redazione, e di un rigoroso iter di *peer review* e di *editing*. Con il GIMSeR abbiamo scelto di mantenere la lingua italiana, a fronte di un rallentamento dei processi di indicizzazione, con l'obiettivo di garantirne una migliore fruizione da parte degli Andrologi Italiani.

Per il secondo punto, il tempo, vorremmo proporre di leggere magari meno, ma meglio: una sorta di *slow reading*. Il rischio ormai anche per l'Andrologo italiano, come d'altronde per i medici di qualsiasi branca, è di vivere di "estratti" di Medicina. Si vengono così a creare pseudo-verità scientifiche come sintesi di proposte di varia provenienza e di alterna qualità. Talvolta di questo puzzle di estratti fanno parte infatti, insieme ad articoli provenienti da riviste autorevoli, anche relazioni tratte da atti di convegni minori, spesso sponsorizzati, che non passano attraverso il vaglio della revisione critica. Questo tipo di aggiornamento non aiuta a perseguire l'eccellenza nella propria professione.

Il nostro invito allo *slow reading* è pertanto da intendere come lettura di riviste qualificate, come riteniamo sia il GIMSeR nell'ambito dell'Andrologia, inquadrando i singoli articoli di ogni numero nella prospettiva che meritano. In tal direzione vanno considerati i nostri Editoriali.

Da ultimo desideriamo ribadire che riteniamo che la qualità del GIMSeR potrebbe solo trarre profitto dal *feedback* dei lettori, cioè dalla vostra voce. Vi invitiamo pertanto a commentare e comunicarci impressioni, esperienze e convinzioni personali sugli argomenti trattati dal GIMSeR che più vi hanno stimolato scrivendo alla Direzione, allo scopo di innescare un dibattito clinico/scientifico aperto a tutti. Ciò aiuterà innanzitutto noi nel nostro lavoro, ma potrà essere per tutti un momento importante di confronto e crescita.

P. Turchi, E.S. Pescatori  
Direttori Scientifici / Editors in Chief

## Bibliografia

*Conoscere e usare le riviste in medicina*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore <http://www.pensiero.it/>

Forsythe DE, Buchanan BG, Osheroff JA, Miller RA. *Expanding the concept of medical information : an observational study of physicians' information needs*. *Comput Biomed Res* 1992;35:265-9.

Green ML, Ruff TR. *Why do residents fail to answer their clinical questions? A qualitative study of barriers to practicing evidence-based medicine*. *Academic Medicine* 2005;80:176-82.

Kassirer J. *On the take. How complicity of medicine with big business can endanger your health*. New York: Oxford University Press 2005.

Redelmeier DA, Shuchman M, Shumak SL. *How to read clinical journals: IX Sounding like you've read the literature when you haven't read a thing*. *CMAJ* 1998;159:1488-9.

Shumak SL, Redelmeier DA. *How to read clinical journals. X. How to react when your colleagues haven't read a thing*. *CMAJ* 2000;163:1570-2.

Smith R. *What clinical information do doctors need?* *BMJ* 1996;313:1062-8.



# Cadaveric Dissection of Cavernous Nerves: its Usefulness for Retropubic Radical Prostatectomy

## *Dissezione dei nervi cavernosi da cadavere: utilità per la prostatectomia radicale retropubica*

J.I. MONZÓ<sup>1,2</sup>, R. CABELLO<sup>2</sup>, I. MONCADA<sup>2</sup>, F. HERRANZ<sup>2</sup>, C. HERNANDEZ<sup>2</sup>, O.N. MAZZA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anatomy and Department of Urology, Buenos Aires University (UBA), Argentina; <sup>2</sup> Gregorio Marañón University Hospital, Madrid, Spain

**Key words:** Prostatectomy, Prostatic neoplasms, Impotence, Cavernous nerves

**Parole chiave:** Prostatectomia, Neoplasie prostatiche, Impotenza, Nervi cavernosi

### Summary

**Objective.** To describe the cadaveric anatomy of the cavernous nerves from the pelvis plexus to the corpora cavernosa in order to apply this knowledge to the surgical technique of radical prostatectomy with preservation of the latero-prostatic neurovascular bundle. **Material and Methods.** Seven formalin-preserved adult (age range 50-70 years) male hemi pelvises Dissections were performed from the pelvis plexus to the corpora cavernosa describing the relationships of the cavernous nerves as well as the pelvis plexus. In the first three hemi pelvises, these nerves could not be found distally to the apex of the prostate. Using magnification up to 16X it was possible to dissect them as far as the corpora cavernosa.

**Results.** The pelvis plexus is a rectangular plate spreading over the lateral aspect of the rectum. It receives branches from the sympathetic and parasympathetic nervous system. The inferior bladder artery perforates the plexus at the lower third of the pelvis plexus entering the bladder neck and prostate and leaving the cavernous nerves below this point of perforation. Once these fibres reach the lateral prostatic area they travel inside the double leaf of the visceral layer of the endopelvic fascia. Denonvilliers' fascia closes the posterior side of this space. The lateroprostatic vessels are situated medially to the cavernous nerves representing an important landmark during surgery, for its preservation. The cavernous nerves surround and travel along the membranous urethra, downwards and forwards, as they penetrate into the corpora cavernosa. Fibres are found running from the lateroprostatic neurovascular bundle to the corpus spongiosum, at the urogenital diaphragm.

**Conclusion.** A better understanding of the anatomy of the cavernous nerves will contribute to the achievement of better results when performing radical prostatectomy. Anatomical dissection offered substantial information to enrich and improve this technique.

### Riassunto

**Obiettivo.** Descrizione dell'anatomia dei nervi cavernosi (CN) dal plesso pelvico ai corpi cavernosi, risultante da dissezione cadaverica, allo scopo di applicare le informazioni da essa derivanti alla tecnica chirurgica di prostatectomia radicale con conservazione del fascio neurovascolare lateroprostatico.

**Materiali e metodi.** Sette emi-pelvi di maschi adulti di età 50-70 anni, conservati in formalina. Le dissezioni sono state eseguite dal plesso pelvico ai corpi cavernosi descrivendo le relazioni dei CN e del plesso pelvico. Nelle prime tre emi-pelvi non abbiamo riscontrato questi nervi distalmente all'apice prostatico. Utilizzando ingrandimenti sino a 16X siamo riusciti a isolarli sino ai corpi cavernosi.

**Risultati.** Il plesso pelvico è una superficie rettangolare che si estende lungo l'aspetto laterale del retto. Riceve fibre dal sistema nervoso simpatico e parasimpatico. L'arteria vescicale inferiore perfora il plesso al terzo inferiore del plesso pelvico irrorando il collo vescicale e la prostata, e lasciando i CN al di sotto di questo sito di perforazione. Quando le fibre dei CN raggiungono la parete laterale prostatica, le stesse decorrono all'interno del doppio foglietto dell'aspetto viscerale della fascia endopelvica. La fascia di Denonvilliers' chiude l'aspetto posteriore di questo spazio. I vasi lateroprostatici sono situati medialmente ai CN, e costituiscono un importante repere per il risparmio degli stessi CN in corso di chirurgia.

I CN circondano l'uretra e decorrono infero-anteriormente lungo la stessa, sino a penetrare nei corpi cavernosi. Abbiamo riscontrato la presenza di alcune fibre che decorrono dal fascio neurovascolare lateroprostatico al corpo spongioso, all'altezza del diaframma urogenitale.

**Conclusione.** Riteniamo che una miglior comprensione dell'anatomia dei CN possa contribuire ad ottenere miglior risultati nella prostatectomia radicale. La dissezione anatomica ci ha fornito informazioni sostanziali per arricchire e migliorare questa tecnica chirurgica.

## Introduction

Radical prostatectomy is a surgical technique under constant development in an attempt to achieve the best oncological results whilst preserving the anatomic structures which are essential for the main urological functions. Many improvements have been made since Walsh's first work on the anatomy of the cavernous nerves (CN)<sup>1</sup> in order to decrease the rate of damage to these nerves resulting in better erectile function and continence. Cadaveric dissection helps surgeons to improve their knowledge of the anatomy leading to an important decrease in post-operative complications.

The main aim of this article is to describe the surgical and cadaveric anatomy of the CN in order to apply this knowledge to the surgical technique of radical prostatectomy with preservation of the lateroprostatic neurovascular bundle (LPNVB).

## Material and methods

We dissected seven formalin-preserved adult (between 50 and 70 years old) male pelvises which were incised midline longitudinally using a chain saw. The femoral artery of one of these pelvises had previously been injected with red latex. Dissection was started from the pelvic plexus, also known as lower hypogastric plexus. In addition, afferent nerves, such as the sympathetic sacrum chain or hypo-gastric nerve were dissected in all specimens. We then identified the LPNVB and this was dissected laterally to the prostate up to the uro-genital diaphragm. Once this anatomical structure was reached, it was impossible to continue dissection, in three out of seven hemipelvises, as the extremely thin diameter of the fibres made it impossible to separate them from the surrounding tissues. However, we managed to follow the whole pathway of these nerves to the corpora cavernosa in the remaining four hemipelvises with the help of a surgical microscope with magnifications up to 16X and dissection magnifying lenses at magnifications ranging from 4X to 6X.

## Results

The pelvic plexus is a rectangular plate spreading over the lateral aspect of the rectum. It runs inside the fascia of the hypogastric vessels. Afferent branches join it both from the sympathetic and

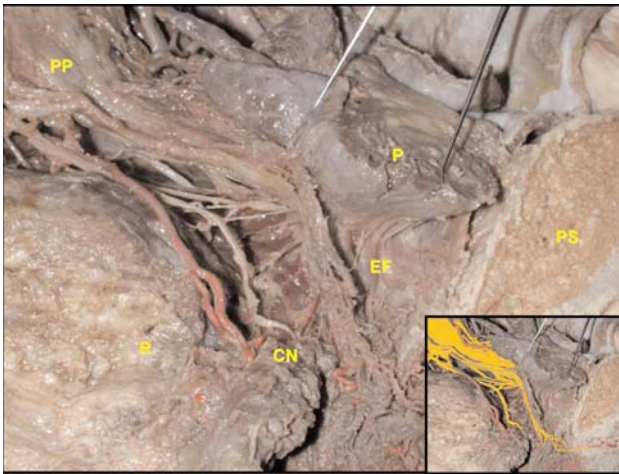
parasympathetic systems. Sympathetic afferences emerge from the sympathetic sacral trunk, the hypogastric nerve and some fibres also from the lower mesenteric plexus, whereas parasympathetic afferences arrive from the sacral roots S2 and specially S3 and S4 by the *nervi erigenti* also known as pelvic splanchnic nerves or Eckhardt<sup>2</sup> nerves (Fig. 1). The inferior bladder artery perforates the plexus at the lower third, at the bladder-prostate junction, irrigating the bladder neck and prostate. Almost all the remaining fibres, below this point of perforation become the LPNVB. Once this bundle reaches the lateral aspect of the prostate, it runs inside the double leaf of the visceral layer of the endopelvic fascia (EF). The Denonvilliers' fascia closes the posterior side of this space. At this point, CN are located at 5 and 7 o'clock in a transversal cut. Furthermore, they run laterally to the arteries which get thinner as they provide vascularization to the adjacent tissues, representing an important landmark to facilitate the localization of these nerves during urological procedures (Fig. 2).

CN divide into two main fascicles when arriving at the external sphincter. One of them penetrates it completely, which means that we were not able to follow it to the *corpora cavernosa*, whereas the other one runs 12 mm away from the urethral lumen.

We found CN around the membranous urethra from 2 to 5 o'clock and from 7 to 10 o'clock, made up of up to 6 fibres. It is interesting to note that all of these



Fig. 1. Lateral view of hemipelvis: PP: pelvis plexus. U: urether. VD: vas deferens. HN: hypogastric nerve. S2, S3, S4: sacral root 2, 3, 4. SC: sympathetic chain. *Visione laterale dell'emipelvi. PP: plesso pelvico; U: uretere, VD: vaso deferente; HN: nervo ipogastrico; S2, S3, S4: radici sacrali 2, 3, 4; SC: catena simpatica.*



**Fig. 2.** Lateral view of the hemipelvis: PP: pelvic plexus. P: prostate. EF: endopelvic fascia. CN: cavernous nerves. PS: pubic symphysis. R: rectum. *Visione laterale dell'emipelvi. PP: plesso pelvico; P: prostata, EF: fascia endopelvica; CN: nervi cavernosi; SP: sinfisi pubica; R: retto.*

fibres tend to aggregate at 12 o'clock as they travel to the bulbar urethra, approaching the dorsal nerve of the penis, intermingling some branches with it. On the whole, CN surround and travel along the membranous urethra downwards and forwards as they penetrate into the *corpora cavernosa* perforating the *tunica albuginea* becoming thinner and van-



**Fig. 3.** Lateral view of hemipelvis. Prostate and membranous urethra junction is sectioned: P: prostate. CN: cavernous nerves. PS: pubic symphysis. MU: membranous urethra. DPN: dorsal penile nerve. *Visione laterale dell'emipelvi. La prostata e la giunzione con l'uretra membranosa sono sezionate. P: prostata; CN: nervi cavernosi; PS: sinfisi pubica; MU: uretra membranosa; DPN: nervo dorsale del pene.*

ishing macroscopically (Fig. 3). Some fibres were observed running from the LPNVB to the corpus spongiosum at the urogenital diaphragm.

With regard to puboprostatic ligaments, they are simply thick strings of endopelvic fascia to pubic symphysis which provide stability to both the membranous urethra and prostate.

## Discussion

The CN pathway was then divided into four different components: pelvic plexus, prostatic urethra, membranous urethra and bulbar urethra or penis hilum. We will summarize the main theories of various authors regarding these and explain our specific advice for each segment aimed at avoiding damage to the LPNVB during urological procedures.

### PELVIC PLEXUS

Most authors agree that fibres belonging to CN are located in the lower part of the hypogastric plexus. Walsh and Donker<sup>1</sup>, in 1992, warn that not only does the section of the lateroprostatic pedicle stop vascularization of the gland but also innervation of the corpora cavernosa. Tom Lue<sup>3</sup> published his research on dogs and male cadavers in 1983, showing that electrical stimulation of the lower part of the pelvic plexus results in erection. Furthermore, he managed to dissect these fibers to the corpora cavernosa. Costello et al.<sup>4</sup> divide the plexus into three different branches: anterior branch, which runs lateral to the seminal vesicles; then the antero inferior branch, extending to the prostatic-vesical junction and obliquely to the lateral aspect of the prostate; and, finally, the inferior branch, which is located between the rectum and the postero-lateral aspect of the prostate, becoming the LPNVB.

In our opinion, the inferior bladder artery is a primary landmark for surgeons, especially during radical cystectomy, since the fibres located under the point where it perforates the pelvic plexus will become the CN.

### PROSTATIC URETHRA

According to the main articles published about the anatomy of this area, there are different theories regarding the prostatic capsule and the exact anatomical relationship of the CN with it. Walsh and Donker<sup>1</sup> locate the LPNVB between the prostatic capsule and Denonvilliers' fascia without mentioning the EF, in spite of its importance during urological surgery.



Lepor et al.<sup>5</sup> maintain that the EF joins the prostatic capsule anterior and anterior-medially, locating the CN in both the EF leaves, out of the capsule. Castiñeiras<sup>6,7</sup> locates CN within a triangle the limits of which are the prostatic capsule, Denonvilliers' fascia and EF. Costello et al.<sup>4</sup> reported that LPNVB runs down laterally right to the EF and pararectal fascia joint and posteriorly until Denonvilliers' fascia. Moreover, they suggest that Denonvilliers' fascia joins the EF anteriorly and the pararectal fascia posteriorly, locating LPNVB inside of this triangle. From our point of view, it is not Denonvilliers' fascia that gets divided into two leaves, but the visceral layer of the EF. Therefore, according to our dissection, CN are located between these two leaves, with Denonvilliers' fascia as the posterior limit. This is an essential fact to take into account during urological procedures because surgeons should be able to identify these structures and dissect them properly in order to avoid damage. They have to be particularly careful when separating the visceral leaf of the EF and the prostatic capsule. We suggest starting from the membranous urethra towards the bladder at 3 and 9 o'clock searching for the lateroprostatic vessels as landmarks (Fig. 4). EF should be separated along with Denonvilliers' fascia towards the rectum (Fig. 5). Haemostatic procedures should be undertaken using hemoclips instead of electric coagulation that might cause excessive damage.

A recent article by Lunacek<sup>8</sup> shows that CN located at 5 and 7 o'clock in the embryo spread later to both lateral aspects of the prostate due to the growth of

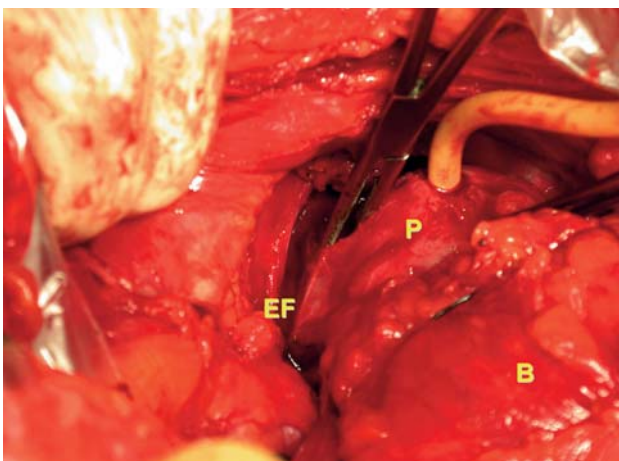


Fig. 4. Nerve-sparing radical prostatectomy technique: P: prostate. EF: endopelvic fascia. B: bladder. *Tecnica di prostatectomia radicale nerve-sparing*. P: prostata; EF: fascia endopelvica; B: vescica.

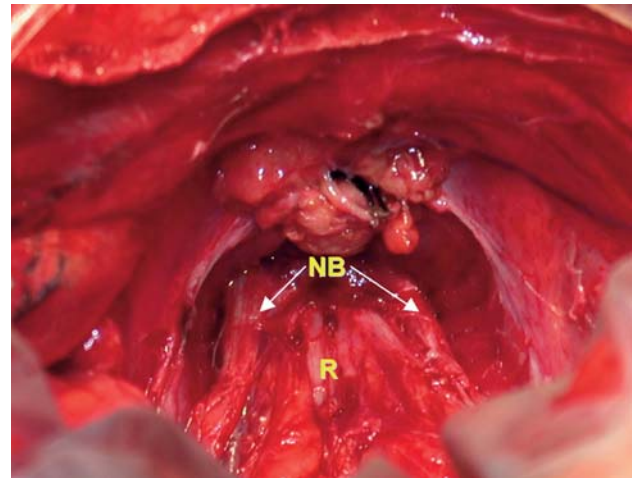


Fig. 5. Nerve-sparing radical prostatectomy technique: NB: neurovascular bundle. R: rectum. *Tecnica di prostatectomia radicale nerve-sparing*. NB: fascio neurovascolare; R: retto.

prostatic lobes in adulthood. Therefore, they suggest curtain-like dissection of EF, consisting of an anterior dissection of LPNVB after ventral incision of membranous urethra in order to preserve all fibres on the prostate surface. However, we did not find this distribution in our hemipelvises.

#### MEMBRANOUS URETHRA

Walsh and Donker<sup>1</sup> located CN dorsolaterally in this part of the urethra with some fibres arriving at the urethral striatum sphincter. Lue et al.<sup>3</sup> observed many small nerves around the urethra at 3 and 9 o'clock, 4-8 mm away from the lumen. According to Breza<sup>9</sup>, CN become a group of thin nerves divided into two main branches 9-12 mm away from the urogenital diaphragm. One of these goes through the diaphragm close to the prostate apex whereas the other does so 4-7 mm laterally to the striatum sphincter. Therefore, the distance between the lateral CN and the striatum sphincter could be up to 8-12 mm. This study identified many anastomoses between the CN on both sides. It is interesting to note that all of the fibres of CN came from the dorsal penis nerve in one of the hemipelvises. We agree with Breza regarding the presence of two main branches and their relations. The chances of preserving the CN, at this point, will depend on delicate manoeuvres to release the lateral and posterior surface of the urethra. During surgery, we saw that after releasing the urethra, there is a triangular space delimited by the membranous urethra, the prostate apex and the EF which can be used to start dissection of this fascia.

Penile hilum: this is the anatomic area where the deep dorsal penile vein, the cavernous arteries, the dorsal penile nerve and the CN converge. We detected several anastomoses between the CN and the dorsal penile nerve, as did other authors<sup>9,10</sup>. Each nerve pierces the *tunica albuginea* of the *corpora cavernosa* to innervate the erectile tissue.

In conclusion, we believe that a better understanding of the anatomy of CN will contribute to the achievement of better results when performing radical prostatectomy. The anatomical dissection gave us substantial information contributing to enrich and improve this technique.

## References

- <sup>1</sup> Walsh PC, Donker PJ. *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol 1982;128:492-7.
- <sup>2</sup> Eckhardt C. *Untersuchungen über die Erektion des Penis beim Hunde*. Beitr Anat Physiol 1863;3:123.
- <sup>3</sup> Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA, Tanagho EA. *Neuroanatomy of penile erection: its relevance to iatrogenic impotence*. J Urol 1983;131:273-80.
- <sup>4</sup> Costello AJ, Books M, Cole OJ. *Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves*. BJU Int 2004;94:1071-6.
- <sup>5</sup> Lepor H, Gregerman M, Crosby R, Mostofi FK, Walsh PC. *Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis*. J Urol 1985;133:207-12.
- <sup>6</sup> Castiñeiras J, Lopez A, Ronco A, Martín A, Varo C, Gonzalez D, et al. *La prostatectomia radical retropúbica II. La neuroanatomía del plexo pélvico, la impotencia y la incontinencia urinaria*. Actas Urol Esp 1994;18(Suppl):444-51.
- <sup>7</sup> Castiñeiras J, Lopez A, Ronco A, Martín A, Sánchez-Bernal C, Alvarez-Ossorio JL, et al. *La prostatectomia radical retropúbica. La aponeurosis de Denonvillers, la "pseudocapsula" prostática y el esfínter uretral estriado externo*. Actas Urol Esp 1994;(Suppl):437-43.
- <sup>8</sup> Lunaceck A, Schwentner C, Fritsh H, Bartsch G, Strasser H. *Anatomical radical retropubic prostatectomy: "curtain dissection" of the neurovascular bundle*. BJU Int 2005;95:1226-31.
- <sup>9</sup> Breza J, Aboseif SR, Orvis BR, Lue TF, Tanagho EA. *Detailed anatomy of the penile neurovascular structure: surgical significance*. J Urol 1989;141:437-43.
- <sup>10</sup> Paick JS, Donatucci GF, Lue TF. *Anatomy of cavernous nerves distal to prostate: microdissection study in adult male cadavers*. Urology 1993;42-2:145-9.



# Screening di mutazioni del gene della fibrosi cistica in pazienti con infertilità da alterata spermatogenesi

## *Screening of Cystic Fibrosis Gene Mutations in Patients with Infertility due to Altered Spermatogenesis*

G. PELUSO, G. MORRONE

U.O.S. di Andrologia e Fisiopatologia della Riproduzione, A.O. di Cosenza

**Parole chiave:** Azoospermia, Mutazioni CFTR, Infertilità maschile, Plasma seminale, CBAVD

**Key words:** Azoospermia, CFTR mutations, Male infertility, Seminal plasma, CBAVD

### Riassunto

**Introduzione.** È stata ipotizzata in letteratura una associazione tra mutazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) e infertilità maschile da alterata spermatogenesi. In questo studio abbiamo indagato sulla frequenza delle mutazioni del gene CFTR associate alla variante allelica 5T in pazienti infertili.

**Materiali e metodi.** 165 uomini provenienti dalla Calabria, affetti da dispermia severa, sono stati scrinati per mutazioni del gene della fibrosi cistica e polimorfismo poly-T mediante Pcr multiplex e Ibridazione Inversa.

In tutti i soggetti è stata anche valutata la quantità di fruttosio presente nell'ejaculato.

Il gruppo di controllo ha incluso 100 uomini sani e normozoospermici provenienti dalla Calabria.

**Risultati.** L'analisi molecolare ha evidenziato nel nostro campione di infertili una frequenza di mutazioni CFTR in eterozigosi pari al 5% associate all'allele 5T.

Il fruttosio aveva valori più bassi rispetto ai valori normali nell'ejaculato dei pazienti dispermici e con mutazioni del gene CF della Fibrosi Cistica (CF, *Cystic Fibrosis*): questo rappresenta il risultato più significativo di questo studio.

**Conclusioni.** Come suggerito da diversi autori, i dati in questo studio confermano una correlazione tra fenotipo infertile da alterata spermatogenesi e mutazioni del gene CFTR.

Inoltre, i valori di fruttosio risultavano più bassi nei pazienti dispermici con mutazioni FC, rispetto ai pazienti dispermici senza mutazioni del gene.

### Summary

**Introduction.** An association between *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* (CFTR) gene mutations and male infertility, with reduced sperm quality, has been hypothesized in the literature.

In this study, we evaluated the frequency of CFTR gene mutations correlated with IVS(8)5T-allele in infertile patients.

**Materials and methods.** A total of 165 men from Calabria, affected by severe dispermia, were screened for cystic fibrosis gene mutations and poly-T polymorphism by Multiplex Pcr and Reverse Dot-Blot.

Fructose in the ejaculate was determined in all subjects.

The control group comprised 100 healthy men from Calabria.

**Results.** Molecular analysis emphasized, in our cohort, a frequency of CFTR heterozygote mutations of approximately 5% associated with the 5T allele.

Fructose in the ejaculates was found to be lower than normal values for dispermic patients with CF (CF, *Cystic Fibrosis*) gene mutations: this represents the most significant result emerging from our study.

**Conclusions.** As proposed by other authors, the results in this study confirm a correlation between infertile phenotype due to altered spermatogenesis and CFTR gene mutations.

Furthermore, evaluation of fructose was found to be lower in dispermic patients with CFTR gene mutations, compared to dispermic patients without CF gene mutations.

## Introduzione

La Fibrosi Cistica (FC), una delle malattie genetiche più frequenti nella popolazione italiana (con prevalenza di 1/2.500-1/3.000 di nati vivi e frequenza di portatori di 1/25-1/28), è una malattia genetica trasmessa con meccanismo autosomico recessivo, correlata ad alterazione della proteina CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), presente nella membrana delle cellule epiteliali dove svolge funzioni di regolazione degli scambi idroelettrolitici<sup>1</sup>, con conseguente difetto del trasporto del cloro e quindi presenza di secrezioni poco idratate degli epitelii. Il gene codificante si trova sul braccio lungo del cromosoma 7<sup>2,3</sup>.

In età adulta vengono diagnosticate forme lievi di malattia che si manifestano quasi esclusivamente con infertilità maschile, come anche nei casi di eterozigosi (portatori sani), in particolare nelle azoospermie ostruttive dovute alla CBAVD (*Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens*)<sup>4,5</sup>.

I pazienti affetti da questa patologia sono caratterizzati, da un punto di vista anatomico, dall'assenza o atrofia mono o bilaterale delle strutture che derivano dal dotto di Wolff: corpo, coda dell'epididimo, vasi deferenti e vescicole seminali<sup>5</sup>.

La CBAVD è associata ad azoospermia e ad un eiaculato caratterizzato da: volume ridotto, pH acido e mancanza di fruttosio poiché manca il contributo delle vescicole seminali, che rappresenta il 70% del volume dell'eiaculato, ricco in fruttosio e con pH alcalino<sup>6</sup>.

Tuttavia questi pazienti presentano normale volume testicolare e una completa spermatogenesi con presenza di spermatozoi normoconformati, che permette in questi soggetti di effettuare con successo il prelievo degli spermatozoi direttamente dal testicolo o dalla testa dell'epididimo per poi essere utilizzati per la fecondazione *in vitro* degli ovociti tramite ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*), con le tecniche denominate MESA (*Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration*) e TESA (*Testicular Sperm Aspiration*)<sup>7</sup>.

Dal 1995 sono presenti in letteratura diversi studi riguardanti l'associazione di mutazioni del gene della fibrosi cistica CFTR con l'infertilità maschile, i quali dimostrano che la CBAVD rappresenta una variante clinica della FC, una delle manifestazioni cliniche tra le meno gravi di questa patologia<sup>6,8</sup>.

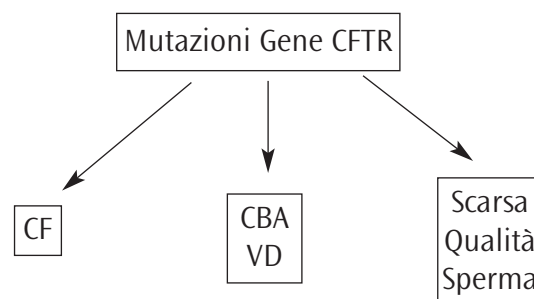
In letteratura è stato riportato che fino al 70-75% dei pazienti con CBAVD possiede un genotipo CFTR con una mutazione più severa, come la  $\Delta F508$  la più comune in Italia, o la G542X e R553X, su un cromosoma, e una mutazione più lieve sull'altro cromosoma

come le R117H e D1152X, oltre che una significativa percentuale di questi casi in cui si riscontra l'allele 5T. Proprio per l'allele 5T è stato ormai accertato il ruolo patogenetico in questi pazienti poiché è stato riscontrato in un'alta frequenza nei casi di CBVAD. È stato dimostrato inoltre che questo allele si comporta come una "mutazione" causante una delezione *in-frame* dell'esone 9 che determina una marcata riduzione dell'mRNA per il CFTR; infatti in soggetti omozigoti per 5T/5T, la quantità di mRNA per il gene CFTR nelle cellule epididimarie è notevolmente ridotta, fino al 90%<sup>9</sup>.

Inoltre recentemente diversi autori hanno suggerito come la proteina CFTR possa essere coinvolta nella maturazione degli spermatozoi nelle fasi finali del processo di spermatogenesi, oltre al suo ruolo ben noto nel processo di secrezione elettrolitica nell'epitelio epididimario che permette la formazione di un ottimale microambiente fluido per la maturazione e trasporto spermatico<sup>10-12</sup> (Fig. 1).

In letteratura sono state descritte associazioni tra le mutazioni del gene CFTR ed altre forme di infertilità maschile non-CBVAD quali: l'ostruzione bilaterale del dotto eiaculatorio (BEDO), anomalia isolata delle vescicole seminali (IASV), la sindrome di Young, così come più recentemente è stata documentata una più alta e inaspettata frequenza di mutazioni del gene presente in soggetti non-CBAVD con ridotta qualità spermatica, e in soggetti con infertilità idiopatica afferenti a programmi di PMA<sup>11-14</sup>.

Nonostante i dati emersi da numerosi lavori presenti in letteratura sull'associazione tra mutazioni del gene CFTR e azoospermie non-CBAVD, o difetti nella produzione e maturazione degli spermatozoi, non c'è concordanza tra di loro a causa della variabilità delle popo-



CF = Cystic Fibrosis; CBAVD = Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens.

Fig. 1. Il gene CFTR potrebbe avere un effetto ad ampio spettro sulla riproduzione umana. *CFTR gene may have a far-reaching effect on human reproduction.*

lazioni studiate e del tipo di *screening* genetico; considerato che lo spettro di mutazioni del gene CFTR è differente tra le popolazioni, andrebbe preso in considerazione per ciascuno studio il *background* etnico dei pazienti considerati, per avere la certezza che la maggior prevalenza di mutazioni riferite a quella particolare popolazione siano incluse nel pannello di *screening*<sup>14-16</sup>. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'incidenza delle mutazioni del gene CFTR e la variante allelica 5T in un gruppo di pazienti infertili provenienti dalla Calabria.

## Materiali e metodi

In questo lavoro è stato esaminato un campione di 165 pazienti calabresi di età compresa tra i 18-50 anni (età media 38 anni), afferenti al nostro Servizio per problemi di infertilità dal 2005 a fine 2006.

Nessuno dei pazienti inclusi nello studio presentava manifestazioni cliniche o storia familiare per FC.

Dopo aver fornito il proprio consenso informato per l'inclusione nello studio, i pazienti raccoglievano i loro campioni di seme tramite masturbazione, dopo una astinenza di 3-4 giorni: in ogni paziente l'esame del liquido seminale veniva ripetuto a distanza di tre settimane.

I campioni di liquido seminale venivano valutati seguendo le Linee Guida del WHO<sup>17</sup> pubblicate nel 2001; dopo liquefazione a temperatura ambiente, veniva effettuata una valutazione macroscopica dei seguenti parametri: volume seminale, pH, viscosità, fluidificazione, a cui seguiva la valutazione microscopica della concentrazione, motilità e morfologia nemaspermica.

Inoltre, al fine di indagare sul probabile effetto "far-reaching" (ad ampio spettro) del gene CFTR nella maturazione e trasporto spermatico e su una eventuale correlazione tra varianti patologiche del gene e scarsa qualità del liquido seminale, veniva valutata la quantità di fruttosio secreta nell'ejaculato, mediante l'utilizzo del kit Fructo-Screen (Diasint, CGA, Firenze, Italia). I valori normali erano quelli riferiti al WHO 2001: concentrazione nemaspermica maggiore o uguale a 20 milioni/ml, motilità del 50% o più di spermatozoi mobili (gradi a  $\pm$  b) e morfologia normale maggiore o uguale al 30%; per quanto riguarda il fruttosio dell'ejaculato, il valore di riferimento era oltre 13  $\mu$ mol per ejaculato.

La seconda parte dello studio ha riguardato la ricerca delle mutazioni del gene CFTR effettuato mediante la tecnica molecolare di Pcr Multiplex (amplifica-

zione multipla) e *Dot-blot Reverse* (Ibridazione Inversa) adoperata per l'identificazione delle 29 mutazioni più comuni di FC nella popolazione italiana e il polimorfismo poly-T per i tre alleli 5T, 7T, 9T mediante l'uso del kit commerciale INNO-LiPA CFTR17+Tn e CFTR 12; Innogenetics, Ghent, Belgio. Inizialmente si è proceduto all'estrazione del DNA genomico da sangue intero prelevato dai nostri pazienti e raccolto in provette contenenti EDTA come anticoagulante: il DNA veniva estratto con la procedura *standard* di estrazione fenolo-cloroformio.

Il DNA è stato successivamente dosato mediante spettrofotometro (Biophotometer)<sup>11</sup> ed amplificato simultaneamente mediante reazione polimerasica a catena (Pcr) multipla in grado di amplificare diversi tratti genici di CFTR corrispondenti alle regioni in cui cadono le mutazioni più frequenti con l'utilizzo di *primers* biotinilati che hanno permesso la successiva fase di rivelazione su base colorimetrica.

L'ultimo *step* è consistito nell'ibridazione degli amplificati su *strip* (in dotazione al kit) che hanno permesso di rilevare complessivamente le 32 mutazioni più rappresentative sul territorio che arrivano a coprire circa l'80% delle mutazioni note.

Parallelamente è stato esaminato un gruppo di controllo di 100 maschi sani, della medesima provenienza geografica, che presentavano valori normali dei parametri seminali in accordo alle Linee Guida del WHO 2001, e sui quali è stata effettuata in parallelo la valutazione quantitativa del fruttosio nell'ejaculato.

L'analisi statistica è stata effettuata tramite il Student *t test* per le variabili continue e il Fisher *exact test* per le variabili parametriche.

## Risultati

Dei 165 pazienti esaminati, in 52 casi si riscontrava una azoospermia non-CBAVD (considerata nella sua accezione più ampia con l'inclusione anche dei pazienti con criptoospermia), in 49 casi si riscontrava una oligozoospermia severa (meno di 5 milioni per ml), mentre 64 casi erano oligo-asteno-teratozoospermici.

L'analisi molecolare ha evidenziato in tutto 8 mutazioni nel nostro campione di studio pari al 4,8% dei pazienti: 4 negli oligo-asteno-teratozoospermici di cui 2 di esse con la sola presenza dell'allele 5T come unica alterazione, 2 invece con l'allele 5T associato a mutazione CFTR (1 M.F508 e 1 M.R553X), pari al 6,2% dei pazienti; 3 mutazioni negli azoospermici non-CBAVD (M.R347P, M.E60X, M.R117H), pari al 5,7%; 1 negli oligozoospermici severi (M.R334W),

Tab. I. Risultati sperimentali. *Experimental results.*

Soggetti ( $p \leq 0,001$ )	N. di casi	N. di mutazioni	Valori di fruttosio
Soggetti con oligozoospermia severa	49	1 (2%)	8,9 ± 1,7 μ moli/ml (nei soggetti con mutazioni)
Soggetti azoospermici con CBAVD	52	3 (5,7%)	
Soggetti con oligo-asteno-teratozoospermia	64	4 (6,2%)	17 ± 2,7 μ moli/ml (nei soggetti dispermici e normali)
Soggetti fertili di controllo	100	-	

pari al 2,0%, anch'esse come composti eterozigoti per una mutazione CFTR e l'allele 5T.

I pazienti con oligozoospermia o con oligo-asteno-teratozoospermia in cui è stata riscontrata una delle mutazioni del gene per la FC, presentavano inoltre un valore per il fruttosio significativamente più basso rispetto ai pazienti con le stesse anomalie spermatiche ma senza la presenza di mutazioni del gene CFTR, 8,9 + 1,7 μmol e 17,9 + 2,7 μmol rispettivamente ( $p \leq 0,001$ ) (Tab. I).

## Discussione

I nostri dati dimostrano come le mutazioni della FC rappresentano, insieme alle anomalie del cariotipo, le cause genetiche più frequenti nell'infertilità maschile (più del 10% circa) <sup>18</sup>.

Nel nostro campione di pazienti con infertilità maschile circa il 5% dei casi era positivo per una delle mutazioni studiate.

Questi dati confermano, come già dimostrato in letteratura, una possibile correlazione tra fenotipo infertile da alterata spermatogenesi e mutazioni del gene CFTR, dove diversi autori hanno riportato l'associazione tra queste mutazioni e le dispermie o le azoospermie non-CBAVD (Tab. II).

I nostri valori sono relativamente più bassi rispetto a quanto riportato da altri autori che arrivano anche al

21%, ma bisogna considerare che il nostro campione era rappresentato da un gruppo di pazienti consecutivi con anomalie del liquido seminale, non selezionati in precedenza, mentre molti studi pubblicati in passato erano condotti su piccoli gruppi di pazienti precedentemente selezionati.

Conseguentemente, le percentuali riscontrate nel nostro studio potrebbero rappresentare il reale ordine di grandezza delle frequenze rilevabili nella routine clinica, associate con una stima del rischio empirico del 4-10%, data l'elevata incidenza di portatori FC nella popolazione generale di mutazioni del gene CFTR e dell'allele 5T <sup>19 20</sup>.

Inoltre, la penetranza incompleta dell'allele 5T può far sì che genotipi identici si trovino sia in individui CBAVD che non-CBAVD proprio in virtù dell'eterogeneità allelica che caratterizza l'FC e che può essere determinata altresì dal meccanismo di *splicing* del CFTR-mRNA che differisce tra i diversi organi dello stesso individuo o tra differenti individui, giustificando la natura eterogenea dell'espressione dei disordini nella FC <sup>20 21</sup>.

Altro dato rilevante nel nostro studio sono i valori significativamente più bassi di fruttosio secreti nell'eiaculato di pazienti con mutazioni del gene della FC e dispermia (esclusi i casi di azoospermia) rispetto a pazienti senza mutazioni ma dispermici.

Questo risultato sembrerebbe confermare quanto riportato da altri autori che descrivono un coinvolgimento

Tab. II. Frequenza di mutazioni del gene CFTR in soggetti con infertilità non-CBAVD o sub-fertilità. *Frequency of CFTR gene mutations in subjects with infertility no-CBAVD or sub-fertility.*

Referenze	Tipo di infertilità	N. di pazienti nello studio	% mut. trovate	% allele 5T
Van der Ven et al. <sup>11</sup>	Dispermie	80	17,5	ND
Van der Ven et al. <sup>11</sup>	Azoospermia non-CBAVD	21	14	ND
Meschede et al. <sup>18</sup>	IASV	16	6	6
Tuerlings et al. <sup>14</sup>	Dispermie	75	4	5
Boucher et al. <sup>7</sup>	Anomalie spermatiche	37	0	3
Mak et al. <sup>22</sup>	Ostruzione idiopatica epidid.	56	19	7
In questo studio	Dispermie severe	113	4,43	4,43
In questo studio	Azoospermia non-CBAVD	52	5,77	5,77



della proteina CFTR nel processo di maturazione spermatica, probabilmente alterandone in parte le capacità secretorie degli epitelii delle vescicole seminali e dell'epididimo, come evidenzerebbe la riduzione del fruttosio nell'eiaculato di questi pazienti<sup>22-24</sup> (Fig. 1).

Tuttavia non vi sono ancora chiare evidenze sul meccanismo con cui la proteina CFTR interviene nella maturazione nemaspermica, sul suo ruolo nell'epididimo e su come le sue varianti patologiche possano determinare alterazioni nel liquido semina-

le: ulteriori studi sono necessari per chiarire questo ruolo, al fine di suggerire nuove alternative terapeutiche per il trattamento e il controllo della fertilità nel maschio<sup>25-27</sup>.

Comunque il nostro studio indica come nella diagnostica di *routine* delle coppie infertili, in particolare modo nei casi con fattore maschile dovuto a dispermia o azoospermia, lo *screening* per le mutazioni del gene della FC nel *partner* maschile, deve essere considerato obbligatorio insieme al cariotipo.

## Bibliografia

- 1 Welsh MJ, Smith AE. *Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis*. Cell 1993;73:1251-4.
- 2 Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, et al. *Identification of cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping*. Science 1989;245:1059-65.
- 3 Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. *Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA*. Science 1989;245:1066-73.
- 4 Dumur V, Gervais R, Rigot JM, Delomel-Vinner E, De-caestecker B, Lafitte JJ, et al. *Congenital bilateral absence of the vas deferens (CBAVD) and cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR): correlation between genotype and phenotype*. Hum Genet 1996;97:7-10.
- 5 Jarvi K, Zielenski J, Wilschanski M, Durie P, Buckspan M, Tullis E, et al. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and obstructive azoospermia*. Lancet 1995;345:157-8.
- 6 Mickle J, Milunsky A, Amos JA, Oates RD. *Congenital unilateral absence of the vas deferens: a heterogeneous disorder with two distinct subpopulations based upon aetiology and mutational status of the cystic fibrosis gene*. Hum Reprod 1995;10:1728-35.
- 7 Boucher D, Creveaux I, Grizard G, Jimenez C, Hermabessiere J, Dastugue B. *Screening for cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in men included in an intracytoplasmic sperm injection programme*. Mol Hum Reprod 1999;5:587-93.
- 8 Jarvi K, McCallum S, Zielenski J, Durie P, Tullis E, Wilschanski M, et al. *Heterogeneity of reproductive tract abnormalities in men with absence of the vas deferens: role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations*. Fertil Steril 1998;20:724-8.
- 9 Rave-Harel H, Kerem E, Nissim-Rafinia M, Madjar I, Goshen R, Augarten A, et al. *The molecular basis of partial penetrance of splicing mutations in cystic fibrosis*. Am J Hum Genet 1997;60:87-94.
- 10 Danziger KL, Black LD, Keiles SB, Kanmesheidt A, Turek PJ. *Improved detection of cystic fibrosis mutations in infertility patients with DNA sequence analysis*. Hum Reprod 2004;19:540-6.
- 11 Van der Ven K, Messer L, Van der Ven H, Jeyendran RS, Ober C. *Cystic fibrosis mutation screening in healthy men with reduced sperm quality*. Hum Reprod 1996;11:513-7.
- 12 Quinzii C, Castellani C. *The cystic fibrosis transmembrane regulator gene and male infertility*. J Endocrinol Invest 2000;23:684-9.
- 13 Stuppia L, Antonucci I, Binni F, Brandi A, Grifone N, Colosimo A, et al. *Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs*. Eur J Hum Genet 2005;13:959-64.
- 14 Tuerlings JH, Mol B, Kremer JA, Looman M, Meuleman EJ, te Meerman GJ, et al. *Mutation frequency of cystic fibrosis transmembrane regulator is not increased in oligozoospermic male candidates for intracytoplasmic sperm injection*. Fertil Steril 1998;69:899-903.
- 15 Pallares-Ruiz N, Carles S, Des Georges M, Guittard C, Arnal F, Humeau C, et al. *Complete mutational screening of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene: cystic fibrosis mutations are not involved in healthy men with reduced sperm quality*. Hum Reprod 1999;14:3035-40.
- 16 Kiesewetter S, Macek M, Davis C, Curristin SM, Chu CS, Graham C, et al. *A mutation in CFTR produces different phenotypes depending on chromosomal background*. Nat Genet 1993;5:274-8.
- 17 World Health Organization. *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press 2001.
- 18 Meschede D, Horst J. *The molecular genetics of male infertility*. Mol Hum Reprod 1997;3:419-30.
- 19 Fridman KJ, Heim RA, Knowles MR, Silverman LM. *Rapid characterization of the variable length of polythymidine tract in the cystic fibrosis (CFTR) gene: association of the 5T allele with selected CFTR mutations and its incidence in atypical sinopulmonary disease*. Hum Mutat 1999;10:108-15.
- 20 Kusic J, Radojkovic D, Maletic V, Brankovic S, Savic A. *Mutations and polymorphisms in CFTR genes in infertile men with oligospermia or azoospermia*. Srp Arh Celok Lek 2002;130:1-6.
- 21 Lewis-Jones DI, Gazvani C, Mountford R. *Cystic fibrosis in infertility: screening before assisted reproduction: opinion*. Hum Reprod 2000;15:2415-7.
- 22 Mak V, Zielenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, et al. *Cystic fibrosis gene mutations and infertile men with primary testicular failure*. Hum Reprod 2000;15:436-9.
- 23 Ravnik-Glavac M, Svetina N, Zorn B, Peterlin B, Glavac D. *Involvement of CFTR gene alterations in obstructive and non-obstructive infertility in men*. Genet Test 2001;5:243-7.
- 24 Kanavakis E, Tzetis M, Antoniadis T, Pistofidis G, Milligos S, Kattamis C. *Cystic fibrosis mutation screening in CBAVD patients and men with obstructive azoospermia or severe oligozoospermia*. Mol Hum Reprod 1998;4:333-7.



- <sup>25</sup> Turner TT. *On the epididymis and its role in the development of the fertile ejaculate.* J Androl, 1995;16:292-8.
- <sup>26</sup> Patrizio P, Asch RH. *The relationship between congenital absence of the vas deferens (CBAVD), cystic fibrosis (CF) mutations, and epididymal sperm.* Reproduction 1994;4:95-100.
- <sup>27</sup> Schulz S, Jakubiczka S, Kropf S, Nickel I, Muschke P, Kleinstein J. *Increased frequency of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in infertile males.* Fertil Steril 2006;85:135-8.
- <sup>28</sup> Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B. *Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples.* Eur J Hum Genet 2002;10:303-12.
- <sup>29</sup> Mak V, Zvelenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, et al. *Proportion of cystic fibrosis gene mutations not detected by routine testing in men with obstructive azoospermia.* JAMA 1999;281:2217-24.
- <sup>30</sup> Dayangac D, Erdem H, Yilmaz E, Sahire A, Sohn C, Ozcuc M, et al. *Mutations of the CFTR gene in Turkish patients with congenital bilateral absence of the vas deferens.* Hum Reprod 2004;19:1094-100.
- <sup>31</sup> Dohle GR, Halley DJ, Van Hemel JO, Van den Ouwel AM, Pieters MH, Weber RF, et al. *Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia.* Hum Reprod 2002;17:13-6.
- <sup>32</sup> Vegetti W, Van Assche E, Frias A, Verheyen G, Bianchi MM, Bonduelle M, et al. *Correlation between semen parameters and sperm aneuploidy rates investigated by fluorescence in situ hybridization in infertile men.* Hum Reprod 2000;15:351-65.
- <sup>33</sup> Zopfgen A, Priem F, Sudhoff F, Jung K, Lenk S, Loening SA, et al. *Relationship between semen quality and the seminal plasma components carnitine, alpha-glucosidase, fructose, citrate and granulocyte elastase in infertile men compared with a normal population.* Hum Reprod 2000;15:840-5.
- <sup>34</sup> Mak V, Zielenski J, Tsui LC, Durie P, Zini A, Martin S, et al. *Cystic fibrosis gene mutations and infertile men with primary testicular failure.* Hum Reprod 2000;15:436-9.
- <sup>35</sup> Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS, et al. *Reproductive failure in males with cystic fibrosis.* N Engl J Med 1968;279:65-9.
- <sup>36</sup> Meschede D, Dworniczak B, Behre HM, Kliesch S, Claustres M, Nieschlag E, et al. *CFTR gene mutations in men with bilateral ejaculatory duct obstruction and anomalies of the seminal vesicles.* Am J Hum Genet 1997;61:1200-2.
- <sup>37</sup> Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wiczorek D, Bohm I, Mayerova A, et al. *Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens.* Hum Genet 1997;100:365-77.
- <sup>38</sup> Casals T, Bassas L, Ruiz-Romero J, Chillon M, Gimenez J, Ramos MD, et al. *Extensive analysis of 40 infertile patients with congenital absence of the vas deferens: in 50% of cases only one CFTR allele could be detected.* Hum Genet 1995;95:205-11.
- <sup>39</sup> Zielenski J, Tsui LC. *Cystic fibrosis: genotypic and phenotypic variations.* Ann Rev Genet 1995;29:777-807.

**1. La Fibrosi Cistica, in età adulta, può manifestarsi con infertilità maschile in particolare nelle azoospermie ostruttive da CBAVD, in che forma?**

- a. Moderata
- b. Lieve
- c. Grave

**2. A quali altre forme d'infertilità, oltre all'azoospermia CBAVD, sono state associate in letteratura mutazioni del gene CFTR?**

- a. Ostruzione Bilaterale del Dotto Eiaculatorio (BEDO), Anomalia Isolata delle Vescicole Seminali (IASV), Sindrome di Young
- b. Dispermia Severa e Azoospermia non-CBAVD
- c. Tutte le forme sopracitate

**3. È stato ipotizzato un coinvolgimento della proteina CFTR nella spermatogenesi: in che modo?**

- a. Sembrerebbe che tale proteina intervenga negli step finali del processo spermatogenetico, contribuendo alla maturazione degli spermatozoi
- b. Permetterebbe la formazione di un microambiente fluido ottimale per la maturazione e trasporto spermatico
- c. Entrambe le ipotesi

**4. Quale potrebbe essere la causa delle ridotte quantità di fruttosio nel plasma seminale di pazienti dispermici positivi per mutazioni del gene FC?**

- a. Alterazione delle capacità secretorie degli epitelii delle vescicole seminali e dell'epididimo
- b. Alterazione di un passaggio fondamentale della spermatogenesi
- c. Entrambi i casi

**5. In quali casi è di fondamentale importanza lo screening per mutazioni del gene della Fibrosi Cistica?**

- a. In tutti i soggetti maschi infertili con azoospermia CBAVD e non-CBAVD o dispermia severa
- b. In tutti i pazienti che si sottopongono a tecniche di PMA
- c. In entrambi i casi sopracitati

# Disfunzioni sessuali femminili: il possibile impatto della chirurgia ginecologica ed urologica

## *Female Sexual Dysfunction: Potential Role of Gynaecological and Urological Surgery*

A. SALONIA<sup>\*\*\*</sup>, G.V. FANTINI<sup>\*\*</sup>, A. BRIGANTI<sup>\*\*\*</sup>, E. LONGHI<sup>\*\*</sup>, R. COLOMBO<sup>\*</sup>, P. RIGATTI<sup>\*</sup>, F. MONTORSI<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> U.O. e Cattedra di Urologia; <sup>\*\*</sup> Centro di Medicina Sessuale, U.O. di Urologia, Istituto Scientifico Universitario, Ospedale “San Raffaele”, Milano

**Parole chiave:** Disfunzioni sessuali femminili, Cistectomia, Isterectomia

**Key words:** *Female sexual dysfunction, Cystectomy, Hysterectomy*

### Riassunto

Scopo di questo breve articolo di revisione è stato valutare l'impatto della chirurgia ginecologica, per patologia uterina, di quella uro-ginecologica, per il trattamento della incontinenza urinaria, e della chirurgia uro-oncologica pelvica sulla funzione sessuale della donna. Sono state utilizzate a questo scopo le banche dati elettroniche di Ovid e PubMed-MEDline (update al dicembre 2006) considerando articoli redatti esclusivamente in lingua inglese e pubblicati su riviste indicizzate. Sono stati analizzati i manoscritti più significativi, che al contempo fornissero particolare attenzione agli aspetti di *outcome* funzionale dei diversi approcci chirurgici. Considerata la sostanziale eterogeneità della modalità di indagine, della presentazione dei risultati e della importanza cronologica dei follow-up, non sono state applicate tecniche meta-analitiche ai dati riscontrati in letteratura. La maggior parte degli studi hanno dimostrato come le differenti forme di chirurgia pelvica ginecologica, uro-ginecologica od oncologica potrebbero avere un impatto significativo sulla sessualità delle donne. Aspetto interessante è il fatto che non sempre le chirurgie si siano dimostrate responsabili di danno iatrogeno, promuovendo addirittura, in casi specifici, un miglioramento della salute sessuale complessiva. Sebbene non sia stato riconosciuto un risultato omogeneo, i dati sembrano dimostrare un impatto fondamentalmente positivo della correzione chirurgica nel caso di incontinenza urinaria per quanto riguarda la risoluzione dell'incontinenza coitale, seguita da un miglioramento generale della sessualità delle pazienti. Al contrario, la chirurgia radicale per le neoplasie del distretto genito-urinario risulta comunemente associata alla comparsa di disfunzioni sessuali, ma pochi sono gli studi che abbiano oggettivamente valutato la sessualità delle donne con spirito metodologicamente rigoroso e prospettico.

### Summary

*Aim of this brief review was to assess the impact of urogynaecological surgery for stress urinary incontinence, urological oncological pelvic surgery and either simple or radical hysterectomy on overall women's sexual health. With this specific goal, we used Ovid and PubMed (updated December 2006) conducting a literature electronic search on MEDLINE that included peer-reviewed English-language articles. We analyzed a representative number of the identified studies that provided any functional outcome data about hysterectomy, urogynaecological surgery for the treatment of stress urinary incontinence, and radical cystectomy for bladder cancer. Because of the substantial heterogeneity of outcome measures and follow-up intervals in case studies, we did not apply meta-analysis techniques to the data. Most of the studies showed that either urogynaecological or oncological pelvic surgery may have a significant impact on women's sexual health. Epidemiology varied widely between studies, and reported either improvement or impairment of post-operative sexual functioning, due to different definitions, study designs used and small cohort of studied patients. However, an increasing number of studies have prospectively examined this issue, and have found often controversial findings regarding the role of pelvic and perineal surgery in women's sexual health.*

### Introduzione

Le problematiche della sfera sessuale sono comuni nelle donne <sup>1-5</sup> ma, alla luce delle più recenti acquisizioni epidemiologiche e classificative del fenomeno <sup>6</sup>, si può

parlare di disfunzioni sessuali femminili (DSF) solo nel momento in cui il disordine in oggetto diventi causa di disagio per la donna stessa <sup>6</sup>.

La giusta commistione di aspetti psicologici, sociali, culturali e dei non meno importanti elementi biologici

ha portato alla recente classificazione delle DSF, che sono state pertanto così suddivise: 1) disfunzione del desiderio/interesse sessuale; 2) disordine dell'eccitazione sessuale soggettiva, ovvero 3) disfunzione dell'eccitazione genitale; 4) disordine combinato della eccitazione sessuale, tale da presentare aspetti squisitamente soggettivi ed altri tipicamente legati alla genialità della attività sessuale; 5) disordine da eccitazione sessuale persistente, che rappresenta una manifestazione rara ma particolarmente invalidante; 6) disordine della fase orgasmica; 7) vaginismo e 8) dispareunia<sup>6</sup>. In tutti i casi la diagnosi deve essere accompagnata da fattori che la descrivano, tra cui i fattori di contestualizzazione del problema ed il grado di *personal distress* associato.

Un numero sempre crescente di manoscritti ha dibattuto il problema dell'impatto sulla sessualità nelle donne che abbiano subito chirurgia urologica, urooncologica o ginecologica. Questa breve revisione è volta ad analizzare quanto riportato in letteratura in termini di correlazione tra funzione sessuale della donna ed alcune aree di specifico interesse chirurgico, quali l'isterectomia, le procedure utilizzate nel caso dell'incontinenza urinaria da *stress* (SUI) e la cistectomia radicale.

## Isterectomia semplice e radicale

Il ruolo che utero, miomi uterini e chirurgia degli stessi rivestono nei confronti della funzione sessuale della donna è quantomeno controverso. Un recente studio di Ferrero et al.<sup>7</sup>, ad esempio, analizzando il profilo psicometrico relativo alla funzione sessuale di 307 donne in epoca pre-menopausale e sessualmente attive, dimostrava come la presenza di miomi fundici o della faccia anteriore dell'utero potesse associarsi ad una maggior prevalenza di dispareunia profonda. Gli stessi Autori, tuttavia, dimostravano anche come incidenza e severità della dispareunia profonda non fossero associate di per sé alla presenza stessa dei leiomiomi, quanto alla loro specifica posizione; questo a supportare l'idea che la sola presenza di fibromi uterini non sia causa sufficiente di alterazione della funzione sessuale della donna. Esempio esattamente opposto quello riportato da Fauconnier et al.<sup>8</sup> che, analizzando nel corso di un controllo di routine 111 donne in pre-menopausa, non preventivamente selezionate, dimostravano come la presenza stessa di un utero retroverso fosse associata ad una maggior prevalenza di dispareunia ( $p = 0,03$ ), ad una maggior severità della sintomatologia

algica dispareunica ( $p = 0,04$ ), oltre che ad una più frequente dismenorrea severa ( $p = 0,03$ ) rispetto alla ortotopica condizione di antiversoflessione.

È sicuramente vero che l'isterectomia rappresenti la più comune chirurgia pelvica nelle donne di qualsiasi età. Un certo numero di studi ha analizzato la funzione sessuale delle donne sottoposte a questo tipo di chirurgia; i dati relativi all'*outcome* funzionale in termini di sessualità tanto nelle donne sottoposte ad isterectomia semplice che a chirurgia radicale sono, tuttavia, una volta ancora controversi. La stima generale della percentuale di donne che hanno riferito un deterioramento della loro vita ed attività sessuali in seguito ad isterectomia varia dal 13 al 37%<sup>9-11</sup>.

Una revisione completa, condotta alcuni anni or sono, aveva puntualizzato come nelle donne sottoposte ad isterectomia per patologie non tumorali maligne si riscontrasse paradossalmente un marcato miglioramento dei sintomi e della *Quality of Life* (QoL) nel corso dei primi anni successivi alla chirurgia<sup>12</sup>. Roussis et al.<sup>13</sup>, su questa scia, riportavano il fatto che libido sessuale e sensibilità locale non subissero modifiche di rilievo in seguito all'intervento di isterectomia. Ad una conclusione molto simile sono giunti anche alcuni ricercatori danesi<sup>14</sup> che, in uno studio osservazionale randomizzato, comparando i risultati funzionali di più di 300 donne sottoposte ad una isterectomia totale o sub-totale per via addominale, riferivano come, al follow-up ad un anno, entrambi gli approcci chirurgici promuovessero una significativa riduzione della sintomatologia dispareunica da parte delle pazienti, senza che venisse ad esserne inficiata in alcun modo la funzione sessuale complessiva.

Rhodes et al.<sup>11</sup>, ancora, in uno studio prospettico con un follow-up a 2 anni su 1.000 donne, dimostravano che il desiderio sessuale, la frequenza dei rapporti sessuali e la qualità generale dell'orgasmo risultavano significativamente aumentate dopo isterectomia e per l'intero periodo di follow-up ( $p \leq 0,001$ , pre- vs. post-isterectomia). Tale risultato, comprensibilmente, era negativamente ed inversamente influenzato dall'età della paziente<sup>11</sup>. Altri Autori hanno anche documentato un aumento post-chirurgico della soddisfazione sessuale<sup>15 16</sup>.

Frumovitz et al.<sup>17</sup> hanno recentemente confrontato la QoL e la funzione sessuale di donne sopravvissute al cancro alla cervice (cCa) e precedentemente trattate con isterectomia radicale e linfadenectomia o radioterapia (RT). A 5 anni dal trattamento iniziale del cCa, le donne trattate con RT presentavano una funzione sessuale peggiore rispetto alle pazienti trattate

con la chirurgia radicale. Questi dati sembravano anche suggerire che le pazienti sottoposte alla sola chirurgia dovessero poter avere una QoL ed una funzione sessuale complessivamente non dissimili dalle loro coetanee senza anamnesi positiva per cCa.

Diversi studi, al contrario, hanno riferito un significativo peggioramento sia della qualità che della frequenza di attività sessuale post-operatoria. La rimozione dell'utero potrebbe essere responsabile di tali compromissioni sessuali attraverso uno o più meccanismi di seguito descritti.

Prima di tutto il danno al sistema nervoso autonomico ha un ruolo cruciale nell'eziologia dei disordini della motilità vescicale e colo-rettale, come pure della comparsa di disfunzioni sessuali dopo isterectomia radicale<sup>18 19</sup>. Al pari di quanto accaduto nel trattamento dell'uomo sottoposto a chirurgia pelvica maggiore (ad esempio, a cistectomia o prostatectomia radicale), la possibile compromissione della QoL delle donne in esiti di una chirurgia radicale sull'utero ha portato numerosi Autori a pubblicare dati relativi a differenti approcci di isterectomia *nerve-sparing*<sup>20</sup>.

Naturalmente la conservazione chirurgica dei nervi del sistema autonomico pelvico, sia con la isterectomia radicale laparoscopica che con quella tradizionale, merita la massima considerazione dal momento che si propone di realizzare la remissione da malattia ed, al tempo stesso, l'ottenimento di un miglior *outcome* funzionale, sia nel caso di condizioni croniche benigne che di cCa<sup>9 10 21</sup>. Una chirurgia che non preservi la cervice potrà, pertanto, portare alla perdita del cosiddetto orgasmo vaginale, conseguente alla stimolazione delle terminazioni nervose a livello del plesso utero-vaginale, pur potendo preservare il cosiddetto orgasmo "clitorideo"<sup>22</sup>. Un recente studio ha infatti oggettivamente quantificato una significativa perdita di sensibilità vaginale in seguito ad isterectomia, accompagnata dalla preservazione della sensibilità clitoridea<sup>23</sup>.

Jensen et al.<sup>24</sup> hanno sottolineato come nella loro coorte di donne affette da cCa in fase iniziale e sottoposte ad isterectomia radicale, la chirurgia avesse prodotto un persistente impatto negativo in termini di interesse sessuale e di lubrificazione vaginale, mentre la maggior parte degli altri eventuali problemi sessuali e vaginali fossero scomparsi con il passare del tempo. Perché questo? Una delle possibili spiegazioni deve essere trovata nella radicalità dell'intervento chirurgico. Infatti, l'associazione della ovariectomia bilaterale all'isterectomia rappresenta un secondo *stand-point* fisiopatologico di DSF. Numerosi studi hanno indipendentemente dibattuto il potenziale ruolo della perdita

di estrogeni endogeni nel periodo post-intervento. Esempio importante è quello di Flory et al.<sup>25</sup> che, in una revisione analitica relativa agli esiti psico-sociali della isterectomia, riportavano che mentre l'isterectomia sembra ridurre la presenza di sintomatologia algica genitale, non sono riferiti importanti effetti psico-sessuali o psico-sociali come conseguenza dell'intervento chirurgico stesso. Nonostante ciò sembrerebbe esistere un sottogruppo di donne (stimate attorno al 10-20%), la maggior parte delle quali anche sottoposta a concomitante ovariectomia, che riferisce una serie di esiti psico-sociali negativi, quali ridotto interesse sessuale, ridotta eccitabilità e difficoltà orgasmiche, profonda depressione e percezione compromessa della propria immagine corporea. Kuscu et al.<sup>26</sup>, invece, riportano dati relativi ad una significativa riduzione del desiderio sessuale, come pure della frequenza dei rapporti sessuali ( $p = 0,026$  e  $p = 0,01$ , rispettivamente) in seguito ad isterectomia addominale totale, ma in modo piuttosto sorprendente la somministrazione di un'adeguata terapia di sostituzione estrogenica (ERT) nel periodo post-operativo non produceva benefici effetti.

Per quanto riguarda questo ultimo aspetto, va sottolineato come le ovaie siano anche una fonte critica di testosterone<sup>27-29</sup>. Considerando il fatto che in termini fisiologici si stima che le ovaie producano circa la metà del testosterone circolante nelle pazienti in epoca pre-menopausale, in seguito all'intervento definito "radicale" le donne riferiscono una funzione sessuale compromessa malgrado la ERT. Le donne sottoposte a tale procedura, infatti, potrebbero anche lamentare una perdita dei livelli fisiologici di androgeni "forti" – testosterone –, con successiva diminuzione della libido sessuale, del piacere sessuale e del senso di benessere. È poi vero che, in seguito alla rimozione dell'utero, anche risparmiando le ovaie, la funzionalità gonadica potrebbe risultare compromessa. Una revisione di Cutler & Genovese-Stone aveva permesso di correlare l'impatto del deficit ormonale sulla sessualità e la QoL considerata in generale, nel caso delle donne sottoposte ad isterectomia<sup>30</sup>. Questi Autori evidenziavano come i livelli di estrogeni, progesterone ed androgeni sembrassero tendenzialmente modificati dall'isterectomia, con un successivo potenziale impatto negativo a carico dei sistemi fisiologici tra cui l'apparato cardiovascolare, il metabolismo osseo, la funzione cognitiva, la risposta e l'attrattiva sessuale<sup>30</sup>.

Un terzo aspetto degno di nota è rappresentato dal potenziale differente effetto dei diversi tipi di approccio chirurgico con specifico riferimento alla funzione sessuale della donna.



Un certo numero di Autori, avendo analizzato prospetticamente i potenziali vantaggi della isterectomia sopracervicale intra-fasciale classica rispetto alla isterectomia addominale totale, ha riferito l'assenza di differenze significative tra i due approcci chirurgici con riferimento, ancora una volta, alla funzione sessuale ed alle possibili ripercussioni sui differenti aspetti della QoL<sup>31,32</sup>. Tuttavia, una ancor più recente rivisitazione della letteratura da parte della Cochrane Library non ha confermato la percezione che una isterectomia sub-totale possa offrire migliori risultati in termini di *outcome* funzionale sessuale, urinario ed intestinale, quando confrontata con la isterectomia addominale totale<sup>33</sup>. A questo si aggiunga che benché di minor durata ed associata ad una minor perdita ematica intra-operatoria, le pazienti possono lamentare periodiche e cicliche menometrorragie anche ad anni di distanza dalla chirurgia sub-totale stessa.

Una recente revisione sulle tecniche chirurgiche ha dimostrato che la chirurgia laparoscopica potrebbe garantire una migliore QoL post-operatoria nel caso di molte affezioni cliniche<sup>34</sup>. Sfortunatamente non esistono in letteratura *trial* controllati randomizzati con protocollo specifico di confronto tra isterectomia sopracervicale laparoscopica ed isterectomia vaginale per via laparoscopica, isterectomia vaginale completa ed isterectomia addominale totale, con specifica attenzione rivolta alla funzione sessuale della donna.

### Procedure chirurgiche per l'incontinenza urinaria da stress

L'incontinenza urinaria (UI) rappresenta un problema – con grave impatto psico-sociale ed emotivo – comune e particolarmente diffuso nella popolazione femminile. Si stima che dal 12% al 55% delle donne abbiano sofferto di *stress* UI (SUI), almeno per un certo lasso di tempo nel corso della loro vita<sup>35,36</sup>. Alcuni anni orsono, Shaw<sup>37</sup> riassumeva i risultati relativi agli studi pubblicati in lingua inglese tra il 1980 ed il 2001, che riportassero dati di prevalenza sulla incontinenza urinaria coitale (CI), ovvero sull'impatto della UI sulla funzione sessuale della donna. Malgrado l'eccessiva eterogeneità metodologica riportata dai vari studi presi in esame, l'analisi evidenziava una prevalenza di disfunzioni sessuali variabile tra lo 0,6% ed il 64%. Recentemente gli Autori di questa revisione della letteratura hanno riportato una prevalenza di DSF pari al 46% in una coorte di donne cau-

casiche affette da UI o da sintomi ricorrenti o persistenti a livello del tratto urinario inferiore (LUTS)<sup>38</sup>. Un numero sempre crescente di studi ha analizzato il potenziale impatto delle procedure chirurgiche relative alla UI ed al prollasso pelvico sulla funzione sessuale femminile. Tuttavia la potenza statistica e clinica dei dati è risultata molto bassa nella maggior parte di tali indagini; tali analisi, infatti, non prevedevano per lo più una valutazione prospettica sia della condizione di salute/malattia pre-operatoria che della comparsa post-operatoria di uno scadimento della funzione sessuale, come pure di vere e proprie DSF associate alla presenza di "*personal distress*".

Uno dei riscontri sempre più evidenti in ambito di chirurgia uro-ginecologica è l'utilizzo particolarmente diffuso di *mesh* sintetici, utilizzati prevalentemente per il trattamento chirurgico di prollassi vescico-uterini come per il trattamento della SUI. Un recente *survey*, che si proponeva l'analisi degli orientamenti dei membri della *International Urogynaecology Association* in tema di gestione chirurgica della SUI, ha evidenziato come la procedura preferita sia il *tension-free vaginal tape* (TVT), seguita dalla colpo-sospensione e dalla più nuova *trans obturator tape* (TOT)<sup>39</sup>. Ghezzi et al.<sup>40</sup> hanno valutato prospetticamente, a sei mesi dalla chirurgia, l'impatto della TVT sul *rate* di CI come pure sulla sessualità in generale. A fronte di un'ottima percentuale di remissione obiettiva della SUI – pari al 98% – gli Autori sottolineavano una risoluzione degli episodi di CI in 20 delle 23 pazienti analizzate (87%). Nel 62,2% dei casi, ovvero in 33 pazienti, non si verificava modifica alcuna in termini di funzione sessuale, con un certo miglioramento riportato in 18 donne (34%). Non veniva riferita alcuna differenza significativa in termini di incidenza della dispareunia post-intervento; due pazienti (3,8%), tuttavia, lamentavano un peggioramento dei loro rapporti sessuali, in un caso per una erosione vaginale e nell'altro per la comparsa di anorgasmia *de novo*. Anche nella casistica di Glavind & Tetsche<sup>41</sup>, il 49% delle 53 donne pre-operatoriamente sessualmente attive e sottoposte a TVT o posizionamento di una *slings* vaginale lamentava anche CI pre-operatoria. Il 50% delle pazienti trattate con successo per la SUI aveva anche riferito un miglioramento della sessualità. Cinque pazienti (7%) lamentavano, invece, una riduzione della libido in seguito all'intervento, e due (3%) ritenevano francamente che l'intervento fosse stato la causa di tale peggioramento<sup>41</sup>. Un altro studio<sup>42</sup> riportava un certo grado di compromissione della funzione sessuale nelle pazienti sottoposte a TVT, tra cui dispareunia nel



14,5% dei casi e perdita della libido nel 5,4% dei casi. Complessivamente, circa il 20% delle donne studiate da Lemack e Zimmern ammetteva un peggioramento di varia entità dei rapporti sessuali post-intervento, sebbene non tutte le donne avessero riferito dispareunia<sup>43</sup>. Tuttavia raramente si osservava nella stessa coorte di pazienti una stenosi vaginale sintomatica, a cui eventualmente ascrivere la responsabilità eziopatogenetica della sintomatologia algica coitale e non, anche in seguito a riparazione posteriore contemporanea. Le donne in epoca pre-menopausale, come pure quelle in terapia ormonale sostitutiva (HRT) sono risultate mediamente sessualmente più attive in seguito all'intervento (46%) rispetto alle donne in menopausa e non in HRT (17%). In generale, l'analisi dei vari dati sembrerebbe aver dimostrato come il gruppo delle donne sessualmente attive prima dell'intervento non subisca modifiche di rilievo in seguito alla procedura di sospensione vaginale per UI. Peraltro, un precedente studio dimostrava come la TVT non promuovesse alcun cambiamento significativo in termini di funzione sessuale<sup>44</sup>.

Roumequere et al. hanno recentemente utilizzato un questionario validato (Contilife) per analizzare gli esiti funzionali e QoL ad un anno di follow-up da TOT<sup>45</sup>. Gli Autori riportavano risultati particolarmente lusinghieri, sottolineando come la soddisfazione globale – in termini generali – delle donne in studio fosse del 78%, e come questa fosse accompagnata da buoni *score* sia per le attività quotidiane – comprese quelle condizionanti sforzi fisici e, pertanto, possibili episodi di fuga di urine *per uretram* – che in termini di auto-stima ed attività emotive e sessuali<sup>45</sup>.

L'utilizzo di materiale sintetico è un altro importante aspetto di cui discutere; infatti, sebbene il polipropilene sia sicuro ed efficace, si teme che i materiali sintetici protesici introdotti in regione vaginale possano influenzare negativamente la funzione sessuale. Baessler et al.<sup>46</sup>, a questo proposito, hanno recentemente riportato come, nel loro gruppo, anche se il 71% delle donne sessualmente attive avesse ripreso ad avere rapporti sessuali senza problemi in seguito all'intervento chirurgico, la dispareunia fosse stata una grave indicazione per la rimozione di necessità del *mesh* in polipropilene utilizzato per la *slingplasty* posteriore intravaginale. Al contrario, Shah et al.<sup>47</sup> non riportavano cambiamento alcuno in termini di funzione sessuale da parte delle donne sottoposte al posizionamento di uno *sling* uretrale medio-distale in polipropilene. Nelle stesse donne, peraltro, non si registrava variazione di rilievo – sia in positivo che in

negativo –, rispetto ai valori pre-operatori, del desiderio sessuale, della eccitazione genitale, della lubrificazione, dell'orgasmo, della soddisfazione o del dolore<sup>47</sup>.

Baessler e Stanton hanno anche discusso l'effetto della colposospensione sec. Burch per il trattamento della SUI ad un follow-up di 6 mesi dall'intervento chirurgico, nel caso di donne sessualmente attive affette da CI concomitante al momento della penetrazione vaginale, dell'orgasmo o di entrambi<sup>48</sup>. Nel loro gruppo, i sintomi da SUI si risolvevano con successo nel 77% delle pazienti. Al pari, il 79% delle donne dichiarava risolta la propria CI, mentre il disturbo era sostanzialmente migliorato in un altro 7%, suggerendo quindi che la CI potrebbe essere trattata o migliorata qualora la UI venisse risolta con successo mediante una colposospensione sec. Burch<sup>48</sup>.

Sono, purtroppo, relativamente pochi gli studi comparativi tra la procedura di colposospensione laparoscopica e le altre tecniche chirurgiche; queste analisi sembrano suggerire che l'approccio laparoscopico possa avere minor successo rispetto alla colposospensione a cielo aperto ovvero alla TVT nella risoluzione della SUI<sup>49</sup>. È però importante ricordare come, ad oggi, nessuno studio abbia valutato i potenziali esiti diversi in termini di impatto sulla funzione sessuale nelle pazienti sottoposte alla colposospensione laparoscopica rispetto a quelle operate più "tradizionalmente".

Gli Autori di questa review ritengono che probabilmente i dati a disposizione per una meta-analisi rigorosa siano ad oggi limitati dal punto di vista della metodologia psicometrica di valutazione pre-operatoria e prospettica nel follow-up – che appare utilizzata in modo inconsistente e non capillare – ed, al pari, dal fatto che le varie tecniche chirurgiche siano ultraspecifiche e particolarmente frammentarie nella loro applicazione, con campioni poco numerosi e scarsamente rappresentativi, per poter permettere studi di ampio respiro.

## Cistectomia radicale nel caso di tumore urologico maligno

La neoplasia vescicale infiltrante (bCa) rappresenta una delle sfide chirurgiche di maggior problematicità nelle donne. Oggi, oltre agli aspetti oncologici fondamentali relativi alla sopravvivenza, si evince anche per il mondo femminile una maggiore attenzione per gli esiti che potrebbero influire negativamente sulla QoL delle pazienti. Alcuni problemi sessuali, ad

esempio, potrebbero essere conseguenza diretta sia della malattia neoplastica che della relativa specifica terapia.

Le neoplasie genito-urinarie sono solitamente associate a DSF da terapia, di grado variabile da moderato a grave<sup>50</sup>. Ad esempio, successivamente ad una cistectomia radicale (RC), indipendentemente dal tipo di derivazione urinaria, la fonte primaria di stress riferita da un certo numero di donne sopravvissute alla malattia è proprio rappresentata dai disordini della sessualità<sup>50</sup>.

Ancora una volta, pochi dati pubblicati su riviste indicizzate e *peer-reviewed* hanno analizzato la funzione sessuale femminile dopo un intervento urologico maggiore per bCa<sup>51-55</sup>.

Da un punto di vista fisiopatologico, nel corso della RC tradizionale i fasci neuro-vascolari (che solitamente decorrono lungo le pareti laterali della vagina) sono solitamente rimossi o danneggiati quando la vescica, l'uretra e la parete vaginale anteriore vengono asportate<sup>53-56-57</sup>. In seguito alla rimozione della porzione distale dell'uretra potrebbe poi risultare significativamente devascularizzato il clitoride<sup>53</sup>. Marshall e Treiger riportavano chiaramente già molti anni orsono come la *exenteratio* anteriore nella donna possa essere precisa solo seguendo un approccio anatomico molto accurato<sup>57</sup>. Alcuni anni dopo, Stenzl et al.<sup>56</sup> descrivevano gli esiti di questo stesso intervento e della combinata linfadenectomia *en bloc* estesa, con la ricostruzione di un *reservoir* ileale a bassa pressione. Gli Autori di quello storico studio avevano sottolineato come fosse stata prestata la massima attenzione alla parte chirurgica demolitiva sui genitali femminili interni (con la sola resezione del fondo vaginale e della parete vaginale anteriore, fino al punto della successiva dissezione uretrale). Più recentemente è stato anche segnalato come la resezione completa dei due terzi craniali della vagina, con limite di resezione caudale al di sotto del collo della vescica, possa provocare la dissezione della maggior parte dei nervi autonomici dell'uretra e della vagina stessa<sup>58</sup>. Da allora particolare scrupolo scientifico e tecnico è stato applicato nel promuovere e realizzare una chirurgia di preservazione neuro-vascolare anche nella donna<sup>19-55-59-60</sup>.

I dati originali riportati da Bjerre et al.<sup>61</sup> hanno valutato dal punto di vista psicometrico il profilo sessuale di 17 donne sottoposte a RC con *reservoir* continente di Kock e di 20 donne con diversione urinaria mediante condotto ileale. Ad un follow-up medio di 0,8 e 4,6 anni, rispettivamente, non veniva dimostrata differenza significativa tra i 2 gruppi in termini di

salute sessuale. La frequenza di rapporti, ad esempio, rimaneva pressoché invariata o, addirittura, aumentava nel 44% delle pazienti con *reservoir* continente, ma solo nel 18% delle pazienti con diversione urinaria mediante condotto ileale, ma senza che questa differenza fosse significativa. Tra le pazienti che, al contrario, avessero riferito disordini post-chirurgici della sessualità, quasi un terzo adduceva quale motivo problemi fisici o riduzione del desiderio, mentre il 30% di loro riteneva di essere sessualmente meno attraente. Completamente inattesa la riferita elevata frequenza di dispareunia tra le pazienti con *reservoir* continente<sup>61</sup>. I dati pubblicati da Nordstrom e Nyman<sup>62</sup> dimostravano come l'83% delle donne sessualmente attive prima dell'intervento e sottoposte a RC con diversione urinaria mediante condotto ileale riferisse una riduzione od una completa cessazione dell'attività sessuale coitale dopo la chirurgia stessa. In questa coorte, i problemi maggiori erano rappresentati da una riduzione del desiderio sessuale, dalla comparsa di dispareunia e di secchezza vaginale. Tuttavia alcune delle donne riferivano, al contrario, un aumento dell'attività sessuale dopo l'intervento<sup>62</sup>. Il gruppo di Horenblas<sup>52</sup> ha pubblicato i risultati preliminari relativi all'*outcome* funzionale di una tecnica di cistectomia modificata e tesa a preservare una adeguata funzione sessuale in entrambi i sessi, detta, appunto, "cistectomia e neovescica conservative della sessualità". Con questo approccio gli Autori intendevano infatti conservare il massimo tessuto "funzionale" possibile, al fine di preservare una normale funzione sessuale, permettendo al contempo una completa radicalità oncologica ed una soddisfacente ricostruzione del tratto urinario. Nelle donne veniva pertanto preferita una cistectomia semplice, con la contemporanea conservazione degli organi genitali interni; una neovescica ileale ortotopica veniva poi anastomizzata all'uretra. Questo tipo di chirurgia veniva indicato per le pazienti affette da bCa con stadio T1-T3, ma con mandataria assenza di neoplasia a livello del collo vescicale oppure tumore infiltrante a carico del trigono vescicale. Gli Autori riferivano che, alla data del loro articolo (2001), questo differente tipo di cistectomia con intento funzionale di conservazione della sessualità era stata eseguita in 3 donne; una lubrificazione vaginale preservata nel corso dell'attività sessuale era il punto di forza in tutte e 3 le donne operate<sup>52</sup>.

Il gruppo della Cleveland Clinic riporta, ad oggi, la maggior esperienza di valutazione funzionale in termini di *outcome* sessuale post-chirurgico<sup>53-55-59</sup>. Utilizzando il questionario psicometrico validato *Fe-*

*male Sexual Function Index* (FSFI) <sup>60</sup>, in un primo studio Zippe et al. <sup>54</sup> riportavano i risultati ad un follow-up medio di 24,2 mesi relativo a 34 donne – sessualmente attive prima dell'intervento chirurgico – sottoposte a RC per bCa. Gli Autori registravano una diminuzione significativa dello *score* complessivo dell'FSFI ( $p \leq 0,05$ ) e tra i disordini più frequenti veniva lamentata una difficoltosa lubrificazione vaginale (45%) – talvolta completamente assente –, una riduzione del desiderio sessuale (37%) e la dispareunia (22%). Solo il 48% delle pazienti continuava ad avere soddisfacenti rapporti sessuali dopo l'intervento chirurgico, mentre il 52% riportava una riduzione significativa della soddisfazione sessuale generale. Una stratificazione dei risultati per tipologia di derivazione urinaria non dimostrava vantaggi significativamente specifici per la neovescica ortotopica ileale secondo Studer, la derivazione cutanea piuttosto che il condotto ileale.

In una più recente pubblicazione <sup>53</sup> lo stesso gruppo si prefiggeva la preservazione della funzione sessuale della donna come obiettivo ancor più importante. A questo scopo, gli Autori descrivevano una vera e propria “*Cleveland Clinic Foundation QoL cystectomy*”, suggerendo una sorta di decalogo finalizzato ad una miglior applicazione delle tecniche chirurgiche “anatomiche”. È bene sottolineare l'importanza di tre punti essenziali della RC modificata: 1) la tecnica chirurgica prevede una preservazione selettiva e completa dei fasci vascolo-nervosi bilateralmente; 2) deve essere conservata la parete vaginale anteriore (per migliorare la lubrificazione), con una tubularizzazione vaginale anteriore (per conservare la profondità della vagina) e, non meno importante; 3) deve essere evitata l'isterectomia, eseguita, invece, di routine nella altre tecniche chirurgiche. Quest'ultimo punto, che Zippe et al. ritengono essenziale per eliminare il rischio di fistole vescico-vaginali, sembra essere ancora più significativo perché la conservazione dell'utero potrebbe aiutare le donne a mantenere una corretta “immagine” del proprio corpo ed a stabilizzare la cosiddetta “piattaforma orgasmica” a livello pelvico. L'analisi dei risultati ad un follow-up a 6 mesi dimostrava come nel gruppo di donne sottoposte a cistectomia modificata *nerve-sparing* il profilo psicometrico di funzione sessuale post-operatorio fosse sovrapponibile a quello pre-operatorio (29,8 vs. 27,6). Al contrario, nel gruppo di donne comparabili per età e caratteristiche clinico-patologiche ma sottoposte ad una chirurgia radicale non *nerve-sparing* veniva lamentato un declino della sessualità, con significativa secchezza vaginale, perdita di eccitabilità ge-

nitale e dispareunia, che aveva poi portato ad una completa sospensione dei rapporti sessuali <sup>53</sup>.

La RC rappresenta l'intervento gold standard per il bCa, ed attualmente in tutto il mondo si sta valutando l'efficacia dell'approccio laparoscopico. Pochi studi, ad oggi, hanno analizzato la potenziale applicazione della RC laparoscopica nelle donne; anche in questo caso le procedure ricostruttive ipotizzabili sono rappresentate da un *conduit* ileale, dalla neovescica ortotopica secondo Studer o da un'*Indiana pouch* continentale <sup>64</sup>. Recentissima la pubblicazione di dati in questo senso <sup>60</sup>. Lane et al., infatti, riportano i risultati di 52 pazienti – solo in parte donne, in realtà – consecutivamente sottoposti ad un intervento di cistectomia radicale laparoscopica dal 2000; in 5 di loro, gli Autori riferiscono la piena preservazione bilaterale dei fasci vascolo-nervosi. La tecnica chirurgica descritta prevede una rigorosa astensione dall'utilizzo di foto-coagulatori che, come nella più sofisticata chirurgia di prostata con tecnica intrafasciale, rischierebbero di essere nocivi nei confronti del distretto nervoso. Nella donna, inoltre, viene suggerita come fondamentale la preservazione di utero, salpingi, gonadi e vagina, mantenendo al pari la fascia endopelvica ed assicurando una minima mobilitazione distale dell'uretra, sempre con l'intento di facilitare la conservazione dei fasci vascolo-nervosi. Sebbene i dati siano assolutamente preliminari e relativi ad una popolazione minima, gli Autori riportano come tutti i pazienti fossero sani e senza segni di ripresa di malattia ad un follow-up oncologico di 30 mesi; l'*outcome* funzionale era stato invece compiutamente valutato solo a 12 mesi, dimostrando una continenza urinaria diurna del 100% e notturna del 75%, rispettivamente. Molto interessante il fatto che tutte le donne operate riferissero una preservata funzione sessuale.

## Conclusioni

Il numero complessivo di *report* relativi agli aspetti di anatomia, fisiologia e fisio-patologia della funzione sessuale femminile post-chirurgica è in significativo aumento. I risultati fisio-patologici desunti dagli studi clinici prospettici a nostra disposizione vertono essenzialmente sugli esiti post-chirurgici a carico della funzione sessuale in donne affette da SUI, una condizione disabilitante e con elevata prevalenza a livello mondiale. Le neoplasie genito-urinarie sono solitamente associate alla presenza di disfunzioni sessuali, vuoi su base squisitamente psico-emotiva, vuoi per una sovvertita biologia nelle donne sottopo-

ste a chirurgia oncologia maggiore. I dati più recenti sembrano però fortemente suggerire come anche nella donna un approccio “anatomico” e di preservazione dei fasci vascolo-nervosi possa rappresentare la scelta chirurgica più corretta. Emerge sempre più chiaramente l’istanza elettiva ad un supporto integrato psico-biologico che aiuti la paziente a conoscere e ad affrontare i possibili futuri esiti invalidanti in termini di QoL. Questa maggiore consapevolezza di

medici e pazienti permetterà certamente di promuovere lo sviluppo di tecniche chirurgiche ancor più raffinate, tese alla conservazione di un’adeguata salute sessuale post-operatoria.

Questa nostra *review* ha cercato di analizzare alcune condizioni di ampio interesse chirurgico specifico, in cui tanto la salute sessuale quanto la comparsa di disfunzioni della sessualità della donna avessero un ruolo fondamentale.

## Bibliografia

- 1 Laumann EO, Paik A, Rosen RC. *Sexual Dysfunction in the United States. Prevalence and Predictors*. JAMA 1999;281:537-44.
- 2 Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. for the GSSAB Investigators’ Group. *Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors*. Int J Impot Res 2005;17:39-57.
- 3 Ponholzer A, Roehlich M, Racz U, Temml C, Madersbacher S. *Female sexual dysfunction in a healthy Austrian cohort: prevalence and risk factors*. Eur Urol 2005;47:366-74.
- 4 Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E. *The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women*. Urol Int 2004;72:52-7.
- 5 Hayes R, Dennerstein L. *The impact of ageing on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies*. J Sex Med 2005;2:317-30.
- 6 Basson R, Leiblum S, Brotto L, Derogatis L, Fourcroy J, Fugl-Meyer K, et al. *Definitions of women’s sexual dysfunction reconsidered: advocating expansion and revision*. J Psychosom Obstet Gynaecol 2003;24:221-9.
- 7 Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, Parisi M, Ragni N, Remorgida V. *Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function*. Fertil Steril 2006;86:1504-10.
- 8 Fauconnier A, Dubuisson JB, Foulot H, Deyrolles C, Sarrot F, Laveyssiere MN, et al. *Mobile uterine retroversion is associated with dyspareunia and dysmenorrhea in an unselected population of women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;127:252-6.
- 9 Zippe C, Nandipati K, Agarwal A, Raina R. *Sexual dysfunction after pelvic surgery*. Int J Impot Res 2005;18:1-18.
- 10 Salonia A, Briganti A, Rigatti P, Montorsi F. *Medical conditions associated with female sexual dysfunction*. In: Goldstein I, Meston CM, Davis SR, Traish AM, eds. *Women’s sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment*. London: Taylor & Francis 2006, p. 263-75.
- 11 Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM. *Hysterectomy and sexual function*. JAMA 1999;282:1934-41.
- 12 Carlson KJ. *Outcomes of hysterectomy*. Clin Obstet Gynecol 1997;40:939-46.
- 13 Roussis NP, Waltrous L, Kerr A, Robertazzi R, Cabbad MF. *Sexual response in the patient after hysterectomy: total abdominal vs. supracervical vs. vaginal procedure*. Am J Obstet Gynecol 2004;190:14-27.
- 14 Zobbe V, Gimbel H, Andersen BM, Filtenborg T, Jakobsen K, Sorensen HC, et al. *Sexuality after total vs. subtotal hysterectomy*. Acta Obstet Gynecol Scand 2004;83:191-6.
- 15 Goetsch MF. *The effect of total hysterectomy on specific sexual sensations*. Am J Obstet Gynecol 2005;192:1922-7.
- 16 Vomvolaki E, Kalmantis K, Kioses E, Antsaklis A. *The effect of hysterectomy on sexuality and psychological changes*. Eur J Contracept Reprod Health Care 2006;11:23-7.
- 17 Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, Munsell MF, Jhingran A, Wharton JT, et al. *Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors*. J Clin Oncol 2005;23:7428-36.
- 18 Maas CP, Kenter GG, Trimbos JB, Deruiter MC. *Anatomical basis for nerve-sparing radical hysterectomy: immunohistochemical study of the pelvic autonomic nerves*. Acta Obstet Gynecol Scand 2005;84:868-74.
- 19 Pauls R, Mutema G, Segal J, Silva WA, Kleeman S, Dryfhout Ma V, et al. *A prospective study examining the anatomic distribution of nerve density in the human vagina*. J Sex Med 2006;3:979-87.
- 20 Maas CP, Trimbos JB, DeRuiter MC, van de Velde CJ, Kenter GG. *Nerve-sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective*. Crit Rev Oncol Hematol 2003;48:271-9.
- 21 Nappi RE, Salonia A, Traish AM, van Lunsen RHW, Vardi Y, Kadioglu A, et al. *Clinical biologic pathophysiologies of women’s sexual dysfunction*. J Sex Med 2005;2:4-25.
- 22 Hasson HM. *Cervical removal at hysterectomy for benign disease: risks and benefits*. J Reprod Med 1993;38:781-90.
- 23 Lowenstein L, Yarnitsky D, Gruenwald I, Deutsch M, Sprecher E, Gedalia U, et al. *Does hysterectomy affect genital sensation?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005;119:242-5.
- 24 Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, Thranov I, Petersen MA, Machin A. *Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function*. Cancer 2004;100:97-106.
- 25 Flory N, Bissonnette F, Binik YM. *Psychosocial effects of hysterectomy: literature review*. J Psychosom Res 2005;59:117-29.
- 26 Kuscu NK, Oruc S, Ceylan E, Eskicioglu F, Goker A, Caglar H. *Sexual life following total abdominal hysterectomy*. Arch Gynecol Obstet 2005;271:218-21.
- 27 Rako S. *Testosterone supplemental therapy after hysterectomy with or without concomitant oophorectomy: estrogen*



- alone is not enough. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:917-23.
- 28 Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, et al. *Correlates of circulating androgens in mid-life women: the Study of Women's Health across the Nation*. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4836-45.
- 29 Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. *Testosterone for peri- and postmenopausal women*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD004509.
- 30 Cutler WB, Genovese-Stone E. *Wellness in women after 40 years of age: the role of sex hormones and pheromones*. *Dis Mon* 1998;44:421-546.
- 31 Kim DH, Lee YS, Lee ES. *Alteration of sexual function after classic intrafascial supracervical hysterectomy and total hysterectomy*. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:60-4.
- 32 Kuppermann M, Summitt RL Jr, Varner RE, McNeeley SG, Goodman-Gruen D, Learman LA, et al.; Total or Supracervical Hysterectomy Research Group. *Sexual functioning after total compared with supracervical hysterectomy: a randomized trial*. *Obstet Gynecol* 2005;105:1309-18.
- 33 Lethaby A, Ivanova V, Johnson NP. *Total vs. subtotal hysterectomy for benign gynaecological conditions*. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(2):CD004993.
- 34 Korolija D, Sauerland S, Wood-Dauphinee S, Abbou CC, Eypasch E, Caballero MG, et al.; European Association for Endoscopic Surgery. *Evaluation of quality of life after laparoscopic surgery: evidence-based guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery*. *Surg Endosc* 2004;18:879-97.
- 35 Hampel C, Artibani W, Espuna Pons M, Haab F, Jackson S, Romero J, et al. *Understanding the burden of stress urinary incontinence in Europe: a qualitative review of the literature*. *Eur Urol* 2004;46:15-27.
- 36 O'Donnell M, Lose G, Sykes D, Voss S, Hunskaar S. *Help-seeking behaviour and associated factors among women with urinary incontinence in France, Germany, Spain and the United Kingdom*. *Eur Urol* 2005;47:385-92.
- 37 Shaw C. *A systematic review of the literature on the prevalence of sexual impairment in women with urinary incontinence and the prevalence of urinary leakage during sexual activity*. *Eur Urol* 2002;42:432-40.
- 38 Salonia A, Zanni G, Nappi RE, Briganti A, Deho F, Fabbri F, et al. *Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study*. *Eur Urol* 2004;45:642-8.
- 39 Jha S, Arunkalaivanan AS, Davis J. *Surgical management of stress urinary incontinence: a questionnaire based survey*. *Eur Urol* 2005;47:648-52.
- 40 Ghezzi F, Serati M, Cromi A, Uccella S, Triacca P, Bolis P. *Impact of tension-free vaginal tape on sexual function: results of a prospective study*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:54-9.
- 41 Glavind K, Tetsche MS. *Sexual function in women before and after suburethral sling operation for stress urinary incontinence: a retrospective questionnaire study*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:965-8.
- 42 Mazouni C, Karsenty G, Bretelle F, Bladou F, Gamerre M, Serment G. *Urinary complications and sexual function after the tension-free vaginal tape procedure*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:955-61.
- 43 Lemack GE, Zimmern PE. *Sexual function after vaginal surgery for stress incontinence: results of a mailed questionnaire*. *Urology* 2000;56:223-7.
- 44 Maaita M, Bhaumik J, Davies AE. *Sexual function after using tension-free vaginal tape for the surgical treatment of genuine stress incontinence*. *BJU Int* 2002;90:540-3.
- 45 Roumeguere T, Quackels T, Bollens R, de Groote A, Zlotta A, Bossche MV, et al. *Trans-obturator vaginal tape (TOT) for female stress incontinence: one-year follow-up in 120 patients*. *Eur Urol* 2005;48:805-9.
- 46 Baessler K, Hewson AD, Tunn R, Schuessler B, Maher CF. *Severe mesh complications following intravaginal slingplasty*. *Obstet Gynecol* 2005;106:713-6.
- 47 Shah SM, Bukkapatnam R, Rodriguez LV. *Impact of vaginal surgery for stress urinary incontinence on female sexual function: is the use of polypropylene mesh detrimental?* *Urology* 2005;65:270-4.
- 48 Baessler K, Stanton SL. *Does Burch colposuspension cure coital incontinence?* *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1030-3.
- 49 Ramsay IN. *The treatment of stress incontinence – is there a role for laparoscopy?* *BJOG* 2004;111(Suppl 1):49-52.
- 50 Henningsohn L, Wijkstrom H, Steven K, Pedersen J, Ahlstrand C, Aus G, et al. *Relative importance of sources of symptom-induced distress in urinary bladder cancer survivors*. *Eur Urol* 2003;43:651-62.
- 51 Nappi RE, Salonia A, Traish AM, van Lunsen RHW, Vardi Y, Kadioglu A, et al. *Clinical biologic pathophysiologies of women's sexual dysfunction*. *J Sex Med* 2005;2:4-25.
- 52 Horenblas S, Meinhardt W, Ijzerman W, Moonen LF. *Sexuality preserving cystectomy and neobladder: initial results*. *J Urol* 2001;166:837-40.
- 53 Zippe C, Nandipati K, Agarwal A, Raina R. *Sexual dysfunction after pelvic surgery*. *Int J Impot Res* 2006;18:1-18.
- 54 Zippe CD, Raina R, Shah AD, Massanyi EZ, Agarwal A, Ulchaker J, et al. *Female sexual dysfunction after radical cystectomy: a new outcome measure*. *Urology* 2004;63:1153-7.
- 55 Bhatt A, Nandipati K, Dhar N, Ulchaker J, Jones S, Rackley R, et al. *Neurovascular preservation in orthotopic cystectomy: impact on female sexual function*. *Urology* 2006;67:742-5.
- 56 Stenzl A, Colleselli K, Poisel S, Feichtinger H, Pontasch H, Bartsch G. *Rationale and technique of nerve-sparing radical cystectomy before an orthotopic neobladder procedure in women*. *J Urol* 1995;154:2044-9.
- 57 Marshall FF, Treiger BF. *Radical cystectomy (anterior exenteration) in the female patient*. *Urol Clin North Am* 1991;18:765-75.
- 58 Burkhard FC, Studer UE. *Orthotopic bladder substitution*. *Curr Opin Urol* 2000;10:343-9.
- 59 Nandipati KC, Bhat A, Zippe CD. *Neurovascular preservation in female orthotopic radical cystectomy significantly improves sexual function*. *Urology* 2006;67:185-6.
- 60 Lane BR, Finelli A, Moinzadeh A, Sharp DS, Ukimura O, Kaouk JH, et al. *Nerve-sparing laparoscopic radical cystectomy: technique and initial outcomes*. *Urology* 2006;68:778-83.
- 61 Bjerre BD, Johansen C, Steven K. *A questionnaire study of*

*sexological problems following urinary diversion in the female patient.* Scand J Urol Nephrol 1997;31:155-60.

<sup>62</sup> Nordstrom GM, Nyman CR. *Male and female sexual function and activity following ileal conduit urinary diversion.* Br J Urol 1992;70:33-9.

<sup>63</sup> Rosen RC, Brown C, Heiman J, Leiblum S, Meston C, Shab-

sigh R, et al. *The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function.* J Sex Marital Ther 2000;26:191-208.

<sup>64</sup> Cathelineau X, Arroyo C, Rozet F, Barret E, Vallancien G. *Laparoscopic-assisted radical cystectomy: the montsouris experience after 84 cases.* Eur Urol 2005;47:780-4.

### 1. Cosa dimostra lo studio di Fauconnier et al.?

- Analizzando donne in post-menopausa non può dimostrare nessun significativo impatto della chirurgia sulla funzione sessuale della donna
- La presenza stessa di un utero retroverso di per sé è associata ad una maggior prevalenza di dispareunia ed a una maggior severità della sintomatologia algica dispareunica
- La presenza di un utero retroverso si associa solamente ad una più frequente dismenorrea severa rispetto alla ortotopica condizione di antiversoflessione
- La presenza stessa di un utero retroverso non si associa a nessun disordine della funzione sessuale della donna

### 2. Lo studio di Rohdes et al. dimostrava come:

- Desiderio sessuale, la frequenza dei rapporti sessuali e la qualità generale dell'orgasmo risultavano significativamente aumentate dopo isterectomia
- Desiderio sessuale, la frequenza dei rapporti sessuali e la qualità generale dell'orgasmo non erano in alcun modo migliorate dopo isterectomia
- Il miglioramento dei parametri di salute sessuale della donna dopo intervento di isterectomia non fosse età dipendente
- Desiderio sessuale, la frequenza dei rapporti sessuali e la qualità generale dell'orgasmo risultavano significativamente aumentate dopo isterectomia; tale risultato era inversamente influenzato dall'età della paziente

### 3. Quali tra questi riscontri sono veritieri:

- Benché la maggior parte delle donne sessualmente attive possa riprendere ad avere rapporti sessuali senza problemi dopo innesto di *mesh* vaginale in polipropilene, la dispareunia può diventare una severa indicazione per la rimozione di necessità del *mesh* stesso
- Tutte le affermazioni sono veritiere
- La preservazione di una adeguata funzione sessuale della donna sottoposta a cistectomia passa di necessità attraverso la conservazione bilaterale dei fasci vascolo-nervosi
- Dopo cistectomia radicale per carcinoma della vescica è spesso documentata una significativa diminuzione della lubrificazione vaginale

### 4. Nelle donne sottoposte a chirurgia per il trattamento della incontinenza urinaria da stress:

- Si osserva il fatto che, a fronte di un'ottima percentuale di remissione obiettiva della incontinenza urinaria stessa è possibile la risoluzione degli episodi di incontinenza coitale anche nell'87% delle pazienti operate
- Un miglioramento complessivo della funzione sessuale è stato descritto fino nel 50% delle donne sottoposte a TVT
- Nella casistica di Glavind e Tetsche il 7% delle pazienti arruolate lamentavano una riduzione della libido in seguito all'intervento
- Tutte le risposte sono veritiere

### 5. Nelle donne sottoposte ad isterectomia:

- Alcuni studi hanno riferito un significativo peggioramento sia della qualità che della frequenza di attività sessuale post-operatoria. La rimozione dell'utero potrebbe essere responsabile di tali compromissioni sessuali
- Un danno a carico del sistema nervoso autonomico potrebbe avere un ruolo cruciale nell'eziologia dei disordini della motilità vescicale e colo-rettale, come pure della comparsa di disfunzioni sessuali dopo isterectomia radicale
- La conservazione chirurgica dei nervi del sistema autonomico pelvico, sia con la isterectomia radicale laparoscopica che con quella tradizionale, merita la massima considerazione dal momento che si propone di realizzare la remissione da malattia e, al tempo stesso, l'ottenimento di un miglior *outcome* funzionale, sia nel caso di condizioni croniche benigne che di carcinoma endometriale
- Tutte le risposte sono veritiere

# Biobanca del seme nel paziente oncologico

## *Sperm Banking for Oncological Patients*

A. PAFFONI, L. RESTELLI, G. RAGNI

U.O.C. Ostetricia e Ginecologia III, Sterilità di Coppia ed Andrologia, Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli e Regina Elena, Milano

**Parole chiave:** Crioconservazione, Liquido seminale, Fertilità maschile, Neoplasia

**Key words:** *Sperm banking, Cryopreservation, Male fertility, Cancer*

### Riassunto

Le attuali terapie antineoplastiche permettono la sopravvivenza a lungo termine di molti pazienti. Le stesse terapie, tuttavia, hanno come effetto indesiderato la riduzione della fertilità dei soggetti trattati. Negli ultimi anni si sono sviluppate tecniche di crioconservazione dei gameti mirate al mantenimento della fertilità di giovani uomini e donne che devono sottoporsi a chemio/radioterapie. In particolare trova largo impiego il deposito di liquido seminale che ha avuto un notevole impulso con l'introduzione della tecnica microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI) ed ha permesso di utilizzare con successo anche campioni con basse concentrazioni di spermatozoi o gravemente compromessi dal congelamento. Pur rimanendo ad oggi l'unico metodo di provata efficacia trova talvolta alcuni limiti e sono in corso di sperimentazione nuovi approcci volti a garantire un futuro riproduttivo anche ai pazienti prepuberi o che non possano effettuare il deposito di liquido seminale a causa di azoospermia. La crioconservazione di tessuto testicolare e di cellule staminali gonadiche con successivo trapianto nel soggetto in remissione ha fornito prove di efficacia in modelli animali e si sta configurando come possibile applicazione clinica. Nell'immediato futuro la popolazione sarà sempre più rappresentata da adulti sopravvissuti ad un tumore dell'infanzia; per questo motivo l'attenzione ai problemi legati alla fertilità di tali soggetti si pone con particolare importanza.

### Summary

*The survival rates among young patients suffering from various type of cancers have improved dramatically but they often become infertile as a result of chemo/radiotherapy injuries. The cryopreservation of gametes before treatments is recommended for almost all patients and sperm banking is the first choice for adult male cancer patients. The introduction of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) has changed the reproductive prospects for men with low quality sperm samples, even after cryopreservation. Semen cryostorage remains the only proven method to preserve fertility in men with cancer. However, it sometimes presents limits and the need for new strategies for preserving fertility in young pre-pubertal boys or azoospermic men is a major challenge for reproductive medicine. Testicular tissue cryopreservation and testicular stem cell transplantation has proved to be effective at least in animal models. Recent advancements in this experimental field have opened new perspectives for clinical applications. The proportion of childhood cancer survivors in the adult population will rise in the immediate future; for this reason, the prevention of infertility in these patients is of great importance and current interest.*

### Introduzione

L'incidenza di patologie oncologiche nella popolazione è strettamente dipendente dalle fasce di età considerate e dal sesso. Per i maschi, il rischio di sviluppare una neoplasia maligna entro i 40 anni è stimato intorno all'1,4%, pari ad un caso ogni 71 individui<sup>1</sup>. Gli attuali regimi terapeutici permettono la guarigione o la sopravvivenza a lungo termine della maggioranza di questi pazienti ma, spesso, comportano un effetto gonadotossico che riduce considerevolmente le probabilità di

concepimento spontaneo. Gli effetti dei trattamenti del cancro sulla funzione riproduttiva possono essere temporanei o permanenti e dipendono principalmente dal tipo di chirurgia utilizzata, dal tipo di chemioterapia e di radioterapia, dalle dosi cumulative, dalla patologia in atto, dalla durata del trattamento. In una percentuale compresa tra il 10% e il 100% dei pazienti sottoposti a trattamenti antineoplastici si può osservare una riduzione nella qualità del liquido seminale, mentre il 15-30% dei soggetti trattati risulta sterile anche dopo molti anni dal termine delle terapie<sup>2</sup>. L'effetto gonadotossico ri-

sulta spesso variabile tra soggetti diversi e in nessun caso può essere garantito il ripristino della spermatogenesi. Per questo motivo a tutti i pazienti oncologici interessati, dovrebbe essere offerta la possibilità di effettuare la crioconservazione del liquido seminale. Ad oggi questo obiettivo è piuttosto lontano, essendo stimato che oltre la metà dei pazienti non viene indirizzata al deposito dei propri gameti né viene opportunamente informata sulle possibili conseguenze sulla fertilità dei trattamenti<sup>3</sup>.

Le chemio/radioterapie hanno effetti sul DNA delle cellule e causano anomalie strutturali e numeriche ai cromosomi; per questo motivo gli spermatozoi eventualmente presenti nel corso dei trattamenti antineoplastici non dovrebbero essere utilizzati a fini riproduttivi. La frammentazione delle catene di DNA è sempre più considerata come parametro di qualità e capacità fecondante degli spermatozoi, essendo state evidenziate correlazioni dirette tra subfertilità ed elevati livelli di frammentazione del materiale genetico<sup>4</sup>. È verosimile che i trattamenti antineoplastici, oltre a causare anomalie cromosomiche strutturali e numeri-

che, provochino un aumento di rotture nelle catene di DNA; questo aspetto non è tuttavia chiarito essendo la frammentazione del DNA piuttosto diffusa tra la popolazione generale ed essendo la presenza di cancro di per sé fattore di rischio. Pazienti oncologici presentano infatti ridotti livelli di integrità del DNA anche prima dei trattamenti<sup>5,6</sup>. Questo effetto pare in ogni caso essere reversibile: uno studio effettuato su una coorte di pazienti sopravvissuti al cancro contratto in età pediatrica ha mostrato livelli di frammentazione del DNA sovrapponibili a quelli dei controlli dopo un tempo mediano di 11,6 anni liberi da malattia<sup>7</sup>.

Oltre ai danni causati dai farmaci e dalle radiazioni alle cellule riproduttive (Tab. I), i trattamenti antineoplastici possono provocare effetti negativi sulla funzione sessuale anche causando disfunzione erettile o impedendo la normale eiaculazione. Questo effetto secondario può derivare dalla radioterapia, dalla chemioterapia ma anche dai trattamenti chirurgici. Negli ultimi anni la chirurgia si è evoluta per preservare per quanto possibile la fertilità dei

**Tab. I.** Principali effetti degli agenti antitumorali sulla fertilità maschile. *Main effects of antineoplastic agents on male fertility* (da Giwercman A, Petersen PM. *Cancer and male infertility*. Baillieres Best Pract Res Clin 2000;14:453-71, adattata).

Trattamento	Rischio di infertilità post trattamento	Principale effetto sulle cellule riproduttive
Radioterapia (2,5 Gy sul testicolo) Clorambucil Ciclofosfamide Busulfan Ifosfamide	Elevato	Alterazione della struttura del DNA. Azoospermia prolungata
Procarbazina Cisplatino Carboplatino	Elevato	Alterazione della struttura del DNA; danno all'epitelio germinale. Azoospermia prolungata
Doxorubicina	Medio	Alchilazione del DNA. Azoospermia prolungata
Vinblastina Vincristina	Medio	Alterazione della struttura del DNA e formazione legami intercatena. Azoospermia prolungata (non frequente col solo carboplatino)
Dactinomicina Bleomicina Metotrexate Mercaptopurina	Medio	Intercalazione DNA ed inibizione della topoisomerasi II. Riduzione temporanea della quantità di spermatozoi
MOPP ChIVPP COPP ABVD BEP	Basso	Inibizione della formazione dei microtubuli. Riduzione temporanea della quantità di spermatozoi
	Basso	Inibizione della sintesi dell'RNA. Probabile azoospermia
	Basso	Rotture del DNA; antifolico; analogo delle purine. Riduzione temporanea della quantità di spermatozoi
	Elevato	Azoospermia permanente
	Elevato	Azoospermia temporanea
	Medio	Riduzione temporanea della quantità di spermatozoi



pazienti. Ad esempio, per i tumori del testicolo, la convenzionale dissezione dei linfonodi retroperitoneali, che causa eiaculazione retrograda e infertilità nella maggior parte dei pazienti, è stata sostituita da un approccio che preserva le fibre nervose del sistema simpatico e mantiene l'eiaculazione anterograda in oltre il 95% dei soggetti trattati<sup>8</sup>. Nei soggetti sopravvissuti al tumore testicolare è riportata una aumentata incidenza di alterazione della funzione eiaculatoria rispetto alla popolazione di controllo: questo effetto si verifica nei soggetti trattati con chemioterapia, soprattutto se associata a dissezione dei linfonodi retroperitoneali. La funzione erettile e la soddisfazione sessuale non sembrano invece essere compromesse da questo tipo di patologia e di trattamenti<sup>9</sup>.

## Aspetti pratici

Le prime esperienze di crioconservazione del liquido seminale riportano notevole difficoltà nell'ottenere campioni compatibili con le tecniche di inseminazione disponibili; spesso, infatti, i pazienti oncologici mostrano quadri di oligospermia che, associati agli effetti del congelamento, offrono possibilità molto ridotte di concepimento in seguito all'applicazione delle prime metodiche di procreazione medicalmente assistita (PMA)<sup>10-12</sup>. A causa degli scarsi risultati in termini di gravidanza utilizzando spermatozoi congelati, si è diffusa la tendenza a non ritenere utile la crioconservazione del liquido seminale; questa convinzione, pur permanendo tra alcuni operatori, non ha alcun fondamento da quando è a disposizione la metodica di microiniezione intracitoplasmatica dello spermatozoo (ICSI). Questa tecnica permette infatti di utilizzare spermatozoi provenienti da campioni congelati, anche se gravemente oligospermici, in modo analogo a quanto avviene con gli spermatozoi eiaculati "a fresco". È pertanto doveroso crioconservare tutti i liquidi seminali, esclusi i casi di azoospermia o necrozoospermia.

È normalmente consigliabile effettuare più di un deposito presso la banca del seme, generalmente tre. La crioconservazione deve avvenire prima dell'inizio dei trattamenti antineoplastici perché è stato dimostrato che la chemioterapia e la radioterapia hanno un effetto genotossico a breve e a lungo termine, che comporta sia aneuploidie cromosomiche che mutazioni al DNA degli spermatozoi<sup>13-16</sup> anche dopo un singolo ciclo di trattamento.

La condizione clinica dei soggetti affetti da neoplasie

spesso non permette di ritardare l'inizio delle terapie; per questo motivo molti pazienti effettuano un solo deposito. Anche in questi casi, tuttavia, l'eventuale futuro utilizzo della metodica ICSI può garantire un adeguato numero di cicli di PMA. Paradossalmente è utile avere più depositi per i soli pazienti che presentino parametri seminali molto buoni, in quanto potrebbero essere indirizzati a tecniche di fecondazione *in vivo* più semplici e meno invasive, ma che consumano molto rapidamente il deposito.

Per una parte consistente di pazienti non è possibile effettuare la crioconservazione in quanto azoospermici al momento della diagnosi, prima di iniziare le terapie antineoplastiche. La percentuale di soggetti azoospermici al momento della crioconservazione è riportata essere compresa tra il 3 e il 18%<sup>17-20</sup>. La condizione di assenza di spermatozoi andrebbe confermata in almeno due eiaculati ed eventualmente, per effettuare la crioconservazione, può essere indicato il recupero microchirurgico degli spermatozoi<sup>21-22</sup>. In corso di orchietomia è possibile recuperare spermatozoi vitali in soggetti ritenuti azoospermici, anche nel testicolo interessato da neoplasia<sup>23</sup>. Qualora la crioconservazione non sia possibile a causa di azoospermia è comunque possibile una ripresa della spermatogenesi al termine delle terapie antineoplastiche. Questa situazione sembra verificarsi con frequenza superiore a quanto ipotizzato in passato ed è probabilmente dipendente dalla patologia e dal tipo di terapia a cui il paziente è sottoposto. Dati recenti<sup>24-25</sup> evidenziano la ripresa della spermatogenesi in percentuale consistente tra i soggetti azoospermici al momento della crioconservazione. La sottopopolazione a miglior prognosi riproduttiva sembra essere quella dei pazienti affetti da neoplasia testicolare, pur essendo la categoria con produzione di spermatozoi maggiormente ridotta al momento della diagnosi<sup>20-26</sup>.

Dati ottenuti dal registro oncologico norvegese<sup>27</sup> riportano tra soggetti sopravvissuti al cancro probabilità cumulative di concepimento spontaneo piuttosto consistenti: per pazienti maschi di età compresa tra 15 e 45 anni è riportata una probabilità del 30% di concepimento spontaneo dopo 15 anni dalla diagnosi. Per la sottopopolazione di pazienti di età inferiore ai 30 anni al momento della diagnosi, la probabilità cumulativa di concepimento spontaneo raggiunge il 50%.

Sulla base di questi dati si può offrire ai soggetti interessati un *counselling* riproduttivo ponderato, talvolta ottimistico anche per i pazienti azoospermici, ma, d'altra parte, non deve essere scoraggiato il tentativo di effettuare la crioconservazione preventiva quando sia possibile.

## Crioconservazione e gestione dei campioni

I gameti da crioconservare devono essere aliquotati in *paillettes* (*straws*) o *vials* per poter essere scongelati nella minima quantità necessaria all'esecuzione della tecnica di PMA successivamente utilizzata. Sono attualmente presenti sul mercato *paillettes* ad alta sicurezza che possono essere termosaldate garantendo l'integrità del contenuto, sia dal punto di vista meccanico che biologico.

La *cross*-contaminazione di campioni all'interno dell'azoto liquido ad opera di microrganismi (batteri, virus, funghi) è stata dimostrata ed è pertanto obbligatorio attuare procedure che garantiscano la sicurezza del liquido seminale in ogni fase della procedura e dello stoccaggio. Campioni infetti vanno conservati in percorsi e contenitori dedicati, separati dai campioni non infetti. Quando non siano a disposizione informazioni è necessario utilizzare un procedimento di "quarantena". Nella pratica è estremamente difficoltoso garantire la "sterilità" dell'azoto liquido, sia a causa dei procedimenti industriali di produzione e di trasporto, sia in conseguenza della conservazione routinaria di campioni biologici. Per questo motivo è ragionevole garantire una protezione passiva del liquido seminale, assicurandolo in supporti sigillati che non permettano scambi con l'ambiente circostante.

Le Linee Guida italiane in materia di PMA prevedono che i pazienti afferenti la banca del seme effettuino lo *screening* per i *markers* infettivologici dell'epatite C, dell'epatite B ed dell'HIV. Pur non essendo specificato, lo *screening* sierologico dovrebbe essere effettuato il più possibile a ridosso del deposito del liquido seminale. Per evitare la gestione di contenitori di quarantena, è buona norma avere a disposizione gli esiti di questo *screening* prima di effettuare la crioconservazione: è necessario ricordare che se un campione conservato in "quarantena" si rivelasse in seguito positivo, gli altri campioni appartenenti allo stesso contenitore dovrebbero essere considerati "potenzialmente infettati" e trattati di conseguenza. In caso di positività nota prima della crioconservazione, il campione deve essere conservato in contenitori dedicati allo specifico virus rilevato; questo implica la presenza di almeno quattro distinti contenitori ad azoto liquido: per campioni a sierologia negativa, positivi per HBV, positivi per HCV e positivi per HIV, oltre ad eventuale contenitore per campioni a sierologia non nota o positivi per più di un *marker*.

Prima di effettuare la crioconservazione il paziente deve essere adeguatamente informato sulle finalità

ed i metodi della procedura. In particolare devono essere illustrati i tempi di conservazione del campione, gli eventuali costi, le modalità di rinnovo della crioconservazione, di eliminazione o trasferimento del proprio materiale biologico, i possibili rischi. Tutti questi aspetti devono essere dettagliati in un modulo scritto (consenso informato) che va firmato dal paziente, opportunamente identificato tramite documento di riconoscimento.

La metodica di crioconservazione più utilizzata nei laboratori di andrologia consiste nella diluizione 1:1 del liquido seminale intero con una soluzione crioprotettrice a base di glicerolo (*TEST Yolk Buffer*) e nel successivo raffreddamento progressivo del campione. Il congelamento avviene secondo tre tappe fondamentali: un primo passaggio a 4°C per 30-60 minuti, seguito da un passaggio a -80°C (su vapori di azoto) per 20 minuti e dalla finale immersione in azoto liquido a -196°C per il definitivo stoccaggio del campione.

In caso di criptozoospermia il liquido seminale può essere concentrato tramite centrifugazione e successivamente diluito con crioprotettore.

Ogni *paillette* o *vial* crioconservato deve essere identificata in modo univoco con i dati del paziente, tramite pennarello indelebile o etichette resistenti all'azoto liquido. Ai fini della rintracciabilità e dell'utilizzo del campione è necessario un registro cartaceo o elettronico per archiviare i dati anagrafici dei pazienti, le caratteristiche del liquido seminale crioconservato e la posizione in cui è stato stoccato. Nella cartella relativa alla crioconservazione devono essere inoltre archiviati i consensi firmati, una copia del documento di riconoscimento, l'esito degli esami infettivologici e il lotto del crioprotettore utilizzato.

I processi di gestione, manipolazione e conservazione dei campioni biologici sono normati dalle Linee Guida della legge 40/2004 e dalla Direttiva 2006/86/CE della Commissione delle Comunità Europee del 24 ottobre 2006.

## Utilizzo del liquido seminale crioconservato

Il tasso di utilizzo del liquido seminale crioconservato riportato in letteratura è piuttosto basso. In un recente lavoro<sup>20</sup> è stato riportato l'utilizzo di spermatozoi crioconservati in 36 pazienti su 686 (5,2%) che avevano effettuato il deposito prima di chemio/radioterapia, in un tempo di follow-up mediano di 4 anni (range 0-15 anni). Come è lecito aspettarsi, all'aumentare del tempo trascorso dal deposito, aumenta il

tasso di utilizzo che si porta al 4,5, 8,7 e 11,8% dopo 4, 8 e 12 anni, rispettivamente. La richiesta di effettuare tecniche di PMA con liquido seminale crioconservato è pervenuta mediamente dopo 4 anni (*range* 0-13 anni) dal deposito, all'età di 34 anni (*range* 25-53 anni). Altri lavori riportano tassi di utilizzo compresi tra il 3,6 e l'8%<sup>19 28-30</sup>. D'altra parte il 18% dei pazienti ha chiesto di eliminare il proprio deposito. È stato osservato che i pazienti affetti da neoplasia testicolare ricorrono al materiale crioconservato con frequenza significativamente inferiore rispetto ai soggetti affetti da neoplasie non testicolari (3,2% vs. 6,9%,  $p = 0,038$ ). Il motivo di questa differenza non è chiaro. La spermatogenesi è più marcatamente compromessa nei casi di patologia testicolare e i soggetti trattati hanno elevate probabilità di sopravvivenza a lungo termine: queste caratteristiche rendono tali pazienti candidati ideali al programma di crioconservazione ma le conseguenze psicologiche dell'orchietomia potrebbero rappresentare un motivo di abbandono del desiderio procreativo. Un'altra ipotesi potrebbe essere che in questi pazienti, dopo la remissione, la spermatogenesi sia ripristinata nella maggior parte dei casi. In una recente indagine di follow-up di pazienti affetti da neoplasia testicolare che hanno depositato il liquido seminale, 36 soggetti in remissione (pari all'8,4% dei totali) hanno effettuato un esame del liquido seminale di controllo dopo almeno un anno dal termine delle terapie: in nessun caso è stata riscontrata azoospermia. La percentuale di pazienti con una concentrazione normale di spermatozoi mobili progressivi ( $\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$ ) è stata del 52,8% (rispetto al 44,4% prima delle terapie, differenza non significativa). La concentrazione in milioni di spermatozoi/ml riportata come mediana (*Inter Quartile Range*) è cambiata da 16,5 (5,6-53,7) al momento della diagnosi di neoplasia testicolare a 19,5 (5,4-37,1) dopo le terapie (differenza non significativa). In particolare, la densità di spermatozoi mobili è aumentata in modo consistente ( $\geq 20\%$ ) in 21 casi (58,3%) mentre in 12 casi (33,3%) si è ridotta di oltre il 20%<sup>31</sup>.

In generale, possono essere discussi diversi aspetti alla base dell'utilizzo limitato di spermatozoi crioconservati o della richiesta di eliminazione del campione da parte dei soggetti in studio. La giovane età, collegata alla breve durata della maggior parte degli studi di follow-up, rappresenta probabilmente un motivo primario. Una percentuale di pazienti, inoltre, recupera la propria fertilità dopo i trattamenti anti-neoplastici; questa possibilità è dipendente dalla patologia e dai trattamenti effettuati ed è, in ogni caso, soggetta a variabilità interindividuale. Altri soggetti

non ricorrono al liquido seminale crioconservato in quanto non interessati ad avere prole, non conoscono o hanno scarsa fiducia nelle tecniche di PMA. Il rischio di ricorrenza della patologia o il timore, spesso infondato, di trasmettere la propria patologia alla prole, rappresentano altre motivazioni che concorrono al mancato utilizzo di liquido seminale crioconservato, oltre, evidentemente, al decesso<sup>20 32 33</sup>.

## Efficacia del liquido seminale crioconservato

Sulla base dei dati pubblicati, è difficile trarre conclusioni sull'efficacia delle tecniche di PMA condotte con spermatozoi scongelati rispetto a tecniche in cui vengano utilizzati spermatozoi "a fresco". Mancano infatti ampi studi ed i risultati sono spesso contrastanti. L'inseminazione intrauterina può essere praticata con successo solo quando il campione presenta ottime caratteristiche basali e buona sopravvivenza al congelamento; l'inseminazione *in vitro* standard benché talvolta compromessa dalla ridotta mobilità riscontrata allo scongelamento degli spermatozoi, può offrire buone possibilità di gravidanza anche se i tassi di fecondazione sono spesso inferiori ai casi con seme "a fresco"<sup>34 35</sup>. L'utilizzo della metodica ICSI ha permesso di praticare la fecondazione *in vitro* anche quando i campioni di liquido seminale si presentano gravemente danneggiati dal congelamento o quando già al deposito avevano caratteristiche non compatibili con le tecniche di PMA precedentemente a disposizione. Le biobanche che hanno effettuato la crioconservazione in soggetti oligospermici anche prima dell'avvento della ICSI, hanno potuto successivamente offrire loro la possibilità di accedere ai programmi di PMA anche qualora siano risultati azoospermici in conseguenza delle terapie antineoplastiche.

Fatta eccezione per alcuni casi, la tecnica ICSI sembra l'indicazione principale per le coppie che ricorrono agli spermatozoi crioconservati al fine di non consumare rapidamente il campione crioconservato e di aumentare le probabilità di successo nel minor tempo possibile. Secondo un ampio studio<sup>19</sup> condotto su 64 pazienti che hanno fatto ricorso alla PMA con liquido seminale crioconservato, infatti, per ottenere una gravidanza sono necessari 8 cicli (valore mediano) di inseminazione intrauterina (IUI) *in vivo* contro 3 cicli ICSI. L'indicazione deve, naturalmente, tenere conto delle altre caratteristiche cliniche della coppia e delle normative vigenti.

## Futuro riproduttivo nei casi in cui non sia possibile la crioconservazione

Talvolta il deposito di liquido seminale non è effettuabile; diverse condizioni possono essere alla base di questi casi e influenzano il futuro riproduttivo. Oltre alla situazione già descritta delle azoospermie riscontrate al momento della crioconservazione, i pazienti oncologici in età prepubere rappresentano una importante e numerosa popolazione per la quale devono essere messe in atto procedure di preservazione della fertilità benché la spermatogenesi non sia ancora attiva. È stato stimato che entro il 2010 un adulto ogni 250 sarà sopravvissuto ad una patologia neoplastica dell'età adolescenziale<sup>36</sup>. Questa previsione fornisce una indicazione sulla estrema numerosità di soggetti che potrebbero beneficiare di un programma di preservazione della fertilità prima dello sviluppo puberale. Ad oggi non esistono procedure clinicamente standardizzate, essendo il deposito di liquido seminale e la crioconservazione di spermatozoi prelevati chirurgicamente le uniche possibilità che abbiano effettivamente permesso di ottenere gravidanze in pazienti resi azoospermici dalle terapie antineoplastiche<sup>37</sup>. Altri approcci, citati di seguito, basati sull'utilizzo di tessuto testicolare o di cellule staminali germinali sono oggetto di ricerche sperimentali; alcune applicazioni si sono dimostrate efficaci nel modello animale e presumibilmente verranno testate nell'uomo nel prossimo futuro. Tra le strategie di preservazione della fertilità maschile è da ricordare la possibilità di schermare le gonadi in caso di radioterapia in modo da ridurre, in tutti i casi ove sia possibile, la dose di radiazione che raggiunga i testicoli. L'uso di terapie ormonali per proteggere il tessuto testicolare durante la chemio/radioterapia si basa sull'effetto soppressivo della funzione testicolare causato dagli analoghi o dagli antagonisti del GnRH: questa procedura è da ritenersi sperimentale e la sua utilità non è ad oggi supportata da evidenze scientifiche.

Una strategia emergente consiste nella crioconservazione di tessuto testicolare prelevato prima di effettuare chemio-radioterapie. I protocolli di crioconservazione sono in fase di validazione e le metodiche più promettenti per mantenere la vitalità di tutte le strutture stromali e cellulari del tessuto testicolare sembrano quelle che utilizzano il dimetilsolfossido come crioprotettore e il raffreddamento lento programmato<sup>38,39</sup>. Le cellule staminali spermatogoniali sono il vero *target* della crioconservazione in quanto progenitrici degli spermatozoi e sono purtroppo molto sensibili ai trattamenti citotossici. Il materiale crioconservato ha diversi ipotetici utilizzi: può essere ritrapiantato al paziente

dopo la remissione o in un modello animale. Le prime promettenti esperienze sono state condotte con i roditori. È stata dimostrata la possibilità di mantenere il potenziale proliferativo e differenziativo delle cellule staminali spermatogoniali ed è stata fornita la prova della praticabilità del trapianto in diversi modelli animali come nell'uomo. Esiste la possibilità per ora teorica di ottenere la maturazione *in vitro* degli spermatozoi a partire dalle cellule staminali germinali presenti nel tessuto crioconservato: gli esperimenti *in vitro* non hanno ancora raggiunto questo obiettivo non essendo stato superato l'arresto meiotico delle cellule progenitrici<sup>40</sup>.

Le applicazioni più promettenti devono oggi sfruttare il trapianto del materiale crioconservato: esistono due strategie principali, entrambe sperimentate con successo nei roditori: il tessuto può essere ritrapiantato per intero oppure possono essere isolate le cellule staminali germinali e ritrasfuse come sospensione nel testicolo. La prima opzione richiede una particolare attenzione nell'evitare un danno ischemico al tessuto durante le fasi di congelamento e scongelamento; il trapianto del tessuto scongelato avviene in sede eterotopica (es. sotto la cute) dove la neovascolarizzazione permette il ripristino della spermatogenesi completa. Il trapianto può essere effettuato anche tra specie differenti (xenotrapianto)<sup>41-43</sup>: ad esempio, il tessuto testicolare umano potrebbe essere inserito sotto la cute di un modello animale murino immunodepresso e, dopo la maturazione, gli spermatozoi potrebbero essere recuperati ed utilizzati per la fecondazione *in vitro*. Questo approccio teorico ha il vantaggio di escludere la possibilità di ritrapiantare cellule neoplastiche presenti nel tessuto crioconservato ma presenta problemi di carattere etico e biologico difficilmente superabili.

La seconda opzione è l'unica che può, in via teorica, ripristinare la naturale fertilità e la possibilità di produrre spermatozoi nell'eiaculato: le cellule staminali isolate e re-infuse nel testicolo hanno la capacità di ricolonizzare le nicchie dei tubuli seminiferi e di originare cellule germinali mature. Per definizione le cellule staminali possono replicarsi e differenziare in modo illimitato e garantire così, dopo il trapianto, un completo ripristino della funzione spermatica. È stato dimostrato nel topo e nel ratto che la neo-colonizzazione dei tubuli seminiferi ad opera di cellule staminali spermatogenetiche avviene in maniera più efficace e numericamente più consistente quando il prelievo sia stato effettuato da un testicolo pre-pubere e il trapianto avvenga in un testicolo pre-adolescenziale. Sulla base di questi dati, la trasposizione clinica delle pratiche sperimentali dovrebbe comportare la reinfusione delle cellule staminali gonadiche subito dopo il termine dei



trattamenti dei giovani pazienti, senza attendere la pubertà. La prova di principio è stata fornita con il modello murino in cui la fertilità naturale è stata ripristinata dopo trapianto di cellule staminali germinali precedentemente crioconservate<sup>44</sup>. Gli stessi esperimenti hanno evidenziato i punti più critici della procedura: garantire un adeguato numero di cellule da crioconservare; attuare efficaci protocolli di congelamento; perfezionare i metodi di isolamento delle cellule staminali evitando contaminazioni da cellule tumorali; migliorare la tecnica di micro-infusione delle cellule nel testicolo in modo non invasivo. Le prime applicazioni in campo umano sono in corso: alcuni trapianti di cellule staminali germinali crioconservate sono stati eseguiti ma i dati di follow-up sono ancora mancanti.

I diversi approcci praticabili o teorici per preservare la fertilità nei maschi affetti da patologia oncologica sono schematizzati nella Tabella II.

## Conclusioni

La preservazione della fertilità in giovani ed adulti pazienti oncologici rientra tra gli obiettivi dei clinici, che devono primariamente curare la patologia, ma che tendono sempre più a migliorare la qualità della vita dei soggetti in remissione. L'ottimizzazione dei regimi terapeutici e lo sviluppo di protocolli sempre meno gonadotossici rappresentano di per sé una strategia per preservare la fertilità. Ad oggi, l'unico metodo di provata efficacia è la crioconservazione di liquido seminale che nel corso di tre decenni ha permesso la nascita di

molti bambini nel mondo, benché il tasso di utilizzo dei gameti crioconservati sia piuttosto ridotto. È una pratica semplice ed economica che, pur presentando dei limiti, deve essere proposta in tutti i casi in cui si sospetta che le terapie antineoplastiche possano avere effetti negativi sulla spermatogenesi. Per i soggetti azoospermici può essere effettuato un tentativo di recupero microchirurgico degli spermatozoi dal testicolo. Altre applicazioni più sperimentali sono rivolte ai soggetti pre-puberi interessati da patologie oncologiche; in questi casi non è possibile ottenere spermatozoi maturi e la strategia di crioconservazione deve essere mirata a conservare le cellule staminali progenitrici dei gameti che sono dotate di ottime capacità di ricolonizzare il testicolo e di originare spermatozoi differenziati. In tutti i casi in cui non sia effettuato il deposito di spermatozoi e l'intero *pool* di cellule staminali gonadiche sia depleto dalle terapie farmacologiche o radioterapiche, si sarà persa qualsiasi opportunità di paternità per il paziente. Questo limite, ad oggi evidente, potrebbe trovare superamento con la generazione di spermatozoi a partire da cellule staminali di origine non gonadica o embrionali<sup>45</sup>. Si tratta di affascinanti frontiere della ricerca che richiederanno molti anni per sviluppare criteri di sicurezza, praticabilità ed eticità.

Non bisogna trascurare che giovani pazienti oncologici potrebbero trarre beneficio dalle metodiche di crioconservazione tra molti anni, quando avranno desiderio di paternità: in questo arco di tempo si potrebbero sviluppare nuove applicazioni fino ad ora impraticabili.

**Tab. II.** Approcci di preservazione della fertilità in maschi affetti da patologia oncologica. *Fertility preservation approaches for male oncological patients.*

	Stato dell'arte	Pazienti candidati	Problemi	Ripristino fertilità
Terapie antineoplastiche non gonadotossiche	In evoluzione	Tutti	Ridotta efficacia antineoplastica	Naturale
Protezione farmacologica del testicolo	Sperimentale	Tutti	Ad oggi non efficace	Naturale
Crioconservazione spermatozoi eiaculati o prelevati chirurgicamente	Consolidata	In età riproduttiva	Deposito limitato	PMA
Trapianto di cellule staminali gonadiche	Sperimentale	Tutti, in particolare pre-puberi	Invasivo; difficile isolamento delle cellule	Naturale
Autotrapianto di tessuto testicolare	Sperimentale	Pre-puberi e adolescenti	Invasivo; contaminazione di cellule tumorali	PMA
Xenotrapianto di tessuto testicolare	Sperimentale	Pre-puberi e adolescenti	Spermatogenesi limitata nel tempo; cross-contaminazione; problemi etici	PMA
Maturazione <i>in vitro</i>	Sperimentale	Pre-puberi	Ad oggi non efficace	PMA

PMA = Procreazione Medicalmente Assistita.

È necessario che gli operatori del settore oncologico prendano coscienza dell'importanza di questi argomenti e che rendano partecipi i pazienti dei rischi legati al loro futuro riproduttivo attuando strategie pre-

ventive tutte le volte che sia possibile. Questa sensibilità offre, tra l'altro, un supporto psicologico fondamentale al soggetto che deve intraprendere un difficile percorso terapeutico.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) DevCan database: "SEER 17 Incidence and Mortality, 2000-2003, with Kaposi Sarcoma and Mesothelioma". National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, released April 2006, based on the November 2005 submission.
- <sup>2</sup> Schrader M, Muller M, Straub B, Miller K. *The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of the biologic basis and clinical aspects*. *Reprod Toxicol* 2001;15:611-7.
- <sup>3</sup> Achille MA, Rosberger Z, Robitaille R, Lebel S, Gouin JP, Bultz BD, et al. *Facilitators and obstacles to sperm banking in young men receiving gonadotoxic chemotherapy for cancer: the perspective of survivors and health care professionals*. *Hum Reprod* 2006;21:3206-16.
- <sup>4</sup> Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, Leter G. *Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team*. *Fertil Steril* 2000;73:43-50.
- <sup>5</sup> Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H, et al. *DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay*. *Fertil Steril* 2001;75:469-75.
- <sup>6</sup> O'Donovan M. *An evaluation of chromatin condensation and DNA integrity in the spermatozoa of men with cancer before and after therapy*. *Andrologia* 2005;37:83-90.
- <sup>7</sup> Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, Anderson RA, Kelnar CJ, Wallace WH. *Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study*. *Lancet* 2002;360:361-7.
- <sup>8</sup> Donohue JP, Foster RS, Rowland RG, Bihrl R, Jones J, Geier G. *Nerve-sparing retroperitoneal lymphadenectomy with preservation of ejaculation*. *J Urol* 1990;144:287-91.
- <sup>9</sup> Dahl A, Bremnes R, Dahl O, Klepp O, Wist E, Fossa SD. *Is the sexual function compromised in long-term testicular cancer survivors?* *Eur Urol* 2007 (in press).
- <sup>10</sup> Bracken RB, Smith KD. *Is semen cryopreservation helpful in testicular cancer?* *Urology* 1980;15:581-3.
- <sup>11</sup> Sanger WG, Olson JH, Sherman JK. *Semen cryobanking for men with cancer – criteria change*. *Fertil Steril* 1992;58:1024-7.
- <sup>12</sup> Sanger WG, Armitage JO, Schmidt MA. *Feasibility of semen cryopreservation in patients with malignant disease*. *JAMA* 1980;244:789-90.
- <sup>13</sup> Rousseaux S, Sele B, Cozzi J, Chevret E. *Immediate rearrangements of human sperm chromosomes following in-vivo irradiation*. *Hum Reprod* 1993;8:903-7.
- <sup>14</sup> Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier HU, Cassel MJ, et al. *Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm*. *Nat Genet* 1997;16:74-8.
- <sup>15</sup> Foresta C, Bettella A, Marin P, Galeazzi C, Merico M, Scandellari C. *Analysis of sperm aneuploidy in infertile subjects after chemotherapy treatment*. *Ann Ital Med Int* 2000;15:189-94.
- <sup>16</sup> Meistrich ML, Wilson G, Ye WS, Kurdoglu B, Parchuri N, Terry NH. *Hormonal protection from procarbazine-induced testicular damage is selective for survival and recovery of stem spermatogonia*. *Cancer Res* 1994;54:1027-34.
- <sup>17</sup> Fossa SD, Aass N, Molne K. *Is routine pre-treatment cryopreservation of semen worthwhile in the management of patients with testicular cancer?* *Br J Urol* 1989;64:524-9.
- <sup>18</sup> Lass A, Akagbosu F, Abusheikha N, Hassouneh M, Blayney M, Avery S, et al. *A programme of semen cryopreservation for patients with malignant disease in a tertiary infertility centre: lessons from 8 years' experience*. *Hum Reprod* 1998;13:3256-61.
- <sup>19</sup> Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, Turner L, Di Pierro I, Conway AJ, et al. *Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage*. *Hum Reprod* 2001;16:2632-9.
- <sup>20</sup> Ragni G, Somigliana E, Restelli L, Salvi R, Arnoldi M, Paffoni A. *Sperm banking and rate of assisted reproduction treatment: insights from a 15-year cryopreservation program for male cancer patients*. *Cancer* 2003;97:1624-9.
- <sup>21</sup> Baniel J, Sella A. *Sperm extraction at orchiectomy for testis cancer*. *Fertil Steril* 2001;75:260-2.
- <sup>22</sup> Rosenlund B, Sjoblom P, Tornblom M, Hultling C, Hillensjo T. *In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in the treatment of infertility after testicular cancer*. *Hum Reprod* 1998;13:414-8.
- <sup>23</sup> Carmignani L, Gadda F, Gazzano G, Ragni G, Paffoni A, Rocco F, et al. *Testicular sperm extraction in cancerous testicle in patients with azoospermia. A Case Report*. *Hum Reprod* 2007 (in press).
- <sup>24</sup> Huddart RA, Norman A, Moynihan C, Horwich A, Parker C, Nicholls E, et al. *Fertility, gonadal and sexual function in survivors of testicular cancer*. *Br J Cancer* 2005;93:200-7.
- <sup>25</sup> Ragni G, Arnoldi M, Somigliana E, Paffoni A, Brambilla ME, Restelli L. *Reproductive prognosis in male patients with azoospermia at the time of cancer diagnosis*. *Fertil Steril* 2005;83:1674-9.
- <sup>26</sup> Bahadur G, Spoudeas H, Davies MC, Ralph D. *Factors affecting sperm banking for adolescent cancer patients*. *Arch Dis Child* 2006;91:715-6.
- <sup>27</sup> Fossa SD, Magelssen H, Melve K, Jacobsen AB. *Parenthood in survivors after adulthood cancer and perinatal health in their offsprings: a preliminary report*. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:77-82.
- <sup>28</sup> Audrins P, Holden CA, McLachlan RI, Kovacs GT. *Semen storage for special purposes at Monash IVF from 1977 to 1997*. *Fertil Steril* 1999;72:179-81.
- <sup>29</sup> Milligan DW, Hughes R, Lindsay KS. *Semen cryopreservation in men undergoing cancer chemotherapy – a UK survey*. *Br J Cancer* 1989;60:966-7.
- <sup>30</sup> Kliesch S, Behre HM, Jurgens H, Nieschlag E. *Cryopreservation of semen from adolescent patients with malignancies*. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:20-7.
- <sup>31</sup> Ragni G, Carmignani L, Serrago MP, Gadda F, Calanna G, Restelli L, et al. *Tumori del testicolo e trattamenti antineo-*

- plastici: effetto sulla spermatogenesi. Arch Ital Urol Androl* 2006;8(Suppl 2):35-6.
- <sup>32</sup> Allen C, Keane D, Harrison RF. *A survey of Irish consultants regarding awareness of sperm freezing and assisted reproduction. Ir Med J* 2003;96:23-5.
- <sup>33</sup> Hallak J, Sharma RK, Thomas AJ Jr, Agarwal A. *Why cancer patients request disposal of cryopreserved semen specimens posttherapy: a retrospective study. Fertil Steril* 1998;69:889-93.
- <sup>34</sup> Tournaye H, Van Steirteghem A, Devroey P. *Semen cryobanking for men with cancer. Fertil Steril* 1993;60:197-8.
- <sup>35</sup> Tournaye H, Camus M, Bollen N, Wisanto A, Van Steirteghem AC, Devroey P. *In vitro fertilization techniques with frozen-thawed sperm: a method for preserving the progenitive potential of Hodgkin patients. Fertil Steril* 1991;55:443-5.
- <sup>36</sup> Bleyer WA. *The impact of childhood cancer on the United States and the world. CA Cancer J Clin* 1990;40:355-67.
- <sup>37</sup> Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, Patrizio P, Wallace WH, Haggerty K, et al. *American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.
- <sup>38</sup> Keros V, Hultenby K, Borgstrom B, Fridstrom M, Jahnukainen K, Hovatta O. *Methods of cryopreservation of testicular tissue with viable spermatogonia in pre-pubertal boys undergoing gonadotoxic cancer treatment. Hum Reprod* 2007;22:1384-95.
- <sup>39</sup> Keros V, Rosenlund B, Hultenby K, Aghajanova L, Levkov L, Hovatta O. *Optimizing cryopreservation of human testicular tissue: comparison of protocols with glycerol, propanediol and dimethylsulphoxide as cryoprotectants. Hum Reprod* 2005;20:1676-87.
- <sup>40</sup> Orwig KE, Schlatt S. *Cryopreservation and transplantation of spermatogonia and testicular tissue for preservation of male fertility. J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:51-6.
- <sup>41</sup> Honaramooz A, Li MW, Penedo MC, Meyers S, Dobrinski I. *Accelerated maturation of primate testis by xenografting into mice. Biol Reprod* 2004;70:1500-3.
- <sup>42</sup> Honaramooz A, Snedaker A, Boiani M, Scholer H, Dobrinski I, Schlatt S. *Sperm from neonatal mammalian testes grafted in mice. Nature* 2002;418:778-81.
- <sup>43</sup> Schlatt S, Kim SS, Gosden R. *Spermatogenesis and steroidogenesis in mouse, hamster and monkey testicular tissue after cryopreservation and heterotopic grafting to castrated hosts. Reproduction* 2002;124:339-46.
- <sup>44</sup> Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Inoue K, Ogura A, Toyokuni S, Shinohara T. *Restoration of fertility in infertile mice by transplantation of cryopreserved male germline stem cells. Hum Reprod* 2003;18:2660-7.
- <sup>45</sup> Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggen K, Daley GQ. *Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. Nature* 2004;427:148-54.

**1. Il rischio neoplastico maligno in età fertile (entro i 40 anni) per i maschi è stimato intorno a:**

- a. 0,08%
- b. 0,8%
- c. 1,4%
- d. 2,3%

**2. Quanti sono i pazienti oncologici che non vengono indirizzati alla crioconservazione né vengono opportunamente informati sulle possibili conseguenze sulla fertilità dei trattamenti antineoplastici?**

- a. Nessuno
- b. Circa un terzo
- c. Oltre la metà
- d. Circa due terzi

**3. Le linee guida italiane in materia di PMA prevedono che i pazienti afferenti alla banca del seme effettuino lo screening per i marker infettivologici:**

- a. Nessuno screening
- b. Epatite C e HIV
- c. Epatite C, epatite B ed HIV
- d. Pur non essendo specificato, viene consigliato lo screening almeno per l'HIV

**4. Il tasso di utilizzo del liquido seminale crioconservato, a 4 anni dal deposito, riportato in letteratura è:**

- a. 5,2%
- b. 25,6%
- c. 13,4%
- d. 0,9%

**5. La richiesta di effettuare tecniche di PMA con liquido seminale crioconservato perviene mediamente dopo:**

- a. 12 mesi
- b. 18 mesi
- c. 36 mesi
- d. 48 mesi

# Infarto testicolare segmentario

## Segmental Testicular Infarction

T. ZENICO, C. VIVACQUA, P. LILLI, R. GUNELLI, M. FIORI, L. VALMORRI, E. BERCOVICH, C. SALARIS, U. SALOMONE

Dipartimento di Urologia, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni" di Forlì

**Parole chiave:** Ischemia segmentaria, Testicolo, Lesioni avascolari

**Key words:** Segmental infarction, Testis, Avascular lesions

### Riassunto

L'infarto testicolare segmentario è una patologia infrequente, la cui prevalente manifestazione clinica si presenta come scroto acuto con l'evidenza di una lesione avascolare del testicolo all'ecocolordoppler, in assenza di alterazione dei marker.

In alcuni casi è comunque difficile una differenziazione dell'infarto testicolare dalle neoplasie testicolari.

L'eziologia non è chiara, ma in tutti i casi c'è un'ostruzione del flusso che è possibile vedere con l'ecocolordoppler e risonanza nucleare magnetica (RNM).

In tutti i casi è necessaria l'esplorazione chirurgica testicolare per una corretta diagnosi istologica.

### Summary

*Segmental testicular infarction is an infrequent testicular disorder; the most common clinical manifestation is acute scrotum with evidence of an avascular lesion of the testis at ecocolordoppler sonography, in absence of alterations of markers. In some cases, however, it is difficult to differentiate segmental testicular infarction from an intra-testicular tumour.*

*The aetiology is not clear; but, in all cases, clogging of the flow occurs which is visible with ecocolordoppler sonography and MRI. In all cases, surgical exploration of the testis is necessary for a correct histological diagnosis.*

### Introduzione

L'ischemia segmentaria testicolare è una entità clinica di raro riscontro (ne sono stati descritti circa 40 casi); la bilateralità è un evento ancora più raro.

Sono stati evidenziati alcuni meccanismi eziologici quali i disordini ematologici come *sickle cell*, la policitemia, le vasculiti, la fibrosi dell'intima, non rilevando comunque una causa ben definita. La patologia interessa i giovani dai 20 ai 40 anni<sup>1-4</sup>.

### Metodi e risultati

Vengono descritti due casi giunti alla nostra osservazione.

#### CASI CLINICI

##### I caso

Paziente di 34 anni con modica dolenzia nella regione inguino scrotale destra, insorta dopo alcune ore di attività fisica; l'esame obiettivo evidenziava la presenza di

tumefazione dolente e di consistenza aumentata a livello del terzo medio del didimo destro con lieve aumento di volume. L'indagine ecocolordoppler ha mostrato a li-



**Fig. 1.** Area di ischemia avascolare ipoecogena al 3° superiore del testicolo destro (caso 1). *Area of avascular hypoechoic ischaemia at superior 3rd of right testis (Case 1).*



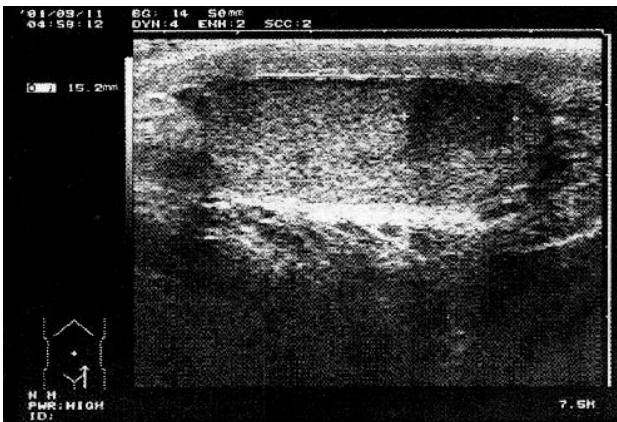


Fig. 2. Area di ischemia avascolare ipoecogena al 3° superiore del testicolo sinistro (caso 1). *Area of avascular hypoecogen ischaemia at superior 3<sup>rd</sup> of left testis (Case 1).*

vello della metà medio inferiore del testicolo un'area ipoecogena rotondeggiante con assenza di flusso. Il dosaggio dei marker tumorali è risultato nella norma (Fig. 1).

Dopo 3 anni ha presentato un analogo episodio a livello del didimo di sinistra, evidenziando ecograficamente un'area ipoecogena ipovascolarizzata localizzata al terzo medio ed inferiore del didimo (Fig. 2). Il paziente in ambedue gli episodi è stato sottoposto ad esplorazione testicolare con asportazione dalla lesione ipoecogena, mediante approccio inguinale.

L'esame istopatologico estemporaneo e definitivo ha posto in evidenza una atrofia dei tubuli seminiferi ed una fibrosi interstiziale con aree di tessuto necrotico emorragico.

## II CASO

Giovane di 27 anni giunto alla nostra osservazione per violente algie testicolari insorte dopo un rapporto sessuale. L'ecocolordoppler scrotale evidenziava un'area lievemente ipoecogena ipovascolare polare superiore destra con marker tumorali testicolari nella norma (Fig. 3).

L'esame istopatologico estemporaneo e definitivo della lesione ipoecogena dopo esplorazione chirurgica con accesso inguinale, eseguita in urgenza, evidenziava aree di tessuto necrotico emorragiche (Fig. 4), per cui è stata eseguita una resezione polare del testicolo.

Le successive indagini vascolari (ecocolordoppler aorta, vasi iliaci degli arti inferiori) ed angioscintigrafia scrotale eseguite in entrambi i pazienti risultavano nella norma.

Anche gli esami ematologici (ricerca anticorpi orga-

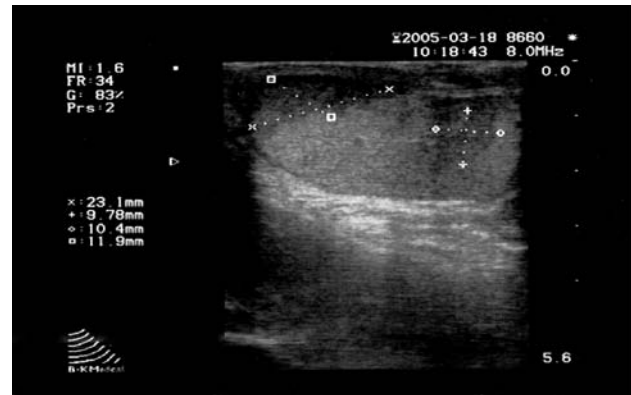


Fig. 3. Multiple aree ischemiche ipoecogene, testicolo destro (caso 2). *Multiple ischaemic hypoecogenic areas, right testis (Case 2).*

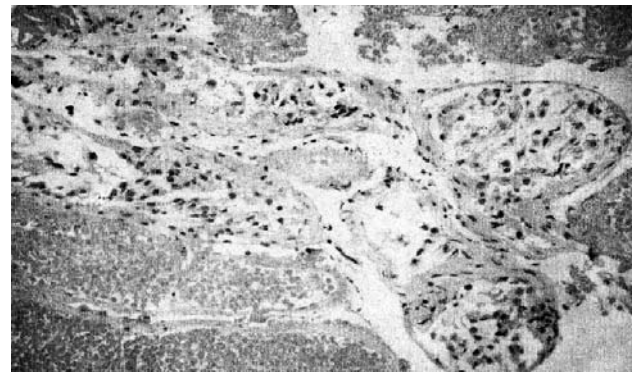


Fig. 4. Atrofia dei tubuli seminiferi e fibrosi interstiziale con tessuto emorragico e necrotico. *Seminal tubule atrophy and interstitial fibrosis with haemorrhagic and necrotic tissue.*

no e non organo specifici, fibrinogeno, LDH, crioglobuline, emocromo ed esami funzionalità epato-renale) hanno dato esiti nella norma. I controlli con ecodoppler scrotale e laboratoristici a 6 mesi hanno evidenziato regolare struttura e morfologia del parenchima testicolare con esiti cicatriziali e spermio-gramma nella norma.

## Discussione

Ledwige et al.<sup>1</sup> hanno evidenziato nei due casi riportati la *bell-clipper anomaly*.

Secondo Fernandez-Perez et al.<sup>2</sup> potrebbero essere importanti nel determinismo della patologia le alterazioni del parenchima testicolare e della vascolarizzazione testicolare in considerazione del fatto che l'arteria epididimaria anteriore irrorante il testicolo presenta solo vasi terminali non anastomizzati tra lo-

ro, rendendo perciò il testicolo più vulnerabile all'ischemia, soprattutto se si presenta mobile oppure in seguito ad un ridotto apporto ematico come in seguito ad uno sforzo prolungato.

Il dolore, di diversa entità, è il sintomo più frequente all'esordio.

Alla palpazione il testicolo inizialmente presenta una consistenza regolare, mentre in stadi più avanzati può presentare una maggior consistenza.

Sarebbe comunque importante fare una diagnosi differenziale pre-operatoria in pazienti che presentano aree ipoecogene testicolari con marker nella norma.

Ecograficamente l'ischemia è caratterizzata da una lesione ipoecogena avascolarizzata a margini sfumati, spesso a forma di cuneo con l'apice rivolto verso il mediastino testicolare.

Nayal et al.<sup>3</sup> suggeriscono che un'area avascolare senza segni di neoplasia (marker negativi) dovrebbe far propendere la diagnosi verso l'ischemia segmentaria.

Comunque un alto numero di neoplasie testicolari (86%), secondo Sharma & Gupta<sup>4</sup>, presenta aree ipovascolarizzate all'ecocolordoppler.

La RNM può aiutare nella diagnosi evidenziando

aree ischemiche di bassa densità, presentando a volte falsi positivi o negativi.

## Conclusioni

Pur essendo l'ischemia segmentaria testicolare un'entità clinica estremamente rara è necessario considerarla come tale ogni qualvolta sia presente un'area ipoecogena testicolare.

In alcuni casi è comunque difficile distinguere l'infarto testicolare dalle neoplasie testicolari.

In conclusione l'ecocolordoppler crea il primo sospetto di diagnosi mostrando un'area ipoecogena, spesso a cuneo.

Se i bordi dell'area non sono ben definiti può essere d'aiuto la RNM, mostrando a volte il segnale dell'emorragia e delimitando l'area avascolare.

Questi dati, assieme ad una negatività dei marker tumorali e ad uno stretto follow-up, possono aiutare nella diagnosi, anche se per una diagnosi certa è spesso necessario eseguire l'esplorazione chirurgica dell'organo interessato.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Ledwidge ME, Lee DK, Winter TC 3<sup>rd</sup>, Uehling DT, Mitchell CC, Lee FT Jr. *Sonographic diagnosis of superior hemispheric testicular infarction*. Am J Roentgenol 2002;179:775-6.

<sup>2</sup> Fernandez-Perez GC, Tardaguila FM, Velasco M, Rivas C, Dos Santos J, Cambroner J, et al. *Radiologic findings of seg-*

*mental testicular infarction*. Am J Roentgenol 2005;184:1587-93.

<sup>3</sup> Nayal W, Brassett C, Singh L, Boyd PJ. *Segmental testicular ischaemia mimicking testicular tumour*. Br J Urol 1996;78:318-9.

<sup>4</sup> Sharma SB, Gupta V. *Segmental testicular infarction*. Indian J Pediatr 2005;72:81-2.

# L'analisi della sopravvivenza. Seconda parte

## Survival Analysis (II)

S. CIPRIANI, E. RICCI\*

Epi2@@4, Gruppo per la Ricerca in Epidemiologia, Milano; \* II Clinica Ostetrico-Ginecologica, Fondazione Policlinico "Mangiagalli Regina Elena", Università di Milano

Nel precedente articolo abbiamo posto le basi per la trattazione delle tecniche dell'analisi della sopravvivenza. Ricordiamo che due sono le variabili fondamentali in tale analisi: il "tempo di sopravvivenza" e lo "stato" del paziente in relazione a un evento di interesse: comunemente la ricaduta, la progressione di malattia, il decesso. La trattazione statistica di tali variabili, dati i problemi relativi all'asimmetria della distribuzione della variabile tempo e alla presenza di dati troncati, necessita l'uso di tecniche particolari che prendiamo in considerazione nel presente articolo.

### Tasso di mortalità e di morbilità

Una prima stima ottenibile dai dati di sopravvivenza è data dal tasso di morbilità (o di mortalità) che esprime la velocità di passaggio di una popolazione dallo stato di salute allo stato di malattia (oppure dallo stato in vita al decesso).

Si calcola come segue:

$$\text{tasso} = \frac{\text{numero di eventi}}{\text{somma dei tempi di esposizione al rischio di tutti i pazienti reclutati}}$$

Esemplifichiamo considerando i dati in Tabella II relativa a un ipotetico studio. Al numeratore avremo il numero degli eventi verificatisi. Al denominatore avremo la somma dei tempi di esposizione al rischio, siano essi legati a dati troncati oppure no.

Il tasso di mortalità espresso in percentuale verrà dunque calcolato come segue:

$$\text{tasso} = \frac{12}{19 + 20 + 22 + 23 + 24 + (25 \cdot 2) + 29 + 32 + 36 + (40 \cdot 2) + (42 \cdot 3) + 43 + 47 + 48} \cdot 100 = \frac{12}{599} \cdot 100 = 2\%$$

Il tasso di mortalità ci fornisce l'informazione che nel campione di soggetti reclutati nel nostro studio il 2% della popolazione passa, durante il periodo di osservazione, dallo stato in vita al decesso.

Da notare che il tasso viene comunemente usato anche in ambito attuariale dove viene per convenzione espresso in termini di numero di eventi per anno per 100.000 unità osservazionali.

Vediamo un esempio. Supponiamo di voler valutare, nel corso del 2006, l'incidenza del tumore della prostata nei maschi di una determinata regione europea di età compresa fra i 50 e i 75 anni. Supponiamo che tale popolazione maschile, a rischio di contrarre il tumore della prostata, tra i 50 e i 75 anni sia costituita da 10.000.000 di soggetti. Supponiamo inoltre che, durante l'arco del 2006, 200.000 soggetti a rischio decedano (nel calcolo si assumerà che ciascun soggetto deceduto contribuisca al rischio per metà tempo, in questo caso 6 mesi). Supponiamo, infine, che durante il corso dell'anno vengano diagnosticati 5.500 nuovi casi di tumore della prostata. Il tasso d'incidenza verrà calcolato come mostrato nella pagina seguente in alto.

Il tasso d'incidenza, nella regione europea considerata, tra i maschi di età compresa fra i 50 ed i 75 anni è stata nel 2006 di 55,6 soggetti ogni 100.000 persone.

È fondamentale notare che il tasso assume che la probabilità del verificarsi dell'evento sia costante nel tempo. Se si pensa che la probabilità tenda a variare con il trascorrere del tempo allora si pone l'esigenza di valutare tale probabilità in successivi intervalli di tempo. Due metodi permettono tale valutazione:

- la curva di sopravvivenza (metodo del prodotto limite di Kaplan & Meier – 1958);
- il metodo della regressione di Cox.

$$\text{tasso d'incidenza} = \frac{5500}{(10000000 - 200000) * 1 \text{ anno} + 200000 * 0,5 \text{ anni}} * 100000 = 55,6$$

### La curva di sopravvivenza: il metodo del prodotto limite di Kaplan & Meier (1958)

Il metodo del prodotto limite, proposto da Kaplan & Meier nel 1958, permette di costruire la curva di sopravvivenza sulla base della stima di massima verosimiglianza della probabilità condizionata di sopravvivenza in corrispondenza di ciascuno dei tempi in cui si verifica almeno un evento.

Lasciando la pura definizione vediamo di considerare in dettaglio un esempio che, con l'ausilio di tabelle e grafici, ci permetterà di comprendere non solo il metodo di costruzione ma innanzitutto gli elementi concettuali utili anche solo all'interpretazione e alla lettura critica di una curva di sopravvivenza.

Supponiamo di aver reclutato una coorte di pazienti affetti da tumore della prostata in stadio avanzato di malattia e di voler valutare, dalla data di inizio della

somministrazione della terapia, il tempo intercorrente fino al momento del decesso.

Supponiamo di iniziare il reclutamento dei pazienti il 01/01/2000 (data di inizio dello studio), di chiudere il reclutamento il 01/07/2000 e di osservare i pazienti durante un periodo di follow-up che si chiuderà il 31/12/2001 (data di fine studio).

Di seguito viene proposta, a scopo didattico, un'esemplificazione su 5 casi ipoteticamente reclutati (differenti per quanto concerne le informazioni utili all'analisi della sopravvivenza) per arrivare poi alla costruzione della curva di sopravvivenza. È da sottolineare che la numerosità considerata, adatta allo scopo didattico, è assolutamente inadeguata a un'analisi della sopravvivenza.

In Tabella II viene presentata una esemplificazione del calcolo della probabilità cumulativa di sopravvivere fino al tempo  $t_j$ . Ai dati dell'esempio precedente sono stati aggiunti altri dati (dalla riga 6 in poi) in

Tab. I. Dati raccolti, dati per l'analisi. *Collected data and data for analysis.*

Soggetto	Dati raccolti				Dati per l'analisi		
	Data di reclutamento	Data ultimo follow-up	Stato al follow-up	Mesi di osservazione	Mesi di osservazione al 31/12/2001	Stato al 31/12/2001	Definizione
					V.C. tempo	V.C. stato	
1	01/01/00	31/12/01	M	24	24	M	Deceduto
2	01/02/00	31/01/02	V	24	23	V	Uscito vivo
3	01/03/00	31/01/02	M	23	22	V	Uscito vivo
4	01/04/00	30/11/01	V	20	20	V	Perso di vista
5	01/05/00	01/11/01	M	19	19	M	Deceduto

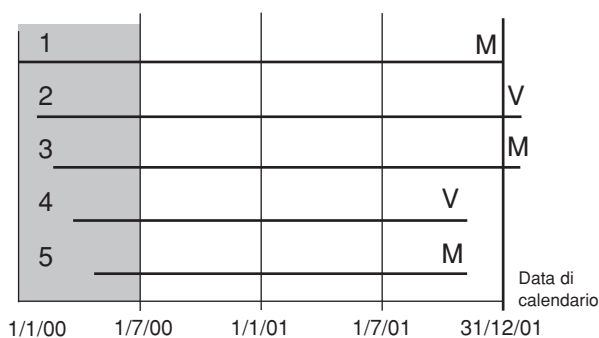


Fig. 1. Dati raccolti. *Collected data.*

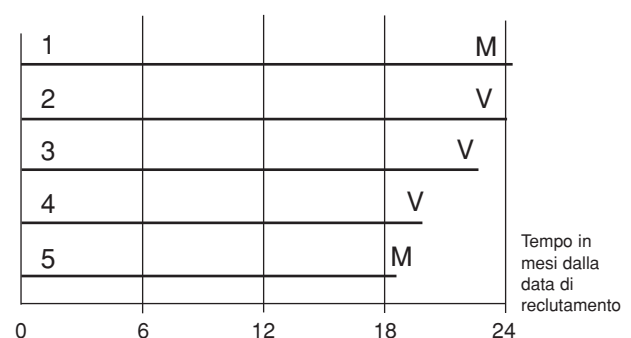


Fig. 2. Dati per l'analisi. *Data for analysis.*



Tab. II. Calcolo della probabilità cumulativa al tempo  $t_j$ . *Cumulative probability at time  $t_j$ .*

Tempi di risposta	Tempi troncati (mesi)	N. di soggetti esposti al rischio	N. di eventi	Rischio istantaneo di "morte"	Probabilità cumulativa di sopravvivere al tempo $p_j$
$t_j$	$t^*$	$n_j$	$d_j$	$\lambda(t_j)$	
19	-	20	1	$1/20 = 0,050$	$(1-1/20) \times 1 = 0,95$
-	20*	19	0	$0/19 = 0$	$(1-0/19) \times 0,95 = 0,95$
-	22*	18	0	$0/18 = 0$	$(1-0/18) \times 0,95 = 0,95$
-	23*	17	0	$0/17 = 0$	$(1-0/17) \times 0,95 = 0,95$
24	-	16	1	$1/16 = 0,063$	$(1-1/16) \times 0,95 = 0,89$
25	-	15	2	$2/15 = 0,133$	$(1-2/15) \times 0,89 = 0,77$
-	29*	13	0	$0/13 = 0$	$(1-0/13) \times 0,77 = 0,77$
32	-	12	1	$1/12 = 0,083$	$(1-1/12) \times 0,77 = 0,71$
-	36*	11	0	$0/11 = 0$	$(1-0/11) \times 0,71 = 0,71$
40	-	10	2	$2/10 = 0,200$	$(1-2/10) \times 0,71 = 0,56$
42	-	8	3	$3/8 = 0,375$	$(1-3/8) \times 0,56 = 0,35$
-	43*	5	0	$0/5 = 0$	$(1-0/5) \times 0,35 = 0,35$
47	-	4	1	$1/4 = 0,250$	$(1-1/4) \times 0,35 = 0,26$
48	-	3	1	$1/3 = 0,333$	$(1-1/3) \times 0,26 = 0,17$
			12		

N.B. La stima della probabilità cumulativa di sopravvivenza viene considerata affidabile quando la popolazione esposta al rischio sia in numero sufficiente (almeno 10 esposti al rischio). Per questo motivo nel presentare le curve di sopravvivenza il grafico viene talvolta troncato a un tempo corrispondente a un numero di soggetti esposti sufficiente. In questo caso sarebbe stato consigliabile presentare un grafico troncato al tempo di 36 mesi.

modo da permettere la creazione della relativa curva di sopravvivenza (Fig. 3).

### Confronto di due o più curve di sopravvivenza: il *Log-Rank test*

Come accennato all'inizio della trattazione, l'interesse del ricercatore non è solo quello di descrivere l'esperienza di vita di una coorte di pazienti ma soprattutto quella di mettere a confronto gruppi che differiscono per caratteristiche relative a fattori prognostici oppure per essere stati sottoposti a trattamenti differenti.

Data la difficoltà di stabilire *a-priori* la forma della distribuzione di probabilità (esponenziale, Weibull, ecc.), si utilizzano, per il confronto di più curve di sopravvivenza, dei test di tipo non parametrico. Tra questi il più comunemente utilizzato è il *Log-Rank test*, proposto da Mantel nel 1966, che ci permette di valutare l'eventuale significatività nella differenza tra i livelli di una variabile. I risultati di questo test sono del tutto compatibili con le significatività fornite dal modello di Cox che presenta però il vantaggio di poter analizzare l'effetto di più variabili e di poter considerare di ogni variabile ciascun livello separatamente. La Figura seguente (estrpolata dall'articolo di A.

Mikkola et al., *Ten-Year Survival and Cardiovascular Mortality in Patients with Advanced Prostate Cancer Primarily Treated by Intramuscular Polyestradiol Phosphate or Orchiectomy*”, *The Prostate* 2007;67:447-55) mostra quattro curve di sopravvivenza ottenute costruendo una variabile combinazione dei livelli di T, M e trattamento somministrato. Il *Log-Rank test* in questo caso sarà utile a valutare se la differenza tra le quattro curve è statisticamente significativa.

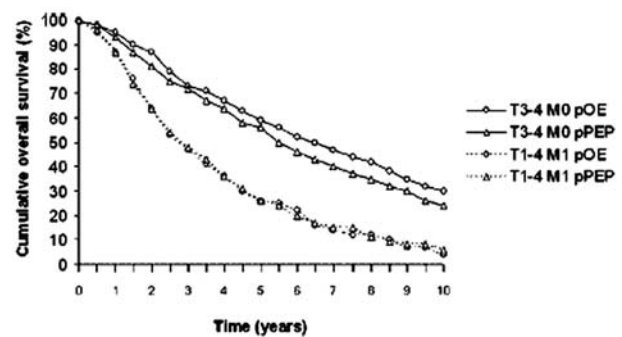


Fig. I. Cumulative overall survival curves of T3-4 M0 and T1-4 M1 patients primarily treated by orchiectomy (pOE) or polyestradiol phosphate (pPEP) (Cox model).

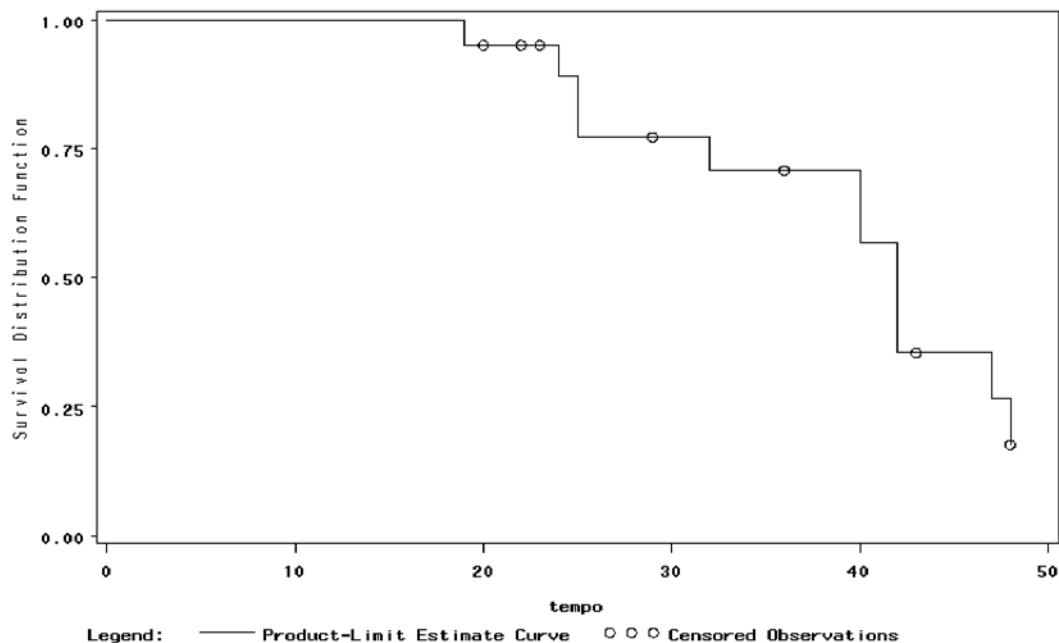


Fig. 3. Grafico della curva di sopravvivenza relativa ai dati in Tabella II. *Survival curve for data in Table III.*

Come abbiamo visto in Tabella II il calcolo della probabilità di sopravvivenza avviene solo in corrispondenza di ciascun evento. Nel grafico ciò si traduce nel fatto che in corrispondenza di ciascun evento si avrà una diminuzione della probabilità e quindi un “gradino”. Ad esempio in corrispondenza del tempo uguale a 19, al quale si verifica il primo evento, la probabilità passa dal valore di 1 al valore di 0,95 (primo gradino). In corrispondenza dei dati censorizzati, indicati nel grafico con i “cerchietti”, la probabilità di sopravvivenza non cambierà ma diminuiranno gli esposti a rischio che nel calcolo della probabilità contribuiscono solo al denominatore. Questo nel grafico si traduce nella misura dell’altezza dei gradini. Per esempio troviamo 3 dati censorizzati ai tempi 20, 22 e 23. All’evento successivo corrispondente al tempo 24, dove troviamo il secondo gradino, la probabilità scenderà a 0,89 anche in funzione dei tre eventi censorizzati precedenti. Se per ipotesi avessi avuto prima del tempo 24 un solo dato censorizzato la mia probabilità al tempo 24 sarebbe scesa a  $(1-1/19) \times 0,95 = 0,9$ .

## La regressione di Cox

Il metodo della regressione di Cox permette di valutare l’esperienza di vita dei pazienti tenendo conto del braccio di appartenenza e delle caratteristiche relative ai fattori prognostici.

Le stime ottenute mediante la regressione di Cox forniscono due informazioni fondamentali:

- permettono di valutare il Rischio Relativo (RR) di presentare l’evento per un soggetto che presenta una determinata caratteristica rispetto a un soggetto che presenta la caratteristica il cui rischio viene preso come riferimento. Ad esempio, supponendo di voler confrontare un trattamento con il placebo, il RR ci permette di valutare il rischio di evento di un soggetto trattato con il farmaco rispetto a un soggetto trattato con placebo;
- permettono di valutare se il RR ottenuto è accompagnato da una significatività statistica.

Con questo metodo di regressione si costruisce un

modello semiparametrico mediante il quale si valuta quali siano le variabili indipendenti che contribuiscono a spiegare il valore assunto dalle variabili dipendenti. Le variabili dipendenti sono, come abbiamo già avuto modo di spiegare, la variabile casuale tempo di sopravvivenza che assume valori positivi e sulla quale non si fanno assunzioni nella forma della distribuzione, e la variabile casuale stato del paziente in relazione all’evento d’interesse (es. vivo/morto). Le variabili indipendenti sono classicamente le variabili “sesso” e “età”, il gruppo di randomizzazione (nel caso di studi clinici randomizzati), le variabili di stratificazione (nel caso di studi clinici randomizzati con randomizzazione stratificata), i fattori prognostici negli studi osservazionali.

Negli studi clinici randomizzati nei quali si richiede che i pazienti dei due bracci di trattamento siano confrontabili per le caratteristiche prognostiche, si consiglia, già in fase di pianificazione e quindi di randomizzazione, di tener conto di queste caratteristiche me-

dante una randomizzazione stratificata. Tale stratificazione verrà poi considerata anche in fase di analisi. Prendiamo ad esempio la Tabella seguente estrapolata dall'articolo di A. Mikkola et al. sopra citato. Dai dati della Tabella possiamo vedere come, per quanto concerne la seconda parte della tabella relativa al tumore della prostata, non risulta dall'analisi della re-

**TABLE II. Risk of Overall and Prostate Cancer Mortality Analyzed Simultaneously According to Treatment, the Extent of Bone Metastases, and Age in T1-4 M1 Patients (Cox Model)**

	RR	95% CI	P
<b>Overall mortality</b>			
Treatment (pPEP vs. pOE)	0.95	0.70-1.27	0.70
Int.-M1 <sup>a</sup>	1.64	1.18-2.29	0.004
High-M1 <sup>a</sup>	2.45	1.65-3.64	<0.001
Age group 71-77 years <sup>b</sup>	1.14	0.79-1.65	0.50
Age group >77 years <sup>b</sup>	1.27	0.89-1.81	0.19
<b>Prostate cancer mortality</b>			
Treatment (pPEP vs. pOE)	1.07	0.76-1.50	0.72
Int.-M1 <sup>a</sup>	2.25	1.52-3.33	<0.001
High-M1 <sup>a</sup>	2.90	1.80-4.66	<0.001
Age group 71-77 years <sup>b</sup>	1.13	0.75-1.70	0.57
Age group >77 years <sup>b</sup>	0.94	0.61-1.45	0.79

pOE = primary orchiectomy, pPEP = primary polyestradiol phosphate. RR = risk ratio, CI = confidence interval.

<sup>a</sup>Compared to low-M1.

<sup>b</sup>Compared to age group <71 years.

Low-M1 = extent of bone metastases low; int.-M1 = extent of bone metastases intermediate; high-M1 = extent of bone metastases high.

gressione un effetto del trattamento (RR = 1,07, non significativo) mentre risulta essere un fattore prognostico importante il livello delle metastasi a distanza dove la differenza nella mortalità tra un intermedio o alto livello di metastatizzazione rispetto a un livello basso risulta statisticamente significativa (rispettivamente RR = 2,25 significativo, RR = 2,90 significativo).

In generale supponiamo di voler valutare l'effetto di un farmaco A rispetto al placebo (P):

RR = 1 → i soggetti trattati con A hanno lo stesso rischio dei soggetti trattati con P;

RR < 1 → i soggetti trattati con A hanno un rischio inferiore a quello dei soggetti trattati con P;

RR > 1 → i soggetti trattati con A hanno un rischio superiore di quello dei soggetti trattati con P;

RR = 2 → i soggetti trattati con A hanno un rischio doppio rispetto ai soggetti trattati con P;

RR = 0,5 → i soggetti trattati con A hanno un rischio dimezzato rispetto ai soggetti trattati con P.

L'intervallo di confidenza ci fornisce un'informazione sulla precisione della stima e contemporaneamente sulla significatività del test:

IC che non comprende il valore di 1 → test significativo

$p$  value < 0,05 → test significativo.

### 1. Quale tipo di regressione è adatta nell'analisi dei dati di sopravvivenza?

- La regressione lineare
- La regressione di Cox
- La regressione logistica

### 2. Quali valori può assumere il rischio relativo (RR)?

- da 1 a infinito
- da 0 a infinito
- da 0,5 a 20

### 3. Supponiamo uno studio di sopravvivenza iniziato nel gennaio 2000 e conclusosi alla fine del 2004. Come deve essere considerato nell'analisi della sopravvivenza un paziente che viene reclutato nel gennaio del 2000 e alla fine del 2002 esce dallo studio senza aver presentato l'evento clinico oggetto dell'analisi? (tempo = tempo di esposizione al rischio in mesi, stato = stato del paziente ai fini dell'analisi della sopravvivenza) (0 = non ha presentato l'evento; 1 = ha presentato l'evento):

- Paziente "censorizzato" tempo = 36, stato = 0
- Paziente "perso al follow-up" tempo = 36, stato = 0
- Paziente "perso al follow-up" tempo = 36, stato = 1

# Calendario Congressi

Aprile 2007

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					

 **28 APRILE - 2 MAGGIO – BUDAPEST, HUNGARY**


European Society of Endocrinology  
9<sup>th</sup> Congress  
Web-site: [www.euro-endo.org](http://www.euro-endo.org)

 **29 APRILE - 3 MAGGIO – DURBAN, SOUTH AFRICA**

International Federation of Fertility Societies (IFFS)  
19<sup>th</sup> World Congress  
Tel. +27 31 3321451  
E-mail: [pda@iafrica.com](mailto:pda@iafrica.com)  
Web-site: [www.iffs2007.org.za](http://www.iffs2007.org.za)

Maggio 2007

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		

 **11-12 MAGGIO – PESCHIERA DEL GARDA**

Varicocele ed Infertilità dalla prevenzione alla terapia.  
L'importanza di una sinergia tra pediatra di libera scelta, medico di medicina generale e specialista  
Web-site: [www.andrologia italiana.it](http://www.andrologia italiana.it)

 **12 MAGGIO – ROMA**


Società Italiana di Andrologia  
Congresso della Sezione Regionale Lazio, Abruzzo, Molise  
Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

 **19-24 MAGGIO – ANAHEIM, USA**


102<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Urological Association (AUA)  
1120 North Charles Street  
Baltimore, MD, USA  
Tel. +1 401 2234308  
E-mail: [convention@auanet.org](mailto:convention@auanet.org)  
Web-site: [www.auanet.org](http://www.auanet.org)

Giugno 2007

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

 **3-5 MAGGIO – BALI, INDONESIA**


Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSAM)  
E-mail: [apssam2007@urologi.or.id](mailto:apssam2007@urologi.or.id)  
Web-site: <http://apssam2007.urologi.or.id>

 **14-16 GIUGNO – WARSAW, POLAND**


1<sup>st</sup> European Congress of Aging Male  
E-mail: [aging@kenes.com](mailto:aging@kenes.com)  
Web-site: [www.kenes.com/aging/essam](http://www.kenes.com/aging/essam)


## Legenda simboli

 Andrologia generale

 Medicina Sessuale

 Urologia

 Medicina della Riproduzione

 Endocrinologia

 Male Aging



**20-23 GIUGNO – VERONA**

Società Italiana di Endocrinologia  
32° Congresso Nazionale  
Web-site: [www.societaitalianadiendocrinologia.it](http://www.societaitalianadiendocrinologia.it)

Agosto 2007

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	

**22-23 GIUGNO – ROMA**

Società Italiana di Chirurgia Genitale Maschile  
VIII Congresso Nazionale  
Tel. +39 06 85353746  
Fax +39 06 8557817  
E-mail: [sicgem@libero.it](mailto:sicgem@libero.it)  
Web-site: non disponibile

**8-12 AGOSTO – VANCOUVER, CANADA**

International Academy of Sex Research  
E-mail: [osulliv@unb.ca](mailto:osulliv@unb.ca)  
Web-site: [www.iasr.org](http://www.iasr.org)

**21-24 GIUGNO – DALLAS, TX, USA**

AUA Annual Review Course  
E-mail: [registration@auanet.org](mailto:registration@auanet.org)  
Web-site: [www.auanet.org](http://www.auanet.org)

**30 AGOSTO - 2 SETTEMBRE – BERLIN, GERMANY**

5<sup>th</sup> European Congress of Reproductive Immunology  
Web-site: [www.conventus.de](http://www.conventus.de)

Luglio 2007

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				

Settembre 2007

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						

**1-4 LUGLIO – LYON, FRANCE**

European Society for Human Reproduction (ESHRE)  
23<sup>rd</sup> Annual Meeting  
E-mail: [info@eshre.com](mailto:info@eshre.com)  
Web-site: [www.eshre.com](http://www.eshre.com)

**2-6 SETTEMBRE – PARIS, FRANCE**

Société Internationale d'Urologie (SIU)  
29<sup>th</sup> Congress  
E-mail: [central.office@siu-urology.org](mailto:central.office@siu-urology.org)  
Web-site: [www.siu.org](http://www.siu.org)

**7-11 LUGLIO – LHASA, TIBET, CHINA**

5<sup>th</sup> China International Congress of Sexology  
E-mail: [AH1866@163.com](mailto:AH1866@163.com)  
Web-site: [www.Lugu-lake.com](http://www.Lugu-lake.com)

**14-15 SETTEMBRE – VANCOUVER, CANADA**

5<sup>th</sup> Comprehensive Review of Sexual Medicine (CR-SM)  
E-mail: [congress@venuewest.com](mailto:congress@venuewest.com)  
Web-site: [www.venuewest.com/annual/crsm](http://www.venuewest.com/annual/crsm)

**21-25 LUGLIO – SAN ANTONIO, TX, USA**

Society for the Study of Reproduction (SSR)  
40<sup>th</sup> Annual Meeting  
Web-site: [www.ssr.org](http://www.ssr.org)

**19-21 SETTEMBRE – BARCELONA, SPAIN**

2<sup>nd</sup> International IVI Congress  
Web-site: [www.ivicongress.com](http://www.ivicongress.com)

♂♀ **21-23 SETTEMBRE – VIENNA, AUSTRIA**

Men's Health & Gender  
5<sup>th</sup> Biennial World Congress  
Web-site: [www.wcmh.info](http://www.wcmh.info)

♂♀ **27 SETTEMBRE - 1 OTTOBRE – BARI**

Società Italiana di Urologia  
80° Congresso Nazionale  
Web-site: [www.siu.it](http://www.siu.it)

Ottobre 2007

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 OTTOBRE – BORGO TRE ROSE – VALIANO DI MONTEPULCIANO (SIENA)**

Videocorso Avanzato di Chirurgia Uretrale  
(SIA - Scuola di Formazione Continua)  
Direttore del Corso: Enzo Palminteri  
Coordinatori: M. von Heland, E.S. Pescatori  
Per informazioni: [www.chirurgiauretrale.it](http://www.chirurgiauretrale.it) – [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

♂♀ **6-10 OTTOBRE – JEJU, KOREA**

Asia Pacific Society for Sexual Medicine (APSSM)  
11<sup>th</sup> Biennial Meeting  
E-mail: [apssm7@apssm2007.org](mailto:apssm7@apssm2007.org)  
Web-site: [www.apssm2007.org](http://www.apssm2007.org)

♂♀ **13-17 OTTOBRE – WASHINGTON DC, USA**

American Society for Reproductive Medicine  
63<sup>rd</sup> Annual Meeting  
Web-site: [www.asrm.org](http://www.asrm.org)

♂♀ **20-22 OTTOBRE – DALLAS, TX, USA**

International Society for the Study of Women's  
Sexual Health (ISSWSH)  
2007 Fall Course  
E-mail: [info@isswsh.org](mailto:info@isswsh.org)  
Web-site: [www.isswsh.org](http://www.isswsh.org)

♂ **26-27 OTTOBRE – MADRID, SPAIN**

European Society of Andrological Urology  
(ESAU) & European Society for Genito-urinary  
Reconstructive Surgeons (ESGURS)  
Joint Meeting  
E-mail: [ESAU-ESGURS@congressconsultants.com](mailto:ESAU-ESGURS@congressconsultants.com)  
Web-site: [www.uroweb.org](http://www.uroweb.org)

♂♀ **31 OTTOBRE - 3 NOVEMBRE – ANTALYA, TURKEY**

The Middle East Fertility Society  
13<sup>th</sup> Annual Meeting  
Web-site: [www.mefs.org](http://www.mefs.org)

Novembre 2007

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	

♂♀ **7-10 NOVEMBRE – ANCONA**

Società Italiana di Andrologia  
XXIV Congresso Nazionale  
Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it)

♂♀ **17-19 NOVEMBRE – ROMA**

2<sup>nd</sup> World Congress on Hypospadias and Disorders of  
Sex Development  
E-mail: [cnidus@cnidus.com](mailto:cnidus@cnidus.com)  
Web-site: [www.ishid.org](http://www.ishid.org) – [www.hypospadias-intersex.org](http://www.hypospadias-intersex.org)

♂♀ **22-23 NOVEMBRE – BARCELONA, SPAIN**

Fundacion Puigvert  
13<sup>th</sup> Course on Andrology  
Tel. +34 93 4169732  
Fax +34 93 4169730  
E-mail: [13cursoandrologia@fundacio-puigvert.es](mailto:13cursoandrologia@fundacio-puigvert.es)

♂♀ **25-28 NOVEMBRE – LISBON, PORTUGAL**

European Society for Sexual Medicine (ESSM)  
10<sup>th</sup> Congress  
E-mail: [essm@cpo-hanser.de](mailto:essm@cpo-hanser.de)  
Web-site: [www.essm2007.org](http://www.essm2007.org)

♂♀ **29 NOVEMBRE - 1 DICEMBRE – LIMA, PERÙ**

Latinamerican Society for Sexual and Impotence Research

9<sup>th</sup> Congress

E-mail: [info@slams2007.org](mailto:info@slams2007.org)

Web-site: [www.slams2007.org](http://www.slams2007.org)

Dicembre 2007

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					

Marzo 2008

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					

♂♀ **26-29 MARZO – MILANO**

European Association of Urology

23<sup>rd</sup> Annual Congress

E-mail: [info@congressconsultants.com](mailto:info@congressconsultants.com)

Web-site: [www.eaumilan2008.org](http://www.eaumilan2008.org)

Aprile 2008

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					

♂♀ **5-9 DICEMBRE – CHICAGO, IL, USA**

Sexual Medicine Society of North America  
Annual Meeting

Tel. +1 847 5177225

E-mail: [sueo@wjweiser.com](mailto:sueo@wjweiser.com)

Web-site: [smsna.org/meetings/future.asp](http://smsna.org/meetings/future.asp)

♂♀ **14-15 DICEMBRE – WASHINGTON DC, USA**

American Urological Association

Subject-oriented Seminars: Sexual Medicine

E-mail: [registration@auanet.org](mailto:registration@auanet.org)

Web-site: [www.auanet.org/](http://www.auanet.org/)

Febbraio 2008

D	L	M	M	G	V	S
						01
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	

♂ **12-15 APRILE – ALBUQUERQUE NM, USA**

American Society of Andrology

Tel. +1 847 6194909

E-mail: [info@andrologysociety.org](mailto:info@andrologysociety.org)

♂♀ **13-17 APRILE – ROMA**

9<sup>th</sup> Congress of the European Federation  
of Sexology

Web-site: [www.efs2008.com](http://www.efs2008.com)

♂ **24-26 APRILE – TAORMINA**

7<sup>th</sup> Annual Meeting of the Mediterranean Association  
of Andrology - in partnership with SIA

E-mail: [sia@andrologiaitaliana.it](mailto:sia@andrologiaitaliana.it)

Web-site: [www.andrologiaitaliana.it](http://www.andrologiaitaliana.it) – [www.emilia-viaggi.it](http://www.emilia-viaggi.it)

♂♀ **20-24 FEBBRAIO – SAN DIEGO, CA, USA**

International Society for the Study of Women's  
Sexual Health

E-mail: [info@isswsh.org](mailto:info@isswsh.org)

Web-site: [www.isswsh.org](http://www.isswsh.org)

## Sezione di autovalutazione

### Risposte ai precedenti questionari, vol. 14, n. 1, marzo 2007

#### **PLICATURA DELL'ALBUGINEA VS. NESBIT NELLA CORREZIONE DEGLI INCURVAMENTI CONGENITI DEL PENE. FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE**

G. Franco, A. Cavaliere, F. D'Amico, C. Leonardo, D. Mini, D. Dente, G. Del Vecchio, C. Laurenti

#### **Domanda 1: Gli incurvamenti congeniti del pene laterali, dorsali e misti sono di solito conseguenti a:**

- Anomalie di sviluppo dell'uretra
- Ipospadias senza ipospadia
- c. Anomalo sviluppo dei corpi cavernosi**
- Tutte le precedenti

#### **Domanda 2: Quale delle seguenti tecniche prevede la semplice plicatura dell'albuginea?**

- Nesbit
- Yachia
- Goldstein
- d. Ebbehoj**

#### **Domanda 3: Nella tecnica di plicatura dell'albuginea quale tipo di sutura è consigliabile utilizzare?**

- Non riassorbibile monofilamento
- b. Non riassorbibile intrecciata**
- Riassorbibile monofilamento
- Riassorbibile intrecciata

#### **Domanda 4: I maggiori vantaggi della plicatura rispetto all'escissione di albuginea sono rappresentati da:**

- Radicalità, precisione e durata nel tempo
- Scarso sanguinamento, facilità
- c. Rapidità, reversibilità intraoperatoria**
- Tutte le precedenti

#### **Domanda 5: La percentuale di successo delle tecniche di plicatura o Nesbit riportata nei diversi studi è:**

- 60-80%
- b. 62-91%**
- 75-85%
- 82-95%

#### **NEUROANATOMIA E NEUROFISIOLOGIA DELL'EIACULAZIONE**

F. Pirozzi Farina

#### **Domanda 1: Quale di questi neuromodulatori ha una funzione inibitoria sul SNC?**

- Ossitocina
- b. GABA**
- Norepinefrina
- Dopamina
- NO

#### **Domanda 2: Quale delle seguenti vie nervose determina il fenomeno dell'emissione seminale?**

- a. Il simpatico a livello di TXII-L3**
- Il parasimpatico a livello di S2-S4
- La via efferente somatica del pudendo
- La via afferente sensoriale del pudendo

#### **Domanda 3: Quale dei seguenti nuclei o aree cerebrali non ha un ruolo nella neuromodulazione dell'eiaculazione?**

- Nucleo paraventricolare
- Nucleo paragigantocellulare
- c. Nucleo arcuato**
- Area Mediana Preottica dell'Ipotalamo
- Nucleo parvocellulare subparafascicolare del talamo posteriore

#### **QUANDO L'INFERTILITÀ CAUSA PROBLEMI SESSUALI: IL RUOLO DELL'INTERVENTO SESSUOLOGICO INTEGRATO**

C. Basile Fasolo, C. Conversano, E. Lensi

#### **Domanda 1: Nella sessualità entrano in gioco varie motivazioni, tra cui:**

- a. Motivazioni di natura sociale e di natura ludica**
- Motivazioni di natura ludica, ma non di natura sociale
- Motivazioni di natura sociale ma non di natura ludica

#### **Domanda 2: I disturbi della fertilità:**

- Rappresentano un tipo particolare di disturbi sessuali
- Raramente si presentano in associazione con disturbi sessuali
- c. Si presentano spesso in associazione con disturbi sessuali**

#### **Domanda 3: La condizione di infertilità o di sterilità:**

- Mina l'identità individuale
- Mina l'identità di coppia
- c. Mina l'identità individuale e quella di coppia**

#### **Domanda 4: Durante un trattamento medico per l'infertilità, eventuali problematiche sessuali presenti da tempo:**

- a. Spesso tendono a peggiorare**
- Spesso tendono a migliorare e tale miglioramento è indice dell'efficacia del trattamento
- Spesso tendono a migliorare ma non per effetto del trattamento

#### **Domanda 5: La valutazione cognitiva di un evento:**

- Consiste nel processo di attribuzione delle cause
- b. Influenza la reazione all'evento**
- È costituita da due sistemi, quello di significato e quello di convinzioni



**Domanda 6: Il sistema di significato e quello di convinzioni:**

- a. Si riferiscono, rispettivamente, ai processi di attribuzione delle cause e al processo di coping
- b. Entrano in gioco nella valutazione cognitiva di un evento**
- c. Entrano in gioco nella valutazione cognitiva di un evento e l'attivazione di uno esclude automaticamente quella dell'altro

**Domanda 7: In una coppia infertile spesso si assiste ad alterazioni:**

- a. In ambito sessuale
- b. In ambito comunicativo
- c. Sia in ambito sessuale che comunicativo**

**Domanda 8: Un intervento psicosessuale rappresenta per la coppia infertile:**

- a. Un'occasione per dimenticare la diagnosi di infertilità/sterilità
- b. Un'occasione per rielaborare la condizione di infertilità/sterilità e accettarla**
- c. Un'occasione per rielaborare la condizione di infertilità/sterilità per poi dimenticarla

**Domanda 9: Un intervento psicosessuale:**

- a. È un intervento di counselling
- b. È un intervento psicoterapico
- c. Può essere sia l'uno che l'altro**

**LE ANOMALIE CITOGENETICHE DEGLI SPERMATOZOI**

C. Bottazzi, M. Costa

**Domanda 1: Qual è la percentuale stimata di aneuploidie totali negli spermatozoi di uomini normali?**

1. 10%
2. 2,5%
- 3. 4,5%**

**Domanda 2: Qual è la condizione in cui la frequenza di aneuploidie spermatiche è maggiormente aumentata in uomini infertili con cariotipo normale?**

1. Oligozoospermia
- 2. Macrocefalia**
3. Astenozoospermia

**Domanda 3: Qual è la frequenza media di traslocazioni sbilanciate con origine paterna indicata dalla diagnosi prenatale?**

1. 30%
2. 7%
- 3. 12%**