



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

SCUOLA DI MEDICINA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA TRASLAZIONALE

Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea

**RISULTATI PERIOPERATORI, ONCOLOGICI E FUNZIONALI
DELLA PROSTATECTOMIA RADICALE ROBOTICA:
ANALISI PROSPETTICA SU 800 PAZIENTI**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Alessandro VOLPE

Correlatrice:

Dott.ssa Carlotta PALUMBO

Candidato:

Luca Alberto LOVATI

Matricola 20026628

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	4
1.1 Epidemiologia del carcinoma prostatico	4
1.2 Fattori di rischio del carcinoma prostatico	6
1.3 Screening del carcinoma prostatico	8
1.4 Diagnostica del carcinoma prostatico.....	11
1.4.1 Esame digito-rettale della prostata	11
1.4.2 Antigene prostatico specifico	11
1.4.3 Ecografia transrettale.....	13
1.4.4 Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata.....	13
1.4.5 Biopsia prostatica	16
1.4.6 Gleason score e ISUP Grade Group	19
1.5 Stadiazione clinica e patologica del carcinoma prostatico	20
1.6 Trattamento del carcinoma prostatico	26
1.6.1 Trattamento del tumore clinicamente localizzato.....	27
1.6.1.1 Trattamento conservativo	27
1.6.1.2 Trattamento radioterapico.....	28
1.6.1.3 Trattamento chirurgico	31
1.6.1.4 Altri trattamenti locali	35
1.7 Chirurgia robotica.....	36
1.7.1 Il sistema da Vinci®	38
1.7.2 Le applicazioni cliniche.....	41
1.7.3 Limiti e possibili sviluppi	42
2. OBIETTIVI	44
3. MATERIALI E METODI	46
3.1 Popolazione in studio e parametri preoperatori.....	46

3.2	Tecnica chirurgica di prostatectomia radicale robotica (RARP).....	47
3.2.1	Posizionamento del paziente e considerazioni anestesiolgiche	47
3.2.2	Posizionamento dei trocar e docking.....	47
3.2.3	Incisione del peritoneo e accesso allo spazio retropubico di Retzius.....	49
3.2.4	Defatting prostatico e incisione della fascia endopelvica.....	49
3.2.5	Incisione del collo vescicale	50
3.2.6	Sezione dei dotti deferenti e isolamento delle vescicole seminali	51
3.2.7	Dissezione posteriore.....	52
3.2.8	Sezione dei peduncoli prostatici posterolaterali ed eventuale nerve-sparing	52
3.2.9	Legatura del complesso venoso dorsale di Santorini	53
3.2.10	Dissezione dell'apice prostatico e sezione dell'uretra.....	54
3.2.11	Ricostruzione posteriore dello sfintere striato sec. Rocco.....	54
3.2.12	Anastomosi vescicouretrale.....	55
3.2.13	Linfoadenectomia pelvica	56
3.3	Follow-up oncologico.....	57
3.4	Recupero della continenza urinaria	57
3.5	Riabilitazione erettile.....	58
3.6	Analisi dei risultati	60
3.6.1	Parametri perioperatori	60
3.6.2	Parametri oncologici.....	61
3.6.3	Parametri funzionali	62
3.6.4	Analisi statistica.....	63
4.	RISULTATI	65
4.1	Caratteristiche dei pazienti	65
4.2	Risultati perioperatori	68
4.3	Risultati oncologici.....	71
4.4	Risultati funzionali	75

5.	DISCUSSIONE	87
6.	CONCLUSIONI.....	93
7.	BIBLIOGRAFIA.....	94
8.	APPENDICE	106
9.	RINGRAZIAMENTI	107

1. INTRODUZIONE

1.1 Epidemiologia del carcinoma prostatico

Il carcinoma della prostata (CaP) è il secondo tumore più frequentemente diagnosticato a livello globale negli uomini (circa 1,4 milioni di nuovi casi all'anno, pari al 7,3% del numero totale di neoplasie di maschio e femmina) e il quarto più frequente in assoluto a livello mondiale nel 2020. Esso è, inoltre, la quinta causa di morte per cancro nell'uomo, con un numero di morti intorno ai 375.000 soggetti (circa il 3,8% del totale di paziente deceduti per neoplasia) nel 2020[1]. Il cancro della prostata colpisce più spesso gli uomini sopra i 50 anni, pertanto costituisce un problema di salute di importanza sempre più rilevante nelle nazioni sviluppate, nelle quali la vita media della popolazione è maggiore. Nei paesi con SDI (*Socio-Demographic Index*, indicatore che valuta il livello di sviluppo socio-demografico) alto, la probabilità di aver sviluppato un tumore della prostata all'età di 80 anni risulta essere di circa il 17%, in contrasto con il 2% rilevato nei paesi con SDI medio-basso[2].

Nella maggior parte dei Paesi, a partire dal 1985 circa, è stato osservato un incremento dell'incidenza. Questo trend è in parte da attribuire all'aumento del numero di diagnosi in seguito all'introduzione dello screening con l'antigene prostatico specifico (PSA)[3], marcatore con un ruolo significativo nell'anticipazione diagnostica del tumore prostatico. Negli USA, ad esempio, la diffusione del test del PSA in soggetti asintomatici ha portato ad un importante aumento dell'incidenza: si stima, infatti, che ci sia stato un aumento dell'82% tra i maschi di età superiore ai 65 anni nel periodo tra il 1986 e il 1991[4].

Escludendo i tumori della cute, il carcinoma prostatico è la più comune neoplasia nei maschi americani, con un rischio "lifetime" di diagnosi stimato al 12,9%. Nella maggior parte dei casi si tratta di neoplasie con una buona prognosi: infatti, la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi risulta essere del 97,1%, con circa il 70% delle morti in soggetti con età superiore ai 75 anni[5]. Considerando i casi diagnosticati negli USA nel periodo tra il 2016 e il 2020, il tasso di incidenza del CaP è di 113,4 per 100.000 maschi per anno e il tasso di mortalità è di 18,8 per 100.000 maschi per anno (figura 1.1)[6].

Il *National Cancer Institute* ha stimato che nel 2023 saranno diagnosticati circa 288.300 nuovi casi e che circa 37.400 uomini moriranno per tumore prostatico (dati riferibili agli USA)[5].

**Prostate
Long-Term Trends in SEER Incidence and U.S. Mortality Rates, 1975-2020
Male By Rate Type, All Races / Ethnicities, All Ages**

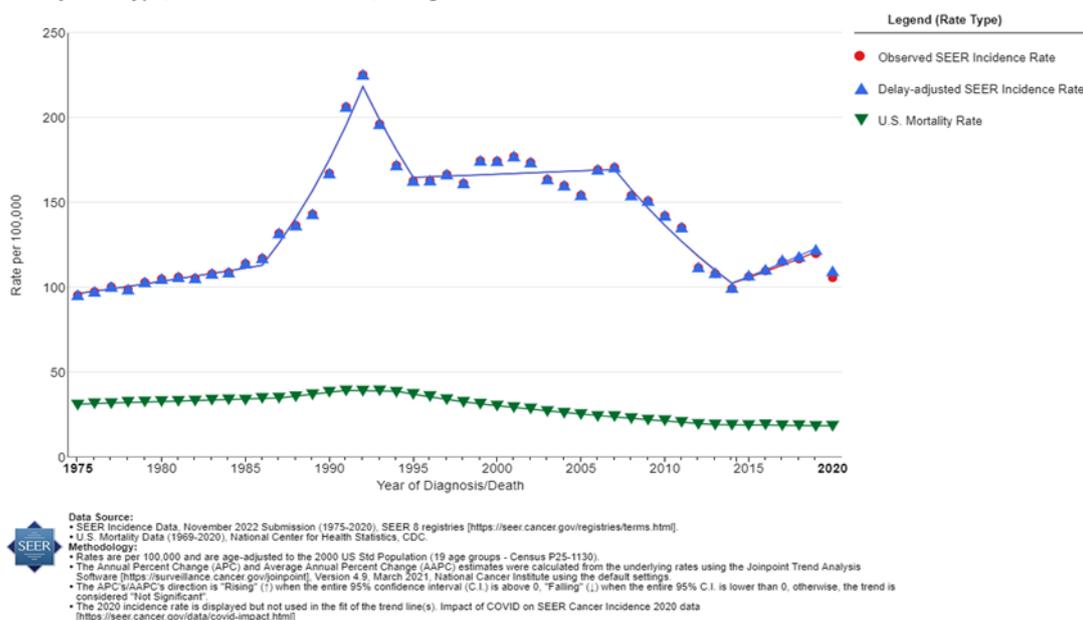


Figura 1.1: Tasso di incidenza e di mortalità del CaP negli USA[6].

In Italia, secondo il rapporto della *Fondazione AIOM 2023*[7], il tumore della prostata è la più frequente neoplasia diagnosticata negli uomini sopra i 50 anni, con circa 41.100 nuove diagnosi che rappresentano il 19,8% di tutti i tumori maschili (circa 208.000, esclusi i carcinomi della cute non melanomi). Alla base di questo fenomeno c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia attraverso uno screening precoce, come il dosaggio del PSA, la cui introduzione intorno agli anni 2000 ha portato a un notevole aumento di diagnosi di CaP. Negli ultimi decenni, infatti, la sua incidenza ha mostrato una costante tendenza all'aumento, per poi attenuarsi lentamente dal 2003 (figura 1.2), soprattutto nella fascia di età al di sopra dei 70 anni[8].

Analogamente ad altre neoplasie, è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni italiane: rispetto ai 147,4/100.000 casi/anno tra i residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un'incidenza simile (139,6/100.000), mentre le regioni del Sud e delle isole registrano un -26.5% (108,3/100.000), dati riferibili alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori. In Italia, pur trovandosi al primo posto per incidenza, il CaP occupa il terzo posto nella scala della mortalità, preceduto da tumore del polmone e del colon-retto. Non si osservano sostanziali differenze di mortalità fra le varie aree del Paese, con un livello assestato sui 30-35 casi ogni 100.000 abitanti/anno; nella quasi totalità dei casi riguardano maschi al di sopra dei 70 anni[9].

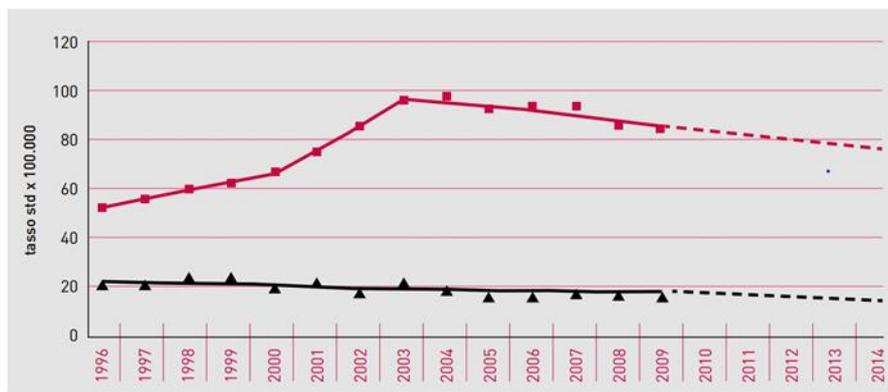


FIGURA 21. Tumore della prostata.
 ■ I-APC: 1996-2000: 5,4* (3,5; 7,3) 2000-2003: 14,2* (9,2; 19,4) 2003-2014: -2,0* (-2,7; -1,3)
 ▲ M-APC: 1996-2014: -1,8* (-2,5; -1,1)



Figura 1.2: Trend di incidenza e mortalità del CaP in Italia nel periodo 1996-2014[10].

1.2 Fattori di rischio del carcinoma prostatico

Sebbene i fattori di rischio coinvolti nello sviluppo clinico del CaP non siano stati ancora del tutto definiti, sono stati individuati tre fattori certi: età avanzata, etnia afro-americana e storia familiare positiva per carcinoma prostatico.

L'incidenza del tumore della prostata è fortemente legata all'età: le possibilità di ammalarsi sono molto scarse prima dei 40 anni, ma aumentano sensibilmente dopo i 50 anni e la maggior parte dei tumori vengono diagnosticati in persone con più di 65 anni (figura 1.3). Nella fascia d'età tra i 50 e i 54 anni il tasso di incidenza è di 112 per 100.000 maschi, tra i 60 e i 64 anni questo valore è quasi quadruplicato (438 per 100.000) e tra i 70 e i 74 anni è aumentato più di sei volte (703 per 100.000)[6].

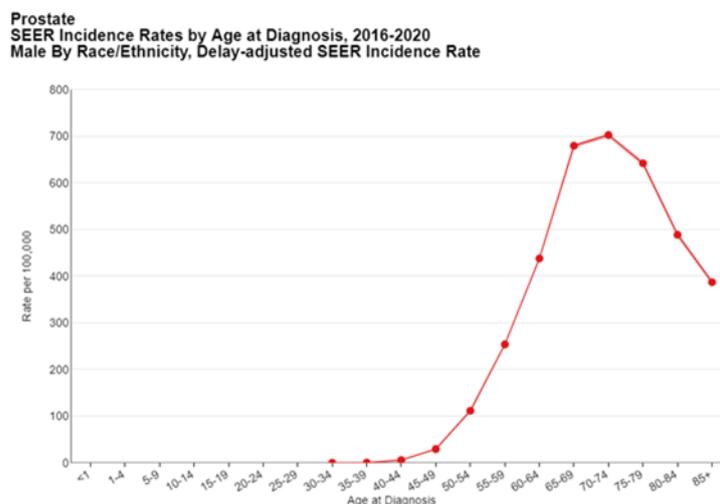


Figura 1.3: Incidenza per classi d'età[6].

Per quanto riguarda la familiarità, il rischio di ammalarsi aumenta dalle due alle tre volte se il padre o il fratello hanno subito diagnosi di carcinoma prostatico, mentre cresce fino a nove volte nel caso in cui sia il padre che il fratello siano interessati[11]. Una piccola sottopopolazione di individui (circa il 9%) ha una vera ereditarietà del CaP, definita dall'aver tre o più parenti interessati o almeno due che hanno sviluppato un precoce inizio di malattia, cioè prima di 55 anni. I pazienti con cancro ereditario della prostata di solito hanno un'insorgenza precoce, circa 6-7 anni prima dei casi sporadici, ma non differiscono da questi in altri modi[12].

A livello geografico, il cancro alla prostata è più frequente in Nord e Sud America, Europa Nord-Occidentale, Africa Meridionale, Australia/Nuova Zelanda e nelle isole dei Caraibi, mentre è meno comune in Asia, Africa Settentrionale e America Centrale. Le ragioni di queste differenze non sono del tutto chiare: lo screening con il PSA, più frequente nei paesi sviluppati, rappresenta probabilmente solo uno dei fattori che possano spiegare questa discrepanza. Studi migratori, infatti, hanno dimostrato che il rischio di sviluppare un CaP aumenta negli uomini che migrano da un paese a basso rischio, come l'Asia, a un paese a rischio moderato-alto, come gli USA, rimanendo però inferiore rispetto al rischio dei nativi americani[13]. Secondo uno studio della *Duke University di Durham* (USA)[14], inoltre, i soggetti afro-americani sono più a rischio di sviluppare un CaP rispetto a quelli di etnia caucasica e hanno maggiori probabilità di avere un tumore più aggressivo.

In contrasto con i dati raccolti sull'incidenza del carcinoma prostatico, la frequenza di tumori stabiliti all'autopsia è più o meno la stessa nelle differenti parti del mondo. Fattori esogeni condizionerebbero, dunque, il rischio di sviluppare un carcinoma prostatico. I fattori più coinvolti sembrano essere il consumo di alcuni cibi e di alcol, particolari schemi di comportamento sessuale, l'esposizione a raggi ultravioletti, uno stato di infiammazione cronica e l'esposizione occupazionale[15]. Un regime alimentare pro-infiammatorio, caratterizzato da un alto DII (*Dietary Inflammatory Index*), risulta essere implicato nello sviluppo della malattia[16], così come un eccessivo apporto calorico (correlato a un alto *Body Mass Index*, BMI) e un aumentato contenuto di grassi di origine animale nella dieta. Tra i fattori protettivi vi sono micronutrienti e vitamine (carotenoidi, retinoidi, vitamina D), fitoestrogeni (in particolar modo daidzeina, genisteina e gliciteina)[17] e l'impiego di statine[18]. Il licopene, un forte antiossidante contenuto nei pomodori, è stato studiato come possibile agente protettivo per lo sviluppo del cancro della prostata. Una meta-analisi[19], prendendo in considerazione 42 studi di diverso tipo, ha dimostrato che sia l'assunzione alimentare (RR=0,88, CI 95%: 0,78 – 0,98, P=0,017) sia le concentrazioni circolanti

(RR=0,88, CI 95%: 0,79 – 0,98, P=0,019) di licopene sono significativamente associate ad una riduzione del rischio di CaP.

In conclusione, appare evidente che i fattori ereditari siano importanti nel determinare il rischio di sviluppare un CaP e che i fattori esogeni possano avere un impatto importante in questo rischio, tuttavia resta ancora aperta la questione se ci sia o meno una evidenza sufficiente per raccomandare cambiamenti nello stile di vita (come limitata assunzione di grasso animale e aumentata assunzione di frutta, cereali e vegetali). Dal momento che, ad oggi, sembrano esserci alcune prove a supporto di ciò, queste indicazioni potrebbero essere suggerite ai parenti maschi di soggetti affetti da CaP.

1.3 Screening del carcinoma prostatico

La maggior parte dei tumori prostatici si sviluppa lentamente, quindi è probabile che molti uomini con CaP moriranno per altre cause prima che il loro tumore possa manifestare sintomi clinici. Tuttavia, ci sono anche tumori prostatici che crescono più rapidamente e che impattano sulla sopravvivenza globale e sulla qualità di vita. La probabilità di decesso per CaP o per un altro motivo dipende dall'aggressività del tumore, da quanto precoce sia stata la diagnosi, dall'efficacia del trattamento, dall'età del paziente e dalle sue eventuali comorbidità. Un altro parametro da considerare è l'aspettativa di vita media, calcolata in base allo stato di salute generale e alla storia familiare del singolo individuo.

Esistono importanti controversie riguardanti l'utilità dello screening del tumore prostatico, non solo per gli incerti benefici che ne possono derivare, ma anche per il rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento. Per il CaP si stima che ci sia un tasso di sovradiagnosi tra il 17 e il 50% [20], anche se l'effettiva importanza di questi due fenomeni è difficile da calcolare. Attualmente lo screening per il tumore prostatico si basa sull'esplorazione digito-rettale della prostata (DRE) e sul dosaggio del PSA; tuttavia, non c'è consenso su quando iniziare il dosaggio del PSA e con quale frequenza ripeterlo nel corso degli anni.

Secondo le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [21], sarebbe consigliabile avviare la discussione medico-paziente sui rischi e benefici dello screening con PSA e DRE a partire dai 45 anni per chi è a rischio intermedio di CaP e a partire dai 40 anni per chi è a rischio elevato. Il rischio viene calcolato sulla base della presenza di mutazioni germinali ad alto rischio, storia familiare e personale di cancro, etnia afro-americana ed esposizione ad agenti ambientali tossici. Lo screening, in questi pazienti, viene proposto fino ai 75 anni di età, con la possibilità di estendere il termine solo in soggetti molto sani, con poche o nessuna comorbidità, soprattutto se non sono mai stati sottoposti al dosaggio del

PSA o hanno un PSA in aumento, per rilevare quella piccola percentuale di tumori aggressivi che rappresentano un rischio significativo se non rilevati fino allo sviluppo di segni o sintomi. Alcuni studi, tuttavia, evidenziano come il dosaggio del PSA in soggetti con più di 75 anni non sia raccomandabile, poiché una diagnosi precoce non avrebbe comunque nessun impatto clinico[22].

Considerando la fascia di età che va dai 40 ai 75 anni, i pazienti a rischio intermedio, con PSA <1 ng/mL e DRE normale, dovrebbero ripetere lo screening 2-4 anni dopo. La ripetizione dello screening 1-2 anni dopo viene consigliata ai pazienti a rischio intermedio con PSA compreso tra 1 e 3 ng/mL, ai pazienti a rischio elevato con PSA \leq 3 ng/mL e ai pazienti di età superiore ai 75 anni con PSA <4 ng/mL. In caso di DRE sospetta o valori di PSA superiori ai limiti indicati per fascia di età e rischio, verrà seguito l'iter diagnostico per CaP. È opportuno ricordare l'importanza di correggere i valori di PSA in pazienti che utilizzano inibitori delle 5-alfa-reduttasi, poiché farmaci come dutasteride e finasteride riducono il valore di PSA di circa il 50%.

La *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF)[23] afferma che, per uomini di età compresa tra i 55 e i 69 anni, la scelta di sottoporsi a uno screening periodico per il cancro alla prostata, basato sul PSA, dovrebbe essere una decisione individuale. Sebbene lo screening possa offrire un modesto vantaggio nel ridurre il rischio di mortalità per CaP in alcuni individui (tabella 1.1), è importante considerare anche i risultati falsi positivi, che richiederebbero ulteriori test e potenziali biopsie prostatiche. Il rischio conseguente sarebbe quello di sovradiagnosi e sovratrattamento, nonché di possibili complicazioni legate al trattamento stesso, come incontinenza urinaria e disfunzione erettile. L'USPSTF, inoltre, sconsiglia lo screening negli uomini di età superiore ai 70 anni.

Possibili benefici dello screening	Numero di soggetti
Morte per CaP senza screening	6,3 su 1000
Morte per CaP con screening	5 su 1000
No morte per CaP grazie allo screening	1,3 su 1000

Tabella 1.1: Possibili benefici derivati dallo screening di 1000 soggetti di età compresa tra i 55 e i 69 anni con un dosaggio del PSA ogni 1-4 anni per 13 anni[23].

Le ultime linee guida EAU (*European Association of Urology*)[24], invece, suggeriscono una strategia di screening basata sul livello iniziale del PSA. Gli uomini con un PSA <1 ng/mL a 40 anni e <2 ng/mL a 60 anni presentano un rischio ridotto di metastasi e morte per CaP; pertanto, la ripetizione del test può essere posticipata fino a 8 anni (pazienti a basso rischio con storia familiare negativa). Diversamente, ai pazienti considerati inizialmente ad alto rischio viene consigliato di ripetere il dosaggio del PSA ogni 2 anni.

L'efficacia dello screening basato sul dosaggio del PSA è stata studiata in tre grandi studi prospettici randomizzati, con almeno dieci anni di follow-up ciascuno: lo studio PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovary*)[25], lo studio ERSPC (*European Randomized Screening for Prostate Cancer*)[26] e lo studio CAP[27].

Lo studio PLCO, dopo un follow-up medio di 15 anni, ha concluso che non c'è una differenza statisticamente significativa sul tasso di mortalità tra il gruppo sottoposto a screening annuale con PSA e il gruppo di controllo (tabella 1.2).

Lo studio CAP, analogamente, non ha riscontrato alcuna differenza statisticamente significativa tra il braccio sottoposto a singolo screening con PSA e il braccio di controllo, dopo un follow-up medio di 10 anni (tabella 1.2).

L'analisi di uomini tra i 55 e i 69 anni nello studio ERSPC ha dimostrato un rapporto del tasso di mortalità (RR) di 0,79 (CI 95%: 0,69 – 0,91) nel gruppo sottoposto a screening dopo un follow-up medio di 13 anni, con risultati simili (RR= 0,80, CI 95%: 0,72 – 0,89) anche dopo 16 anni; questo indica che per prevenire una morte cancro specifica si dovrebbero eseguire 570 screening e diagnosticare 18 tumori (tabella 1.2). Lo screening con PSA effettuato sul lungo periodo, pertanto, sembrerebbe ridurre la mortalità per CaP.

Studio	Screening			Controllo		
	Diagnosi CaP	Morti	Totale	Diagnosi CaP	Morti	Totale
PLCO	4250	255	38340	3815	244	38343
ERSPC	7655	520	72890	6107	545	89352
CAP	8054	549	189386	7853	647	219439

Tabella 1.2: Numero di diagnosi di CaP e di morti a 15, 16 e 10 anni di follow-up negli studi PLCO, ERSCP e CAP rispettivamente[25–27].

I tre studi analizzati, di fatto, non forniscono dati inequivocabili a favore o contro il programma di screening, né stabiliscono che l'utilizzo del PSA debba essere abbandonato. È di primaria importanza, pertanto, che medico e paziente, sulla base di età, storia familiare, etnia e comorbidità, valutino insieme i rischi e i benefici che possono derivare dallo screening con PSA.

1.4 Diagnostica del carcinoma prostatico

I principali strumenti diagnostici usati per rilevare la presenza di un CaP includono l'esplorazione digito-rettale (DRE), la concentrazione su siero del PSA e la risonanza magnetica multiparametrica (RMmp). La diagnosi definitiva dipende, comunque, dalla presenza di adenocarcinoma all'esame istopatologico dei campioni ottenuti dalla biopsia della prostata o dal pezzo operatorio.

1.4.1 Esame digito-rettale della prostata

L'esplorazione digito-rettale della prostata (DRE) costituisce il primo approccio diagnostico al paziente che presenti una sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica. Con la DRE si apprezzano il tono dello sfintere anale, la consistenza e la configurazione della prostata, il solco mediano, la simmetria tra i due lobi, la dolorabilità della ghiandola e l'eventuale presenza di un nodulo di indurimento o di diversa consistenza ghiandolare.

La maggior parte dei carcinomi prostatici sono localizzati nelle zone periferiche della ghiandola e possono essere rilevati dalla DRE qualora il loro volume sia di almeno 0,2 mL. In circa il 18% dei pazienti, il cancro della prostata viene rilevato grazie a una DRE sospetta, a prescindere dai valori di PSA[28]. Una DRE sospetta è una forte indicazione per l'esecuzione di una RMmp e di una biopsia prostatica, dal momento che è un fattore predittivo di un carcinoma prostatico più aggressivo (ISUP Grade Group 4-5)[29].

1.4.2 Antigene prostatico specifico

L'antigene prostatico specifico (PSA) è una proteasi simile alla callicreina prodotta quasi esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata e ha la funzione di mantenere fluido il liquido seminale dopo l'eiaculazione. Il PSA è un marker organo specifico, ma non cancro specifico, poiché i livelli sierici possono essere elevati anche in presenza di iperplasia prostatica benigna (IPB), prostatite acuta o cronica e altre situazioni non maligne.

Non vi è accordo su quale sia il valore soglia di PSA oltre il quale eseguire ulteriori accertamenti per identificare la presenza di un carcinoma prostatico[30]. Generalmente il

valore utilizzato come cut-off è 4 ng/mL, anche se più recentemente è stato raccomandato da alcune società scientifiche di abbassare la soglia a 2,5 ng/mL.

I valori di PSA possono essere aumentati anche in assenza di un tumore prostatico: questi falsi positivi sono generalmente dovuti a patologie prostatiche di natura benigna. In generale, con un livello di PSA tra 4 e 10 ng/mL e una DRE normale, a circa 1 soggetto su 3 è diagnosticato un CaP alla biopsia prostatica. D'altra parte, il test del PSA può essere normale anche quando un soggetto ha un tumore (falsi negativi): circa 1 uomo su 7 con valori di PSA inferiori ai 4 ng/mL ha un CaP (tabella 1.3)[31]. Non esiste, dunque, un valore di PSA sotto il quale si possa avere la certezza che un soggetto non sia affetto da un tumore prostatico.

Valore di PSA (ng/mL)	Rischio di CaP
0 – 0,5	6,6%
0,6 – 1,0	10,1%
1,1 – 2,0	17,0%
2,1 – 3,0	23,9%
3,1 – 4,0	26,9%

Tabella 1.3: Rischio di CaP in relazione a bassi livelli di PSA[31].

Il PSA è un parametro continuo: maggiore è il suo valore, più probabile è la presenza di neoplasia. Pertanto, sono stati sviluppati dei calcolatori di rischio che includono molte variabili, come il livello di PSA, la DRE, l'età e il volume della prostata, per predire il rischio di CaP o di un tumore ad alto grado. Un esempio è il calcolatore di rischio RC3 (*Risk Calculator Number 3*)[32], il cui utilizzo ha ridotto del 34% le biopsie prostatiche non necessarie, diminuendo di conseguenza i fenomeni di sovradiagnosi e sovratrattamento.

Per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA sierico e aumentarne la specificità, è stata introdotta la PSA-Density (PSA-D), un parametro che corrisponde al rapporto tra il PSA totale (espresso in ng/mL) e il volume della prostata (calcolato in cc o mL); quest'ultimo può essere ricavato attraverso un qualsiasi esame diagnostico per immagini (ecografia addominale, RMN, TC). La dimensione della ghiandola, infatti, rappresenta uno dei

principali parametri in grado di confondere l'interpretazione del PSA, poiché una prostata particolarmente voluminosa, contenendo un numero più elevato di cellule, risulta in una aumentata produzione dell'antigene. La PSA-D, dunque, aiuta nella discriminazione tra una condizione non tumorale, quale l'iperplasia prostatica benigna, e una condizione tumorale; più è alto questo valore, più è probabile che il CaP sia clinicamente significativo, considerando come cut-off per la valutazione del rischio il valore di 0,15 ng/mL/cc[33].

Un altro parametro impiegato per distinguere tra IPB e CaP è il rapporto PSA libero/totale (PSA f/t). Il PSA libero (fPSA) è presente nel sangue in quantità maggiori nelle patologie prostatiche benigne: più elevato è il rapporto PSA f/t, maggiore è la probabilità che l'aumento del PSA sia dovuto a una patologia benigna piuttosto che ad una neoplasia. Tuttavia, il rapporto PSA f/t è da utilizzare in casi bene selezionati, visti i diversi fattori che possono influenzarlo, come l'instabilità del fPSA o dimensioni molto grandi della prostata[34]. Nel 2018, una meta-analisi ha focalizzato la sua attenzione sui pazienti con PSA totale compreso tra 4 ng/mL e 10 ng/mL[35]. I risultati hanno indicato che il rapporto PSA f/t, se utilizzato da solo, presenta una bassa sensibilità (70%) e una bassa specificità (55%) nell'individuare la presenza di un cancro alla prostata; questo valore, però, permette di aumentare l'accuratezza diagnostica se integrato con il quadro clinico del paziente e con gli altri metodi diagnostici consolidati.

1.4.3 Ecografia transrettale

Prima dell'introduzione della RMmp, la diagnostica per immagini si è avvalsa per anni dell'ecografia transrettale (TRUS) per lo studio della prostata; tuttavia, questa tecnica non ha dimostrato un'efficacia sufficiente nell'individuare il carcinoma prostatico[36]. I limiti della TRUS sono legati al fatto che, sebbene la maggior parte dei CaP si configuri come lesioni ipoecogene, non si può trascurare che un'elevata percentuale di carcinomi siano di aspetto isoecogeno, anche se localizzati nella parte periferica (circa il 40%)[37].

Attualmente, nella pratica clinica, la TRUS trova indicazioni quasi esclusivamente nella biopsia prostatica fusion, per ottenere una migliore localizzazione e campionamento bioptico della lesione identificata alla RMmp.

1.4.4 Risonanza Magnetica multiparametrica della prostata

La Risonanza Magnetica multiparametrica (RMmp) della prostata è una tecnica di imaging avanzata utilizzata per ottenere informazioni morfo/funzionali del tessuto prostatico, che viene studiato nei tre piani dello spazio (assiale, coronale e sagittale). Si tratta di una

procedura non invasiva che permette di acquisire un'immagine tridimensionale della prostata, individuando possibili foci neoplastici e definendone l'estensione. Oltre al convenzionale studio morfologico (sequenze T2) vengono effettuate valutazioni di tipo dinamico-perfusionale (studio della vascolarizzazione mediante somministrazione endovena del mezzo di contrasto o DCE) e di diffusione (DWI). Una zona ghiandola sospetta, infatti, può essere identificata da un aumento del flusso sanguigno (DCE) e da restrizioni di diffusione (DWI), poiché i tessuti tumorali spesso presentano una maggiore densità cellulare. Il sistema di classificazione utilizzato nell'interpretazione delle immagini della RMmp è chiamato PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*). Questo sistema, introdotto nel 2012, assegna un valore da 1 a 5 alle lesioni prostatiche individuate tramite la risonanza magnetica, indicando il grado di sospetto di CaP clinicamente significativo (identificato da un Gleason Score ≥ 7 e/o un volume $\geq 0,5$ cc e/o estensione extraprostatica) associato ad ogni punteggio[38].

Punteggio PI-RADS	Rischio di CaP clinicamente significativo
PI-RADS 1	Molto basso (presenza altamente improbabile)
PI-RADS 2	Basso (presenza improbabile)
PI-RADS 3	Intermedio (presenza incerta)
PI-RADS 4	Alto (presenza probabile)
PI-RADS 5	Molto alto (presenza altamente probabile)

Tabella 1.4: Punteggio PI-RADS e rispettiva probabilità di CaP clinicamente significativo, assegnato dopo lo studio di immagini T2-pesate, DWI e DCE ottenute con RMmp[38].

Per il PI-RADS versione 2.1 (aggiornamento 2019)[38], una lesione della zona periferica (PZ) dovrebbe essere misurata sulle DWI (la sequenza “dominante” della PZ) e una lesione nella zona di transizione (TZ) dovrebbe essere misurata sulle sequenze T2W, ossia quelle T2-pesate (la sequenza “dominante” della TZ). I punteggi ottenuti nelle due tipologie di sequenze, combinati tra loro, identificano il punteggio PI-RADS della lesione (tabella 1.5).

Zona periferica			Zona di transizione	
ADC/DWI			T2W	
1	Nessuna anomalia (i.e. normale) in ADC e in DWI	PI-RADS 1	Intensità di segnale normale (rara) o presenza di nodulo rotondo completamente incapsulato	1
2	Lieve ipointensità lineare o cuneiforme in ADC e/o iperintensità lineare o cuneiforme in DWI		PI-RADS 2	Nodulo in gran parte incapsulato o nodulo omogeneo circoscritto senza capsula o aree omogenee lievemente ipointense tra i noduli, con $DWI \leq 3$
3	Lieve/moderata ipointensità focale in ADC e/o isointensità/lieve iperintensità focale in DWI, con DCE -; ipointensità in ADC o iperintensità in DWI ad alti valori di b, ma non entrambi contemporaneamente, con DCE -	PI-RADS 3		Come sopra ma con $DWI \geq 4$
			Intensità di segnale eterogenea a margini mal definiti. Include tutto ciò che non può essere classificato con un punteggio di 2, 4, 5 in T2, con $DWI \leq 4$	3
3	Come sopra ma con DCE +	PI-RADS 4	Come sopra ma con $DWI=5$	3
4	Ipointensità focale marcata in ADC e iperintensità focale in DWI ad alti valori di b, con diametro della lesione $< 1,5$ cm		Moderata e omogenea ipointensità, di forma lenticolare o non circoscritta, di diametro $< 1,5$ cm, con qualsiasi DWI	4
5	Come il 4, ma con diametro $\geq 1,5$ cm o estensione extraprostatica	PI-RADS 5	Come sopra, ma diametro $\geq 1,5$ cm o estensione extraprostatica, con qualsiasi DWI	5

Tabella 1.5: Scala PI-RADS con rispettivi punteggi in ADC/DWI e T2W (RMmp)[38].

Uno studio multicentrico su larga scala[39] ha dimostrato come la RMmp, unitamente ai valori di PSA, alla DRE, all'età del paziente, alle comorbilità e all'anamnesi familiare, possa essere dirimente nella selezione dei pazienti da sottoporre a biopsia prostatica. Difatti, dal punto di vista clinico-epidemiologico, tale metodica di imaging ha un duplice vantaggio: da un lato, riduce del 25% le biopsie non necessarie, contribuendo così a prevenire sovradiagnosi e sovratrattamento di tumori clinicamente indolenti; dall'altro, incrementa del 18% la diagnosi di tumori clinicamente significativi, altrimenti diagnosticati con la sola biopsia random eco-guidata. Lo studio suggerisce pertanto di eseguire la RMmp prima della biopsia prostatica e su tale posizione si è allineata anche la EAU che, nelle ultime linee guida, ha inserito questo iter diagnostico come raccomandazione “forte”[24].

1.4.5 Biopsia prostatica

La biopsia prostatica è una procedura diagnostica invasiva che consiste nel prelievo di frustoli di tessuto prostatico, finalizzata all'analisi istopatologica della ghiandola e, in particolar modo, delle lesioni sospette individuate tramite DRE o RMmp. Quest'ultima, quando affiancata ad un campionamento biottico mirato, ha dimostrato di identificare un maggior numero di CaP clinicamente significativi rispetto alla biopsia prostatica standard (38% vs 26%)[40]; per questo motivo, la RMmp precede quasi sempre la biopsia nell'iter diagnostico per CaP.

La necessità di eseguire una biopsia prostatica deve essere determinata, dal punto di vista clinico, non solo sulla base di DRE e/o imaging sospetti, ma anche sulla base dei valori di PSA, PSA-Density e altri biomarcatori. Attualmente, le principali indicazioni per l'esecuzione di una biopsia prostatica sono[21]:

- PSA >3 ng/mL e/o DRE sospetta (paziente ad alto rischio di età compresa tra 40 e 75 anni) con successiva RMmp positiva;
- PSA \geq 4 ng/mL e/o DRE sospetta (paziente sano di età superiore ai 75 anni) con successiva RMmp positiva;
- PSA > 10 ng/mL in assenza di ulteriori reperti.

In caso di un primo valore di PSA alterato non è raccomandabile eseguire subito la biopsia, ma è consigliabile ripetere il dosaggio a distanza di un mese circa, per confermare il valore e proseguire con le indagini.

È importante sottolineare che, nel processo decisionale, la stratificazione del rischio gioca

un ruolo fondamentale nella riduzione di biopsie prostatiche non necessarie[41]. Una recente meta-analisi[42], ad esempio, ha creato una tabella di stratificazione del rischio considerando il punteggio PI-RADS e il valore di PSA-Density; per ogni combinazione di questi due parametri, viene stratificato il rischio di CaP clinicamente significativo (ISUP Grade Group 2 o superiore) e consigliato di eseguire o meno la biopsia (tabella 1.6).

Punteggio PI-RADS	PSA-Density (ng/mL/cc)			
	< 0,10	0,10 – 0,15	0,15 – 0,20	≥ 0,20
PI-RADS 1-2	Non eseguire la biopsia	Non eseguire la biopsia	Non eseguire la biopsia	Considerare la biopsia
PI-RADS 3	Non eseguire la biopsia	Considerare la biopsia	Considerare la biopsia	Eseguire la biopsia
PI-RADS 4-5	Eseguire la biopsia	Eseguire la biopsia	Eseguire la biopsia	Eseguire la biopsia

Tabella 1.6: Indicazioni alla biopsia prostatica in base al rischio di CaP clinicamente significativo, calcolato combinando il punteggio PI-RADS e il valore di PSA-D[42].

Oggi giorno le biopsie sono effettuate sotto guida ecografica (*gold standard*) per via transrettale o transperineale, previa anestesia del blocco periprostatico. A prescindere dall'approccio utilizzato, nella biopsia sistematica "tradizionale" i campioni vengono prelevati bilateralmente dall'apice alla base della ghiandola, cercando di stare il più posteriore e laterale possibile nella zona periferica, poiché è la regione con la maggiore incidenza di CaP. È stato decretato che il numero minimo di prelievi da effettuare nella biopsia sistematica è 12, anche se un numero di campioni superiore non aumenta in maniera significativa il tasso di rilevamento del cancro alla prostata[43].

Se il paziente ha effettuato precedentemente una RMmp con esito positivo, dovrebbe essere adottata la tecnica "fusion" che, attraverso dei software computerizzati, permette di sovrapporre le immagini ottenute dalla risonanza magnetica con quelle ottenute ecograficamente dalla sonda endorettale durante la biopsia. Infatti, è stato dimostrato che la biopsia mirata eco-RM guidata riduce il numero medio di prelievi biotipici rispetto alla

biopsia sistematica (2-7 vs 8-15) e possiede una maggiore accuratezza diagnostica nell'identificazione di CaP di grado ISUP ≥ 2 [44]. Per ogni area radiologicamente sospetta sarebbe opportuno effettuare almeno 3 prelievi[45]; inoltre, la raccomandazione attuale della *European Association of Urology* è quella di combinare biopsia prostatica fusion e biopsia sistematica tradizionale quando il PI-RADS rilevato alla RMmp è ≥ 3 (pazienti naïve)[24]. Il valore aggiunto della biopsia sistematica è parzialmente spiegato dal fatto che, essendo l'accuratezza della biopsia eco-RM guidata fortemente operatore-dipendente[46], si riescono a compensare le potenziali imprecisioni di campionamento legate alla biopsia mirata con tecnica fusion.

In assenza di imaging preliminare con RMmp, le percentuali diagnostiche degli approcci transperineale e transrettale risultano essere equiparabili[47]; viene però suggerito di utilizzare l'approccio transperineale per il ridotto rischio di complicanze infettive legato alla procedura stessa[48,49]. Per quanto riguarda la biopsia mirata eco-RM guidata, invece, una meta-analisi ha evidenziato una maggior sensibilità dell'approccio transperineale nell'individuare un CaP clinicamente significativo rispetto all'approccio transrettale (86% vs 73%)[50].

La complicanza più frequente che si manifesta dopo una biopsia prostatica è il sanguinamento, sotto forma di ematuria (sangue nelle urine) e di ematospermia (sangue nello sperma). L'incidenza di queste complicanze dipende da diversi fattori quali la dimensione della prostata, l'assunzione di farmaci anticoagulanti, la presenza di coagulopatie e il numero di campioni prelevati durante la procedura[51]. Uno studio controllato randomizzato multicentrico ha indagato il numero di pazienti soggetti a complicanze dopo biopsie mirate: il 53,4% dei pazienti ha avuto ematuria e il 37,2% ha avuto ematospermia. Complicanze meno frequenti sono state invece sanguinamento rettale (3,4%), infezioni del tratto urinario (3,4%), febbre (3%) e ritenzione urinaria (3%)[52].

È fondamentale ricordare che una biopsia negativa non implica automaticamente l'assenza di tumore; l'indicazione a ripetere l'esame bioptico dovrebbe essere discussa considerando il quadro clinico complessivo del paziente, il valore di PSA e la sua evoluzione, la DRE, la PSA-Density e gli esiti patologici della precedente biopsia.

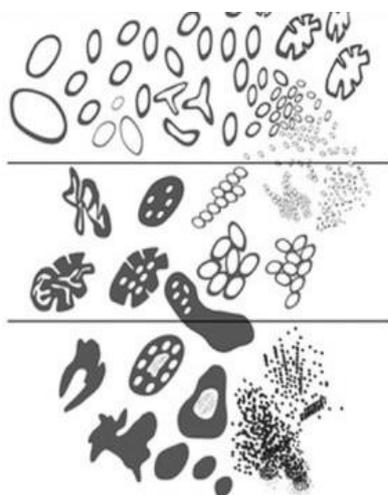
Alla biopsia prostatica segue l'esame istopatologico, che rappresenta l'unico mezzo in grado di fornire una diagnosi certa di neoplasia, nonché uno strumento di fondamentale importanza nel determinare la prognosi del paziente e le possibili terapie. Per ogni prelievo bioptico sono riportate la proporzione (%) e la lunghezza (mm) del coinvolgimento tumorale; infatti, questi parametri correlano con volume tumorale, estensione extraprostatica e prognosi dopo

prostatectomia[53]. La terminologia raccomandata da segnalare nelle biopsie prostatiche comprende:

- benigno/negativo per neoplasia. Se necessario, includere una descrizione (es. atrofia);
- infiammazione attiva, negativo per neoplasia;
- iperplasia adenomatosa/adenosi atipica, non evidenza di neoplasia;
- infiammazione granulomatosa, negativo per neoplasia;
- neoplasia prostatica intraepiteliale alto grado (HGPIN), negativo per adenocarcinoma;
- neoplasia prostatica intraepiteliale alto grado (HGPIN), con ghiandole atipiche sospette per adenocarcinoma;
- focolai di ghiandole/lesioni atipiche sospette per adenocarcinoma;
- proliferazione microacinare atipica (ASAP) sospetta per neoplasia;
- adenocarcinoma.

1.4.6 Gleason score e ISUP Grade Group

Il Gleason score (GS) è un sistema utilizzato per decretare il grading della neoplasia all'esame istopatologico. Esso valuta la differenza istologica della componente neoplastica rispetto alla controparte normale, indice della minore o maggiore aggressività del tumore. Le cellule normali, infatti, hanno caratteristiche distintive che vengono perse dalle cellule tumorali in misura proporzionale all'aggressività del tumore stesso. Nel campione biotico sono individuate le due componenti di crescita tumorale più rappresentate (pattern principale e secondario) e a ciascuna è assegnato un punteggio da 3 a 5 a seconda del grado di differenziazione cellulare (figura 1.4). Se un tumore ha un solo pattern istopatologico, alle due componenti è assegnato lo stesso numero. La somma di questi due punteggi è il Gleason score, che ha un valore compreso tra 6 e 10.



Pattern 3: ghiandole ramificate, ghiandole individuali ben formate, pattern pseudoiperplastico, atrofico, cistico, “foamy” e fibroplasia mucinosa

Pattern 4: ghiandole cribriformi (piccole e grandi), ghiandole fuse o poco formate, adenocarcinoma duttale, pattern colloide e pattern glomeruloide

Pattern 5: cordoni solidi, nidi solidi, comedonecrosi e singole cellule

Figura 1.4: Pattern secondo Gleason (ISUP 2014)[54].

Nel 2014, l'*International Society of Urological Pathology* (ISUP) ha introdotto il sistema dei Gruppi di Grado (Grade Group), con l'obiettivo di semplificare la gradazione del CaP e migliorarne la precisione prognostica[54]. Si tratta in realtà di una classificazione che deriva direttamente dal Gleason score e che offre una distinzione più chiara tra neoplasie che precedentemente dividevano lo stesso punteggio (Gleason score 3+4 e 4+3).

Questo sistema di grading suddivide i tumori prostatici in 5 gruppi di grado prognostico. Il Grado 1 corrisponde al Gleason score 6 (3+3). Il Grado 2 coincide con il Gleason score 3+4, mentre il Grado 3 identifica i tumori prostatici con Gleason score 4+3. I Gruppi di Grado 4 e 5, infine, corrispondono rispettivamente al Gleason score 8 e ai Gleason score 9 o 10. Ad ogni gruppo di grado corrisponde un profilo di rischio in termini evolutivi della neoplasia e, pertanto, una prognosi differente (tabella 1.7). Quindi, la scelta del trattamento da riservare al paziente varia a seconda della probabilità di crescita e diffusione del tumore.

Grade Group	Gleason score	Profilo di rischio
1	6 (3+3)	Rischio basso: è probabile che il cancro cresca molto lentamente
2	7 (3+4)	Rischio intermedio favorevole: è probabile che il cancro cresca lentamente
3	7 (4+3)	Rischio intermedio sfavorevole: è probabile che il cancro cresca a una velocità moderata
4	8 (4+4, 3+5, 5+3)	Rischio alto: è probabile che il cancro cresca velocemente
5	9, 10 (4+5, 5+4, 5+5)	Rischio molto alto: è probabile che il cancro cresca molto velocemente

Tabella 1.7: Profili di rischio dei Gruppi di Grado (ISUP 2014) basati sul Gleason score[54].

1.5 Stadiazione clinica e patologica del carcinoma prostatico

La tabella 1.8 mostra la più recente classificazione TNM (*Tumor Node Metastasis*) per la stadiazione clinica e patologica del carcinoma prostatico, pubblicata dalla UICC (*Union for International Cancer Control*) nel 2017[55].

T – Tumore primitivo clinico	
Tx	Tumore primitivo non identificabile.
T0	Tumore primitivo non evidenziabile.
T1	Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini.
T1a	Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico nel 5% o meno del tessuto asportato.
T1b	Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico in più del 5% del tessuto asportato.
T1c	Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (per esempio a causa del PSA elevato).
T2	Tumore confinato alla prostata*.
T2a	Tumore che interessa metà di un lobo o meno.
T2b	Tumore che interessa più di metà di un lobo, ma non entrambi.
T2c	Tumore che interessa entrambi i lobi.
T3	Tumore che si estende oltre la capsula prostatica**.
T3a	Estensione extracapsulare (mono o bilaterale).
T3b	Invasione delle vescicole seminali.
T4	Tumore fisso o che invade strutture adiacenti oltre che le vescicole seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.
pT – Tumore primitivo patologico	
pT2	Tumore organo confinato.
pT3	Tumore con estensione extraprostatica.
pT3a	Tumore con estensione extraprostatica o invasione microscopica del collo vescicale***.
pT3b	Invasione della(e) vescicola(e) seminale(i).
pT4	Invasione della vescica e/o del retto.
N – Linfonodi loco-regionali****	
Nx	I linfonodi regionali non sono stati valutati clinicamente.
N0	Non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali.
N1	Metastasi in linfonodo(i) regionale(i).

M – Metastasi a distanza*****	
M0	Non metastasi a distanza.
M1	Presenza di metastasi a distanza.
M1a	Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i).
M1b	Metastasi ossee.
M1c	Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee.
Note	
<p>* Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.</p> <p>** L'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (ma non oltre) non è classificata come T3, ma come T2.</p> <p>*** I margini chirurgici positivi (PSM) devono essere indicati con R1 (malattia microscopica residua).</p> <p>**** Metastasi inferiori agli 0,2 cm possono essere classificati come pN1mi.</p> <p>***** In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata (pM1c).</p>	

Tabella 1.8: Classificazione TNM del carcinoma prostatico[55].

Il primo passo nella stadiazione consiste nella valutazione dello stadio locale del tumore attraverso l'esplorazione rettale digitale (DRE), in quanto la distinzione tra malattia intracapsulare (T1-T2) ed extracapsulare (T3-T4) è di fondamentale importanza nelle successive decisioni di trattamento. Tuttavia, la DRE spesso sottostima l'estensione del tumore; è stato dimostrato, infatti, che una correlazione positiva tra DRE e stadio patologico è presente in meno del 50% dei tumori[56].

Il parametro cT (tumore primitivo clinico) della stadiazione TNM, secondo le linee guida EAU[24], dovrebbe basarsi esclusivamente su ciò che viene repertato attraverso la DRE. L'imaging non è quindi previsto per la definizione di tale parametro; tuttavia, informazioni aggiuntive, acquisite attraverso la diagnostica per immagini (RMmp pre-biopsia), possono essere riportate separatamente.

Il parametro pT (tumore primitivo patologico), invece, si basa sulla valutazione istopatologica dei tessuti analizzati dopo prostatectomia radicale (RP) e segue sostanzialmente la stadiazione clinica TNM, ad eccezione degli stadi clinici T1 e T2. Infatti, come si può vedere nella tabella 1.7, gli stadi patologici pT1a/b/c non esistono e i tumori valutati istopatologicamente come organo-confinati sono classificati come stadio patologico pT2 (categoria unica senza sottostadi).

La stadiazione clinica fornisce quindi informazioni sull'estensione anatomica del tumore; insieme al grado ISUP (definito dal Gleason score), che riflette invece le caratteristiche intrinseche dell'aggressività tumorale, e ai valori di PSA, diventa fondamentale per stratificare il rischio di recidiva biochimica dopo RP o radioterapia a fasci esterni (EBRT).

Il rischio di recidiva dopo trattamento di un CaP localizzato viene stratificato attraverso la classificazione dei gruppi di rischio EAU[57], basata sostanzialmente sul sistema di classificazione di D'Amico[58]. Questa classificazione divide i pazienti in tre classi di rischio (basso, intermedio e alto), basandosi, appunto, sui valori di PSA, sul grado ISUP e sullo stadio clinico (tabella 1.9).

Rischio basso	Rischio intermedio	Rischio alto	
PSA <10 ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA >20 ng/mL	qualsiasi PSA
e GS <7 (grado ISUP 1)	o GS 7 (grado ISUP 2/3)	o GS >7 (grado ISUP 4/5)	qualsiasi GS (qualsiasi grado ISUP)
e stadio cT1-2a	o stadio cT2b	o stadio cT2c	o stadio cT3-4
Localizzato			Localmente avanzato

Tabella 1.9: Gruppi di rischio EAU (D'Amico) per la recidiva biochimica del CaP localizzato e localmente avanzato[57].

Dopo aver valutato il gruppo di rischio del paziente, se rientra nel gruppo basso rischio le linee guida EAU suggeriscono di non utilizzare ulteriori esami di imaging per la stadiazione del CaP; la stadiazione clinica sarà quindi cT rilevato alla DRE (cT1c-cT2a), cNx, cMx. Pazienti a rischio intermedio (soprattutto CaP di grado ISUP 3), invece, hanno raccomandazione “debole” ad eseguire ulteriori esami di imaging per il proseguimento della

stadiazione (TC torace-addome con mezzo di contrasto e scintigrafia ossea); questa raccomandazione diventa però “forte” in pazienti con CaP localizzato/localmente avanzato ad alto rischio (dove è possibile aggiungere anche PET/TC con 68Ga-PSMA)[24].

Attualmente, la risonanza magnetica (RM), grazie all’elevata risoluzione spaziale delle sequenze T2-pesate, rappresenta la miglior metodica disponibile per definire l’estensione locale del tumore (parametro cT) nei pazienti a rischio intermedio-alto. La pesatura in T2 è infatti in grado di valutare in maniera accurata il coinvolgimento neoplastico di capsula, apice prostatico, vescichette seminali e peduncoli neurovascolari e si è ormai resa indispensabile per la stadiazione clinica del CaP[59]. Affiancando poi le sequenze pesate in diffusione (DWI) e perfusione (DCE-MRI) l’accuratezza diagnostica migliora, poiché quest’ultime offrono informazioni ancora più precise sulla dimensione e sulla localizzazione della lesione[60,61].

La RM, così come la TC (tomografia computerizzata), può essere d’aiuto anche nella stadiazione clinica dei linfonodi tramite lo studio di sequenze pesate in T1 e T2 (parametro cN); infatti, diametro e morfologia di quest’ultimi sono utili per valutare, in maniera indiretta, la presenza di invasione tumorale linfonodale. Non esistono però dei cut-off dimensionali per distinguere i linfonodi metastatici da quelli non metastatici: generalmente sono considerati maligni linfonodi intrapelvici con asse corto >8 mm e linfonodi extrapelvici con asse corto >10 mm. Uno studio ha dimostrato che la RM possiede una buona sensibilità e un’alta specificità per LNM (rare in pazienti con PSA <10 ng/mL, PI-RADS ≤4 e stadio ≤cT2) fino a 4 mm rispetto alla TC, che invece si è rivelata molto limitata in questo senso (rilevamento LNM <1% in pazienti con CaP di grado ISUP <4, PSA <20 ng/mL o malattia localizzata)[62]. Tuttavia, la TC e la RM sono ancora metodiche poco affidabili per studiare la positività linfonodale (sensibilità intorno al 40%[63]); l’aumento di dimensioni dei linfonodi, che aiuterebbe nella diagnosi di LNM, avviene solo negli stadi più avanzati della malattia e per questo motivo, essendo spesso microscopiche in un primo momento, le metastasi non vengono identificate[9].

Sono nati quindi dei nomogrammi dedicati per stimare il rischio preoperatorio di positività linfonodale, su cui ci si basa per scegliere se eseguire o meno la linfadenectomia pelvica che, ad oggi, rappresenta il *gold standard* per la stadiazione dei linfonodi regionali nei pazienti candidati a RP; valutare questo rischio diventa fondamentale per prendere una decisione, in quanto le complicanze postoperatorie di una dissezione linfonodale estesa sono molteplici. I parametri su cui si basano i nomogrammi più utilizzati, tra cui troviamo l’MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*)[64] e il Briganti 2019[65], sono:

valore di PSA, Gleason score (Grado ISUP), stadio clinico del tumore (cT) e percentuale di campioni biotici positivi per CaP. Il nomogramma Briganti 2019, implementando informazioni ricavate dalla RMmp e dalle biopsie eco-RM guidate (*fusion*)/RM guidate (*in-bore*), è sicuramente più attuale rispetto al nomogramma MSKCC; quest'ultimo, validato in passato su un modello di biopsia esclusivamente sistematico, potrebbe infatti non essere appropriato nel contesto attuale, caratterizzato invece dall'uso combinato di biopsie mirate e sistematiche. L'utilizzo del nomogramma Briganti 2019, le cui indicazioni sono quelle di eseguire una linfadenectomia estesa solo in pazienti con un rischio di coinvolgimento linfonodale >7%, permette di evitare la ePLND (dissezione estesa dei linfonodi pelvici) in una percentuale significativa di soggetti (circa il 60%), con rischio di trascurare solo l'1,5% dei casi con linfonodi positivi[66]; dovrebbe essere pertanto utilizzato, previa esecuzione di una biopsia prostatica mirata con RMmp, per identificare i candidati a ePLND.

La stadiazione del parametro cM (metastasi a distanza), invece, viene effettuata attraverso l'utilizzo di TC torace-addome con mezzo di contrasto e, soprattutto, scintigrafia ossea. Infatti, la sede più frequente di metastasi è lo scheletro, coinvolto nell'85% dei pazienti che muoiono per CaP; la presenza e l'estensione di metastasi ossee riflettono accuratamente la prognosi del singolo paziente. La scintigrafia ossea, utilizzando difosfonati marcati con 99m-Tecnezio (radiofarmaco ottimale), rappresenta il metodo più sensibile per individuare metastasi ossee (sensibilità diagnostica >90-95%). I difosfonati, infatti, si localizzano nell'osso in rapporto alla vascolarizzazione locale e soprattutto all'attività osteoblastica: dal momento che nel carcinoma prostatico le metastasi ossee sono prevalentemente di tipo osteoblastico, il quadro scintigrafico è solitamente caratterizzato da aree di ipercaptazione (aree di ipocaptazione possono essere presenti nel caso di metastasi molto aggressive di tipo litico, comunque poco frequenti). A differenza di altre metodiche radiologiche, la scintigrafia ossea ha il vantaggio di valutare in maniera semplice ed in poco tempo l'intero apparato scheletrico; sono comunque possibili quadri negativi nel caso di micrometastasi. Nella pratica clinica, la scintigrafia ossea di stadiazione viene indicata in caso di [9]:

- cT1 e PSA >20 ng/mL;
- cT2 e PSA >10 ng/mL, oppure Gleason score ≥ 8 (grado ISUP 4/5);
- cT3 o cT4;
- paziente con sintomi scheletrici associabili alla neoplasia.

Esistono poi altre metodiche più avanzate e con accuratezza diagnostica migliore nel rilevare

metastasi linfonodali e a distanza rispetto all'imaging tradizionale (TC torace-addome, RM addome/pelvi, scintigrafia ossea), come la PET/TC (Tomografia a emissione di positroni/Tomografia computerizzata) con ^{68}Ga -PSMA o ^{18}F -Colina; queste tecniche utilizzano radiofarmaci in grado di accumularsi nel tessuto prostatico e, pertanto, di individuare possibili foci tumorali. Per quanto riguarda la stadiazione linfonodale, a causa della loro minor sensibilità, non sono riuscite a soppiantare totalmente la ePLND, che oggi rimane il *gold standard* per lo studio delle LNM.

La PET/TC con Colina, sulla base dei risultati di due meta-analisi[67,68], sembra avere una maggior sensibilità e specificità nel rilevare metastasi rispetto alla TC torace-addome e alla scintigrafia ossea; pertanto, potrebbe essere utilizzata per completare la stadiazione clinica di pazienti ad alto rischio. Tuttavia, essendo ancora poche le evidenze scientifiche, l'utilizzo sistematico di questa metodica non è ancora stato raccomandato. La PET/TC con ^{68}Ga -PSMA (*Prostate-Specific Membrane Antigen*) rappresenta invece una valida alternativa alla TC e alla scintigrafia ossea per la stadiazione di pazienti a rischio alto o molto alto; infatti, è stato dimostrato che, rispetto all'imaging tradizionale, possiede una miglior accuratezza diagnostica, sia in relazione alle metastasi linfonodali che a quelle ossee, ed espone il paziente a una quantità inferiore di radiazioni[69]. Nonostante in alcuni centri la PET/TC PSMA abbia soppiantato l'imaging convenzionale per la stadiazione iniziale del CaP, attualmente queste due metodiche rimangono indagini di secondo livello da utilizzare solo dopo la terapia radicale in caso di sospetta recidiva.

1.6 Trattamento del carcinoma prostatico

Esistono diverse strategie terapeutiche, curative o palliative, per il trattamento del tumore prostatico. La scelta del tipo di terapia dipende da diversi fattori come l'aspettativa di vita, le condizioni cliniche del singolo individuo (tumore sintomatico o asintomatico, eventuali comorbilità), il rischio di recidiva e lo stadio di malattia alla diagnosi (clinicamente localizzato, localmente avanzato o metastatico). In accordo con le linee guida EAU[24], il carcinoma prostatico è definito clinicamente localizzato quando lo stadio clinico è compreso tra T1 e T2 (con N0, M0), localmente avanzato negli stadi clinici compresi tra T3 e T4 (con N0, M0), e metastatico quando sia un coinvolgimento linfonodale (T1 – T4, N1, M0) e/o siano presenti metastasi a distanza (T1 – T4, N0 – N1, M1). La stima dell'aspettativa di vita è di fondamentale importanza per una decisione informata e consapevole sia nella fase diagnostica sia nella scelta della terapia. Esistono delle tabelle specifiche che permettono di calcolare l'aspettativa di vita media del soggetto (come le tabelle redatte dall'*Eurostat*[70]);

il valore ottenuto deve poi essere aggiustato secondo le condizioni cliniche del singolo paziente.

1.6.1 Trattamento del tumore clinicamente localizzato

In questo gruppo di pazienti può essere scelto un approccio conservativo (vigile attesa o sorveglianza attiva) o un trattamento con intento curativo definitivo (radioterapia o chirurgia).

1.6.1.1 Trattamento conservativo

L'aumento dell'incidenza del CaP, in gran parte attribuibile all'introduzione dello screening mediante il dosaggio del PSA, ha portato alla luce numerosi casi presumibilmente destinati a passare inosservati a causa della loro natura a lento sviluppo, aprendo un forte dibattito sul relativo rischio di sovradiagnosi e conseguente sovratrattamento di questi tumori[71]. Una buona percentuale di pazienti (40% circa) a cui viene diagnosticato un CaP, infatti, è destinata a morire “con” e non “per” il proprio tumore[9]. Considerando, inoltre, che le opzioni di trattamento con fini di radicalità disponibili comportano un numero non indifferente di possibili effetti collaterali, sono state proposte due strategie di trattamento conservativo: la vigile attesa e la sorveglianza attiva.

La vigile attesa (*watchful waiting*, WW) ha come scopo quello di rimandare il trattamento fino alla progressione della malattia o alla comparsa di sintomi. Visto che l'obiettivo dell'eventuale terapia sarà palliativo, la WW sarebbe da riservarsi a pazienti inizialmente asintomatici (qualsiasi classe di rischio), con CaP clinicamente localizzato e aspettativa di vita, calcolata in base a età e/o comorbilità, inferiore ai 10 anni. I due principali studi di confronto tra RP e WW, SPCG-4[72] e PIVOT[73], hanno infatti dimostrato che, in pazienti con queste caratteristiche, il trattamento con fini di radicalità non ha alcun tipo di vantaggio in termini oncologici rispetto alla vigile attesa; quest'ultima, pertanto, dovrebbe essere scelta come strategia.

La sorveglianza attiva (*active surveillance*, AS), invece, ha lo scopo di evitare trattamenti non necessari, e potenziali effetti collaterali associati, in pazienti prevalentemente a basso rischio, con CaP clinicamente localizzato e aspettativa di vita ≥ 10 anni; i pazienti, che non necessitano di un trattamento immediato al momento della diagnosi, vengono sottoposti ad uno stretto monitoraggio, in modo da subentrare precocemente con un intervento curativo in caso di progressione della malattia. In questa tipologia di pazienti, la AS dovrebbe essere la prima scelta. Le linee guida EAU[24], riferendosi ad uno studio di collaborazione

internazionale[74], raccomandano un protocollo di sorveglianza attiva basato sull'esecuzione della DRE almeno una volta all'anno, del dosaggio del PSA almeno una volta ogni 6 mesi e di biopsie prostatiche ripetute ogni 2-3 anni; in caso di aumento del PSA (PSA Doubling Time <3 anni), viene consigliato di ripetere la biopsia e di eseguire la RMmp. Ad oggi, i criteri di inclusione per la sorveglianza attiva non sono ancora stati del tutto definiti; tuttavia, nella maggior parte degli studi di confronto tra terapia conservativa e terapia con fini di radicalità, i criteri di selezione dei pazienti per la AS sono stati:

- PSA <10 ng/mL;
- PSA-Density <0,15 ng/mL/cc;
- Stadio clinico cT1c o cT2a;
- Gleason score =6 (grado ISUP 1);
- ≤2 biopsie positive con estensione del carcinoma nel frustolo ≤50%.

È possibile proporre, previa accurata selezione, un protocollo di sorveglianza attiva anche a pazienti a rischio intermedio, con CaP di grado ISUP 2; tuttavia, bisogna tenere in considerazione il potenziale rischio di progressione metastatica derivante da un approccio di tipo conservativo. Pazienti a rischio intermedio, con CaP di grado ISUP 3, sono invece automaticamente esclusi dai protocolli AS. Un altro criterio di esclusione è la presenza, all'esame istopatologico, di una componente intraduttale del tumore.

1.6.1.2 Trattamento radioterapico

Il trattamento radioterapico della prostata si divide in due categorie: radioterapia a fasci esterni (EBRT) e brachiterapia transperineale a basse o alte dosi.

La radioterapia a fasci esterni (EBRT) rappresenta una valida alternativa terapeutica alla RP per il trattamento con fini di radicalità del CaP localizzato; i risultati ottenuti dalla EBRT sul controllo della malattia a lungo termine, infatti, sono equiparabili a quelli ottenuti dalla chirurgia radicale[75].

L'irradiazione della prostata si rende complessa per la stretta vicinanza con la vescica e il retto che, a seconda del riempimento, comportano una serie spostamenti della ghiandola; il rischio conseguente è quello di mancare con le radiazioni il volume di interesse (VOI) oncologico, ossia l'area bersaglio del trattamento radiante, precedentemente identificata tramite imaging. Il VOI varia in base alla classe di rischio del paziente, anche se convenzionalmente viene concentrato su volume prostatico e vescichette seminali, mentre l'utilità dell'irradiazione dei linfonodi pelvici rimane ancora un tema dibattuto.

La EBRT si è servita per anni del metodo conformazionale a tre dimensioni (3D-CRT), introdotto in Europa negli anni '90, una tecnica di alta precisione in grado di migliorare il controllo locale attraverso una scala di dosaggio, senza accrescere il rischio di morbilità. Essa consente, col procedere della terapia, di ridurre progressivamente il volume del bersaglio irradiato "conformandolo" alle dimensioni della ghiandola prostatica. Questo ha permesso di raggiungere dosaggi decisamente più elevati rispetto alla RT convenzionale, con un maggior risparmio delle strutture adiacenti e una riduzione degli effetti collaterali. Successivamente è stata introdotta la IMRT (*Intensity Modulation Radiation Therapy*), una tecnica ancora più avanzata che, attraverso l'impiego di acceleratori lineari equipaggiati con collimatori multifasce e specifici software, consente una più complessa distribuzione della dose da rilasciare all'interno del campo di trattamento e fornisce curve di isodose concave, particolarmente utili per risparmiare il retto; uno studio ha infatti dimostrato che, utilizzando la tecnica IMRT, si ha una minor incidenza di effetti collaterali gastrointestinali rispetto alla 3D-CRT[76]. Grazie a questa tecnica i radioterapisti sono in grado di aumentare omogeneamente la dose di radiazioni, all'interno della banda stabilita, sempre rispettando le dosi soglia degli organi a rischio. Questa tecnica è l'unico mezzo sicuro per un trattamento con aumento della dose oltre i 75 Gy, il cui utilizzo diventa fondamentale se si considera che una dose ≥ 76 Gy, come dimostrato da diversi studi, è correlata a un incremento significativo in molti outcome clinici.

La tecnica VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*) nasce dal perfezionamento della IMRT ed è attualmente la tecnologia più innovativa e precisa disponibile per il trattamento radioterapico del carcinoma prostatico. La tecnica prevede la rotazione continua del gantry intorno al paziente per la somministrazione della dose prescritta, che viene erogata modulandone l'intensità in maniera dinamica e senza interruzioni dovute alla riprogrammazione di campi o archi successivi, cosa che invece accade nella IMRT. Questa tecnica garantisce un'estrema precisione della radioterapia sulla zona target, nonché una maggior preservazione dei tessuti sani, e riduce il tempo di trattamento totale a 2-3 minuti, contro i 15-30 minuti impiegati dalla IMRT.

Al fine di migliorare la precisione di IMRT e VMAT, durante la tecnica si possono utilizzare le immagini acquisite pre-trattamento o quelle ottenute in tempo reale per monitorare la posizione esatta del tumore e dei tessuti sani circostanti durante l'irradiazione. Questo viene reso possibile grazie alla tecnologia IGRT (*Image-guided Radiation Therapy*) che, attraverso l'utilizzo di diverse metodiche di imaging, riduce al minimo l'errore dovuto allo spostamento degli organi o ai cambiamenti conformazionali del tumore nel corso del tempo.

Gli approcci ad intensità modulata IMRT/VMAT combinati con la tecnica IGRT, attualmente, rappresentando il *gold standard* per il trattamento radioterapico del CaP.

La brachiterapia transperineale, usata in alternativa alla radioterapia esterna, rappresenta una tecnica efficiente e sicura, che prevede l'impianto a livello prostatico di piccole capsule (semi della dimensione di un chicco di riso) contenenti una sorgente radioattiva. Questi impianti possono essere permanenti (*Low Dose Rate*, LDR) o temporanei (*High Dose Rate*, HDR). Per gli impianti permanenti la sorgente radioattiva è rappresentata da Palladio 103 o Iodio 125; i semi vengono posizionati mediante aghi per via transperineale, sotto guida ecografica, nella prostata. Ciascuna capsula rilascia continuamente una piccola quantità di energia radiante ad una limitata porzione di tessuto prostatico: questo consente di trattare il tumore con una dose di radiazione estremamente elevata senza danneggiare le strutture adiacenti. Dopo alcune settimane i semi avranno rilasciato la maggior parte della loro energia (tempo effettivo di trattamento) e resteranno per sempre nella prostata in forma non più attiva senza essere percepiti dal paziente. Il trattamento temporaneo (HDR), invece, prevede l'inserimento, sempre per via transperineale sotto guida ecografica, di una sorgente radioattiva di Iridio 192, a cui segue una rapida emissione di radiazioni da parte di questa. La dose di radiazione viene emessa in un arco di tempo molto breve (minuti), a differenza della brachiterapia LDR, in cui i tempi sono più lunghi (settimane/mesi). La velocità di somministrazione della dose cambia le tempistiche di risoluzione dei sintomi che conseguono alla brachiterapia; infatti, l'approccio HDR ha dimostrato una più rapida risoluzione dei sintomi urinari rispetto all'approccio LDR[77].

I pazienti devono essere informati sui possibili effetti collaterali dell'irraggiamento a livello dell'apparato genitourinario (come cistite, ematuria, stenosi urinaria e incontinenza), di quello intestinale (come proctite, diarrea cronica e ostruzione del tenue) e della funzione erettile.

Nel tumore della prostata localizzato la radioterapia esterna e la brachiterapia trovano indicazione nei soggetti a rischio basso, intermedio e alto.

Secondo le linee guida EAU, la brachiterapia LDR, da sola, può essere proposta a pazienti a basso rischio che rifiutano il protocollo di sorveglianza attiva.

Per i pazienti a rischio intermedio, generalmente, la raccomandazione è quella di eseguire la radioterapia esterna (IMRT/VMAT+IGRT), con dose totale compresa tra 76 e 78 Gy, in combinazione con trattamento ormonale (ADT) a breve termine (4-6 mesi). Ad una sottocategoria di pazienti, con rischio intermedio favorevole, punteggio all'International Prostatic Symptoms Score (IPSS) <12 e flusso urinario massimo >15 mL/sec, deve essere

invece proposta una monoterapia LDR.

Infine, nei pazienti ad alto rischio, è raccomandata l'associazione di radioterapia esterna (IMRT/VMAT+IGRT), con dose totale compresa tra 76 e 78 Gy, e terapia ormonale a lungo termine (2-3 anni). In caso di punteggio IPSS <12 e flusso urinario massimo >15 mL/sec, può essere effettuato un "boost" di brachiterapia (LDR/HDR) in concomitanza con la EBRT. Lo studio ProtecT (*Prostate testing for cancer and Treatment*)[75] ha dimostrato che, nei pazienti a rischio basso-intermedio, non vi sono differenze sostanziali tra RP, EBRT e brachiterapia sul controllo della malattia a lungo termine (sopravvivenza globale, recidiva biochimica e ricaduta della malattia). Pertanto, è fondamentale che la scelta del trattamento si basi su un approccio multidisciplinare e che il paziente venga adeguatamente informato dell'impatto che ogni opzione terapeutica potrebbe avere sulla sua qualità di vita; alcuni pazienti, infatti, scelgono la strada della radioterapia per evitare gli effetti collaterali più comuni dell'intervento chirurgico, quali l'incontinenza urinaria e la disfunzione erettile.

1.6.1.3 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico del CaP localizzato consiste nella prostatectomia radicale (RP), cioè la rimozione completa, insieme alle vescicole seminali e alle ampolle deferenziali, della ghiandola prostatica, collocata tra l'uretra e la vescica; la continuità della via urinaria viene ripristinata successivamente attraverso un'anastomosi vescico-uretrale. Laddove ci fosse indicazione, viene eseguita contestualmente una linfadenectomia di stadiazione.

Il fine ultimo del trattamento chirurgico del CaP localizzato è l'eradicazione completa della malattia, con particolare attenzione a preservare le strutture muscolari del pavimento pelvico (soprattutto le fibre del muscolo elevatore dell'ano, determinanti per la continenza urinaria) e i bundle neurovascolari che, decorrendo intorno alla prostata e continuandosi nel pene, garantiscono la funzionalità erettile; ulteriori obiettivi sono la riduzione al minimo delle complicanze postoperatorie e la presenza di margini negativi all'esame istologico[78].

La procedura chirurgica può essere eseguita secondo tre differenti modalità:

- Tecnica a "cielo aperto", retropubica (RRP) o perineale (RPP);
- Tecnica laparoscopica (LRP);
- Tecnica robotica (RARP).

La prima RP è stata effettuata dall'urologo americano Hugh Hampton Young nel 1904, con tecnica perineale [79]; successivamente, nel 1945, l'urologo irlandese Terence Millin ha eseguito per primo la tecnica retropubica[80]. Queste due tecniche "a cielo aperto"

prevedono un'incisione perineale e ombelico-pubica rispettivamente; l'approccio transperineale, a differenza di quello retropubico, non permette di eseguire la linfadenectomia.

La svolta significativa del trattamento chirurgico del tumore prostatico è arrivata più tardi, nel 1982, con gli studi di Walsh e Donker[81] che, descrivendo l'anatomia del complesso venoso dorsale e dei bundle neurovascolari, hanno permesso una significativa riduzione delle perdite ematiche e un aumento della percentuale di continenza urinaria e potenza sessuale dopo la chirurgia. Questo è stato reso possibile anche grazie all'avvento della chirurgia mini-invasiva, di cui fanno parte la LRP e la RARP (introdotta nel 2001 dall'urologo tedesco Jochen Binder[82]).

Uno studio clinico randomizzato di fase III[83] con follow-up a 24 mesi ha dimostrato che la RARP, rispetto alla RRP, riduce il tempo di ricovero del paziente e le perdite ematiche intraoperatorie; tuttavia, non sono stati riscontrati vantaggi sul piano dei risultati funzionali e oncologici rispetto alla chirurgia a cielo aperto. In una revisione sistematica e meta-analisi del 2016[84], invece, sono state messe a confronto la tecnica robotica e la tecnica laparoscopica (LRP). La RARP, in questo caso, ha mostrato un tasso di ripresa della funzione erettile più elevato (RR=1,51, CI 95%: 1,19 – 1,92) e un maggior recupero della continenza urinaria (RR=1,14, CI 95%: 1,04 – 1,24) rispetto alla LRP. Tuttavia, una revisione sistematica del Cochrane[85], comparando RARP, LRP e RP a cielo aperto, non ha riscontrato differenze significative dei risultati oncologici e funzionali (continenza urinaria e funzione erettile); i vantaggi della chirurgia mini-invasiva rispetto alla chirurgia open sono stati evidenziati solo in riferimento al tempo di degenza del paziente e al tasso di trasfusioni, che risultano minori nei pazienti operati con tecnica robotica e laparoscopica. Appare quindi evidente come, sulla base dei dati disponibili finora, non sia ancora possibile raccomandare un approccio chirurgico rispetto ad un altro facendo riferimento ai risultati oncologici e funzionali. Bisogna però considerare i vantaggi che la chirurgia mini-invasiva ha rispetto alla chirurgia tradizionale a cielo aperto: minori perdite ematiche durante l'operazione, ridotto rischio di trasfusioni perioperatorie, degenza più breve del paziente, minor dolore nel postoperatorio e miglior risultato estetico; questo a discapito di un aumento dei tempi operatori e dei costi, soprattutto in riferimento alla chirurgia robotica.

La scelta di eseguire un trattamento chirurgico di prostatectomia radicale, a prescindere dall'approccio, dovrebbe essere presa sulla base della classe di rischio del paziente e tenendo in considerazione la sua aspettativa di vita; è ragionevole proporre la RP a pazienti con aspettativa di vita superiore ai 10 anni, senza comorbidità e con una malattia clinicamente

localizzata che possa essere asportata completamente per via chirurgica. In questi pazienti, infatti, è stato dimostrato un vantaggio, in termini oncologici e di sopravvivenza, della chirurgia rispetto alla sola osservazione; questo discorso è valido soprattutto per pazienti a rischio intermedio con età <65 anni[73,86].

Attualmente, la RP non è indicata nei pazienti con CaP clinicamente localizzato a basso rischio, per cui viene consigliata invece una strategia di AS o WW a seconda dell'aspettativa di vita. Tuttavia, in soggetti con aspettativa di vita superiore ai 10-15 anni, può essere offerto anche il trattamento chirurgico, solo dopo averli opportunamente informati dei potenziali effetti collaterali derivanti dalla chirurgia e del rischio di sovratrattamento. A tal proposito è importante che il medico, durante la presentazione delle alternative possibili, faccia riferimento ai più importanti studi di confronto tra vigile attesa e RP, i quali non evidenziano una riduzione della mortalità globale e della mortalità cancro specifica nei pazienti trattati chirurgicamente[72,73,75]. La chirurgia in questa categoria possiede un suo razionale se si considera, ad esempio, il rischio di progressione dei CaP di stadio T1a non trattato: nonostante il suo rischio di progressione sia solo del 5% a 5 anni e del 10% a 10 anni, questo diventerà tanto più elevato quanto più sarà lunga l'aspettativa di vita del paziente. Quest'ultimo potrebbe avere dunque interesse, laddove non ci fossero controindicazioni o particolari comorbilità, a sottoporsi a RP per evitare la progressione della malattia.

Nei CaP a basso rischio, in caso di intervento chirurgico, non è necessaria la dissezione estesa dei linfonodi (eLND), poiché il rischio di trovare linfonodi positivi è inferiore al 5%[87].

Nei pazienti a rischio intermedio-alto con aspettativa di vita >10 anni, invece, la RP rappresenta uno dei possibili trattamenti insieme alla radioterapia. I dati disponibili fino a questo momento, purtroppo, non permettono di determinare con certezza quale sia il trattamento più adatto tra prostatectomia radicale e radioterapia combinata alla ormonoterapia. Pertanto, le decisioni sulla gestione del paziente a rischio intermedio-alto dovrebbero essere discusse da un team multidisciplinare, che includa urologo, oncologo, radiologo e radioterapista e, dopo aver soppesato benefici ed effetti collaterali delle possibili strategie terapeutiche, la scelta della modalità di cura dovrebbe considerare anche la volontà del paziente in relazione alla sua situazione personale.

L'approccio chirurgico porta sicuramente dei vantaggi sul piano della eventuale gestione terapeutica e del follow-up rispetto ad altri trattamenti: la stadiazione patologica che viene effettuata sul pezzo anatomico, infatti, fornisce informazioni più precise sulla natura del tumore e questo facilita la gestione e il controllo della malattia del paziente. Il follow-up si

rende più semplice proprio perché il PSA, in seguito al trattamento chirurgico radicale, non dovrebbe essere dosabile, a meno che non vi sia ripresa di malattia. Di contro, come già anticipato, l'intervento chirurgico presenta dei potenziali effetti collaterali sul piano funzionale non trascurabili e da tenere in considerazione nel processo decisionale, ossia l'incontinenza urinaria e la disfunzione erettile.

La prostatectomia radicale nel paziente a rischio intermedio prevede l'esecuzione della linfadenectomia solo quando il rischio di N+ è maggiore del 5-7% (a seconda del nomogramma impiegato), altrimenti può non essere eseguita; nei pazienti ad alto rischio, invece, la dissezione estesa dei linfonodi va sempre effettuata. La ePLND prevede l'asportazione di tessuto linfonodale nella zona delimitata dalla vena iliaca esterna anteriormente, dalla parete pelvica lateralmente, dal pavimento vescicale medialmente, dal piano del bacino posteriormente, dal legamento di Cooper distalmente e dall'arteria iliaca interna prossimalmente.

Dal momento che il carcinoma prostatico è un tumore androgeno dipendente, la terapia ormonale neoadiuvante (NHT), cioè somministrata prima del trattamento curativo locale definitivo, potrebbe essere in linea teorica un buon mezzo per ridurre il volume del tumore in previsione di un trattamento definitivo. In una revisione sistematica e meta-analisi[88], è stato analizzato il ruolo della terapia ormonale adiuvante e della prostatectomia; i pazienti considerati avevano una malattia localizzata (cT1-T2), con Gleason score ≤ 7 e PSA < 20 ng/mL. Questo studio ha dimostrato che la terapia ormonale neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale non offre un significativo vantaggio sulla sopravvivenza globale o sulla sopravvivenza libera da malattia rispetto alla sola prostatectomia; la NHT migliora, invece, variabili patologiche locali come la percentuale di malattia organo confinata, i margini chirurgici positivi e il tasso di coinvolgimento dei linfonodi. Tuttavia, non avendo dimostrato un vantaggio considerevole in termini di sopravvivenza, attualmente non vi sono indicazioni all'utilizzo con intento neoadiuvante della terapia ormonale.

La terapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, invece, non viene indicata in tutti i casi. È importante selezionare i pazienti che presentino fattori di rischio negativi, come margini positivi, invasione delle vescicole seminali o estensione extracapsulare all'esame istologico o PSA ancora dosabile; in queste circostanze, infatti, può trovare indicazione una radioterapia adiuvante. Invece, la presenza di un coinvolgimento linfonodale all'esame istopatologico definitivo rappresenta una indicazione all'esecuzione di una terapia ormonale adiuvante con LH-RH analoghi.

1.6.1.4 Altri trattamenti locali

Oltre alla prostatectomia radicale, alla radioterapia a fasci esterni e alla brachiterapia, sono emerse opzioni terapeutiche alternative per il trattamento del CaP localizzato, rappresentate principalmente dalla crioablazione della prostata (*Cryosurgical Ablation of the Prostate, CSAP*) e dagli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (*High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU*). Entrambe le tecniche sono nate come procedure mininvasive, con l'obiettivo di garantire un'efficacia terapeutica equivalente alle opzioni chirurgiche e radioterapia e di ridurre la morbilità associata alla terapia in termini di tossicità e risultati funzionali.

La CSAP utilizza tecniche di congelamento per indurre la morte cellulare attraverso la disidratazione, determinando denaturazione proteica, rottura diretta della membrana cellulare indotta dai cristalli di ghiaccio, stasi vascolare e microtrombi con conseguente ischemia e apoptosi. Un fattore importante da tenere in considerazione nella crioterapia è la dimensione della prostata, poiché il posizionamento delle criosonde anteriori e il raggiungimento di temperature fredde uniformi può essere difficile in prostate molto grandi; generalmente, viene consigliato di non trattare ghiandole con volume superiore a 60 grammi[89].

Le principali complicanze legate alla crioablazione dell'intera ghiandola sono la disfunzione erettile, che si presenta nel 18% dei pazienti sottoposti al trattamento, e l'incontinenza urinaria, rilevata nel 2-20% dei casi; effetti collaterali meno comuni sono il dolore/sanguinamento rettale (3%) e la formazione di fistole retto-uretrali (0-6%)[90].

Allo stato attuale non è ancora stato dimostrato vantaggio di questa tecnica sulle altre in termini di sopravvivenza libera da progressione; la CSAP, infatti, non ha mostrato differenze significative a lungo termine rispetto al trattamento chirurgico e radioterapico[90]. Attualmente trova indicazioni come alternativa terapeutica solo nei pazienti a rischio intermedio che rifiutano le terapie standard più consolidate, mentre viene fortemente sconsigliata per le categorie a basso e alto rischio.

La HIFU si avvale di onde ultrasoniche focalizzate, emesse da un trasduttore, in grado di determinare un danno tissutale con meccanismi meccanici e termici. L'obiettivo di questa tecnica è la distruzione del tessuto neoplastico per necrosi coagulativa, ottenuta aumentando la temperatura oltre i 65°C.

Anche la HIFU, come la CSAP, non è scevra da complicanze sul piano funzionale quando utilizzata per il trattamento dell'intera ghiandola. Gli effetti collaterali più comuni sono la disfunzione erettile (23%), il dolore/sanguinamento rettale (11%), la ritenzione urinaria

acuta (10%), l'incontinenza urinaria (8%) e la stenosi uretrale (8%); meno comune è invece la formazione di fistole retto-uretrali (0-5%)[90].

La mancanza di dati solidi a supporto di un vantaggio di questa tecnica sul piano funzionale rispetto a RP e RT e l'equiparabilità in termini di sopravvivenza libera da progressione, fanno della HIFU un'alternativa da proporre solo a pazienti a rischio intermedio con controindicazioni o che rifiutano l'intervento chirurgico e la radioterapia[90].

1.7 Chirurgia robotica

Con l'espressione chirurgia robotica si intende un tipo di chirurgia effettuata grazie a sofisticate tecnologie, che prevedono l'utilizzo del computer e di un sistema di telemanipolazione in grado di riprodurre, miniaturizzandoli, i movimenti della mano umana all'interno del campo operatorio.

L'aggettivo robotico, come comunemente inteso, è improprio nel caso della chirurgia, dal momento che lascia intuire un'autonomia operativa e decisionale del robot che, almeno al momento, non esiste. Infatti è sempre il chirurgo, anche se a distanza attraverso il telemanipolatore, a controllare tutti i movimenti degli strumenti che eseguono l'intervento.

La necessità dell'utilizzo del computer e della telemanipolazione miniaturizzata nasce dal bisogno di eseguire compiti chirurgici sempre più sofisticati e complessi e dall'intento di ridurre gli effetti collaterali negativi legati al trauma dell'intervento stesso. La crescente consapevolezza che molte delle conseguenze negative di un intervento chirurgico sono legate al trauma tissutale globale ha portato allo sviluppo del concetto di chirurgia laparoscopica e toracoscopica mini-invasiva. Questa si è sviluppata clinicamente a partire dal 1980, quando il ginecologo tedesco Kurt Semm eseguì la prima appendicectomia laparoscopica. Da allora la tecnica si è estesa a molti interventi addominali e toracici.

La metodica consiste nell'eseguire l'intervento chirurgico con l'aiuto di una telecamera e con particolari strumenti, che vengono introdotti nell'organismo attraverso piccolissimi fori o incisioni. I suoi aspetti positivi, alcuni dei quali ampiamente dimostrati e altri ancora in corso di valutazione, sono molteplici. Le ridotte perdite di sangue, il minor dolore postoperatorio, la precoce ripresa delle funzioni organiche, la diminuzione delle infezioni chirurgiche, la riduzione della degenza ospedaliera e della successiva convalescenza, il precoce recupero lavorativo, la diminuzione delle sindromi aderenziali post-laparotomiche sono alcuni dei vantaggi più evidenti.

Lo sviluppo della chirurgia laparoscopica e toracoscopica è stato tuttavia, fin dai suoi albori, condizionato dalle limitazioni tecniche della metodica, come la visione piatta bidimensionale

sullo schermo, i movimenti paradossi degli strumenti azionati manualmente attraverso le cannule di accesso (trocar), le posizioni innaturali del chirurgo, la dissociazione fra il controllo degli strumenti e quello della visione (la camera è azionata da un assistente) e l'impossibilità di effettuare microsuture di alta precisione. Questi aspetti hanno ridotto la diffusione della chirurgia mini-invasiva, impedendone un'applicazione estensiva anche agli interventi maggiori. La difficoltà di insegnamento della metodica, unita a un ciclo di apprendimento estremamente lungo, hanno contribuito ulteriormente a rallentare l'adozione.

La chirurgia robotica, dunque, nasce con l'intento di ovviare alle limitazioni della chirurgia laparoscopica. L'interesse per la telechirurgia è iniziato negli anni '80 nell'ambito degli studi sulla realtà virtuale della NASA (*National Aeronautics and Space Administration*). All'inizio degli anni '90 alcuni scienziati della NASA, in collaborazione con ricercatori dello *Stanford Research Institute* (SRI), hanno messo a punto il braccio robotico Dexterous Telemanipulator. Questo lavoro è stato poi ripreso dall'Esercito degli Stati Uniti con l'intento di migliorare i soccorsi nei territori di guerra, attraverso l'uso della telepresenza. Alcuni dei professionisti coinvolti in questi studi hanno in seguito dato vita a compagnie private, per utilizzare i principi della chirurgia robotica militare in ambito civile. AESOP (figura 1.5) e ZEUS (figura 1.6) sono stati i primi esempi di sistemi chirurgici robotizzati, realizzati dalla *Computer Motion* di Santa Barbara, in California.



Figure 1.5 e 1.6: sistemi AESOP (a sinistra) e ZEUS (a destra).

Nel 1995 è stata fondata la *Intuitive Surgical*, che ha brevettato lo SRI Green Telepresence Surgery System, poi rinominato sistema da Vinci®, utilizzato per la prima volta in Europa nel 1998 da Alain Carpentier in un intervento di cardiocirurgia.

Nel 2000 la FDA (*Food and Drug Administration*) statunitense ha approvato l'impiego di questo sistema nella chirurgia generale. Nel corso dei successivi anni, sono state dimostrate la fattibilità e la sicurezza delle tecniche robot-assistite in molteplici indicazioni di chirurgia urologica, ginecologica, generale, toracica e cardiocirurgica.

Nel settembre 2001, Jaques Marescaux ha realizzato per la prima volta un intervento di colecistectomia in telechirurgia transatlantica, segnando di fatto l'inizio di una nuova era. Questa operazione, chiamata Lindbergh in onore del primo transvolatore atlantico, utilizzava il sistema ZEUS; il chirurgo operatore si trovava a New York e il paziente a Strasburgo.

Nel 2003 *Intuitive Surgical* e *Computer Motion* si sono fuse, dando origine a un'unica compagnia, la *Intuitive*. Il sistema da Vinci® è andato incontro a notevoli modifiche e miglioramenti (come quarto braccio, alta definizione, doppia console, nuovi strumenti).

Nel 2023 i sistemi in attività registrati nel mondo sono più di 7500[91].

1.7.1 Il sistema da Vinci®

Il sistema da Vinci®, di cui il modello Xi (figura 1.7) rappresenta l'ultima versione della tecnologia multi-port, si basa su tre componenti:

- console di controllo/comando, un sistema ergonomico in cui si siede l'operatore;
- carrello paziente, costituito dal robot stesso con una base mobile, una colonna, un sistema pensile e 4 bracci articolati che originano da quest'ultimo, di cui uno per l'ottica con due telecamere e tre per gli strumenti operativi. Gli strumenti chirurgici sono caratterizzati da 7° di libertà, 180° di articolazione, 540° di rotazione e diametro di 8 mm. Tuttavia, hanno utilizzi limitati, in quanto hanno vita breve e questo li rende molto costosi;
- carrello video, che comprende monitor, fonte luminosa, insufflatore di CO₂, elettrobisturi e telecamera.



Figura 1.7: da Vinci® Xi Surgical System.

Il chirurgo seduto alla console guarda uno schermo che riproduce un'immagine ingrandita e tridimensionale proveniente dalle due telecamere ad alta definizione, introdotte nella cavità corporea attraverso i trocar della laparoscopia. Le immagini separate che arrivano agli occhi del chirurgo sono ricostruite dal cervello in una visione tridimensionale perfetta (figura 1.8).



Figura 1.8: Visione a tre dimensioni.

Le mani del chirurgo azionano dei sensori articolati (manopole o joystick) che riproducono, perfezionandoli, i movimenti effettuati dalle mani stesse (figura 1.9). I movimenti vengono trasferiti in modo istantaneo e non mediato alla punta degli strumenti chirurgici che si trovano nel corpo del paziente. Il computer consente di migliorare le performance della mano umana, eliminando i tremori, ampliando il range di movimenti e consentendo di regolare il rapporto di scala fra il movimento della mano e quello strumentale.

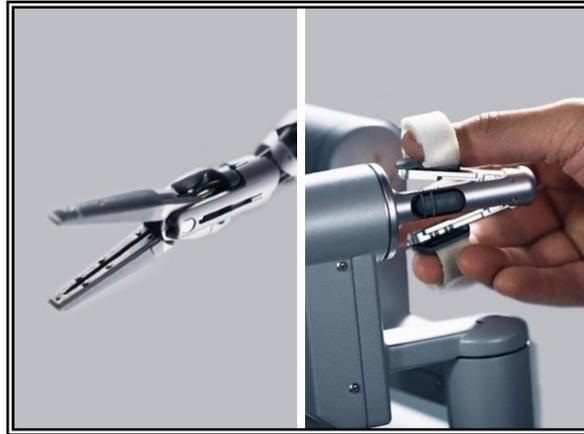


Figura 1.9: Trasferimento dei movimenti della mano del chirurgo alla punta degli strumenti chirurgici.

Gli strumenti collegati ai bracci del carrello robotico hanno diverse funzioni, come le forbici, le pinze, l'applicatore di clip e il dissektore a ultrasuoni, e possono essere cambiati durante l'intervento, a seconda delle esigenze.

La console di comando è connessa al carrello robotico mediante un cavo a fibre ottiche e, per ragioni di praticità logistica, è per lo più posizionata all'interno della stessa sala operatoria in cui si trova il paziente. È evidente che questo collegamento può essere effettuato anche a una lunga distanza (un altro ospedale, un'altra città o un altro paese) e un giorno potrà essere wireless. L'unica limitazione è attualmente costituita dalla necessità di contenere il ritardo fra la trasmissione delle immagini e la risposta motoria in un tempo inferiore a 200 millisecondi, limite oltre il quale la sicurezza dell'intervento potrebbe essere pregiudicata. La comunicazione fra operatore e team chirurgico al tavolo operatorio avviene in modo diretto, se si trovano nella stessa sala operatoria, o tramite microfoni/amplificatori in caso di separazione fisico-logistica.

In presenza di un qualunque tipo di inconveniente, il team al tavolo operatorio può staccare il carrello robotico e continuare autonomamente l'intervento in laparoscopia o convertire con tecnica aperta, tramite una manovra che richiede pochi secondi. L'incidenza di conversione dipende essenzialmente dalla difficoltà intrinseca dell'intervento e dall'esperienza del chirurgo operatore. La conversione dovuta a rotture meccanico-elettroniche legate alla macchina, invece, è un'evenienza molto rara. In generale sono state ampiamente dimostrate sia la sicurezza della robotica sia l'assenza di rischi o morbilità specifici.

Dal 2000 ad oggi sono stati realizzati più di 1,8 milioni di interventi nel mondo[91].

Riassumendo, i principali vantaggi della chirurgia robotica con da Vinci® Surgical System sono:

- visione tridimensionale grazie all'ottica binoculare;
- magnificazione dell'immagine;
- filtro dei tremori;
- corrispondenza dei movimenti tra mano e punta degli strumenti;
- sette gradi di libertà.

1.7.2 Le applicazioni cliniche

Negli ultimi due decenni è stata dimostrata l'applicabilità della robotica in molteplici interventi, ampliando le indicazioni della chirurgia mini-invasiva. L'adozione della tecnica nelle varie specialità ha tuttavia avuto un andamento disomogeneo, in quanto legata a vari parametri, come il rapporto costo-beneficio, il valore intrinseco della procedura per il paziente e la facilità della curva di apprendimento per il chirurgo.

In alcuni casi, come il tumore prostatico nell'urologia, l'adozione del robot è stata rapidissima e la robotica è ormai diventato il *gold standard* per questa patologia. Altre indicazioni interessanti in chirurgia urologica sono le nefrectomie parziali, le stenosi del giunto pieloureterale e le cistectomie radicali.

La seconda specialità per diffusione è la ginecologia. La frequenza delle patologie ovarico-uterine, la difficoltà della laparoscopia classica nel lavoro pelvico, la favorevole richiesta da parte delle pazienti e la scarsa accettazione degli interventi a cielo aperto spiegano il successo della chirurgia robotica in questo tipo di interventi. Un'isterectomia radicale con dissezione linfonodale può essere eseguita senza la necessità di alcuna incisione dell'addome, estraendo l'organo resecato per via transvaginale. I vantaggi clinici riportati sono minori perdite ematiche, ridotta morbilità e degenze contenute.

In chirurgia generale la diffusione della robotica è stata più lenta e difficile, per molteplici ragioni; infatti, spesso esiste la necessità di lavorare su più quadranti dell'addome contemporaneamente e ci sono difficoltà nell'esposizione del campo chirurgico, che si ottiene con cambiamenti posturali del tavolo operatorio. Questi fattori aumentano la complessità del settaggio del sistema, in quanto la chirurgia robotica trova le sue applicazioni più convincenti in campi fissi, stretti e profondi. In chirurgia generale, inoltre, alcuni interventi sono facilmente e più economicamente realizzabili in laparoscopia (per es. la colecistectomia), mentre altri sono così difficili da effettuare con la tecnica mini-invasiva da

costituire una sfida (come le epatectomie e le pancreasectomie).

Un settore che si è affermato negli ultimi anni è quello della chirurgia coloretale. In particolare, nel cancro del retto l'utilizzo del robot avrebbe il beneficio di preservare meglio i nervi e la funzione genito-urinaria, pur garantendo una radicale asportazione del mesoretto. Per gli interventi più complessi la learning curve è estremamente lunga e ardua.

1.7.3 Limiti e possibili sviluppi

I costi elevati di questa tecnologia rappresentano purtroppo un forte limite alla sua diffusione: una stazione robotica, infatti, costa quasi 2 milioni di dollari. Alla spesa di acquisto della macchina si associa poi un costo annuo di esercizio legato al consumo degli strumenti e all'assistenza tecnica. I costi sono in parte compensati dalla riduzione della morbilità perioperatoria e dal fatto che le degenze medie ospedaliere sono più brevi; inoltre, un utilizzo multidisciplinare e intensivo della macchina “spalma” le spese di esercizio su più casi, riducendo la media pro capite. È auspicabile che la diffusione della tecnologia possa corrispondere in futuro anche a un abbattimento dei costi di acquisto.

La mancanza di feedback tattile è stata considerata inizialmente un grosso limite della robotica. In realtà, con l'esperienza il cervello umano impara a compensare e le modifiche dell'immagine ad alta definizione trasmettono tutte le informazioni necessarie per evitare errori da eccessiva trazione o pressione (per es. la rottura di un filo di sutura). È probabile che i sistemi robotici futuri possano prevedere il feedback tattile, anche se sembrano prioritarie altre linee di sviluppo riguardanti l'acquisizione di nuovi sensori (termici, biochimici, genetici).

A fronte di questi limiti, è da sottolineare l'aspetto veramente rivoluzionario della chirurgia robotica, rappresentato non tanto dal sofisticato miglioramento delle possibilità micromeccaniche degli strumenti, quanto dall'introduzione del concetto di “virtualità”. Nel rapporto classico fra il chirurgo e il paziente l'interazione è diretta, con tutte le conseguenti limitazioni legate alla natura umana: la percezione, le capacità diagnostiche intraoperatorie e la risposta, o performance, motoria sono caratterizzate dai limiti della mente e della fisicità umane. Non possiamo vedere a raggi infrarossi o a livello microscopico, né controllare un movimento con precisione submillimetrica o mantenere una posizione stabile per un tempo indefinito. Nella chirurgia robotica non c'è più il contatto diretto fra paziente e chirurgo; tra i due soggetti si frappone un'interfaccia, definita appunto “virtualità” e controllata dal computer, attraverso la quale si crea un mondo senza più limitazioni.

Nuovi sensori e nuove capacità, possibilità di elaborazione, memorizzazione, trasmissione e

interazione sono legati allo sviluppo del software e della tecnologia. Il computer traduce in forma intelligibile alla mente umana i dati in entrata e in uscita (immagini arricchite), che contengono le informazioni utili al perfezionamento di una decisione operativa. Allo stesso tempo la risposta motoria viene filtrata, trasmessa a distanza, perfezionata e adattata al target. Le prospettive di espansione e crescita di questa rivoluzione legata alla virtualità sono molteplici e possono interessare diversi settori, come la simulazione, il training virtuale, le immagini arricchite attraverso l'utilizzo di software basati sull'intelligenza artificiale per la ricostruzione anatomica real-time, la chirurgia subcellulare o molecolare, la chirurgia a distanza, le procedure semiautomatiche, la *solo surgery* e la chirurgia attraverso orifizi naturali (NOTES, Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery).

Il futuro della chirurgia robotica è rappresentato da una tecnica ancora meno invasiva di quella attuale, chiamata "*single site surgery*". Questo approccio prevede un unico accesso laparotomico di pochi cm per l'ingresso di tutti gli strumenti robotici (figura 1.10). A tal proposito, la *Intuitive* ha sviluppato un nuovo modello per la tecnologia single-port, denominato da Vinci® SP (figura 1.11), al momento diffuso prevalentemente negli USA.



Figure 1.10 e 1.11: Tecnologia single-port e da Vinci® SP Surgical System.

2. OBIETTIVI

Il carcinoma della prostata (CaP) è il secondo tumore più frequentemente diagnosticato a livello mondiale negli uomini (1,4 milioni di nuovi casi ogni anno) e la quinta causa di morte per cancro nel sesso maschile[1]. In Italia, le nuove diagnosi di CaP nel 2023 sono state circa 41.000, al primo posto tra le neoplasie maschili[7].

In passato, il CaP era diagnosticato prevalentemente in età avanzata. Con l'introduzione nella pratica clinica del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA), avvenuta nel 1986 dopo l'approvazione della *Food and Drug Administration* (FDA), l'età del paziente al momento della diagnosi e lo stadio clinico della malattia alla prima osservazione si sono progressivamente ridotti.

Negli ultimi anni, dunque, è aumentato il riscontro di pazienti con malattia organo-confinata e aspettativa di vita superiore ai 10 anni, suscettibili di trattamento con finalità curative. A tal proposito, è diventato fondamentale ridurre al minimo l'impatto che l'intervento curativo può avere sulla qualità di vita del paziente.

Quando è stata introdotta da Walsh e Donker nel 1982[81], la prostatectomia radicale retropubica (RRP) con tecnica nerve-sparing rappresentava il *gold standard* e il più diffuso trattamento nei pazienti con tumore prostatico clinicamente localizzato. Con lo scopo di ridurre ulteriormente la morbilità della RRP, nel 1992 Schuessler et al.[92] hanno descritto per la prima volta un approccio chirurgico mininvasivo laparoscopico per il trattamento del tumore prostatico. Tuttavia, l'esperienza iniziale con la prostatectomia radicale laparoscopica (LRP) non è stata incoraggiante, per la difficoltà esecutiva e la lunga curva di apprendimento.

L'introduzione del da Vinci® Surgical System ha rappresentato il punto di svolta nell'approccio mininvasivo della prostatectomia radicale, grazie alle sue peculiarità tecnologiche, come la visione magnificata e tridimensionale, i sette gradi di libertà degli strumenti e l'eliminazione del fisiologico tremore della mano umana. Il primo intervento di prostatectomia radicale robotica (RARP) con robot da Vinci® è stato eseguito nel 2001 dall'urologo tedesco Jochen Binder[82]. La tecnica chirurgica, nonostante sia andata incontro a numerose modifiche negli ultimi vent'anni, è ormai standardizzata e in letteratura sono presenti numerose serie di dati sulla sua efficacia.

L'obiettivo di questo studio è analizzare la casistica di prostatectomia radicale robotica (RARP) eseguita con sistema da Vinci® Xi e da Vinci® X presso la S.C.D.U di Urologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara, con l'intento di valutare i risultati perioperatori,

oncologici e funzionali nei primi 800 pazienti trattati tra settembre 2014 e ottobre 2023.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Popolazione in studio e parametri preoperatori

Nello studio sono stati considerati 800 pazienti sottoposti consecutivamente a prostatectomia radicale robotica (RARP) da settembre 2014 a ottobre 2023 presso la S.C.D.U. di Urologia dell'AOU Maggiore della Carità di Novara. In tutti i casi è stata utilizzata una piattaforma da Vinci® Surgical System (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA); i modelli a disposizione presso la nostra divisione sono il da Vinci® Xi dal settembre 2014 e il da Vinci® X dal gennaio 2020.

Tutti i pazienti sono stati informati circa le diverse opzioni terapeutiche (sorveglianza attiva, prostatectomia radicale o radioterapia), riportando i benefici attesi e i possibili effetti collaterali e avversi delle diverse terapie.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato.

I parametri preoperatori considerati sono stati l'età, il BMI, la familiarità per CaP, l'ECOG Performance Status, il Charlson Comorbidity Index, il PSA preoperatorio, l'IIEF-5 preoperatorio, il volume prostatico identificato ecograficamente, il Gleason score alla biopsia, l'ISUP Grade Group e lo stadio clinico; in accordo con le linee guida EAU, i pazienti sono stati stratificati secondo le classi di rischio di D'Amico (tabella 1.9). La stadiazione clinica con esami di imaging è stata indicata sulla base di questa stratificazione, riservando esami strumentali, come TC dell'addome e scintigrafia ossea, solo ai pazienti rientranti nelle categorie a rischio intermedio e alto, per escludere la presenza di localizzazioni linfonodali e/o metastasi ossee.

I pazienti con tumore prostatico localizzato sono stati considerati per l'intervento chirurgico robotico.

La totalità degli interventi è stata eseguita, nei passaggi salienti e più difficili, da due chirurghi robotici esperti; il posizionamento del paziente e dei trocar, con successivo docking del sistema, sono stati effettuati dal chirurgo robotico in formazione con l'ausilio del medico specialista in formazione. Inoltre, alcune parti della procedura robotica sono state eseguite dal chirurgo robotico in formazione sotto la diretta supervisione del chirurgo robotico esperto.

I dati sono stati valutati e raccolti in un database in modo prospettico.

3.2 Tecnica chirurgica di prostatectomia radicale robotica (RARP)

3.2.1 Posizionamento del paziente e considerazioni anestesologiche

La procedura chirurgica della prostatectomia radicale robotica viene effettuata in anestesia generale. Il paziente viene posizionato in posizione litotomica e successivamente posto in Trendelenburg e spinto fino a 30°, per facilitare la retrazione gravitazionale delle anse intestinali lontano dalla pelvi. Problemi significativi dal punto di vista anestesologico sono rappresentati da un tempo operatorio prolungato, dalla posizione litotomica con Trendelenburg estremizzato, dalla presenza dello pneumoperitoneo e dalla difficoltà di valutare le perdite ematiche. La posizione in Trendelenburg e lo pneumoperitoneo, oltre ad aumentare il rischio tromboembolico (soprattutto nel paziente obeso), sono causa di modificazioni emodinamiche, della meccanica respiratoria e provocano l'aumento della pressione intracranica e intraoculare. Lo pneumoperitoneo, ottenuto mediante l'insufflazione di anidride carbonica (CO₂), causa una diminuzione della compliance toracopolmonare; l'elevazione del diaframma riduce la capacità funzionale residua e modifica il fisiologico rapporto ventilazione/perfusione nelle singole aree, con ripercussioni sugli scambi dei gas e aumento della PaCO₂, già incrementata dall'assorbimento diretto del gas dalla cavità peritoneale. Infatti, le più comuni complicanze dovute allo pneumoperitoneo sono rappresentate dalla comparsa di enfisema sottocutaneo, pneumotorace, pneumomediastino, pneumopericardio ed embolismo gassoso. Le ripercussioni a livello emodinamico dello pneumoperitoneo e della posizione in Trendelenburg comportano la diminuzione dell'output cardiaco, l'aumento della pressione arteriosa, l'aumento delle resistenze vascolari periferiche e la riduzione del ritorno venoso. Sono pertanto da considerarsi controindicazioni alla procedura l'enfisema polmonare, il glaucoma, le cardiomiopatie, la presenza di derivazioni ventricolo-peritoneali. L'intervento non è poi indicato in caso di ipovolemia e in situazioni di urgenza.

3.2.2 Posizionamento dei trocar e docking

Un'incisione longitudinale di circa 2 cm viene praticata immediatamente sopra alla cicatrice ombelicale; dopo cauta apertura dei piani si raggiunge la cavità peritoneale e si inserisce al suo interno, sottovista, il primo trocar robotico. Inizia l'insufflazione di CO₂ all'interno del peritoneo (pneumoperitoneo) e, tramite l'inserimento dell'ottica telescopica, si inizia ad esplorare la cavità peritoneale.

Presso la nostra divisione si utilizzano generalmente sei porte con altrettanti trocar, delle

quali tre per i bracci del robot, una per l'ottica e le restanti due per l'assistente.

Elemento da non tralasciare nel posizionamento dei canali operativi è la lunghezza di 25 cm delle braccia del robot; infatti, bisogna evitare eventuali interferenze tra gli stessi.

La sinfisi pubica viene utilizzata come punto di repere all'interno del campo operatorio ed è un ottimo limite per l'iniziale "setup" di profondità nell'inserimento degli strumenti. Altri importanti punti di repere sono le due spine iliache antero-superiori.

Tramite una penna dermografica si individuano i punti di posizionamento degli altri trocar: vengono tracciate due linee parallele trasversali sull'addome (la superiore in corrispondenza del trocar ottico, l'inferiore a 4-5 cm caudalmente). Gli altri 3 trocar robotici (tutti da 8 mm) vengono posizionati a 9 cm di distanza l'uno dall'altro, alternandoli tra linea superiore e inferiore. I trocar per l'assistente sono posizionati solitamente sul lato sinistro dell'ottica e almeno uno dei due deve essere da 12 mm (uno dei quali utilizzato anche per l'insufflazione di CO₂, con o senza la tecnologia AirSeal) (figura 3.1). Dopo il collegamento dei bracci operativi del robot e il controllo della corretta funzionalità di tutto il sistema, si procede con il tempo operatorio vero e proprio.

Gli strumenti utilizzati sono:

- Braccio 1 (sx): pinza fenestrata bipolare o pinza Maryland
- Braccio 2 (ottica): ottica telescopica 0° o 30°
- Braccio 3 (dx): forbice monopolare o porta aghi robotico
- Braccio 4 (dx): pinza ProGrasp
- Assistente: pinza laparoscopica, forbici laparoscopiche e tubo di aspirazione

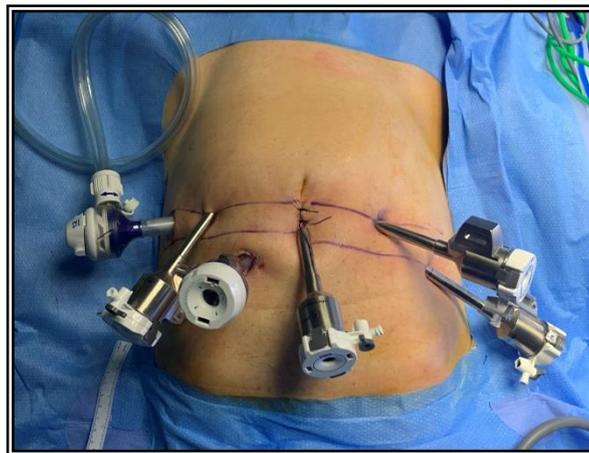


Figura 3.1: Punti di repere per il posizionamento dei bracci robotici.

3.2.3 Incisione del peritoneo e accesso allo spazio retropubico di Retzius

Il peritoneo parietale anteriore viene inciso trasversalmente ai lati dei legamenti vescico-ombelicali; l'incisione si riunisce centralmente fino ad accedere completamente allo spazio di Retzius. In questa fase si può decidere di risparmiare o sacrificare l'uraco e si utilizzano come punti di repere l'osso pubico, i vasi deferenti, la vescica e le arterie ombelicali obliterate (figure 3.2 e 3.3).

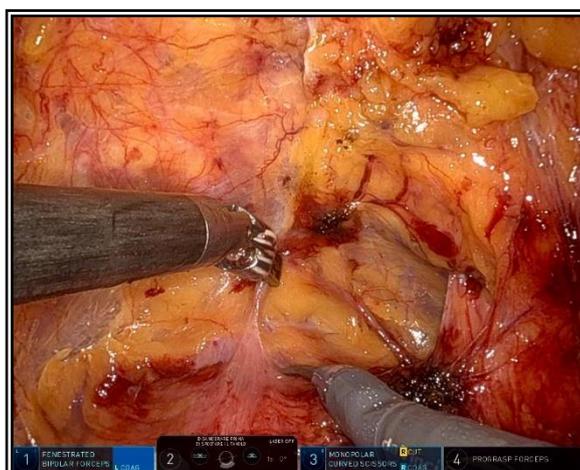
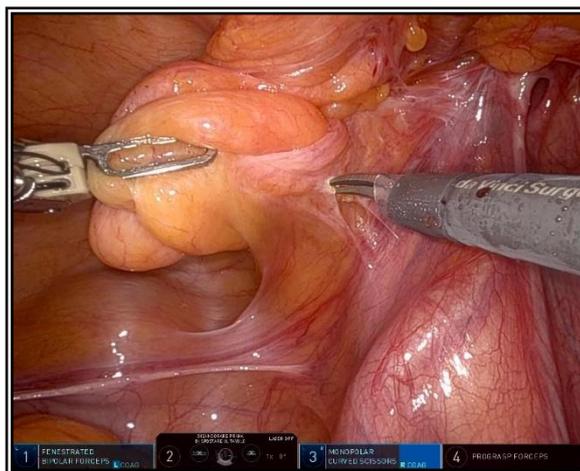


Figure 3.2 e 3.3: Abbattimento del peritoneo parietale anteriore e accesso allo spazio di Retzius per via transperitoneale.

3.2.4 Defatting prostatico e incisione della fascia endopelvica

Una volta ottenuta un'adeguata esposizione, la fascia endopelvica (EPF) viene aperta al lato della riflessione dei legamenti pubo-prostatici bilateralmente (figura 3.4) e incisa a freddo fino alla base prostatica. Questa è infatti l'area con il maggior spazio tra la prostata e il

muscolo elevatore dell'ano, nonché il punto di maggiore mobilità della ghiandola. Procedendo in senso cranio-caudale, le fibre dell'elevatore dell'ano sono separate per via smussa fino all'esposizione del complesso venoso dorsale (DVC). La completa esposizione dell'apice sarà eseguita al termine della procedura.

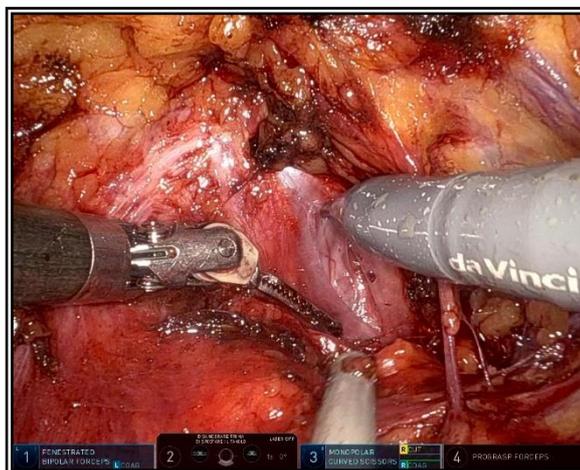


Figura 3.4: Apertura della fascia endopelvica.

3.2.5 Incisione del collo vescicale

Il collo vescicale è identificato nel punto in cui termina il tessuto adiposo pericistico, a livello della giunzione prostatico-vescicale. Un'altra tecnica per identificare il collo vescicale è rappresentata dalla trazione del catetere vescicale, che consente di osservare la posizione del palloncino. Quest'ultima tecnica, tuttavia, può trarre in errore nei casi di una pregressa TURP (resezione transuretrale della prostata) o in caso di un lobo medio prostatico o di prostata di grosse dimensioni. La vescica viene separata dalla prostata con un'incisione trasversale a livello della giunzione prostatico-vescicale identificata (figura 3.5). Dopo l'apertura del collo vescicale viene identificato il catetere vescicale e trazionato. Questa fase è considerata dai chirurghi con meno esperienza robotica come la più impegnativa di tutta la procedura: le difficoltà sono rappresentate dall'identificazione del piano tra il collo vescicale posteriore e la prostata, nonché dalla direzione e dalla profondità della dissezione necessaria per visualizzare le vescicole seminali. È importante evitare di sezionare caudalmente (verso la prostata) per il rischio di accedere nel contesto della ghiandola.

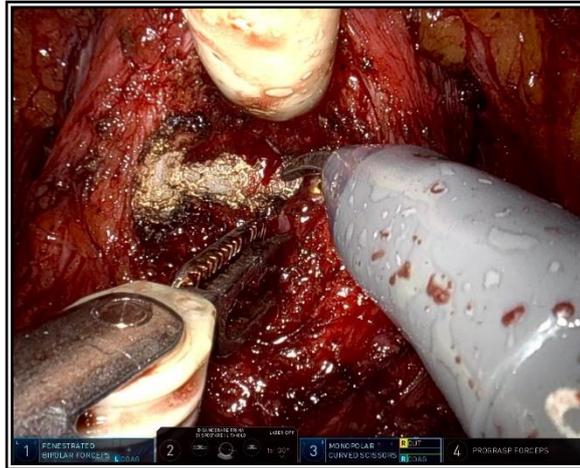


Figura 3.5: Incisione del collo vescicale posteriore.

3.2.6 Sezione dei dotti deferenti e isolamento delle vescicole seminali

Una volta completata la sezione del collo vescicale e separata la vescica dalla prostata sono identificati i dotti deferenti e le vescicole seminali. Dopo aver eseguito l'incisione della fascia di Denonvilliers si isola il dotto deferente, che viene traziionato verso l'alto ancora integro, si appone una clip Hem-o-lok e lo si seziona bilateralmente; si procede quindi all'isolamento delle vescicole seminali prima sul versante ventrale e dopo su quello dorsale (figura 3.6). Durante questa fase possono essere posizionate ulteriori clips/Hem-o-lok sui peduncoli di vascolarizzazione di questi organi.

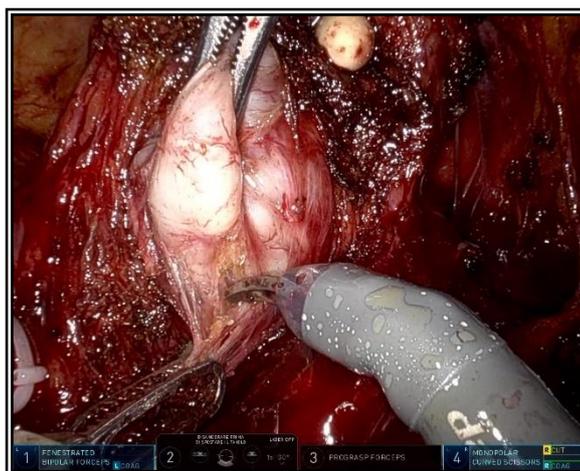


Figura 3.6: Isolamento delle vescicole seminali.

3.2.7 Dissezione posteriore

È fondamentale isolare la vescicola seminale fino alla sua base, in modo da consentire un'adeguata trazione della prostata verso l'alto e l'identificazione del foglietto posteriore della fascia di Denonvilliers. Il corretto piano, di aspetto perlaceo, che decorre tra la capsula prostatica posteriore e il retto, viene scollato creando il piano posteriore; la prostata viene quindi liberata completamente sul suo versante posteriore fino all'apice.

3.2.8 Sezione dei peduncoli prostatici posterolaterali ed eventuale nerve-sparing

A questo punto dell'intervento la prostata è fissata dai peduncoli vascolari che la raggiungono posterolateralmente. Questi vengono sezionati, previo posizionamento di clips/Hem-o-lok, in modo da liberare la prostata e garantire un'adeguata emostasi durante l'intervento. Durante questa fase vi può essere un approccio di preservazione dei bundle neurovascolari (NVB), che decorrono posterolateralmente alla prostata fino all'apice; qualora il rischio oncologico ne permetta la fattibilità, si può procedere quindi ad un approccio nerve-sparing (NS) con vari gradi di preservazione (extrafasciale, interfasciale e intrafasciale). Nel caso venga scelto un approccio nerve-sparing si incide la fascia periprostatica sulla faccia laterale della prostata bilateralmente e lo stesso piano viene ricercato sul piano posteriore, fino al progressivo ricongiungimento dei piani con preservazione dei NVB (figura 3.7). Si procede dunque alla dissezione in senso cranio-caudale fino all'apice. In questa fase dell'intervento l'utilizzo della cauterizzazione deve essere ridotto al minimo poiché potrebbe danneggiare i fasci nervosi dei NVB.

Generalmente, l'intervento NS non viene eseguito nei pazienti con alto rischio di avere una malattia extracapsulare. In questo caso si preferisce l'approccio extrafasciale, che non prevede l'incisione della fascia periprostatica sopra descritta.

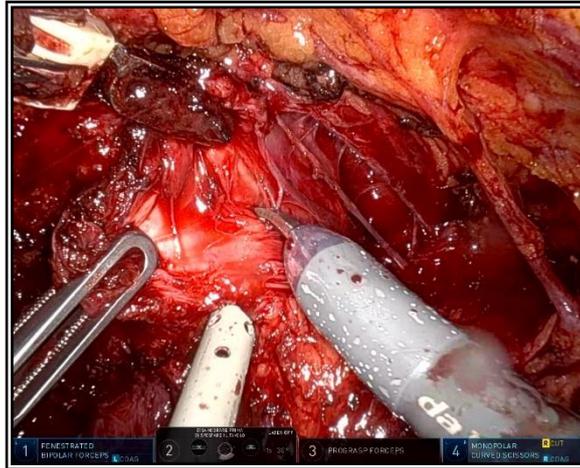


Figura 3.7: Nerve-sparing.

3.2.9 Legatura del complesso venoso dorsale di Santorini

Si procede alla sezione del plesso venoso dorsale di Santorini e alla sua successiva legatura (figura 3.8); la procedura può essere eseguita anche all'inverso, indifferentemente. Il plesso venoso dorsale di Santorini ha un'ampia portata sanguigna, per cui la sua sezione può portare ad un importante sanguinamento intraoperatorio; infatti, questa fase dell'intervento, durante la chirurgia a cielo aperto, era la più critica. La tecnologia robotica, grazie allo pneumoperitoneo e al miglior controllo del sanguinamento, ha permesso la drammatica riduzione delle perdite ematiche durante questa fase. Il complesso venoso dorsale di Santorini viene legato solitamente con dei punti in filo riassorbibile, con una sutura di tipo continuo.

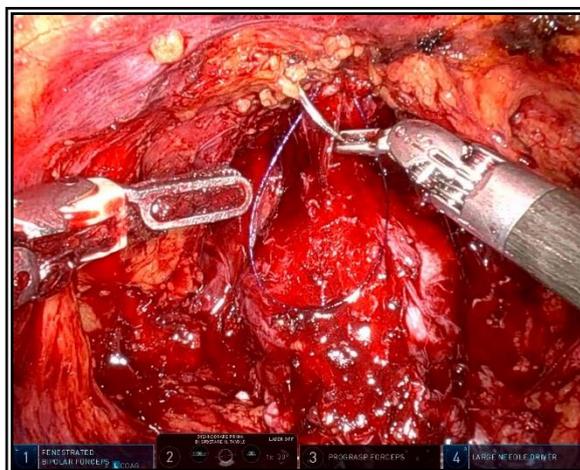


Figura 3.8: Legatura del complesso venoso dorsale di Santorini.

3.2.10 Dissezione dell'apice prostatico e sezione dell'uretra

La prostatectomia radicale viene completata con una dissezione progressiva dell'apice prostatico anteriormente e lateralmente, fino a isolare l'uretra. Si procede con la sezione dell'uretra anteriore, si trazona il catetere vescicale (CV) e si seziona infine l'uretra posteriore (figura 3.9). A questo punto il pezzo operatorio è libero da tutti i suoi mezzi di fissità e può essere alloggiato all'interno di un sacchetto sterile (Endobag), il quale viene inserito da uno dei trocar dell'assistente. È importante sezionare l'uretra con lama a freddo per evitare la coartazione dei tessuti, che potrebbe peggiorare la qualità della successiva ricostruzione della via urinaria.

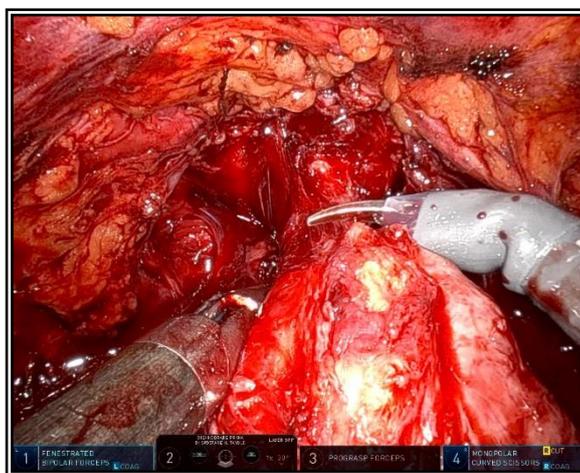


Figura 3.9: Dissezione dell'apice prostatico.

3.2.11 Ricostruzione posteriore dello sfintere striato sec. Rocco

Lo sfintere striato è una struttura cilindrica, a forma di ferro di cavallo, che si estende verticalmente dalla membrana perineale alla base della vescica. La porzione anterolaterale è ricca di fibre muscolari, mentre quella posteriore è costituita per lo più da tessuto fibroso. Questa struttura fa parte di un piano di sostegno che comprende peritoneo viscerale, fascia di Denonvilliers, porzione posteriore del raddomiosfintere stesso e centro tendineo del peritoneo.

Secondo Rocco et al.[93], la rimozione della prostata sarebbe responsabile dell'interruzione di questo piano di sostegno, con conseguente perdita del fulcro di contrazione del raddomiosfintere e scivolamento distale del complesso uretrosfinterico. Lo scopo della ricostruzione posteriore del raddomiosfintere secondo Rocco sarebbe, dunque, quello di

ricostruire il setto fibroso posteriore, suturando il rafe mediano posteriore al residuo della fascia di Denonvilliers, e di riportare il complesso uretrosfinterico nella corretta posizione, posizionando dei punti di sutura sulla vescica 1 cm cranialmente e posteriormente all'anastomosi vescicouretrale.

Questa tecnica, nata in un contesto di chirurgia open, è stata poi modificata per l'approccio laparoscopico e successivamente per quello robotico.

Dopo aver identificato il margine libero della fascia di Denonvilliers davanti al retto, questo margine viene avvicinato alla faccia posteriore dello sfintere striato e al rafe mediano posteriore utilizzando una sutura continua (figura 3.10).



Figura 3.10: Ricostruzione posteriore dello sfintere striato secondo Rocco.

3.2.12 Anastomosi vescicouretrale

Prima di iniziare l'anastomosi vescicouretrale viene valutata l'ampiezza del collo vescicale ed eventualmente ridotta la sua apertura con il posizionamento di punti di sutura a ore 3 e ore 9 (plastica di riduzione del collo vescicale). L'anastomosi vescicouretrale è eseguita con sutura continua secondo la tecnica di Mottrie o Van Velthoeven (figura 3.11). Nel nostro Centro la tecnica più utilizzata è quella di Mottrie, che prevede l'esecuzione di due suture emicontinue. La prima sutura, fra moncone uretrale e collo vescicale, prevede la ricostruzione del piano posteriore dell'anastomosi (da ore 5 a ore 11) e l'avvicinamento progressivo dei margini; con la seconda sutura, invece, viene ricostruito il piano anteriore. La ricostruzione del piano posteriore può essere inclusa o meno nella stessa sutura della ricostruzione dello sfintere striato posteriore secondo Rocco. L'utilizzo del filo di sutura V-

Loc (monofilamento dentellato unidirezionale a medio riassorbimento) e la tecnica laparoscopica robot-assistita permettono una più agevole esecuzione dell'anastomosi, poiché non è necessario annodare il filo di sutura e la tecnologia robotica garantisce una migliore precisione della sutura.

Una volta terminata l'anastomosi si inserisce un catetere vescicale di Foley e si esegue un lavaggio vescicale con soluzione salina per testare la sua tenuta. Un drenaggio a caduta viene poi applicato in visione attorno all'anastomosi. Successivamente, si rimuovono i trocar in visione ed il pezzo operatorio viene estratto dall'addome (all'interno dell'Endobag) tramite l'allargamento di una delle incisioni, solitamente da quella sovraombelicale. Infine, si procede alla chiusura delle porte.



Figura 3.11: Anastomosi vescicouretrale.

3.2.13 Linfadenectomia pelvica

La linfadenectomia viene eseguita qualora la valutazione uro-oncologica preoperatoria del paziente ne abbia dato l'indicazione. Essa consiste nell'asportazione del tessuto linfonodale tributario della prostata, rappresentato dai linfonodi otturatori, iliaci interni, esterni e comuni. L'asportazione del suddetto template linfonodale rappresenta la linfadenectomia pelvica estesa; in caso di asportazione, in aggiunta, dei linfonodi presacrali, si parla di linfadenectomia pelvica superestesa. Questo passaggio chirurgico consiste nella scheletrizzazione dei vasi iliaci, del nervo e dei vasi otturatori bilateralmente. Essi rappresentano i principali reperi anatomici durante questo passaggio dell'intervento; ulteriori reperi sono il dotto deferente, l'uretere e il nervo genitofemorale. Quando indicata,

la linfadenectomia viene solitamente eseguita prima della prostatectomia radicale.

3.3 Follow-up oncologico

Il follow-up oncologico prevede un monitoraggio periodico dei valori di PSA (Antigene Prostatico Specifico) dopo la chirurgia: un primo dosaggio a distanza di 1 mese dall'intervento, un dosaggio ogni 3 mesi per il 1° anno, ogni 6 mesi per i successivi due anni (2° – 3° anno) e infine annualmente. In seguito all'intervento di prostatectomia radicale (RP), infatti, il livello di PSA nel sangue dovrebbe essere indosabile.

In accordo con le linee guida EAU[24], la recidiva biochimica (*Biochemical Recurrence, BCR*) è definita da un livello di PSA $\geq 0,2$ ng/mL su due prelievi consecutivi: in caso di un primo valore alterato viene effettuato un secondo prelievo a distanza di 4 settimane per confermare la BCR.

3.4 Recupero della continenza urinaria

I pazienti effettuano, come primo livello di terapia, una visita fisiatrica preoperatoria presso l'Ospedale San Giuliano di Novara, per apprendere gli esercizi fisioterapici di riabilitazione del pavimento pelvico (in particolar modo del muscolo elevatore dell'ano, fondamentale per il recupero della continenza urinaria). Viene consigliato di eseguire gli esercizi nel periodo preoperatorio e a partire dalla rimozione del catetere vescicale, che generalmente avviene una settimana dopo la RARP (previa esecuzione di cistografia retrograda, negativa per spandimenti urinari anastomotici).

La fisioterapia riabilitativa è raccomandata a tutti i pazienti, indipendentemente dall'esecuzione di una chirurgia di tipo nerve-sparing o non nerve-sparing.

La continenza urinaria, indagata durante le visite di follow-up oncologico, è valutata sulla base del numero dei presidi di protezione (pads) utilizzati durante le 24 ore e sulla base del peso delle perdite urinarie giornaliere (vedi paragrafo 3.6.3). In caso di mancato o parziale recupero della continenza urinaria, i pazienti vengono sottoposti a un'ulteriore valutazione fisiatrica.

Il secondo livello di terapia, impostato in questa consulenza, è rappresentato da fisioterapia con biofeedback, elettrostimolazione dei muscoli del pavimento pelvico e fisiochinesiterapia (FKT). Esiste un approccio farmacologico off-label rappresentato dalla duloxetina, che si è dimostrata utile per aumentare il tono sfinterico. In caso di fallimento di tutte le linee terapeutiche, può essere considerato l'impianto protesico di sling sottouretrali tipo ARGUS o sfinteri artificiali tipo AMS-800.

3.5 Riabilitazione erettile

La riabilitazione erettile del paziente sottoposto a RARP viene eseguita seguendo il diagramma di flusso rappresentato in figura 3.12. A tal proposito, le terapie proposte sono di tipo farmacologico e meccanico e vengono presentate al paziente prima dell'intervento.

I farmaci utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile sono gli inibitori dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5 (es. tadalafil), somministrati per via orale (dose 20 mg trisettimanale), e gli analoghi sintetici della prostaglandina E1 (es. alprostadil), somministrati per iniezione intracavernosa diretta (con dosaggio modulato sul paziente); questi ultimi sono disponibili anche sotto forma di crema o pellet uretrali ma, a differenza della soluzione iniettabile, non sono rimborsabili dal *Servizio Sanitario Nazionale*. Questi farmaci facilitano l'erezione attraverso un meccanismo di vasodilatazione e rilassamento della muscolatura liscia dei corpi cavernosi del pene.

La terapia meccanica, proposta in aggiunta o in alternativa a quella farmacologica, prevede l'utilizzo del vacuum device. Si tratta di dispositivo medico di forma cilindrica in grado di creare una pressione negativa al suo interno, attraverso l'azionamento di una pompa; questo meccanismo a vuoto favorisce l'afflusso di sangue al pene e la conseguente erezione che, una volta ottenuta, può essere mantenuta applicando un anello di tensione (solitamente in lattice) alla base del pene, per un tempo massimo di 10-30 minuti.

Il follow-up, laddove il paziente sia interessato a seguire un protocollo di riabilitazione della funzione erettile, prevede visite a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi dall'intervento chirurgico; la terapia indicata al paziente alla dimissione varia a seconda che sia stata effettuata una chirurgia nerve-sparing o non nerve-sparing.

Ai pazienti operati con tecnica nerve-sparing viene proposta una terapia farmacologica per via orale con tadalafil (20 mg x 3 volte alla settimana). Alla visita del 1° mese, in caso di erezioni spontanee o provocate, il paziente prosegue con il farmaco; ai follow-up successivi viene controllata l'efficacia e l'aderenza alla terapia, con rinnovo del piano terapeutico dopo 12 mesi. Se alla prima visita, o ai successivi follow-up (3, 6, 12, 24 mesi), il paziente non riferisce erezioni spontanee o provocate con il solo tadalafil, viene proposta l'aggiunta del vacuum device. Se con l'aggiunta di quest'ultimo il paziente è soddisfatto delle erezioni ottenute, continua con questa combinazione. In caso di fallimento della terapia combinata, vacuum e tadalafil vengono sospesi e viene indicato, in alternativa, un trattamento con alprostadil somministrato per via iniettiva intracavernosa (con dosaggio modulato sul paziente). Presso il nostro ambulatorio di riabilitazione erettile viene insegnato al paziente,

con un addestramento di 3 incontri in 3 settimane, come eseguire correttamente le iniezioni, in modo tale da garantire una corretta somministrazione del farmaco e ridurre al minimo le possibili complicanze associate a una somministrazione non corretta di quest'ultimo (dolore, bruciore, tensione). A ogni follow-up viene monitorata l'efficacia della terapia; il piano terapeutico, anche in questo caso, viene rinnovato dopo un anno.

I pazienti operati con tecnica non nerve-sparing non interessati alla riabilitazione erettile, non intraprendono alcuna terapia e non eseguono visite di controllo.

Ai pazienti non nerve-sparing interessati, invece, viene proposta una terapia con alprostadil somministrato per via intracavernosa e/o con vacuum device. Il vacuum device è importante anche per la riabilitazione erettile, poiché il suo utilizzo giornaliero permette di evitare l'insorgenza di fenomeni atrofici a carico dei corpi cavernosi (fibrosi, incurvamento, accorciamento). Se il paziente al primo incontro sceglie solo il vacuum device ed è soddisfatto, continua con questo; se lo rifiuta, inizia da subito le infiltrazioni di alprostadil con posologia modulata. Alle visite di follow-up, eseguite sempre a distanza di 1, 3, 6, 12 e 24 mesi dall'intervento chirurgico, viene valutata l'efficacia della terapia e la compliance del paziente. Il piano terapeutico per le prostaglandine endocavernose viene rinnovato ogni 12 mesi.

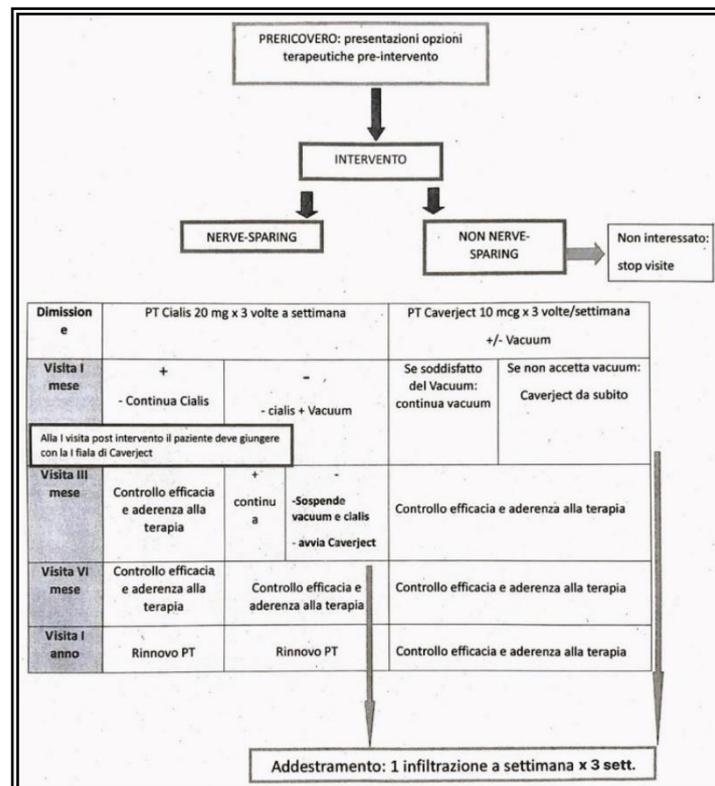


Figura 3.12: Flow chart utilizzato per la riabilitazione erettile post-RARP.

3.6 Analisi dei risultati

3.6.1 Parametri perioperatori

Nello studio sono stati considerati i seguenti parametri perioperatori con le relative definizioni:

- tempo operatorio totale: calcolato come l'intervallo in minuti trascorso da incisione della cute a chiusura della cute;
- tempo di console: calcolato come il tempo in minuti di permanenza del primo operatore alla console del sistema da Vinci®;
- tecnica nerve-sparing: tutte le chirurgie nerve-sparing sono state condotte per via anterograda e sono state bilaterali o unilaterali (destra o sinistra), eseguite con tecnica intra o interfasciale;
- linfadenectomia con asportazione del tessuto linfonodale iliaco-otturatorio bilateralmente;
- perdite ematiche stimate;
- trasfusioni intra e postoperatorie;
- giorni di degenza, considerando il giorno dell'intervento come giorno zero;
- tempo di cateterismo uretrale;
- complicanze intra e postoperatorie (intercorse entro 30 giorni dall'intervento); le ultime sono state classificate secondo il sistema di Clavien-Dindo (tabella 3.1)[94]. Per ogni paziente sono stati valutati, dunque, il tipo di complicanza e l'azione intrapresa.

Grado	Definizione
Grado I	Qualsiasi deviazione dal normale decorso postoperatorio che non necessiti né di un trattamento farmacologico o chirurgico né di un intervento endoscopico o radiologico. Regimi terapeutici accettati sono farmaci come antiemetici, antipiretici, analgesici, diuretici ed elettroliti e fisioterapia. Questo grado include anche infezioni della ferita chirurgica trattata al letto del paziente.

Grado II	Necessità di un intervento farmacologico con farmaci che non siano permessi nel grado I. Questo grado include anche le trasfusioni ematiche e la nutrizione parenterale totale.
Grado III	Necessità di un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico.
Grado III-a	Intervento eseguito senza anestesia generale.
Grado III-b	Intervento eseguito in anestesia generale.
Grado IV	Complicanza che mette in pericolo la vita del paziente e che richiede una gestione in una unità di cure intermedie (IC) o di cure intensive (ICU). Questo grado include anche complicanze del sistema nervoso centrale come emorragie cerebrali, infarto cerebrale ischemico ed emorragia subaracnoidea, ma esclude gli attacchi ischemici transitori.
Grado IV-a	Disfunzione di un solo organo (inclusa la dialisi).
Grado IV-b	Disfunzione multiorgano.
Grado V	Morte del paziente.
Suffisso “d”	Se il paziente ha una complicanza al momento della dimissione, il suffisso “d” (disability) viene aggiunto al rispettivo grado. Questo indica la necessità di uno stretto follow-up per valutare la complicanza.

Tabella 3.1: Classificazione delle complicanze chirurgiche secondo Clavien-Dindo[94].

3.6.2 Parametri oncologici

Tutti i pezzi anatomici sono stati valutati dalla S.C.D.U. di Anatomia Patologica dell’AOU Maggiore della Carità di Novara, definendo i primi tre parametri oncologici considerati nello studio, ossia Gleason score (grado), ISUP Grade Group e stadio patologico.

Altri parametri presi in esame sono stati la presenza di margini chirurgici positivi, definiti

come la presenza di tumore a livello del margine di resezione del campione operatorio, il numero di tumori andati incontro ad upgrading istopatologico dopo la biopsia prostatica, il PSA postoperatorio, valutato a distanza di un mese dall'intervento di prostatectomia radicale, e il numero di linfonodi positivi in pazienti sottoposti a linfadenectomia iliaco-otturatoria.

3.6.3 Parametri funzionali

I parametri funzionali analizzati in questo studio sono relativi alla continenza urinaria e alla potenza sessuale. Il primo parametro è stato indagato durante le visite di follow-up oncologico, programmate a 1, 3, 6, 12, 24 mesi di distanza dall'intervento, e valutato sulla base del numero di pannolini/assorbenti (pads) utilizzati dal paziente nell'arco della giornata e/o sul quantitativo, in grammi, di perdite urinarie nelle 24 ore. È stata definita come continenza ottima/buona un utilizzo di 0 o 1 pads al giorno (pad di sicurezza) e come continenza scarsa un numero di pads giornaliero ≥ 2 (paziente considerato incontinente). Per quanto riguarda il quantitativo di perdite di urina è stato considerato fisiologico un peso totale < 20 grammi nelle 24 ore.

La potenza sessuale è stata valutata prima dell'intervento e alle visite di controllo successive alla RARP, programmate con le stesse tempistiche del follow-up oncologico, attraverso il punteggio ottenuto al questionario IIEF-5 (*International Index of Erectile Function* – vedi Appendice), compilato direttamente dal paziente nell'ambulatorio di riabilitazione erettile. La potenza è stata definita come un punteggio superiore o uguale a 17, sulla base delle 5 domande dell'IIEF, indipendentemente dall'utilizzo di inibitori delle 5-fosfodiesterasi.

È stata valutata dapprima l'efficacia del nostro protocollo di riabilitazione erettile, sulla base dei risultati funzionali di potenza sessuale di tutti i pazienti sottoposti al trattamento riabilitativo. Tuttavia, poiché la potenza sessuale può essere influenzata dall'età del paziente, dal tipo di intervento eseguito (nerve-sparing vs non nerve-sparing), dall'esecuzione di radioterapia pelvica e dalla presenza, già prima dell'intervento, di disfunzione erettile, al fine di evitare confondenti, è stata eseguita un'analisi di sottogruppo. I criteri di inclusione sono stati:

- età ≤ 65 anni;
- IIEF-5 preoperatorio > 21 ;
- intervento nerve-sparing (monolaterale destra/sinistra o bilaterale);
- nessuna radioterapia dopo l'intervento.

3.6.4 Analisi statistica

Le caratteristiche della popolazione in esame sono state riassunte con un'analisi statistica descrittiva. Le variabili categoriche sono state riportate come numero assoluto e percentuali e le variabili continue come mediana e range interquartile (IQR). Le variabili in esame sono state le caratteristiche cliniche dei pazienti, i risultati perioperatori, i risultati oncologici (caratteristiche di malattia, stadiazione patologica, stato dei margini chirurgici, PSA postoperatorio e recidiva biochimica), i risultati funzionali in termini di continenza e potenza sessuale.

Successivamente sono state ricercate differenze tra i pazienti continenti e i pazienti incontinenti a un mese e a 6 mesi, definendo "continenti" i pazienti che utilizzavano 0 o 1 pad nelle 24 ore. In considerazione dei dati presenti in letteratura, che dimostrano come la maggior parte dei pazienti continenti dopo prostatectomia raggiungono la continenza entro i 6 mesi postoperatori, non sono state ricercate differenze tra i due gruppi a time-point successivi. Le variabili prese in esame sono state le caratteristiche cliniche (età, BMI, stato di obesità, comorbidità – Charlson Comorbidity Index –, il volume prostatico – misurato sul pezzo operatorio –), le variabili intraoperatorie (tempo operatorio, perdite ematiche, l'esecuzione di linfadenectomia, l'esecuzione di chirurgia nerve-sparing e le modalità utilizzate – mono- vs bilaterale, intra- vs interfasciale –) e postoperatorie (durata della cateterizzazione). Le possibili differenze sono state analizzate costruendo delle tabelle di contingenza ed utilizzando il test χ^2 (chi-quadrato), quando si trattava di variabili categoriche, o il test di Mann-Whitney quando le variabili erano continue.

Analogamente sono state ricercate differenze tra i pazienti con recidiva biochimica durante il follow-up e i pazienti senza recidiva. Le variabili analizzate sono state le caratteristiche patologiche di malattia (grado ISUP, lo stato dei margini chirurgici – positivi vs negativi –, la stadiazione locale T e lo stato dei linfonodi – pNx, pN0, pN1 –).

Infine è stata eseguita un'analisi di sottogruppo nei pazienti potenti alla diagnosi che hanno effettuato una chirurgia nerve-sparing (vedi criteri di inclusione al paragrafo 3.6.3). In questi pazienti sono state ricercate differenze tra i pazienti potenti e impotenti a 1, 6 e 12 mesi. Sulla base dei dati presenti in letteratura non sono state analizzate differenze a time-point successivi. Le variabili prese in esame sono state le caratteristiche cliniche (età, BMI, stato di obesità, comorbidità – Charlson Comorbidity Index –, il volume prostatico – misurato sul pezzo operatorio –) e le variabili intraoperatorie (tempo operatorio, perdite ematiche, la tecnica nerve-sparing utilizzata – mono- vs bilaterale, intra- vs interfasciale –).

Le analisi sono state condotte con GraphPad Prism software 8.0.2. Per tutte le analisi, è stata considerata statisticamente significativa una $p < 0,05$.

4. RISULTATI

4.1 Caratteristiche dei pazienti

La tabella 4.1 riassume le caratteristiche demografiche e preoperatorie degli 800 pazienti considerati nell'analisi.

Parametro	Mediana (IQR)	Numero (%)
Età (anni)	67 (62 – 71)	
BMI (kg/m ²)	26 (24 – 28)	
> 30 (obesità di 1° grado)		114 (14,3)
> 35 (obesità di 2° grado)		18 (2,2)
> 40 (obesità di 3° grado)		1 (0,1)
Totale obesi		133 (16,6)
Familiarità per CaP		
Sì		166 (20,8)
No		634 (79,2)
ECOG Performance Status		
0		717 (89,6)
1		76 (9,5)
2		7 (0,9)
Charlson Comorbidity Index		
0		579 (72,4)
1		142 (17,8)
2		61 (7,6)

≥ 3		18 (2,2)
PSA preoperatorio (ng/mL)	8 (5,5 – 11,4)	
IIEF-5 preoperatorio	17 (8 – 22)	
Volume prostatico (cc)	39 (28 – 53)	
Gleason score bioptico		
6 (3+3)		261 (32,6)
7 (3+4)		214 (26,8)
7 (4+3)		144 (18,0)
8 (4+4)		143 (17,9)
8 (3+5, 5+3)		5 (0,6)
9 (4+5)		24 (3,0)
9 (5+4)		3 (0,4)
10 (5+5)		6 (0,7)
ISUP Grade Group		
1		261 (32,6)
2		214 (26,8)
3		144 (18,0)
4		148 (18,5)
5		33 (4,1)
Stadio clinico		
cT1a		3 (0,4)
cT1b		10 (1,2)

cT1c		419 (52,4)
cT2a		214 (26,8)
cT2b		85 (10,6)
cT2c		64 (8,0)
cT3		5 (0,6)
Classe di rischio di D'Amico		
I (rischio basso)		210 (26,3)
II (rischio intermedio)		393 (49,1)
III (rischio alto)		197 (24,6)

Tabella 4.1: Caratteristiche demografiche e preoperatorie.

Il campione in studio è composto da 800 maschi di età compresa tra i 44 e gli 80 anni (media 66 anni, mediana 67 anni), di cui circa 1/5 riferiva familiarità positiva per carcinoma prostatico (20,8%).

Il valore mediano del BMI era 26 (indice di sovrappeso), con il 16,6% dei pazienti obesi (BMI >30).

La maggior parte dei pazienti (54%) in studio presentava una malattia non palpabile all'esplorazione digito-rettale della prostata; il tumore in questo caso è stato rilevato mediante biopsia prostatica (T1c), effettuata in seguito a un aumento del valore del PSA, o dopo intervento disostruttivo per sospetta patologia benigna (TURP) (T1a, T1b).

Il valore mediano del PSA preoperatorio era 8 ng/mL, mentre il volume prostatico mediano identificato ecograficamente è stato 39 cc.

Sul totale dei pazienti, circa la metà sono stati considerati a rischio intermedio secondo la classificazione di D'Amico (49,1%).

4.2 Risultati perioperatori

La tabella 4.2 riassume i risultati perioperatori della nostra casistica.

Parametro	Mediana (IQR)	Numero (%)
Tempo operatorio totale (min)	220 (190 – 260)	
Tempo di console (min)	180 (150 – 210)	
Perdite ematiche (mL)	300 (200 – 450)	
Approccio nerve-sparing		
Nerve-sparing monolaterale		232 (29,0)
Nerve-sparing bilaterale		174 (21,8)
Non nerve-sparing		394 (49,2)
Tecnica nerve-sparing		
Intrafasciale		236 (58,1)
Interfasciale		170 (41,9)
Linfoadenectomia		
Eseguita		403 (50,4)
Non eseguita		397 (49,6)
Trasfusione		
Sì		11 (1,4)
No		789 (98,6)
Trasfusioni		
Intraoperatorie		0 (0)
Postoperatorie		11 (100)

Degenza (giorni)	3 (3 – 4)	
Cateterismo vescicale (giorni)	7 (7 – 8)	
Complicanze perioperatorie		
Intraoperatorie		10 (1,2)
Postoperatorie		96 (12,0)
Nessuna		694 (86,8)

Tabella 4.2: Risultati perioperatori.

Il tempo operatorio mediano degli interventi in cui è stata eseguita linfadenectomia iliaco-otturatoria (403/800) è stato 240 minuti, contro i 210 minuti degli interventi in cui non è stata effettuata (397/800).

Il tempo operatorio mediano di tutti gli interventi ha avuto un decremento nel corso degli anni, grazie all'esperienza acquisita dai chirurghi (figura 4.1). Il posizionamento dei bracci robotici e il docking sono stati sempre eseguiti da chirurghi specialisti in formazione.

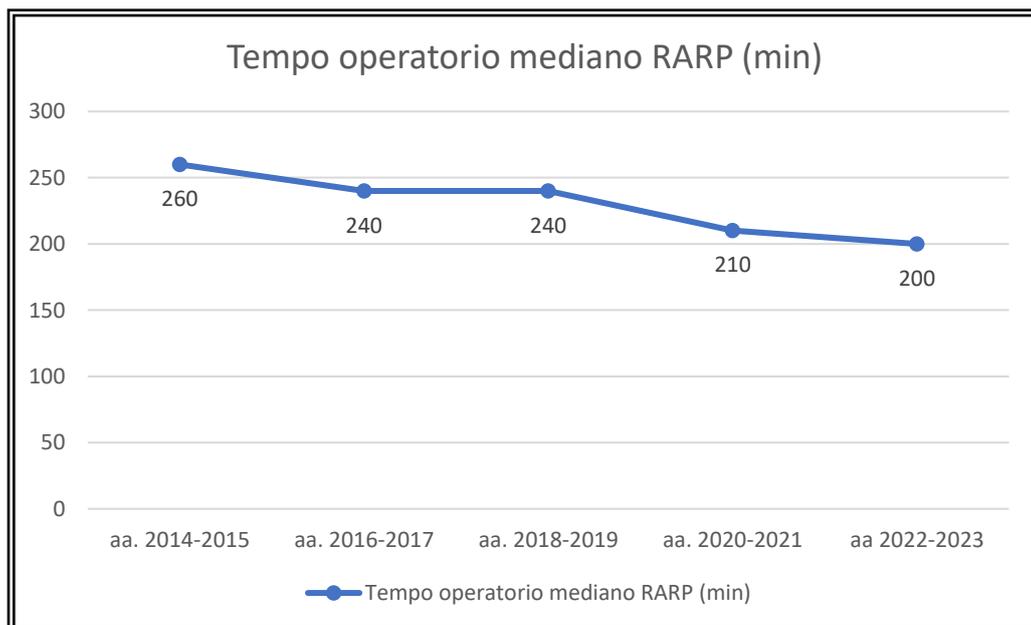


Figura 4.1: Tempo operatorio mediano calcolato su intervalli di due anni.

Il 50,8% dei pazienti è stato sottoposto a intervento con intento nerve-sparing (monolaterale nel 57,1% e bilaterale nel 42,9% dei casi).

La linfadenectomia pelvica è stata eseguita in poco più della metà dei pazienti (50,4%), di cui 16 con ISUP 1 preoperatorio (4%), 89 con ISUP 2 preoperatorio (22,1%), 124 con ISUP 3 preoperatorio (30,8%), 142 con ISUP 4 preoperatorio (35,2%) e 32 con ISUP 5 preoperatorio (7,9%).

La mediana delle perdite ematiche è stata 300 mL, rimasta invariata rispetto ai primi 100 interventi. Il complesso venoso dorsale di Santorini è stato sezionato prima della legatura nell'86,3% dei pazienti (690/800), dopo la legatura nel 12,7% dei pazienti (102/800) e non è stato legato nell'1% dei pazienti (8/800).

Il tasso di trasfusioni è stato dell'1,4%, tutte avvenute nel postoperatorio. Nessun paziente è stato trasfuso durante l'intervento chirurgico.

La mediana della degenza in ospedale è stata 3 giorni e la rimozione del catetere è avvenuta nel 72,5% dei casi entro una settimana dall'intervento.

Il tasso generale di complicanze è stato del 13,2% (106/800 pazienti), di cui il 9,4% intraoperatorie e il 90,6% postoperatorie.

Le complicanze intraoperatorie sono state 10, di cui 2 lesioni del retto (0,2%), 2 lesioni vascolari (0,2%), 4 lesioni vescicali (0,5%) e 2 lesioni ureterali (0,2%).

La tabella 4.3 mostra la suddivisione delle complicanze postoperatorie (96/800) secondo il sistema di Clavien-Dindo.

Grado Complicanza	Totale (=96)	%
Grado I	53	55,2
Grado II	23	24,0
Grado IIIa	12	12,5
Grado IIIb	6	6,2
Grado IVa	2	2,1
Grado IVb	0	0

Grado V	0	0
---------	---	---

Tabella 4.3: Classificazione delle complicanze postoperatorie.

Nessun paziente ha presentato complicanze di grado IVb o V.

Le complicanze postoperatorie più frequenti sono state:

- Sanguinamento: 26 pazienti (27,1%);
- Fistola urinosa: 16 pazienti (16,7%);
- Ritenzione urinaria acuta: 14 pazienti (14,6%);
- Febbre $\geq 38^{\circ}\text{C}$: 11 pazienti (11,5%);
- Linfocele: 8 pazienti (8,4%);
- Linfostasi clinicamente significativa: 5 pazienti (5,2%).

Le complicanze meno frequenti, invece, sono state:

- Trombosi venosa profonda: 3 pazienti (3,2%);
- Lesioni intestinali: 3 pazienti (3,2%);
- Alterazioni dell'alvo: 2 pazienti (2,1%);
- Idronefrosi: 1 paziente (1%);
- Colica renale: 1 paziente (1%);
- Insufficienza respiratoria acuta: 1 paziente (1%);
- Attacco ischemico transitorio: 1 paziente (1%);
- Lesioni vascolari: 1 paziente (1%);
- Lesioni nervose: 1 paziente (1%);
- Pubalgia: 1 paziente (1%);
- Agitazione psicomotoria: 1 paziente (1%).

4.3 Risultati oncologici

La tabella 4.4 mostra i risultati dell'esame istopatologico definitivo eseguito sui campioni operatori e i valori di PSA postoperatorio (a 1 mese dall'intervento).

Parametro	Numero	%
Gleason score patologico		
6 (3+3)	167	20,9
7 (3+4)	258	32,2
7 (4+3)	179	22,4
8 (4+4)	122	15,2
8 (3+5, 5+3)	3	0,4
9 (4+5)	58	7,3
9 (5+4)	9	1,1
10 (5+5)	4	0,5
ISUP Grade Group		
1	167	20,9
2	258	32,2
3	179	22,4
4	125	15,6
5	71	8,9
Upgrading istopatologico		
Sì	169	21,1
No	631	78,9
Parametro T patologico		
pT2	493	61,6
pT3a	214	26,8

pT3b	89	11,1
pT4	4	0,5
Parametro N patologico		
pNx	397	49,6
pN0	332	41,5
pN1	71	8,9
Margini chirurgici		
Negativi	637	79,6
Positivi	163	20,4
PSA postoperatorio (ng/mL)		
< 0,1	714	89,3
≥ 0,1	86	10,7

Tabella 4.4: Risultati dell'esame istopatologico definitivo e PSA postoperatorio.

Il 21,1% dei tumori, in seguito all'esame istopatologico del pezzo anatomico, sono andati incontro ad upgrading (aumento del Gruppo di Grado ISUP) rispetto al precedente valore ottenuto su biopsia.

Nei 403 pazienti sottoposti a linfadenectomia iliaco-otturatoria, i linfonodi sono risultati positivi all'esame istologico definitivo nel 17,6% dei casi (71 pazienti). Mediamente in ciascun paziente sono stati rimossi 18 linfonodi.

Il tasso di margini positivi (PSM) complessivo è stato del 20,4%. La maggiore parte dei PSM (55,8%) è stata registrata in pazienti con malattia allo stadio pT3: il tasso di PSM in pazienti con stadio patologico pT3 è stato del 30% (91 su 303 pazienti). La restante parte dei margini positivi è stata registrata nei pazienti con stadio patologico pT2 (41,7%) e pT4 (2,5%). Il tasso di PSM tra i tumori pT2 è stato pari al 13,8% (68 su 493 pazienti); nei tumori pT4, invece, i margini sono risultati sempre positivi.

A distanza di un mese dall'intervento chirurgico, l'89,3% dei pazienti ha mostrato valori di PSA <0,1 ng/mL.

I pazienti andati incontro a recidiva biochimica (livello di PSA $\geq 0,2$ ng/mL su due prelievi consecutivi a distanza di un mese) sono stati 70 (8,8%). Il tempo mediano alla recidiva era 26,5 mesi.

Il grado ISUP ($p < 0,001$), l'estensione locale di malattia (stadio patologico) ($p = 0,036$) e l'invasione linfonodale ($p < 0,001$) sono risultati significativamente correlati con la recidiva biochimica, mentre non è stata evidenziata alcuna correlazione tra lo stato dei margini e la BCR (tabella 4.5).

Variabile	BCR	No BCR	p value
Grado ISUP, n (%)			
1	3 (1,8)	164 (98,2)	<0,001
2	14 (5,4)	244 (94,6)	
3	15 (8,4)	164 (91,6)	
4	22 (17,6)	103 (82,4)	
5	16 (22,5)	55 (77,5)	
Stadio pT, n (%)			
2	35 (7,1)	458 (92,9)	0,036
3a	20 (9,3)	194 (90,7)	
3b	14 (15,7)	75 (84,3)	
4	1 (25,0)	3 (75,0)	
PSM, n (%)			
Sì	14 (8,6)	149 (91,4)	0,93
No	56 (8,8)	581 (91,2)	
Stadio pN, n (%)			

pNx	19 (4,8)	378 (95,2)	<0,001
pN0	38 (11,4)	294 (88,6)	
pN1	13 (18,3)	58 (81,7)	

Tabella 4.5: Correlazione statistica della recidiva biochimica con grado ISUP, stato dei margini, stadio pT e stadio pN.

4.4 Risultati funzionali

La tabella 4.6 mostra i risultati di continenza urinaria degli 800 pazienti analizzati.

Parametro	Pazienti continenti n (%)	Pazienti incontinenti n (%)	Pazienti al follow-up
Tempo			
1 mese	441 (58,5)	313 (41,5)	754
3 mesi	515 (77,9)	146 (22,1)	661
6 mesi	538 (87,6)	76 (12,4)	614
12 mesi	501 (89,5)	59 (10,5)	560
24 mesi	424 (91,0)	42 (9,0)	466

Tabella 4.6: Risultati sulla continenza urinaria.

Il tasso di ripresa della continenza, identificato dall'utilizzo di 0-1 pads giornalieri, è stato del 58,5% a 1 mese, del 77,9% a 3 mesi, dell'87,6% a 6 mesi, dell'89,5% a 12 mesi e del 91% a 24 mesi.

Com'è possibile evincere dal grafico riportato in figura 4.2, il tasso di ripresa della continenza è aumentato con il passare dei mesi, sia grazie all'acquisizione di maggiore esperienza da parte dei chirurghi, sia grazie agli esercizi fisioterapici di riabilitazione del pavimento pelvico svolti dal paziente prima e dopo l'intervento chirurgico.

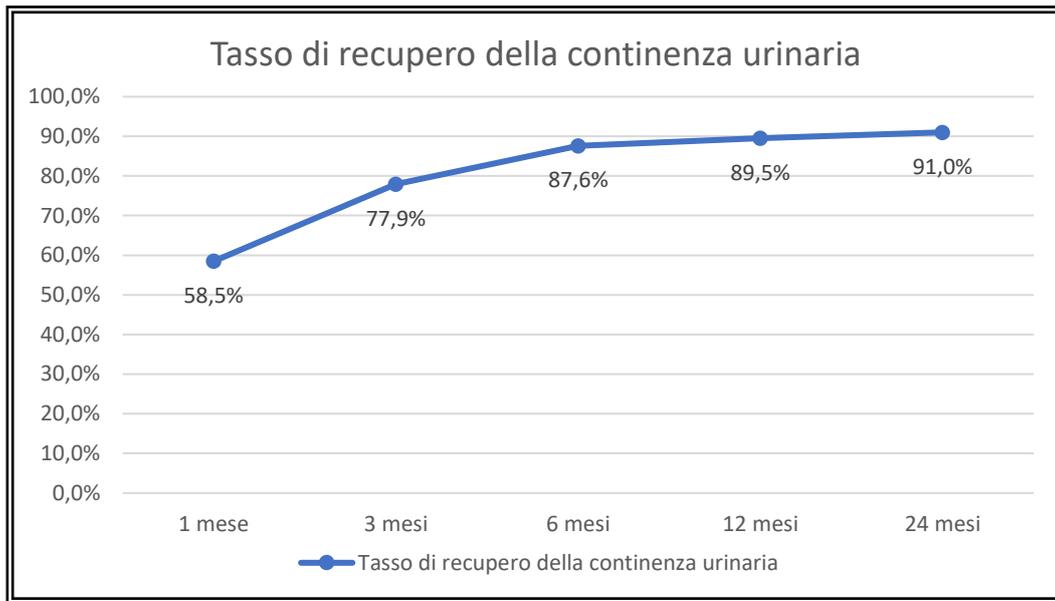


Figura 4.2: Tasso di recupero della continenza urinaria a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi.

È stata valutata la potenziale correlazione tra la continenza (a 1 e 6 mesi) e l'età, il BMI e l'obesità, il Charlson Comorbidity Index, le perdite ematiche, la linfadenectomia pelvica, i tempi operatori, i tempi di cateterizzazione, il volume prostatico e la chirurgia nerve-sparing (tabella 4.7 e tabella 4.8).

Variabile	Continenti (441)	Incontinenti (313)	p value
Età, mediana (IQR)	67 (61 – 70)	68 (64 – 72)	<0,001
BMI, mediana (IQR)	25,9 (24 – 28)	26 (24 – 28)	0,92
BMI, n (%)			
Non obesi	382 (58,5)	271 (41,5)	0,99
Obesi	59 (58,5)	42 (41,5)	
CCI, n (%)			
<2	392 (58,4)	279 (41,6)	0,25

≥2	40 (55,6)	32 (44,4)	
Non noti	9 (81,8)	2 (18,2)	
Volume prostatico pezzo operatorio (cc), mediana (IQR)	40 (29 – 50,7)	45 (33 – 60)	<0,001
Tempi operatori (min), mediana (IQR)	220 (180 – 250)	230 (200 – 270)	0,007
Perdite ematiche (mL), mediana (IQR)	300 (200 – 400)	300 (200 – 450)	0,49
Linfoadenectomia, n (%)			
Sì	206 (54,1)	175 (45,9)	0,012
No	235 (63,0)	138 (37,0)	
Nerve-sparing, n (%)			
Sì	256 (66,1)	131 (33,9)	<0,001
No	185 (50,4)	182 (49,6)	
Nerve-sparing, n (%)			
Bilaterale	126 (75,5)	41 (24,5)	<0,001
Monolaterale	130 (59,1)	90 (40,9)	
Nerve-sparing, n (%)			
Intrafasciale	162 (71,4)	65 (28,6)	0,010
Interfasciale	94 (58,7)	66 (41,3)	
Permanenza del catetere vescicale (giorni), n (%)			
≤7	337 (62,6)	201 (37,4)	<0,001
8 – 14	86 (49,7)	87 (50,3)	

>14	18 (41,9)	25 (58,1)	
-----	-----------	-----------	--

Tabella 4.7: Correlazioni statistiche tra continenza e variabili relative al paziente, alla malattia ed alla tecnica chirurgica a 1 mese.

Variabile	Continenti (538)	Incontinenti (76)	p value
Età, mediana (IQR)	66 (62 – 70)	69 (65 – 72)	0,004
BMI, mediana (IQR)	26 (24 – 28)	25,7 (23,8 – 28,4)	0,90
BMI, n (%)			
Non obesi	473 (87,9)	65 (12,1)	0,55
Obesi	65 (85,5)	11 (14,5)	
CCI, n (%)			
<2	482 (87,5)	69 (12,5)	0,56
≥2	48 (87,3)	7 (12,7)	
Non noti	8	0	
Volume prostatico pezzo operatorio (cc), mediana (IQR)	42 (31 – 55)	46 (36 – 63)	0,041
Tempi operatori (min), mediana (IQR)	225 (190 – 260)	240 (200 – 270)	0,053
Perdite ematiche (mL), mediana (IQR)	300 (200 – 400)	300 (200 – 500)	0,30
Linfoadenectomia, n (%)			
Sì	257 (85,1)	45 (14,9)	0,061
No	281 (90,1)	31 (9,9)	

Nerve-sparing, n (%)			
Sì	292 (90,7)	30 (9,3)	0,016
No	246 (84,2)	46 (15,8)	
Nerve-sparing, n (%)			
Bilaterale	126 (92,6)	10 (7,4)	0,299
Monolaterale	166 (89,3)	20 (10,7)	
Nerve-sparing, n (%)			
Intrafasciale	177 (92,7)	14 (7,3)	0,138
Interfasciale	115 (87,8)	16 (12,2)	
Permanenza del catetere vescicale (giorni), n (%)			
≤7	382 (87,4)	55 (12,6)	0,413
8 – 14	124 (89,9)	14 (10,1)	
>14	32 (82,1)	7 (17,9)	

Tabella 4.8: Correlazioni statistiche tra continenza e variabili relative al paziente, alla malattia ed alla tecnica chirurgica a 6 mesi.

Dalle analisi condotte è risultato che pazienti con età più avanzata presentano un minor tasso di continenza a 1 mese ($p < 0,001$) e a 6 mesi ($p = 0,004$), mentre il BMI e l'obesità, così come il Charlson Comorbidity Index e le perdite ematiche stimate, non sono associati ad una variazione del rischio di incontinenza.

I tempi operatori ($p = 0,007$) e di cateterizzazione ($p < 0,001$), così come l'esecuzione della linfadenectomia iliaco-otturatoria ($p = 0,012$), sono associati al tasso di continenza a 1 mese, ma non a 6 mesi.

Un volume prostatico maggiore è associato ad un maggior rischio di incontinenza a 1 mese ($p < 0,001$) e a 6 mesi ($p = 0,041$).

La chirurgia nerve-sparing è correlata ad un minor rischio di incontinenza a 1 mese ($p < 0,001$) e a 6 mesi ($p = 0,016$).

La tabella 4.9 mostra i risultati relativi alla ripresa della funzione erettile in tutti i pazienti sottoposti a protocollo riabilitativo (vedi paragrafo 3.5), senza distinzioni di età, potenza sessuale preoperatoria o approccio chirurgico effettuato.

Parametro	Pazienti potenti n (%)	Pazienti impotenti n (%)	Pazienti al follow-up
Tempo			
1 mese	50 (8,4)	542 (91,6)	592
3 mesi	68 (13,5)	435 (86,5)	503
6 mesi	92 (19,6)	377 (80,4)	469
12 mesi	118 (31,4)	258 (68,6)	376
24 mesi	164 (60,7)	106 (39,3)	270

Tabella 4.9: Risultati relativi alla funzione erettile in tutti i pazienti sottoposti a trattamento riabilitativo a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi dall'intervento.

Il valore mediano dell'IIEF-5 preoperatorio degli 800 pazienti era 17, con 392 pazienti (49%) potenti (punteggio IIEF-5 ≥ 17) e 408 (51%) con disfunzione erettile (punteggio IIEF-5 < 17).

Il follow-up mediano è stato 28 mesi. Nel corso del tempo il tasso di recupero della potenza sessuale è aumentato, passando da 8,4% dopo 1 mese a 60,7% dopo 24 mesi.

Per evitare confondenti è stata eseguita un'analisi di sottogruppo. I pazienti che rispettavano i criteri di inclusione (vedi paragrafo 3.6.3) sono stati 81 (10,1%). La tabella 4.10 mostra i risultati sulla funzione erettile di questi pazienti.

Parametro	Pazienti potenti n (%)	Pazienti impotenti n (%)	Pazienti al follow-up
Tempo			
1 mese	18 (26,1)	51 (73,9)	69
3 mesi	22 (36,1)	39 (63,9)	61
6 mesi	26 (44,1)	33 (55,9)	59
12 mesi	35 (71,4)	14 (28,6)	49
24 mesi	28 (71,8)	11 (28,2)	39

Tabella 4.10: Risultati relativi alla funzione erettile nel sottogruppo di pazienti con età ≤ 65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi.

Il punteggio IIEF-5 preoperatorio mediano, in questo caso, era 23.

Il tasso di ripresa della funzione erettile ha avuto un incremento del 45,7% in due anni, passando da 26,1% dopo 1 mese a 71,8% dopo 24 mesi (figura 4.3). Il valore di IIEF-5 postoperatorio mediano è salito da un valore iniziale di 5 a 1 mese ad un valore di 20 a 24 mesi di follow-up (figura 4.4).

Il 66% dei pazienti potenti al follow-up era in monoterapia con inibitori delle 5-fosfodiesterasi.

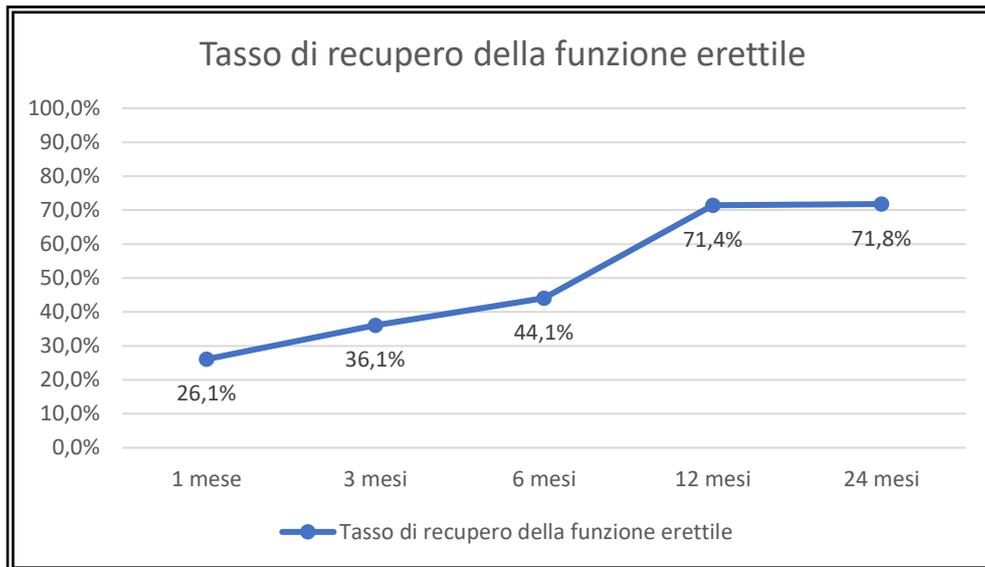


Figura 4.3: Tasso di recupero della funzione erettile nel sottogruppo di pazienti con età ≤ 65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi di follow-up.

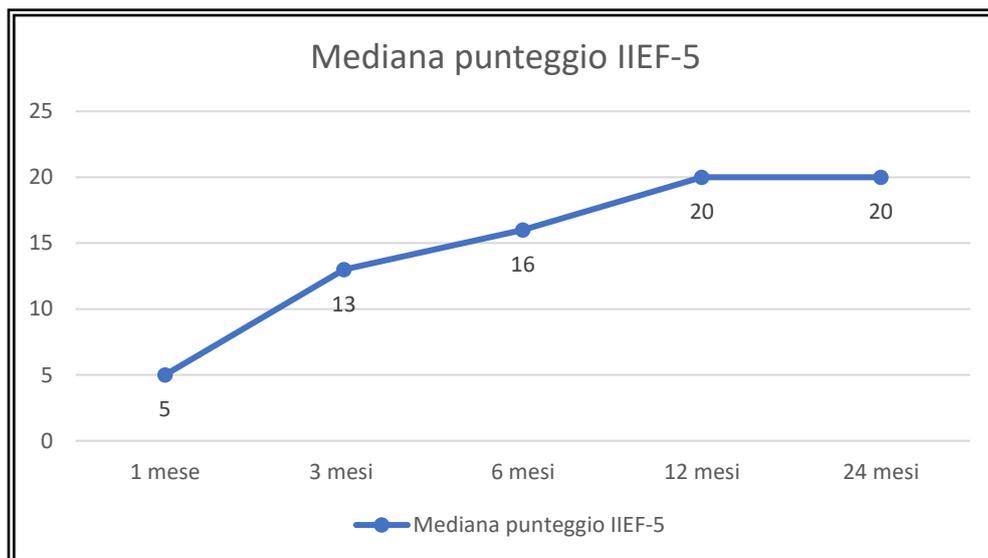


Figura 4.4: Valore mediano dell'IIEF-5 nel sottogruppo di pazienti con età ≤ 65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi di follow-up.

Nel sottogruppo, è stata poi indagata la potenziale correlazione tra la ripresa della potenza sessuale (a 1, 6, 12 mesi) e l'età, il BMI, il Charlson Comorbidity Index, il volume prostatico del pezzo operatorio, il tempo operatorio, le perdite ematiche e l'approccio nerve-sparing (mono/bilaterale e intra/interfasciale) (tabella 4.11, tabella 4.12, tabella 4.13).

Variabile	Potenti (18)	Impotenti (51)	p value
Età, mediana (IQR)	57 (50,8 – 61,3)	58 (55 – 62)	0,14
BMI, mediana (IQR)	25,0 (23,9 – 27,9)	26,0 (24,2 – 27,4)	0,75
BMI, n (%)			
Non obesi	16 (25,4)	47 (74,6)	0,65
Obesi	2 (33,3)	4 (66,7)	
CCI, n (%)			
<2	18 (27,3)	48 (72,7)	0,56
≥2	0 (0)	3 (100)	
Volume prostatico pezzo operatorio (cc), mediana (IQR)	34 (31 – 48)	39 (32 – 47)	0,49
Tempi operatori (min), mediana (IQR)	240 (200 – 255)	220 (180 – 250)	0,51
Perdite ematiche (mL), mediana (IQR)	300 (100 – 612)	300 (200 – 425)	0,79
Nerve-sparing, n (%)			
Bilaterale	14 (37,8)	23 (62,2)	0,027
Monolaterale	4 (12,5)	28 (87,5)	
Nerve-sparing, n (%)			
Intrafasciale	16 (57,1)	12 (42,8)	<0,001
Interfasciale	2 (4,9)	39 (95,1)	

Tabella 4.11: Correlazioni statistiche tra caratteristiche dei pazienti (età ≤65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento) e della tecnica chirurgica e potenza sessuale a 1 mese.

Variabile	Potenti (26)	Impotenti (33)	p value
Età, mediana (IQR)	59,5 (53 – 62,2)	58 (56 – 62)	0,91
BMI, mediana (IQR)	25,5 (23,7 – 27)	25,9 (23,6 – 28)	0,44
BMI, n (%)			
Non obesi	26 (48,1)	28 (51,9)	0,06
Obesi	0 (0)	5 (100)	
CCI, n (%)			
<2	24 (42,9)	32 (57,1)	0,58
≥2	2 (66,7)	1 (33,3)	
Volume prostatico pezzo operatorio (cc), mediana (IQR)	40 (32,5 – 45,5)	39 (31 – 52)	0,93
Tempi operatori (min), mediana (IQR)	240 (192 – 250)	220 (200 – 257)	0,70
Perdite ematiche (mL), mediana (IQR)	300 (200 – 450)	300 (175 – 300)	0,23
Nerve-sparing, n (%)			
Bilaterale	17 (54,8)	14 (45,2)	0,12
Monolaterale	9 (32,1)	19 (67,9)	
Nerve-sparing, n (%)			
Intrafasciale	23 (51,1)	22 (48,9)	0,067
Interfasciale	3 (21,4)	11 (78,6)	

Tabella 4:12: Correlazioni statistiche tra caratteristiche dei pazienti (età ≤65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento) e della tecnica chirurgica e potenza sessuale a 6 mesi.

Variabile	Potenti (35)	Impotenti (14)	p value
Età, mediana (IQR)	60 (56 – 62)	56,5 (53 – 61,2)	0,16
BMI, mediana (IQR)	26 (23,6 – 27,1)	25,9 (24,1 – 28)	0,72
BMI, n (%)			
Non obesi	33 (73,3)	12 (26,7)	0,56
Obesi	2 (50,0)	2 (50,0)	
CCI, n (%)			
<2	33 (70,2)	14 (29,8)	0,99
≥2	2 (100)	0 (0)	
Volume prostatico pezzo operatorio (cc), mediana (IQR)	40 (33 – 54)	42 (32 – 53)	0,78
Tempi operatori (min), mediana (IQR)	220 (180 – 250)	235 (195 – 270)	0,39
Perdite ematiche (mL), mediana (IQR)	300 (200 – 400)	300 (175 – 625)	0,57
Nerve-sparing, n (%)			
Bilaterale	22 (78,6)	6 (21,4)	0,22
Monolaterale	13 (61,9)	8 (38,1)	
Nerve-sparing, n (%)			
Intrafasciale	31 (77,5)	9 (22,5)	0,09
Interfasciale	4 (44,4)	5 (55,6)	

Tabella 4.13: Correlazioni statistiche tra caratteristiche dei pazienti (età ≤65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento) e della tecnica chirurgica e potenza sessuale a 12 mesi.

L'analisi condotta sul sottogruppo di pazienti non ha evidenziato differenze significative nelle caratteristiche baseline e nei parametri intraoperatori considerati.

L'unica variabile significativamente associata alla ripresa della funzione erettile a 1 mese è stata la tecnica nerve-sparing ($p = 0,027$ per mono- vs bilaterale e $p < 0,001$ per intra- vs interfasciale).

5. DISCUSSIONE

Dalla sua introduzione, molti studi hanno dimostrato la sicurezza della prostatectomia radicale robotica (RARP) come opzione terapeutica per il trattamento del carcinoma prostatico. I vantaggi operatori della tecnica robotica, soprattutto in termini di risultati oncologici e funzionali, sono ancora oggi oggetto di dibattito nel contesto medico-scientifico.

Lo studio analizza i risultati perioperatori, oncologici e funzionali di 800 prostatectomie radicali robotiche eseguite presso la S.C.D.U. di Urologia dell'AOU "Maggiore della Carità" di Novara, nel periodo compreso tra settembre 2014 e ottobre 2023, confrontandoli con i risultati descritti da importanti revisioni sistematiche e meta-analisi presenti in letteratura (alcune delle quali riportano solo i risultati della RARP [95–99], mentre altre confrontano i risultati di RARP, LRP e RRP[100,101]).

Il campione analizzato è composto da 800 pazienti con età mediana di 67 anni, di cui la maggior parte attivi (ECOG Performance Status 0 nell'89,6% dei casi), senza comorbidità e con un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni (Charlson Comorbidity Index 0 nel 72,4% dei casi), con malattia localizzata alla diagnosi. La maggior parte dei pazienti presentava una malattia di grado ISUP superiore o uguale a 2. Tuttavia, circa un quarto dei pazienti sottoposti a chirurgia presentava una malattia a basso rischio: in questi casi il paziente aveva rifiutato l'avvio di un percorso di sorveglianza attiva in quanto fortemente motivato a sottoporsi a trattamento definitivo con finalità curative. Nella metà dei pazienti (50,4%) è stata eseguita la linfadenectomia pelvica, dopo il riscontro di un rischio elevato di coinvolgimento linfonodale secondo i nomogrammi validati. In questi casi il tasso di invasione linfonodale all'esame istologico è risultato essere pari al 17,6%.

In questi dieci anni di esperienza è stata data grande importanza alla formazione sia di chirurghi specialisti all'inizio della curva di apprendimento per l'intervento robotico sia di chirurghi specialisti in formazione. Il posizionamento dei bracci robotici e il successivo docking del sistema, infatti, sono stati effettuati dal chirurgo specialista in formazione con l'ausilio del chirurgo robotico in formazione, il quale ha eseguito anche alcuni passaggi della tecnica chirurgica, secondo uno schema di training modulare. Per training modulare si intende un approccio formativo che suddivide l'addestramento chirurgico in moduli indipendenti, ciascuno focalizzato su competenze specifiche o procedure chirurgiche particolari. Questo approccio consente al chirurgo robotico in formazione di acquisire gradualmente abilità e conoscenze, affrontando passo dopo passo le varie fasi della pratica

chirurgica, grazie al feedback fornito in tempo reale dal chirurgo robotico esperto. L'approccio di tipo modulare si è dimostrato estremamente valido per aumentare progressivamente le competenze del chirurgo robotico all'inizio della curva di apprendimento per l'intervento di prostatectomia radicale robotica[102].

Il tasso di complicanze nella nostra casistica è stato del 13,2% (106 pazienti su 800), di cui la maggioranza di basso grado secondo la classificazione Clavien-Dindo (79,2% grado I e II). Nella revisione sistematica di Novara et al.[95], il tasso complessivo medio di complicanze è stato del 9%, con un range tra il 3 e il 26%. Nella nostra esperienza, quindi, la RARP si presenta come una tecnica sicura con complicanze che non necessitano, nella maggior parte dei casi, di ulteriori procedure invasive. Infatti, solo 6 pazienti sono stati sottoposti a un secondo intervento in anestesia generale, nella maggior parte dei casi per revisione emostatica nella prima parte della curva di apprendimento.

Come in letteratura, le perdite ematiche intraoperatorie sono state molto limitate, con nessun paziente che ha avuto la necessità di emotrasfusione durante l'intervento. Il valore assoluto risulta però superiore rispetto a quello riportato nella revisione sistematica di Novara et al. (mediana 300 mL vs 166 mL). Questo probabilmente può essere spiegato con la diversa tecnica operatoria utilizzata, in quanto, presso il nostro Centro, in quasi il 90% dei casi non procediamo alla legatura preliminare del complesso venoso dorsale (DVC) prima della sua sezione[103]. Questo può esporre ad un sanguinamento relativamente maggiore ma, d'altra parte, non clinicamente significativo e potenzialmente associato ad una maggior accuratezza nella preservazione dei peduncoli neurovascolari all'apice prostatico.

Il tasso di trasfusione postoperatorio è risultato leggermente inferiore (1,6% vs 2%) rispetto a quello riportato nella revisione considerata, confermando i vantaggi della tecnica robotica nel contenimento delle perdite ematiche.

L'attenzione posta al progressivo addestramento del chirurgo robotico in formazione e del chirurgo specialista in formazione ha inevitabilmente inciso sul tempo operatorio complessivo degli interventi. Nella nostra analisi, infatti, il tempo operatorio mediano è stato 220 minuti (range 190 – 260 minuti), maggiore rispetto al valore mediano di 152 minuti (range 90 – 291 minuti) riportato nella revisione sistematica. Ad ogni modo, la curva di apprendimento è stata molto buona, se si considera il passaggio da un tempo operatorio mediano di 260 minuti (range 230 – 300 minuti) nei primi due anni ad un tempo operatorio mediano di 200 minuti (range 180 – 240 minuti) negli ultimi due, con una riduzione percentuale del 23% in dieci anni.

Il tempo mediano di cateterizzazione è stato 7 giorni. Studi documentano la possibilità di

un'anticipata rimozione del catetere vescicale[104], ma questo espone ad un potenziale aumento del rischio di edema dell'anastomosi e conseguente ritenzione urinaria, con necessità di riposizionamento del catetere vescicale. La percentuale di pazienti che hanno rimosso il catetere nei primi 7 giorni, nel nostro caso, è stata del 72,5%.

La degenza mediana è stata 3 giorni (vs 1,9 giorni riportato nella revisione di Novara et al.); tuttavia, risulta difficile confrontare i giorni mediani di degenza, dal momento che esistono notevoli differenze tra diversi sistemi sanitari nella gestione della degenza ospedaliera.

I risultati oncologici sono stati valutati sia a breve che a medio-lungo termine.

Per quanto riguarda i risultati oncologici a breve termine, nella nostra casistica abbiamo evidenziato un tasso di persistenza del PSA ($\geq 0,1$ ng/mL dopo 4 settimane dalla chirurgia) del 10,7%. Questo dato risulta in linea con quelli presenti negli studi in letteratura, che riportano tassi variabili tra 5 – 20%[105]. Un altro parametro analizzato è stato la presenza di margini chirurgici positivi per neoplasia (PSM). Il tasso complessivo di PSM è stato del 20,4% (163 pazienti su 800), con margini chirurgici positivi nel 13,8% dei pazienti con stadio pT2 (68 su 493) e nel 30,0% dei pazienti con stadio pT3 (91 su 303). I nostri dati risultano in accordo con quelli riportati nella revisione e meta-analisi di Novara et al.[96], in cui il tasso complessivo di PSM è stato del 15% (range 6,5 – 32%), con un tasso del 9% nello stadio pT2 e del 37% nello stadio pT3. Risultati simili sono stati riscontrati anche nella revisione di Coelho et al.[100] e nello studio di Patel et al.[99]. Nel primo studio, sono stati analizzati 11 studi con casistiche da 294 a 2766 pazienti; il tasso complessivo di margini positivi è stato del 13,6%, con PSM nel 9,6% dei tumori pT2 e nel 37,6% dei tumori pT3. Nel secondo studio sono stati analizzati i margini chirurgici in 8095 pazienti, che hanno riscontrato positività nel 15,7% dei casi; i tassi di PSM per pT2 e pT3 sono stati del 9,45% e del 37,2% rispettivamente.

Per quanto riguarda i risultati oncologici a medio-lungo termine, abbiamo valutato il tasso di recidiva biochimica (BCR), definita da un livello di PSA $\geq 0,2$ ng/mL su due prelievi consecutivi. Nei nostri pazienti, il tasso di BCR è stato dell'8,8%, con un tempo mediano alla recidiva di 26,5 mesi. Questi risultati sono in linea con la letteratura. Infatti, gli studi di Shikanov et al.[106] e di Xylinas et al.[107] descrivono tassi di recidiva biochimica rispettivamente del 9% e del 12% ad un follow-up mediano di 24 mesi. Nella nostra casistica il follow-up mediano è stato 28 mesi. Questo dato non consente di fare una valutazione su un follow-up maggiore, ma i dati presenti in letteratura confermano che il rischio di BCR diminuisce con l'aumentare del tempo intercorso dalla prostatectomia radicale[108].

Dalla nostra analisi sui risultati oncologici, inoltre, è emersa una correlazione statisticamente

significativa tra il grado ISUP postoperatorio e l'insorgenza di recidiva biochimica ($p < 0,001$); quest'ultima risulta essere correlata anche alla stadiazione locale di malattia sul pezzo operatorio ($p = 0,036$) e allo stadio patologico dei linfonodi ($p < 0,001$). Non è stata evidenziata, invece, alcuna associazione tra lo stato dei margini e la recidiva biochimica della malattia.

Sul piano funzionale, la disfunzione erettile e l'incontinenza urinaria rappresentano le due principali complicanze nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale; l'incontinenza postoperatoria, in particolare, ha un importante effetto negativo sulla soddisfazione e sulla qualità di vita dei pazienti, sia da un punto di vista fisico che psicologico.

Al momento non esiste una definizione univoca di continenza, che può essere intesa come "uso di zero pad" o "uso di zero pad o di un pad di sicurezza" o "pad con peso <20 grammi" o "nessuna perdita involontaria di urina e uso di zero pad". In questo studio il paziente è stato considerato continente quando, nell'arco della giornata, non utilizzava alcun pad o ne utilizzava al massimo uno di sicurezza.

Per il recupero della continenza i pazienti hanno effettuato una visita fisiatrica preoperatoria presso l'Ospedale San Giuliano di Novara, finalizzata all'apprendimento degli esercizi fisioterapici di riabilitazione del pavimento pelvico, in particolar modo del muscolo elevatore dell'ano, da eseguire prima dell'intervento chirurgico e dopo la rimozione del catetere vescicale. Numerosi studi, infatti, hanno dimostrato l'efficacia della riabilitazione fisioterapica del pavimento pelvico nel recupero della continenza, soprattutto se iniziata prima dell'intervento di prostatectomia radicale[109].

La precisione della tecnica chirurgica robotica permette di preservare le strutture muscolari deputate alla continenza urinaria e, unitamente agli esercizi di fisioterapia del pavimento pelvico, garantisce un'ottima ripresa della continenza nel postoperatorio. Nella nostra esperienza, infatti, la ripresa della continenza a 12 e 24 mesi è stata dell'89,5% e del 91% rispettivamente, in linea con i risultati riportati nella revisione sistematica di Ficarra et al.[97], in cui il tasso di continenza a 12 mesi è compreso tra l'89% e il 92%. Dalla nostra analisi, inoltre, si evidenzia come il maggior incremento del tasso di continenza si abbia nei primi 6 mesi dopo l'intervento chirurgico.

Secondo la revisione sistematica di Ficarra et al., sono molti i fattori che influenzano il recupero della continenza, come il volume prostatico, il BMI (Body Mass Index), l'età dei pazienti, le eventuali comorbilità e l'esperienza del chirurgo. I nostri dati confermano che l'età avanzata e il volume prostatico sono associati ad un maggior rischio di incontinenza a 1 mese (età: $p < 0,001$; volume prostatico: $p < 0,001$) e a 6 mesi (età: $p = 0,004$; volume

prostatico: $p = 0,041$). Il BMI e l'obesità, a differenza di quanto riportato in letteratura, non sono risultati associati ad una variazione del rischio di incontinenza. Dalla nostra analisi è emerso che anche la tecnica nerve-sparing è correlata ad un miglior recupero della continenza a 1 mese ($p < 0,001$) e a 6 mesi ($p = 0,016$). Tale dato è confermato dalla revisione sistematica e meta-analisi di Reeves et al.[110], che ha dimostrato come la tecnica nerve-sparing porti ad un miglioramento della continenza urinaria fino a 6 mesi dopo l'intervento. Questo effetto potrebbe essere spiegato con il risparmio delle strutture nervose che innervano il raddomiosfintere. Un altro parametro postoperatorio correlato con il recupero precoce della continenza è stato il tempo di cateterizzazione, che nella nostra casistica è risultato associato al tasso di continenza a 1 mese ($p < 0,001$), ma non a 6 mesi. Questo dato, confermato in letteratura[111], potrebbe essere spiegato con il ritardo nell'avvio della riabilitazione perineale nei pazienti cateterizzati per più tempo.

Relativamente alla potenza sessuale post-intervento, la revisione sistematica di Ficarra et al.[98] descrive tassi di disfunzione erettile che variano dal 10% al 46% a 12 mesi e dal 6% al 37% a 24 mesi (nel nostro caso 28,6% e 28,2% a 12 e 24 mesi rispettivamente).

Questi dati così differenti sulla ripresa della potenza sono da attribuirsi a diversi fattori come la presenza di differenti definizioni e metodi di valutazione della potenza, le caratteristiche della chirurgia e dei pazienti selezionati negli studi e il protocollo di riabilitazione post-intervento che varia tra i diversi centri. Inoltre, l'analisi dei fattori predittivi ha mostrato che variabili preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie possono influenzare il recupero della potenza sessuale. I dati presenti in letteratura confermano che età all'intervento, potenza sessuale pre-intervento, eventuali comorbidità e procedura nerve-sparing sono le variabili che più influenzano i risultati di potenza sessuale.

Nel nostro caso, le analisi sono state condotte sul sottogruppo di 81 pazienti che rispettavano i criteri di inclusione scelti al fine di evitare confondenti (età ≤ 65 anni, potenti prima dell'intervento, sottoposti a intervento nerve-sparing e che non hanno effettuato radioterapia dopo l'intervento) e che si sono sottoposti al protocollo di riabilitazione erettile per il recupero postoperatorio della potenza sessuale. Il protocollo riabilitativo proposto dal nostro Centro prevede l'utilizzo di farmaci inibitori dell'enzima fosfodiesterasi di tipo 5 e/o analoghi sintetici della prostaglandina E1 e/o terapia meccanica con vacuum device, a seconda del grado di disfunzione erettile dopo chirurgia.

Il tasso di recupero della funzione erettile è stato rispettivamente del 26,1%, 36,1%, 44,1%, 71,4% e 71,8% a 1, 3, 6, 12 e 24 mesi, analogamente a quanto descritto in letteratura[98].

Un'ulteriore analisi condotta sul sottogruppo ha evidenziato che l'unica variabile

significativamente correlata alla ripresa della potenza sessuale a 1 mese è la tecnica nerve-sparing utilizzata (monolaterale vs bilaterale – $p = 0,027$; intrafasciale vs interfasciale – $p < 0,001$). Tale differenza non è risultata confermata a 6 e a 12 mesi, probabilmente perché le strategie riabilitative messe in atto durante il follow-up permettono di sopperire alle fibre nervose perse durante la chirurgia con risparmio parziale (interfasciale o nerve-sparing monolaterale).

Complessivamente la nostra casistica, in linea con quanto riportato in letteratura, conferma che la prostatectomia radicale robotica rappresenta un trattamento sicuro da un punto di vista chirurgico e oncologico, con un basso tasso di complicanze perioperatorie e funzionali.

6. CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza, la prostatectomia radicale robotica si è rivelata una tecnica sicura ed efficace per il trattamento delle neoplasie prostatiche.

Essa può essere eseguita di routine in tempi ragionevolmente brevi, presentando perdite ematiche intraoperatorie molto limitate e un tasso di trasfusioni molto basso. Le complicanze sono infrequenti, occorrendo in circa il 13% dei casi, e sono prevalentemente di basso grado. I nostri risultati oncologici appaiono incoraggianti, soprattutto considerando il basso tasso di recidive biochimiche a due anni dall'intervento. Tuttavia, seppur promettenti in questa fase, tali risultati richiedono di essere confermati con una valutazione nel lungo periodo.

I dati relativi al recupero della continenza risultano estremamente positivi, con oltre il 90% dei pazienti che riottengono completa continenza entro 24 mesi dall'intervento chirurgico. Questa notevole percentuale di successo sottolinea l'efficacia della tecnica robotica, la quale si dimostra particolarmente vantaggiosa nel favorire un rapido e completo recupero di questo importante aspetto funzionale, contribuendo in modo significativo alla qualità di vita postoperatoria dei pazienti.

I risultati riguardanti il recupero della potenza sessuale confermano l'efficacia della tecnica nerve-sparing, con oltre il 70% dei pazienti inizialmente potenti che mantengono una soddisfacente funzione erettile a due anni dall'intervento chirurgico.

Come immaginabile, l'esperienza chirurgica gioca un ruolo importante nel migliorare i risultati legati a questa procedura. L'attività di formazione eseguita secondo i principi del training modulare permette il training dei chirurghi mantenendo elevati standard qualitativi e di sicurezza della chirurgia.

Complessivamente, la prostatectomia radicale robotica conferma nella nostra esperienza di rappresentare l'attuale trattamento chirurgico *gold standard* del carcinoma prostatico, con buoni risultati oncologici e funzionali.

7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209–49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [2] Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8. <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A030361>.
- [3] Quinn M, Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: International comparisons. *BJU Int* 2002;90:162–73. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.2822.x>.
- [4] Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The Role of Increasing Detection in the Rising Incidence of Prostate Cancer. *JAMA* 1995;273:548–52.
- [5] <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
- [6] <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>
- [7] Fondazione AIOM. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2023.
- [8] AIRTUM Working Group. TUMORI DELLA PROSTATA
- [9] Fondazione AIOM. Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA. 2021.
- [10] Fondazione AIOM. I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2014.
- [11] Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. *Cancer* 2002;95:1346–53. <https://doi.org/10.1002/cncr.10819>.
- [12] Bratt O. Hereditary Prostate Cancer: Clinical Aspects. *Journal of Urology* 2002;168:906–13. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)64541-7](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)64541-7).
- [13] Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:966.
- [14] Kim HS, Moreira DM, Jayachandran J, Gerber L, Bañez LL, Vollmer RT, et al. Prostate biopsies from black men express higher levels of aggressive disease biomarkers than prostate biopsies from white men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2011;14:262–5. <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.18>.
- [15] Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2003;349:366–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra021562>.

- [16] Zhu Y, Li Q, Xu X. Dietary inflammatory index and the risk of prostate cancer: a dose-response meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2020;74:1001–8. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0500-3>.
- [17] Matsushita M, Fujita K, Nonomura N. Influence of diet and nutrition on prostate cancer. *Int J Mol Sci* 2020;21. <https://doi.org/10.3390/ijms21041447>.
- [18] Chen J, Zhang B, Chen D, Zhuang W. The association of statin use with risk of kidney, bladder and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. vol. 11. 2018.
- [19] Rowles JL, Ranard KM, Smith JW, An R, Erdman JW. Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:361–77. <https://doi.org/10.1038/pcan.2017.25>.
- [20] Miller AB. New Data on Prostate-Cancer Mortality after PSA Screening. vol. 366. 2012.
- [21] Moses KA, Sprenkle PC, Bahler C, Box G, Carlsson S V, Catalona WJ, et al. NCCN Guidelines Version 2.2023 Prostate Cancer Early Detection. 2023.
- [22] Schaeffer EM, Carter HB, Kettermann A, Loeb S, Ferrucci L, Landis P, et al. Prostate Specific Antigen Testing Among the Elderly-When To Stop? *Journal of Urology* 2009;181:1606–14. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.11.117>.
- [23] Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer - US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 2018;319:1901–13. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3710>.
- [24] European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer 2023.
- [25] Pinsky PF, Prorok PC, Yu K, Kramer BS, Black A, Gohagan JK, et al. Extended mortality results for prostate cancer screening in the PLCO trial with median follow-up of 15 years. *Cancer* 2017;123:592–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.30474>.
- [26] Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer(Figure presented.). *Eur Urol* 2019;76:43–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.009>.
- [27] Martin RM, Donovan JL, Turner EL, Metcalfe C, Young GJ, Walsh EI, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:883–95.

- <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0154>.
- [28] Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Ramos C, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol* 1999;161:835–9.
- [29] Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ. Characteristics of Prostate Cancer Detected by Digital Rectal Examination Only. *Urology* 2007;70:1117–20. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.07.019>.
- [30] Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3–16.
- [31] Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Parnes HL, et al. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng per Milliliter. vol. 22. 2004.
- [32] Roobol MJ, Verbeek JFM, van der Kwast T, Kümmerlin IP, Kweldam CF, van Leenders GJLH. Improving the Rotterdam European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer Risk Calculator for Initial Prostate Biopsy by Incorporating the 2014 International Society of Urological Pathology Gleason Grading and Cribriform growth. *Eur Urol* 2017;72:45–51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.033>.
- [33] Omri N, Kamil M, Alexander K, Alexander K, Edmond S, Ariel Z, et al. Association between PSA density and pathologically significant prostate cancer: The impact of prostate volume. *Prostate* 2020;80:1444–9. <https://doi.org/10.1002/pros.24078>.
- [34] Stephan C, Lein M, Jung K, Schnorr D, Loening SA. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer* 1997;79:104–9.
- [35] Huang Y, Li ZZ, Huang YL, Song HJ, Wang YJ. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL. *Medicine (United States)* 2018;97. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010249>.
- [36] Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, De La Rosette J, De Reijke T, Eggener S, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: Report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012;110:942–8. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11072.x>.
- [37] Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of Prostatic Carcinoma: The Yield of Serum Prostate Specific Antigen, Digital Rectal Examination and

- Transrectal Ultrasonography. *Journal of Urology* 1994;152:1520–5. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)32460-6](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)32460-6).
- [38] American College of Radiology, European Society of Urogenital Radiology, AdMeTech. Prostate Imaging-Reporting and Data System Version 2.1. 2019.
- [39] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *The Lancet* 2017;389:815–22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32401-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32401-1).
- [40] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *New England Journal of Medicine* 2018. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801993>.
- [41] Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RCN, Bangma CH, et al. A Risk-Based Strategy Improves Prostate-Specific Antigen-Driven Detection of Prostate Cancer. *Eur Urol* 2010;57:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.08.025>.
- [42] Schoots IG, Padhani AR. Risk-adapted biopsy decision based on prostate magnetic resonance imaging and prostate-specific antigen density for enhanced biopsy avoidance in first prostate cancer diagnostic evaluation. *BJU Int* 2021;127:175–8. <https://doi.org/10.1111/bju.15277>.
- [43] Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic Value of Systematic Biopsy Methods in the Investigation of Prostate Cancer: A Systematic Review. *Journal of Urology* 2006;175:1605–12. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)00957-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)00957-2).
- [44] Hagens MJ, Fernandez Salamanca M, Padhani AR, van Leeuwen PJ, van der Poel HG, Schoots IG. Diagnostic Performance of a Magnetic Resonance Imaging-directed Targeted plus Regional Biopsy Approach in Prostate Cancer Diagnosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Open Sci* 2022;40:95–103. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.04.001>.
- [45] Song G, Ruan M, Wang H, Fan Y, He Q, Lin Z, et al. How Many Targeted Biopsy Cores are Needed for Clinically Significant Prostate Cancer Detection during Transperineal Magnetic Resonance Imaging Ultrasound Fusion Biopsy? *Journal of Urology* 2020;204:1202–8. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001302>.
- [46] Stabile A, Giganti F, Kasivisvanathan V, Giannarini G, Moore CM, Padhani AR, et al. Factors Influencing Variability in the Performance of Multiparametric Magnetic

- Resonance Imaging in Detecting Clinically Significant Prostate Cancer: A Systematic Literature Review. *Eur Urol Oncol* 2020;3:145–67. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.02.005>.
- [47] Xue J, Qin Z, Cai H, Zhang C, Li X, Xu W, et al. Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. 2017.
- [48] Berry B, Parry MG, Sujenthiran A, Nossiter J, Cowling TE, Aggarwal A, et al. Comparison of complications after transrectal and transperineal prostate biopsy: a national population-based study. *BJU Int* 2020;126:97–103. <https://doi.org/10.1111/bju.15039>.
- [49] Bennett HY, Roberts MJ, Doi SAR, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016;144:1784–91. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002885>.
- [50] Tu X, Liu Z, Chang T, Qiu S, Xu H, Bao Y, et al. Transperineal Magnetic Resonance Imaging–Targeted Biopsy May Perform Better Than Transrectal Route in the Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17:e860–70. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2019.05.006>.
- [51] Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, Catto J, Emberton M, Nam R, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013;64:876–92. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.05.049>.
- [52] Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, Kelder JC, Bosch JLHR, Barentsz JO, et al. Complications and Adverse Events of Three Magnetic Resonance Imaging-based Target Biopsy Techniques in the Diagnosis of Prostate Cancer Among Men with Prior Negative Biopsies: Results from the FUTURE Trial, a Multicentre Randomised Controlled Trial. *Eur Urol Oncol* 2019;2:617–24. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2019.08.007>.
- [53] Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, Kotar K, Bégin LR, Humphrey PA, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008;53:177–83. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2008.03087.x>.
- [54] Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*

- 2016;40:244–52. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>.
- [55] Brierley JD, et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.
- [56] Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. COMPARISON OF DIGITAL RECTAL EXAMINATION AND BIOPSY RESULTS WITH THE RADICAL PROSTATECTOMY SPECIMEN. vol. 8. 1999.
- [57] Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Duchane J, et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *Journal of Urology* 2005;173:1938–42. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7>.
- [58] Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, Partin AW. Contemporary Evaluation of the D’Amico Risk Classification of Prostate Cancer. *Urology* 2007;70:931–5. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.08.055>.
- [59] Thompson J, Lawrentschuk N, Frydenberg M, Thompson L, Stricker P. The role of magnetic resonance imaging in the diagnosis and management of prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:6–20. <https://doi.org/10.1111/bju.12381>.
- [60] Chong Y, Kim CK, Park SY, Park BK, Kwon GY, Park JJ. Value of diffusion-weighted imaging at 3 T for prediction of extracapsular extension in patients with prostate cancer: A preliminary study. *American Journal of Roentgenology* 2014;202:772–7. <https://doi.org/10.2214/AJR.13.11187>.
- [61] Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, et al. Staging Prostate Cancer with Dynamic Contrast-enhanced Endorectal MR Imaging prior to Radical Prostatectomy: Experienced versus Less Experienced Readers. *Radiology* 2005;237:541–9. <https://doi.org/10.1148/radiol.2372041724>.
- [62] Valentin B, Arsov C, Ullrich T, Demetrescu D, Morawitz J, Al-Monajjed R, et al. Comparison of 3 T mpMRI and pelvic CT examinations for detection of lymph node metastases in patients with prostate cancer. *Eur J Radiol* 2022;147:110110. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.110110>.
- [63] Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:387–95. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022>.
- [64] Memorial Sloan Kettering Cancer Center. M.S.K.C.C. Dynamic Prostate Cancer

- Nomogram https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op (accessed January 25, 2024).
- [65] Briganti et. al. Novel Briganti nomogram: Predicting the risk of lymph node involvement in prostate cancer patients 2019. <https://www.evidencio.com/models/show/917> (accessed January 25, 2024).
- [66] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* 2019;75:506–14. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.10.012>.
- [67] Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: A systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013;63:1040–8. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.09.039>.
- [68] von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of 11C-choline and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35:221–30. <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000040>.
- [69] Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet* 2020;395:1208–16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).
- [70] Eurostat. Life table by age and sex 2023. https://ec.europa.eu/eurostat/databrowser/view/demo_mlifetable/default/table (accessed January 27, 2024).
- [71] Klotz L. Overdiagnosis in urologic cancer. *World J Urol* 2022;40:1–8. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03523-2>.
- [72] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2319–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>.
- [73] Wilt TJ, Vo TN, Langsetmo L, Dahm P, Wheeler T, Aronson WJ, et al. Radical Prostatectomy or Observation for Clinically Localized Prostate Cancer: Extended

- Follow-up of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT). *Eur Urol* 2020;77:713–24. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.02.009>.
- [74] Lam TBL, MacLennan S, Willemse P-PM, Mason MD, Plass K, Shepherd R, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol* 2019;76:790–813. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.09.020>.
- [75] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016;375:1415–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606220>.
- [76] Viani GA, Viana BS, Martin JEC, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122:2004–11. <https://doi.org/10.1002/cncr.29983>.
- [77] Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, Van Hollebeke L. High dose-rate afterloading 192iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* 1998;41:525–33. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(98\)00097-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(98)00097-2).
- [78] Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF, Chauhan S, Palmer KJ, Orvieto MA, et al. Pentafecta: A New Concept for Reporting Outcomes of Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2011;59:702–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.032>.
- [79] Young HH. VIII. Conservative Perineal Prostatectomy: The Results of Two Years' Experience and Report of Seventy-Five Cases. *Ann Surg* 1905;41:549–57.
- [80] Millin T. RETROPUBIC PROSTATECTOMY A NEW EXTRAVESICAL TECHNIQUE. *The Lancet* 1945;246:693–6. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(45\)91030-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(45)91030-0).
- [81] Walsh PC, Donker PJ. Impotence Following Radical Prostatectomy: Insight Into Etiology and Prevention. *Journal of Urology* 1982;128:492–7. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)53012-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)53012-8).
- [82] Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408–10. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.00115.x>.
- [83] Coughlin GD, Yaxley JW, Chambers SK, Occhipinti S, Samaratunga H, Zajdlewicz

- L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: 24-month outcomes from a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2018;19:1051–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30357-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30357-7).
- [84] Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int* 2016;96:373–8. <https://doi.org/10.1159/000435861>.
- [85] Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009625.pub2>.
- [86] Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, et al. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine* 2018;379:2319–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1807801>.
- [87] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012;61:480–7. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.10.044>.
- [88] Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009;35:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.08.002>.
- [89] Deleuze C, Barret E. La crioterapia prostatica. *EMC - Tecniche Chirurgiche - Chirurgia Generale* 2023;23:1–10. [https://doi.org/10.1016/S1636-5577\(23\)48170-9](https://doi.org/10.1016/S1636-5577(23)48170-9).
- [90] Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* 2015;19:1–490. <https://doi.org/10.3310/hta19490>.
- [91] Intuitive Surgical J.P. Morgan Healthcare Conference 2023. <https://isrg.intuitive.com/static-files/6683d2bb-75e2-4fa0-b0cd-463ead7c30a4> (accessed February 10, 2024).
- [92] Schuessler WW, Schulam PG, Clayman R V., Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short-term experience. *Urology* 1997;50:854–7.

- [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(97\)00543-8](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(97)00543-8).
- [93] Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, et al. Restoration of Posterior Aspect of Rhabdosphincter Shortens Continence Time After Radical Retropubic Prostatectomy. *Journal of Urology* 2006;175:2201–6. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(06\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(06)00262-X).
- [94] Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2009;250:187–96. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
- [95] Novara G, Ficarra V, Rosen RC, Artibani W, Costello A, Eastham JA, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Perioperative Outcomes and Complications After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:431–52. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.044>.
- [96] Novara G, Ficarra V, Mocellin S, Ahlering TE, Carroll PR, Graefen M, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Oncologic Outcome After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:382–404. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.047>.
- [97] Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Urinary Continence Recovery After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405–17. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.045>.
- [98] Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Studies Reporting Potency Rates After Robot-assisted Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.05.046>.
- [99] Patel VR, Coelho RF, Rocco B, Orvieto M, Sivaraman A, Palmer KJ, et al. Positive Surgical Margins After Robotic Assisted Radical Prostatectomy: A Multi-Institutional Study. *Journal of Urology* 2011;186:511–7. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2011.03.112>.
- [100] Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauhan S, Ficarra V, et al. Retropubic, Laparoscopic, and Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Critical Review of Outcomes Reported by High-Volume Centers. *J Endourol* 2010;24:2003–15. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0295>.
- [101] Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, Seshadri-Kreaden U, Hebert AE, Wiklund P. Positive Surgical Margin and Perioperative Complication Rates of Primary Surgical

- Treatments for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Retropubic, Laparoscopic, and Robotic Prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:1–15. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.02.029>.
- [102] Volpe A, Ahmed K, Dasgupta P, Ficarra V, Novara G, van der Poel H, et al. Pilot Validation Study of the European Association of Urology Robotic Training Curriculum. *Eur Urol* 2015;68:292–9. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.025>.
- [103] Lei Y, Alemozaffar M, Williams SB, Hevelone N, Lipsitz SR, Plaster BA, et al. Athermal Division and Selective Suture Ligation of the Dorsal Vein Complex During Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Description of Technique and Outcomes. *Eur Urol* 2011;59:235–43. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.043>.
- [104] Gratzke C, Dovey Z, Novara G, Geurts N, De Groote R, Schatteman P, et al. Early Catheter Removal after Robot-assisted Radical Prostatectomy: Surgical Technique and Outcomes for the Aalst Technique (ECaRemA Study). *Eur Urol* 2016;69:917–23. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.09.052>.
- [105] Meijer D, Donswijk ML, Bodar YJL, van Leeuwen PJ, Poel HG van der, Vogel W V., et al. Biochemical Persistence of Prostate-Specific Antigen After Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy: Tumor Localizations Using PSMA PET/CT Imaging. *Journal of Nuclear Medicine* 2021;62:961–7. <https://doi.org/10.2967/jnumed.120.252528>.
- [106] Shikanov SA, Zorn KC, Zagaja GP, Shalhav AL. Trifecta Outcomes After Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy. *Urology* 2009;74:619–23. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.02.082>.
- [107] Xylinas E, Durand X, Ploussard G, Campeggi A, Allory Y, Vordos D, et al. Evaluation of combined oncologic and functional outcomes after robotic-assisted laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy: Trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2013;31:99–103. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2010.10.012>.
- [108] García-Barreras S, Sanchez-Salas R, Mejia-Monasterio C, Muttin F, Secin F, Dell’Oglio P, et al. Biochemical recurrence-free conditional probability after radical prostatectomy: A dynamic prognosis. *International Journal of Urology* 2019;26:725–30. <https://doi.org/10.1111/iju.13982>.
- [109] Rangganata E, Rahardjo HE. The Effect of Preoperative Pelvic Floor Muscle Training on Incontinence Problems after Radical Prostatectomy: A Meta-Analysis. *Urol J* 2021;18:380–8. <https://doi.org/10.22037/uj.v18i.6481>.

- [110] Reeves F, Preece P, Kapoor J, Everaerts W, Murphy DG, Corcoran NM, et al. Preservation of the Neurovascular Bundles Is Associated with Improved Time to Continence After Radical Prostatectomy But Not Long-term Continence Rates: Results of a Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2015;68:692–704. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.10.020>.
- [111] Rossanese M, Crestani A, Palumbo V, Giannarini G, Inferrera A, Novara G, et al. Time of catheterization as an independent predictor of early urinary continence recovery after radical prostatectomy. *Minerva Urologica e Nefrologica* 2018;70. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.18.03068-0>.

8. APPENDICE

Questionario IIEF 5

L'International Index of Erectile Function - 5 (IIEF-5) è stato creato allo scopo di fornire un questionario sensibile e specifico per valutare la funzione erettiva. Nel rispondere si deve tener conto della attività sessuale relativa agli ultimi sei mesi

A) Negli ultimi sei mesi come è stata la sua capacità di raggiungere e mantenere l'erezione?

- 0- praticamente inesistente
- 1- molto bassa
- 2- bassa
- 3- moderata
- 4- alta
- 5- molto alta

B) Negli ultimi sei mesi dopo la stimolazione sessuale quanto spesso hai raggiunto un'erezione sufficiente alla penetrazione?

- 0- non ho avuto alcuna attività sessuale
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

C) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto spesso è riuscito a mantenere l'erezione dopo la penetrazione?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

D) Negli ultimi sei mesi durante il rapporto sessuale quanto è stato difficile mantenere l'erezione fino alla fine del rapporto?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- estremamente difficile
- 2- molto difficile
- 3- difficile
- 4- abbastanza difficile
- 5- facile

E) Negli ultimi sei mesi quando ha avuto un rapporto sessuale quanto spesso ha provato piacere?

- 0- non ho tentato di avere rapporti sessuali
- 1- quasi mai o mai
- 2- poche volte (molto meno della metà delle volte)
- 3- qualche volta (circa la metà delle volte)
- 4- la maggior parte delle volte (più della metà delle volte)
- 5- quasi sempre o sempre

Sommando i punteggi ottenuti (indicati a fianco della risposta scelta), si ottiene il risultato finale.

Da 22 a 25 l'attività sessuale è da considerarsi normale.

Da 17 a 21 siamo in presenza di disfunzione erettiva lieve.

Da 12 a 16 si manifesta una disfunzione erettile lieve-moderata.

Da 8 a 11 si tratta di una disfunzione erettile moderata.

Da 5 a 7 siamo in presenza di una grave disfunzione erettile.

9. RINGRAZIAMENTI

In questi sei anni sono cambiate tantissime cose. La consapevolezza più grande è quella di aver avuto accanto delle persone speciali, senza le quali non sarei diventato la persona che sono oggi.

In primis desidero ringraziare il Professor Alessandro Volpe, per il suo prezioso contributo e sostegno durante la realizzazione di questa Tesi. La sua straordinaria competenza ed esperienza sono state fondamentali per il successo di questo lavoro.

Ringrazio la mia correlatrice, la Dott.ssa Carlotta Palumbo, per la disponibilità dimostratami durante la realizzazione di questo progetto. Un ringraziamento speciale va anche al Dott. Nicolazzini e al Dott. Pesce che, con estrema pazienza, hanno saputo guidarmi durante tutto il percorso. Il vostro aiuto è stato di inestimabile supporto e per questo ve ne sono profondamente grato.

Un ringraziamento a tutti i medici e specializzandi del reparto di Urologia dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara, per avermi accolto con affetto ed umanità sin dal primo giorno di internato. Grazie per aver reso questa fase della mia formazione così significativa e arricchente.

Ai miei genitori, a mio fratello Andrea e a tutta la mia famiglia, per avermi insegnato il significato di sacrificio e per essermi stati vicini in tutti questi anni. Non vi ringrazierò mai abbastanza per il supporto e l'amore che siete riusciti a darmi.

Alla persona più importante della mia vita, mia nonna Mariuccia, sorella, amica, compagna di viaggio. A te che con un sorriso e una camomilla sei sempre riuscita a farmi dimenticare tutte le difficoltà e tutti i momenti no. A te che ti sei resa disponibile a qualsiasi ora del giorno per aiutarmi ed alleggerire le giornate intense. Il mio ringraziamento più grande va a te.

A mio nonno Adriano, che ha saputo infondermi la passione per la Medicina e che oggi sarebbe fiero di vedermi coronare questo sogno. La tua dolcezza e premurosità sono state un grande esempio di vita. Questo traguardo è anche tuo, grazie di cuore.

A Simone, Filippo, Emanuele, Andrea e Samuele, amici speciali con cui ho avuto la fortuna di condividere i momenti più belli e che hanno rappresentato un porto sicuro nei periodi più bui. Grazie a voi non mi sono mai sentito solo in questo lungo percorso e, in generale, nella vita.

Grazie ai miei vecchi compagni del liceo e ai colleghi dell'università, con cui il detto "*mal comune, mezzo gaudio*" ha raggiunto livelli altissimi. Supportandoci a vicenda, ce l'abbiamo fatta.

Un ringraziamento a tutti gli amici e amiche di Croce Bianca Magenta, per la spensieratezza e le risate fuori e durante i turni, e a tutti coloro che mi hanno tenuto compagnia nelle infinite studiate in biblioteca. Nonostante le intossicazioni da caffeina e le gastriti, si può dire che gli sforzi siano stati giustamente ripagati.

Infine, desidero esprimere la mia gratitudine a tutti coloro che, in diversi modi, hanno sostenuto e incoraggiato il mio percorso di studio. Senza il vostro sostegno, il conseguimento di questo risultato sarebbe stato impensabile.