

Giornale Italiano di MEDICINA SESSUALE e RIPRODUTTIVA

Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine

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

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

www.andrologiaitaliana.it

Direttori Scientifici / Editors in Chief

Edoardo S. Pescatori (Modena), Paolo Turchi (Prato)

Direttore Responsabile / Managing Editor

Vincenzo Gentile (Roma)

Board Editoriale / Editorial Board

Antonio Aversa (Roma)

Mauro Costa (Genova)

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 (*Assistente Editoriale*)

Tel. 050 3130224 • Fax 050 3130300 • lcastelli@pacinieditore.it

Eleonora Lollini (*Segreteria Editoriale*)

Tel. 050 3130283 • Fax 050 3130300 • elollini@pacinieditore.it

Pacini Editore S.p.A. • Via A. Gherardesca 1

• 56121 Ospedaletto (Pisa)

Editore / Publisher

Pacini Editore S.p.A.

Via A. Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

Info@pacinieditore.it

www.pacinimedicina.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

Gli Autori sono invitati ad inviare i manoscritti secondo le seguenti norme: *Modalità di invio*

- CD-ROM o DVD (evitare di utilizzare Dischetti da 3 1/2") (Eleonora Lollini, Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 3130283 – Fax 050 3130300).
- È anche possibile utilizzare pen-drives USB o dischi esterni USB-Firewire.
- Posta elettronica (elollini@pacineditore.it).
- FTP (concordare con il personale Pacini le modalità).

Testo

- Software: preferibilmente Microsoft Word, salvando i file in formato .RTF. Possono essere utilizzati anche altri programmi, anche open source, avendo accortezza di salvare sempre i file in formato .RTF. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Pagemaker, Quark X-press, Indesign. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in formato .PDF.
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.

Illustrazioni

- Inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle.
- Software e formato: inviare immagini preferibilmente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF. Evitare nei limiti del possibile .PPT (file di Powerpoint) e .DOC (immagini inseriti in file di .DOC).
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif; .eps).

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.

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, pp. 379-96.

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

Norme specifiche per le singole rubriche

1. **Editoriali:** sono intesi come brevi considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità o di commento ad articoli originali, in lingua italiana o inglese, sollecitati dai Direttori o dai componenti il Comitato di redazione. È omesso il riassunto.
2. **Articoli originali:** comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Nell'ottica del carattere 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 elollini@pacineditore.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@pacineditore.it • www.pacineditore.it

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A., via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa).

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, corso di Porta Romana 108, 20122 Milano, e-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

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

Authors are invited to submit manuscripts in accordance with the following standards:

Storage medium

- CD-ROM or DVD (avoid using 3 1/2" diskettes) (Eleonora Lollini, *Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva*, Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) – Tel. 050 3130283 – Fax 050 3130300).
- You can also use USB pen-disk external USB-Firewire devices.
- E-mail (elollini@pacineditore.it).
- FTP (please contact Pacini staff before).

Software

- Text: please use Microsoft Word™ preferably, saving files in .RTF format. Any other programme can be used, including open source programmes: please always save files in .RTF format. Do not use, under any circumstances, graphical layout programmes such as Publisher™, Pacemaker™, Quark X-press™, Adobe Indesign™. Do not format the text in any way (avoid styles, borders, shading ...); use only character styles such as italics, bold, underlined. Do not send the text in PDF.
- Text and individual tables must be stored in separate files.

Illustrations

- Send pictures in separate files from text and tables.
- Software and format: preferably send images in .TIFF or .EPS format, resolution at least 300 dpi (100 x 150 mm). Other possible formats: .JPEG, .PDF. If possibile avoid .PPT (Powerpoint files) and .DOC (images included in .DOC files).
- Insert an extension that identifies the file format (example: .Tif; .Eps).

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).

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. *Electrogastronomy in childhood: an Overview*. In: Chen JDZ, McCallum RW, eds. *Electrogastronomy 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 typewritten pages, pictures, bibliography and summary included (legend of figures and tables apart). The abstract, must be less than 250 words and must be subdivided into the following sections: *Objective(s), Method(s), Results, Conclusion(s)* (see "General instructions for Authors").
3. *Update articles* may be submitted for consideration by authors, or may be written on the invitation of the Editor. They should not exceed 20 typewritten pages, including the bibliography, tables, and figures (but not including the legends). Abstract must be less than 200 words. 3 groups of 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.
4. *Evidence-based-medicine education articles*: written on the invitation of the Editor or a member of the Editorial Board. 3 groups of 3-5 multiple-

choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold). The first group after 1/3 of the article; the second at the half of the article, the last at the end of the article.

5. *Case reports* will be considered for publication only if they describe very rare cases or are of particular didactic interest. The presentation should include a clear exposition of the case and a discussion of the differential diagnosis. The text must be concise (less than three pages), and furnished with no more than 1 or 2 figures or tables, and with a few essential bibliographic references. 3-5 multiple-choice questions should be included (each of them with 3 different answers, the right one in bold).
7. *Letters to the Editor* may address problems of current interest in the area of andrology, or may comment on articles that have recently appeared in the journal. In the latter case, the letter will be sent to the authors of the article in question and their eventual reply will be published together with the letter. Letters to the editor should be written in Italian, must not exceed 2 typewritten pages, and must be furnished with a title.
8. *Reviews of books*. The journal reserves the right to publish reviews (either unsolicited or written on the invitation of the Editor) of books. The text should be in Italian, and should not exceed 1 to 2 typewritten pages.

Memorandum for Authors

The Authors should send a letter accompanying their article containing a declaration to the effect that the work being submitted is original and that copyright is transferred to the publisher; moreover, if necessary, the Authors should state that informed consent on the part of the patients has been obtained for their participation in the experiments and/or for publication of photographs.

Title, key-words, summary, captions in Italian and English.
Preferably send article by e-mail to elollini@pacinieditore.it

Authors are charged cost price for **off-prints**. Cheques and money orders should be sent to:

Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproductiva
Pacini Editore S.p.A. • via Gherardesca • 56121 Ospedaletto (PI) • Italy.

Subscriptions

The Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproductiva 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 Riproductiva
Pacini Editore S.p.A. • via Gherardesca • 56121 Ospedaletto (PI) • Italy
Tel. +39 050 313011 • Fax +39 050 3130300
abbonamenti@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

Photocopies, for personal use, are permitted within the limits of 15% of each publication by following payment to SIAE of the charge due, article 68, paragraphs 4 and 5 of the Law April 22, 1941, No 633.

Reproductions for professional or commercial use or for any other other purpose other than personal use can be made following A WRITTEN REQUEST AND specific authorization in writing from AIDRO, corso di Porta Romana 108, 20122 Milan, Italy (segreteria@aidro.org - www.aidro.org).

Subscribers' data are treated in accordance with the provisions of the Legislative Decree, 30 June 2003, n. 196 - by means of computers operated by personnel, specifically responsible. These data are used by the Publisher to mail this publication. In accordance with Article 7 of the Legislative Decree no. 196/2003, subscribers can, at any time, view, change or delete their personal data or withdraw their use by writing to Pacini Editore SpA, via A. Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (Pisa), Italy.

Indice

Editoriale

Editorial

E.S. Pescatori, P. Turchi

161

Articoli di aggiornamento

Update articles

La sterilizzazione maschile volontaria: aspetti medici, sociali e legali della vasectomia

Voluntary male sterilization: medical, social and legal aspects of vasectomy

A. Ortensi, G.A. Coppola, V. D'Orazi, V. Marchese, C. Faloci, F. Fabi, F. Toni, A. Panunzi,
I. Ortensi, S. Petrachi

162

Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: state of the art

Chirurgia protesica peniena in pazienti con fibrosi dei corpi cavernosi: stato dell'arte

J.I. Martinez-Salamanca, A. Muller, I. Moncada, J. Mulhall

186

La diagnostica nelle stenosi uretrali

Clinical investigations in urethral strictures

E. Palminteri, E. Berdondini, D. Pone, M. Poluzzi, A. Molon, C. Melloni

195

Quello che l'Andrologo dovrebbe conoscere della ginecomastia

What Andrologists should know about gynecomastia

P. Turchi, S. Simi, E.S. Pescatori

205

Caso clinico

Case report

Coriocarcinoma primitivo dell'uretere: caso clinico

Primary choriocarcinoma of the ureter: a case report

L. Bellei, R. Orlassino, S. De Luca, E. Vestita

214

Appunti di statistica

Statistic notes

Validità di un test: sensibilità e specificità (prima parte)

Accuracy: sensitivity and specificity (I)

S. Cipriani, E. Ricci

223

Sezione di autovalutazione

Risposte ai precedenti questionari

227

Calendario Congressi

Congresses Calendar

232

Indici dell'annata 2007

235

Cari Andrologi,

la chiusura di questa annata 2007 porta alla redazione e, di conseguenza, a voi Lettori e Soci SIA, la buona notizia dell'indicizzazione del GIMSeR da parte di Scopus (www.scopus.com), nuovo e potente strumento di ricerca bibliografica di Elsevier. Scopus è il più vasto database di *abstract* e citazioni di qualità che offra il panorama editoriale mondiale. Per i più questo strumento è ancora sconosciuto, comunque non rientra tra i mezzi abitualmente usati per le ricerche scientifiche. Riteniamo utile pertanto chiarire di che cosa si tratti e come questa indicizzazione corrisponda a uno dei principali obiettivi che ci eravamo prefissi come Direttori Scientifici.

Il nuovo nato Scopus è, come EMBASE, uno strumento di Elsevier, il maggiore editore scientifico al mondo. In particolare, Scopus indicizza attualmente 15.000 giornali *peer-reviewed* di circa 4.000 editori, oltre a 1.000 giornali *open access* e molto altro. Tanto per fare un confronto diretto, la National Library of Medicine (Medline) ne processa "solo" 4.500. Scopus offre inoltre un link diretto agli articoli *full-text* e altre risorse librarie con una metodologia di ricerca e *downloading* innovativa e rapida. A dicembre 2007 ci è giunta comunicazione da Elsevier che il GIMSeR è stato selezionato tra le riviste che verranno indicizzate in Scopus, "*in recognition of the high quality and relevance to the scientific community of the journal*", a partire dal primo volume del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva del 2008. L'inserimento nel database di Scopus offrirà una vetrina mondiale al Giornale della SIA e una visibilità ai lavori e agli Autori che scriveranno per il GIMSeR. Per ogni lavoro compariranno in Scopus l'*abstract*, con titolo e Autori, e un link che aprirà il *full-text* direttamente dalla piattaforma digitale dell'Editore Pacini.

I prossimi obiettivi del GIMSeR sono a questo punto l'indicizzazione su PubMed e, nel medio periodo, l'ottenimento di un *impact factor*. Come noto si tratta di traguardi distinti che richiedono percorsi diversi, come

già affrontato in un precedente Editoriale (GIMSeR 2006;13:1-2): l'indicizzazione dipende dalla qualità e della originalità di una rivista, mentre l'*impact factor* viene calcolato in base al numero di citazioni ottenute su riviste a loro volta indicizzate.

Non vogliamo però che la soddisfazione che ci deriva dalla indicizzazione su Scopus ci distolga dai contenuti del GIMSeR, principale obiettivo del nostro lavoro. A questo riguardo nell'ambito di questo volume riteniamo meritevole di particolare segnalazione il lavoro di Ortensi et al. in tema di sterilizzazione maschile volontaria, poiché apporta un contributo assolutamente necessario alla Comunità Andrologica Italiana.

La vasectomia infatti, pur offrendo risultati contraccettivi altamente sicuri a fronte di una limitata invasività, si ritrova orfana di un chiaro indirizzo normativo; ciò ne determina un suo raro impiego con finalità dichiarata di controllo delle nascite.

L'articolo che pubblichiamo rappresenta il risultato di un lungo iter editoriale che ha coinvolto a vario titolo ben quattro Medici Legali: uno è un co-Autore, due sono tra i Revisori e l'ultimo ha redatto il Commento Editoriale. Il lavoro oggi a vostra disposizione costituisce pertanto una robusta puntualizzazione, innanzitutto giuridica ma non solo, della problematica della sterilizzazione maschile volontaria. Riteniamo anche di sicura utilità pratica la proposta articolata di Consenso Informato offerta dagli Autori.

Attraverso la copertina del volume desideriamo anche quest'anno ringraziare tutti i Colleghi che hanno messo a disposizione la loro competenza ed il loro tempo nell'inesimabile lavoro di revisione editoriale dei manoscritti giunti in redazione. Un grazie, infine, a tutti gli Autori che hanno contribuito con la qualità dei loro lavori, a far sì che la rivista venisse giudicata idonea da Elsevier per l'inserimento nei suoi database.

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

La sterilizzazione maschile volontaria: aspetti medici, sociali e legali della vasectomia

Voluntary male sterilization: medical, social and legal aspects of vasectomy

A. ORTENS¹, G.A. COPPOLA^{1,2}, V. D'ORAZI¹, V. MARCHESE¹, C. FALOCI¹, F. FABI¹, F. TONI¹, A. PANUNZI¹, I. ORTENS², S. PETRACHI³

¹ Unità Operativa di Microchirurgia Generale, Sezione di Microchirurgia Andrologica, Casa di Cura "Fabia Mater", Università "Sapienza" di Roma; ² Servizio di Criobiologia della Riproduzione Umana "Tecnomed", Casa di Cura "Fabia Mater", Roma e Centro Medico Biologo "Tecnomed", Nardò (LE); ³ Medico Legale, Polizia di Stato, Questura di Brindisi

Parole chiave: Vasectomia, Contraccezione maschile, Sterilizzazione chirurgica, Sterilizzazione volontaria, Azoospermia, Reversal di vasectomia, Crioconservazione del seme, Profili di responsabilità professionale medica

Key words: *Vasectomy, Male contraception, Surgical sterilization, Voluntary sterilization, Azoospermia, Vasectomy reversal, Sperm cryopreservation, Medical malpractice*

Riassunto

La pratica della vasectomia è considerata il metodo contraccettivo maschile a lungo termine più efficace e sicuro nell'attuazione di un progetto di pianificazione familiare. Le stime mondiali parlano di circa 50 milioni di uomini sterilizzati e del 5% delle coppie in età riproduttiva che hanno scelto questo come metodo di controllo delle nascite. Numerose sono le tecniche proposte da vari Autori nel corso degli anni. Attualmente va affermandosi sempre di più la "No Scalpel Vasectomy", una tecnica di semplice esecuzione, che presenta numerosi vantaggi come la minore invasività, l'assenza di un'incisione scrotale cruenta, la velocità di esecuzione e la rarissima incidenza di complicanze. In Italia, il ricorso a tale pratica è notevolmente limitato rispetto ad altri Paesi europei perché, seppur lecito, è svantaggiato dall'assenza di una legislazione chiara in merito alla sterilizzazione chirurgica. È opinione comune, infatti, che la sterilizzazione chirurgica provochi una menomazione fisica del soggetto e che il medico che la pratica sia passibile penalmente.

In realtà si osserva un cambiamento di valutazione nei confronti di tale intervento, da mutilazione grave ed invalidante a diritto individuale, e oggi l'orientamento giurisprudenziale italiano, grazie all'abrogazione della norma che proibiva la sterilizzazione e la legittimità della vasectomia sancita da importanti sentenze giuridiche, appare volto a ritenere pienamente lecita la sterilizzazione consensuale, e a non sanzionare il sanitario che la pratica. Ciononostante è da rilevare come manchi, ancor oggi, nel sistema normativo italiano, un'organica regolamentazione di tale attività medico-chirurgica, nonostante vari progetti di legge siano stati presentati nelle competenti sedi parlamentari.

Summary

The practice of vasectomy is considered as the most effective and safest male long-term contraceptive method in the implementation of a family-planning project. World estimates report about 50 million cases of sterilized men and underline that 5% of couples in reproductive age have opted for this birth-control method. The techniques proposed by several Authors during the years have been numerous. Recently, the technique that has gained a larger number of consents is the so-called "No Scalpel Vasectomy", an easily-performed surgical procedure that presents various advantages, such as lower invasivity, absence of a scrotal incision, rapidity of execution and the very rare impact of complications. In Italy, the resort to vasectomy, compared to other European countries, is somewhat limited because, even though legitimate, it carries the disadvantage of the absence of a clear and univocal legislation concerning surgical sterilization. Furthermore, the opinion, according to which surgical sterilization would cause a physical disablement of the subject, and thus the surgeon practising it would be penally punishable, is still very widespread. Albeit, a change in evaluation towards this intervention has been recently observed, and from being considered as a serious and disabling mutilation, it is now being recognized as an individual right. As a result, the Italian jurisprudence – also thanks to the abrogation of the law prohibiting sterilization and thanks to the fact that the legitimacy of vasectomy has been sanctioned by important Court sentences – seems to be approaching recognition of sterilization by mutual consent as fully legal, and thus not to apply sanctions against the physician practising it. Nevertheless, it should be pointed out that, still today, the Italian law system lacks an organic regulation of this medical-surgical activity, even though several bills have already been submitted to the competent legislative forces.

“Esistono diritti fondamentali della persona che comprendono il diritto alla salute sessuale e la possibilità di godere e controllare il comportamento sessuale e riproduttivo in armonia con l’etica sociale e personale, liberamente da paura, vergogna, senso di colpa, false convinzioni ed altri fattori che possano inibire la risposta sessuale e mettere a rischio relazioni sessuali, ed in assenza di malattie organiche che interferiscano con la funzione sessuale e riproduttiva”
Organizzazione Mondiale della Sanità, 1994

Introduzione

La sterilizzazione chirurgica rappresenta, sia per l’uomo sia per la donna, uno dei metodi contraccettivi più diffusi nel mondo. Si stima che solo negli Stati Uniti vi siano circa 4 milioni di uomini e 10 milioni di donne sottoposti ad intervento di sterilizzazione. La pratica della vasectomia, ovvero la sezione bilaterale dei dotti deferenti, è considerata il metodo contraccettivo maschile a lungo termine più efficace e sicuro nell’ottica di una pianificazione familiare, e gode di diversa popolarità come metodo di controllo delle nascite a seconda dei Paesi ove è praticata e dell’età del soggetto. Tra le ragioni che inducono la coppia ad optare per la chiusura delle tube vi è la comodità di abbinare la procedura ad un parto in ospedale ed il rifiuto da parte dell’uomo di sottoporsi a vasectomia per il timore di possibili (quanto infondati) effetti collaterali, primo fra tutti il timore di un calo del desiderio o una diminuzione delle prestazioni sessuali.

Di contro, le coppie che decidono di ricorrere alla vasectomia, sono spinte da altri fattori, quali una forte motivazione psicologica alla sterilizzazione da parte dell’uomo, la maggiore semplicità ed economicità dell’intervento, la scarsa incidenza di complicazioni, le limitazioni mediche o psicologiche alla contraccezione femminile (ad esempio, una controindicazione all’uso della pillola contraccettiva e/o alla chirurgia tubarica), l’ottima *compliance* riferita dai pazienti che si sono già sottoposti alla procedura e che sono soddisfatti del risultato.

In Italia, come si leggerà in seguito, il ricorso alla vasectomia è di gran lunga più limitato rispetto ad altri Paesi europei, ed è soprattutto svantaggiato dall’assenza di una legislazione chiara in merito alla sterilizzazione chirurgica. Inoltre, così come avviene nei

Paesi a forte maggioranza cattolica, l’accostamento della medicina ai meccanismi riproduttivi dell’uomo viene spesso letto in chiave di interferenza con la natura ed è quindi sfavorito dalle implicazioni etiche che potrebbero derivarne. Tuttavia si è assistito ad un cambiamento di valutazione nei confronti di tale intervento, che dall’essere considerato in precedenza come una mutilazione grave ed invalidante viene oggi riconosciuto quale diritto individuale. Per tale motivo alcuni giuristi e bioeticisti si sono riuniti per esprimere il proprio pensiero su questa evoluzione concettuale che considera l’atto chirurgico sempre e soltanto come terapeutico, anche di fronte ad una richiesta soggettiva che terapeutica non è nel senso tradizionale della parola ^a.

La sterilizzazione nella storia e nel mondo

Le differenti tipologie di sterilizzazione esistenti sono distinguibili principalmente in base alla loro finalità. La storia ha sempre documentato il ricorso a forme di sterilizzazione spesso effettuate non per esigenze cliniche o contraccettive, ma inflitte sulla base di diverse motivazioni. Nel passato il termine “sterilizzazione” evocava atrocità e punizioni; si hanno notizie di interventi di *sterilizzazione punitiva* inflitta ai prigionieri politici, comminata come pena verso persone colpevoli di delitti sessuali o prescritta come prevenzione contro criminali recidivi ritenuti pericolosi per la società. Nel 1899, Albert Ochsner, futuro “*Professor of Surgery*” all’Università dell’Illinois, pubblicò un articolo dal titolo “*Surgical Treatment of Habitual Criminals*”, in cui elencava i benefici che la società avrebbe tratto dalla sterilizzazione dei criminali mediante vasectomia.

Nella storia più recente si è poi registrato il ricorso ad una forma di sterilizzazione detta *eugenica* il cui scopo era il miglioramento della razza e che è stata condannata come crimine contro l’umanità. Tutto ciò accadeva in tempi antecedenti a quelli più tristemente passati alla storia a causa dei campi di concentramento nazisti. Basti pensare che negli Stati Uniti, tra il 1899 ed il 1912, furono pubblicati 38 autorevoli articoli scientifici esortanti alla sterilizzazione chirurgica dei soggetti affetti da disturbi psichiatrici, e fu istituito l’*Eugenics Record Office* per monitorare i progressi in questo campo. L’Europa rispose agli USA con la fondazione, nel 1907, del-

^a Comitato Etico A.S.L. n. 2 Savonese: Parere n. 18 del 26 luglio 2000, Presidente prof.ssa Mariella Lombardi Ricci.

l'*Eugenics Education Society*, con il compito di promuovere una consapevolezza pubblica sulla necessità di un programma eugenetico ed incoraggiare la sterilizzazione dei malati di mente. Nel 1928 fu la Svizzera ad emanare, per prima in Europa, una legge a carattere eugenetico, rimasta in vigore fino al 1972, per il controllo delle nascite nella popolazione zingara ¹.

La *sterilizzazione curativa o terapeutica*, cioè resa necessaria per salvaguardare la salute del soggetto, non ha mai suscitato particolari problemi di natura etica. Quando, invece, il fine perseguito è la regolazione delle nascite o l'impedimento della generazione non dettate da ragioni terapeutiche, si parla di *sterilizzazione contraccettiva o anticoncezionale*. Quest'ultima è una pratica piuttosto recente che ha cominciato a diffondersi a partire dagli anni '50 del secolo scorso e si è andata estendendo sempre più rapidamente negli ultimi decenni. Alcuni Stati ed organizzazioni internazionali hanno utilizzato questo atto medico per contenere l'incremento demografico in Paesi con elevati tassi di natalità, rendendo questa modalità di sterilizzazione particolarmente diffusa nel sud del mondo ^b.

Ad esempio, in India, negli anni '70, si diede inizio ad una campagna di controllo demografico basata sulla sterilizzazione del maggior numero di uomini nel minor tempo possibile. Nel 1971 nella città di Cochin, in Kerala, fu perfino organizzato il "*Family Planning Festival*", durante il quale il governo promise di offrire un incentivo economico a chi avesse accettato di sottoporsi al trattamento chirurgico. In un solo mese furono praticate 62.913 vasectomie e meno di un anno dopo, nello stato di Gujarat, si praticarono oltre 220.000 vasectomie in due mesi.

Le stime mondiali sulla vasectomia parlano di 42-60 milioni di uomini sterilizzati e del 5% delle coppie in età riproduttiva che hanno scelto questo come metodo di pianificazione familiare. I dati internazionali sulla pratica della sterilizzazione maschile sono molto variabili e dall'analisi della letteratura emerge chiaramente che, sempre tra le coppie in età riproduttiva, è una pratica particolarmente diffusa in Nuova Zelanda (23%), Stati Uniti, Olanda, Corea del Sud

(11%), Australia (10%), Cina (8%), India e Gran Bretagna (7%), e i più favorevoli sono gli uomini fra i 35 e i 45 anni di età ². Negli USA si stima che ogni anno circa 500.000 uomini si sottopongono ad intervento di sterilizzazione chirurgica e, tra essi, il 2-6% ricorre al *Reversal* di vasectomia. Uno studio retrospettivo, basato su interviste telefoniche e questionari rivolti a 2.300 medici statunitensi (urologi, medici di medicina generale e chirurghi generali), ha rilevato che nel 2002 sono state effettuate 526.501 vasectomie, circa 10 interventi ogni 1.000 uomini tra i 25 e i 49 anni ³.

In Cina, paese che rappresenta un quinto dell'intera popolazione mondiale, oltre il 50% delle coppie ha un partner sterilizzato con un rapporto uomo/donna che fino a qualche anno fa era quantificato in uno a tre ⁴. L'avvento di una nuova tecnica chirurgica di vasectomia, minimamente invasiva e di rapida esecuzione (la "*No Scalpel Vasectomy*") ha portato in questo Paese ad un sovvertimento di tale rapporto: gli uomini si sottopongono con maggiore frequenza a tale procedura con un rapporto uomo/donna di 5 a 1. Mentre in Cina si osserva questo fenomeno del tutto a favore della sterilizzazione maschile, nel mondo il rapporto fra vasectomia e chiusure delle tube è estremamente variabile. Secondo un rapporto dell'ONU del 2001, la sterilizzazione riguardava, nel 1994, il 20% della donne in età riproduttiva (tra lo 0 al 45,5% secondo i paesi) ed il 4% degli uomini (tra lo 0 al 18%) ^c.

Nel 2005 i *Centers for Disease Control and Prevention* statunitensi hanno condotto uno studio riguardante i metodi di controllo delle nascite da cui è emerso che, sebbene complessivamente la chiusura delle tube risulti praticata più frequentemente rispetto alla vasectomia, le due modalità di sterilizzazione sono ben distribuite nel tessuto sociale. In Gran Bretagna, la vasectomia è più popolare della chiusura delle tube; in Francia, la procedura di sterilizzazione chirurgica è stata legalizzata da pochi anni (legge n. 2001-588 del 4 luglio 2001) e negli ultimi anni ha registrato un continuo aumento, specie nel maschio. I tre Paesi scandinavi (Danimarca, Norvegia e Svezia) hanno legalizzato la sterilizzazione volontaria

^b Un'eco della realtà di questa condizione è stata la Conferenza Internazionale de Il Cairo (1994), nella quale si è appresa qualche cifra indicativa: nel 1950 hanno fatto ricorso alla sterilizzazione 3,4 milioni di persone; 20 milioni nel 1970; 65 milioni nel 1975; oltre 80 milioni nel 1978 (Piano d'azione mondiale sulla popolazione). La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità in *Special Programme of Research Development and Research Training in Human Reproduction* (1977) afferma che "la sterilizzazione è diventata uno dei metodi principali per il controllo della fecondità nel mondo".

^c United Nations. Population Division. Departement of Economic and Social Affairs. *World Contraceptive Use 2001*.

sin dal 1970; prima di questa data era ammessa solo con un'indicazione eugenetica, per impedire il concepimento a soggetti con gravi alterazioni genetiche e a coloro che non erano ritenuti idonei per la crescita di un figlio. Attualmente è una pratica molto diffusa, specialmente in Danimarca rispetto a Norvegia e Svezia ⁵. Un'indagine retrospettiva condotta su una popolazione di pazienti sottoposti a vasectomia presso il *King George V Hospital* di Durban, Sud Africa, ha evidenziato tra essi una larga maggioranza di Indiani (50,3%), contro il 21% di Bianchi, 15,6% di Neri e il 12,3% di Africani ⁶.

In Italia, al contrario degli altri Paesi, è difficile stabilire l'incidenza di vasectomie. Effettuando una ricerca sulla banca dati on-line del Ministero della Salute che raggruppa i DRG prodotti in Italia negli ultimi anni, e utilizzando come parole chiave le voci relative a "vasectomia" e "sterilizzazione maschile", emergono dati molto interessanti ma, a nostro avviso, incompleti e non perfettamente chiarificatori della situazione italiana (ma da considerarsi comunque attendibili in quanto rinvenuti sul sito ufficiale del Ministero della Salute). Tali dati dimostrerebbero che in Italia, dal 1999 al 2003, sono stati effettuati 1145 interventi di vasectomia ma solo 400 classificati come interventi di sterilizzazione maschile, molti dei quali eseguiti in strutture ospedaliere pubbliche.

Parallelamente alla diffusione della vasectomia, tuttavia, si è osservato anche un sensibile aumento della richiesta di ripristino della fertilità, mediante *Reversal* di vasectomia, in quanto i fattori che spingono molte coppie a ricorrere alla sterilizzazione, quasi sempre di carattere socio-economico, possono successivamente mutare, spesso in occasione di eventi talvolta imprevedibili al momento dell'intervento, come il cambiamento del partner a seguito di un divorzio o la prematura scomparsa di un figlio.

Aspetti clinico-chirurgici: indicazioni e tecniche

INDICAZIONI

La sezione bilaterale dei dotti deferenti trova rare indicazioni oltre l'ambito contraccettivo in cui rappresenta in assoluto il metodo più sicuro ed efficace. Può essere effettuata per prevenire le prostatiti acute o per evitare l'insorgenza di epididimiti nei pazienti sottoposti a chirurgia prostatica. Vi sono, poi, patologie croniche in cui tale procedura viene eseguita co-

me tempo chirurgico preliminare all'intervento di epididimectomia con asportazione di un tratto di deferente: l'Orchiepididimite Cronica (OEC) e il Dolore Testicolare Cronico (DTC).

Riguardo alla prima (OEC), l'indicazione all'epididimectomia è ravvisabile nei casi ricorrenti e recidivanti, refrattari alle terapie mediche. Per il DTC, invece, l'orchi-epididimectomia è indicata solo nei casi particolarmente gravi che limitano la normale attività quotidiana del paziente, e soprattutto quando la sintomatologia resiste alla terapia medica (antibiotici, FANS, antagonisti adrenergici, calcio antagonisti, TENS, blocchi anestesiológicos del funicolo spermatico, ecc.), e chirurgica conservativa (*Denervazione Testicolare Microchirurgica* proposta da alcuni Autori ⁷⁻⁹). Nei casi demolitivi è sempre opportuno proporre al paziente, soprattutto se giovane e senza prole, la crioconservazione preventiva del liquido seminale.

Le indicazioni non contraccettive alla vasectomia hanno rappresentato per anni, in Italia, un consueto espediente a cui ricorrere per aggirare la legge che vietava espressamente la sterilizzazione chirurgica ai fini della contraccezione. Ancora oggi, nonostante la norma che proibiva espressamente la sterilizzazione sia stata abrogata, e la legittimità della vasectomia sia stata sancita da importanti sentenze giuridiche, ed in assenza di una precisa normativa a riguardo, molti medici ricorrono all'espediente del ricovero del paziente con diagnosi di Orchiepididimite Cronica per sottoporlo ad intervento di sterilizzazione. Allo stesso modo si agisce talvolta in ambito ginecologico, dove il ricovero di una donna con diagnosi di salpingite cronica bilaterale può essere il pretesto per sottoporla a sezione delle tube.

Per il suo valore storico, merita qui una particolare menzione l'Intervento di Steinach, una procedura che per qualche tempo ha dominato l'elenco delle indicazioni alla vasectomia.

Eugene Steinach (1861-1944), fisiologo viennese, studiando la risposta ormonale post-vasectomia nei ratti, notò un aumento dell'attività e della potenza sessuale, un'alterazione del loro comportamento, che diveniva più coraggioso ed aggressivo, ed un aumento della forza muscolare. Queste osservazioni lo indussero a proporre tale intervento sull'uomo per arrestarne l'invecchiamento precoce o per "ringiovanire" i pazienti. Nel 1918, con l'aiuto dell'urologo Robert Lichtenstern, praticò con successo la prima vasectomia "rejuvenilizzante", incontrando plausi e consensi nella comunità scientifica, tra cui quelli di Harry Benjamin (il quale praticò numerose vasectomie ed oltre 1000 sterilizzazioni tubariche per ringio-

Tab. I. Complicazioni dopo *No-Scalpel Vasectomy*. La Tabella mostra i risultati delle *No Scalpel Vasectomies* eseguite in Cina, New York, Spagna ed India. *Complications after No-Scalpel Vasectomy. The table shows the results of the No-Scalpel Vasectomies performed in China, New York, Spain and India* (da Li et al., 1991, mod.)¹⁰.

Paese	Numero di NSV	Ematoma (%)	Infezione (%)
Cina	179.741	160 (0,09)	1.630 (0,91)
New York (USA)	238	0	0
Barcellona (Spagna)	400	0	0
India	4.253	2 (0,047)	3 (0,07)

vanire le donne^d), e di Sigmund Freud che si sottopose con entusiasmo all'intervento di Steinach all'età di 67 anni, con l'intento di migliorare le sue condizioni di salute già compromesse da una forma recidivante di cancro orale.

Un altro illustre sostenitore della procedura fu il poeta William Butler Yeats che si fece vasectomizzare all'età di 69 anni e ne decantò i vantaggi in alcuni suoi scritti^e.

TECNICHE

Sono numerose le tecniche chirurgiche proposte dai vari Autori nel corso degli anni. L'accesso al vaso deferente può essere eseguito con un'incisione scrotale singola o doppia. Attualmente, nel mondo, va affermandosi sempre più la tecnica definita come *No Scalpel Vasectomy* (NSV, vasectomia senza bisturi). Ideata e messa a punto in Cina, nel 1974, da Shunqiang Li ed introdotta negli Stati Uniti nel 1985 da Marc Goldstein, è una tecnica che pur richiedendo un adeguato *training* chirurgico, risulta di semplice esecuzione e presenta numerosi vantaggi tra cui la minore invasività rispetto alle altre (alcune già minimamente invasive), l'assenza di un'incisione scrotale cruenta, la velocità di esecuzione e la rarissima incidenza di complicanze (Tab. I)¹⁰. Con la NSV, il chirurgo individua il deferente attraverso la cute scrotale e, previa infiltrazione di anestetico locale, effettua una mini-incisione incruenta con una forbice da dissezione; utilizzando poi un pinza ad anelli esterorizza il deferente e procede alla sezione del vaso salvaguardando la sua componente vascolare.

Le modalità di interruzione del dotto deferente sono molteplici (Fig. 1). Tra queste, la Legatura Semplice dei Monconi è sicuramente la più diffusa al mondo,

specie nei paesi in via di sviluppo¹¹. La tecnica prevede un'incisione scrotale unica o bilaterale, l'asportazione di 1-2 cm di deferente, previo risparmio dei vasi deferenziali, e la legatura dei monconi con filo non riassorbibile (Fig. 1a). La Ripiegatura dei monconi ad "U" è molto utilizzata in Germania, ma non sembra essere un accorgimento necessario poiché nello studio condotto su 100 *reversal* di vasectomia eseguiti dalla stessa équipe che aveva precedentemente effettuato questa tecnica detta "*U-shaped*", non è mai stata osservata la parte del deferente ripiegata su se stessa. Secondo gli autori, ciò è dovuto alla necrosi tissutale che si instaura in questi segmenti ripiegati a causa della ridotta perfusione sanguigna¹². L'Elettrocauterizzazione del deferente è la tecnica di occlusione più comune negli Stati Uniti. Molti studi comparativi suggeriscono che, con un tasso minore dell'1%, i fallimenti di questo metodo in termini di ricanalizzazione sono minori rispetto alla semplice legatura ed asportazione di un tratto deferenziale. La maggior parte dei chirurghi cauterizza entrambi i monconi (Fig. 1b), il distale ed il prossimale, anche a livello intraluminale (Fig. 1c), sebbene alcuni preferiscano intervenire solo su quello prostatico (*open-ended Vasectomy*) per evitare aumento di pressione a livello epididimario¹³. Per diminuire ulteriormente il tasso di fallimento è stata proposta l'Interposizione di Fascia Deferenziale sui monconi. Questa procedura andrebbe considerata sia nell'ambito della legatura semplice (Fig. 1d), sia in caso di elettrocauterizzazione (Fig. 1e). Studi su queste tecniche combinate hanno effettivamente evidenziato risultati migliori rispetto alle tecniche tradizionali.

Alcuni hanno dimostrato che l'interposizione fasciale associata alla semplice legatura diminuisce i falli-

^d Harry Benjamin scrisse: "... it seems to me the world in its present difficulties could be immensely benefited if all its ageing intellectuals, politicians and industrial leaders could be Steinarched".

^e Nel 1937, William Butler Yeats affermò: "It revived my creative power. It revived also sexual desire; and that in all likelihood will last me until I die".

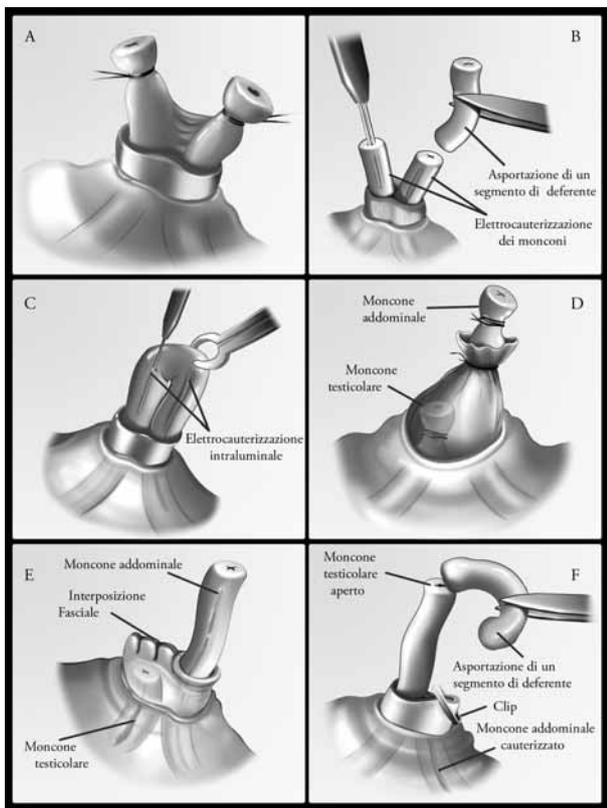


Fig. 1. Alcune tecniche di Vasectomia. *Some methods for vasectomy* (da Dassow P, Bennett Jm. *Vasectomy: An Update*. American Family Physician 2006;74(12), mod.).

A. Legatura semplice con asportazione di un tratto di deferente (1-2 cm). *Simple ligation and excision of vas deferens (1-2 cm)*.

B. Asportazione di un tratto di deferente ed elettrocauterizzazione dei monconi. *Excision of vas deferent and electrocautery of the ends*.

C. Elettrocauterizzazione intraluminale. *Intraluminal electrocautery*.

D. Legatura semplice dei monconi ed interposizione fasciale sul moncone testicolare. *Simple ligation and fascial interposition on testicular end*.

E. Elettrocauterizzazione dei monconi ed interposizione fasciale sul moncone testicolare. *Electrocautery of the ends and fascial interposition on testicular end*.

F. Asportazione di un tratto di deferente, moncone testicolare aperto, elettrocauterizzazione ed interposizione fasciale sul moncone addominale mediante clip vascolare. *Excision of vas deferent, open testicular end, electrocautery and fascial Interposition on abdominal end by vascular clip*.

menti della procedura in termini di ricanalizzazione spontanea¹⁴; altri lavori hanno comparato le tecniche di cauterizzazione e l'interposizione di fascia defe-

renziale con il posizionamento di *clips* vascolari e la legatura semplice, e hanno rilevato percentuali di fallimento più alte per queste ultime. Il ricorso alla cauterizzazione associata all'interposizione fasciale aumenterebbe maggiormente i successi¹⁵.

La proposta di utilizzare una tecnica combinata caratterizzata da Elettrocauterizzazione del moncone addominale, con Interposizione di Fascia e Legatura semplice del moncone testicolare, deriva dal tentativo di facilitare l'eventuale vaso-vasostomia di riconversione per cogliere l'obiettivo di rendere reversibile la vasectomia, nota dolente della contraccezione chirurgica. Per tale fine sono state proposte tecniche che lasciano beante il moncone testicolare (Fig. 1f), ma le prime esperienze hanno mostrato tassi di insuccesso, come la ricanalizzazione spontanea, troppo alti: 7-50%⁴.

Il posizionamento di *Clips Vascolari* sui due monconi, è stato suggerito al posto della semplice legatura non riassorbibile, e più recentemente è stato proposto l'utilizzo di dispositivi meccanici biocompatibili, come l'*Intra-Vas Device* (IVD) il cui inserimento nel lume deferenziale impedisce la migrazione di spermatozoi lungo le vie seminali¹⁶, ed il *VasClip*, una clip plastica dotata di meccanismo autobloccante che, una volta posizionata e serrata sul deferente, ne riduce il lume evitando la sezione chirurgica del dotto e riducendo di gran lunga i tempi operatori¹⁷. Quest'ultimo dispositivo necessita di ulteriori approfondimenti poiché in un lavoro è stata dimostrata la pervietà dei dotti nonostante il suo corretto posizionamento¹⁸.

Alcuni Autori hanno suggerito di effettuare, contestualmente all'intervento di vasectomia, il lavaggio delle vie seminali con sostanze in grado di alterare gli spermatozoi residui post-vasectomia relativamente alla motilità ed alla capacità di penetrazione nel muco cervicale.

Nel corso degli ultimi 30 anni sono state utilizzate numerose sostanze ad azione spermicida (nitrofurazone, euflavina, clorexidina, semplice soluzione salina) ed ultimamente è stata proposta l'irrigazione dei vasi deferenti con Diltiazem associato a Blu di Metilene, visto il loro effetto lesivo sui gameti^{19 20}.

Il quadro di Azoospermia, e quindi il raggiungimento dell'obiettivo contraccettivo, si ottiene dopo circa 90 giorni dall'intervento e deve essere confermato da almeno 3 spermioigrammi consecutivi che rilevino l'assenza totale di spermatozoi. La *British Andrology Society*, nelle Linee Guida del 2002, suggerisce di sottoporre il paziente ad almeno 2 spermioigrammi, dopo 16 settimane e 24 eiaculazioni. In caso di persistenza di spermatozoi immobili si consiglia di

informare il paziente circa la remota possibilità di gravidanza ²¹, mentre la presenza di spermatozoi vitali e di buon grado morfologico dopo 6 mesi dall'intervento ne indica il fallimento. L'*International Planned Parenthood Federation* (IPPF) raccomanda al soggetto di utilizzare un metodo contraccettivo ausiliario finché non sarà confermata la totale assenza di spermatozoi dopo almeno 20 eiaculazioni post-vasectomia ²².

Problematiche clinico-biologiche

Non esistono particolari controindicazioni all'intervento di vasectomia, ma si deve in ogni caso tener conto di eventuali situazioni cliniche che dovrebbero indurre il chirurgo ad escluderlo, quali la presenza di infezioni locali o sistemiche, di segni o sintomi di malattie sessualmente trasmissibili, la presenza di masse sospette testicolari e l'ipersensibilità alla somministrazione di anestetici locali. Vi sono inoltre talune patologie che aumentano il rischio di fallimento o rendono difficoltosa la performance chirurgica, quali pregressi traumi scrotali, voluminoso idrocele, varicocele, criptorchidismo ed ernia inguinale. Particolare attenzione deve essere riservata ai pazienti che riferiscono un intervento di orchidopessi poiché potrebbe risultare difficile localizzare il dotto deferente. Gli uomini sottoposti a correzione di varicocele con tecniche chirurgiche che non prevedono il riconoscimento sistematico dell'arteria spermatica corrono il rischio di atrofia testicolare post-vasectomia nei casi in cui la perfusione arteriosa del testicolo dipende esclusivamente dall'arteria deferenziale, ovvero laddove l'arteria testicolare sia stata legata durante la varicolectomia. In questi casi la vasectomia dovrebbe essere praticata in tecnica microchirurgica, con l'ausilio di mezzi ottici d'ingrandimento che permettono un accurato risparmio dei vasi deferenziali ^{23 24}.

A nostro avviso, prima di sottoporre un soggetto a vasectomia, sarebbe opportuno eseguire una serie di indagini uro-andrologiche di *routine*, specie se dalla raccolta dei dati anamnestici non risultano precedenti concepimenti, indagini eseguite per valutare lo stato di salute riproduttiva del paziente, o vi sia ad esempio un'anamnesi positiva per ernioplastica inguinale bilaterale.

Riteniamo importanti: un'ecografia testicolare al fine di evidenziare preventivamente eventuali neoformazioni; un'Eco-color Doppler scrotale per documentare lo stato vascolare del testicolo; un'indagine del li-

quido seminale per confermare la presenza di spermatozoi nell'eiaculato.

Sarebbe infatti un grave errore procedere all'intervento di vasectomia in soggetti già azoospermici per patologie congenite (agenesie deferenziali, epididimarie), genetiche (fibrosi cistica, Sindrome di Klinefelter), iatrogene (lesione dei deferenti durante un'ernioplastica); altrettanto grave sarebbe non trattare una neoplasia testicolare che richiede direttamente l'orchietomia a scopo terapeutico, piuttosto che la vasectomia a scopo contraccettivo. Questi esempi dimostrano quanto sia importante sottoporre il paziente ad accurato *screening* della funzione testicolare, nonostante egli abbia deciso di rinunciare all'aspetto riproduttivo di tale funzione.

COMPLICANZE

Il medico può trovarsi a dover affrontare due tipi di complicanze: immediate e a distanza. Le complicanze immediate, post-chirurgiche, sono essenzialmente quelle generiche riconducibili a qualsiasi intervento chirurgico, vale a dire ematoma ed infezione della ferita. L'accesso al deferente con tecnica NSV, unitamente alla lunga esperienza del chirurgo, riducono l'incidenza di tali inconvenienti (Tab. II).

Più interessante è l'analisi delle complicanze a distanza, alcune delle quali coinvolgono anche aspetti squisitamente biologici. L'Orchialgia post-vasectomia è un'entità clinica ben descritta: è un dolore che si manifesta anche molto tempo dopo l'intervento, coinvolge testicolo ed epididimo e si acutizza durante l'attività sessuale. Si verifica nel 1-15% dei soggetti, a seconda delle statistiche e l'uso del sospensoio, o la somministrazione di FANS, sono generalmente soluzioni in grado di contenere il problema, ma in alcuni casi è necessario intervenire con un blocco anestesiológico del cordone spermatico o con una denervazione testicolare, fino alla possibilità di *reversal* di vasectomia o addirittura di orchiepididimectomia ²⁵. Una causa scatenante l'orchialgia può essere l'aumento della Pressione Idrostatica Intraepididimaria. L'epididimo è il *locus* anatomico che risente maggiormente dell'interruzione dei deferenti, poiché al suo interno si attuano meccanismi di riassorbimento cellulare e modificazioni volte a proteggere il testicolo da aumenti di pressione idrostatica da riassorbimento di fluido ²⁶.

Tutto ciò può provocare non solo sintomatologia dolorosa, ma anche *deficit* di sintesi proteica epididimaria. L'interstizio epididimario spesso mostra segni di flogosi ed infatti l'Epididimite si verifica con una frequenza dello 0,4-6,1% ²⁷. L'aumento pressorio

Tab. II. Percentuale di vasectomie in cui si sono verificati casi di infezione, ematoma o emorragia, in base al tipo di intervento. *Percentage of vasectomies in which infection, hematoma or bleeding occurred, according to type of procedure* (da Pollack AP, Barone MA. *Male sterilization*. In: Sciarra J, ed. *Gynecology and obstetrics*. Vol. 6: *Fertility regulation, psychosomatic problems, and human sexuality*. Revised edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000, mod.).

Studio	Numero di vasectomie	% di infezioni	% di ematome o emorragia
Vasectomia tradizionale			
Philp, Guillebaud e Budd, 1984	534	1,3	4,5
Kendrick et al., 1987	65.155	3,5	2,0
Nirapathpongporn, Huber e Krieger, 1990	523	1,3	1,7
Alderman, 1991	1.224	4,0	0,3
Sokal et al., 1999	627	1,3	10,7
Vasectomia senza bisturi (NSV)			
Nirapathpongporn, Huber e Krieger, 1990	680	0,2	0,3
Li et al., 1991	179.741	0,9	0,1
Li et al., 1991	238	0,0	0,0
Viladoms Fuster e Shihua Li, 1994	400	0,0	0,0
Arellano Lara et al., 1997	1.000	0,0	2,1
Kumar et al., 1999	4.253	0,047	0,07
Sokal et al., 1999	606	0,2	1,7

può portare allo scoppio dell'epididimo (*Blow Out*); per evitare queste problematiche è utile ricorrere ad una *Open-ended Vasectomy*. La formazione di un Granuloma Spermatico, causato dalla fuoriuscita di liquido spermatico dal moncone deferenziale testicolare, potrebbe aprire la strada alla rara complicanza della Ricanalizzazione Spontanea ma da un altro punto di vista presenta il vantaggio di prevenire e/o ridurre l'aumento della pressione intraepididimaria con tutte le sue conseguenze sopra descritte, ed inoltre aumenterebbe la percentuale di successo di un *reversal* microchirurgico.

La Ricanalizzazione Spontanea è un evento che può verificarsi entro pochi giorni dalla vasectomia (2-3 settimane) e potrebbe essere legato alla tecnica utilizzata. È stato dimostrato che la percentuale di questa complicanza diminuisce con l'uso di Tecniche Combinate, specie Elettrocauterizzazione del moncone addominale ed Interposizione di Fascia deferenziale sul moncone testicolare²⁸.

Sono stati riportati casi di Deferentite ed Epididimite Nodosa che hanno richiesto una procedura di epididimectomia²⁹ e sono state descritte anche la forma-

zione di Fistole Deferento-Cutanea e di Fistole Vascolari (una Fistola Vaso-Venosa³⁰ ed una Artero-Venosa³¹).

Un aspetto importante, di natura immunologica, è la Formazione di Anticorpi Anti-Spermatozoi (ASA) nel siero di sangue e nel plasma seminale³², i quali possono danneggiare la capacità fecondante degli spermatozoi influenzandone negativamente la motilità, la penetrazione nel muco cervicale e l'interazione con l'ovocita. È di fondamentale importanza tener conto di questa ultima evenienza qualora il paziente vasectomizzato "pentito" decidesse di ricorrere al *reversal* microchirurgico o al prelievo di gameti dal parenchima testicolare da utilizzare per tecniche di Procreazione Medicalmente Assistita.

Secondo l'esperienza del nostro gruppo nel campo della Microchirurgia Andrologica e dai dati riportati da altri Autori, il *reversal* della Vasectomia^f (VR) è una pratica che offre una discreta percentuale di successo della performance chirurgica, ma un *pregnancy rate* (PR) non particolarmente elevato con un range compreso tra il 30 ed il 60%. Altri Autori riportano che la probabilità massima di ottenere una gravidan-

^f Le tecniche di *reversal* microchirurgico di vasectomia (vaso-vasostomia, epididimo-vasostomia, tubulo-vasostomia) devono essere sempre precedute da un accurato studio dei deferenti sezionati, basato principalmente sulla valutazione dei monconi, e della loro mobilizzazione e permeabilità (SWT, Seminal Tract Wash-out).

za dopo un VR non supera il 67%³³. La vaso-vasostomia descritta da Owen & Silber alla fine degli anni '70 è attualmente considerata la tecnica più indicata, con tassi di ricanalizzazione e *pregnancy rate* riportati dal *Vasovasostomy Study Group* rispettivamente dell'86 e del 52%³⁴. La scelta della Vaso-Vasostomia vs. la Vaso-Epididimostomia dipende da numerosi fattori, il più importante dei quali è rappresentato dalle caratteristiche del liquido presente nel moncone prossimale del deferente esaminato al microscopio: la presenza di spermatozoi, anche immobili ed anomali, indirizza il chirurgo all'esecuzione di una Vaso-Vasostomia, che presenta comunque possibilità di successo maggiori; l'assenza di spermatozoi richiederà, invece, l'esecuzione di una più complessa Vaso-Epididimostomia.

Un cenno a parte merita la *vexata quaestio* riguardante il presunto aumentato rischio di cancro prostatico, di tumore testicolare e di malattie cardiovascolari in seguito a legatura dei dotti deferenti. Alcuni Autori hanno rilevato un'aumentata incidenza di cancro alla prostata, dovuta sia a meccanismi biologici quali la diminuzione di secrezioni prostatiche ed una risposta immunitaria agli antigeni dello sperma che possono cross-reagire con gli antigeni tumore-collegati sopprimendo i meccanismi d'immunosorveglianza³⁵, sia fattori correlati con l'età, rilevando un aumento del rischio in pazienti con un'età ≥ 40 anni al momento dell'intervento³⁶. Tuttavia, altri Autori hanno escluso questa associazione³⁷ e non è stata individuata alcuna correlazione con l'aumento di malattie cardiovascolari^{38,39}. Da uno studio del 2002 che ha preso in analisi 923 casi di cancro alla prostata in uomini d'età compresa tra i 40 ed i 74 anni, iscritti al *New Zealand Cancer Registry*, ed un gruppo di controllo composto da 1.224 persone, non è emersa alcuna associazione tra carcinoma della prostata e vasectomia, anche a distanza di 25 anni dall'intervento⁴⁰. Anche il *National Institute of Health* non evidenzia tale associazione e pertanto non consiglia l'esecuzione di particolari screening sui vasectomizzati, mentre l'*American Urology Association* (AUA) assume una posizione più cauta invitando il medico ad informare il paziente circa una "associazione non dimostrata" e ad eseguire lo *screening* con esplorazione rettale ed antigene prostatico specifico (PSA) nei vasectomizzati da più di 20 anni (in una fascia d'età che comunque già rientra nello *screening* di prevenzione per il cancro prostatico nella popola-

zione generale)⁴. I risultati di una meta-analisi statistica evidenzerebbero un rischio aumentato del 10% solo nei vasectomizzati da più di 30 anni⁴¹. Per quel che riguarda le paventate ripercussioni sulla virilità, si tratta di un fenomeno legato a retaggi culturali, più presenti nei paesi latini ed africani e molto meno in quelli anglosassoni.

Aspetti medico-legali: la sterilizzazione volontaria nell'attuale sistema normativo

Nel corso dei secoli, la morale e la deontologia medica hanno interpretato l'atto sterilizzante come una mutilazione lesiva dell'integrità fisica e psicologica della persona che la subisce. Nel nostro Paese, tale concezione ha esercitato una notevole influenza anche sugli aspetti giuridici della questione, tanto che nel passato si rese necessario operare una marcata distinzione tra la sterilizzazione praticata per ragioni strettamente terapeutiche e la sterilizzazione attuata per altri motivi non strettamente terapeutici. Attualmente nessuna distinzione di tal genere merita di essere fatta, atteso che la finalità dell'intervento deve essere comunque tesa sempre al miglioramento della salute, anche psichica, del soggetto richiedente e, in senso più ampio, della coppia.

Nell'attuale ordinamento giuridico italiano la tutela dell'integrità psico-fisica degli individui è dettata dalle disposizioni previste dagli artt. 575-593 del codice penale, collocate sotto il Capo I del Titolo XII (Dei delitti contro la persona): "Dei delitti contro la vita e l'incolumità individuale". Da tali disposizioni emergono i due interessi che il legislatore ha voluto proteggere stabilendo una sanzione penale: la vita e l'integrità della persona.

I concetti giuridici di vita e di incolumità psico-fisica della persona sono assoggettati, a prescindere dal dato normativo, ad un diverso grado di disponibilità da parte del soggetto titolare valutabile in base a quanto disposto dall'art. 50 c.p. relativo al "Consenso dell'avente diritto"[§].

Per l'intero ordinamento giuridico italiano, risultano lecite la lesione o la messa in pericolo di un bene protetto laddove sia espresso il consenso di chi può validamente disporre del medesimo bene. Il diritto alla vita risulta sottratto a qualsiasi profilo di disponibilità, e la discussione di questo particolare aspetto, seppur di grande interesse, non è strettamente pertinente

[§] Art. 50 c.p.: Consenso dell'avente diritto. Non è punibile chi lede o pone in pericolo un diritto, col consenso della persona che può validamente disporre.

all'argomento trattato. Il diritto all'integrità della persona, al contrario, può essere inteso in senso estensivo, ovvero riferibile alle ipotesi di nocimento non solo fisico ma anche incidente sulla sfera psichica della persona, come disposto dell'art. 582 c.p.^h.

Un'ulteriore disposizione che affronta il problema appena delineato, è contenuta nell'art. 5 del codice civileⁱ il quale vieta gli atti dispositivi del proprio corpo che comportino una diminuzione permanente dell'integrità fisica. L'attuale orientamento giuridico appare volto a considerare prevalente il "beneficio alla salute" offerto dalla sterilizzazione volontaria rispetto alla "diminuzione dell'integrità psico-fisica" da questa cagionata, e peraltro, al divieto imposto dall'art. 5 del c.c., il Legislatore ha più volte derogato (donazione d'organo tra viventi, abolizione art. 552 c.p., rettifica anagrafica del sesso, ecc.).

In passato, il testo originario del codice penale (il Codice Rocco del periodo fascista rimasto in vigore fino al 1978) prevedeva un autonomo Titolo X relativo ai "Delitti contro l'integrità e la sanità della stirpe" che includeva tra gli altri, all'art. 552, il delitto di "Procurata impotenza alla procreazione", in base al quale veniva punito con la reclusione da 6 mesi a 2 anni "*chiunque compia su una persona, dell'uno o dell'altro sesso, col consenso di questa, atti diretti a renderla impotente alla procreazione; alla stessa pena soggiace chi ha acconsentito al compimento di tali atti sulla propria persona*"⁴². Tale articolo, quindi,

vietava non solo il ricorso a pratiche di contraccezione e aborto, ma anche quello alla sterilizzazione chirurgica. Era pertanto sancita l'indisponibilità assoluta della *potentia generandi*, la cui offesa era punita, anche nella semplice ipotesi del tentativo e nonostante il consenso dell'interessato^j.

Il Titolo X è stato interamente abrogato dall'art. 22 della legge 194/1978, in materia di disciplina dell'interruzione volontaria di gravidanza. Tuttavia, il problema della sterilizzazione chirurgica non è stato successivamente approfondito dal punto di vista giuridico e pertanto i nodi non dissipati relativi alla questione sono ancora numerosi.

Molta dottrina giuridica ha interpretato l'abrogazione dell'art. 552 c.p. e il conseguente vuoto legislativo come un indiretto riconoscimento della liceità della sterilizzazione, ma non è mancato chi ha inteso evidenziare come negli articoli 582 c.p. (Lesioni Personali) e 583 c.p. (Circostanze Aggravanti) sia contemplata la circostanza aggravante relativa alla perdita della capacità di procreare^k. Da questo scontro sono emerse due differenti impostazioni interpretative, una che sancisce la liceità della sterilizzazione chirurgica, e l'altra che ravvede il reato di lesioni personali nell'esecuzione di tale pratica. Una parte della giurisprudenza ha ritenuto che tra le due norme non vi fosse un rapporto di specialità, basandosi sulla differente oggettività giuridica tutelata dalle disposizioni in esame, ovvero l'integrità della stirpe in un

^h Art. 582 c.p.: Lesioni Personali. Chiunque cagiona ad alcuno una lesione personale, dalla quale deriva una malattia nel corpo o nella mente, è punito con la reclusione da 3 mesi a 3 anni. Se la malattia ha una durata non superiore ai venti giorni e non concorre alcuna delle circostanze aggravanti previste negli artt. 583 e 585, ad eccezione di quelle indicate nel n. 1 e nell'ultima parte dell'articolo 577, il delitto è punibile a querela della persona offesa.

ⁱ Art. 5 c.c.: Atti di disposizione del proprio corpo. Gli atti di disposizione del proprio corpo sono vietati quando cagionino una diminuzione permanente dell'integrità fisica, o quando siano altrimenti contrari alla legge, all'ordine pubblico o al buon costume.

^j È evidente la natura propagandistica di tale disposizione, soprattutto se affiancata ad altri interventi di carattere normativo volti ad incrementare le nascite, quale l'introduzione della tassa sul celibato, l'incoraggiamento alla maternità secondo lo slogan: "La maternità sta alla donna come la guerra sta all'uomo", scritto sui quaderni delle Piccole Italiane. Le mogli prolifiche venivano insignite di apposite medaglie, mentre quelle infertili potevano essere curate con qualsiasi mezzo pur di dare "Figli alla Lupa" e l'inseminazione artificiale, oggi messa all'indice dalla legge 40/2004, era considerata un valido mezzo terapeutico, tanto che Giuseppe Tesauro nel 1938, durante il 35° Congresso della Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia, sostenne: "*Poter contribuire modestamente alla cura della sterilità diventa doveroso da parte di tutti noi se nell'espletamento della nostra professione sentiamo l'orgoglio di essere considerati militi del regime, permanentemente mobilitati per la battaglia demografica impostata sulla concezione Mussoliniana del numerus rei publicae fundamentum*"⁴³.

^k Art. 583: Circostanze Aggravanti. La lesione personale è gravissima, e si applica la reclusione da 6 a 12 anni, se dal fatto deriva: 1) una malattia certamente o probabilmente insanabile; 2) la perdita di un senso; 3) la perdita di un arto, o una mutilazione che renda l'arto inservibile, ovvero la perdita dell'uso di un organo o della capacità di procreare, ovvero una permanente e grave difficoltà della favella; 4) la deformazione, ovvero lo sfregio permanente del viso; 5) l'aborto della persona offesa.

caso e l'integrità fisica della persona nell'altro. Pertanto, l'abrogazione dell'art. 552 c.p. avrebbe determinato l'eliminazione, per l'ordinamento giuridico, di qualsiasi disvalore rispetto alla pratica della sterilizzazione consensuale, sancendone la piena liceità attraverso una *abolitio criminis* ex art. 2, 2° comma, del codice penale. Vale, in altre parole, il "*nullum crimen ac nulla poena sine lege*", principio definito di "stretta legalità" e sancito nell'art. 1 c.p.¹ e riaffermato nel 2° comma dell'art. 25 della nostra Carta Costituzionale^m. Dunque, è fatto espresso divieto al Giudice l'applicazione di pene per via analogica e l'erogazione di sanzioni non previste dalla legge; in estrema sintesi, nessuno può essere punito per un fatto che non è previsto dalla legge come reato (senza reato non vi è pena).

Di conseguenza sarebbe anti-giuridico ritenere il fatto previsto dall'abrogato art. 552 c.p. sotto la previsione dell'ultima parte dell'art. 583 c.p. che prevede la procurata incapacità a procreare quale aggravante del reato di lesioni personali volontarie al di fuori, dunque, del consenso della vittima del reato medesimo. I fatti previsti, quindi, dall'abrogato art. 552 e dall'art. 583 c.p. risultano del tutto diversi.

La seconda interpretazione invece, di matrice prettamente dottrinale, è favorevole a configurare una successione di leggi penali ex art. 2, 3° comma, del codice penale: i contenuti dell'art. 552 c.p. sarebbero stati speciali rispetto all'ipotesi di cui all'art. 583 c.p., 2° comma, n. 3, similmente a quanto ancora oggi è dato riscontrare nel rapporto tra omicidio volontario e omicidio del consenziente. Secondo tale impostazione, l'abrogazione operata dalla legge 194/1978, lungi dal voler realizzare una *abolitio criminis*, avrebbe determinato la riespansione della norma base dettata in tema di lesioni personali nella forma aggravata come specificato nell'art. 583 c.p. Ma se da un lato la sterilizzazione consensuale potrebbe essere inclusa tra gli atti cagionanti una diminuzione permanente dell'integrità fisica, e quindi insuscettibili di consenso scriminante dell'avente diritto, il concetto d'integrità fisica

può essere riletto in correlazione col significato assunto dall'art. 32 della Costituzioneⁿ. Secondo tale norma, ormai considerata dalla giurisprudenza come immediatamente precettiva, la salute dell'individuo non coincide soltanto con la sua integrità psico-fisica ma ricomprende un più ampio concetto di benessere della persona. Si apre quindi il problema di valutare quando la sterilizzazione contraccettiva volontaria nasca da una percezione soggettiva di salute, nella sua accezione più ampia, al fine di superare uno stato di malessere psicofisico. Risolutiva appare in questa direzione la sentenza del Tribunale di Milano datata 20/10/1997 che così recita: "*Non è illecito l'accordo relativo alla esecuzione di un intervento di vasectomia giacché nel nostro ordinamento non è vietata la sterilizzazione cosiddetta edonistica quando essa corrisponda ad una scelta non contraria all'ordine pubblico ed al buon costume ma legata alla realizzazione della salute anche solo psichica*"^o.

Anche l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel suo Atto Costitutivo del 22 luglio 1946, definisce la salute come "uno stato di benessere fisico, mentale e sociale", e non semplicemente come assenza di malattia o infermità. Il benessere dell'individuo quindi, tenuto conto dei mutamenti del costume nella collettività, non risulterebbe menomato da una volontaria rinuncia alla capacità di generare per finalità puramente anticoncezionali o, nel caso di chi sia portatore di patologie geneticamente trasmissibili, con l'intento di non trasmettere tare ereditarie ad eventuali discendenti. L'attività del sanitario che procede ad una sterilizzazione chirurgica volontaria risulterà, quindi, resa lecita dall'art. 50 del codice penale (Consenso dell'avente diritto).

Fu proprio seguendo questa ultima tesi interpretativa che nel 1987 la Corte Suprema si espresse, per la prima volta in Italia, sul caso di un medico fiorentino che aveva praticato numerosi interventi di vasectomia previa richiesta degli interessati. La Corte di Cassazione, esonerando espressamente il giudizio da ogni implicazione etica ed ideologica, affermò che la

¹ Art. 1 c.p.: Reati e pene: disposizione espressa di legge. Nessuno può essere punito per un fatto che non sia espressamente preveduto come reato dalla legge, né con pene che non siano da essa stabilite.

^m Art. 25 Carta Costituzionale. Nessuno può essere distolto dal giudice naturale precostituito per legge. Nessuno può essere punito se non in forza di una legge che sia entrata in vigore prima del fatto commesso. Nessuno può essere sottoposto a misure di sicurezza se non nei casi previsti dalla legge.

ⁿ Art. 32 della Costituzione: La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge. La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.

^o In Resp. Civ. Prev., 1998, 1144, nota Gorgoni M.

sterilizzazione volontaria non costituisce un'infrazione del codice penale^P. La Corte giunse a questa conclusione negando esplicitamente la traslazione dell'ipotesi delittuosa dall'ambito dell'abrogato art. 552 c.p. a quello del vigente art. 583 c.p., e ritenendo che non vi fosse alcun carattere di specialità della prima norma rispetto alla seconda, vista anche la diversità dei beni-interessi tutelati (la potenza della Nazione e della stirpe nel primo articolo, e l'incolumità personale nel secondo). Inoltre, la Corte analizzò l'incidenza dell'art. 5 c.c. sulla ricorribilità della scriminante del consenso prevista dall'art. 50 c.p., argomentando come anche l'art. 32 della Costituzione non contrasti con la suddetta norma civile, ma ne autorizzi una più corretta chiave di lettura. Infatti, come già evidenziato in precedenza, il concetto di integrità fisica e di salute non sempre coincidono, potendo quest'ultima esigere atti riduttivi della prima se rispondenti ad una scelta dell'individuo per un proprio fine di salute, anche solo psichica. Questo è il caso tipico dello sterilizzando il quale mira ad una maggiore distensione e serenità nei rapporti sessuali per finalità socialmente apprezzabili (evitare un numero eccessivo di figli o la trasmissione ad essi di malattie) o indifferenti (motivazione edonistica, non esclusa per altro dal nostro ordinamento). Questi fattori, pertinenti al solo equilibrio psichico dell'individuo, o anche della coppia, non interferiscono sull'interesse collettivo, né vi arrecano nocumento. Peraltro, puntualizza la Corte, neppure influisce un'irreversibilità dell'intervento come fattore impeditivo dello *ius poenitendi* poiché una libertà attuale non può essere inibita da una futura preclusione della libertà di ripensamento⁴⁴. Assodata la liceità dell'intervento di sterilizzazione volontaria, la sentenza conclude suggerendo di stabilire l'età minima a cui il paziente può sottoporsi all'intervento, di assicurare un adeguato consenso informato, e di tutelare i diritti della partner, sia essa attuale o futura, che deve essere opportunamente informata⁴⁵.

Tale giudizio, primo in Italia in materia, è di grande rilievo in quanto, pur in assenza di una esplicita legittimazione della attività di sterilizzazione, costituisce il precedente giurisprudenziale positivo per le successive

sentenze, e rappresenta un importante prologo ad un auspicabile intervento legislativo per la definitiva regolamentazione giuridica di queste attività chirurgiche. Inoltre offre altri importanti spunti di riflessione, quali ad esempio la tutela della salute sessuale di coppia e l'irrelevanza, sul piano giuridico, del concetto di irreversibilità dell'intervento. Quest'ultimo è un punto nevralgico degli aspetti medico legali della vasectomia. In passato si è voluta operare una marcata distinzione tra sterilizzazione consensuale "reversibile", alla quale è possibile porre termine su richiesta dell'interessato ed a cui veniva riconosciuta l'efficacia scriminate del consenso dell'avente diritto, e sterilizzazione consensuale "irreversibile", tale da non assicurare il ripristino della capacità procreativa. La prima era da considerarsi lecita in quanto causa di una diminuzione riparabile della integrità fisica; la seconda, invece, era da ritenersi una pratica configurante gli estremi del delitto di lesioni gravissime e quindi vietata⁴⁶. Oggi, questa distinzione meriterebbe una revisione nell'ottica di una semplice vasectomia a scopo contraccettivo, poiché spostando le argomentazioni dall'ambito giuridico a quello medico, è possibile affermare che, allo stato attuale dell'arte medica, sussiste la possibilità tecnica di poter ricorrere, con una buona percentuale di successo al ripristino della fertilità o all'ottenimento di una gravidanza mediante le tecniche descritte in precedenza. Questo dato fornisce importanti spunti di riflessione in merito al concetto giuridico di irreversibilità del trattamento, ancora oggi legalmente considerato.

In linea con quanto esposto circa liceità della sterilizzazione volontaria risultano anche le indicazioni riportate nel vigente codice deontologico (dicembre 2006), in particolare negli articoli 18 e 42. L'art. 18 precisa che "*i trattamenti che incidono sulla integrità psico-fisica possono essere attuati al solo fine di procurare un beneficio clinico*", mentre l'art. 42 dispone che *ogni atto medico in materia di sessualità e riproduzione è consentito unicamente al fine della tutela della salute*".

In conclusione, pur mancando una specifica previsione normativa, la sterilizzazione volontaria (finalizzata al miglioramento della salute nell'eccezione più ampia del termine) è attualmente considerata atto le-

^P Sez. 5 sent. 07425 del 18/06/1987 (ud. 18/03/1987) Pres. Marvasi - Rel. Ventrella - P.M. Cucco.

cod.pen. art. 15 - cod.pen. art. 552 - cod.pen. art. 583 comma 2 n. 3 legge del 22/5/1978 num. 194 art. 22

"La disposizione contemplante la procurata impotenza alla procreazione non era speciale rispetto a quella di cui all'art. 583 capoverso n. 3 cod. pen. Ne consegue che, dopo l'abrogazione, ad opera dell'art. 22 della legge 22 maggio 1978 n. 194, dell'art. 552 cod. pen., l'illeceità penale della sterilizzazione volontaria (cosiddetta vasectomia) è venuta definitivamente meno né può essere affermata con riferimento al reato di lesioni gravissime non scriminabili dal consenso dell'avente diritto".

cito allorquando sostenuta da un esplicito, libero, informato e valido consenso.

Il consenso informato

Alla luce di quanto discusso, assume un'importanza fondamentale il consenso informato.

Tale documento deve essere redatto con estrema diligenza e deve essere preceduto da una dettagliata informazione da parte del medico, sul quale grava anche l'obbligo di effettuare ripetuti controlli post-operatori, tenuto conto che potrebbe presentarsi un'eventuale gravidanza non voluta. Durante i colloqui con il paziente, e nel documento informativo, è necessario specificare che la pratica della sterilizzazione chirurgica è una tecnica che il paziente dovrà considerare assolutamente definitiva e che dopo l'intervento gli sarà preclusa la possibilità di fecondare. È evidente che i progressi compiuti dalla medicina, in particolare in materia di Procreazione Medicalmente Assistita, non precludono a priori la possibilità di avere un figlio anche a chi si sia volontariamente sottoposto a sterilizzazione chirurgica. La donna sterilizzata, ad esempio, continua a disporre di ovaie funzionali e, oltre a poter ricorrere al tentativo di ricostruzione tubarica, può essere sottoposta ad intervento di *pick-up* ovocitario dopo opportuna stimolazione ormonale, e successiva FIVET. Allo stesso modo, il maschio vasettomizzato può essere trattato chirurgicamente come un paziente affetto da Azoospermia Ostruttiva e quindi essere sottoposto ad intervento di recupero di gameti dal parenchima testicolare o dall'epididimo (mediante le varie tecniche attualmente disponibili: MESA, PESA, TESE, MicroTESE) da utilizzare per tecniche di fecondazione *in vitro*. Contestualmente a tale intervento si dovrebbe tentare anche la ricostruzione microchirurgica dei dotti deferenti per ristabilire la pervietà delle vie seminali e per dare la possibilità alla coppia di ottenere un concepimento per vie naturali. Tutto ciò nel rispetto della nuova normativa sulla P.M.A. (Legge 40/2004) che impone la gradualità degli interventi terapeutici medici e/o chirurgici nella coppia prima di iniziare il programma riproduttivo.

I dati riportati in letteratura segnalano che, tra le precauzioni da adottare prima di procedere ad intervento di sterilizzazione maschile, c'è quella di proporre al paziente la crioconservazione di campioni di liquido seminale⁴⁷⁻⁵⁰. Questa procedura, se da un lato contrasta con le forti motivazioni che il paziente è tenuto ad

addurre prima di essere sottoposto a vasettomia, inclusa la piena consapevolezza della pratica quale metodo contraccettivo definitivo, dall'altro tiene conto delle numerose evidenze e dell'esperienza di molti medici, in particolare di quelli che si occupano di patologie andrologiche, che fanno notare come vi sia un significativo aumento delle richieste di ripristino della fertilità parallelamente all'incremento di domande di vasettomia. Va da sé che non è possibile prevedere concretamente quali circostanze future potrebbero spingere il soggetto a rimpiangere la decisione presa. La morte di un figlio o una nuova relazione sono eventi che possono suscitare pentimento per aver voluto rinunciare, potenzialmente per sempre, alla funzione riproduttiva. Dalla letteratura emerge che nel paziente possono instaurarsi patologie psico-sessuologiche di varia entità quali senso di rammarico, tendenza ad affermare la propria virilità in forma aggressiva, difficoltà a raggiungere l'orgasmo, frigidity nella donna e impotenza nell'uomo. Data la complessità della materia, si suggerisce che la valutazione uro-andrologica del paziente sia supportata da figure specialistiche (psicologo, sessuologo, psichiatra) in grado di utilizzare correttamente strumenti di indagine dell'area psicologico-emotiva, in modo da porre l'intervento di vasettomia al termine di un percorso di accompagnamento e approfondimento del problema⁹.

Il *counseling* psicologico del maschio che intende sottoporsi all'intervento deve far risaltare il concetto della potenziale irreversibilità del trattamento, del possibile pentimento da parte del paziente e della coppia, e dovrebbe coinvolgere anche la partner. È opportuno, pertanto, informare il soggetto sulla possibilità del congelamento dei gameti, così come viene fatto, o dovrebbe essere fatto, nei centri oncologici ove si eseguono terapie inevitabilmente sterilizzanti. Sarà il paziente a decidere se adottare questa misura preventiva e quindi provvedere alla crioconservazione del proprio patrimonio genetico in una banca del seme, per far fronte all'eventuale pentimento in cui può umanamente incorrere anche il più motivato dei pazienti.

Le informazioni generali che il medico deve tener presente e delle quali deve necessariamente discutere con il paziente sono rappresentate dai seguenti punti: la vasettomia è consigliata in coppie consolidate (≥ 35 anni) e con figli (≥ 2); il maschio deve essere ben motivato (valutazione psicologica); il paziente deve essere a conoscenza delle possibili sequele post-operatorie (ematoma, infezione, dolore), della possibilità d'insuccesso, di ricanalizzazione spontanea e di produzio-

⁹ Vedi nota a.

ne di ASA; inoltre il paziente deve comprendere pienamente la necessità di sottoporsi a controlli seminali ripetuti nel tempo prima di considerare l'intervento di sterilizzazione pienamente riuscito e quindi la necessità di ricorrere a metodi contraccettivi alternativi fino ad allora ¹. Il paziente deve essere pienamente consapevole dell'irreversibilità del trattamento dal punto di vista motivazionale, ma dal punto di vista meramente tecnico, e alla luce delle più recenti acquisizioni in tema di ricanalizzazione microchirurgica dei deferenti e di PMA, la possibilità di un futuro concepimento non può essere esclusa in modo completamente definitivo. Nel rispetto quindi dello *ius poenitendi* del paziente, riteniamo utile informare il paziente su questa possibilità offerta dalla medicina e su quelle che sono le reali possibilità di successo di tali tecniche.

Infine, sebbene lo scopo ultimo dell'intervento di vasectomia sia quello di evitare definitivamente l'insorgenza di gravidanze, è opportuno, a nostro avviso, evidenziare nel consenso informato la proposta dei sanitari di crioconservare preventivamente l'eiaculato, e riportare la relativa accettazione o rinuncia di tale procedura preventiva da parte del paziente.

Il consenso informato deve essere consegnato al paziente dopo l'esauriente colloquio informativo, e può essere utile fornire anche un questionario di autovalutazione in modo da indurre il soggetto, e la coppia, a riflettere sulle proprie motivazioni all'atto di sterilizzazione. Tali documenti verranno poi riconsegnati al medico in un successivo incontro per stabilire la fattibilità dell'intervento alla luce del periodo di riflessione richiesto.

Si allega proposta di Scheda di Autovalutazione e Foglio informativo (all. 1) e Dichiarazione di Consenso Informato (all. 2).

Considerazioni finali e spunti di riflessione

Come precedentemente descritto in questo lavoro, e come riportato unanimemente dalla letteratura inter-

nazionale, dal punto di vista strettamente chirurgico la vasectomia è una procedura di minima invasività, di semplice esecuzione, con una ridottissima incidenza di complicanze post-operatorie e che non presenta particolari rischi per la salute del soggetto.

Nell'ottica di una scelta anticoncezionale di coppia, la vasectomia offre risultati contraccettivi molto più sicuri rispetto ad altri metodi antifecondativi, e sicuramente la chirurgia dei deferenti è da considerarsi meno invasiva rispetto alla chirurgia tubarica della donna. La scelta di sterilizzazione chirurgica può ricadere sul partner maschile anche in seguito al riscontro di limitazioni mediche alla gravidanza o alla contraccezione della donna, come può essere una controindicazione alla chirurgia tubarica o all'uso della pillola contraccettiva.

Sebbene vi siano pareri discordanti sulla liceità della procedura di sterilizzazione volontaria del maschio, in Italia l'orientamento giurisprudenziale appare volto a ritenere pienamente lecita la sterilizzazione consensuale ai fini contraccettivi e a non sanzionare il sanitario che la pratica.

Poiché la legittimazione della sterilizzazione volontaria è nata da una costola della legge sulla interruzione volontaria della gravidanza, la quale introduce anche la "obiezione di coscienza" per i medici che non ritengano, per proprie convinzioni morali, di poterla praticare, è ragionevole ritenere che il diritto all'obiezione si debba estendere alla pratica di sterilizzazione volontaria.

È inevitabile sottolineare a gran voce come, ancora oggi, manchi nel sistema normativo italiano un'organica regolamentazione di tale attività medico-chirurgica, nonostante vari progetti di legge siano già stati presentati nelle sedi competenti ⁵. Il vuoto legislativo in materia solleva numerose perplessità nei medici che si trovano a far fronte alla richiesta di vasectomia da parte di un paziente fortemente motivato il quale viene spesso liquidato con atteggiamento di disinteresse o indisponibilità verso la domanda.

Vale qui la pena esporre alcune considerazioni in merito all'assistenza al cittadino da parte del SSN per

¹ Con una sentenza del 17 luglio 2001, il Tribunale di Busto Arsizio ha condannato un medico a risarcire una coppia per una nascita indesiderata dopo intervento di vasectomia. Nella sentenza si legge che al riguardo la giurisprudenza ha avuto modo più volte di precisare che sul prestatore d'opera gravano qualificati obblighi di informazione nei confronti del cliente per rendergli noti i rischi e le possibilità di successo della prestazione (Cass. 8/08/85 n.4394, Giust. Civ. 1986,I,1432). In particolare detti obblighi di informazione assumono particolare importanza nelle professioni sanitarie, ove si è affermato il dovere del medico di informare il paziente dell'esistenza di rischi e delle conseguenze dell'intervento. Peraltro l'informazione, oltre ad essere chiara e completa, deve essere globale, tale cioè da coprire l'intervento nel suo complesso, in ogni singola fase dello stesso, e quindi, anche quella post-operatoria.

⁵ Camera dei Deputati, VII legislatura. Proposta di legge d'iniziativa dei Deputati Del Pennino ed Agnelli, presentata

questo tipo di intervento. Nell'ambito di una procedura di sterilizzazione femminile, il SSN prevede l'assistenza al cittadino ed un rimborso alla struttura sanitaria, in quanto ricoverando una donna ai fini della Sterilizzazione (cod. V25.2)¹ e procedendo con una "Legatura bilaterale delle tube" (cod. 66.22), o con "Altra demolizione od occlusione bilaterale delle tube - Intervento di sterilizzazione femminile" (cod. 66.39), o con la "Rimozione di entrambe le tube nello stesso intervento" (cod. 66.51), risultano rispettivamente i DRG 362 (occlusione endoscopica della tube), 361 (laparoscopia ed occlusione laparotomica delle tube) e 359 (interventi su utero ed annessi non per neoplasie maligne, senza cc).

Gli aspetti burocratici relativi alla sterilizzazione maschile, invece, sono ben diversi, perché sebbene nell'elenco delle procedure rimborsabili siano state inserite le voci relative a "vasectomia" e "sterilizzazione dell'uomo", il SSN non prevede una tariffa specificatamente riferita all'intervento chirurgico di sterilizzazione maschile e non è possibile combinare i codici delle diverse procedure per ottenere un DRG valido ai fini del rimborso. Infatti, ricoverando il paziente con il già citato codice di diagnosi "V25.2", valido nella sua dizione anche per l'uomo, e codificando l'intervento di interruzione dei deferenti con il cod. 63.70 (intervento di sterilizzazione dell'uomo), o con il cod. 63.73 (vasectomia), si ottiene il DRG 351, che non è valido ai fini del rimborso alle strutture pubbliche o private accreditate ("tariffazione nulla o non prevista dal tariffario applicato"). Si dovrebbe pertanto ricorrere al cod. 63.99 (altri interventi sul cordone spermatico, sull'epididimo e sui dotti deferenti) per ottenere il DRG 339 (interventi sul testicolo non per neoplasie maligne, età < 17 anni), valido ai fini del rimborso.

La classificazione composta da codici alfanumerici che iniziano con la lettera "V" è utilizzata per descrivere circostanze che, seppur diverse da malattie e traumatismi, rappresentano motivo di ricorso a prestazioni sanitarie ed esercitano un'influenza sulle condizioni di salute del soggetto.

L'individuo che fa richiesta di vasectomia può essere motivato da una condizione di disagio psicologico nel sapersi capace di procreare, analogo speculare della sofferenza psicologica di sapersi incapace di generare. È evidente che l'alterato equilibrio psicologico rientra nel concetto di malattia e, in ogni caso, di "non salute", specie in quelle coppie in cui la gravidanza, o altri metodi contraccettivi, potrebbero comportare dei rischi per la salute della donna. Il medico è dunque investito della responsabilità morale e legale di assicurarsi che il paziente che chiede di ricorrere ad un intervento di vasectomia sia pienamente consapevole delle reali motivazioni alla base della richiesta, e comprenda ogni aspetto medico-legale della procedura che verrà effettuata e delle sue conseguenze.

È naturale chiedersi se spetta al SSN sostenere la spesa dell'intervento di vasectomia, e quindi farsi carico di spese non strettamente pertinenti la sua funzione di tutela della salute collettiva e individuale. A nostro avviso il principio della "buona medicina", per la quale le esigenze del cittadino-malato ed il suo benessere psicofisico diventano il presupposto fondamentale per le scelte terapeutiche dei sanitari, induce a concludere che spetterebbe anche al SSN farsi carico delle spese sanitarie relative all'intervento di sterilizzazione chirurgica maschile, da intendersi come attività chirurgica inerente alla sua funzione istituzionale di tutela della salute individuale e collettiva².

"L'intelligente controllo della propria attività procreativa è stato da sempre il sogno dell'homo sapiens per consentirgli così di distinguere l'imperativa pulsione sessuale da una delle più ragionate scelte della vita. Questa esigenza è stata riconosciuta come un'irrinunciabile componente del concetto di salute riproduttiva, definita nel 1994 dalla conferenza ONU del Cairo come lo stato di completo benessere fisico, psicologico e sociale in tutto ciò che attiene il sistema riproduttivo, le sue funzioni ed i suoi meccanismi, per cui l'individuo sia in grado di avere una soddisfacente e sicura vita sessuale, la possibilità di riprodursi e la libertà di decidere se, quando e quan-

¹ l'11 dicembre 1978: *Norme relative alla sterilizzazione volontaria*. La proposta fu ripresentata anche nel 1979.

Camera dei Deputati, IX legislatura. Proposta di legge d'iniziativa dell'on. Testa, presentata il 13 marzo 1986: *Norme a favore della sterilizzazione*.

Senato della Repubblica, XIII legislatura. Disegno di legge n. 194 d'iniziativa dei Senatori Salvato e Bettoni Brandanti, comunicato alla presidenza il 9 maggio 1996: *Norme relative alla sterilizzazione volontaria*.

² "V25.2: Sterilizzazione. Ricovero per l'interruzione delle tube di Falloppio o dei vasi deferenti." Questo codice rientra nella categoria definita "Persone che ricorrono ai servizi sanitari in circostanze connesse alla riproduzione e allo sviluppo, facente parte dell'argomento "Classificazione supplementare dei fattori che influenzano lo stato di salute ed il ricorso ai servizi sanitari".

³ Vedi nota a.

te volte farlo. Molti ritengono la scoperta e la planetaria diffusione della contraccezione la più importante conquista fatta dall'uomo nel secolo scorso”^v.

Ringraziamenti: gli Autori ringraziano i proff. Giovanni Maria Colpi e Guido Piediferro, il cui lavoro sulla contraccezione maschile⁴ ha rappresentato una guida fondamentale per la stesura di questo articolo; il prof. Lamberto Coppola per le notizie storiche relative alla vasectomia e

per l'apporto clinico-andrologico al tema trattato; il prof. Paolo D'Agostino, giurista e penalista della Facoltà di Scienze Giuridiche dell'Università di Torino, il prof. Raffaele Coppola, avvocato rotale ed ordinario di Diritto Ecclesiastico dell'Università di Bari e l'avv. Enzo Perrella per il fondamentale apporto nella revisione degli aspetti giuridici e medico-legali; la dott.ssa Flavia Toma per il prezioso contributo nella traduzione di articoli originali e nella revisione della bozza.

Bibliografia

- ¹ Drake MJ, Mills IW, Cranston D. *On the chequered history of vasectomy*. BJU International 1999;84:475-81.
 - ² Schwingl Pamela J, Guess Harry A. *Safety and effectiveness of vasectomy*. Fertil Steril 2000;5:923-36.
 - ³ Barone MA, Hutchinson PL, Johnson CH, Hsia J, Wheeler J. *Vasectomy in the United States, 2002*. J Urol 2006;176:232-6.
 - ⁴ Piediferro G, Colpi GM, Castiglioni F, Grugnetti C. *Contraccezione Maschile*. Minerva Ginecol 2004;56:469-78.
 - ⁵ Ehn BE, Liljestrand J. *Experience of legal sterilization in Scandinavia*. Contraception 1993;48:157-67.
 - ⁶ O'Dunmoye J, Moodley M, Popis O. *Vasectomy in developing countries*. J Obstet Gynaecol 2001;21:295-7.
 - ⁷ Ortensi A, Marchese V, D'Orazi V, Fabi F, Toni F, Panunzi A, et al. *Ruolo della microchirurgia nel trattamento del Dolore Testicolare Cronico incoercibile*. In Atti XXII Congresso Nazionale SIA – Arzachena (SS) 2005. It J Sex Repr Med 2005;12(Suppl 1):S23-123.
 - ⁸ Levine LA, Matkov TG. *Microsurgical denervation of the spermatic cord as primary surgical treatment of chronic orchialgia*. J Urol 2001;165:1927-9.
 - ⁹ Granitsiotis P, Kirk D. *Chronic testicular pain: an overview*. Eur Urol 2004;45:430-6.
 - ¹⁰ Li S, Goldstein M, Zhu J, Huber D. *The no-scalpel vasectomy*. J Urol 1991;145:341-4.
 - ¹¹ Aradhya KW, Best K, Sokal DC. *Recent developments in vasectomy*. BMJ 2005;330:296-9.
 - ¹² Weiske WH. *Vasectomy*. Andrologia 2001;33:125-34.
 - ¹³ Labrecque M, Dufresne C, Barone MA, St-Hilaire K. *Vasectomy surgical techniques: a systematic review*. BMC Med 2004;2:21.
 - ¹⁴ Chen-Mok M, Bangdiwala SI, Dominik R, Hays M, Irsuta B, Sokal DC. *Termination of a randomized controlled trial of two vasectomy techniques*. Control Clin Trials 2003;24:78-84.
 - ¹⁵ Labrecque M, Nazerali H, Mondor M, Fortin V, Nasution M. *Effectiveness and complications associated with 2 vasectomy occlusion techniques*. J Urol 2002;168:2495-8.
 - ¹⁶ Song L, Gu Y, Lu W, Liang X, Chen Z. *A phase II randomized controlled trial of a novel male contraception, an intra-vas device*. Int J Androl 2006;29:489-95.
 - ¹⁷ Kirby D, Utz WJ, Parks PJ. *An implantable ligation device that achieves male sterilization without cutting the vas deferens*. Urology 2006;67:807-11.
 - ¹⁸ Levine LA, Abern MR, Lux MM. *Persistent motile sperm after ligation band vasectomy*. J Urol 2006;176:2146-8.
 - ¹⁹ Leungwattanakij S, Lertsuwannaroj A, Ratana-Olarn K. *Irrigation of the distal vas deferens during vasectomy: does it accelerate the post-vasectomy sperm-free rate?* Int J Androl 2001;24:241-5.
 - ²⁰ Wood BL, Doncel GF, Reddy PR, Sokal DC. *Effect of diltiazem and methylene blue on human sperm motility, viability and cervical mucus penetration: potential use as vas irrigants at the time of vasectomy*. Contraception 2003;67:241-5.
 - ²¹ Hancock P, McLaughlin E. *British Andrology Society guidelines for the assessment of post vasectomy semen samples (2002)*. J Clin Pathol 2002;55:812-6.
 - ²² International Planned Parenthood Federation. *International Medical Advisory Panel (IMAP) Statement on Voluntary Surgical Sterilisation*. London: 1999.
 - ²³ Monoski MA, Li S, Baum N, Goldstein M. *No-Scalpel, No-Needle Vasectomy*. Urology 2006;68:9-14.
 - ²⁴ Lee RK, Li S, Goldstein M. *Simultaneous Vasectomy and Varicocelectomy: Indications and Technique*. Urology 2007;70:362-5.
 - ²⁵ Leslie TA, Illing RO, Cranston DW, Guillebaud J. *The incidence of chronic scrotal pain after vasectomy: a prospective audit*. BJU Int 2007 [Epub ahead of print].
 - ²⁶ McLachlan RI, Royce R. *The medical consequences of vasectomy*. Curr Obstet Gynaecol 1996;6:107-110.
 - ²⁷ Raspa RF. *Complications of vasectomy*. Am Fam Physician 1993;48:1264-8.
 - ²⁸ Labrecque M, Hays M, Chen-Mok M, Barone MA, Sokal D. *Frequency and patterns of early recanalization after vasectomy*. BMC Urol 2006;6:25.
 - ²⁹ Chen TF, Ball RY. *Epididymectomy for post-vasectomy pain: histological review*. Br J Urol 1991;68:407-13.
 - ³⁰ Rajan RR, Cuesta KH, Squadrito J Jr. *Vasovenous fistula after vasectomy*. J Urol 1997;158:2243.
- ^v “La Rivoluzione Contraccettiva”. Relazione del prof. P.G. Crosignani al IX Week-End Clinico della Società Italiana della Riproduzione (SIdR) “Contraccezione: rilevanti aspetti clinici, recenti acquisizioni e nuovi comportamenti”. Atti pubblicati in Repronews, numero 8.2. Ottobre.

- ³¹ Auman JR. *Spermatic cord arteriovenous fistula: an unusual complication of vasectomy*. J Urol 1985;134:768.
- ³² Dondero F, Cerasaro M, Giovenco P, Lenzi A, Mazzilli F, Radicioni A. *Implicazioni seminologiche ed immunologiche della vasectomia*. Attualità di Andrologia Chirurgica – Rome. Field Educational Italia ACTA Medica, 1983.
- ³³ Sharlip ID. *What is the best pregnancy rate that may be expected from vasectomy reversal?* J Urol 1993;149:1469-71.
- ³⁴ Belker AM, Thomas AJ Jr, Fuchs EF, Konnak JW, Sharlip ID. *Results of 1,469 microsurgical vasectomy reversals by the Vasovasostomy Study Group*. J Urol 1991;145:505-11.
- ³⁵ Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. *A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men*. JAMA 1993;269:873-7.
- ³⁶ Rohrmann S, Paltoo DN, Platz EA, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. *Association of vasectomy and prostate cancer among men in a Maryland cohort*. Cancer Causes Control 2005;16:1189-94.
- ³⁷ Patel DA, Bock CH, Schwartz K, Wenzlaff AS, Demers RY, Severson RK. *Sexually transmitted diseases and other urogenital conditions as risk factors for prostate cancer: a case-control study in Wayne County, Michigan*. Cancer Causes Control 2005;16:263-73.
- ³⁸ Manson JE, Ridker PM, Spelsberg A, Ajani U, Lotufo PA, Hennekens CH. *Vasectomy and subsequent cardiovascular disease in US physicians*. Contraception 1999;59:181-6.
- ³⁹ Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. *Cancer and cardiovascular disease after vasectomy: an epidemiological database study*. Fertil Steril 2005;84:1438-43.
- ⁴⁰ Cox B, Sneyd MJ, Paul C, Delahunt B, Skegg DC. *Vasectomy and risk of prostate cancer*. JAMA 2002;287:3110-5.
- ⁴¹ Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI. *Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy*. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002;5:193-203.
- ⁴² Murru G. *La tutela dell'integrità della persona nell'attuale sistema penale*. In: <http://www.sarannomagistrati.it>
- ⁴³ Coppola L, Caroli Casavola E, Chianella E, Coppola GA, Luperto A, Presicce G, et al. *La Medicina di Eva, ovvero il percorso socioantropologico del Ginecologo nel XX secolo*. Atti 81° Congresso della Soc. Italiana di Ginecologia ed Ostetricia Vol. LXXXI.
- ⁴⁴ Leoni M. *Sulla sterilizzazione consensuale*. Giust Pen 1987;1:348-52.
- ⁴⁵ Dourlen-Rollier AM. *Vasectomy: legal recognition in Italy, opposition to change in France*. Fertil Contracept Sex 1988;16:252-4.
- ⁴⁶ Mantovani F. *Problemi giuridici della sterilizzazione*. Riv It Med Leg 1983;V:840-7.
- ⁴⁷ Coppola L. *Tecniche di Crioconservazione del Liquido Seminale Umano*. Giornale Italiano di Patologia Clinica 1990;5-6.
- ⁴⁸ Lombardo F, Gandini L, Lenzi A, Tsamatropoulos P, Dondero F. *La crioconservazione del seme e del tessuto testicolare*. ReproNews: Organo Ufficiale della Società Italiana della Riproduzione (SIrR) 2005;7.2.
- ⁴⁹ Pirozzi Farina F, Fois ML, Curelli A, Pischetta A, Madonia M, Morgia G. *La banca del Seme a finalità conservativa: un'opportunità per il paziente a rischio di infertilità e per l'Andrologia*. Italian Journal of Sexual and Reproductive Medicine 2005;12:223-9.
- ⁵⁰ Risultati del Workshop su: "Linee Guida per la corretta gestione della banca del seme dedicata alla crioconservazione omologa". Roma, 5 feb 2005. Documento redatto dal Dipartimento di Fisiopatologia Medica dell'Università "Sapienza" di Roma.

Commento Editoriale

L'andrologia è sicuramente già nata come scienza destinata a sconvolgere e rinnovare molte opinioni, consuetudini, tradizioni; come tale è anche destinata a incontrare opposizioni: non posso evitare di ricordare che, allorché negli anni '70 iniziai un approccio pionieristico alla materia, il mio Direttore di Istituto, il professor Gianfranco Pellegrini, bocciò senza mezzi termini la mia iniziativa definendo "non morale" lo studio della sessualità.

Se la coscienza scientifica è, per fortuna, evoluta con l'evolversi di quella sociale, ne deriva che un argomento come la vasectomia volontaria (cosiddetta anche "edonistica"), che non avrebbe mai potuto essere affrontato nel passato, assurge finalmente a dignità e compiutezza scientifica.

Gli atteggiamenti giuridici, che seguono appunto le maturazioni di coscienza della società, sono invece destinati a essere sempre più lenti dell'evolversi civile e hanno faticato ad adeguarsi alla nuova realtà.

In materia di vasectomia volontaria bisogna aggiungere che è mancato un chiaro indirizzo legislativo e che la materia è stata ricompresa fra le pliche di altre disposizioni quali l'introduzione nell'ordinamento della Legge 194/78 con l'abolizione dell'art. 552 c.p. (procurata impotenza alla procreazione).

Peraltro il timore che potesse essere contestata la violazione dell'art. 5 c.c. (che vieta atti dispositivi del proprio corpo che comportino diminuzione permanente dell'integrità fisica) ha reso cauti molti Chirurghi e Direttori sanitari riguardo all'agire apertamente.

L'articolo si pone invece come un'intelligente e assai completa analisi della vasectomia volontaria sotto ogni suo aspetto (tecnico e giuridico innanzitutto, ma anche per l'analisi dei possibili DRG), costituendo un *up-to-date* italiano assolutamente preciso e documentato.

Di particolare rilievo l'enfasi attribuita (giustamente) al consenso informato, con i tempi rispettivi e il suggerimento della possibile crioconservazione del seme.

Rimarrebbe invece non risolta (richiederebbe probabilmente un dispositivo di legge) la problematica giuridica che potrebbe nascere dall'opposizione della partner o dal suo mancato coinvolgimento nella decisione (non è escludibile l'ipotesi che una donna possa richiedere un danno, almeno morale, per essere stata deprivata della possibilità di concepire all'interno della coppia): ad autotutela il modulo di consenso potrebbe prevedere, secondo alcuni, anche spazio per l'adesione della partner (se presente) o almeno la presa di coscienza della volontà dell'uomo, benché sia ovvio che la decisione finale spetta unicamente al maschio, in simmetria col diritto esclusivo della donna per l'IVG.

Maurizio Bruni

Specialista in Medicina Legale e delle Assicurazioni, Specialista in Chirurgia Generale, Urologia

Allegato 1 – Scheda di Autovalutazione e Foglio informativo circa la sterilizzazione maschile volontaria

Come medico ho l'obbligo deontologico di informarla riguardo l'intervento chirurgico da lei richiesto al fine di porla in grado di prendere una decisione attentamente valutata prima di sottoporsi, o meno, al trattamento. Riguardo la procedura di Sterilizzazione Volontaria è necessario ottenere il Suo consenso scritto non solo per ottemperare ad un principio morale, ma anche per attenersi a quanto disposto dalla Carta Costituzionale. Gli articoli 5 del Cod. Civile, e gli artt. 13 e 32 comma 2 della Costituzione Italiana, affermano infatti i principi della inviolabilità personale, intesa anche come libertà di tutelare la propria salute e integrità fisica, e della libertà di sottoporsi a trattamenti sanitari. Per questa ragione Le fornisco questo modulo informativo ove potrà rileggere quanto già ampiamente discusso verbalmente in occasione del nostro incontro e per offrirLe un'informazione corretta e commisurata alla sua richiesta. Inoltre è opportuno che Le ponga alcune domande utili per approfondire le Sue motivazioni.

Data e firma del Medico _____

1. Per quale motivo vuole sottoporsi ad una sterilizzazione volontaria?

2. Quando e come è nato in Lei questo bisogno?

3. Ha già avuto dei figli? No Sì Quanti? _____

4. Come ha vissuto le nascite precedenti?

5. Perché ha preferito una scelta così radicale rispetto ad altri metodi contraccettivi?

6. Com'è venuto a conoscenza dell'intervento chirurgico di sterilizzazione?

7. Qual è stata la Sua prima reazione all'idea di sottoporsi a tale procedura?

8. Chi Le ha suggerito di sottoporsi a tale procedura? Se si tratta di una scelta di coppia, perché Lei?

9. Ha mai pensato che Lei, o la Sua partner, potreste desiderare nel futuro di avere un figlio?

10. Soffre di depressioni?

11. Ritieni che il sapersi sterile potrebbe modificare il Suo vissuto corporeo ed emotivo?

Data _____ Firma del paziente _____

È necessario che Lei comprenda che la sterilizzazione chirurgica non può essere considerata un sistema contraccettivo al pari degli altri, e non può costituire un metodo di pianificazione delle nascite. È un metodo drastico, definitivo, e pertanto richiede un'attenta valutazione prima della procedura chirurgica in quanto da un lato avrà il vantaggio di avere rapporti sessuali senza la preoccupazione di generare un figlio, ma Le sarà preclusa tale possibilità anche in futuro, a meno che di ulteriori interventi medici sulla Sua persona.

Come già ampiamente discusso verbalmente in occasione del nostro primo incontro, deve sapere che non è possibile escludere il verificarsi di complicanze legate alla procedura chirurgica e alle conseguenti alterazioni anatomico-patologiche delle vie seminali, sia nell'immediato (ad es. infezioni ed ematoma) sia a distanza di tempo (ad es. ricanalizzazione spontanea o orchialgia). Inoltre è importante sottolineare che potrebbero verificarsi complicazioni di tipo psicologico, anche quando l'intervento sia riuscito perfettamente e non presenti postumi fisici. Bisogna tener presente che al momento dell'intervento non è possibile prevedere concretamente quali circostanze future potrebbero spingerLa a pentirsi della decisione presa: la morte di un figlio o una nuova relazione sono eventi che potrebbero suscitare pentimento per aver voluto rinunciare, potenzialmente per sempre, alla funzione riproduttiva. A tal proposito La invito a riflettere anche sulla possibilità di crioconservare preventivamente il Suo liquido seminale in una Banca del Seme. Questo perché, sebbene la medicina offra la possibilità di un tentativo di ricostruzione microchirurgica dei deferenti (*reversal* di vasectomia), non è possibile assicurare il risultato di tale procedura né in termini di ripristino della via di deflusso, né in termini di ripristino della fertilità. Dalla letteratura emerge che nel paziente vasectomizzato potrebbe instaurarsi senso di rammarico per la scelta operata nel senso di una sterilizzazione definitiva. Inoltre qualsiasi decisione, anche quella liberamente adottata, può modificarsi con il passare del tempo ed il benessere conseguito con la sterilizzazione potrebbe diventare causa di malessere. Deve anche sapere che esistono conseguenze psicologiche circa l'adattamento post-operatorio alla nuova situazione fisiologica. Sono registrati casi di comportamenti stereotipati di aggressività, vissuta inconsapevolmente come compensazione per una percezione di sminuita virilità in conseguenza dell'intervento; si annoverano anche casi di soggetti che hanno difficoltà a raggiungere l'orgasmo ed una soddisfacente erezione. È noto, infatti, il persistere della sovrapposizione delle caratteristiche fertilità/virilità nell'immaginario individuale e collettivo, pertanto la stabilità della coppia potrebbe risentire di questo cambiamento. Per questo motivo, sarebbe opportuno, qualora non l'avesse già fatto, informare la partner della sua decisione, e che insieme partecipaste a colloqui appositi per una scelta maggiormente consapevole. Le conseguenze psicologiche negative si verificano più frequentemente quando il soggetto non comprende la procedura di sterilizzazione e quando, in caso di coppia instabile, si spera che la soluzione dei problemi derivi proprio dalla sterilizzazione.

Per queste ragioni la sterilizzazione chirurgica è generalmente controindicata nei seguenti casi, sebbene possano essere valutate singole eccezioni:

- soggetto di età inferiore a 35 anni;
- soggetto senza partner e/o senza figli;
- soggetto la cui partner non condivide pienamente questa scelta;
- soggetto che presenta sintomatologie sessuali correlate a situazioni di conflitto con il partner.

LA TECNICA CHIRURGICA

Previa infiltrazione di anestetico locale, si effettuano due piccole incisioni a livello dello scroto attraverso le quali si raggiungono i dotti deferenti, i canali attraverso cui transitano gli spermatozoi maturati nei testicoli. Dopo aver salvaguardato la componente vascolare del testicolo che decorre lungo il dotto deferente (arteria e vena deferenziale) si procede a sezione e legatura delle estremità distale e prossimale dei canali. In seguito a tale procedura gli spermatozoi non potranno più essere emessi all'esterno con l'ejaculazione.

RISCHI DELLA PROCEDURA

Come tutte le procedure chirurgiche, anche la vasectomia comporta dei rischi, sebbene la loro evenienza è molto rara. Subito dopo l'intervento potrebbero verificarsi situazioni quali infezione della ferita, tumefazione nella sede dell'incisione o all'interno dello scroto, soffiatura emorragica sottocutanea. Un evento che invece potrebbe verificarsi a distanza è una sensazione di tensione, talvolta tanto fastidiosa da dover richiedere un secondo intervento qualora secrezioni spermatiche dovessero fuoriuscire dai deferenti ed infiltrare i tes-

suti circostanti. È doveroso informarla inoltre sul fatto che la Letteratura segnala casi di ricanalizzazione spontanea dei deferenti, con conseguente rischio di paternità indesiderata, e la formazione di anticorpi anti-spermatozoi che potrebbero crearle una forma di sterilità di tipo immunologico qualora volesse tentare una ricanalizzazione microchirurgica dei deferenti o il prelievo di gameti testicolari ai fini di una procreazione medicalmente assistita.

RISULTATI

Il quadro di azoospermia, cioè l'assenza di spermatozoi nell'ejaculato e quindi il raggiungimento dell'obiettivo contraccettivo, si ottiene dopo circa 90 giorni dall'intervento e deve essere confermato da almeno 3 spermioqrammi consecutivi che rilevino l'assenza totale di spermatozoi. Fino ad allora dovrà ricorrere a misure contraccettive alternative (ad es. uso di profilattico). Lei continuerà ad avere erezioni ed eiaculazioni normali dal punto di vista qualitativo e quantitativo, ma il liquido seminale emesso al momento dell'orgasmo sarà privo di cellule in grado di fecondare l'ovulo. Le caratteristiche somatiche della Sua virilità non subiranno cambiamenti, né Lei sarà predisposto a contrarre malattie quali ad esempio cardiopatie, cancro prostatico e testicolare. La invitiamo comunque a sottoporsi a periodici controlli di natura uro-andrologica con particolare riferimento alla situazione prostatica.

Dopo averle fornito tutte le informazioni relative al trattamento da lei richiesto, la invito ad una pausa di riflessione di almeno un mese prima di prendere la decisione definitiva e di sottoporsi alla procedura.

Data di consegna del documento _____

Firma del Medico _____

Firma del paziente _____

Allegato 2 – Dichiarazione di consenso alla sterilizzazione volontaria

Io sottoscritto _____ nato a _____
 il _____ residente a _____, dopo aver ricevuto
 informazioni chiare ed esaurienti dal dott. _____ sia al momento del-
 la prima visita avvenuta il _____, sia al momento del ricovero in data _____,
 riguardo l'intervento di vasectomia ai fini della sterilizzazione volontaria

DICHIARO

- di aver intrattenuto, con il dott. _____ un esauriente colloquio di chiarimento e approfondimento relativo alla mia libera richiesta di sterilizzazione chirurgica;
- di aver letto attentamente il foglio informativo sulla sterilizzazione chirurgica consegnatomi in data _____ e di averne compreso interamente il contenuto;
- di aver ricevuto dal dott. _____ tutte le spiegazioni da me richieste ed utili per la piena comprensione della procedura;
- di essere pienamente cosciente che l'intervento chirurgico di sterilizzazione è da considerarsi un metodo contraccettivo definitivo, con conseguente impossibilità a generare nel futuro, anche qualora le mie esigenze personali dovessero mutare rispetto ad oggi;
- di aver ben compreso le indicazioni fornite del medico secondo cui dovrò sottopormi ad almeno 3 spermio-grammi consecutivi a distanza di circa 90 giorni dall'intervento per verificare l'instaurarsi del quadro di azoospermia da me richiesto;
- di essere stato informato che sarà necessario utilizzare un metodo contraccettivo ausiliario finché non sarà confermata la totale assenza di spermatozoi nell'eiaculato e dopo una valutazione specialistica di natura uro-andrologica;
- di autorizzare liberamente e consapevolmente il dott. _____ ad effettuare l'atto chirurgico di Vasectomia bilaterale a scopo contraccettivo.

Dichiaro altresì di aver ben compreso il carattere definitivo di questo intervento, nonostante sia tecnicamente possibile tentare una ricanalizzazione dei deferenti (*reversal*) ed il prelievo di gameti dal testicolo ai fini di una procreazione assistita. Mi è stato prospettato che queste tecniche non possono garantire risultati sicuri in termini di ripristino della fertilità.

Ho ricevuto la proposta di crioconservare preventivamente i miei gameti in una Banca del Seme per far fronte ad un eventuale futuro pentimento. A tal proposito:

NON ACCETTO la proposta di crioconservazione

ACCETTO la proposta di crioconservazione

- Ciò premesso, io sottoscritto acconsento liberamente e senza nessuna forma di coercizione, in pieno possesso delle mie facoltà mentali e consapevole non solo dei vantaggi, ma anche dei rischi di questa procedura, ad essere sottoposto all'intervento chirurgico programmato e da me liberamente scelto.
- Autorizzo inoltre l'esecuzione di eventuali ulteriori procedure chirurgiche qualora, nel corso dell'intervento si dovessero evidenziare situazioni patologiche precedentemente non diagnosticate la cui risoluzione chirurgica non possa essere rimandata e siano indispensabili per salvare la vita o migliorarne la qualità.
- Non autorizzo la diffusione dei miei dati sensibili e sessuali a chiunque ne faccia richiesta.

Si autorizza - Non si autorizza la ripresa di immagini video o fotografiche durante l'intervento che verranno utilizzate al solo scopo di documentazione clinica ed in ambito clinico per migliorare le conoscenze scientifiche, nel pieno rispetto della privacy.

Dichiaro altresì di aver ricevuto l'invito a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo documento e nei fogli informativi consegnatemi, e che quanto sottoscritto corrisponde pienamente a quanto già discusso verbalmente con il dott. _____.

Dichiaro di aver ben compreso il significato di quanto mi è stato proposto e spiegato e di non avere ulteriori chiarimenti da chiedere.

Data _____

Firma del Paziente _____

Dichiarazione del medico precedente ad intervento di sterilizzazione maschile volontaria

Io sottoscritto, dott. _____, dichiaro di aver intrattenuto approfonditi colloqui con il sig. _____, nato a _____, il _____, al fine di approfondire e discutere gli argomenti riguardanti l'atto chirurgico in oggetto, e di aver raccolto un'accurata anamnesi clinica, personale e familiare, ponendogli domande volte ad accertare le motivazioni che lo hanno indotto a richiedere un atto mutilante quale la sterilizzazione chirurgica (vasectomia).

In base ai dati raccolti personalmente concludo che il paziente non presenta controindicazioni mediche e/o psicologiche alla procedura chirurgica di sterilizzazione volontaria, e sono convinto che l'intervento assume un carattere terapeutico in quanto correttivo di una patologia della sfera psicologico-relazionale non altrimenti rimediabile.

Ritengo che il paziente sia ben motivato ed informato in modo esaustivo su tale procedura e sui rischi ad essa connessi e che tale decisione sia frutto di una sua libera e personale scelta.

In fede

Data e firma del Medico _____

1: Si parla di *sterilizzazione contraccettiva o anticoncezionale* quando il fine perseguito è:

- a. La regolazione demografica della popolazione
- b. La salvaguardia della salute, anche psichica, del soggetto
- c. Il miglioramento della razza

2: Le stime mondiali sulla vasectomia parlano di:

- a. 22-50 milioni di uomini sterilizzati
- b. 42-60 milioni di uomini sterilizzati
- c. 62-80 milioni di uomini sterilizzati

3: Le indicazioni alla vasectomia sono:

- a. La sterilizzazione contraccettiva
- b. La prevenzione delle epididimiti dopo chirurgia prostatica
- c. Entrambe le precedenti

4: La tecnica di vasectomia attualmente più diffusa:

- a. Prevede l'Elettrocoagulazione dei monconi deferenziali
- b. È definita *No Scalpel Vasectomy*
- c. Prevede il posizionamento di Clips Vascolari sui monconi deferenziali

5: Il quadro di azoospermia, e quindi il raggiungimento dell'obiettivo contraccettivo, si ottiene dopo:

- a. Circa 30 giorni dall'intervento
- b. Circa 60 giorni dall'intervento
- c. Circa 90 giorni dall'intervento

6: Il quadro di azoospermia, e quindi il raggiungimento dell'obiettivo contraccettivo, deve essere confermato da almeno:

- a. Tre spermogrammi consecutivi
- b. Due spermogrammi consecutivi
- c. Uno spermogramma dopo tre mesi

7: Il fallimento di un intervento di vasectomia è ravvisabile quando:

- a. Il primo spermogramma di controllo evidenzia presenza di spermatozoi
- b. Sono presenti cellule della spermatogenesi nell'eiaculato dopo 1 mese dall'intervento
- c. Quando lo spermogramma rileva spermatozoi vitali e di buon grado morfologico dopo 6 mesi dall'intervento

8: Le principali complicanze post-operatorie a distanza sono quelle riconducibili a:

- a. Infezione
- b. Produzione di anticorpi anti-spermatozoi
- c. Tumore testicolare

9: L'intervento di vasectomia ha ripercussioni negative sulla virilità del soggetto?

- a. Sì, a causa dell'alterazione dei livelli di testosterone
- b. No, la virilità del soggetto rimane inalterata
- c. No, la virilità del soggetto aumenta

10: Quale di queste tecniche è la più indicata al fine di una ricanalizzazione delle vie seminali?

- a. Vaso-Epididimostomia
- b. Vaso-Vasostomia
- c. Tubulo-Vasostomia

11: L'articolo 552 riportato nel testo originario del codice penale, ovvero il Codice Rocco, vietava espressamente:

- a. Il ricorso a pratiche di contraccezione e aborto
- b. Il ricorso a pratiche di sterilizzazione chirurgica
- c. Entrambe le precedenti

12: Il Titolo X riportato nel testo originario del codice penale, ovvero il Codice Rocco, è stato abrogato:

- a. Nel 1968
- b. Nel 1978
- c. Nel 1988

13: La sterilizzazione non volontaria, intesa come Lesione Personale, è punibile in base agli articoli:

- a. 582 e 583 cod. penale
- b. 522 e 552 cod. penale
- c. 50 cod. penale e 5 cod. civile

14: È obbligatorio crioconservare i gameti maschili prima di procedere ad una vasectomia?

- a. Sì, è un obbligo da parte del medico
- b. No, non è necessario
- c. No, ma è consigliabile proporre la crioconservazione al paziente

15: Nel consenso informato la vasectomia deve essere intesa come una metodica:

- a. Reversibile
- b. Definitiva
- c. Rischiosa

Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: state of the art

Chirurgia protesica peniena in pazienti con fibrosi dei corpi cavernosi: stato dell'arte

J.I. MARTINEZ-SALAMANCA, A. MULLER, I. MONCADA*, J. MULHALL

Department of Urology, New York-Presbyterian Hospital, Weill Medical College of Cornell University, New York, NY, USA;

* Department of Urology, Hospital Universitario "Gregorio Marañón", Madrid (Spain)

Key words: Penile prosthesis, Penile fibrosis, Corporal fibrosis, Cavernotomes, Downsized prosthetic cylinders, Grafting

Parole chiave: *Protesi peniena, Fibrosi peniena, Fibrosi cavernosa, Dilatatori, Cilindri di calibro ridotto, Grafting*

Summary

We tried to review latest techniques and their results in the surgical treatment of erectile dysfunction. Penile prosthesis has become one of the most accepted treatment options in patients with corporal fibrosis and that do not respond to other medical therapies (injections). When penile fibrosis is present, this surgery becomes a real surgical challenge even for a skillful surgeon. Over the years multiple surgical approaches have been suggested to facilitate implantation in this difficult situation. Traditional approaches include the resection of scar tissue, performing extensive corporotomies and the eventually use of grafts to cover the corporal gap. Outcomes can be improved combining the use of techniques for scar incision (extensive wide excision, multiple incisions minimizing excision, corporal counter incisions, corporal excavation technique or Shaeer's technique) and cavernotomes and downsized Prosthesis. Surgical strategies like upsizing prosthesis, suspensory ligament release or scrotoplasty must be kept in mind to utilize in this special scenario. Finally, regarding patients satisfaction further studies are needed to improve their overall outcomes.

Riassunto

Abbiamo analizzato le tecniche più recenti ed i rispettivi risultati nel trattamento chirurgico della disfunzione erettile. La protesi peniena è diventata una delle opzioni più accettate per il trattamento dei pazienti con fibrosi dei corpi cavernosi, non responsivi ad altre terapie mediche (quali iniezioni intracavernose di sostanze vasoattive). La chirurgia protesica in presenza di fibrosi peniena costituisce una vera sfida anche per un chirurgo esperto. Nel corso degli anni sono stati proposti svariati approcci chirurgici per l'esecuzione dell'impianto anche in questa difficile situazione. Le tecniche tradizionali prevedono la resezione del tessuto fibrotico mediante ampia corporotomia, con possibile impiego di graft a coprire il difetto di albuginea. I risultati possono essere migliorati combinando l'uso di tecniche di incisione della cicatrice (ampia ed estesa escissione, plurime incisioni con minimizzazione dell'escissione, incisioni albuginee contrapposte, tecnica escavativa o tecnica di Shaeer) con sia cavernotomi dedicati che protesi a sezione ridotta. In quest'ambito vanno considerate anche strategie chirurgiche quali protesi sovradimensionate, incisione del legamento sospenditore o scrotoplastiche. Infine, per quanto riguarda la soddisfazione dei pazienti, sono necessari ulteriori studi tesi a migliorarne i risultati.

Introduction

In recent years important advances have been made in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction. Penile prosthesis has become one of the most accepted treatment options in patients who do not respond to conservative medical therapies (oral or intracavernous injections). When penile fibrosis is present, this surgery becomes a real surgical challenge even for a skillful surgeon.

There are a variety of causes of corporal fibrosis:

- the worst and most severe fibrosis occurs after removal of an infected implant. In these patients the fibrosis causes significant penile shortening^{1,2};
- priapism³⁻⁵;
- penile trauma⁶;
- Peyronie's disease^{4,7};
- diabetes mellitus⁸.

Penile fibrosis after priapism and infection is usually

extensive and dense. In the presence of fibrosis in the non-implant patient, venous leak will be present and will preclude men having spontaneous erections and will allow only a minority to respond to PDE5i^{9 10}. Surgery is the best option for these patients.

When secondary implant surgery is indicated, the surgeon needs to be very cautious in counseling patients and partners. The penile shortening that usually occurs even when the implant is successful, may be an important issue to the patient. Knoll et al. suggest that no promises, guarantees or unrealistic expectations should be given to them. An implant failure should not be considered a surgeon's error¹¹.

Over the years multiple surgical approaches have been suggested to facilitate implantation in this difficult situation. Traditional approaches include the resection of scar tissue, performing extensive corporotomies and the eventually use of grafts to cover the corporal gap. In 1995, Wilson et al. suggested that the combination of an adequate incision, the use of cavernotomes (Figs. 1, 2) and a downsized implant could be another possible option. Recently some groups have described new techniques to achieve better scar resection^{12 13}. This manuscript is a review of these techniques and their results.

Material and methods

We performed a systematic search in the following databases: PubMed; EMBASE; Cochrane; SCOPUS; Science Citation Index without any date limits for the terms: "penile prosthesis"; "penile fibrosis"; "impotence"; "fibrosis"; "cavernotomes"; "downsized prosthesis cylinders"; "patient satisfaction"; penile

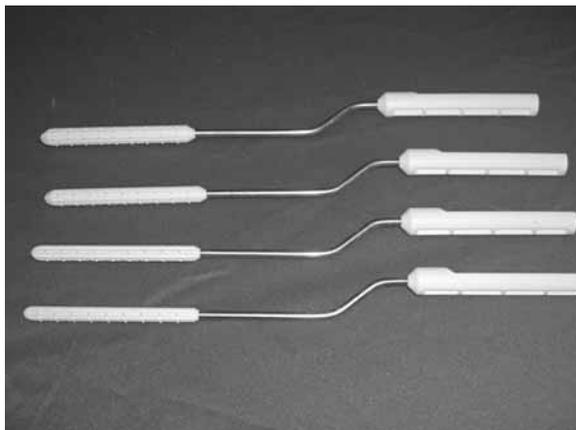


Fig. 1. Carrión-Rosello Cavernotomes. *Dilatatori di Carrión-Rosello*.

graft"; "vascular graft". We analyzed the most representative series and description of techniques.

Different surgical techniques and results

SCAR EXCISION

Implantation of a penile prosthesis into scarred corpora almost always presents a surgical challenge. Conventionally, penile fibrosis has been treated surgically by extensive excision of scar tissue. We describe several available techniques:

Extensive wide excision of the scar tissue

This should be considered the classic approach. Many Authors have reported their experience with this technique^{11 14-17}.

The technique consists of dissecting the fibrotic corporal tissue carefully from the surrounding relatively normal tunica albuginea by extending the penoscrotal incision and the corporotomy distally as far as is feasible. The early complication rate is about 30% and the incidence of later complications is 50-65%. These include infection (18-30%), penile angulation (6%), pain (6%), reoperation (30-50%) and malfunction of the device (6-12%)^{11 14-18}.

Wilson et al. reported their experience from 1987-91 in 20 cases of salvage penile prosthesis implantation via standard infrapubic or penoscrotal approach us-



Fig. 2. Uramix, or "Mooreville", Cavernotomes. *Dilatatori Uramix, o "Mooreville"*.

ing extensive corporotomies, fibrotic tissue resection and frequent Gore-Tex grafting. The one year prosthesis survival was only 50%; complications were urethral laceration (3 cases), inadequate proximal dilation (4 cases) and prosthetic infection (3 cases)¹⁹.

Multiple incisions and minimal scar tissue excision

This was first published in 1996 and then in 1999 by Dhabuwala et al.^{10 20}.

The Author performs a minimal excision (small corporotomy 2 cm) (Fig. 3) of scar tissue followed by dilation of the corpus cavernosum under vision (starting with blunt-tipped Metzenbaum scissors and then 7 or 11/gauge Hegar dilators and/or Dilamezinsert) and the insertion of the penile implant. If dilation of the distal corpora was difficult, an additional subcoronal incision is made and the distal fibrotic area dilatated. When was difficult to close the defect in the tunica albuginea after insertion of the prosthesis, they used a PTFE graft. They did not use any kind of cavertomes and they were able to achieve successful dilation and implantation. They reported their experience in 34 patients, 2.9% had intraoperative complications and another 2.9% post-operative complications. None of the patients developed infection after surgery. They have not reported data about penile length or patient/partner satisfaction.

Corporal counter incisions

Published by Ghanem et al. in 2000²¹, the technique has several steps:

- step 1: a subtunical tract is created and dilated using Metzenbaum scissors followed by small caliber Hegar dilators and finally the dilamez insert instrument;
- step 2: a subcoronal incision is made, and the corpora is incised in the manner mentioned above.



Fig. 3. Small corporotomy (less than 2 cm). *Corporotomia ridotta (inferiore a 2 cm)*.

Lateral subtunical tracts are then established using scissors and fine Hegars dilator but this time from distal to proximal.

The technique only allows implanting malleable rods and might not be suitable for implanting inflatable cylinders based on the space limitations. The Authors have reported that sometimes the closure of the corporotomy is difficult but they never use grafts. If the defect is small (less than 4 cm) it is covered with Buck fascia²¹.

After treating seventeen patients, they report only one intra-operative complication (crural perforation) and no infection or other post-operative complications.

Corporal excavation

The corporeal excavation technique was briefly described by Fishman in 1989, without reported results²². Then, it was well reported by Montague and Angermeier in 2006¹².

The technique begins with a long corporotomy. Metzenbaum scissors are used to establish a plane of dissection between the undersurface of the tunica and the fibrotic area. The fibrotic core is transected distally proximal to the glans and proximally into the crural area. This long segment of scar is completely excised. The Authors suggest placing a down-sized inflatable prosthesis (CXM cylinders or Titan Narrow Base).

The Authors reported on a total of nine patients with a mean follow-up of 44 months. The only intra- or post-operative complications reported was prosthesis replacement due to cylinder failure after 46 months of use. No data about penile length or satisfaction were provided.

Shaer's technique

Recently, this unique and innovative technique was described by Shaer et al.¹³. They propose a transcorporeal resection using Optical Corporotomy in order to excavate the fibrotic tissue under direct vision. The instruments and technique are the same as for endoscopic urethrotomy and transurethral resection. An optical corporotomy is performed where the corpora are incised¹³ and after an wide enough channel is created, they use a resectoscope (with loop) to excise all the fibrotic tissue under vision. They report that the introduction of the instrument inside the corpora is not difficult. A 26-French sheath (8.6 mm in diameter) can be easily introduced through a 1 cm corporotomy.

After six cases, no intraoperative complications or infection were recorded. The patients and partner sat-

isfaction based on the length (2 cm average of increase) and girth (increased of 40%) were high. Average operative time was 90 minutes. The post-operative pain was tolerable.

Grafting (materials)

Many authors using the technique of fibrotic excision often utilize a graft because closure of the corpora is difficult. Several strategies and graft materials have been proposed. One strategy suggests leaving the defect open and closing the overlying fascia and skin over the implant. This technique has several problems, including a greater risk of infection, migration, deformity during inflation, malfunction or erosion^{23 24}. Grafts have become popular for this reason. There are several grafts reported: heterologous synthetic (Gore-TexTM^{11 25}, Dacron, Prolene), biological (human cadaveric fascia, porcine tissue (dermis, pericardium^{26 27} and small intestinal submucosa^{28 29}). Harvested autologous grafts represent another interesting option, including rectus fascia, fascia lata, dermis, saphenous vein, temporalis fascia and tunica albuginea³⁰⁻³².

Synthetic grafts differ from native tunica in tensile strength and expandability³⁰. These characteristics limit the full expansion potential of the cylinders^{33 34}. The advantages of autologous materials include being non-immunogenic and having decreased likelihood of becoming infected²⁷.

The major adverse factor in using vascular graft material with a penile implant is the risk of infection. Knoll et al. reported a 30% infection rate in 57 patients with cavernous fibrosis who received prosthesis with polutetrafluoroethylene (PTFE) grafting and a 5% infection rate in a similar group of 20 patients who received downsized inflatable cylinders to obviate the need of grafting³⁵. Similarly, Jordan et al. reported 3 infections in 7 patients with PTFE grafts on implants for phallic reconstructions and the implants were removed in all 3 patients³⁶. Conversely, no infections were reported in other series of grafting of Mulcahy³⁷, Levine³⁸, Seftel³⁹ and Herschorn²⁵.

Pathak et al. reported their experience using rectus fascia grafts for corporeal reconstruction during penile implantation. They performed the technique in a total of 15 patients with severe fibrosis of the corpora or tunica that underwent penile prosthesis surgery. After a mean follow-up of 18 months all the implants were functioning correctly with no evidence of com-

plications including infection³⁰. The disadvantage of this approach is that there is a need for another incision to harvest the autologous graft.

Palese et al. described the technique using pericardium allograft (Tutoplast®) in four patients. No complications were reported.

Use of cavernotomes

In 1995 Wilson et al. introduced the concept of drilling into a fibro cavernous body instead of resecting the scar tissue. For this purpose the use of cavernotomes is indispensable. Basically there are two available. The first one is the *Carrion-Rosello* cavernotome (Fig. 1)⁴⁰. The original one was made from stainless steel but now a single use polycarbonate version (sized from 9 mm to 12 mm) is in the market.

Technique: the instrument works like a wood rasp with teeth projecting from sides of the device. The configuration as a bayonet allows the surgeon to advance and cut the fibrosis inside the corpora. Consecutive movements of pronation and supination of the hand facilitate a tunnel creation (Figs. 4, 5). The teeth allow the cavernotome to “walk” forward through the fibrosis and seem to protect against a sudden forward uncontrolled movement that can cause an inadvertent urethral laceration¹.

Wilson et al. reported in 1995 their results with 32 salvage inflatable penile prosthesis using this technique. Using a transverse incision (Fig. 6), cavernotomes and downsized prosthesis (AMS 700 CXM), the one-year prosthesis survival increased to 87% and complications were significantly reduced with just 2 cases of inadequate proximal dilation and

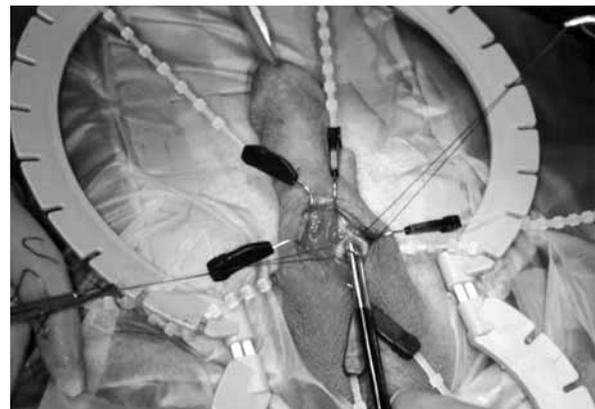


Fig. 4. Movements in order to drill the corpora. *Manovra di escavazione del corpo cavernoso.*

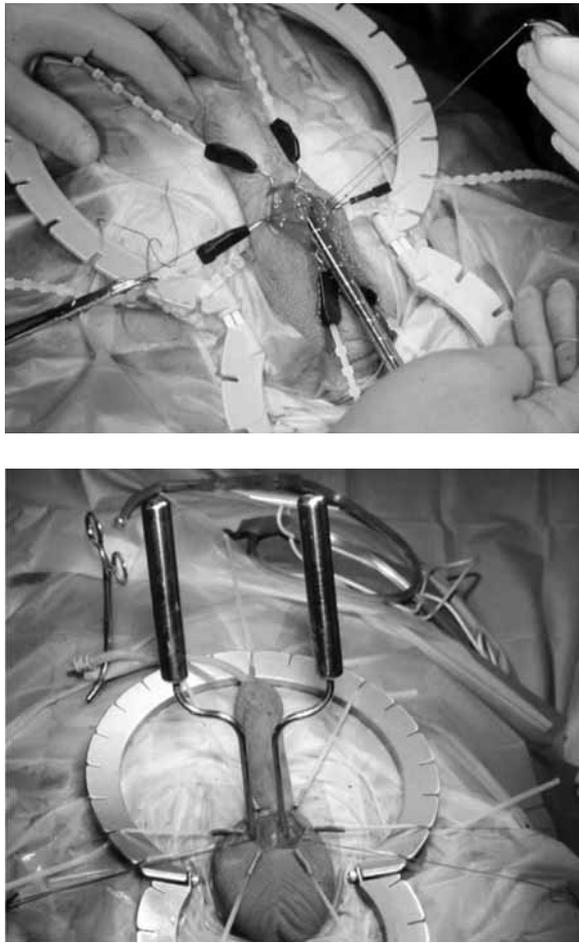


Fig. 5. Furrow insertion and dilators insertion. *Inserimento di "Furrow" e di dilatatori.*

two cases of prosthesis infection. Urethral perforation was not observed and they did not use any grafting¹⁹.

There is another type of cavernotome called "*Uramix or Mooreville*" cavernotome⁴¹ (Fig. 2). It comes in a set of five cavertomes made of stainless steel, sized from 6-13 mm and 23 cm in length.

Technique: the blade arises from a beveled surface that allows 1 mm shavings of tissue to be resected. Cutting can be done in a longitudinal, up and down movement, or in a "drilling" rotational movement. The design and oscillating advancement promote safe dilation without perforation⁴¹.

Both of the cavernotomes are very helpful and the final effect on the cavernous body will be similar. The thickness of the tunica is considerable and the configuration of either of the cavernotomes does not lend itself to cutting through it¹. Wilson recommends the Uramix cavertome for distal and Rosello

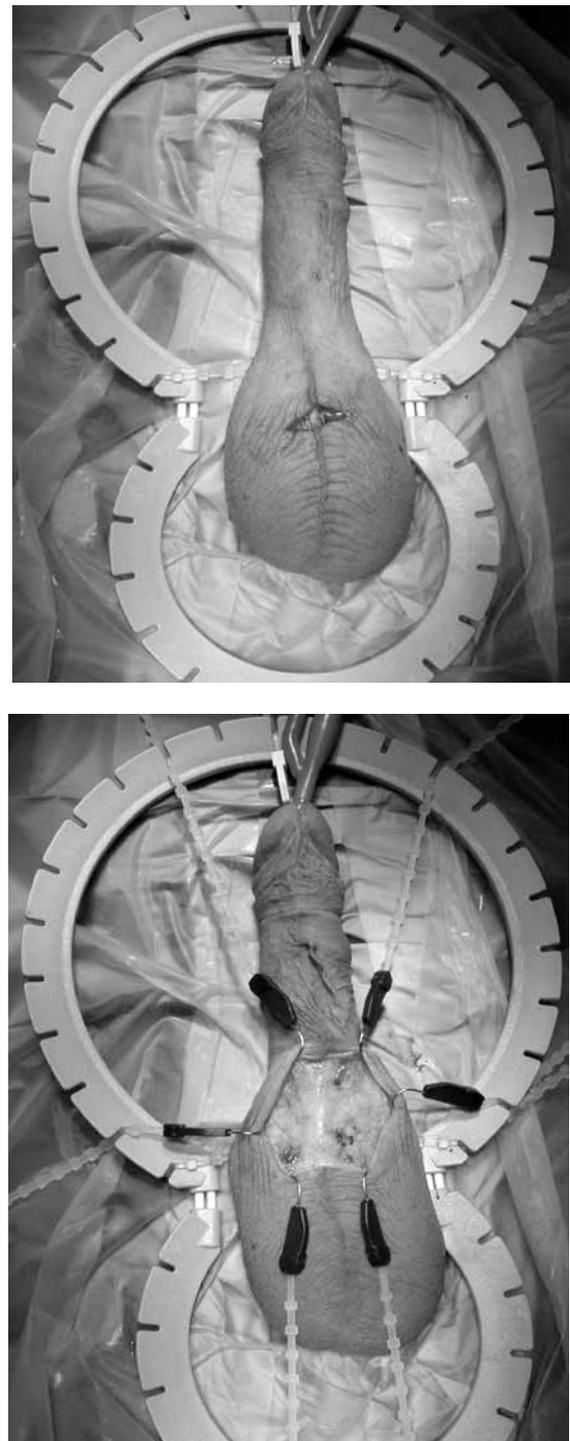


Fig. 6. Transverse incision. *Incisione trasversale.*

for proximal dilation. The Otis urethrotome can also be used for this purpose. Mulcahy reported the use of it in this fashion⁴². Initially a channel is developed inside the corpora with scissors. Once this is done, the urethrotome is used for sharply incising, keeping away from the urethra.

Use of downsized prostheses

Knoll described this concept in 1995. He proposed using a downsized inflatable prosthesis plus Gore-Tex graft when the dilation was not possible⁴³.

The use of a downsized prosthesis cylinder allowed secondary implantation since it does not require dilating a space as large as is necessary for insertion of a standard cylinder. There are two types of prosthesis devices available. The AMS CXM and the Mentor Titan NB ("Narrow Base") and both require dilation to 10 or 11 mm (11 mm is enough to pass a Furlow inserter) for proximal and distal insertion. The standard device cylinders require proximal dilation to at least 13 mm.

Wilson recommends liberal use of rear tip extenders to avoid running the input tubing along the cylinders¹. He suggested that the downsized cylinders have smaller inflatable chambers, which obviate the use of grafting material to close the corpora¹.

The cavernotomes can drill a channel through the fibrotic corpora without extending the corporotomy and avoiding the graft.

Knoll reported his experience in a total of 20 patients without a graft; they had one SST deformity and one infection requiring device removal as post-operative complications.

Erection rigidity with downsized implant is good in the majority of cases⁴³. The major complaint of these patients is the shortening in penile length after reimplantation. Typically the downsized cylinder is 4-6 cm shorter than the original implant⁴³.

Size matters: strategies to minimize length loss

Even when a surgeon considers the operation a technical success, the patient in these difficult cases is disappointed and desires the same penile length as with the original implant. Replacement of the elastic spongy erectile tissue with fibrosis manifests itself clinically by shortening of the penis⁴⁴. This contracted scar tissue leads to a shorter erection by up to 6 cm⁴⁵. Several strategies have been proposed in order to fix this problem.

UPSIZING AFTER REIMPLANTATION

Proposed in 2006 by Wilson et al., the idea is to use the downsized inflatable penile prosthesis cylinders as tissue expander in patients with corporal fibrosis. They reported a total of 37 patients with previous reimplantation into scarred bodies. In no case was it

possible to dilate to 12 mm in order to insert a standard prosthesis. Patients were advised to inflate their implants for up to 3 hours daily. After several months intracorporal stretching occurred. The objective was to replace the smaller-width cylinders with a standard cylinder. The original implants had length measurement 2-7 cm less than the corporal measurements at the time of original implantation. The final cylinder length represents a 12.4% decrease in the mean length (2.3 cm) from the original implant.

RELEASE OF THE SUSPENSORY LIGAMENT

This was first proposed by Knoll et al. in 1996 along a suprapubic Y-V flap advancement procedure and a lower abdominal tissue debulking to improve the functional length. They reported that the patients gain an additional 3.5 to 6.5 cm in functional length. All patients had a functional device after a mean follow-up of 12 months. No complications related with the procedure were recorded⁴⁶.

Recently Borges et al. reported their experience adding suspensory ligament release to the standard penile prosthesis implantation. They recommended that the ligament be incised when the device is inflated because an inflated device allows the penis to be easily pressed down. This maneuver is useful to identify the corpora structure and the neurovascular bundle, avoiding possible damage to them. In 303 procedures, the erect measurement increased an average of 1.73 cm (1.1-2.2 cm), from 10.7 cm to 12.4, after suspensory ligament incision.

SCROTOPLASTY

The cosmetic appearance can be improved by closing the transverse incision in a vertical fashion. Many of these patients have a webbed penoscrotal union caused by multiple surgeries. And removing this tissue may improve the final appearance¹⁴⁴.

Patient satisfaction after reimplantation

Patient satisfaction is a complex issue that is related to the expectations that are formulated in the preoperative period⁴⁷.

Several studies have shown that patients who undergo prosthesis implant into fibrotic corporal bodies, have significantly less device efficacy and satisfaction^{44 48}.

While the loss of penile length remains the most likely cause of diminished satisfaction with prostheses re-

implantation, it does not fully explain why the device efficacy measured by Erectile Function (EF) domain is significantly lower in this group of patients⁴⁸.

Mulcahy et al. suggested that there may be diminished penile sensitivity, as well as ejaculatory problems in patients with penile fibrosis⁴⁹. Altered sensitivity may directly impact on the EF domain and the indirect impact of ejaculatory disturbances is unknown⁴⁸.

Conclusions

The secondary implantation of a penile prosthesis in

a patient with severe corporal fibrosis remains a surgical challenge. We can improve outcomes combining the use of techniques for scar incision (Extensive Wide Excision, Multiple Incisions minimizing excision, Corporal Counter Incisions, Corporal Excavation Technique or Shaeer's Technique) and Cavernotomes and Downsized Prosthesis. We should always consider the size matter and give appropriate advices to our patients. Surgical strategies like Upsizing Prosthesis, suspensory ligament release or scrotoplasty must be kept in mind to utilize in this special scenario. Finally, regarding patients satisfaction further studies are needed to improve their overall outcomes.

References

- Wilson SK. *Reimplantation of inflatable penile prosthesis into scarred corporeal bodies*. Int J Impot Res 2003;15(Suppl 5):S125-8.
- Gasser TC, EH Larsen, Bruskewitz RG. *Penile prosthesis reimplantation*. J Urol 1987;137:46-7.
- Bertram RA, Webster GD, Carson CC 3rd. *Priapism: etiology, treatment, and results in series of 35 presentations*. Urology 1985;26:229-32.
- Devine CJ Jr, Horton CE. *Bent penis*. Semin Urol 1987;5:251-61.
- Macaluso JN Jr, Sullivan JW. *Priapism: review of 34 cases*. Urology 1985;26:233-6.
- Orvis BR, McAninch JW. *Penile rupture*. Urol Clin North Am 1989;16:369-75.
- Furlow WL, Swenson HE Jr, Lee RE. *Peyronie's disease: a study of its natural history and treatment with orthovoltage radiotherapy*. J Urol 1975;114:69-71.
- Larsen EH, Gasser TC, Bruskewitz RC. *Fibrosis of corpus cavernosum after intracavernous injection of phentolamine/papaverine*. J Urol 1987;137:292-3.
- Fishman IJ. *Corporeal reconstruction procedures for complicated penile implants*. Urol Clin North Am 1989;16:73-90.
- Rajpurkar AA, Li HH, Dhabuwala CCB. *Penile implant success in patients with corporal fibrosis using multiple incisions and minimal scar tissue excision*. Urology 1999;54:145-7.
- Knoll LLD. *Use of penile prosthetic implants in patients with penile fibrosis*. Urol Clin North Am 1995;22:857-63.
- Montague DK, Angermeier KW. *Corporeal excavation: new technique for penile prosthesis implantation in men with severe corporeal fibrosis*. Urology 2006;67:1072-5.
- Shaeer O, Shaeer A. *Corporoscopic excavation of the fibrosed corpora cavernosa for penile prosthesis implantation: optical corporotomy and trans-corporeal resection, Shaeer's technique*. J Sex Med 2007;4:218-25.
- Jarow JP. *Risk factors for penile prosthetic infection*. J Urol 1996;156:402-4.
- Knoll LD, Furlow WL. *Corporeal reconstruction and prosthetic implantation for impotence associated with non-dilatable corporeal cavernosal fibrosis*. Acta Urol Belg 1992;60:15-25.
- Boyd S, Martin F. *Simultaneous Ultrex penile prosthesis reimplantation and Gore-Tex grafting corporoplasty functional outcome of a surgical challenge*. J Urol 1995;153.
- Goldstein I, Nehra A, Wener M. *Technique and follow-up of sharp corporal tissue excision procedure for prosthesis implantation with bilateral severe diffuse corporal fibrosis*. J Urol 1995;153.
- Fishman IJ, Scott FB, Light JK. *Experience with inflatable penile prosthesis*. Urology 1984;23:86-92.
- Wilson SK, Terry T, Delk JR. *Improved implant survival in patients with severe corporal fibrosis: a new technique without necessity of grafting*. J Urol 1995;153:359A.
- George VVK, Shah GS, Mills R, Dhabuwala CB. *The management of extensive penile fibrosis: a new technique of 'minimal scar-tissue excision'*. Br J Urol 1996;77:282-4.
- Ghanem HH, Ghazy SS, El-Meliegy AA. *Corporeal counter incisions: a simplified approach to penile prosthesis implantation in fibrotic cases*. Int J Impotence Res 2000;12:153-6.
- Fishman IJ. *Corporeal reconstruction procedures for complicated penile implants*. Urol Clin North Am 1989;16:73-90.
- Carson CC, Noh CH. *Distal penile prosthesis extrusion: treatment with distal corporoplasty or Gortex windsock reinforcement*. Int J Impot Res 2002;14:81-4.
- Diokno AC. *Asymmetric inflation of the penile cylinders: etiology and management*. J Urol 1983;129:1127-30.
- Herschorn SS, Ordorica RRC. *Penile prosthesis insertion with corporeal reconstruction with synthetic vascular graft material*. J Urol 1995;154:80-4.
- Lopes EJ, Santos TC, Jacobino M. *Bovine pericardium in penile prosthesis reimplantation*. Int Braz J Urol 2007;33:74-6.
- Palese MA, Burnett AL. *Corporoplasty using pericardium allograft (tutoplast) with complex penile prosthesis surgery*. Urology 2001;58:1049-52.
- Knoll LD. *Use of porcine small intestinal submucosal graft in the surgical management of Peyronie's disease*. Urology 2001;57:753-7.

- ²⁹ Monga M, Cosgrove D, Zupkas P, Jain A, Kasyan A, Wilkes N, et al. *Small intestinal submucosa as a tunica albuginea graft material.* J Urol 2002;168:1215-21.
- ³⁰ Pathak AS, Chang JH, Parekh AR, Aboseif SR. *Use of rectus fascia graft for corporeal reconstruction during placement of penile implant.* Urology 2005;65:1198-201.
- ³¹ Kim ED, McVary KT. *Long-term followup of treatment of Peyronie's disease with plaque incision, carbon dioxide laser plaque ablation and placement of a deep dorsal vein patch graft.* J Urol 1995;153:1843-6.
- ³² Melman A, Holland TF. *Evaluation of the dermal graft inlay technique for the surgical treatment of Peyronie's disease.* J Urol 1978;120:421-2.
- ³³ Bitsch M, Kromann-Andersen B, Schou J, Sjøntoft E. *The elasticity and the tensile strength of tunica albuginea of the corpora cavernosa.* J Urol 1990;143:642-5.
- ³⁴ Gelbard MK, Hayden B. *Expanding contractures of the tunica albuginea due to Peyronie's disease with temporalis fascia free grafts.* J Urol 1991;145:772-6.
- ³⁵ Knoll LLD, Furlow WL, Benson RC Jr, Bilhartz DL. *Management of nondilatable cavernous fibrosis with the use of a downsized inflatable penile prosthesis.* J Urol 1995;153:366-7.
- ³⁶ Jordan GH, Alter GJ, Gilbert DA, Horton CE, Devine CJ Jr. *Penile prosthesis implantation in total phalloplasty.* J Urol 1994;152:410.
- ³⁷ Mulcahy JJ. *A technique of maintaining penile prosthesis position to prevent proximal migration.* J Urol 1987;137:294-6.
- ³⁸ Levine LA, Zachary LS, Gottlieb LJ. *Prosthesis placement after total phallic reconstruction.* J Urol 1993;149:593-8.
- ³⁹ Seftel AD, Oates RD, Goldstein I. *Use of a polytetrafluoroethylene tube graft as a circumferential neotunica during placement of a penile prosthesis.* J Urol 1992;148:1531-3.
- ⁴⁰ Rosello Barbara M, Carrion HM. *Cavernotomy.* Arch Esp Urol 1991;44:185-6.
- ⁴¹ Mooreville M, Adrian S, Delk JR 2nd, Wilson SK. *Implantation of inflatable penile prosthesis in patients with severe corporeal fibrosis: introduction of a new penile cavernotome.* J Urol 1999;162:2054-7.
- ⁴² Mulcahy JJ. *Editorial Comment.* J Urol 1999;162:2057.
- ⁴³ Wilson SK, Delk JR 2nd. *Inflatable penile implant infection: predisposing factors and treatment suggestions.* J Urol 1995;153:659-61.
- ⁴⁴ Wilson SK. *Upsizing of inflatable penile implant cylinders in patients with corporal fibrosis.* J Sex Med 2006;3:736-42.
- ⁴⁵ Mulcahy JJ. *Long-term experience with salvage of infected penile implants.* J Urol 2000;163:481-2.
- ⁴⁶ Knoll LD, Fisher J, Benson R Jr, Bilhartz D, Minich P, Furlow W. *Treatment of penile fibrosis with prosthetic implantation and flap advancement with tissue debulking.* J Urol 1996;156:394-7.
- ⁴⁷ Mulhall JP, Ahmed A, Branch J, Parker M. *Serial assessment of efficacy and satisfaction profiles following penile prosthesis surgery.* J Urol 2003;169:1429-33.
- ⁴⁸ Kava BR, Yang Y, Soloway CT. *Efficacy and patient satisfaction associated with penile prosthesis revision surgery.* J Sex Med 2006.
- ⁴⁹ Mulcahy JJ. *Surgical management of penile prosthesis complications.* Int J Impot Res 2000;12(Suppl 4):S108-11.

1: One of the following is not a potential cause of penile fibrosis:

- a. Priapism
- b. Hypertension
- c. Penile trauma
- d. Diabetes Mellitus

2: What is the best advantage of autologous materials using as a graft?

- a. High tensile strength
- b. Less expandability
- c. Be non-immunogenic
- d. Limit potential full expansion of cylinders

3: One of them is not a name of a cavertome

- a. Mooreville
- b. Carrion-Rosello
- c. Uramix
- d. Otis

4. What is the advantage of Mentor Titan NB™?

- a. Is covered by antibiotics
- b. Require more dilation than the standard ones
- c. The prosthesis base is more narrow (10-11 mm)
- d. Is recommend for virgin implant

5: What is the most frequent patient complaint after post-fibrosis penile implant?

- a. Infection
- b. Scrotal Pain
- c. Loss of penile length
- d. Less sensation

La diagnostica nelle stenosi uretrali

Clinical investigations in urethral strictures

E. PALMINTERI, E. BERDONDI, D. PONE*, M. POLUZZI**, A. MOLON**, C. MELLONI***

Centro di Chirurgia Uretrale e Genitale, Arezzo; * U.O., Ospedale Monaldi, Napoli; ** Dipartimento di Urologia, Ospedale Sacro Cuore, Negrar; *** Clinica Urologica, Università di Palermo

Parole chiave: Uretra, Stenosi uretrale, Diagnosi, Uretrografia, Ecografia uretrale

Key words: Urethra, Urethral strictures, Diagnosis, Urethrography, Urethral ultrasonography

Riassunto

Lo studio approfondito delle stenosi uretrali, tramite accertamenti clinico-radiologici mirati, consente la stadiazione della patologia e rappresenta un momento fondamentale nella decisione della strategia terapeutica più adeguata. L'uretrografia costituisce l'esame fondamentale e deve essere effettuato da mani esperte. L'uretroscopia e l'ultrasonografia sono accertamenti complementari che possono fornire notizie aggiuntive utili. La risonanza magnetica nucleare è un esame costoso che risulta utile solo in casi particolari.

Summary

Examination of urethral strictures by targeted clinical investigations allows staging of the pathology and represents the fundamental step to decide on an adequate therapeutic strategy. Urethrography is the basic investigation and must be performed by expert hands. urethroscopy and ultrasonography are complementary examinations which may provide additional useful information. nuclear magnetic resonance imaging is an expensive investigation which appears useful only in rare cases.

Commento

Questa pubblicazione rappresenta la sintesi del lavoro della "Commissione S.I.A. sull'Uretra" che, su esplicita direttiva del prof. Vincenzo Gentile, ha svolto un ruolo divulgativo base di una disciplina ultraspecialistica come la Chirurgia uretrale. Ai lavori hanno partecipato attivamente Magnus Von Helland ed Edoardo Pescatori.

- urinocoltura;
- uroflussimetria;
- uretrografia;
- ultrasonografia;
- uretroscopia.

È importante sottolineare che la stadiazione della stenosi e la conseguente decisione terapeutica scaturiscono da una lettura unitaria di questi esami e non dalla loro singola valutazione.

Introduzione

La diagnostica svolge un ruolo fondamentale nella stadiazione della patologia uretrale stenotica e nella pianificazione della strategia terapeutica più adeguata¹. Il suo scopo è fornire informazioni sulla stenosi (*sede, lunghezza, condizioni tissutali uretrali*) e sui fattori associati (*lichen sclerosus*, pregressa chirurgia prostatica, patologie associate vescicali).

Gli accertamenti clinico-radiologici impiegati nello studio delle stenosi sono rappresentati da:

Urinocoltura

Il paziente con stenosi uretrale spesso riferisce una storia di infezioni urinarie recidivanti conseguenti al ristagno post-minzionale e confermate da varie urinocolture.

Uroflussimetria

È il primo esame clinico che fa sospettare la presenza di un'ostruzione uretrale. È opportuno valutare più esami

(almeno 3) uroflussimetrici effettuati in giorni diversi. Bisogna tenere presente che il flusso può essere influenzato dall'età e da patologie associate. Non esiste un valore limite codificato di flusso massimo sotto il quale è giustificato sospettare una stenosi uretrale; comunque, come dato di riferimento fallimentare dopo un'uretroplastica e sospetto per una recidiva di stenosi, la letteratura riporta il valore di flusso massimo inferiore a 14 ml/sec.²

Uretrografia

L'*uretrocistografia retrograda e minzionale* è l'esame fondamentale per lo studio delle stenosi ed è costituito dalla fase retrograda e dalla fase minzionale. La *fase retrograda* studia l'uretra anteriore (differenziando stenosi del tratto penieno o del tratto bulbare) (Fig. 1): viene eseguita con la tecnica standard che prevede l'impiego di un catetere Foley 12 Fr. introdotto per 2-3 cm nell'uretra peniena; il palloncino verrà gonfiato delicatamente in fossa navicolare con 2 cc di soluzione fisiologica; attraverso un siringone da 60 cc collegato al catetere il paziente auto-inietta il mdc, mentre il medico controlla in scopia che non si verifichi uno stravasamento nella spongiosa (Fig. 2). L'uretrografia è uno *studio dinamico* che deve essere seguito attentamente dall'urologo durante la sua esecuzione e nelle varie fasi (Fig. 3).

Nei casi in cui risulta impossibile o difficile posizionare il catetere nell'uretra peno-glandare (a causa di stenosi del meato e/o dell'uretra peniena, meato ipospadico, ecc.) si ricorre ad un particolare kit per uretrografia che, tramite piccoli imbusti di diverse dimensioni, consente l'introduzione del mdc dal meato e lo studio di tutta l'uretra anteriore anche nel tratto più distale peno-glandare (Fig. 4).

Nei casi di *Lichen Sclerosus* dei genitali (LS) (Fig. 5 A-C) lo studio radiologico con il suddetto kit riesce a dimostrare un insospettato ma frequente coinvolgimento uretrale stenotico che tende a progredire nel tempo: lo studio radiologico spiega l'evoluzione fisiopatologica tipica della stenosi da LS che inizia con una stenosi meato-navicolare e progressivamente coinvolge l'uretra peno-bulbare (Fig. 5 D, E). Nelle stenosi da LS durante l'uretrografia si disegnano in maniera caratteristica le ghiandole del Littre (Fig. 5 E).

Nei casi di pregressa riparazione di ipospadia, l'uretrografia consente spesso la dimostrazione di una stenosi causata dai recidivanti disturbi ostruttivi (Fig. 6). La *fase minzionale* dell'uretrocistografia, oltre a fornire utili informazioni su vescica e uretra posteriore,

determina la severità dell'ostruzione (basandosi sul grado di dilatazione pre-stenotica) (Figg. 7-10) ed aiuta a decidere la strategia terapeutica adeguata.

L'*uretrocistografia combinata e contemporanea retrograda-minzionale* rappresenta il difficile studio radiologico delle stenosi dell'uretra posteriore dopo trauma pelvico (Fig. 11).

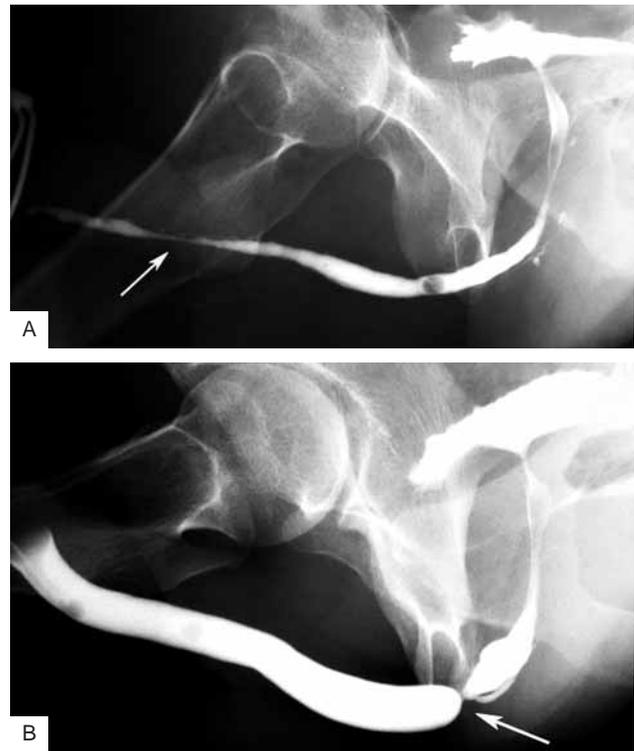


Fig. 1. Uretrografia retrograda: stenosi peniena (A), stenosi bulbare (B). *Retrograde urethrogram: penile striature (A), bulbar striature (B).*



Fig. 2. Stravasamento di mdc durante uretrografia. *Venous intavasation during urethrography.*

Ultrasonografia uretrale

Per evitare di sottoporre il paziente due volte al disagio di una manipolazione invasiva dell'uretra, l'eco-

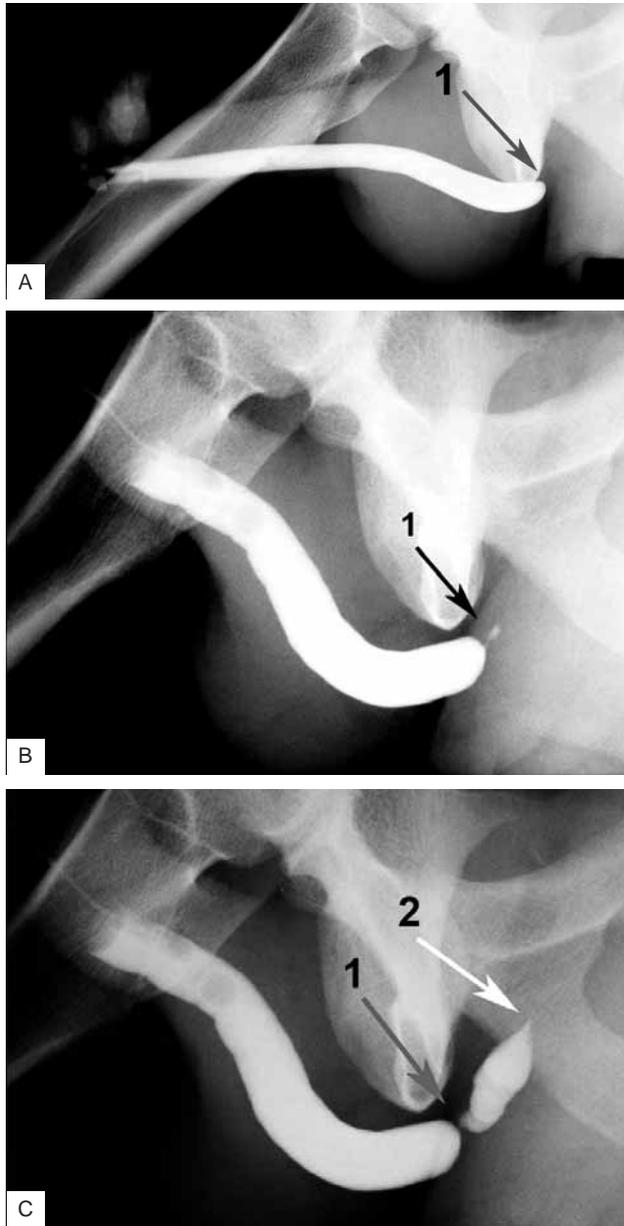


Fig. 3. Tramite il progressivo riempimento del canale uretrale, lo studio dinamico uretrografico svela la reale sede e lunghezza della stenosi: nella sequenza si osserva il riempimento che si blocca inizialmente a livello della stenosi (A), ma le fasi successive (B-C) evidenziano progressivamente la stenosi bulbare (freccia 1) e la sua distanza dallo sfintere distale (freccia 2). *The urethrographic dynamic exam studies the real site and length of the stricture: at first the filling halts at the distal beginning of the stricture (A), but the subsequent phases (B-C) show the entire bulbar stricture (arrow 1) and its distance from the sphincter (arrow 2).*

grafia uretrale viene effettuata contemporaneamente all'uretrografia retrograda: mentre il paziente riempie con mdc l'uretra anteriore (tramite un siringone collegato al catetere) viene dapprima fissata l'immagine uretrografica e subito dopo la stenosi viene studiata

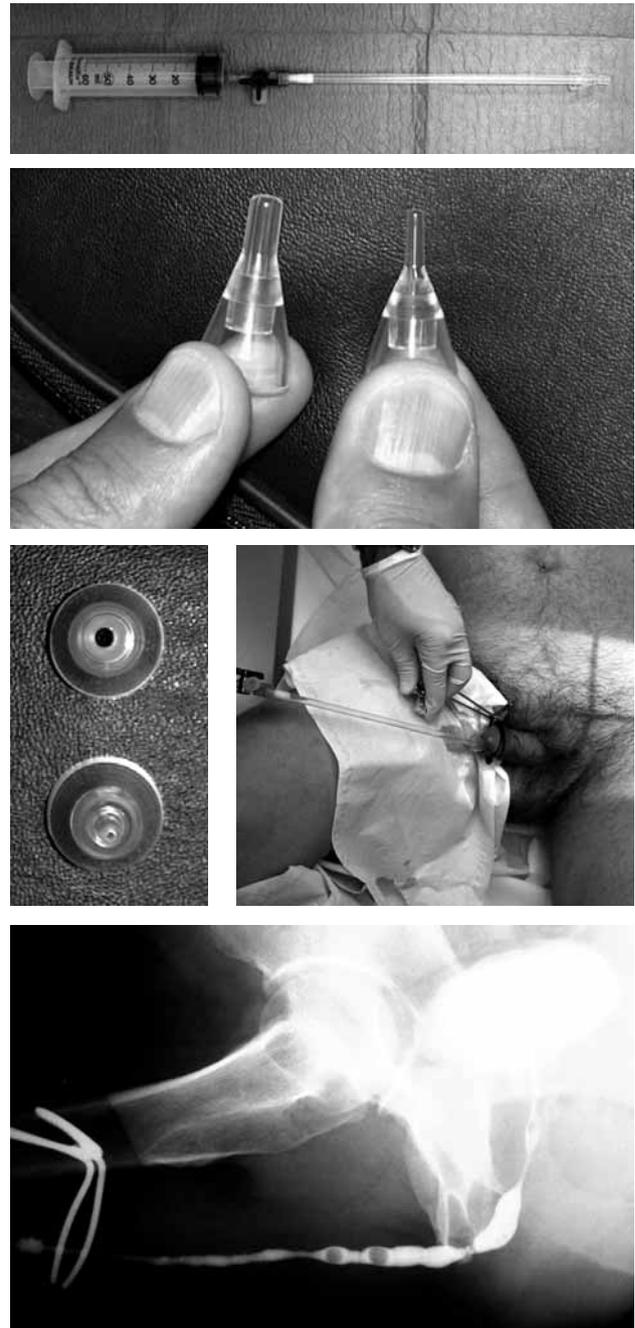


Fig. 4. Kit per uretrografia impiegato per lo studio dell'uretra anteriore (soprattutto nel tratto peno-glandolare): vengono impiegati imbutini di diverse dimensioni a seconda della configurazione del meato. *Urethrographic Kit for the exam of the anterior urethra (above all the glanular and penile tract): we use different funnels depending on the shape of the meatus.*

ecograficamente con una sonda da 7.5 mHz (Fig. 12). L'uretrografia misura la lunghezza del tratto ristretto ma non dà informazioni sulla spongiosa; l'ecografia invece fornisce informazioni aggiuntive sul reale coinvolgimento spongiofibrotico della parete dell'uretra rivelando spesso una malattia uretrale più estesa di quanto non appaia all'uretrografia (Figg. 13-17). Inoltre, a causa della proiezione obliquata del tubo catodico, l'uretrografia rende la stenosi più corta e, quindi, meno reale rispetto all'ecografia. Comunque l'ecografia resta uno studio complementare e non sostitutivo dell'uretrografia: nessuno studio ecografico può sostituirsi alla valutazione dinamica ed ampia di tutto il basso apparato urinario nel

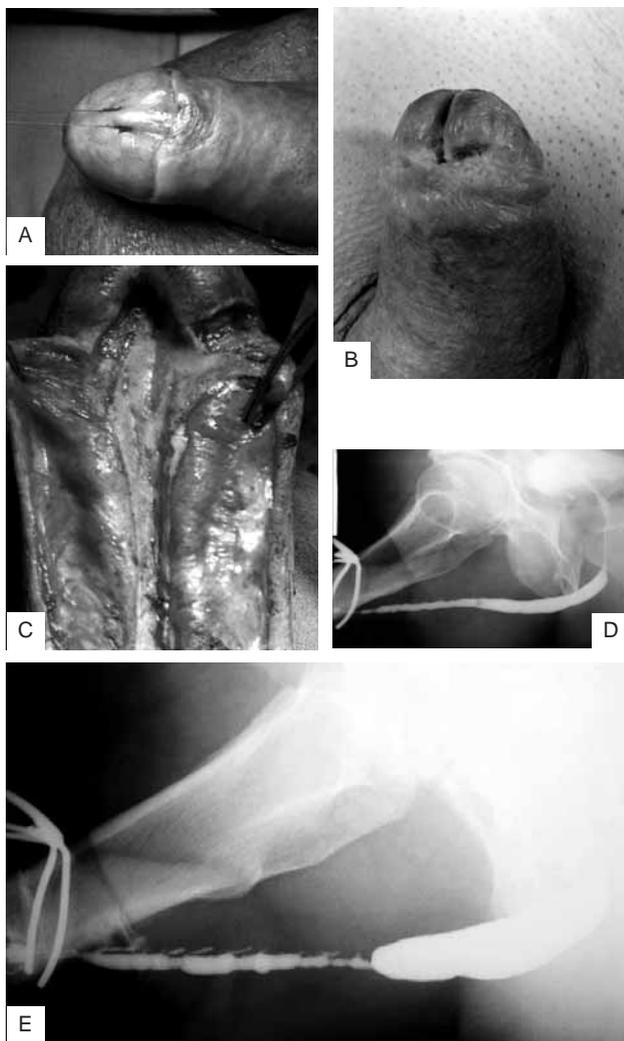


Fig. 5. Nel LS dei genitali (A-B-C) l'uretrografia svela l'insospettato coinvolgimento uretrale stenosante e progressivo nel tempo (D-E). *In genital LS (A-B-C) the urethrography shows the unsuspected and progressive stenotic urethral involvement (D-E).*

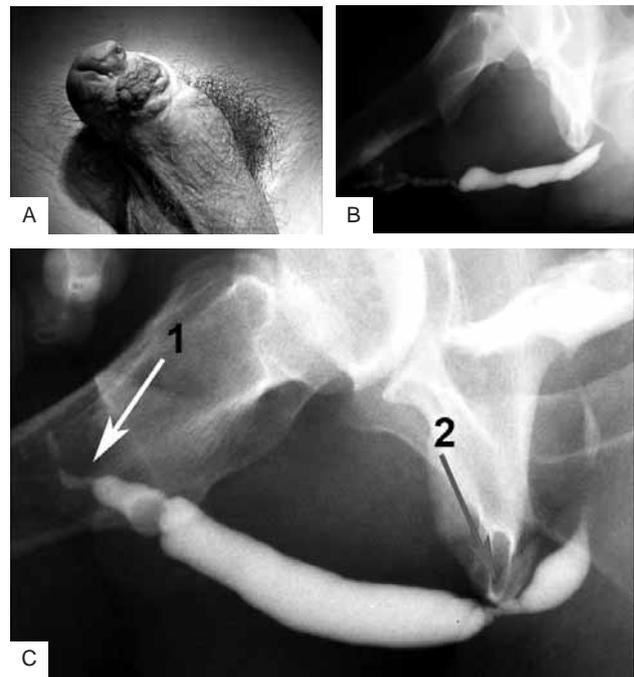


Fig. 6. In una pregressa riparazione di ipospadia (A), l'uretrografia svela la stenosi dell'uretra ricostruita (B). In alcuni casi l'uretrografia svela la stenosi dell'uretra peniena ricostruita (freccia 1) associata ad una stenosi da catetere dell'uretra bulbare (freccia 2) (C). *After an hypospadias repair (A), the urethrography shows the stenosis of the reconstructed urethra (B). In some cases the urethrography shows the stenosis of the reconstructed penile urethra (arrow 1) combined with a stenosis of the bulbar urethra (arrow 2) (C).*



Fig. 7. La notevole dilatazione uretrale pre-stenotica sottolinea l'importanza dell'impegno ostruttivo causato dalla stenosi e la necessità dell'intervento terapeutico. *The pre-stenotic urethral distension highlights the importance of the obstruction due to the striature and the need of a surgical solution.*

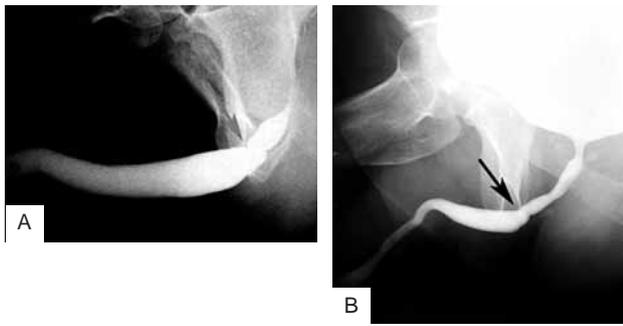


Fig. 8. Sub-stenosi bulbare: la fase retrograda evidenzia un anello sub-stenotico bulbare (A), ma la fase minzionale (B) non evidenzia alcun impegno ostruttivo tale da giustificare un atto terapeutico. *Bulbar sub-stenosis: the retrograde phase shows a bulbar sub-stenotic ring (A), but the voiding phase (B) doesn't show any obstruction justifying a surgical repair.*



Fig. 9. Stenosi uretra bulbare: la fase retrograda evidenzia una stenosi di circa 3 cm (A); la fase minzionale evidenzia un restringimento *relativo* del tratto bulbare senza impegno ostruttivo (B) che indirizza verso un atteggiamento di attesa e osservazione clinica. *Bulbar urethral striature: the retrograde phase shows a stricture 3 cm length (A); the voiding phase shows a minimum bulbar stricture but without important obstruction (B) needing for surgical therapy.*

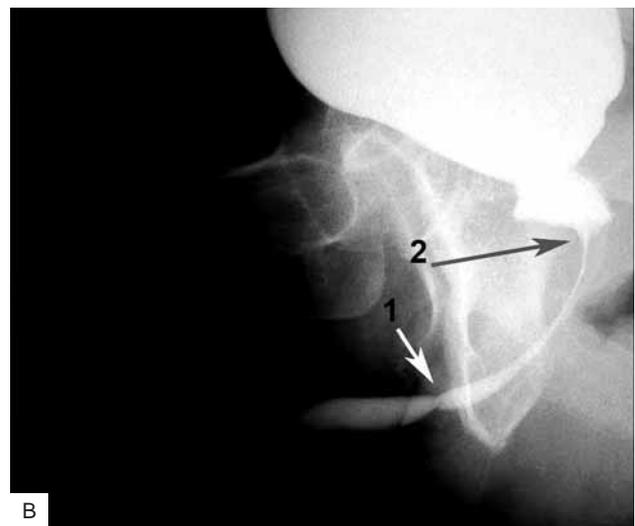


Fig. 10. Paziente con sintomi ostruttivi dopo TURP: la fase retrograda evidenzia un anello stenotico bulbare (freccia 1) (A); viceversa la fase minzionale, evidenziando un impegno ostruttivo a livello prostatico da probabile sclerosi della loggia residua (freccia 2) (B), indirizza verso un'intervento di revisione endoscopica della loggia anziché verso una uretroplastica bulbare. *Patient with obstructive symptoms after TURP: the retrograde phase shows a stenotic bulbar ring (arrow 1) (A); conversely the voiding phase shows the prostatic stricture after TURP (arrow 2) (B) explaining the need of a re-TURP instead of a bulbar urethroplasty.*

suo insieme fornita dalla uretrografia minzionale. Nella decisione della strategia ricostruttiva il chirurgo non potrà mai fare a meno di una buona uretrografia mentre potrebbe fare a meno dell'ecografia. Bisogna inoltre sottolineare che l'ecografia risulta poco agevole ed utile nell'uretra peniena; viceversa l'indagine risulta interessante nell'uretra bulbare fino al livello della curva prossimale (al confine con l'uretra membranosa) dove il segnale ecografico perde definizione³⁻¹⁰.

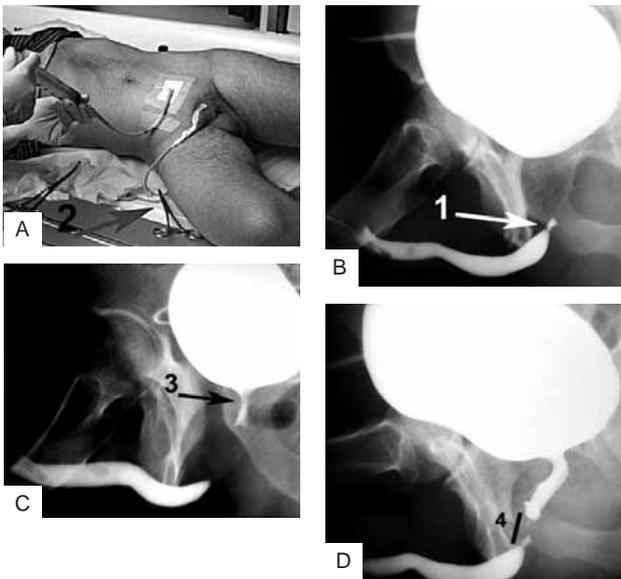


Fig. 11. Uretrocistografia combinata e contemporanea retrograda-minzionale. L'uretra anteriore viene riempita con mdc fino all'estremità distale della stenosi (freccia 1) e si clampa il catetere uretrale (freccia 2) (A-B). Successivamente si riempie progressivamente la vescica per via transcistostomica e si aspetta l'apertura del collo vescicale (freccia 3) (A-C): il mdc riempirà l'uretra posteriore fino all'estremità prossimale della stenosi, evidenziando la reale sede e lunghezza del tratto stenotico (linea 4) (D). *Combined and contemporary retrograde-voiding cystourethrography. The anterior urethra is filled up with contrast medium until the distal site of the stenosis (arrow 1) and we block the urethral catheter (arrow 2) (A-B). Subsequently the bladder is filled via transcistostomy and we wait the opening of the bladder neck (arrow 3) (A-C): the contrast fills the posterior urethra until the proximal site of the stricture, showing the real site and length of the stenosis (line 4) (D).*



Fig. 12. L'ecografia uretrale viene eseguita contemporaneamente all'uretrografia retrograda mentre il paziente riempie con mdc l'uretra anteriore tramite un siringone collegato al catetere. *The urethral ultrasonography is performed contemporary with the retrograde urethrography.*

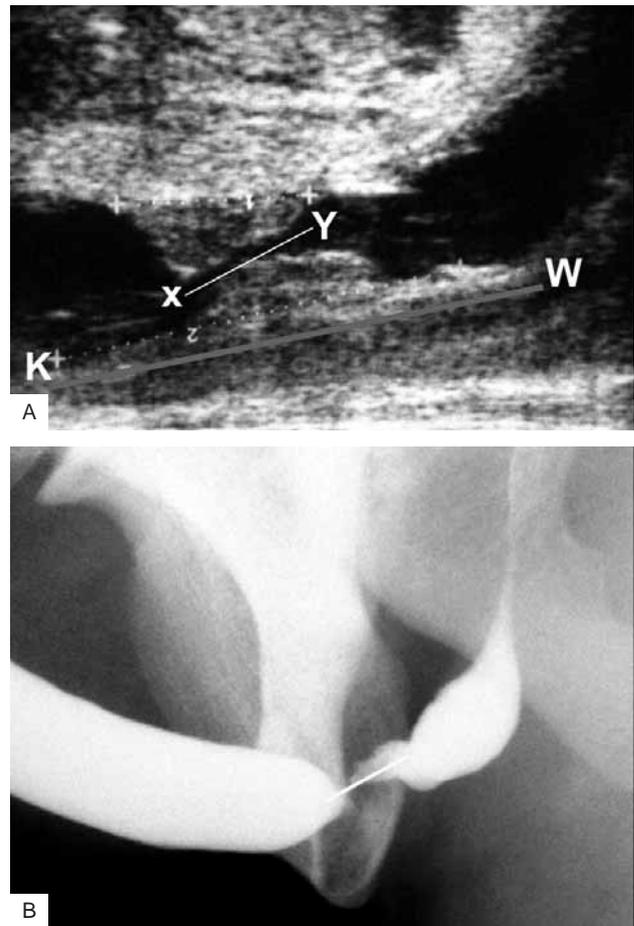


Fig. 13. Uretrografia ed Ecografia in stenosi bulbare: lunghezza del tratto stenotico (linea X-Y), lunghezza di tutta la parete spongiofibrotica (linea K-W) (A). L'ecografia evidenzia un coinvolgimento spongiofibrotico della parete uretrale più lungo (A) della stenosi risultante dall'Uretrografia (B). *Urethrography and ultrasonography in bulbular stricture: length of the strictured tract (line X-Y), length of the entire spongiofibrotic wall (line K-W) (A). The ultrasonography shows a spongiofibrotic urethral wall longer (A) than the urethrographic stenosis (B).*

Uretroscopia

L'endoscopia tramite strumenti sottili (7-11 Fr.) consente di completare la stadiazione della malattia uretrale tramite l'acquisizione di ulteriori informazioni: valutazione delle pareti uretrali (anche nel tratto non interessato dalla stenosi), presenza di peli o calcoli uretrali, distanza della stenosi dallo sfintere distale, funzionalità degli sfinteri, ecc. (Fig. 18).

È consigliabile effettuare in narcosi la valutazione endoscopica: le contrazioni ed i movimenti inconsulti di un paziente sveglio, sofferente e reattivo alle manovre endoscopiche potrebbero infatti essere cau-

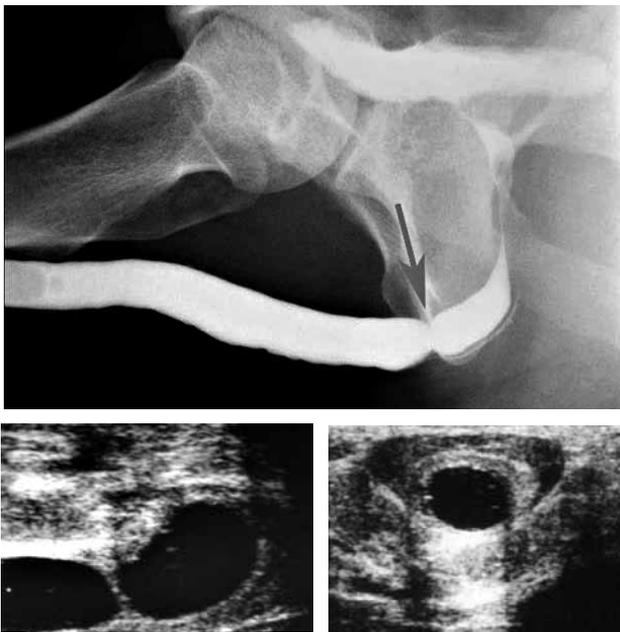


Fig. 14. L'evidenziazione ecografica della *spongiofibrosi limitata* in una stenosi bulbare anulare indirizzerà verso la scelta dell'Uretrotomia endoscopica. *The ultrasonography shows a limited spongiofibrosis in a bulbular stenotic ring which guides towards the choice of a internal urethrotomy.*

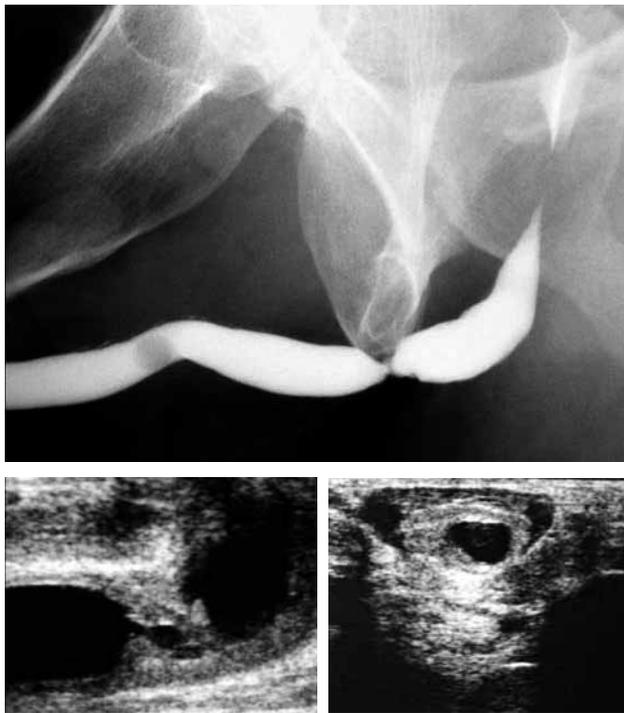


Fig. 15. L'evidenziazione ecografica di una *spongiofibrosi estesa e ben strutturata* in una stenosi bulbare indirizzerà verso la scelta dell'Uretroplastica. *The ultrasonography shows a large spongiofibrosis in a bulbular stenosis which guides towards the choice of the urethroplasty.*

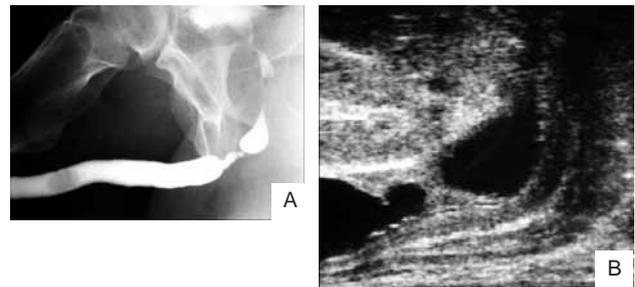


Fig. 16. I contorni uretrografici (A) ed ecografici (B) regolari e netti depongono a favore di una parete uretrale stenotica interessata da un processo fibro-sclerotico ben organizzato: *spongiofibrosi*. *The regular and clean urethrographic (A) and ultrasonographic (B) outlines show a well organized spongiofibrotic tissue: spongiofibrosis.*

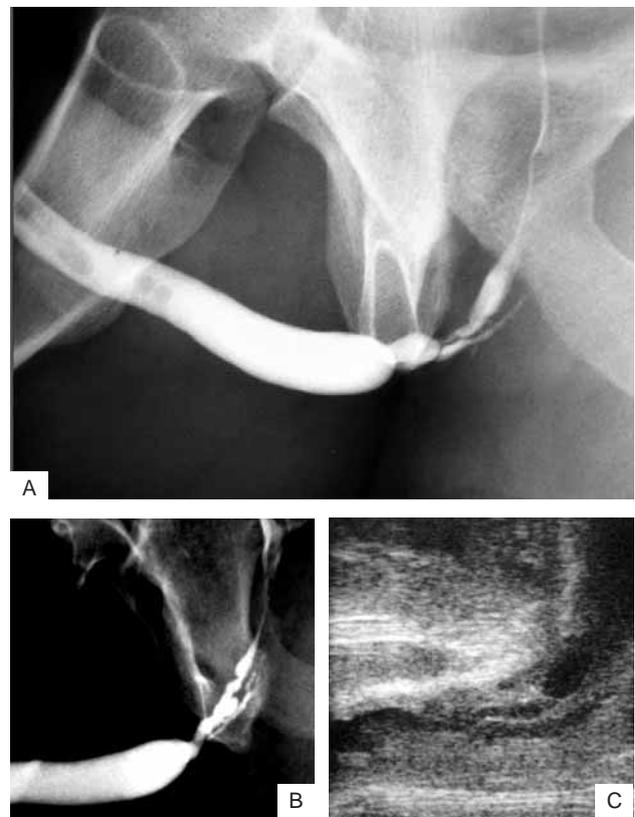


Fig. 17. Viceversa i contorni uretrografici (A-B) ed ecografici (C) sfumati e irregolari depongono a favore di una parete uretrale stenotica caratterizzata da una maggiore componente infiammatoria: *spongiosite infiammatoria*. *Conversely the irregular and blurred urethrographic (A-B) and ultrasonographic (C) outlines show an important inflammation of the urethral wall: inflamed spongiosum.*

sa di danni uretrali iatrogeni ed impedire l'acquisizione di notizie utili sul lume uretrale.

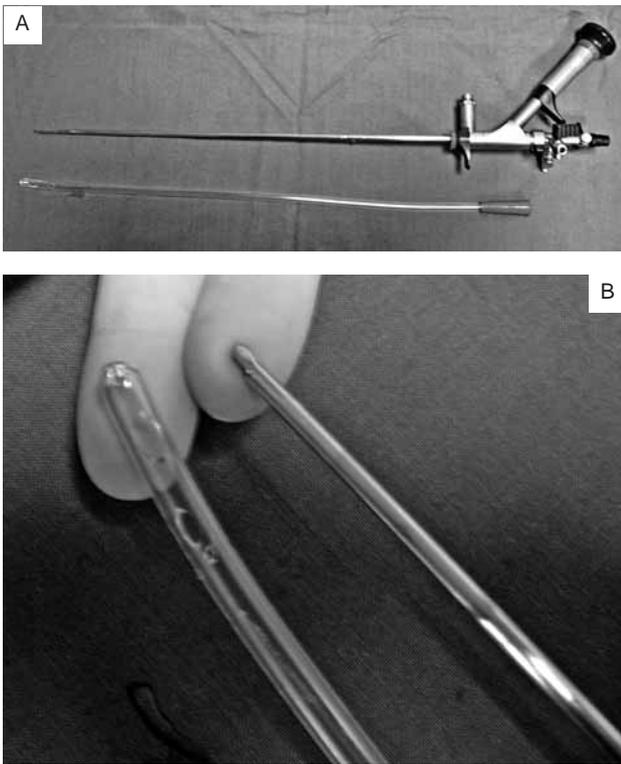


Fig. 18. Uretroscopio 11 Fr con punta smussa per la valutazione endoscopica dell'uretra (A-B). *Urethroscopy 11 Fr with bevel edge for the endoscopic urethral evaluation (A-B).*

Fig. 19. RMN in stenosi bulbare. *MRI in bulbar stenosis.*



Risonanza Magnetica Nucleare (RMN)

Negli ultimi anni alcuni Autori hanno proposto l'impiego della RMN nello studio delle stenosi uretrali pubblicizzandone le dettagliate notizie sulle pareti uretrali che possono essere ricavate ^{11 12}. Nonostante le immagini suggestive (Fig. 19), in realtà i costi elevati non giustificano un impiego routinario della RMN nello studio delle stenosi poiché i dati ottenuti raramente modificano la scelta terapeutica derivata dalle informazioni dell'uretrografia di base. Comunque, in casi particolari e complessi l'impiego

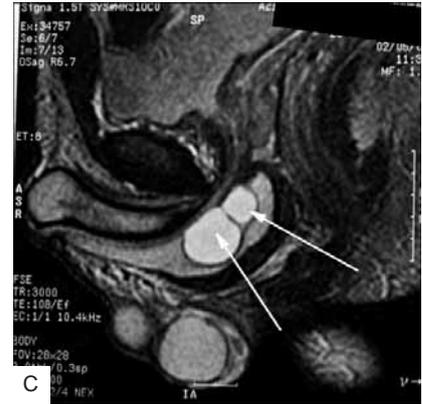


Fig. 20. Paziente con trauma perineale: l'Uretrografia (A) non evidenzia nulla di patologico. L'Ecografia (B) invece evidenzia un ematoma intraspongioso bilobato che spiega il persistente dolore perineale e l'emospermia saltuaria. La RMN (C) chiarisce i confini dell'ematoma. *Patient with perineal trauma: the Uretrography (A) doesn't show any pathological sign. Instead the ultrasonography (B) shows an intraspongiosum bilobate hematoma. The MRI (C) shows the borders of the hematoma.*

della RMN può risolvere determinati dilemmi diagnostici (Figg. 20, 21).

Conclusioni

La diagnostica della patologia uretrale stenotante rappresenta un momento propedeutico fondamentale nella pianificazione della strategia terapeutica. Erroneamente essa viene spesso sottovalutata e demandata al radiologo; viceversa l'indagine uretrale dovrebbe rappresentare il primo *step* della curva di apprendimento del chirurgo ricostruttivo in formazione.

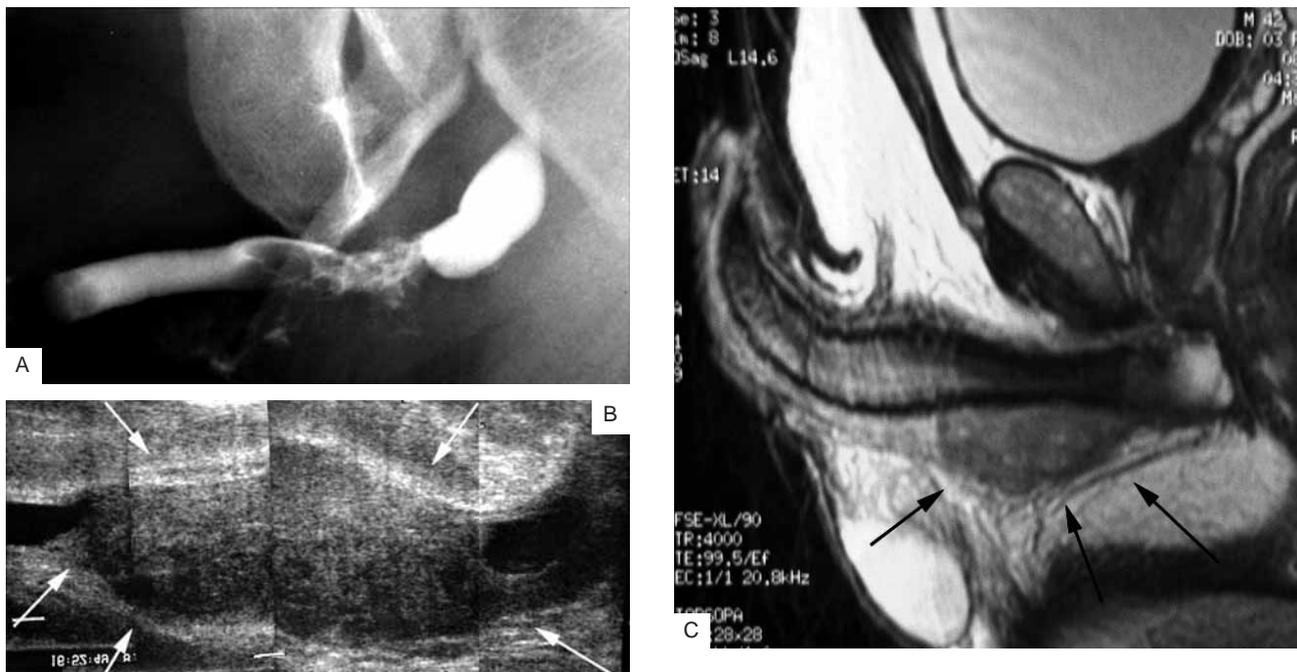


Fig. 21. L'immagine Uretrografica (A) di una stenosi a margini frastagliati è fortemente sospetta per tumore uretrale. L'Ecografia (B) e la RMN (C) confermeranno la presenza di una neoformazione. *The urethrographic image (A) of a stenosis with indented margins is suspect for urethral tumour. The ultrasonography (B) and the MRI (C) confirm the malignancy.*

Bibliografia

- McAninch JW. *Urologia traumatica e ricostruttiva*. Napoli: EdiSES 1997;46:555-69.
- Barbagli G, Palminteri E, Bartoletti R, Selli C, Rizzo M. *Long-term results of anterior and posterior urethroplasty with actuarial evaluation of the success rates*. J Urol 1997;158:1380-2.
- Nash PA, McAninch JW, Bruce JE, Hanks DK. *Sono-urethrography in the evaluation of anterior urethral strictures*. J Urol 1995;154:72-6.
- Gupta S, Majumdar B, Tiwari A, Gupta RK, Kumar A, Gujral RB. *Sonourethrography in the evaluation of anterior urethral strictures: correlation with radiographic urethrography*. J Clin Ultrasound 1993;21:231-9.
- Mitterberger M, Christian G, Pinggera GM, Bartsch G, Straszer H, Pallwein L, et al. *Gray scale and color Doppler sonography with extended field of view technique for the diagnostic evaluation of anterior urethral strictures*. J Urol 2007;177:992-6.
- Gupta N, Dubey D, Mandhani A, Srivastava A, Kapoor R, Kumar A. *Urethral stricture assessment: a prospective evaluating urethral ultrasonography and conventional radiological studies*. BJU Int 2006;8:149-53.
- Akano AO. *Evaluation of male anterior urethral strictures by ultrasonography compared with retrograde urethrography*. West Afr J Med 2007;26:102-5.
- Peskar BD, Perovic VA. *Comparison of radiographic and sonographic urethrography for assessing urethral strictures*. Eur Radiol 2004;14:137-44.
- Morey AF, McAninch JW. *Role of preoperative sonourethrography in bulbar urethral reconstruction*. J Urol 1997;158:1376-9.
- Morey AF, McAninch JW. *Sonographic staging of anterior urethral strictures*. J Urol 2000;163:1070-5.
- Osman Y, El-Ghar M, Mansour O, Refaie H, El-Diasty T. *Magnetic resonance urethrography in comparison to retrograde urethrography in diagnosis of male urethral strictures: is it clinically relevant?* Eur Urol 2006;50:587-94.
- Sung DJ, Kim YH, Cho SB, Oh YW, Lee NJ, Kim JH, et al. *Obliterative urethral stricture: MR urethrography versus conventional retrograde urethrography with voiding cystourethrography*. Radiology 2006;240:842-8.

1: L'esame fondamentale per lo studio delle stenosi uretrale è:

- a. Ultrasonografia uretrale
- b. Uretrografia
- c. Uretrocistografia
- d. Uretroscopia
- e. RMN

2: L'uretrocistografia deve essere:

- a. Uretrocistografia retrograda
- b. Uretrocistografia retrograda e minzionale
- c. Cistouretrografia minzionale

3: L'ultrasonografia può dare delle informazioni utili sulle stenosi uretrali:

- a. Nel tratto uretrale bulbare
- b. Nel tratto uretrale penieno
- c. Nel tratto uretrale posteriore

4: Quale valore di flusso massimo è riportato dalla letteratura come dato di riferimento fallimentare dopo un'uretroplastica e sospetto per una recidiva di stenosi?

- a. Flusso max < 20 ml/sec
- b. Flusso max < 14 ml/sec
- c. Flusso max < 10 ml/sec
- d. Flusso max < 8 ml/sec
- e. Flusso max < 5 ml/sec

5: Le stenosi dell'uretra posteriore dopo trauma pelvico vengono studiate tramite:

- a. Ecografia uretrale
- b. Uretroscopia
- c. RMN
- d. Cistouretrografia combinata e contemporanea, retrograda e minzionale

Quello che l'Andrologo dovrebbe conoscere della ginecomastia

What Andrologists should know about gynaecomastia

P. TURCHI, S. SIMI, E.S. PESCATORI*

Servizio di Andrologia Azienda USL 4, Prato; * U.O. di Andrologia, S.I.S.ME.R., Bologna

Parole chiave: Ginecomastia, Estrogeni, Androgeni, Testosterone, Tamoxifene, Carcinoma della mammella maschile

Key words: *Gynaecomastia, Oestrogens, Androgens, Testosterone, Tamoxifen, Male breast cancer*

Riassunto

La ginecomastia è una patologia che si presenta non raramente all'attenzione dell'andrologo. Può essere asintomatica e spesso è di riscontro casuale nel corso della visita. In genere una anamnesi accurata e un esame obiettivo sono sufficienti a identificarla e a classificarla come ginecomastia puberale, iatrogena, o come secondaria a patologie sottostanti. La ginecomastia puberale in genere regredisce spontaneamente e in questo caso, dopo avere escluso possibili patologie causali, è sufficiente rassicurare il paziente e controllarlo per almeno sei mesi. Nell'adulto l'insorgenza di una ginecomastia sintomatica non attribuibile a cause evidenti richiede viceversa una diagnosi e, talvolta, un trattamento. La diagnostica dovrebbe differenziare la ginecomastia vera dalla adipomastia e da altre lesioni mammarie, in particolare dal carcinoma mammario, e dovrebbe chiarirne la natura, mediante: valutazione obiettiva, ecografica e laboratoristica (esami di funzionalità epatica, dosaggio di ormone luteinizzante, testosterone, gonadotropina corionica, estradiolo, prolattina e ormone stimolante tiroideo). Nei casi di ginecomastia peripuberale che non regredisca entro 6 mesi, e nelle forme acute in fase florida dell'adulto, può essere indicata una terapia con antiestrogeni. Se la ginecomastia non regredisce entro l'anno e nei casi in cui l'evidenza della ghiandola causi disturbi estetici e psicologici, è indicata la mastectomia.

Summary

Gynaecomastia is not infrequently detected by the andrologist when examining a patient. It is often an asymptomatic, incidental medical finding. A detailed medical history and physical examination are generally sufficient to identify and classify gynaecomastia as pubertal, iatrogenic, or secondary to other disorders. Pubertal gynaecomastia generally reverts spontaneously; after having ruled out potential causal conditions, patients should be reassured and followed up for at least 6 months. In the adult, a symptomatic gynaecomastia, not attributable to obvious causes needs diagnosis and possibly treatment. Diagnostic procedures should differentiate true gynaecomastia from adipomastia and other mammary lesions, particularly mammary carcinoma. The main diagnostic steps are: physical examination, ultrasonography, laboratory examination (liver function tests, serum levels of luteinizing hormone, testosterone, human chorionic gonadotropin, oestradiol, and thyroid-stimulating hormone). Pubertal gynaecomastia not regressing within 6 months, and adult acute gynaecomastia in the florid phase, may both benefit from anti-oestrogen medications. If gynaecomastia does not regress within one year of onset, or is causing aesthetic and psychological distress, mastectomy is indicated.

Introduzione

La ginecomastia è definibile come lo sviluppo della ghiandola mammaria nel maschio¹. Benché sia una patologia benigna, nella gran parte dei casi, essa riveste rilevanza clinica perché può talora essere un sintomo rivelatore di una patologia fino ad allora misconosciuta. La ginecomastia è spesso fonte di preoccupazione nel portatore, che talvolta teme che si tratti di una manifestazione tumorale. Non secondario, inoltre, è l'impatto emotivo dell'aspetto femminilizzante che la ginecomastia

può indurre, soprattutto in età adolescenziale. Spesso pertanto la ginecomastia è oggetto di richiesta di visita specialistica; l'andrologo dovrebbe essere sempre in grado di stabilirne la natura e di gestirne gli aspetti clinici e terapeutici.

Fisiopatologia

La ghiandola mammaria maschile contiene recettori per androgeni, estrogeni e progestinici; non differisce ana-

tomicamente da quella femminile che, sottoposta a clima ormonale estrogenico in epoca puberale, si ipertrofizza e si mantiene sviluppata per tutta la vita, indipendentemente dall'allattamento^{2,3}. Se sottoposta ad analogo stimolo ormonale, quindi, la ghiandola mammaria maschile si comporta nello stesso modo, andando incontro ad una iperplasia.

Istologicamente la ginecomastia è caratterizzata da una proliferazione dei dotti mammari in uno stroma connettivale. Nell'evoluzione dello sviluppo ghiandolare si distingue una fase proliferativa iniziale, da una fase fibrotica di stato.

Nella proliferativa iniziale, detta "fase florida", è presente spesso il dolore, o almeno una certa sensibilità sotto-areolare. In questa fase, si verifica una iperplasia dell'epitelio duttale, un'infiltrazione del tessuto periduttale da parte di cellule infiammatorie, e un aumento del grasso subareolare. In questa fase la ginecomastia è ancora in grado di regredire se il clima ormonale che l'ha indotta viene meno, o spontaneamente o a seguito di terapia farmacologica.

Man mano che aumenta il tessuto fibroso periduttale si passa nella fase fibrotica, che comporta ialinizzazione stromale, dilatazione dei dotti e marcata riduzione della proliferazione epiteliale. Ne risulta un tessuto fibroso inerte, che caratterizza questa "fase di stato" in cui i dotti appariranno compressi e deformati. In questa fase la ghiandola sarà sempre meno capace di rispondere alla terapia farmacologica⁴⁻⁶.

Da un punto di vista fisiopatologico, la ginecomastia è la conseguenza di uno squilibrio tra l'azione degli estrogeni liberi che hanno un effetto stimolante sul tessuto ghiandolare mammario, e quella degli androgeni liberi che hanno un'azione inibitoria sulla crescita del tessuto mammario. Questo squilibrio può avvenire mediante diversi meccanismi. Può costituire una condizione parafisiologica (neonatale, della pubertà e dell'età senile), può rappresentare l'epifenomeno di altre patologie, può conseguire all'utilizzazione di alcuni farmaci e può, da ultimo, essere idiopatica (Tab. I).

ECESSO RELATIVO DI ESTROGENI

La causa di gran lunga più frequente è l'eccesso relativo di estrogeni. Questa condizione, spesso di significato parafisiologico, è dovuta ad uno squilibrio tra estrogeni e androgeni, e si manifesta prevalentemente in epoca adolescenziale e nella tarda età.

Ginecomastia peripuberale

Nelle fasi peripuberale, in genere nella tarda pubertà, ci può essere un transitorio aumento di produzione di estrogeni sia testicolari che da conversione periferica del testosterone (T), prima che la produzione degli androgeni si stabilizzi sui livelli dell'adulto. Questa prevalenza relativa di estrogeni è responsabile della ginecomastia peripuberale che può manifestarsi nel 50-70% dei maschi e che, in genere, ha carattere

Tab. I. Fisiopatologia della ginecomastia. Cause e possibili meccanismi patogenetici. *Pathophysiology of gynaecomastia. Causes and possible pathogenetic mechanisms.*

Causa	Sede della disendocrinia	Meccanismo ormonale
Pubertà	Testicolo (e tessuto adiposo)	↑ relativo di estrogeni
Tumore a cell. di Leydig o Sertoli	Testicolo	↑ produzione di estrogeni
Tumore a cellule germinali	Testicolo (o sede extragonadica)	↑ hCG - ↑ estrogeni
Carcinoma a grandi cellule	Polmone	↑ estrogeni
Carcinoma non trofoblastico	Rene, stomaco	↑ estrogeni
Tumore adrenosurrenalico	Surrene	↑ androstenedione ↑ DHEA ↑ E2 (da conversione periferica)
Ipogonadismo primario	Testicolo	↓ testosterone - ↑ estrogeni (relativo)
Ipogonadismo secondario	Ipotalamo-ipofisi	↓ LH e FSH - ↓ testosterone - ↑ estrogeni (relativo)
Obesità	Tessuto adiposo	↑ attività aromatasi - ↑ estrogeni
Ipertiroidismo	Tiroide	↑ SHBG - ↓ testosterone - ↑ estrogeni (relativo)
Epatopatie	Fegato	↑ SHBG - ↓ testosterone - ↑ estrogeni (relativo)
Insufficienza renale cronica	Rene (dialisi)	↑ SHBG - ↓ testosterone - ↑ estrogeni (relativo)
Spirolattone	Sangue	Spiazza E2 da legame con SHBG - ↑ estrogeni (relativo)
Anomalie genetiche	Recettore per androgeni	↓ azione periferica del testosterone
Antagonisti degli androgeni	Recettore per androgeni	↓ azione periferica del testosterone
Estrogeni esogeni (estradiolo - fitoestrogeni - xenoestrogeni)	Recettore per estrogeni	↑ estrogeni

transitorio. La percentuale degli eventi che regrediscono spontaneamente non è chiara, anche perché la regressione può avvenire nell'arco di 1-2 anni ⁷.

Ginecomastia dell'uomo adulto e della III età (da ipogonadismo tardivo)

Nonostante i dati relativi alla prevalenza dell'ipogonadismo tardivo siano ancora incerti ⁸, è ormai acquisito che i livelli di T decrescono progressivamente con l'età, e sono sotto il range di riferimento in circa il 20% degli uomini over 60, nel 30% degli over 70, e nel 50% degli uomini over 80 ^{9 10}. Il decremento età-dipendente dei livelli di T ha percentuali relativamente costanti e indipendenti da specifici fattori di rischio come l'obesità, la presenza di malattie croniche, l'uso di farmaci, il fumo di sigarette e l'assunzione di alcolici ^{9 10}. Dato che la frequenza dell'ipogonadismo si eleva dopo i 50 anni è verosimile aspettarsi una frequente manifestazione della ginecomastia in uomini che pervengono a visita andrologica per altri problemi, soprattutto legati a disfunzioni sessuali. Un altro motivo per cui la ginecomastia è relativamente frequente nell'anziano è l'aumento del tessuto adiposo e del grasso viscerale che si determina con l'aumentare dell'età. Questo aumento porta ad un conseguente fisiologico aumento di attività di conversione enzimatica sostenuta dall'enzima aromatasi, ampiamente presente nel tessuto adiposo e responsabile della maggior parte dei casi di ginecomastia asintomatica dell'anziano. Per lo stesso motivo c'è una correlazione positiva tra attività aromatasica e *body mass index* (BMI) e, di conseguenza, tra BMI e ginecomastia ¹¹. L'effetto sarà comunque una presenza relativamente aumentata di estrogeni rispetto agli androgeni, che potrà determinare anche lo sviluppo di tessuto ghiandolare mammario. Al contrario della ginecomastia peripuberale che in genere regredisce spontaneamente, quella dell'adulto non regredisce quasi mai.

DIFETTO RELATIVO DI TESTOSTERONE

Oltre che per la presenza di un eccesso di estradiolo, lo squilibrio estrogeni/androgeni può insorgere per un difetto relativo di testosterone. Un difetto di produzione può esserci in tutti i casi di ipogonadismo primario o secondario. Un esempio è dato dalla Sindrome di Klinefelter, caratterizzata nella sua descrizione originale anche dalla ginecomastia, peraltro presente nel 23% dei casi in 252 casi consecutivi valutati presso l'Università di Pisa ¹². Un aumento dell'attività aromatasica, e quindi della conversione periferica del T in estradiolo, si può manifestare anche nell'ipertiroidismo. Anche alcuni farmaci come lo

spironolattone possono indurre ipogonadismo (e iperestrogenismo) relativo, spiazzando l'estradiolo legato alla *sex hormone binding globulin* (SHBG), ma non il T, in quanto quest'ultimo ha affinità maggiore per la SHBG rispetto allo spironolattone. Con meccanismo simile ogni situazione che determini un aumento della produzione di SHBG, come alcune forme di epatopatia, provoca un maggior sequestro di T biodisponibile rispetto all'estradiolo libero, con conseguente iperestrogenismo relativo. Un'altra possibile causa è rappresentata da anomalie del recettore per gli androgeni dovuto sia a difetti genetici sia al blocco recettoriale esercitato da antagonisti come la bicalutamide (la ginecomastia è un effetto collaterale di frequente riscontro della terapia soppressiva androgenica del cancro della prostata). Anche una anomala stimolazione sul recettore per gli estrogeni, dovuta a farmaci a base di estrogeni (ad esempio terapia sostitutiva nel transessualismo maschile) o a estrogeni presenti nell'ambiente (fitoestrogeni o interferenti estrogenici) può indurre ginecomastia. Infine, nei soggetti con infezione da HIV, la ginecomastia può essere il risultato di terapie antiretrovirali (HAART) ¹³ e di un ipogonadismo che insorge con meccanismo non chiarito. Spesso si tratta di uomini con concomitante epatopatia o che hanno fatto uso di derivati oppioidi, che a loro volta possono indurre ipogonadismo ¹⁴.

ECESSO ASSOLUTO DI ESTROGENI

Una causa meno comune è un eccesso assoluto di estrogeni.

1. Gli estrogeni possono essere prodotti in eccesso: da un testicolo affetto da tumore a cellule di Leydig o a cellule di Sertoli (estradiolo), da un tumore gonadico o extragonadico secernente gonadotropina corionica (hCG) con azione stimolatoria sui testicoli, ed anche in alcune neoplasie, seppur di origine non trofoblastica (carcinoma polmonare a grandi cellule, alcuni tipi di carcinoma gastrico e renale).
2. Una neoplasia surrenale può provocare iperproduzione di steroidi a debole azione androgenica, come androstenedione o deidroepiandrosterone, perifericamente convertiti, almeno in parte, in estradiolo, determinante iperestrogenismo.
3. La sindrome da eccesso di aromatasi, enzima responsabile della conversione periferica di T in estradiolo, è una condizione autosomica dominante che determina ginecomastia familiare sia da eccessiva conversione extragonadica di androgeni in estrogeni, sia da soppressione della secrezione delle gonadotropine da parte degli estrogeni in ec-

cesso. Ne consegue una minor produzione di T e una conseguente ulteriore prevalenza degli estrogeni sugli androgeni ¹⁵.

IPERPROLATTINEMIA

L'eccesso di produzione di prolattina (PrI) è una causa non comune di ginecomastia. In casistiche relative a popolazioni adolescenziali viene segnalato come ginecomastia e galattorrea siano due manifestazioni cliniche frequenti nell'adenoma prolattino-secrente, patologia peraltro rara in questa fascia di età ¹⁶. Nell'adulto l'iperprolattinemia è raramente causa di ginecomastia.

Iter diagnostico

La ginecomastia richiede sempre un approfondimento diagnostico, perché può talvolta costituire l'epifenomeno di una patologia fino ad allora misconosciuta. Tre sono gli aspetti diagnostici da considerare: l'identificazione della ginecomastia, la diagnosi differenziale e la valutazione delle cause.

IDENTIFICAZIONE DEL PROBLEMA

La ginecomastia generalmente esordisce come un bottone ghiandolare palpabile sottoareolare. Si può manifestare da un solo lato o può essere bilaterale, simmetrica o asimmetrica. La palpazione della ghiandola ci deve consentire di delimitarla e di valutare l'estensione e la presenza di dolore. Il tessuto ghiandolare può essere apprezzabile sottoforma di bottone o disco sottoareolare, di consistenza teso-elastica oppure, nelle forme più avanzate, come presenza diffusa di tessuto ghiandolare simile a una normale mammella femminile. Il paziente deve essere sdraiato sul lettino supino, con le mani dietro la testa. L'esaminatore deve effettuare un primo apprezzamento palpando l'area mammaria con la mano a piatto, con le dita riunite. Un'ulteriore definizione dello stato della ghiandola viene effettuato palpando tra pollice e indice entrambe le areole. Può essere utile stabilire l'estensione della ginecomastia per definirne l'entità e l'evoluzione nel tempo. A seconda del grado di sviluppo la ginecomastia può essere classificata in 4 categorie, secondo la classificazione di Simon ¹⁷:

1. ingrandimento minimo della mammella con bottone di tessuto subareolare, senza ridondanza cutanea;
2. moderato ingrandimento della mammella estendentesi oltre il contorno dell'areola, senza ridondanza cutanea;

3. moderato ingrandimento della mammella estendentesi oltre il contorno dell'areola, con ridondanza cutanea;
4. marcato ingrandimento con ridondanza cutanea e femminilizzazione della mammella.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

È importante differenziare una ginecomastia vera dalla presenza di tessuto adiposo (adipomastia o pseudoginecomastia), reperto frequente negli individui obesi, e dal carcinoma mammario. Inoltre devono essere prese in considerazione tutte le lesioni espansive mammarie di altra origine, in particolare la steatonecrosi post-traumatica, il lipoma, l'ascesso sub areolare, la cisti sebacea, l'ematoma, il carcinoma metastatico e l'iperplasia reattiva dei linfonodi intramammari ¹⁸. In genere la visita è sufficiente a differenziare i vari quadri clinici. La presenza di una ginecomastia quasi sempre viene riferita dal paziente, ma talvolta è un reperto casuale nel corso di una visita medica. L'andrologo, in particolare, non dovrebbe mai trascurare la palpazione della zona areolare nel corso della visita specialistica, indipendentemente dal motivo della visita. Mentre nei pazienti con ginecomastia vera è possibile palpare una massarella solida discoide in rilievo in zona sottoareolare, nella adipomastia (o pseudoginecomastia) questo reperto non viene riscontrato. Se l'ingrossamento della mammella è dovuto alla combinazione di ipertrofia ghiandolare e ispessimento adiposo si parla di ginecomastia mista. La distinzione è importante ai fini della correzione chirurgica visto che la presenza di una ginecomastia impone l'asportazione della ghiandola mentre l'adipomastia può essere trattata con la sola liposuzione ¹⁹. Anche la diagnosi differenziale con il carcinoma è essenzialmente clinica. Il tessuto ginecomastico si caratterizza come solido ma elastico, mentre il carcinoma mammario è duro. Nella ginecomastia l'area affetta in genere è sottoareolare e non solidale con la cute e con i tessuti circostanti mentre il carcinoma è spesso adeso ai tessuti limitrofi, ed è localizzato al di fuori dell'area areolare. Inoltre la cute può presentare piccole affossature e il capezolo può risultare retratto. Nella ginecomastia di recente insorgenza vi può essere sensibilità o dolenzia alla palpazione, mentre il carcinoma risulta insensibile e talvolta può esservi gemizio o sanguinamento ²⁰. Nei casi dubbi l'ecografia è dirimente ²¹; anche la mammografia può essere impiegata, avendo il 90% di specificità nel distinguere il tessuto neoplastico maligno da quello benigno ²².

Tab. II. Sostanze che possono causare ginecomastia (da indagare anamnesticamente). *Substances possibly causing gynaecomastia (investigate at medical history).*

Sostanza	Meccanismo
Ormoni steroidei (ricerca effetto anabolico)	Conversione a estrogeni
Sostanze oppioidi	Blocco parziale ipotalamo ipofisario e ↑ estrogeni (relativo)
Antiandrogeni (terapia del carcinoma prostatico)	↓ testosterone
	↑ estrogeni (relativo)
Spironolattone, cimetidina, fentoina, metoclopramide,	↑ estrogeni (meccanismo incerto)
Antiretrovirali	↓ testosterone (meccanismo incerto)
Antitumorali (agenti alchilanti)	↓ testosterone (danno gonadico)
	↑ estrogeni (relativo)

DIAGNOSI EZIOLOGICA

Anamnesi

Dopo aver fatto diagnosi di ginecomastia deve essere identificato il fattore causale, per quanto possibile. L'anamnesi può aiutare perché talvolta l'etiologia è iatrogena: devono essere identificate tutte le sostanze farmacologiche o voluttuarie possibilmente associate alla ginecomastia. La Tabella II riassume le sostanze a rischio. La forma più comune di ginecomastia è quella adolescenziale, parafisiologica, che in genere insorge in un'età compresa tra i 13 ed i 14 anni, regredisce spontaneamente in pochi mesi (al massimo in 1 anno) ma che in un 5% circa dei casi persiste, creando problemi psicologici. L'adolescente che si presenta con una ginecomastia deve essere comunque valutato, anche se si ritiene si tratti di un fenomeno fisiologico. Vi sono infatti altre situazioni che possono indurre ginecomastia e che meritano di essere identificate. La Sindrome di Klinefelter, una insensibilità recettoriale parziale agli androgeni, un'ipertattività aromatasica, la presenza di tumori femminilizzanti a sede testicolare o surrenalica, e l'ipertiroidismo²³⁻²⁵. L'abuso di sostanze, steroidi anabolizzanti, alcolici, marijuana o oppioidi, deve essere considerata come possibile causa di ginecomastia adolescenziale²⁶.

Esami di laboratorio

Un dosaggio mattutino di gonadotropina corionica umana (hCG), ormone luteinizzante (LH), T, estradiolo, prolattina e ormone stimolante tiroideo (TSH) dovrebbe essere richiesto in ogni caso di ginecomastia da causa incerta. In caso di T ridotto o ai limiti inferiori dovrebbe essere misurata la SHBG per un calcolo del T libero al fine di ottenere una migliore definizione diagnostica di ipogonadismo. Difficilmente i dosaggi ormonali consentono una diagnosi eziologica; è comunque importante indagare il ver-

sante endocrino per escludere patologie altrimenti asintomatiche.

Ecografia

L'esame ecografico consente una migliore definizione diagnostica differenziale in quanto capace di differenziare il tessuto ghiandolare da quello adiposo e carcinomatoso. La mammella maschile normale è evidenziabile come abbozzo ghiandolare situato posteriormente all'areola. In una scansione normale si possono distinguere 5 strati: cute, adipe sottocutaneo, ghiandola mammaria, adipe prepettorale e muscoli pettorali. Bisogna misurare lo spessore massimo del corpo ghiandolare che nell'uomo normale non supera i 6 mm. Tra 6 e 8 mm i valori sono *borderline* mentre spessori superiori a 8 mm sono da considerare patologici. Con l'ecografia possiamo inoltre misurare il diametro mammario. La maggior parte degli Autori considera 2 cm il limite inferiore necessario per riconoscere la presenza di ginecomastia nell'adulto e 0,5 cm nel prepubere²⁷. La definizione ecografica della fase della ginecomastia è importante ai fini del trattamento: la terapia medica è efficace pressoché esclusivamente nelle forme in "fase florida", mentre nelle forme in "fase di stato" l'indicazione sarà chirurgica. In "fase florida" si evidenzia un'area discoidale o triangolare ipoecogena sottoareolare, dominante rispetto al tessuto ecogeno circostante. Nella "fase di stato" il quadro ecografico è molto simile a quello della ghiandola mammaria femminile ed è caratterizzato da incremento iperecogeno del parenchima ghiandolare senza evidenza di dotti²⁸. Esiste anche una forma intermedia in cui i due quadri coesistono, variamente rappresentati²¹. La diagnosi differenziale con la adipomastia è resa agevole dalla mancanza di un reperto ghiandolare ingrandito. Il carcinoma mammario maschile è caratterizzato da una lesione focale solitamente eccentrica, ipoecogena, di forma irregolare, a margini non de-

finiti, ecoassorbente e vascolarizzata al controllo color Doppler²⁹. Nei casi dubbi inoltre l'ecografia generale entra nella diagnostica nel sospetto di secondarietà. Va estesa allo scroto, per valutare la presenza di un tumore testicolare occulto come possibile causa di sviluppo ghiandolare³⁰, e all'addome superiore (rene, surrene e fegato) alla ricerca di eventuali neoplasie secernenti o di altre patologie occulte in queste sedi³¹.

Terapia

La terapia sarà mirata alle cause, non sempre peraltro identificabili.

Il trattamento con T della ginecomastia da ipogonadismo, intrapreso durante la fase dolorosa, proliferativa, potrà portare a una regressione dell'ingrossamento mammario; di contro, nei casi iatrogeni l'interruzione della assunzione del farmaco responsabile potrà determinare la regressione del quadro in un mese circa. Se la ginecomastia si è manifestata per un tempo superiore a un anno, non regredirà né spontaneamente né con terapia, perché sarà subentrata una fibrosi non reversibile, sia nella forma dell'adulto che nella ginecomastia peripuberale³². La terapia in questi casi sarà la rimozione chirurgica (mastectomia sottocutanea o liposuzione ecoguidata).

In tutti i casi di ginecomastia iniziale in "fase florida", con o senza la tipica sintomatologia (dolore o aumento di sensibilità), è indicata la terapia farmacologica. Ad oggi non c'è un trattamento di scelta. Tra i farmaci utilizzati nella pratica clinica (T, diidrotosterone, danazolo e clomifene citrato) il tamoxifene, antiestrogeno recettoriale selettivo, si è mostrato efficace in studi randomizzati e non, alla dose di 20 mg/die per tre mesi, inducendo una regressione parziale della ginecomastia in circa l'80% dei pazienti trattati, e una regressione totale nel 60% circa³³⁻³⁶. Nei casi in cui il farmaco si è mostrato in grado di far regredire la ghiandola l'efficacia sui sintomi si è manifestata già nel corso del primo mese di terapia. Meno convincenti sono risultati gli studi condotti con l'anastrazolo, un inibitore dell'aromatasi³⁷ e con il raloxifene, un modulatore selettivo del recettore per gli estrogeni³⁸. Il tamoxifene potrebbe essere impiegato addirittura di routine per prevenire l'insorgenza della ginecomastia negli uomini trattati con bicalutamide (Casodex) come terapia del cancro prostatico. Uno studio metodologicamente rigoroso ha dimostrato ad un anno di follow-up che uomini trattati con 150 mg al giorno di bicalutamide sviluppano ginecomastia: nel 73% dei casi nel gruppo placebo, nel 51% se trattati con 1 mg di anastrozolo, e solo nel 10% dei

casi se trattati con tamoxifene 20 mg³⁹. Questo dato è stato sostanzialmente confermato anche da altri studi condotti con diverso follow-up⁴⁰. La terapia farmacologica dovrebbe essere intrapresa sempre in caso di ginecomastia peripuberale che non regredisca spontaneamente entro 6 mesi dall'insorgenza. Il trattamento verosimilmente eviterà una progressiva fibrotizzazione ghiandolare con conseguente non trattabilità della ginecomastia. È doveroso peraltro sottolineare come non esistano indicazioni categoriche al riguardo, fermo restando il ruolo discrezionale del medico che si orienterà anche in base al volume del tessuto ghiandolare e alle eventuali ripercussioni psicologiche sul giovane paziente. Per gli stessi motivi ancora di più sarà discrezionale la terapia farmacologica della forma asintomatica dell'anziano, che potrebbe essere considerata para-fisiologica e che probabilmente non richiede indagini di tipo laboratoristico. In oltre il 60% degli uomini con ginecomastia di recente insorgenza, i test di laboratorio sono negativi e la ginecomastia è definibile idiopatica⁴¹.

Monitoraggio

Nella forma adolescenziale è consigliabile attendere la regressione spontanea della ginecomastia. Qualora questa non avvenga entro 6 mesi dall'insorgenza, nel rischio di una evoluzione fibrotica della ghiandola, è indicata terapia farmacologica con tamoxifene 20 mg al giorno per 3 mesi. Se la regressione non avviene entro un anno dall'insorgenza, con o senza terapia, e qualora l'evidenza dello sviluppo ghiandolare crei un danno estetico con disturbi psicologici, è indicata la correzione chirurgica, previa conferma ecografica della fase di stato, fibrotica. Il monitoraggio consta essenzialmente di obiettività e riposizionamento nei quattro gradi di Simon. Qualora il trattamento produca uno spostamento di grado, lo stesso può essere ripetuto se l'ecografia conferma la presenza di tessuto ipoecogeno, proliferativo. Nella ginecomastia dell'adulto, una volta escluse cause individuabili e correggibili, la terapia può essere intrapresa anche precocemente e protratta per almeno 3 mesi, con monitoraggio analogo a quello della forma puberale.

Conclusioni

La ginecomastia è una patologia relativamente comune e spesso asintomatica. L'andrologo dovrebbe pertanto inserire l'obiettività mammaria nelle routine della visita andrologica. Nonostante la ginecomastia

costituisca una patologia benigna nella vasta maggioranza dei casi, occasionalmente può infatti rappresentare l'epifenomeno di patologie significative. Nei casi con indicazione alla terapia farmacologica la risposta spesso è soddisfacente.

A seguire si propone una guida pratica con uno schematico percorso diagnostico e terapeutico.

Guida pratica per l'andrologo

Inserire l'ispezione e la palpazione della ghiandola mammaria in ogni visita andrologica. In particolare nell'adolescente e in età senile.

- a) Identificazione del problema e diagnosi differenziale
 1. Anamnesi (farmaci, sostanze d'abuso)
 2. Esame obiettivo (ispezione, palpazione)
 3. Classificazione morfologica di Simon
 4. Ecografia mammaria
 - Identificazione (ginecomastia – adipomastia gineco/adipomastia – altro)

- Specificazione della fase (florida/stato/mista)
- Esame scrotale e addome superiore (reni, surreni, fegato)

5. Esami di laboratorio (esami di funzionalità epatica, hCG, LH, T, estradiolo, TSH, Prl)

b) Terapia

1. Laddove possibile: rimozione della causa
 - Sospensione/sostituzione della terapia (da protrarre, nelle forme iatrogene, per almeno un mese)
 - Testosterone (negli ipogonadismi)
2. Medica (se fase florida e comunque se insorta da meno di un anno) nelle forme idiopatiche
 - Tamoxifene 20 mg al giorno per 3 mesi
3. Chirurgica (se fase di stato o forma mista adipomastia/ginecomastia)
 - Mastectomia sottocutanea
 - Liposuzione ecoguidata

c) Monitoraggio

1. Riclassificazione di Simon dopo terapia
2. Eventuale secondo ciclo se il primo ha ridotto di almeno un grado (sec. Simon)

Bibliografia

- ¹ Braunstein GD. *Gynecomastia*. N Engl J Med 2007;357:1229-37.
- ² Sasano H, Kimura M, Shizawa S, Kimura N, Nagura H. *Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study*. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:3063-7.
- ³ Calzada L, Torrs-Calleja J, Martinez J, Pedron N. *Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia*. Life Sci 2001;69:1465-9.
- ⁴ Braunstein GD. *Aromatase and gynecomastia*. Endocrine-Related Cancer 1999;6:315-24.
- ⁵ Carlson HE. *Gynecomastia: pathogenesis and therapy*. Endocrinologist 1991;1:337-42.
- ⁶ Pearlman G, Carlson HE. *Gynecomastia: an update*. Endocrinologist 2006;16:109-15.
- ⁷ Ismail AA, Barth JH. *Endocrinology of gynaecomastia*. Ann Clin Biochem 2001;38:596-607.
- ⁸ Gentile V. *Testosterone e salute dell'uomo*. Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva 2005;12:1-9.
- ⁹ Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. *Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:724-31.
- ¹⁰ Saftel AD. *Male hypogonadism. Part I: epidemiology of hypogonadism*. Int J Impot Res 2006;18:115-20.
- ¹¹ Couillard C, Gagnon J, Bergeron J, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, et al. *Contribution of body fatness and adipose tissue distribution to the age variation in plasma steroid hormone concentrations in men: the HERITAGE family study*. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1026-31.
- ¹² Turchi P, Rossi P, Palego P, Olivieri L, Simi P, Menchini Fabris F. *The Klinefelter Syndrome fifty-five years after. Our experience in 252 consecutive cases*. Int J Androl 1997;20(Suppl 1):397.
- ¹³ Piroth L, Grappin M, Petit JM, Buisson M, Duon M, Chavagnet P, et al. *Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy*. Scand J Infect Dis 2001;33:559-60.
- ¹⁴ Biglia A, Blanco JL, Martinez E, Domingo P, Casamitjana R, Sambat M, et al. *Gynecomastia among HIV infected patients is associated with hypogonadism: a case-control study*. Clin Infect Dis 2004;39:1514-9.
- ¹⁵ Binder G, Iliev DI, Dufke A, Wabitsch M, Schweizer R, Ranke MB, et al. *Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred*. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:484-92.
- ¹⁶ Colao A, Loche S, Cappa M, Di Sarno A, Landi AM, Sarnacchiaro F, et al. *Prolactinomas in children and adolescents. Clinical presentation and long-term follow-up*. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:2777-80.
- ¹⁷ Simon BE, Hoffman S, Kahn S. *Classification and surgical correction of gynecomastia*. Plast Reconstr Surg 1973;51:48-52.
- ¹⁸ Aqel NM, Al-Sewan M, Collier DS. *Intramammary lymph nodes as a cause of bilateral breast enlargement in a man*. Histopathology 1999;35:580-1.
- ¹⁹ Mladick RA. *Gynecomastia. Liposuction and excision*. Clin Plast Surg 1991;18:815-22.
- ²⁰ Giordano SH, Buzdar AU, Hortobagyi GN. *Breast cancer in men*. Ann Intern Med 2002;137:678-87.

- ²¹ Sarteschi M, Turchi P, Paoli R, Sabo C, Massei A, Massei P, et al. *Echographic aspects of gynecomastia*. Arch Ital Urol Androl 1993;65:331-5.
- ²² Evans GF, Anthony T, Turnage RH. *The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease*. Am J Surg 2001;181:96-100.
- ²³ Di Lorenzo G, Autorino R, Perdonà S, De Placido S. *Management of gynecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review*. Lancet Oncol 2005;6:972-9.
- ²⁴ Satoh T, Tomikawa Y, Takanashi K, Itoh S, Itoh S, Yoshizawa I. *Studies on the interactions between drugs and estrogen. III. Inhibitory effects of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the glucuronidation of estradiol*. Biol Pharm Bull 2004;27:1844-9.
- ²⁵ Ersöz HO, Önde ME, Terekeci H, Kurtoglu S, Tor H. *Causes of gynecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynecomastia*. Int J Androl 2002;25:312-6.
- ²⁶ Irving LM, Wall M, Neumark-Sztainer D, Story M. *Steroid use among adolescents: findings from Project EAT*. J Adolesc Health 2002;30:243-52.
- ²⁷ Niewochener CB, Nuttal FQ. *Gynecomastia in a hospitalised male population*. Am J Med 1984;77:633-8.
- ²⁸ Wigley KD, Thomas JL, Bernardino MA, Rosenbaum JL. *Sonography of gynecomastia*. Am J Roentgenol 1981;136:927-30.
- ²⁹ Meguerdichian AN, Falardeau M, Martin G. *Male breast carcinoma*. Can J Surg 2002;45:296-302.
- ³⁰ Emory TH, Charboneau JW, Randall RV, Scheithauer BW, Grantham JG. *Occult testicular interstitial-cell tumor in a patient with gynecomastia: ultrasonic detection*. Radiology 1984;151:474.
- ³¹ Sarteschi LM, Bertozzi MA, Menchini Fabris GF. *Gynecomastia ed altre patologie della mammella maschile*. In: Sarteschi LM, Menchini Fabris GF, eds. *Ecografia andrologica*. Modena: Athena Editore 2003, p. 261-8.
- ³² Abaci A, Buyukgebiz A. *Gynecomastia: review*. Pediatr Endocrinol Rev 2007;5:489-99.
- ³³ Ting ACW, Chow LWC, Leung YF. *Comparison of tamoxifen with danazol in the management of idiopathic gynecomastia*. Am Surg 2000;66:38-40.
- ³⁴ Khan HN, Rampaul R, Blamey RW. *Management of physiological gynecomastia with tamoxifen*. Breast 2004;13:61-5.
- ³⁵ Hanavadi S, Banerjee D, Monypenny IJ, Mansel RE. *The role of tamoxifen in the management of gynecomastia*. Breast 2006;15:276-80.
- ³⁶ Kahan HN. *Endocrine treatment of physiological gynecomastia. Tamoxifen seems to be effective*. BMJ 2003;327:301-2.
- ³⁷ Plourde PV, Reiter EO, Jou HC, Desrochers PE. *Safety and efficacy of anastrozole for the treatment of pubertal gynecomastia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4428-33.
- ³⁸ Lawrence SE, Faught KA, Vethamuthu J, Lawson ML. *Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia*. J Pediatr 2004;145:71-6.
- ³⁹ Boccardo F, Rubagotti A, Battaglia M, Di Tonno P. *Evaluation of tamoxifen and anastrozole in the prevention of gynecomastia and breast pain induced by bicalutamide monotherapy of prostate cancer*. J Clin Oncol 2005;23:808-15.
- ⁴⁰ Saltzstein D, Sieber P, Morris T, Gallo J. *Prevention and management of bicalutamide-induced gynecomastia and breast pain: randomized endocrinologic and clinical studies with tamoxifen and anastrozole*. Prostate Cancer Prostatic Dis 2005;8:75-83.
- ⁴¹ Bowers SP, Pearlman NW, McIntyre RC Jr, Finlayson CA, Huerd S. *Cost-effective management of gynecomastia*. Am J Surg 1998;176:638-41.

1: La definizione corretta di ginecomastia è:

- a. Ingrossamento focale nell'area pettorale maschile
- b. Sviluppo di una ghiandola mammaria nel maschio
- c. Ingrossamento dell'area subareolare nel maschio
- d. Qualunque tumefazione mammaria nel maschio
- e. Nessuna delle precedenti

2: La causa più frequente di ginecomastia è:

- a. L'eccesso relativo di androgeni
- b. L'eccesso relativo di estrogeni
- c. L'eccesso assoluto di estrogeni
- d. L'ipertiroidismo
- e. Nessuna delle precedenti

3: Nella diagnosi differenziale è importante distinguere la ginecomastia da:

- a. Adipomastia o pseudoginecomastia
- b. Carcinoma mammario
- c. Steatonecrosi post traumatica
- d. Lipoma
- e. Tutte le precedenti

4: Il farmaco che si è dimostrato maggiormente efficace nella terapia della ginecomastia idiopatica è:

- a. Testosterone
- b. Diidrotestosterone
- c. Tamoxifene
- d. Danazolo
- e. Anastrozolo

5: La terapia farmacologica è indicata:

- a. Nella ginecomastia in fase florida
- b. Nella ginecomastia puberale entro i 6 mesi dalla comparsa
- c. Nella adipoginecomastia
- d. Nella prevenzione della ginecomastia da terapia antiandrogena
- e. Tutte le precedenti

Coriocarcinoma primitivo dell'uretere: caso clinico

Primary choriocarcinoma of the ureter: a case report

L. BELLEI, R. ORLASSINO¹, S. DE LUCA², E. VESTITA

U.O.A. di Urologia, Ospedali Riuniti del Canavese, Ivrea, Torino; ¹Servizio di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti del Canavese, Ivrea, Torino; ²U.O.A. di Urologia, Ospedale Gradenigo, Torino

Parole chiave: Coriocarcinoma, Neoplasia dell'uretere, β -HCG

Key words: Choriocarcinoma, Ureteral neoplasm, β -HCG

Riassunto

I tumori extra gonadici a cellule germinali sono neoplasie rare con caratteristiche istopatologiche simili a quelle di origine gonadica. In letteratura sono riportati alcuni casi di coriocarcinoma primitivo della vescica e un solo caso della pelvi renale. Riportiamo il caso di un paziente con un coriocarcinoma primitivo insorto nell'uretere. Dai dati a nostra disposizione, questo è il primo caso di coriocarcinoma primitivo dell'uretere.

Un paziente maschio di anni 76 si presentava con macroematuria da 2 settimane. L'ecografia reno-vescicale mostrava una ectasia calico-piolo-ureterale destra. La citologia urinaria era negativa. La cistoscopia con pielografia ascendente e l'ureteroscopia destra rilevava una neoformazione in corrispondenza del tratto iliaco dell'uretere.

Il paziente è stato quindi sottoposto a nefroureterectomia laparoscopica destra preceduta dalla resezione endoscopica della papilla ureterale. All'esame macroscopico si è potuto osservare una neoformazione sessile di colore bianco parzialmente stenosante il lume dell'uretere. All'esame istologico la neoplasia mostrava le caratteristiche tipiche del coriocarcinoma. Lo stadio patologico finale è risultato pT2G3NxM0. Il paziente dopo 3 anni dall'intervento è vivo e in buona salute.

È stato ipotizzato che il coriocarcinoma extragonadico primitivo, che colpisce le strutture della linea mediana, derivi dalle primordiali cellule germinali non migrate lungo la cresta urogenitale durante l'embriogenesi. L'insorgenza del coriocarcinoma non associato a strutture di derivazione urogenitale potrebbe invece essere spiegato con l'anomala migrazione delle cellule germinali durante lo sviluppo embrionario. Un coriocarcinoma del tratto urinario potrebbe anche originare da una de-differenziazione in senso trofoblastico di una metaplasia uroteliale o di un carcinoma transizionale, ma non può essere ovviamente considerato un coriocarcinoma primitivo.

Summary

Extragenital germ cell tumors are rare neoplasms with histopathologic features comparable to those of gonadal origin. Few cases of urinary bladder and one case of renal pelvis primary choriocarcinoma are reported in Literature. We report a case of a patient with primary choriocarcinoma arising in the ureter. To our knowledge this is the first case of primary choriocarcinoma of the ureter. A 76-year-old man presented with macroscopic hematuria from 2 weeks. Ultrasound showed right hydronephrosis. Urinal cytology was negative. The right retrograde ureteropyelography with ureteroscopy revealed a normal bladder and a filling defect in the iliac tract of the right ureter.

Right laparoscopic nephroureterectomy with transurethral detachment of the intramural ureter was performed. Complete staging revealed a pT2G3NxM0 tumor state. Macroscopically a substenosant thickened white plate was found. Histologically, the tumor showed the typical features of choriocarcinoma. The patient is alive and well 3 years after operation.

It has been theorized that primary extragenital choriocarcinoma has its origin in midline structures arising from primordial germ cells that do not migrate along the urogenital ridge during embryogenesis. Also there might be abnormal migration of germ cells during embryonic development, causing choriocarcinoma not associated with structures of the urogenital ridge. The origin of the urinary tract choriocarcinoma might also be from metaplasia or de-differentiation of a transitional cell carcinoma to the level of trophoblast, but it should not be considered a primary choriocarcinoma.

Introduzione

I TUMORI TESTICOLARI A CELLULE GERMINALI

I tumori testicolari rappresentano circa l'1% dei tumori maschili e il 5% di tutti i tumori urologici; negli ultimi 30 anni è stata osservata un'incidenza crescente di questi tumori, nei Paesi industrializzati¹. Nel 95% dei pazienti, l'esame istologico rivela un tumore a cellule germinali caratterizzato da uno specifico *marker* genetico: la presenza di copie soprannumerarie del braccio corto del cromosoma 12, isocromosoma i(12p)². La neoplasia intratubulare a cellule germinali (TIN) è risultata essere una lesione precancerosa³. La classificazione istopatologica dei tumori testicolari a cellule germinali prevede la distinzione in seminoma (tipico, anaplastico, con sincizio trofoblasto) e non seminoma (carcinoma embrionale, tumore del sacco vitellino, coriocarcinoma, teratoma con o senza trasformazione maligna, maturo o immaturo, forme miste)⁴. I fattori di rischio epidemiologici dei tumori testicolari sono rappresentati dalla familiarità (parentela di primo grado), dalla storia personale di criptorchidismo, testicoli non discesi, o ernia inguinale infantile, dalla presenza di testicoli ipotrofici (< 12 ml) o atrofici, dalla sindrome di Klinefelter, dalla presenza di tumore controlaterale (anche se intratubulare, TIN) e dall'infertilità⁵.

Attualmente, i tumori testicolari mostrano un eccellente tasso di guarigione, giungendo al 95% dei tumori a basso stadio e poco meno in caso di stadi più avanzati di malattia. I fattori principali che consentono tale risultato sono l'attenta stadiazione al momento della diagnosi, un trattamento precoce e adeguato, basato su una gestione interdisciplinare che comprende la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia ed, infine, uno stretto follow-up con l'eventuale attuazione di terapie di salvataggio.

I tumori testicolari sono generalmente diagnosticati tramite un esame fisico e appaiono come masse intrascrotali asintomatiche. La presenza di una tumefazione intrascrotale richiede l'esecuzione di una ecografia scrotale e in caso di massa testicolare sospetta il paziente deve essere sottoposto a esplorativa inguinale con esterizzazione del testicolo e delle sue tuniche. In caso di riscontro di tumore si procede contestualmente ad una orchifunicolectomia con la sezione del funicolo all'anello inguinale interno. In casi selezionati come la presenza di tumori sincroni bilaterali oppure di tumore in testicolo singolo, con normali livelli di testosteronemia, può essere praticata una chirurgia *organ-sparing*⁶.

I marcatori tumorali sono fattori prognostici e contribuiscono alla diagnosi ed alla stadiazione dei tumori a cellule germinali. L'emivita dell'Alfa FetoProteina (AFP) è 5-7 giorni e quella della Gonadotropina Corionica Umana (HCG) è approssimativamente 2-3 giorni. È indicato dosare l'AFP, la HCG e la lattato deidrogenasi (LDH, marcatore della distruzione tissutale) prima dell'intervento e settimanalmente fino alla loro eventuale normalizzazione. Nei pazienti con tumori germinali non seminomatosi il livello dell'AFP è incrementato nel 50-70% dei casi, mentre quello della HCG nel 40-60% dei casi e circa il 90% dei pazienti presenta uno o entrambi i marcatori incrementati. Invece, solo nel 30% circa dei pazienti con seminoma si può riscontrare un incremento dei valori di HCG nel corso della malattia. È importante ricordare che l'assenza di innalzamento dei *markers* non esclude la diagnosi di tumore testicolare. Altri marcatori studiati sono la Enolasi neuronospecifica (NSE) e la Fosfatasi alcalina placentare (PLAP) e possono essere utili nel follow-up dei seminomi puri⁷.

Una corretta stadiazione dei tumori testicolari a cellule germinali è indispensabile per un'adeguata terapia, per cui oltre alla determinazione dell'emivita dei marcatori tumorali sierici, è necessario eseguire una tomografia computerizzata (TC) o una risonanza magnetica (RM) toracica e addominale, mentre non appare utile, se non al follow-up dopo chemioterapia, l'esecuzione della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e *FluoroDeoxyGlucose-Positron Emission Tomography* (FDG-PET). Basandosi sul valore dei marcatori tumorali, sul risultato della diagnostica per immagini e sull'istologia del pezzo asportato, i pazienti possono essere classificati secondo il sistema di classificazione TNM (Tab. I). La prognosi dei pazienti con malattia metastatica può essere inoltre definita secondo le categorie stabilite dal sistema di stadiazione elaborato dal *Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG) (Tab. II).

Le alterazioni dei parametri seminali sono frequenti nei pazienti con tumore testicolare. Nei pazienti in età riproduttiva, dovrebbe essere consigliato, prima di ogni trattamento, uno studio dei parametri della fertilità (dosaggio sierico del testosterone, *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), *Luteinizing Hormone* (LH) e spermogramma) e la crioconservazione del seme⁸. In caso di orchietomia bilaterale o di bassi livelli di testosterone dopo i trattamenti, sarebbe utile prescrivere terapie supplementari a base di testosterone⁹.

Poiché attualmente, dopo una corretta stadiazione clinica, circa il 15-20% dei seminomi in stadio clinico I hanno una malattia metastatica misconosciuta,

Tab. I. Classificazione TNM per i tumori testicolari (UICC, 2002, 6th ed). *TNM classification for testicular cancer (UICC, 2002, 6th ed).*

pT Tumore primitivo

pTX	Il tumore primitivo non può essere riconosciuto
pT0	Non evidenza di tumore primitivo
pTis	Tumore germinale Intratubulare (carcinoma <i>in situ</i>)
pT1	Tumore limitato al testicolo ed epididimo senza invasione vascolare/linfatica; il tumore può invadere la tunica albuginea, ma non la vaginale
pT2	Tumore limitato al testicolo ed epididimo con invasione linfatica/vascolare; il tumore si estende attraverso la tunica albuginea con interessamento della vaginale
pT3	Tumore che invade il funicolo spermatico, con o senza invasione vascolare/linfatica
pT4	Tumore che invade lo scroto, con o senza invasione vascolare/linfatica

pN Linfonodi regionali

NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1	Metastasi in 1-5 linfonodi, nessuno dei quali delle dimensioni massime superiori a 2 cm
N2	Metastasi in 1-5 o più linfonodi, ciascuno dei quali delle dimensioni comprese tra 2 e 5 cm; oppure estensione extra-linfonodale della neoplasia
N3	Metastasi con massa linfonodale superiore a 5 cm

M Metastasi a distanza

MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti
M1a	Metastasi in linfonodi non regionali o metastasi polmonari
M1b	Metastasi a distanza in altre sedi o strutture

S Marcatori tumorali sierici

Sx	Dosaggio dei marcatori non disponibile o non eseguiti		
S0	Dosaggi dei marcatori sierici nei limiti della normalità		
	LDH (U/l)	hCG (mIU/ml)	AFP (ng/ml)
S1	< 1.5 x N	< 5,000	< 1,000
S2	1.5-10 x N	5,000-50,000	1,000-10,000
S3	< 10 x N	< 50,000	< 10,000
N	Indica il limite superiore del valore normale del dosaggio della LDH		

In accordo con la classificazione TNM del 2002, gli stadi dei tumori testicolari includono i seguenti sottostadi:

Stadio IA	pT1 N0 M0 S0
Stadio IB	pT2, pT3 or pT4 N0 M0 S0
Stadio IS	ogni pT/Tx N0 M0 S1-3
Stadio IIA	ogni pT/Tx N1 M0 S0/S1
Stadio IIB	ogni pT/Tx N2 M0 S1
Stadio IIC	ogni pT/Tx N3 M0 S0/S1
Stadio IIIA	ogni pT/Tx ogni N M1, M1a S0/S1
Stadio IIIB	ogni pT/Tx N1-3 M0 S2
	ogni pT/Tx ogni N M1, M1a S2
Stadio IIIC	ogni pT/Tx N1-3 M0 S3
	ogni pT/Tx ogni N M1, M1a S3
	ogni pT/Tx ogni N M1b ogni S

Tab. II. Sistema di stadiazione per il carcinoma a cellule germinali metastatico basato sulla prognosi. *Prognostic-based staging system for metastatic germ cell cancer* (IGCCCG – International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers.* J Clin Oncol 1997;15:594-603).

Gruppo a buona prognosi

Non seminoma (56% dei casi)
5 anni PFS 89%
5 anni sopravvivenza 92%

Tutti i criteri seguenti:

- testicolo/retroperitoneale primario
- assenza di metastasi viscerali non polmonari
 - AFP < 1,000 ng/ml
 - hCG < 5,000 IU/l (1,000 ng/ml)
 - LDH < 1.5 x ULN

Seminoma (90% dei casi)
5 anni sopravvivenza 82%
5 anni sopravvivenza 86%

Tutti i seguenti criteri:

- ogni sito primitivo
- assenza di metastasi viscerali non polmonari
 - AFP normale
 - ogni valore di hCG
 - ogni valore di LDH

Gruppo a prognosi intermedia

Non-seminoma (28% dei casi)
5 anni PFS 75%
5 anni sopravvivenza 80%

Tutti i criteri seguenti:

- testicolo/retroperitoneale primario
- assenza di metastasi viscerali non polmonari.
 - AFP < 1,000 e < 10,000 ng/ml o
 - hCG < 5,000 e < 50,000 IU/l o
 - LDH < 1.5 e < 10 x ULN

Seminoma (10% dei casi)
5 anni PFS 67%
5 anni sopravvivenza 72%

Tutti i criteri seguenti:

- ogni sito primitivo
- assenza di metastasi viscerali non polmonari
 - AFP normale
 - ogni valore di hCG
 - ogni valore di LDH

Gruppo a scarsa prognosi

Non-seminoma (16% dei casi)
5 anni PFS 41%
5 anni sopravvivenza 48%

Tutti i criteri seguenti:

- primario mediastinico
- metastasi viscerali non polmonari
 - AFP < 10,000 ng/ml o
 - hCG < 50,000 IU/l (10,000 ng/ml) o
 - LDH < 10 x ULN

Seminoma

Nessun paziente classificabile a scarsa prognosi

PFS = Sopravvivenza libera da progressione; AFP = Alfa-fetoproteina; hCG = Gonadotropina corionica umana; LDH = Lattato deidrogenasi; ULN = Limite superiore del range di normalità.

generalmente nel retroperitoneo, e recidivano dopo la sola orchifunicolectomia, le Linee Guida dell'EAU (2006) prevedono la radioterapia adiuvante sui linfonodi para-aortici (dose totale di 20 Gy) e solo in casi selezionati la sorveglianza attiva, mentre la chemioterapia basata sull'uso di Carboplatino è una possibile alternativa alla radioterapia ¹⁰.

Il trattamento *standard* per i pazienti con seminoma in stadio II A/B è la radioterapia ad una dose di 30 Gy e 36 Gy rispettivamente, con campi estesi dalle regioni paraortiche alla regione iliaca ipsilaterale al tumore, mentre la chemioterapia con tre cicli di PEB (Cisplatino, etoposide e bleomicina) è una alternativa da limitare ai pazienti che rifiutano la radioterapia ¹¹.

In caso di seminoma metastatico con stadiazione inferiore a N3M1 può essere ancora consigliata la radioterapia, mentre la chemioterapia può essere utilizzata come trattamento di salvataggio. Seminomi in fase avanzata (N3 o M1) dovrebbero essere trattati dall'inizio con protocolli di chemioterapia non differenti da un tumore germinale non seminomatoso di pari prognosi.

Le Linee Guida dell'EAU (2006) per il trattamento dei Tumori testicolari non seminomatosi in stadio clinico IA (pT1, assenza di invasione vascolare; basso rischio) prevedono, in caso in cui il paziente sia in grado di seguire un programma di controlli ravvicinati e protratti nel tempo, la sorveglianza attiva¹². La chemioterapia adiuvante o la linfadenectomia retroperitoneale *nerve-sparing* rimangono in ogni caso l'opzione di scelta, soprattutto per i pazienti con elevazione dei marcatori sierici. Qualora la linfadenectomia retroperitoneale riveli un coinvolgimento linfonodale, al paziente dovrebbe essere consigliata una chemioterapia con due cicli di PEB. I pazienti in stadio clinico IB (pT2-pT4; elevazione dei marcatori sierici; alto rischio) sono trattabili con chemioterapia con 2 cicli di PEB, mentre la sorveglianza o la chirurgia in questi pazienti rimane una opzione di seconda scelta¹¹.

I pazienti con neoplasia germinale non seminomatoso in stadio II A/B hanno una probabilità di cura pari al 98%. Comunemente andrebbero trattati con tre o quattro cicli di PEB seguiti dall'asportazione chirurgica delle masse residue, salvo nei casi in cui i marcatori sierici risultano normali; infatti, per questi pazienti è anche possibile consigliare la linfadenectomia retroperitoneale come prima opzione e successivamente due cicli di PEB se si riscontra una malattia metastatica¹³.

Nei tumori germinali non seminomatosi metastatici (< stadio IIC) con una "buona prognosi", il trattamento raccomandato è rappresentato dalla chemioterapia con tre cicli di PEB, mentre in caso di prognosi intermedia il trattamento *standard* prevede quattro cicli di PEB¹⁴. Per i pazienti a "scarsa prognosi", il trattamento *standard* consiste in quattro cicli di PEB; la sopravvivenza libera da progressione di malattia a 5 anni, in questi casi è pari al 45-50%. Secondo alcuni *trials* in corso (ad esempio l'EORTC *trial* 30974) una chemioterapia ad alte dosi eseguita in centri specialistici di riferimento può migliorare ulteriormente la sopravvivenza di questi pazienti¹⁵.

La resezione chirurgica delle masse residue dopo la chemioterapia è indicata nei casi di masse superiori a 1 cm. con normalizzazione dei *markers* tumorali. Dopo la chemioterapia con PEB, solo il 10% delle masse residue contiene neoplasia vitale, il 50% pre-

senta teratoma maturo e il 40% tessuto necrotico o fibroso. Poiché nessun esame di diagnostica per immagini, compresa la PET, è in grado di predire l'esito istologico delle masse residue in caso di tumori germinali non seminomatosi, l'asportazione chirurgica rimane al momento irrinunciabile¹⁶.

Se la massa residua è costituita da tessuto necrotico o fibroso o teratoma maturo, non sono necessari ulteriori trattamenti. In presenza di neoplasia ancora vitale o teratoma immaturo sono indicati ulteriori cicli di chemioterapia a base di cisplatino, soprattutto in quelle categorie di pazienti a scarsa prognosi.

Il follow-up dei pazienti con neoplasia testicolare a cellule germinali dipende dall'istologia del tumore primitivo, dallo stadio e dal trattamento attuato, tenendo conto della storia naturale della malattia e dai rischi di ricaduta¹⁷. Nei seminomi allo stadio I, IIA, IIB trattati con radioterapia generalmente le ricadute si verificano al di fuori dei campi irradiati e l'80% di queste si verificano nei primi due anni. I pazienti devono essere controllati ogni 3 mesi nei primi due anni, ogni 6 mesi dal terzo al quinto anno e annualmente fino a 10 anni, con esame fisico, TC addome o ecografia, Rx torace e *markers* tumorali. Nei non seminomatosi in stadio I, IIA e IIB il follow-up in caso di sorveglianza andrebbe seguito mensilmente nel primo anno, ogni 2 mesi nel secondo anno e ogni 3 mesi nel terzo anno e ogni 4-6 mesi successivamente, con esame fisico, radiografia del torace, dosaggio dei marcatori tumorali; la TC o la RM andrebbe ripetuta ogni 2 o 3 visite. Per i pazienti con neoplasia non seminomatoso in stadio I, IIA/B sottoposti a linfadenectomia retroperitoneale il follow-up è più semplice, in quanto le ricadute si verificano ai polmoni, ai linfonodi mediastinici e sopraclaveari generalmente nel primo anno e assai più raramente nel secondo e terzo anno, per cui è sufficiente eseguire periodicamente (ogni 2 mesi il primo anno, ogni 3 mesi il secondo anno e ogni 6 mesi fino al quinto anno) un esame fisico, una radiografia del torace, il dosaggio dei marcatori sierici e la TC addome solo su precisa indicazione clinica. Nei tumori in fase avanzata il rischio di ricaduta è atteso nei primi due anni, ma ricadute tardive possono manifestarsi anche dopo 5-7 anni; il follow-up per questi pazienti prevede l'esame clinico, la radiografia del torace i marcatori sierici e la TC addome o l'ecografia semestralmente fino a 10 anni.

I TUMORI EXTRA-TESTICOLARI A CELLULE GERMINALI

I tumori extra-gonadici a cellule germinali sono neoplasie estremamente rare, che presentano le stesse ca-

ratteristiche istopatologiche delle neoplasie di origine gonadica, ma che insorgono primitivamente in sedi diverse dalle gonadi. I tumori extra-gonadici a cellule germinali primitivi, possono interessare le strutture della linea mediana quali la vescica urinaria, la prostata, il mediastino e il retroperitoneo oppure possono insorgere in organi di derivazione embriologica completamente differente dagli organi urogenitali, come il fegato, l'esofago, lo stomaco, l'intestino tenue o la ghiandola pineale. Nel primo caso, si pensa che la neoplasia derivi dalle primordiali cellule germinali non migrate lungo la cresta urogenitale durante l'embriogenesi, mentre nel secondo caso probabilmente la neoplasia deriva dalla trasformazione di cellule germinali migrate in maniera anomala^{18 19}. A differenza dei tumori testicolari, la cui diagnosi deriva spesso da un riscontro obiettivo del medico oppure durante l'autopalpazione e può essere confermata tramite ecografia scrotale, i tumori germinali extra-gonadici possono essere riconosciuti incidentalmente durante accertamenti di diagnostica per immagine (ecografia, TC, RM) o endoscopici, oppure a seguito di sintomi legati alla crescita del tessuto neoplastico in corrispondenza della sede od organo in cui si sviluppano. La classificazione istologica dei tumori extra-gonadici a cellule germinali ricalca in tutti i suoi aspetti la classificazione istologica dei tumori germinali testicolari, mentre la stadiazione fa riferimento alla classificazione secondo il TNM dell'organo in cui insorge²⁰. L'importanza della cinetica dei marcatori tumorali non è ancora stabilita, anche perché la diagnosi di tumore a cellule germinali extra-gonadico generalmente è imprevedibile e i marcatori sierici non vengono dosati nel peri-operatorio.

La terapia dei tumori germinali extra-gonadici prevede l'asportazione chirurgica della neoplasia, seguita eventualmente da un trattamento chemioterapico adiuvante con le stesse combinazioni di farmaci usate per i corrispettivi tumori testicolari²¹.

Caso clinico

In questo articolo riportiamo il caso di un paziente affetto da una neof ormazione dell'uretere interpretata agli esami clinici pre-operatori e trattata come una neoplasia transizionale dell'alta via escretrice, ma rivelatasi all'esame istopatologico definitivo un coriocarcinoma primitivo dell'uretere.

Paziente maschio di anni 76. Nato da parto eutocico, ebbe uno sviluppo regolare. Impiegato ora in quiete, non è mai stato fumatore né soggetto all'as-

sunzione di alcolici. All'anamnesi risultava ipertensione arteriosa in terapia con ACE inibitori e diabete mellito in terapia con ipoglicemizzanti orali.

Il paziente si è presentato alla nostra attenzione con macroematuria "capricciosa" perdurante da circa 2 settimane. È stato quindi sottoposto ad esame obiettivo che non ha rivelato alterazioni di rilievo in ambito urogenitale, salvo un quadro di iniziale iperplasia prostatica. L'ecografia reno-vescicale ha consentito di individuare una ectasia calico-pielo-ureterale destra in assenza di altri reperti patologici dell'apparato urinario. Gli esami di laboratorio sono risultati normali (compatibilmente con l'anamnesi extraurologica), mentre la citologia urinaria risultava negativa per la ricerca di cellule atipiche e l'urografia documentava l'esclusione funzionale del rene di destra e la normalità morfo-funzionale del restante apparato urinario. Il paziente è stato quindi sottoposto a cistoscopia durante la quale si è confermata l'assenza di lesioni vescico-uretrali, mentre la contestuale pielografia ascendente e l'ureteroscopia destra hanno rivelato un ampio difetto di riempimento dovuto a una neof ormazione in corrispondenza del tratto iliaco dell'uretere (Fig. 1).

L'esame istologico della biopsia endoscopica della lesione ha confermato la presenza di un carcinoma di non chiara origine, anche per l'esiguità del materiale disponibile. Gli esami di stadiazione (radiografia del torace, TC addome con mezzo di contrasto e Scintigrafia ossea *Total Body*) hanno escluso il coinvolgimento di altri organi (assenza di linfadenopatie regionali e di metastasi a distanza).



Fig. 1. L'ureteropielografia mostra un difetto di riempimento di circa 2 cm in corrispondenza del tratto iliaco dell'uretere destro. *Retrograde ureteropyelography shows a filling defect in the right ureter.*

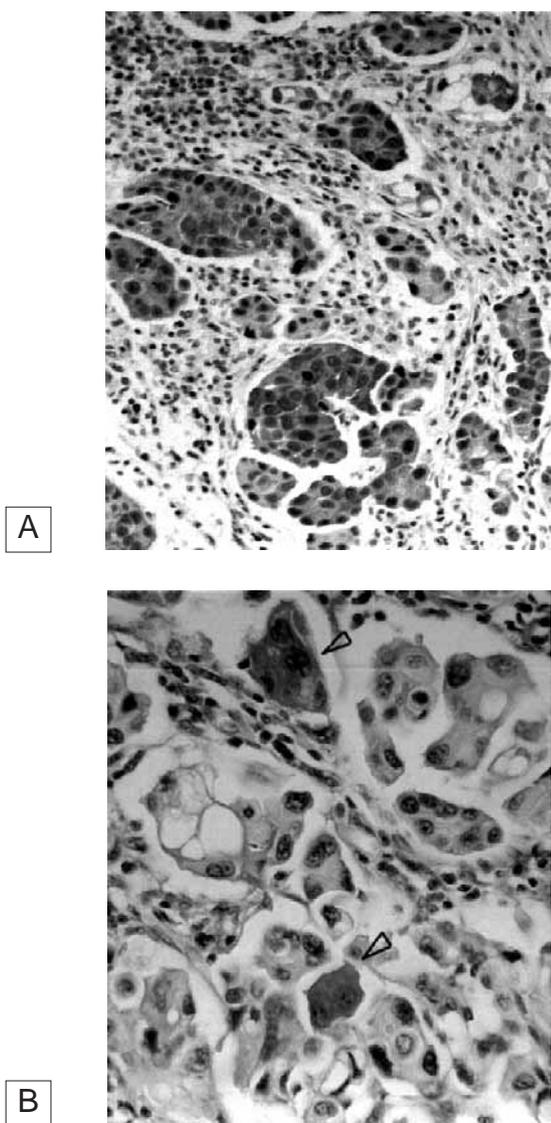


Fig. 2. A) All'esame microscopico è evidente il tipico pattern istologico del coriocarcinoma con due tipi di cellule distinte: sinciziotrofoblasti e citotrofoblasti (ingrandimento 200x). B) Colorazione immunohistochemica positiva per la ricerca di β -HCG (frecche. Ingrandimento 400x). *Primary choriocarcinoma of the ureter. A) microscopically, typical choriocarcinoma pattern with two distinct cell types: syncytiotrophoblasts and cytotrophoblasts. Reduced from x 200. B) positive staining for β -HCG (light arrows). Reduced from x 400.*

Il paziente è stato quindi sottoposto a nefroureterectomia laparoscopica dx preceduta dalla resezione endoscopica della papilla ureterale.

All'esame macroscopico si è potuto osservare una neoformazione sessile di colore bianco-giallastro parzialmente stenosante il lume dell'uretere iliaco (diametro 1,8 x 1 x 0,8 cm); il rene, i calici, la pelvi

e l'uretere a monte, francamente ectasico, sono apparsi privi di lesioni. All'esame istologico la neoplasia mostrava le caratteristiche tipiche del coriocarcinoma (Fig. 2A) e immunohistochimicamente risultava diffusamente e intensamente positiva alla colorazione per la β -Human Chorionic Gonadotropin (β -HCG), Fosfatasi Alcalina Placentare, PAN-CK, CK8, CK18 e focalmente positiva per CK13 (Fig. 2B). Lo stadio patologico finale è risultato pT2G3N0M0 con presenza di invasione vascolare.

Il paziente dopo 3 anni di follow-up è vivo, in buona salute e libero da malattia. Effettua semestralmente una visita urologica con gli esami ematochimici comprensivi di β -HCG, AFP e LDH ed una ecografia addome completo, un esame urina ed una citologia urine x 3, mentre annualmente viene sottoposto a Rx torace e TC addome totale con mdc e pose urografiche.

Non ha sviluppato neoplasie transizionali né in sede vescicale né a carico dell'emuntore sin e neppure patologie genitali.

Il livello sierico della β -HCG è risultato indosabile sia a 7 giorni dall'intervento che nel corso dei successivi controlli periodici di follow-up.

Discussione

In Letteratura sono riportati pochi casi di coriocarcinoma primitivo della vescica²²⁻²⁴ e un solo caso della pelvi renale²⁵. Dai dati a nostra disposizione, questo potrebbe essere il primo caso di coriocarcinoma primitivo insorto nell'uretere. È tuttavia possibile obiettare che anche una de-differenziazione in senso trofoblastico di un carcinoma transizionale oppure di una metaplasia uroteliale possa apparire istologicamente come un coriocarcinoma²⁶⁻²⁷. In questo caso, alquanto più comune, il basso grado di differenziazione della neoplasia comporta variazioni funzionali delle cellule neoplastiche con secrezione di β -HCG, ma non può essere ovviamente considerato un coriocarcinoma primitivo.

L'aspetto macroscopico e microscopico della neoplasia da noi asportata ha rivelato una completa corrispondenza istologica e immunohistochemica con il coriocarcinoma gonadico e non sono state riscontrate in tutto il tratto urinario asportato, ed in particolare nella sede del tumore, aree di metaplasia o di trasformazione dell'urotelio in senso neoplastico. Per questo motivo la diagnosi degli anatomo-patologi del nostro Istituto è stata di coriocarcinoma primitivo extragonadico.

Ad un follow-up di 3 anni non è stata fino ad ora riscontrata alcuna neoplasia transizionale a carico della vescica e dell'alto apparato urinario di sinistra,

condizione che avvalorata la diagnosi dell'origine non transizionale della neoplasia.

La nefroureterectomia radicale senza chemioterapia adiuvante si è rivelata in grado di curare efficacemente la malattia confinata all'uretere; infatti, non si sono manifestati fino ad ora segni di recidiva locale o a distanza. Non sono invece riportati in Letteratura casi di trattamento conservativo del coriocarcinoma primitivo.

Alcuni Autori segnalano una diminuzione rapida dei livelli sierici della β -HCG dopo l'asportazione del coriocarcinoma extragonadico²⁸. Nel nostro paziente questo marker tumorale è sempre risultato indosabile, ma non ne conosciamo il livello pre-operatorio. La rarità della neoplasia non giustifica infatti il dosaggio della β -HCG sierica ogni volta che si incontra una lesione di dubbia origine dell'apparato urinario.

Bibliografia

- ¹ Huyghe E, Matsuda T, Thonneau P. *Increasing incidence of testicular cancer worldwide: a review*. J Urol 2003;170:5-11.
- ² Bosl GJ, Motzer RJ. *Testicular germ-cell cancer*. N Engl J Med 1997;337:242-53.
- ³ Dieckmann KP, Loy V. *Prevalence of contralateral testicular intraepithelial neoplasia in patients with testicular germ cell neoplasm*. J Clin Oncol 1996;14:3126-32.
- ⁴ WHO. *Histological typing of testis tumors*. International Histological Classification of Tumors, 2004.
- ⁵ Osterlind A, Berthelsen JG, Abildgaard N, Hansen SO, Hjalgrim H, Johansen B, et al. *Risk of bilateral testicular germ cell tumors in Denmark: 1960-1984*. J Natl Cancer Inst 1991;83:1391-5.
- ⁶ Heidenreich A, Weissbach L, Holtl W, Albers P, Kliesch S, Kohrmann KU, et al.; German Testicular Cancer Study Group. *Organ sparing surgery for malignant germ cell tumor of the testis*. J Urol 2001;166:2161-5.
- ⁷ Klein EA. *Tumor markers in testis cancer*. Urol Clin North Am 1993;20:67-73.
- ⁸ Spermon JR, Kiemeneij LA, Meuleman EJ, Ramos L, Wetzels AM, Witjes JA. *Fertility in men with testicular germ cell tumors*. Fertil Steril 2003;79(Suppl 3):1543-9.
- ⁹ Nieschlag E, Behre HM. *Pharmacology and clinical use of testosterone*. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. *Testosterone – action, deficiency, substitution*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1999, p. 92-114.
- ¹⁰ Sharda N, Kinsella T, Ritter M. *Adjuvant radiation vs. observation: a cost analysis of alternate management schemes in early stage testicular seminoma*. J Clin Oncol 1996;14:2933-9.
- ¹¹ Classen J, Schmidberger H, Meisner C, Souchon R, Sautter-Bihl ML, Sauer R, et al. *Radiotherapy for stages IIA/B testicular seminoma: final report of a prospective multicenter clinical trial*. J Clin Oncol 2003;21:1101-6.
- ¹² Davis BE, Herr HW, Fair WR, Bosl GJ. *The management of patients with nonseminomatous germ cell tumors of the testis with serologic disease only after orchiectomy*. J Urol 1994;152:111-3.
- ¹³ Weissbach L, Bussar-Maatz R, Fletchner H, Pichlmeier U, Hartmann M, Keller L. *RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors. Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment*. Eur Urol 2000;37:582-94.
- ¹⁴ Horwich A, Sleijfer DT, Fossa SD, Kaye SB, Oliver RT, Cullen MH, et al. *Randomized trial of bleomycin, etoposide and cisplatin compared with bleomycin, etoposide and carbopla-*
- tin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a multi-institutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer trial*. J Clin Oncol 1997;15:1844-52.
- ¹⁵ Bokemeyer C, Kollmannsberger C, Meisner C, Harstrick A, Beyer J, Metzner B, et al. *First-line high-dose chemotherapy compared with standard-dose PEB/VIP chemotherapy in patients with advanced germ cell tumors: a multivariate and matched-pair analysis*. J Clin Oncol 1999;17:3450-6.
- ¹⁶ Foster RS, Donohue JP. *Can retroperitoneal lymphadenectomy be omitted in some patients after chemotherapy?* Urol Clin North Am 1998;25:479-84.
- ¹⁷ Salvioni R, Nicolai N, Piva L, Pizzocaro G. *I tumori del testicolo*. Urologia Pratica 1994;3:93-101.
- ¹⁸ Oosterhuis JW, Stoop H, Honecker F, Looijenga LH. *Why human extragonadal germ cell tumours occur in the midline of the body: old concepts, new perspectives*. Int J Androl 2007;30:256-63.
- ¹⁹ Deodhare S, Leung CS, Bullock M. *Choriocarcinoma associated with transitional cell carcinoma in-situ of the ureter*. Histopathology 1996;28:363-5.
- ²⁰ McKenney JK, Heerema McKenney A, Rouse RV. *Extragenital germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations*. Adv Anat Pathol 2007;14:69-92.
- ²¹ Dodion P, De Valeriola D. *Diagnosis and treatment of unknown primary tumors*. Bull Cancer 1989;76:939-46.
- ²² Minamino K, Adalchi Y, Okamura A, Kushida T, Sugi M, Watanabe M, et al. *Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder*. Pathol Int 2005;55:216-22.
- ²³ Hanna NH, Ulbright TM, Einhorn LH. *Primary choriocarcinoma of the bladder with the detection of isochromosome 12p*. J Urol 2002;167:1781.
- ²⁴ Obe JA, Rosen N, Koss LG. *Primary choriocarcinoma of the urinary bladder*. Cancer 1983;52:1405-9.
- ²⁵ Vahlensieck W Jr, Riede U, Wimmer B, Ihling C. *Beta-Human Chorionic Gonadotropin-positive extragonadal germ cell neoplasia of the renal pelvis*. Cancer 1991;12:3146-9.
- ²⁶ Fowler AL, Hall E, Rees G. *Choriocarcinoma arising in transitional cell carcinoma of the bladder*. Br J Urol 1992;70:333-4.
- ²⁷ Zettl A, Konrad MA, Polzin S, Ehsan A, Riedmiller H, Müller-Hermelink HK, et al. *Urothelial carcinoma of the renal pelvis with choriocarcinomatous features: genetic evidence of clonal evolution*. Hum Pathol 2002;33:1234-7.
- ²⁸ Nishimura R, Koizumi T, Morisue K, Yamanaka N, Lalwani R, Yoshimura M, et al. *Expression and secretion of the beta subunit of human chorionic gonadotropin by bladder carcinoma in vivo and in vitro*. Cancer Res 1995;55:1479-84.

1: Il coriocarcinoma extragonadico primitivo può derivare:

- a. Dalle primordiali cellule germinali non migrate lungo la cresta urogenitale durante l'embriogenesi
- b. Dall'anomala migrazione delle cellule germinali durante lo sviluppo embrionario
- c. Da una de-differenziazione in senso trofoblastico di un carcinoma transizionale oppure di una metaplasia uroteliale
- d. Tutte le precedenti
- e. A + b

2: La nefroureterectomia laparoscopica:

- a. Può essere eseguita con accesso laparoscopico o retroperitoneoscopico e successiva asportazione del rene, dell'uretere e di una cuffia di vescica periureterale attraverso una incisione chirurgica
- b. Può essere eseguita con accesso laparoscopico o retroperitoneoscopico, preceduta da resezione endoscopica della papilla ureterale
- c. Non deve essere eseguita in presenza di sospetta malattia linfonodale
- d. Deve essere eseguita in presenza di malattia localmente avanzata
- e. A + b + c

3: All'esame microscopico, il tipico pattern istologico del coriocarcinoma è caratterizzato da:

- a. Presenza di due tipi di cellule distinte: sinciziotrofoblasti e citotrofoblasti
- b. Presenza di colorazione immunoistochimica positiva per la ricerca di β -HCG
- c. Presenza di colorazione immunoistochimica positiva per PSA
- d. Presenza di citotrofoblasti e colorazione immunoistochimica positiva per AFP
- e. A + b

Validità di un test: sensibilità e specificità (prima parte)

Statistic notes. Accuracy: sensitivity and specificity (I)

S. CIPRIANI, E. RICCI¹

Epi2@@4, Gruppo per la Ricerca in Epidemiologia, Milano; ¹ II Clinica Ostetrico-Ginecologica, Fondazione Policlinico “Mangiagalli-Regina Elena”, Università di Milano

Introduzione

Nella prima parte del presente articolo tratteremo la questione della validità di un test diagnostico o di screening. Una trattazione statistica di facile lettura, utile al fine di comprendere a fondo la questione, verrà affiancata da alcune considerazioni più strettamente metodologiche in merito alla scelta del valore soglia e alla differenza concettuale e quindi di applicazione pratica tra test diagnostico e test di screening.

Nella seconda parte (che rimandiamo al prossimo numero della rivista) prendendo spunto da alcuni articoli scientifici, considereremo come esempio paradigmatico il test del PSA la cui somministrazione sistematica, al fine di identificare precocemente il carcinoma prostatico (PCa), è tuttora ampiamente dibattuta. Il nostro scopo in merito, senza voler proporre una trattazione esaustiva né tanto meno giungere a una possibile conclusione, sarà quello di fornire alcuni elementi statistici e metodologici utili per una lettura critica della discussione scientifica attualmente in corso.

Sensibilità e specificità

Nella pratica clinica attuale risultano fondamentali le metodologie che supportano il medico nel decidere se una condizione, patologica o non, sia presente in soggetti sintomatici (test diagnostico) o asintomatici (screening). I test migliori sono quelli che forniscono risultati il più possibile corretti, minimizzando costi e tempi e massimizzando la sicurezza per il paziente e la facilità di esecuzione e interpretazione da parte del clinico.

Ogni test comporta il rischio di giungere a risultati non rispondenti alla realtà. La valutazione della bontà (validità) di un test è utile al fine di adottare nella pratica clinica test il più possibile corretti.

Supponiamo di sottoporre una popolazione, costituita sia da persone malate (M) che da persone sane (S), a un test che abbia lo scopo di identificare lo stato di ciascun individuo rispetto a una determinata malattia. Una volta effettuato il test otterremo due possibili risposte: assenza di malattia: test negativo; presenza di malattia: test positivo. Queste due risposte tuttavia sottintendono quattro possibili risultati (Tab. I):

Tab. I. Tabella 2 x 2 che esprime il risultato del test rispetto alla realtà. *Two way table. Test result and true situation.*

Risultato del test	Realtà		Totale
	Malato	Sano	
Positivo	a	b	a + b
Negativo	c	d	c + d
Totale	a + c	b + d	a + b + c + d

a = Vero positivo: il test è positivo e il soggetto è malato; b = Falso positivo: il test è positivo ma il soggetto è sano; c = Falso negativo: il test è negativo ma il soggetto è malato; d = Vero negativo: il test è negativo e il soggetto è sano.

La capacità del test di individuare correttamente i malati si chiama sensibilità (*sensitivity*).

$$\text{sensibilità} = \frac{a}{a + c}$$

potrebbero essere affetti da altra patologia ma non da quella in esame.

Sensibilità e specificità sono caratteristiche del test e non variano al variare di altre condizioni come invece vedremo essere per due misure che presenteremo in seguito.

UN ESEMPIO

Supponiamo una popolazione di maschi asintomatici con età compresa fra i 50 e i 70 anni, con storia familiare di carcinoma prostatico (PCa), con esame rettale positivo e da sottoporre a biopsia prostatica. Sottoponiamo tale popolazione all'esame dei livelli di PSA al fine di identificare i soggetti che potrebbero essere affetti da PCa.

I risultati del test vengono riassunti nella seguente Tabella:

Test	Realtà		Totale
	PCa	no PCa	
Positivo*	936	1.732	2.668
Negativo*	275	2.576	2.851
Totale	1.211	4.308	5.519

* Risultati dicotomizzati sulla base del valore soglia più diffusamente utilizzato di 4 ng/ml

La validità del test viene calcolata come segue:

$$\text{sensibilità} = \frac{936}{1.211} = 0,77$$

$$\text{specificità} = \frac{2.576}{4.308} = 0,60$$

Il valore soglia di 4 ng/ml comunemente utilizzato per discriminare tra test positivo e negativo è puramente convenzionale. È utile notare che i livelli di sensibilità e specificità dipendono direttamente da tale valore. Se per esempio scegliessimo un valore soglia inferiore avremmo uno spostamento di parte dei soggetti da test negativo a test positivo con il conseguente aumento della sensibilità e diminuzione della specificità. Il contrario succederebbe se scegliessimo un valore superiore. La scelta del valore soglia rappresenta quindi un punto chiave dei test.

continua ...

Essa esprime la sensibilità che il test ha nell'identificare correttamente i soggetti che nella realtà sono malati.

La capacità del test di individuare correttamente i soggetti sani si definisce invece specificità (*specificity*).

$$\text{specificity} = \frac{d}{b + d}$$

Essa esprime, come dice il termine, la specificità cioè la capacità di identificare come sani soggetti che

Ma quali sono i livelli di sensibilità e specificità da considerare auspicabili? E quali quelli accettabili? La situazione ideale è quella in cui vengono correttamente identificati tutti i malati e tutti i sani con conseguente sensibilità e specificità entrambe uguali a 1. Tuttavia un margine di errore è sempre presente. Inoltre un aumento nella sensibilità comporta, come abbiamo visto nel nostro esempio, una perdita in termini di specificità e viceversa. Nella pratica clinica la validità del test deve essere giudicata in relazione allo scopo. Si rende dunque necessario distinguere

Tab. II. Test di screening e test diagnostici: caratteristiche differenzianti. *Screening test and diagnostic test.*

Test di screening	Test diagnostici
Su pazienti sani Economici, semplici, veloci, facili da leggere Non invasivi Definiscono i pazienti a rischio	Su pazienti a rischio Anche costosi e di interpretazione complessa Anche invasivi Definiscono la presenza della condizione

tra test effettuati a scopo di screening e test effettuati a scopo diagnostico. Un test di screening viene offerto a soggetti asintomatici e serve a definire quali siano i soggetti ad alto rischio di sviluppare una malattia o già affetti da una malattia in fase latente. Il test diagnostico serve, invece, a identificare con la massima certezza possibile l'eventuale presenza di una patologia. Questi test vengono proposti a chi è ritenuto ad alto rischio per età, familiarità, positività al test di screening, oppure a soggetti per i quali vi è un sospetto diagnostico. Nella pratica clinica il test diagnostico viene prescritto quando le informazioni raccolte non sono sufficienti a confermare o escludere la presenza della condizione sospettata. Il test serve quindi a ridurre l'incertezza (Tab. II).

Sulla base di queste considerazioni possiamo concludere che se è auspicabile in entrambi i casi limitare il più possibile risultati errati è pur vero che una scarsa specificità (e quindi un'elevata percentuale di falsi positivi) è sicuramente più tollerabile in un test di screening piuttosto che in un test diagnostico. Un test diagnostico, avendo lo scopo di definire una diagnosi, deve essere il più possibile corretto nell'identificare sia malati che sani, in modo da permettere di iniziare quanto prima un'efficace terapia nei primi ed evitare inutili ansie ai secondi. Nel caso di un test di screening, avente lo scopo di identificare i soggetti a rischio, è fondamentale riscontrare un'alta sensibilità ed è più tollerabile una specificità non elevata. È infatti da considerarsi più grave il fatto di non identificare soggetti a rischio o malati (che di conseguenza non verrebbero curati), piuttosto che considerare erroneamente malati dei soggetti la cui diagnosi verrà comunque corretta in seguito da un successivo esame diagnostico.

Valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN)

Sensibilità e specificità sono due misure della validità di un test utili nella valutazione della bontà di un test

al fine di decidere se adottarlo nella pratica clinica e/o adottarlo in sostituzione di un metodo corrente. Sono, inoltre, misure fondamentali per la lettura di ciascun esito in quanto affiancano al singolo risultato l'informazione sulla probabilità d'errore connessa.

Quando la prospettiva si sposta, invece, nell'ambito della pianificazione sanitaria delle misure di prevenzione, si pone una questione differente. Ciò che interessa per una valutazione in termini di costi/benefici è conoscere la capacità predittiva di un test somministrato nell'ambito di una popolazione caratterizzata da un determinato livello di prevalenza. La domanda in questione è: una volta effettuato il test sulla popolazione, qual è la probabilità che un paziente con test positivo abbia davvero la malattia? E poi, data questa probabilità e data una determinata prevalenza: qual è la probabilità di identificare correttamente, nella popolazione in oggetto, soggetti sani e malati? A questa domanda rispondono due misure denominate valore predittivo positivo (VPP) e valore predittivo negativo (VPN).

$$VPP = \frac{sens * prev}{sens * prev + (1 - spec) * (1 - prev)}$$

$$VPN = \frac{spec * (1 - prev)}{(1 - sens) * prev + spec * (1 - prev)}$$

ESEMPIO ... SEGUE (2)

Applichiamo le formule del VPP e del VPN al nostro esempio assumendo una prevalenza del 20%:

$$VPP = \frac{0,77 * 0,2}{0,77 * 0,2 + (1 - 0,6) * (1 - 0,2)} = 0,3$$

$$VPN = \frac{0,6 * (1 - 0,2)}{(1 - 0,77) * 0,2 + 0,6 * (1 - 0,2)} = 0,91$$

fine

Tab. III. Due situazioni a confronto. *Comparison of two different instances.*

specificità = 0,8 (per entrambe le situazioni)

$$\text{a) } \textit{sens} = 0,9 \quad \textit{prev} = 0,001 \quad \textit{VPP} = \frac{0,9 * 0,001}{0,9 * 0,001 + (1 - 0,8) * (1 - 0,001)} = 0,0045$$

$$\text{b) } \textit{sens} = 0,5 \quad \textit{prev} = 0,4 \quad \textit{VPP} = \frac{0,5 * 0,4}{0,5 * 0,4 + (1 - 0,8) * (1 - 0,4)} = 0,63$$

Specificità = 0,8 (per entrambe le situazioni)

Come possiamo notare questi due valori dipendono dai livelli di sensibilità e specificità e dal tasso di prevalenza della popolazione. Importante è considerare che un test con alta sensibilità applicato a una popolazione con basso tasso di prevalenza avrà uno scarso valore predittivo. Viceversa, un test con scarsa sensibilità applicato a una popolazione con alto tasso di prevalenza potrà fornire un valore predittivo elevato. Possiamo dunque interpretare queste misure come misure dell'impatto potenziale che, la somministrazione del test alla popolazione in oggetto, potrebbe avere in termini di prevenzione sulla salute pubblica. Di seguito proponiamo due simulazioni. La prima

(Tab. III) mette a confronto proprio le due situazioni appena citate: alta specificità e bassa prevalenza contro bassa specificità e alta prevalenza. La seconda (Tab. IV), partendo da valori fissi di specificità e sensibilità valuta come si modificano VPP e VPN in funzione del livello di prevalenza.

La curva ROC

Il test diagnostico e il test di screening supportano il medico in una fase decisionale per cui vi è necessità di risposte dicotomiche: malato/sano. Questa è la situazione che abbiamo finora considerato trattando

Tab. IV. Valori dei VPP e VPN in funzione della prevalenza a parità di sensibilità e specificità. *VPP and VPN values according to prevalence, at equal sensitivity and specificity.*

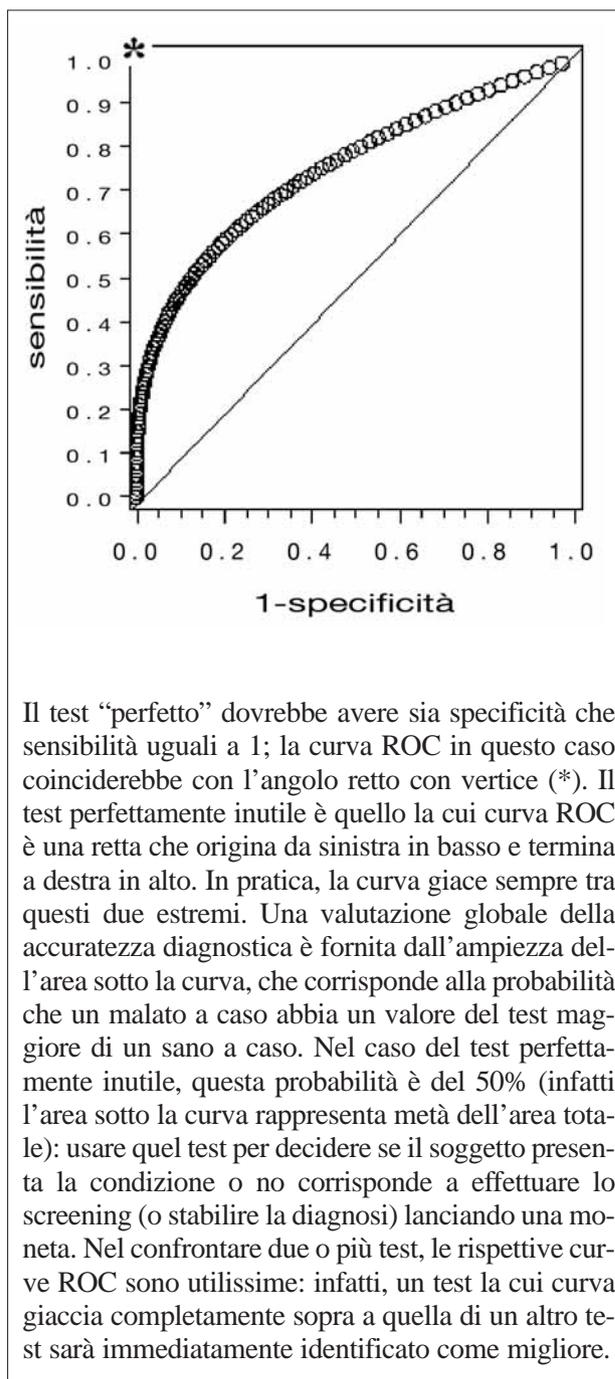
Prevalenza	Valore predittivo	Tabelle			
50%	VPP = 0,84 VPN = 0,81	Test	Realtà		Totale
			malato	sano	
		Positivo	400	75	475
		Negativo	100	425	525
		500	500	1.000	
20%	VPP = 0,57 VPN = 0,94	Test	Realtà		Totale
			malato	sano	
		Positivo	160	120	280
		Negativo	40	680	720
		200	800	1.000	
10%	VPP = 0,37 VPN = 0,97	Test	Realtà		Totale
			malato	sano	
		Positivo	80	135	215
		Negativo	20	765	785
		100	900	1.000	
1%	VPP = 0,05 VPN = 0,99	Test	Realtà		Totale
			malato	sano	
		Positivo	8	148	156
		Negativo	2	842	844
		10	990	1.000	

delle misure di sensibilità, specificità, VPP e VPN. In verità molti dei test attualmente in uso forniscono valori numerici su scala continua per i quali è necessario stabilire un punto che definisca il confine tra normalità e patologia, tra presenza e assenza di una determinata condizione.

La questione è delicata in quanto se possiamo facilmente concordare, senza grossi margini di dubbio, sul fatto che i valori estremi corrispondono a una delle due categorie sano e malato, è pur vero che i valori intermedi non sono facili da attribuire. A questo scopo si usa la curva ROC (*receiver operating characteristic curve*, così chiamata in quanto elaborata negli anni Cinquanta per valutare la ricezione dei segnali radar nei diversi apparecchi).

La curva ROC si costruisce calcolando la sensibilità e la specificità ottenute con un test, utilizzando diversi valori soglia. Si riporta quindi in grafico la sensibilità contro (1-specificità), ottenendo una curva. Questa servirà a identificare il valore del test in corrispondenza del quale i valori di sensibilità e specificità sono migliori. Ritenendo ad esempio accettabile ottenere 5 falsi positivi ogni 100 pazienti sani, si potrà calcolare quale sensibilità corrisponde ad una specificità del 95%. Si ripete il calcolo considerando accettabili 10 falsi positivi ogni 100 persone sane (specificità 90%) e così via per ogni valore dell'ascissa. Quale sia il valore soglia da utilizzare deriva dal miglior compromesso tra sensibilità e specificità. In generale, il valore che viene utilizzato è quello in corrispondenza del quale la somma di specificità e sensibilità è massima. Tuttavia questo approccio non è necessariamente valido se utilizziamo il test come screening: in tal caso, allo scopo di diminuire i falsi negativi (aumento della sensibilità) si può accettare un aumento dei falsi positivi (diminuzione della specificità), che verranno poi correttamente diagnosticati come sani tramite ulteriori esami.

Con lo screening definiamo infatti un gruppo di soggetti a rischio, che saranno successivamente indagati con nuovi test, questa volta diagnostici. Ogni test va tuttavia esaminato nel suo complesso, considerando costi e benefici non solo in termini economici, ma anche di potenziali danni derivati dall'esecuzione di indagini invasive nonché di ansia per il paziente che viene falsamente indicato positivo al test.



1: Quale informazione forniscono le misure di sensibilità e specificità?

- a. La percentuale di soggetti malati e sani che verranno identificati in una determinata popolazione
- b. La probabilità di identificare correttamente malati e sani
- c. La probabilità di identificare correttamente malati e sani tenendo conto della prevalenza della popolazione in oggetto

2: Quale informazione forniscono il VPP e il VPN?

- a. Stimano in termini di probabilità i malati e i sani che verranno identificati correttamente in una popolazione caratterizzata da un determinato tasso di prevalenza
- b. Stimano la prevalenza della malattia nella popolazione
- c. Stimano la probabilità di identificare malati e sani nella popolazione

3: Data la seguente tabella di dati calcolare i valori di sensibilità e specificità. Calcolare, inoltre, VPP e VPN ipotizzando un tasso di prevalenza del 5%

Test	Realtà		Totale
	Malato	Sano	
Positivo	41	29	70
Negativo	9	261	270
Totale	50	290	340

Risposte ai precedenti questionari, vol. 14, n. 3, settembre 2007

TRATTAMENTO CONTINUATIVO CON PDE5-I (VARDENAFIL 10 MG) ED IMPIEGO DI SELLA CICLISTICA DI CONCEZIONE ERGOMETRICA (SELLA SMP) IN CICLISTI CON DEFICIT ERETTILE (DE) E LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS (LUTS): NOSTRA ESPERIENZA PRELIMINARE

N. Piazza, F. Della Beffa, C. Mazzariol, F. Di Tonno, M. Norcen, C. Pianon

1: I punti chiave della possibile incidenza di patologie uro-genitali nei ciclisti sono:

- Incremento della “frizione” tra nervo pudendo e sua guaina entro il canale di Alcock durante la pedalata;
- Pinzettamento del nervo pudendo tra naso della sella e perineo subito in corrispondenza della sua emergenza infrapubica;
- Stiramento delle strutture nervose durante la pedalata nella massima posizione di spinta per un verosimile “effetto fionda” dei legamenti sacrospinosi e sacrotuberosi
- Tutte le precedenti**

2: I farmaci proerettivi PDE5-i possono avere un ruolo potenziale nei LUTS

- Vero**
- Falso
- Non ci sono dati riportati in letteratura che avvalorino la prima ipotesi

3: Disordini urogenitali secondari all'attività ciclistica sono:

- Formicolii perineali
- Disfunzioni sessuali
- Ematuria
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti**

LA STENOSI URETRALE: ASPETTI ANATOMO-CHIRURGICI ED ETIOPATOGENETICI

E. Palminteri

1: Dal punto di vista anatomico-chirurgico l'uretra si divide in:

- Uretra anteriore e posteriore**
- Uretra cavernosa e peniena
- Uretra peniena e bulbo-membranosa

2: L'uretra posteriore a sua volta comprende:

- Uretra bulbare e prostatica
- Uretra bulbo-membranosa e prostatica
- Uretra prostatica e membranosa**

3: L'uretra anteriore si divide in:

- Uretra bulbo-membranosa e prostatica
- Uretra bulbare e membranosa
- Uretra bulbare e peniena**

4: Il corpo spongioso costituisce la parete dell'uretra:

- Uretra prostatica
- Uretra peniena
- Uretra peniena e bulbare**

5: Il corpo spongioso è più rappresentato ventralmente nell'uretra:

- Peniena
- Bulbare**
- Membranosa

6: La superficie dorsale dell'uretra corrisponde al:

- Pavimento dell'uretra
- Tetto dell'uretra**

7: Le cause più frequenti di stenosi peniene sono:

- Ischemia
- Infezioni
- LS e riparazione fallita di ipospadia**

8: Le cause più frequenti di stenosi dell'uretra anteriore sono:

- Infezioni
- LS e riparazione fallita di ipospadia
- Sconosciute**

DISORDINI MINZIONALI E DISFUNZIONI SESSUALI DELLA DONNA: COSA CONOSCIAMO DEL PROBLEMA?

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

1. Considerando i dati del National Health and Social Life Survey (NHSL), quale risultava essere la prevalenza complessiva di disordini sessuali della donna nella popolazione americana?

- a. 43%
- b. 53%
- c. 21%
- d. 35%

2. Secondo il recente studio di Zhang et al., quale risultava essere la prevalenza complessiva di disordini del basso tratto urinario (LUTS) nella popolazione in esame?

- a. Circa il 39%
- b. Circa il 20%
- c. Circa il 13%
- d. Circa il 37%

3. Lo studio di Hansen dimostrava come la salute sessuale della donna danese fosse significativamente correlata con il processo di invecchiamento. Quali altri fattori predittivi risultavano statisticamente correlati con la funzione sessuale della donna in quella analisi?

- a. Presenza di LUTS
- b. Presenza di comorbidità di interesse medico
- c. Salute sessuale e generale del partner
- d. **Tutte le risposte sono corrette**

4. Esistono pochi dati che correlino l'influenza della sindrome da vescica iperattiva sulla salute sessuale della donna. Kim et al. hanno recentemente dimostrato che:

- a. In una coorte di 3.372 donne la prevalenza complessiva di sindrome da vescica iperattiva (OAB) era del 12% circa
- b. La presenza di disordini della funzione sessuale era più frequentemente riferita da chi avesse una sindrome OAB
- c. Dopo correzione statistica per i possibili fattori confondenti di comorbidità la sindrome OAB e la presenza di incontinenza urinaria rimanevano importanti fattori predittivi di problemi sia della funzione sessuale che della qualità di vita in generale delle donne
- d. **Tutte le risposte sono corrette**

5. Parson & Tatsis hanno recentemente dimostrato come nella popolazione femminile universitaria americana la prevalenza clinica di cistite interstiziale fosse del 10% circa. Il loro studio ha anche messo in evidenza come:

- a. Tutte le donne con test al potassio positivo lamentassero dispareunia
- b. La presenza di dispareunia fosse clinicamente più frequente al peggiorare della scala sintomatologica Pelvic Pain and Urgency/Frequency (PUF)
- c. Non ci fosse correlazione alcuna tra peggioramento della sintomatologia disurica/algica e la comparsa di dolore sessuale
- d. **Le risposte a) e b) sono corrette**

LA SESSUALITÀ IN ADOLESCENZA: DEFINIZIONE E CARATTERISTICHE

K. Aringolo, C. Gambino

1. Lo sviluppo psico-fisiologico dell'adolescente:

- a. È geneticamente determinato
- b. **È il risultato di un'interazione tra individuo e contesto di appartenenza**
- c. Percorre traiettorie evolutive regolari
- d. Segue un percorso lineare e identico per tutti i ragazzi/e

2. Nella ricerca descritta la rappresentazione più frequente data dai ragazzi alla parola "sesso" è stata:

- a. Libertà
- b. **Amore**
- c. Goduria
- d. Divertimento

3. Le trasformazioni corporee dell'adolescenza risultate più gradevoli per i maschi:

- a. Aumento della statura
- b. Comparsa del desiderio sessuale
- c. Sviluppo muscolare
- d. **Tutte e tre**

4. Le trasformazioni corporee dell'adolescenza risultate più sgradevoli per le femmine sono state:

- a. Comparsa del menarca
- b. Arrotondamento dei fianchi
- c. **Aumento di peso**
- d. Crescita dei peli

TUMORE ADENOMATOIDE DELL'EPIDIDIMO CHE PUÒ MIMARE UNA NEOPLASIA TESTICOLARE: DUE CASI CLINICI

M. Polito, W. Giannubilo, A.B. Galosi, R. Zamparese, P. Bufo, A. Fabiani, G. d'Anzeo, G. Muzzonigro

1. Quali sedi possono essere interessate dal tumore adenomatoide:

- Funicolo spermatico
- Testicolo
- Tutte le precedenti**

2. L'origine embriologica dell'AT è:

- Dalla corda neurale
- Dal mesotelio**
- Dalle cellule di Leydig

3. La diagnosi differenziale delle lesioni epididimarie deve comprendere:

- I tumori di origine mesenchimale
- Il granuloma spermatico
- Tutte le precedenti**

IL RISCHIO ATTRIBUIBILE (FRAZIONE EZIOLOGICA)

S. Cipriani, E. Ricci

1. Da quali quantità dipende il RAP?

- Dalla prevalenza di malattia nella popolazione
- Dal livello di associazione tra la malattia e il fattore e dalla proporzione di soggetti esposti nella popolazione**
- Dal tasso d'incidenza e dalla numerosità della popolazione

2. Quali tipi di studi sono adatti alla stima della proporzione di soggetti esposti nella popolazione?

- Gli studi ecologici
- Gli studi di coorte
- Gli studi caso-controllo**

3. Supponiamo che siano stati raccolti i dati rappresentati in tabella come segue:

Fumo	DE		Totale
	Si	No	
Si	800	300	1100
No	9200	9700	18900
Totale	10000	10000	20000

Calcolare il RAP:

- assumendo che si tratti di uno studio di coorte e che la proporzione di esposti desunta dai dati ISTAT sia del 2%

$p_E = 0,02$ (fornito dall'Istat)

$$RR = \frac{800/1100}{9200/18900} = \frac{0.727}{0.487} = 1.49$$

$$RAP = \frac{0.02 * (1.49 - 1)}{1 + 0.02 * (1.49 - 1)} = \frac{0.0098}{1.0098} = 0.097$$

- assumendo che si tratti di uno studio caso-controllo

$p_E = 300/10.000 = 0,03$

$$OR = \frac{800 * 9700}{9200 * 300} = 2.8$$

$$RAP = \frac{0.03 * (2.8 - 1)}{1 + 0.03 * (2.8 - 1)} = \frac{0.054}{1.054} = 0.05$$

Calendario Congressi

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					

Maggio 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		

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

American Society of Andrology

Annual Meeting

Tel. +1 847-619-4909

E-mail: info@andrologysociety.org

Web-site: www.andrologysociety.org

 **13-17 APRILE – ROMA, ITALY**

9th Congress of European Federation of Sexology

Web-site: www.aimgroup.it - www.efs2008.com

 **24-26 APRILE – TAORMINA, ITALY**

Mediterranean Association of Andrology

6th Congress

E-mail: sia@andrologiaitaliana.it

Web-site: www.ama-andrology.org

 **3-7 MAGGIO – DRESDA, GERMANY**

10th European Congress of Endocrinology

Web-site: www.euro-endo.org

 **10 MAGGIO – FORTE DI BARD, VALLE D'AOSTA, ITALY**

Sezione Lombardo-Piemontese-Valdostana SIA

XX Convegno annuale

Problematiche andrologiche in oncologia urologica:
prevenzione e trattamento

Web-site: www.andrologiaitaliana.it

 **16-17 MAGGIO – PERGUSA, ENNA, ITALY**

Sezione Regionale Siciliana SIA

XII Congresso

Interventi dell'andrologo clinico rivolti al diabete

Web-site: www.andrologiaitaliana.it

 **17-22 MAGGIO – ORLANDO, USA**

AUA Annual Meeting

E-mail: registration@auanet.org

Web-site: www.aunanet.org

Legenda simboli

 Andrologia generale

 Medicina Sessuale

 Urologia

 Medicina della Riproduzione

 Endocrinologia

 Male Aging

Luglio 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		

Ottobre 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	

**6-9 LUGLIO – BARCELONA, SPAIN**

ESHRE
24th Annual Meeting
Web-site: www.eshre.com

**9-12 LUGLIO – LEUVEN, BELGIO**

International Academy for Sex Research Meeting
E-mail: lin@cs.csustan.edu
Web-site: www.iasr.org

**16-19 OTTOBRE – TORONTO**

Sexual Medicine Society of North America (SM-SNA)
Fall Meeting
The Westin Harbour Castle
E-mail: sueo@wjweiser.com
Website: www.smsna.org

Settembre 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				

Novembre 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						

**13-17 SETTEMBRE – SHANGAI, CHINA**

SIU
30th World Congress
E-mail: central-office@siu-urology.org
Web-site: www.siu-urology.org

**22-28 SETTEMBRE – ROMA, ITALY**

Società Italiana di Urologia
Congresso del Centenario
Web-site: www.siu.it

**8-12 NOVEMBRE – SAN FRANCISCO, CA, USA**

American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
64th Annual Meeting
E-mail: asrm@asrm.org
Web-site: www.asrm.org

**24-26 NOVEMBRE – ROMA, ITALY**

Società Italiana di Andrologia e Medicina Sessuale
VIII Congresso Nazionale
Web-site: www.andrology2008.org

**26-28 NOVEMBRE – ROMA, ITALY**

5th European Congress of Andrology
Web-site: www.andrology2008.org

Dicembre 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			

Febbraio 2009

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

♂♀ **7-11 DICEMBRE – BRUSSELS, BELGIUM**

European and International Societies for Sexual Medicine
 Joint Congress
 E-mail: essm@cpo-hanser.de
 Web-site: www.issmessm2008.info

♂♀ **12-15 FEBBRAIO – FIRENZE, ITALY**

International Society for the Study of Women's Sexual Health
 International Meeting
 E-mail: sueo@wjweiser.com
 Website: www.isswsh.org

Indice per Titoli, vol. 14, nn. 1-4, 2007

Bio banca del seme nel paziente oncologico <i>Sperm banking for oncological patients</i>	86	La sessualità in adolescenza: definizione e caratteristiche <i>Sexuality in adolescence: definition and characteristics</i>	133
Chirurgia protesica peniena in pazienti con fibrosi dei corpi cavernosi: stato dell'arte <i>Penile prosthesis surgery in patients with corporal fibrosis: state of the art</i>	186	La stenosi uretrale: aspetti anatomico-chirurgici ed etiopatogenetici <i>Urethral stenosis: aspects of surgical anatomy and aetiopathogenesis</i>	116
Coriocarcinoma primitivo dell'uretere: caso clinico <i>Primary choriocarcinoma of the ureter: a case report</i>	214	La sterilizzazione maschile volontaria: aspetti medici, sociali e legali della vasectomia <i>Voluntary male sterilization: medical, social and legal aspects of vasectomy</i>	162
Disfunzioni sessuali femminili: il possibile impatto della chirurgia ginecologica ed urologica <i>Female sexual dysfunction: potential role of gynaecological and urological surgery</i>	76	Le anomalie citogenetiche degli spermatozoi <i>Cytogenetic abnormalities in human sperm</i>	30
Disordini minzionali e disfunzioni sessuali della donna: cosa conosciamo del problema? <i>Female micturition disorders and sexual dysfunction: what has been learned?</i>	124	Linee guida: flogosi urogenitali e infertilità	45
Dissezione dei nervi cavernosi da cadavere: utilità per la prostatectomia radicale retropubica <i>Cadaveric dissection of cavernous nerves: its usefulness for retropubic radical prostatectomy</i>	65	Neuroanatomia e neurofisiologia dell'ejaculazione <i>Neuroanatomy and neurophysiology of ejaculation</i>	11
<i>Fast reading o slow reading?</i>	63	Plicatura dell'albuginea vs. Nesbit nella correzione degli incurvamenti congeniti del pene. Follow-up a lungo termine <i>Plication corporoplasty vs. Nesbit operation in the correction of congenital penile curvature. A long term follow-up</i>	2
Il rischio attribuibile (frazione eziologica) <i>Attributable risk (aetiologic fraction)</i>	152	Quando l'infertilità causa problemi sessuali: il ruolo dell'intervento sessuologico integrato <i>When infertility causes sexual problems: the role of a sexual integrated intervention</i>	23
Infarto testicolare segmentario <i>Segmental testicular infarction</i>	95	Quello che l'Andrologo dovrebbe conoscere della ginecomastia <i>What Andrologists should know about gynaecomastia</i>	205
L'analisi della sopravvivenza. Prima parte <i>Survival analysis (I)</i>	54	Screening di mutazioni del gene della fibrosi cistica in pazienti con infertilità da alterata spermatogenesi <i>Screening of cystic fibrosis gene mutations in patients with infertility due to altered spermatogenesis</i>	70
L'analisi della sopravvivenza. Seconda parte <i>Survival analysis (II)</i>	98		
La diagnostica nelle stenosi uretrali <i>Clinical investigations in urethral strictures</i>	195		

Trattamento continuativo con PDE5-i (Vardenafil 10 mg) ed impiego di sella ciclistica di concezione ergometrica (sella SMP) in ciclisti con Deficit Erettile (DE) e <i>Lower Urinary Tract Symptoms</i> (LUTS): nostra esperienza preliminare <i>Continuative treatment with PDE5-i (Vardenafil 10 mg) and use of a new ergometric saddle in cyclists with ED and LUTS: our preliminary experience</i>	Tumore adenomatoide dell'epididimo che può mimare una neoplasia testicolare: 2 casi clinici <i>Adenomatoid tumour of epididymis mimicking a testis tumour: two case reports</i>	147
	Validità di un test: sensibilità e specificità (prima parte) <i>Accuracy: sensitivity and specificity (I)</i>	223

Indice per Autori, vol. 14, nn. 1-4, 2007

Aringolo K.,	133	Lensi E.,	23
Basile Fasolo C.,	23	Leonardo C.,	2
Bellei L.,	214	Lilli P.,	95
Bercovich E.,	95	Longhi E.,	76, 124
Berdondini E.,	195	Marchese V.,	162
Bottazzi C.,	30	Martinez-Salamanca J.I.,	186
Briganti A.,	76, 124	Mazza O.N.	65
Bufo P.,	147	Mazzariol C.,	109
Cabello R.,	65	Mini D.,	2
Cavaliere A.,	2	Molon A.	195
Cipriani S.,	54, 76, 98, 152, 223	Moncada I.,	65, 186
Colombo R.,	76	Montorsi F.,	76, 124
Conversano C.,	23	Monzó J.I.,	65
Coppola G.A.,	162	Morrone G.,	70
Costa M.,	30	Mulhall J.	186
D'Amico F.,	2	Muller A.,	186
d'Anzeo G.,	147	Muzzonigro G.	146
D'Orazi V.,	162	Norcen M.,	109
De Luca S.,	214	Orlassino R.,	214
Del Vecchio G.,	2	Ortensi A.,	162
Della Beffa F.,	109	Ortensi I.,	162
Dente D.,	2	Paffoni A.,	86
Di Tonno F.,	109	Palminteri E.	116, 195
Fabi F.,	162	Panunzi A.,	162
Fabiani A.,	147	Peluso G.,	70
Faloci C.,	162	Pescatori E.S.,	1, 63, 161, 205
Fantini G.V.,	76, 124	Petrachi S.,	162
Fiori M.,	95	Pianon C.,	109
Franco G.,	2	Piazza N.,	109
Galosi A.B.,	147	Pirozzi Farina F.	11
Gambino C.,	133	Polito M.,	147
Giannubilo W.,	147	Poluzzi M.,	195
Guazzoni G.,	124	Ragni G.	86
Gunelli R.,	95	Restelli L.,	86
Hernandez C.,	65	Ricci E.	54, 98, 152, 223
Herranz F.,	65	Rigatti P.,	76, 124
Laurenti C.,	2	Salaris C.,	95
		Salomone U.,	95

Salonia A.,	76, 124	Valmorri L.,	95
Simi S.,	205	Vestita E.	214
		Vivacqua C.,	95
Toni F.,	162		
Turchi P.,	1, 63, 161, 205	Zamparese R.,	147
		Zenico T.,	95

Indice per Argomenti, vol. 14, nn. 1-4, 2007

Adolescenza <i>Adolescence</i>	133	Crioconservazione del seme <i>Sperm cryopreservation</i>	162
Anatomia genito-perineale <i>Genital-perineum anatomy</i>	109	Diagnosi <i>Diagnosis</i>	146, 195
Androgeni <i>Androgens</i>	205	Dilatatori <i>Cavernotomes</i>	186
Aneuploidie spermatiche <i>Sperm aneuploidies</i>	30	Disfunzioni sessuali femminili <i>Female sexual dysfunction</i>	76, 124
Azoospermia <i>Azoospermia</i>	70, 162	Disturbi della fertilità <i>Fertility disorders</i>	23
β -HCG <i>β-HCG</i>	214	Disturbi sessuali <i>Sexual disorders</i>	23
Carcinoma della mammella maschile <i>Male breast cancer</i>	205	Ecografia <i>Ultrasound</i>	146
CBAVD <i>CBAVD</i>	70	Ecografia uretrale <i>Urethral ultrasonography</i>	195
Chirurgia <i>Surgery</i>	146	Eiaculazione <i>Ejaculation</i>	11
Chirurgia uretrale <i>Urethral surgery</i>	116	Elaborazione cerebrale <i>Cerebral processing</i>	11
Cilindri di calibro ridotto <i>Downsized prosthetic cylinders</i>	186	Emozioni <i>Emotion</i>	133
Cistectomia <i>Cystectomy</i>	76	Estrogeni <i>Oestrogens</i>	205
Contracezione maschile <i>Male contraception</i>	162	Fertilità maschile <i>Male fertilità</i>	86
Coriocarcinoma <i>Choriocarcinoma</i>	214	Fibrosi cavernosa <i>Corporal fibrosis</i>	186
Corporoplastica <i>Corporoplasty</i>	2	Fibrosi peniena <i>Penile fibrosis</i>	186
Counselling <i>Counselling</i>	23	FISH (<i>Fluorescence In Situ Hybridization</i>) <i>FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)</i>	30
Crioconservazione <i>Cryopreservation</i>	86	Funzione autonoma <i>Autonomic function</i>	11

Ginecomastia <i>Gynaecomastia</i>	205	Neoplasia testicolare <i>Testis neoplasms</i>	146
Grafting <i>Grafting</i>	186	Nervi cavernosi <i>Cavernous nerves</i>	65
Identità psico-sessuale <i>Psycho-sexuality identity</i>	133	Neurotrasmettitori cerebrali <i>Cerebral neurotransmitter</i>	11
Impotenza <i>Impotence</i>	65	Organi pelvici <i>Pelvic organs</i>	11
Incurvamento congenito del pene <i>Congenital penile curvature</i>	2	Orgasmo <i>Orgasm</i>	11
Inibitori della PDE5 <i>PDE5-inhibitors</i>	109	Pavimento pelvico <i>Pelvic floor</i>	11, 109
Infertilità <i>Infertility</i>	23	Plasma seminale <i>Seminal plasma</i>	70
Infertilità maschile <i>Male infertility</i>	30, 70	Plicatura albuginea <i>Plication</i>	2
Intervento sec. Nesbit <i>Nesbit technique</i>	2	Profili di responsabilità professionale medica <i>Medical malpractice</i>	162
Ischemia segmentaria <i>Segmental infarction</i>	95	Prostatectomia <i>Prostatectomy</i>	65
Lesioni avascolari <i>Avascular lesions</i>	95	Protesi peniena <i>Penile prosthesis</i>	186
Liquido seminale <i>Sperm banking</i>	86	Reversal di vasectomia <i>Vasectomy reversal</i>	162
LUTS <i>LUTS</i>	109, 124	Scuola <i>School</i>	133
Midollo spinale <i>Spinal cord</i>	11	Segnali somatosensoriali <i>Somatosensory inputs</i>	11
Mutazioni CFTR <i>CFTR mutations</i>	70	Sella ciclistica <i>Bicycle saddle</i>	109
Neoplasia <i>Cancer</i>	86	Sessualità <i>Sexuality</i>	133
Neoplasia dell'uretere <i>Ureteral neoplasm</i>	214	Sistemi motivazionali <i>Motivational system</i>	133
Neoplasie prostatiche <i>Prostatic neoplasms</i>	65	Stenosi uretrale <i>Urethral strictures</i>	116, 195

Sterilità <i>Sterility</i>	23	Tumore adenomatoide <i>Adenomatoid tumour</i>	146
Sterilizzazione chirurgica <i>Surgical sterilization</i>	162	Uretra <i>Urethra</i>	116, 195
Sterilizzazione volontaria <i>Voluntary sterilization</i>	162	Uretrografia <i>Urethrography</i>	195
Tamoxifene <i>Tamoxifen</i>	205	Vasectomia <i>Vasectomy</i>	162
Testosterone <i>Testosterone</i>	205	Vescica iperattiva <i>Overactive bladder</i>	124
Testicolo <i>Testis</i>	95		

Revisori 2007

Anche a conclusione di questo secondo anno di vita del Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva, la Redazione Scientifica desidera ringraziare tutti gli esperti che hanno accettato l'impegnativo e oscuro ruolo di revisore, contribuendo ancora una volta in maniera significativa a promuovere la qualità dei lavori scientifici giunti a stampa.

Antonio Aversa
 Emanuele Belgrano
 Maurizio Bruni
 Enrico Caraceni
 Antonio Casarico
 Fulvio Colombo
 Mauro Costa
 Domenico De Leo
 Laura De Rienzi
 Cristofaro De Stefano
 AnnaPia Ferraretti
 Giorgio Franco
 Roberta Giommi
 Alvaro Gori
 Antonio Granata
 Attilio Guerani

Ciro Imbimbo
 Giuseppe La Pera
 Costantino Leonardo
 Giuseppe Lodovico
 Giuseppe Maio
 Giovanni Muzzonigro
 Alessandro Papini
 Edoardo S. Pescatori
 Furio Pirozzi Farina
 Alberto Ravelli
 Luigi Rolle
 Roberta Rossi
 Adriano Tagliabracci
 Paolo Turchi
 Valeria Ugolini

In copertina

Antonio Aversa	Emanuele Belgrano	Maurizio Bruni		Enrico Caraceni	Antonio Casarico	Fulvio Colombo
Mauro Costa	Laura De Rienzi	Cristofaro De Stefano	AnnaPia Ferraretti	Giorgio Franco	Roberta Giommi	Alvaro Gori
	Antonio Granata	Attilio Guerani	Ciro Imbimbo	Giuseppe La Pera	Costantino Leonardo	
Giuseppe Lodovico	Giuseppe Maio	Giovanni Muzzonigro	Alessandro Papini	Edoardo S. Pescatori	Furio Pirozzi Farina	Alberto Ravelli
	Luigi Rolle	Roberta Rossi	Adriano Tagliabracci	Paolo Turchi	Valeria Ugolini	

Il Giornale Italiano di Medicina Sessuale e Riproduttiva ringrazia
le seguenti Aziende Farmaceutiche che hanno contribuito
alla sua realizzazione per il 2007

ELI-LILLY

IPSEN

PFIZER

SOLVAY PHARMA

AMA



Association Méditerranéenne d'Andrologie
Andrology Mediterranean Association

CONGRESS PRESIDENT

Edoardo S. Pescatori

CONGRESS HONORARY
PRESIDENT

Giuseppe Morgia

COORDINATOR

Ashraf Samir

P. O. Box 125 Ibrahimia, Alexandria, Egypt

Tel. & Fax: +20 3 359 50 43 / 44

Mobile: +20 12 21 56 242

drashraf@aast.edu

www.ama-andrology.org



IN PARTNERSHIP WITH



PRESIDENT
Vincenzo Gentile

CONGRESS ORGANIZING SECRETARIAT



emilia viaggi

Divisione Congressi & Meeting

Via Porrettana, 76/2
40033 Casalecchio di Reno
(Bologna) - Italy

Tel +39.051 619 49 11

Fax +39 051 619 49 00

evcongressi@emiliaviaggi.it

www.emiliaviaggi.it

7th Annual Meeting

AMA

Andrology Mediterranean Association

2008

State-of-the-Art of
Sexual and Reproductive Medicine

TAORMINA

ATAHOTEL CAPOTAORMINA



April 24 - 26, 2008



VIAGRA®

SILDENAFIL CITRATO

G04BE03

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

VIAGRA 25 mg compresse rivestite con film.
VIAGRA 50 mg compresse rivestite con film.
VIAGRA 100 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

VIAGRA 25 mg: ogni compressa contiene 25 mg di sildenafil sotto forma di citrato.
VIAGRA 50 mg: ogni compressa contiene 50 mg di sildenafil sotto forma di citrato.
VIAGRA 100 mg: ogni compressa contiene 100 mg di sildenafil sotto forma di citrato.
Le compresse di VIAGRA contengono anche lattosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Le compresse da 25 mg sono rivestite con film e di colore blu, hanno forma di diamante arrotondato e sono marcate "PFIZER" da un lato e "VGR 25" dall'altro.

Le compresse da 50 mg sono rivestite con film e di colore blu, hanno forma di diamante arrotondato e sono marcate "PFIZER" da un lato e "VGR 50" dall'altro.

Le compresse da 100 mg sono rivestite con film e di colore blu, hanno forma di diamante arrotondato e sono marcate "PFIZER" da un lato e "VGR 100" dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Trattamento di soggetti con disfunzione erettile, ovvero dell'incapacità a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per una attività sessuale soddisfacente. È necessaria la stimolazione sessuale affinché VIAGRA possa essere efficace.

4.2 Posologia e modo di somministrazione. Uso orale. **USO NEGLI ADULTI.** La dose raccomandata è 50 mg al bisogno, da assumere circa un'ora prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg oppure ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Se VIAGRA viene assunto insieme ai pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedi Sezione 5.2). **USO NEGLI ANZIANI.** Nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti posologici. **USO NEI PAZIENTI CON COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONALITÀ RENALE.** Le raccomandazioni posologiche descritte nel paragrafo "Uso negli adulti" valgono anche per i pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min). Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose da 25 mg. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50 mg e 100 mg. **USO NEI PAZIENTI CON COMPROMISSIONE DELLA FUNZIONALITÀ EPATICA.** Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione epatica (es. cirrosi), si deve prendere in considerazione una dose da 25 mg. In base all'efficacia e alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50 mg e 100 mg. **USO NEI PAZIENTI PEDIATRICI.** VIAGRA non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni. Non ci sono indicazioni relative all'uso nei bambini. **USO IN PAZIENTI IN TRATTAMENTO CON ALTRI MEDICINALI.** Con l'eccezione del ritonavir, per il quale la co-somministrazione con sildenafil è sconsigliata (vedi Sezione 4.4) una dose iniziale di 25 mg deve essere considerata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedi Sezione 4.5). Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale i pazienti dovranno essere stabilizzati con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Inoltre, si dovrà prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedi Sezioni 4.4 e 4.5).

4.3 Controindicazioni. Ipsensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. In accordo con gli effetti accertati sulla via ossido di azoto/guanosin monofosfato ciclico (cGMP) (vedi Sezione 5.1), è stato osservato che il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i donatori di ossido di azoto (come il nitrito di amile) o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata. I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca). VIAGRA è controindicato in pazienti che hanno perso la vista ad un occhio a causa di una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arterica

(NAION), indipendentemente dal fatto che questo evento sia stato o meno correlato al precedente impiego di un inibitore della PDE5 (vedere paragrafo 4.4). La sicurezza d'uso del sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e pertanto l'uso del prodotto è controindicato in questi pazienti: grave compromissione epatica, ipotensione (pressione sanguigna < 90/50 mmHg), storia recente di ictus o infarto del miocardio e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego. Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia. Poiché esiste una percentuale di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno esaminare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il sildenafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedi Sezione 5.1). Prima di prescrivere il sildenafil i medici dovranno considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni di base, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti maggiormente sensibili agli effetti vasodilatatori includono i pazienti con ostruzione della gittata sistolica (p. es. stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) o quelli affetti da atrofia multisistemica, una sindrome rara che si manifesta sotto forma di grave compromissione del controllo autonomo della pressione. VIAGRA potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedi Sezione 4.3). Durante la fase di commercializzazione del prodotto, in associazione temporale all'uso di VIAGRA, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, angina instabile, morte cardiaca improvvisa, aritmie ventricolari, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione ed ipotensione. La maggior parte di questi pazienti, ma non tutti, presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni subito dopo l'assunzione di VIAGRA in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori. I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia). La sicurezza e l'efficacia della combinazione del sildenafil con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, l'uso di queste combinazioni è sconsigliato. Disturbi della vista e casi di neuropatia ottica ischemica anteriore non-arterica sono stati segnalati in associazione all'uso di sildenafil e di altri inibitori della PDE5. Il paziente deve essere avvertito che in caso di improvvisi problemi alla vista, deve interrompere l'assunzione di VIAGRA e consultare immediatamente un medico (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante di sildenafil e ritonavir è sconsigliata (vedi Sezione 4.5). Si consiglia di prestare attenzione quando sildenafil viene somministrato ai pazienti in trattamento con alfa-bloccanti in quanto la somministrazione concomitante può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili (vedi Sezione 4.5). Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil. Prima di iniziare il trattamento con sildenafil, per ridurre al minimo lo sviluppo di ipotensione posturale, i pazienti dovranno essere stabilizzati da un punto di vista emodinamico con un trattamento a base di alfa-bloccanti. Si dovrà prendere in considerazione l'inizio del trattamento con sildenafil al dosaggio di 25 mg (vedi Sezione 4.2). Inoltre, i medici dovranno consigliare ai pazienti cosa fare in presenza dei sintomi di ipotensione posturale. Gli studi con piastrine umane indicano che il sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio *in vitro*. Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di sildenafil nei pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Pertanto, il sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. Il film di rivestimento delle compresse di VIAGRA contiene lattosio. VIAGRA non deve essere somministrato agli uomini con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, una carenza da Lapp lattasi o un malassorbimento di glucosio-galattosio. Non è indicato l'uso di VIAGRA nelle donne.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione. **EFFETTI DI ALTRI MEDICINALI SUL SILDENAFIL.** **Studi *in vitro*:** Il sildenafil è metabolizzato principalmente dagli isoenzimi 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) del citocromo P450 (CYP). Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del sildenafil. **Studi *in vivo*:** L'analisi farmacocinetica eseguita negli studi clinici indica una riduzione della clearance del sildenafil quando somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento di incidenza degli eventi avversi, quando il sildenafil viene somministrato insieme



agli inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale da 25 mg. Quando il ritonavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore altamente specifico del citocromo P450, è stato somministrato insieme al sildenafil (100 mg in dose singola), allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno) è stato rilevato un incremento del 300% (pari a 4 volte) della C_{max} del sildenafil ed un incremento del 1000% (pari a 11 volte) della AUC plasmatica del sildenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici del sildenafil erano ancora circa 200 ng/ml, rispetto ai circa 5 ng/ml rilevati quando il sildenafil è stato somministrato da solo. Questo dato è in accordo con gli effetti marcati che il ritonavir esplica su una vasta gamma di substrati del citocromo P450. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedi Sezione 4.4), ed in ogni caso la dose massima di sildenafil non deve superare i 25 mg nell'arco di 48 ore. Quando il saquinavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore del CYP3A4, è stato somministrato insieme al sildenafil (100 mg in dose singola), allo stato stazionario (1200 mg tre volte al giorno) è stato rilevato un incremento del 140% della C_{max} del sildenafil ed un incremento del 210% della AUC del sildenafil. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del saquinavir (vedi Sezione 4.2). È prevedibile che gli inibitori più potenti del CYP3A4, come il ketoconazolo e l'itraconazolo, possano avere degli effetti maggiori. Quando una singola dose di sildenafil da 100 mg è stata somministrata insieme all'eritromicina, inibitore specifico del CYP3A4, allo stato stazionario (500 mg due volte al giorno per 5 giorni) è stato rilevato un incremento del 182% dell'esposizione sistemica al sildenafil (AUC). Nei volontari sani maschi non è stato riscontrato alcun effetto dell'azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) su AUC, C_{max} , t_{max} , costante di eliminazione o emivita del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo. La somministrazione concomitante di cimetidina (800 mg), inibitore del citocromo P450 ed inibitore non specifico del CYP3A4, e sildenafil (50 mg) in volontari sani, ha causato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil. Il succo di pompelmo è un debole inibitore del CYP3A4 del metabolismo della parete intestinale e pertanto può comportare modesti incrementi dei livelli plasmatici del sildenafil. La somministrazione di dosi singole di antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non ha modificato la biodisponibilità del sildenafil. Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (es. tolbutamide, warfarin, fenitoina), gli inibitori del CYP2D6 (es. inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antidepressivi triciclici), i diuretici tiazidici e simili, i diuretici dell'ansa e i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici o gli induttori del metabolismo del CYP450 (es. rifampicina e barbiturici). Nicorandil è un ibrido che ha effetto come nitrato e come farmaco che attiva i canali di potassio. In qualità di nitrato può causare gravi interazioni quando somministrato insieme al sildenafil. **EFFETTI DEL SILDENAFIL SU ALTRI MEDICINALI. Studi in vitro:** Il sildenafil è un debole inibitore degli isoenzimi del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($IC_{50} > 150 \mu M$). Poiché alle dosi raccomandate si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco di circa 1 μM , è improbabile che VIAGRA possa alterare la clearance dei substrati di questi isoenzimi. Non ci sono dati sulle interazioni tra il sildenafil e gli inibitori non specifici delle fosfodiesterasi, come teofillina o dipiridamolo. **Studi in vivo:** In accordo con gli effetti accertati sulla via ossido di azoto/cGMP (vedi Sezione 5.1), è stato osservato che il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i donatori di ossido di azoto o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata (vedi Sezione 4.3). La somministrazione concomitante di sildenafil in pazienti in terapia con alfa-bloccanti può causare ipotensione sintomatica in alcuni soggetti sensibili. Ciò si verifica con maggiore probabilità entro le 4 ore successive all'assunzione di sildenafil (vedere Sezioni 4.2 e 4.4.). In tre studi di interazione diretti l'alfa-bloccante doxazosin (4 mg e 8 mg) ed il sildenafil (25 mg, 50 mg o 100 mg) sono stati somministrati contemporaneamente in pazienti con ipertrofia prostatica benigna (BPH) stabilizzati con la terapia a base di doxazosin. In questi studi di popolazione sono state osservate riduzioni medie aggiuntive della pressione in posizione supina rispettivamente di 7/7 mmHg, 9/5 mmHg e 8/4 mmHg e riduzioni medie aggiuntive della pressione in posizione eretta rispettivamente di 6/6 mmHg, 11/4 mmHg e 4/5 mmHg. Quando sildenafil e doxazosin sono stati somministrati insieme in pazienti stabilizzati con la terapia a base di doxazosin raramente sono stati segnalati casi di pazienti che hanno riportato ipotensione posturale sintomatica. Questi casi hanno incluso capogiri e sensazione di testa vuota, ma non sincope. Non sono state osservate interazioni significative quando il sildenafil (50 mg) è stato somministrato insieme alla tolbutamide (250 mg) o al warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati dal CYP2C9. Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (150

mg). Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcool in volontari sani con livelli ematici massimi di alcool corrispondenti in media a 80 mg/dl. L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo di tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto il sildenafil e quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. Nel corso di uno studio specifico di interazione, in cui il sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme all'amlodipina in pazienti ipertesi, la riduzione aggiuntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggiuntiva sulla pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni pressorie aggiuntive sono state sovrapponibili a quelle riscontrate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedi Sezione 5.1). Il sildenafil (100 mg) non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario degli inibitori delle proteasi dell'HIV, il saquinavir e il ritonavir, che sono entrambi substrati del CYP3A4.

4.6 Gravidanza ed allattamento. Non è indicato l'uso di VIAGRA nelle donne. Negli studi sulla riproduzione condotti sui ratti e conigli in seguito alla somministrazione orale di sildenafil non sono stati riscontrati eventi avversi rilevanti.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Poiché nel corso degli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e disturbi della vista, prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al VIAGRA.

4.8 Effetti indesiderati. In pazienti trattati al regime posologico raccomandato in studi clinici controllati verso placebo sono state segnalate reazioni avverse (incidenza $\geq 1\%$). Le reazioni avverse sono state di entità lieve-moderata e l'incidenza e la gravità sono aumentate con la dose. Negli studi clinici con dosi fisse, la dispepsia (12%) e i disturbi della vista (11%) si sono verificati con una maggiore frequenza alla dose di 100 mg piuttosto che con dosaggi più bassi. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono stati cefalea e vampate di calore: vedere Tabella 1. *Molto comuni:* $\geq 1/100$; *Comuni:* $\geq 1/100$ e $< 1/10$; *Non comuni:* $\geq 1/1000$ e $< 1/100$; *Rari:* $\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$; *Molto rari:* $< 1/10.000$. Frequenza non nota: non può essere stimata in base ai dati disponibili.

TABELLA 1

Classificazione sistemica organica MedDRA	Reazione Avversa	Sildenafil (%) N=3350	Placebo (%) N=2995
Disturbi del sistema nervoso			
	<i>Molto comuni</i>	Cefalea	10,8
<i>Comuni</i>	Capogiri	2,9	1,0
Disturbi oculari			
	<i>Comuni</i>	Disturbi della vista (maggiore brillantezza della luce, offuscamento della vista)	2,5
<i>Comuni</i>	Cromatopsia (lieve e transitoria, principalmente maggiore intensità dei colori alla vista)	1,1	0,03
Disturbi cardiaci			
	<i>Comuni</i>	Palpitazioni	1,0
Disturbi del sistema vascolare			
	<i>Molto comuni</i>	Vampate di calore	10,9
Disturbi respiratori, del torace e del mediastino			
	<i>Comuni</i>	Congestione nasale	2,1
Disturbi dell'apparato gastrointestinale			
	<i>Comuni</i>	Dispepsia	3,0

VIAGRA[®]

SILDENAFIL CITRATO

G04BE03

Ci sono state segnalazioni di dolori muscolari quando il sildenafil è stato somministrato con una frequenza maggiore di quella raccomandata.

Nel corso della sorveglianza dopo la commercializzazione sono stati riportati i seguenti eventi avversi non comuni o rari (Tabella 2):

TABELLA 2

Disturbi del sistema immunitario	reazioni di ipersensibilità
Disturbi oculari	dolore oculare, arrossamento/infiammazione oculare
Disturbi cardiaci	tachicardia, aritmia ventricolare, infarto del miocardio, angina instabile, morte cardiaca improvvisa (vedi Sezione 4.4)
Disturbi del sistema vascolare	ipotensione (vedi Sezioni 4.4. e 4.5), ipertensione, epistassi, sincope, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio (vedi Sezione 4.4)
Disturbi dell'apparato gastrointestinale	vomito
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	rash cutaneo
Disturbi del sistema riproduttivo e della mammella	erezioni prolungate, priapismo

Nella fase di commercializzazione del prodotto, in pazienti in trattamento con VIAGRA sono stati segnalati alcuni eventi avversi con una frequenza non nota, tra i quali: Disturbi della vista: neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION), occlusione vascolare della retina e difetti del campo visivo.

4.9 Sovradosaggio. Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 800 mg, le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate con dosi più basse, ma la percentuale di incidenza e la gravità degli eventi è aumentata. La somministrazione di dosi da 200 mg non ha determinato un aumento di efficacia, ma l'incidenza delle reazioni avverse (mal di testa, vampate di calore, capogiro, dispepsia, congestione nasale, disturbi della vista) è aumentata. In caso di sovradosaggio dovranno essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi non accelera la clearance renale perché il sildenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nelle urine.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: Farmaci impiegati per la disfunzione erettile. Codice ATC G04B E03. Il sildenafil rappresenta una terapia orale per la disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, il sildenafil ripristina una funzione erettile compromessa mediante un aumento del flusso sanguigno al pene. Il meccanismo fisiologico responsabile dell'erezione del pene implica il rilascio di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. L'ossido di azoto a sua volta attiva l'enzima guanil-ciclastasi che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP), producendo il rilassamento della muscolatura liscia nel corpo cavernoso e consentendo quindi l'afflusso di sangue. Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5) nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Il sildenafil agisce perifericamente sulle erezioni. Il sildenafil non ha un effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso isolato dall'uomo, ma aumenta in modo efficace l'effetto rilassante dell'ossido di azoto (NO) su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP viene attivata, come avviene con la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del sildenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto è necessaria la stimolazione sessuale affinché il sildenafil possa produrre i suoi benefici effetti farmacologici previsti. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il sildenafil ha una selettività per la PDE5, la quale è coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è superiore per la PDE5 rispetto alle altre fosfodiesterasi. Ha una selettività 10 volte superiore per la PDE5, coinvolta nella fototrasduzione della retina. Alle massime dosi raccomandate, ha una selettività 80 volte superiore per la PDE1 e oltre 700 volte per la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, la selettività del sildenafil per la PDE5 è 4000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoenzima della fosfodiesterasi

cAMP specifico coinvolto nel controllo della contrattilità cardiaca. Sono stati condotti due studi clinici per valutare appositamente l'intervallo di tempo successivo all'assunzione del farmaco entro il quale il sildenafil può produrre un'erezione in risposta allo stimolo sessuale. In uno studio condotto con pletismografia peniena (RigiScan) in pazienti a stomaco vuoto, il tempo medio di insorgenza nei soggetti in trattamento con sildenafil che hanno avuto erezioni con una rigidità del 60% (sufficiente per un rapporto sessuale) è stato di 25 minuti (range 12-37 minuti). In un altro studio con RigiScan, ancora a distanza di 4-5 ore dalla somministrazione, il sildenafil ha prodotto un'erezione in risposta allo stimolo sessuale. Il sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. La media delle massime riduzioni sulla pressione sistolica in posizione supina dopo somministrazione orale di 100 mg di sildenafil è stata di 8,4 mmHg. La corrispondente variazione della pressione diastolica in posizione supina è stata di 5,5 mmHg. Queste riduzioni pressorie rientrano negli effetti vasodilatatori del sildenafil, probabilmente dovuti ai maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia. La somministrazione di dosi singole orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non ha prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'ECG. In uno studio sugli effetti emodinamici di una singola dose orale di sildenafil 100 mg condotto su 14 pazienti con grave coronaropatia (CAD) (stenosi di almeno un'arteria coronarica > 70%), i valori della pressione sistolica e diastolica media a riposo sono diminuiti rispettivamente del 7% e del 6% rispetto al basale. La pressione polmonare sistolica media è diminuita del 9%. Il sildenafil non ha alterato la gittata cardiaca e non ha compromesso la circolazione sanguigna attraverso le arterie coronariche stenotiche. Non sono state osservate differenze clinicamente significative nei tempi di insorgenza dell'angina tra il sildenafil ed il placebo nel corso di uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su 144 pazienti con disfunzione erettile ed angina cronica stabile sottoposti a test da sforzo che assumevano abitualmente farmaci antianginosi (ad eccezione dei nitrati). In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 HUE, a distanza di un'ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie della percezione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella percezione dei colori sia correlato alla inibizione della PDE6, la quale è coinvolta nella fototrasduzione a cascata nella retina. Il sildenafil non altera l'acutezza visiva o il senso cromatico. In uno studio controllato verso placebo condotto su un esiguo numero di pazienti (n=9) con degenerazione maculare documentata in fase iniziale correlata all'età, l'impiego del sildenafil (singola dose da 100 mg) non ha evidenziato alterazioni clinicamente significative ai test della vista (acutezza visiva, reticolo di Amsler, capacità di percepire i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humprey e fotostress). Non è stato osservato alcun effetto sulla motilità o sulla morfologia dello sperma in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di sildenafil da 100 mg in volontari sani. ULTERIORI INFORMAZIONI SUGLI STUDI CLINICI. Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato ad oltre 3000 pazienti di età compresa tra 19 e 87 anni. I seguenti gruppi di pazienti sono stati inclusi: anziani (21%), pazienti con ipertensione (24%), diabete mellito (16%), cardiopatia ischemica e altre malattie cardiovascolari (14%), iperlipidemia (14%), lesioni del midollo spinale (6%), depressione (5%), resezione transuretrale della prostata (5%), prostatectomia radicale (4%). I seguenti gruppi di pazienti non sono stati significativamente rappresentati oppure sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con grave compromissione renale o epatica e pazienti con specifiche condizioni cardiovascolari (vedi Sezione 4.3). Negli studi clinici con dosi fisse, la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento è stata del 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg), rispetto al 25% riportato con il placebo. Negli studi clinici controllati, la percentuale di interruzione dovuta al sildenafil è stata bassa e simile a quella riportata con il placebo. In tutti gli studi clinici la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento durante il trattamento con il sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil si è mantenuta negli studi a lungo termine.

5.2 Proprietà farmacocinetiche. ASSORBIMENTO. Il sildenafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (media 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41% (range 25-63%). Dopo somministrazione orale di sildenafil, quando il farmaco viene impiegato al range posologico raccomandato (25-100 mg), la AUC e la C_{max} aumentano in proporzione alla dose. Quando il sildenafil viene assunto insieme ai pasti, la velocità di assorbimento si riduce con un ritardo medio nel T_{max} di 60 minuti ed una riduzione media della C_{max} del 29%. DISTRIBUZIONE. Il volume



medio di distribuzione del sildenafil allo stato stazionario (V_d), ovvero la distribuzione nei tessuti, è pari a 105 l. In seguito all'impiego di una singola dose orale da 100 mg, la concentrazione plasmatica massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché il sildenafil (ed il suo principale metabolita in circolo N-desmetil) è legato alle proteine plasmatiche per il 96%, questo determina una concentrazione plasmatica massima media del sildenafil libero pari a 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Nei volontari sani che hanno ricevuto sildenafil (dose singola da 100 mg), nell'eiaculato ottenuto 90 minuti dopo la somministrazione sono state rilevate quantità inferiori allo 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata. **METABOLISMO.** Il sildenafil viene metabolizzato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita principale deriva dalla N-demetilazione del sildenafil. Questo metabolita ha un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello del sildenafil ed una potenza *in vitro* per la PDE5 pari a circa il 50% di quella del farmaco immodificato. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-desmetil viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore. **ELIMINAZIONE.** La clearance corporea totale del sildenafil è di 41 l/h e l'emivita terminale è di 3-5 ore. Dopo somministrazione orale o endovenosa il sildenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti, principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 13% della dose orale somministrata). **FARMACOCINETICA IN GRUPPI PARTICOLARI DI PAZIENTI. Anziani.** Nei volontari sani anziani (≥ 65 anni) è stata osservata una riduzione nella clearance del sildenafil, con concentrazioni plasmatiche del sildenafil e del metabolita attivo N-desmetil di circa il 90% superiori a quelle rilevate nei volontari sani più giovani (18-45 anni). A causa delle differenze età-correlate nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente incremento nelle concentrazioni plasmatiche del sildenafil libero è stato di circa il 40%. **Insufficienza renale.** Nei volontari con compromissione renale di grado lieve-moderato (clearance della creatinina = 30-80 ml/min) non sono state rilevate alterazioni nella farmacocinetica del sildenafil dopo somministrazione di una singola dose orale da 50 mg. La AUC e la C_{max} medie del metabolita N-desmetil sono aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione renale. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità inter-soggetto, queste differenze non sono risultate statisticamente significative. Nei volontari con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con conseguenti incrementi medi della AUC (100%) e della C_{max} (88%) rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione renale. Inoltre, la AUC e la C_{max} del metabolita N-desmetil sono aumentate significativamente, rispettivamente del 79% e 200%. **Insufficienza epatica.** Nei volontari con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con un conseguente aumento della AUC (84%) e della C_{max} (47%), rispetto a volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione epatica. La farmacocinetica del sildenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non è stata studiata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza. I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti. *Parte interna:* cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato (anidro), sodio croscarmellosso, magnesio stearato. *Ricopertura:* ipromellosa, titanio biossido (E171), lattosio, triacetina, lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

6.2 Incompatibilità. Non pertinente.

6.3 Periodo di validità. 5 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione. Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C. Conservare nella confezione originale per tenere al riparo dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore. Blister PVC/Alluminio in confezioni da 1, 4, 8 o 12 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento. Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Limited
Sandwich – Kent CT13 9NJ
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)

ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 compressa 25 mg	EU/1/98/077/001	AIC n. 034076012/E
4 compresse 25 mg	EU/1/98/077/002	AIC n. 034076024/E
8 compresse 25 mg	EU/1/98/077/003	AIC n. 034076036/E
12 compresse 25 mg	EU/1/98/077/004	AIC n. 034076048/E
1 compressa 50 mg	EU/1/98/077/005	AIC n. 034076051/E
4 compresse 50 mg	EU/1/98/077/006	AIC n. 034076063/E
8 compresse 50 mg	EU/1/98/077/007	AIC n. 034076075/E
12 compresse 50 mg	EU/1/98/077/008	AIC n. 034076087/E
1 compressa 100 mg	EU/1/98/077/009	AIC n. 034076099/E
4 compresse 100 mg	EU/1/98/077/010	AIC n. 034076101/E
8 compresse 100 mg	EU/1/98/077/011	AIC n. 034076113/E
12 compresse 100 mg	EU/1/98/077/012	AIC n. 034076125/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 14 settembre 1998

Data dell'ultimo rinnovo: 14 settembre 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

8 giugno 2006

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.eu.int/>

