

DIPARTIMENTO DI UROLOGIA
SAN RAFFAELE MILANO



**ATTIVITÀ SCIENTIFICA
E RISULTATI CLINICI**

Amici di ÛRI
ONLUS

ÛRI

Istituto di Ricerca Urologica

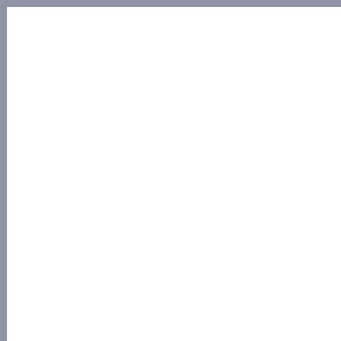
Urological
Research
Institute



**QUESTO VOLUME È DEDICATO
AI NOSTRI PAZIENTI E ALLE LORO FAMIGLIE**



ATTIVITÀ SCIENTIFICA E RISULTATI CLINICI



INDICE

- 1 ATTIVITÀ CLINICA**
- 2 FOCUS TECNOLOGIE**
- 3 ATTIVITÀ SCIENTIFICA**
- 4 ATTIVITÀ DIDATTICA**
- 5 TUMORE DELLA PROSTATA**
- 6 TUMORE DEL RENE**
- 7 TUMORE DELLA VESCICA**
- 8 TUMORE DEL PENE E DEL TESTICOLO**
- 9 IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA**
- 10 UROLOGIA PEDIATRICA**
- 11 CALCOLOSI VIE URINARIE**
- 12 MEDICINA SESSUALE E RIPRODUTTIVA**
- 13 UROLOGIA FUNZIONALE**
- 14 URO-NEFROLOGIA**
- 15 NUTRIZIONE IN UROLOGIA**

IL FUTURO DELLA SANITÀ ITALIANA

DR. PAOLO ROTELLI,
PRESIDENTE GRUPPO
OSPEDALIERO SAN DONATO



Senza la salute tutto è niente. In Italia siamo davvero fortunati: usufruiamo di un sistema sanitario universalistico che copre i cittadini, i residenti ma che interviene anche nelle emergenze sanitarie, riconoscendo il diritto alle cure anche dei cittadini stranieri. Il nostro sistema è stato classificato il secondo migliore al mondo dall'OMS per qualità ed accessibilità e il terzo al mondo da Bloomberg per efficienza e in Italia, per aspettativa di vita, siamo secondi solo al Giappone.

Purtroppo però, nel nostro paese spesso si preferisce alimentare la polemica invece di guardare ai fatti concreti, enfatizzare il casuale episodio di malasanità vero o presunto, invece di parlare delle decine di migliaia di successi clinici quotidiani. Il risultato di tutto ciò, è che spesso non ci si rende conto dell'eccezionale qualità del nostro sistema sanitario, della reale situazione del resto del mondo e quindi della straordinaria opportunità che la sanità italiana potrebbe cogliere in ambito internazionale.

Basta infatti oltrepassare di pochi chilometri le nostre frontiere ad Est per imbatterci nei paesi dell'ex Unione Sovietica. In questi paesi, sanità e qualità sono quasi un ossimoro e, anche se esiste qualche struttura di livello accettabile, la stragrande maggioranza della popolazione non ha minimamente accesso a cure soddisfacenti. Appena se lo possono permettere i pazienti di quei paesi si mettono quindi in viaggio in cerca di cure di alta qualità a prezzi ragionevoli.

Proprio la Russia da sola esporta pazienti per 3 miliardi di euro ogni anno. I pazienti russi vanno per la grandissima maggioranza in Germania, Israele e Turchia.

La sanità italiana avrebbe tutte le carte in regola per vincere la competizione internazionale perchè oltre a una qualità delle prestazioni mediche uguale o migliore rispetto ai paesi sopra citati e costi in linea, abbiamo un'attenzione all'ospitalità e una capacità di prenderci cura della persona, mediamente molto superiore.



Per esempio, presso il Gruppo Ospedaliero San Donato, non ci accontentiamo di fornire ai pazienti internazionali un semplice traduttore per agevolare l'interazione fra i professionisti della salute e i pazienti russosofoni, ma abbiamo inserito due figure professionali, una case manager e un medico, tutte e due di nazionalità russa e bilingue, dedicate all'accoglienza e alla gestione dei pazienti per tutto il periodo di ricovero. Questo ci permette di accompagnare il paziente prima, durante e anche dopo il suo viaggio in Italia, con la presenza costante di una persona madrelingua che possa interagire con lui, starlo ad ascoltare e rassicurarlo il più possibile in un momento delicato, quale il ricovero ospedaliero in un paese straniero.

Per incominciare a far conoscere la sanità italiana a livello internazionale, è essenziale la creazione di un brand riconoscibilmente serio e il modo migliore per accrescere il riconoscimento di un brand sanitario, oltre a prendersi cura dei casi più difficili è fare formazione di alto livello specialistico.

In questa ottica, il Gruppo San Donato ha aperto un training center a Dubai per medici già diplomati e specializzati. Dubai in questo momento è il cuore del mondo, il punto di incontro tra Asia, Europa e il mondo arabo. Il luogo dove le culture si incontrano, si mischiano e si scambiano informazioni e contenuti, il luogo dove vengono organizzati i più importanti eventi fieristici al mondo.

Crediamo quindi che sia la formazione il miglior trampolino lancio per creare un brand sanitario fortemente riconosciuto a livello internazionale e che possa essere attrattivo per i pazienti che viaggiano in cerca di cure.

Nel prossimo decennio per le strutture sanitarie italiane sarà una priorità quella di sviluppare la propria capacità di attrarre il turismo sanitario internazionale per mantenersi al passo con la crescita tecnologica. Questo perché mentre i fondi statali per produrre prestazioni sanitarie aumentano di poco o nulla, crescono però in modo esponenziale i costi per erogare prestazioni di qualità. Il motivo è molto semplice: ogni anno i grandi gruppi industriali e le multinazionali mettono sul mercato

innovazione tecnologica che permette di migliorare l'accuratezza della cura, ma che è sempre più costosa. Per esempio trenta anni fa in urologia si operava con l'ago, il filo e il bisturi, i costi erano quindi rappresentati solo dalla mano d'opera e dai materiali monouso. Poi è nata la chirurgia mini invasiva eseguita attraverso macchinari supplementari e costosi kit monouso che hanno richiesto nuovi investimenti.

Infine oggi la chirurgia robotica rappresenta per la chirurgia urologica lo standard massimo, che permette di eseguire alcune manovre che la sola mano del chirurgo non riuscirebbe a fare. Oggi l'utilizzo della robotica richiede un investimento iniziale molto importante per un ospedale e il costo per ogni singolo intervento è estremamente elevato se comparato con la chirurgia standard di 30 anni fa.

In sintesi, più il tempo passa, più i margini in sanità si riducono. Per gli ospedali è quindi essenziale far crescere i volumi di attività per poter mantenere la capacità di investimento e di conseguenza la capacità di fornire ai propri medici il meglio della tecnologia disponibile sul mercato.

In un contesto dove lo Stato è sovra indebitato e non può aumentare la spesa sanitaria pubblica e dove i cittadini non possiedono una cultura assicurativa forte, è essenziale quindi crescere a livello internazionale e conquistare una fetta di mercato che pesa svariate decine di miliardi di euro all'anno.

Questa è la sfida che la sanità italiana deve porsi e che il Gruppo ospedaliero San Donato si sta ponendo dal 2014 tramite informatizzazione, comunicazione ed internazionalizzazione.

Dr. Paolo Rotelli
Presidente Gruppo Ospedaliero San Donato

AMICI DI URI



Amici di URI Onlus è un'associazione volontaristica strettamente legata a URI-Urological Research Institute, nata fin dalla fondazione dell'Istituto di ricerca traslazionale in urologia, tramite la cui attività di fundraising annuale è stato ed è possibile assicurare la continuità delle attività culturali, educative, di formazione specialistica, di diffusione dei contenuti di scienza in ambito urologico al pubblico laico e di ricerca preclinica e clinica di URI.

Lo scopo di Amici di URI Onlus è quello di sostenere la ricerca scientifica di URI tramite donazioni raccolte e indirizzate esclusivamente a favore di progetti che possano migliorare la salute di tutti. Il fine è sensibilizzare le persone ai problemi urologici e andrologici, farle partecipare alle nostre iniziative di formazione e informazione al pubblico laico, coinvolgerle come attori principali e fondamentali nelle casistiche dei numerosi studi, sostenere la ricerca per poter proseguire nello studio delle malattie oncologiche e funzionali in ambito urologico, oggi diventate di enorme rilevanza epidemiologica e clinica, cercando di migliorare di anno in anno le possibilità di cura dei malati tutti.

In particolare, l'associazione Amici di URI Onlus è attualmente coinvolta nel finanziamento di diversi progetti di ricerca in corso presso l'Urological Research Institute di Milano quali:

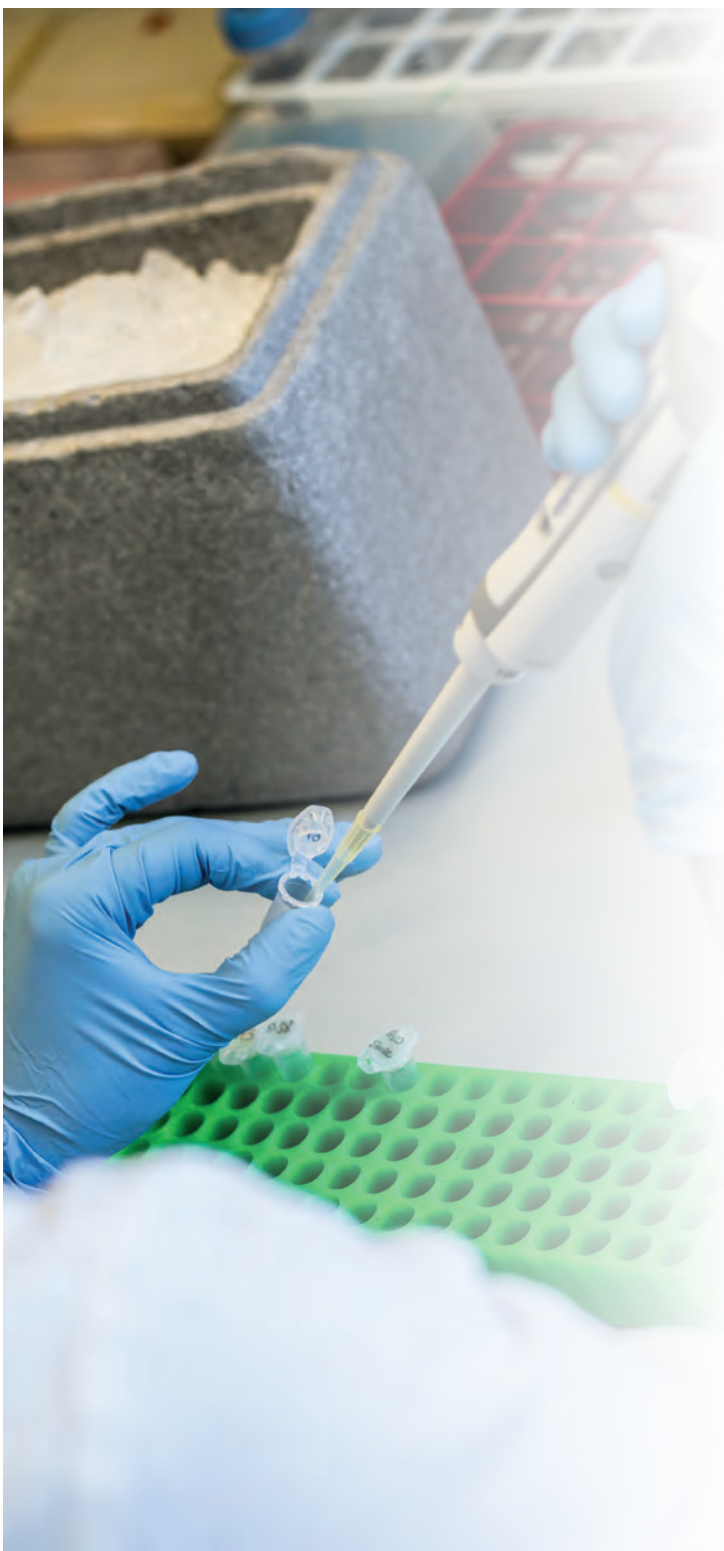
- Ambienti extracellulari associati all'infertilità maschile
- Identificazione di biomarcatori non convenzionali per il monitoraggio dello sviluppo e progressione del carcinoma vescicale
- Identificazione di nuovi inibitori di TRPM2-AS, un RNA non codificante essenziale per la sopravvivenza delle cellule tumorali di prostata e vescica
- Progetto "Biobanca": Raccolta sistematica di materiale biologico da paziente per lo studio molecolare delle malattie urologiche
- Carcinoma renale organo-confinato: varianti geniche capaci di predirne l'aggressività
- MicroRNA come biomarcatori molecolari predittivi dell'insorgenza di carcinoma renale



URI

Urological
Research
Institute

Istituto di Ricerca Urologica



Che cosa è *URI-Urological Research Institute*: una straordinaria opportunità, un luogo della mente, del pensiero, della ricerca e del fare. Un posto dove i ricercatori clinici e di base si incontrano e discutono liberamente, condividono idee, aiutano i malati.

Che cosa è **Amici di URI ONLUS**: l'espressione della passione e della amicizia, mi piace poter pensare che sia il braccio armato di URI, che ne rappresenti le fondamenta solide su cui la ricerca si è potuta costruire e oggi è salda, concreta. Amici di URI ONLUS è davvero tutto questo.

Amici di URI ONLUS nasce infatti circa dieci anni orsono dall'idea di un gruppo di amici affiatati che si chiesero come poter aiutare, da un lato, a fare ricerca in campo urologico e andrologico, e dall'altro, come potere sostenere il più robusto percorso formativo e di crescita di giovani talentuosi che sarebbero poi diventati ricercatori affermati, con l'eccezionale possibilità di lavorare in uno dei migliori centri per la ricerca traslazionale in Italia, l'URI del San Raffaele di Milano.

Ed è proprio dall'inventiva di queste amiche e di questi amici, dalla loro generosità, dalla loro capacità di aggregazione, dalla loro abnegazione alla causa del sapere e della formazione culturale che l'Associazione ha tratto, e continua a trarre, la propria linfa vitale, diventando sostegno fondamentale per URI, per i ricercatori, i medici tutti e la scienza stessa. Perché, e sono orgoglioso di poterlo affermare, è per molti versi proprio attraverso il sostegno intellettuale ed economico di Amici di URI ONLUS che URI ha potuto e può ricercare, continuando a promuovere il sapere urologico e andrologico, anche per il pubblico laico.

Dr. Massimo Menozzi

Presidente, Amici di URI ONLUS



L'Urologia del San Raffaele viene fondata nel 1985 dal Prof. Patrizio Rigatti, che ne rimane il Direttore fino al 2012. La crescita dell'Urologia segue pari passo quella dell'ospedale, che diventa negli anni il primo Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico d'Italia come produzione scientifica complessiva e che si rafforza con la fondazione della Università Vita e Salute San Raffaele.

L'acquisizione del San Raffaele da parte del Gruppo San Donato nel 2012 segna una svolta essenziale per la vita dell'ospedale. La famiglia Rotelli e il top management dell'azienda mettono in atto una serie di investimenti straordinari che, insieme a una gestione attenta e lungimirante, permettono al San Raffaele di imporsi come una delle primissime istituzioni medico-scientifiche internazionali.

Questo volume, che nasce da un'idea dell'Associazione Amici di URI (Urological Research Institute) ONLUS, descrive l'attività clinica, di ricerca ed educativa svolta dalle unità operative di Urologia del San Raffaele (Sede Centrale e San Raffaele Turro), ed è testimonianza della passione e dell'entusiasmo di tutto il personale medico, infermieristico e amministrativo e di tutti i ricercatori che giornalmente investono tutte le proprie energie per trovare nuove soluzioni di cura per i tantissimi pazienti urologici che si rivolgono al San Raffaele.

È un segno di ringraziamento per tutti coloro che ci hanno aiutato a crescere e a migliorare: le istituzioni, le aziende, i pazienti e le loro famiglie

Prof. Francesco Montorsi

Unità Operativa di Urologia
Ospedale San Raffaele
Università Vita-Salute San Raffaele

Dr. Franco Gaboardi

Unità Operativa di Urologia
Ospedale San Raffaele Turro



Message of Prof. Vincenzo Mirone
Segretario Generale, Società Italiana di Urologia



Prof. Vincenzo Mirone

La Società Italiana di Urologia raccoglie tutti gli urologi Italiani da più di 100 anni, con lo scopo di stimolare la crescita della ricerca scientifica in campo urologico e di sviluppare attività educazionali dirette sia agli specialisti che ai pazienti, con lo scopo finale di ottimizzare la qualità delle cure per i pazienti affetti dalle tante patologie del sistema genito-urinario.

Il San Raffaele di Milano rappresenta senz'altro uno dei gruppi più forti, da tutti i punti di vista, nel panorama urologico nazionale e internazionale e ha sempre svolto una sostanziale azione di grande supporto nei confronti della Società Italiana di Urologia.

È per me un grande piacere potere oggi esprimere i miei più sentiti rallegramenti per i tanti traguardi raggiunti dall'Urologia del San Raffaele che sono ben rappresentati in questo libro. La collaborazione tra San Raffaele e Società Italiana di Urologia è destinata a crescere e questo non potrà che comportare un significativo miglioramento della salute dei tanti pazienti (uomini, donne, bambini) che hanno bisogno dello specialista urologo.

Message by Prof. Christopher R. Chapple
Secretary General, European Association of Urology



Prof. Christopher R. Chapple

The European Association of Urology gathers together thousands of urologists from the five continents and is aimed at fostering urological research and medical education to ultimately improve patient care.

It is a pleasure working with Professor Francesco Montorsi as a colleague on the EAU Executive committee managing the activities of the EAU. The Department of Urology at Vita-Salute San Raffaele University in Milan under the leadership of Professor Montorsi certainly represents a very active group in the life of the European Association of Urology and I am indeed happy to express my sentiments of friendship and respect towards my friends and colleagues at San Raffaele.

Message by Prof. Manoj Monga
Secretary General, American Urological Association



Prof. Manoj Monga

The American Urological Association has a very special relationship with all members of the Società Italiana di Urologia. It is a bond woven from the threads of friendship, collaboration and a shared vision. Our societies share the missions to provide educational opportunities, stimulate research and foster environments to provide quality urological care.

It is with pleasure that I congratulate the Department of Urology at San Raffaele Hospital and University on its 32nd anniversary. The Department of Urology at the Vita-Salute San Raffaele University is one of the top international institutions; contributing significantly to the advancement of the science of urology through innovative research and providing a unique training center that is developing the future thought leaders. The scientific and educational contributions to the American Urological Association Annual Meeting have enriched our sessions and provoked novel concepts.

The seeds of friendship and respect that have been sowed by my colleagues at San Raffaele will provide for many more years of fruitful collaboration.

Message by Patrick C. Walsh

University Distinguished Service Professor Emeritus
James Buchanan Brady Urological Institute
Johns Hopkins Medical Institution - Baltimore, Maryland

One of the great pleasures of working in the field of Urology has been the opportunity to make friends with the leaders, especially the young pioneers, who will shape our future. I place Francesco Montorsi at the top of my list. A number of years ago, Francesco appeared in my operating room at the Johns Hopkins Hospital expressing a desire to learn more about the nerve-sparing technique that I had developed for the preservation of sexual function in men who were undergoing surgery for the cure of prostate cancer. I performed the first operation in 1982 and by the time he came to see me I was working on perfecting the technique by videotaping my operations and then months later, when I knew how the patients were recovering, reviewing these videos frame by frame in an effort to uncover the minor differences in surgical technique that spelled the difference between success and failure. He was fascinated by the process and together we shared these observations and ideas for ways to improve outcomes. Francesco visited on a number of occasions, each time spending several days as a serious student, making his own drawings and observations.

When the robotic approach to the surgical procedure became popular, he transferred his technique to this approach and has become an internationally recognized master in the field. As the Editor of European Urology, Francesco again demonstrated his leadership as he transformed it into the highest-ranking journal in the field of Urology. All of these contributions made it clear to me that he was destined to become one of the great leaders in our field.

And he has proven this once again in a short five years through his leadership as the Chairman of the Department of Urology of the San Raffaele Hospital. I had the opportunity to witness this first hand three years ago when I spent several days as his visiting Professor. I was impressed by the in-depth emphasis of the department on both the clinical and research aspects of urological disorders and by the expertise of his faculty who were internationally recognized experts in all the major fields of urology. Congratulations Francesco for your leadership and contributions to our field and for making your Department highly respected as one of the finest in the world.



Patrick C. Walsh

Message by Mani Menon, MD
The Raj and Padma Vattikuti Chair in Oncology Director,
Vattikuti Urology Institute
Henry Ford Health System

It is a privilege to share my reflections about Prof. Francesco Montorsi, on the occasion of his completing 5 years as Chairman of Urology at University Vita e Salute San Raffaele. An illustrious Department has reached its apogee under Professor Montorsi. It is particularly fitting that Patrick Walsh is also part of this tribute, as it was Dr. Walsh who introduced me to Francesco about a dozen years ago.

We met at a meeting of the American Association of GenitoUrinary Surgeons, where Prof Montorsi was a guest. Walsh has always had a keen eye for talent and he said that Montorsi and I should get to know each other because we had complementary skills. Francesco was still young, he was Associate Professor, had just been appointed Editor of European Urology: I was a generation older, and at the peak of my surgical career with robotic surgery. Still, I was aware of his seminal work, and we had a nice lunch and chatted for about 30 min. Not entirely unintentionally, the two of us have found time to do this every year since then, an occasion that I look forward to with great pleasure.

The next step in our friendship was when Francesco brought Patrice Rigatti and Guazzoni to Detroit to scout out what we were doing in robotic surgery. Francesco was impressed, but cautiously so. These were three master open surgeons, and it was not easy for them to change directions: in fact, one of them never did. Gradually, the other two did, much to the good fortune of Italian men, and for the field of robotic surgery worldwide.

By this time, Prof Montorsi was in full flow as Editor of European Urology. I was having trouble getting my work published in the American Urological literature. Each paper would come back with criticisms longer than the paper, and the revision process was long, arduous and even dispiriting. As any rejected author, I felt that some of the criticisms were unfair, and rose from an instinctive discrediting of the concept of robotics. Francesco asked whether we would consider submitting the work to European Urology. I leaped at the chance, thinking that this would be an easy way to get our work published. Was I ever wrong! Francesco had five reviewers look at every paper, and these individuals put the papers under a microscope. They found more flaws in the paper than there were words. Many years later, I realized that this was exactly what was needed. The critiques that we got back were thoughtful and insightful. Addressing these made the papers stronger, and this, in turn, allowed me to be more analytical and innovative in my own thinking. This led to improvements such as the “veil” nerve sparing, suprapubic tube drainage of the bladder, using a barbed suture, techniques for regional hypothermia used for complex partial nephrectomy and renal transplantation, a randomized controlled trial of the Bocciardi approach, and, most recently, the development of Menon’s Precision Prostatectomy.

Some time later, Francesco Montorsi and European Urology recognized our work with the Platinum award for contributions to the Journal. He remarked that the robotic work that we had done in Detroit had the greatest impact on the readership of European Urology and helped establish the Journal’s impact factor. Sorry, Francesco. European Urology is what allowed the discipline of robotic surgery to be recognized by surgeons worldwide, in fields far beyond Urology.

Thank you for your friendship, Francesco. May the next five years be better than the last, and the five years after that even better.

Se ho visto più lontano, è perché stavo sulle spalle di giganti.... E tu sei un gigante!



Mani Menon

**FRANCESCO
MONTORSI**

UNITÀ OPERATIVA
DI UROLOGIA,
OSPEDALE SAN RAFFAELE,
UNIVERSITÀ VITA-SALUTE
SAN RAFFAELE, MILANO



Francesco Montorsi è Direttore dell'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano. E' inoltre Professore Ordinario di Urologia e Direttore della Scuola di Specializzazione in Urologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele. Il Prof. Montorsi si è laureato presso la facoltà di Medicina dell'Università di Milano, dove ha successivamente completato la Scuola di Specialità in Urologia. In aggiunta, ha completato la Scuola di Specialità in Andrologia presso la facoltà di Medicina dell'Università di Pisa.

Medico Chirurgo Specialista in Urologia e Andrologia, ha eseguito circa 10000 interventi di media ed alta chirurgia in tutti i campi della urologia ed andrologia. Le aree di interesse clinico e scientifico includono il trattamento del tumore della prostata, l'ipertrofia prostatica benigna, il tumore della vescica, il carcinoma renale e le disfunzioni sessuali. Il Prof. Montorsi è autore di oltre 1100 articoli scientifici pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche internazionali indicizzate. I più recenti articoli scientifici sono focalizzati sul trattamento delle patologie oncologiche in ambito urologico, sulle disfunzioni sessuali e sulla terapia dell'ipertrofia prostatica benigna.

Il Prof. Montorsi è Editor-in-Chief Emerito di *European Urology*, principale rivista scientifica urologica internazionale. E' inoltre Adjunct Secretary General – Science dell'European Association of Urology, la più prestigiosa società scientifica internazionale del settore. Nel 1998 il Prof. Montorsi ha ricevuto il premio "Matula Award", che viene assegnato ogni anno dall'European Association of Urology all'Urologo più giovane di 40 anni con la migliore produzione scientifica.

**FRANCO
GABOARDI**
UNITÀ OPERATIVA
DI UROLOGIA,
OSPEDALE
SAN RAFFAELE TURRO,
MILANO



Franco Gaboardi è Direttore dell'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele Turro di Milano. E' inoltre Professore a contratto dell'Università Vita-Salute San Raffaele. Il Dr. Gaboardi si è laureato presso la facoltà di Medicina dell'Università di Parma. Ha successivamente completato la Scuola di Specialità in Urologia presso l'Università di Genova. In aggiunta, ha completato la Scuola di Specialità in Andrologia presso la facoltà di Medicina dell'Università di Pisa.

Medico Chirurgo Specialista in Urologia e Andrologia, ha eseguito personalmente oltre 10000 interventi chirurgici in tutti i campi della urologia ed andrologia tra cui oltre 2500 interventi con tecnica laparoscopica. Le principali aree di interesse clinico e scientifico includono la chirurgia urologica mini invasiva (laparoscopia, chirurgia robotica, single-site e LESS), la microchirurgia urologica e la oncologia urologica. È autore di più di 100 articoli scientifici pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche internazionali indicizzate. Ha partecipato in qualità di Relatore, Moderatore o Operatore in Live Surgery ad oltre 400 convegni nazionali ed internazionali.

**PERSONALE
MEDICO
OSPEDALE
SAN RAFFAELE**



Prof. Alberto Briganti urologo OSR



Prof. Andrea Salonia urologo OSR



Roberto Bertini urologo OSR



Marco Bianchi urologo OSR



Lina Bua urologo OSR



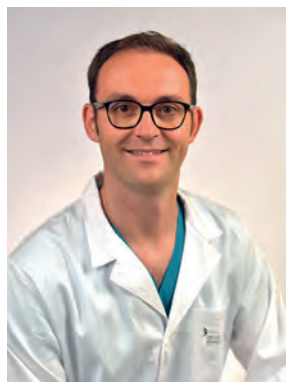
Umberto Capitanio urologo OSR



Renzo Colombo urologo OSR



Federico Dehò urologo OSR



Nicola Fossati urologo OSR



Andrea Gallina urologo OSR



Giorgio Gandaglia urologo OSR



Caterina Lania urologo OSR



Arianna Lesma urologo pediatrico OSR



Rayan Matloob urologo OSR



Vincenzo Scattoni urologo OSR



Francesco Trevisani nefrologo OSR



Manuela Tutolo urologo OSR



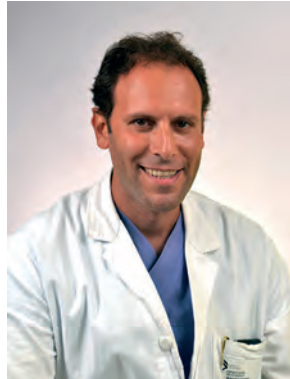
Luca Villa urologo OSR



Prof. Francesco De Cobelli radiologo OSR



Prof. Nadia di Muzio radioterapista OSR



Prof. Antonio Esposito radiologo OSR



Luigi Gianolli medico nucleare OSR



Cesare Cozzarini radioterapista OSR



Antonella Crescenti anestesista OSR



Maria Picchio medico nucleare OSR



Giulia Villa coordinatore infermieristico OSR



Vito Schirò coordinatore infermieristico OSR 1985-2017

**PERSONALE
MEDICO
SAN RAFFAELE
TURRO**



Piera Bellinzoni urologo SRT



Luigi Broglio urologo SRT



Antonella Centemero urologo SRT



Guido Giusti urologo SRT



Andrea Losa urologo SRT



Tommaso Maga urologo SRT



Giovanni Passaretti urologo SRT



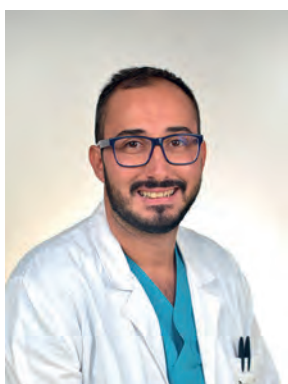
Giovannalberto Pini urologo SRT



Silvia Proietti urologo SRT



Lorenzo Rigatti urologo SRT



Salvatore Smelzo urologo SRT



Nazareno Suardi urologo SRT



Gianpietro Cardone radiologo SRT



Nicoletta Bordonaro coordinatore
infermieristico SRT



Operatori Sala e Strumentiste OSR



Infermieri OSR



Ricercatori - URI



Unità Operativa di Urologia - SRT



Personale amministrativo OSR



Personale amministrativo SRT

L'Unità Operativa di Urologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano rappresenta un centro di riferimento per la diagnosi e il trattamento di numerose patologie oncologiche e non oncologiche.

L'equipe urologica dell'Ospedale San Raffaele collabora costantemente con consulenti esterni "Expert Consultants" di fama nazionale ed internazionale, al fine di offrire e garantire i più elevati livelli di assistenza ai pazienti affetti da specifiche e, talvolta complesse, malattie urologiche.



Prof. Olivier Traxer

Il **Prof. Olivier Traxer** è Professore di Urologia presso l'Università di Parigi VI (Pierre et Marie Curie) e Direttore del Centro di Chirurgia Minimamente Invasiva dell'Ospedale Universitario Tenon di Parigi. In qualità di massimo esperto di endourologia, il Prof. Traxer ha dedicato il suo intero percorso di ricerca e di attività clinica al trattamento e alla prevenzione della calcolosi renale nonché alla diagnosi e alla terapia delle neoplasie uroteliali dell'alta via escrettrice e al trattamento endoscopico delle stenosi ureterali. Il Prof. Traxer è membro attivo di numerose società urologiche internazionali e vanta 270 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali, prevalentemente in campo endourologico. Sotto la sua guida, il dott. Luca Villa, ora assistente medico presso l'Unità Operativa di Urologia, ha svolto una fellowship clinica, specializzandosi nel campo dell'endourologia.



Prof. Dirk De Ridder

Il **Prof. Dirk De Ridder** è Professore di Urologia e Direttore del Dipartimento di Urologia presso l'Università Cattolica di Leuven (Belgio). Le aree di interesse del Prof. De Ridder includono l'urologia funzionale e ricostruttiva, con particolare attenzione al trattamento chirurgico delle disfunzioni benigne e delle anomalie congenite e non del tratto urogenitale. È inoltre uno dei massimi esperti europei nell'ambito della terapia medica e chirurgica della vescica neurologica, dell'incontinenza urinaria nell'uomo e nella donna, delle disfunzioni sessuali e dei prolapsi urogenitali. Il Prof. De Ridder è autore di oltre 200 articoli scientifici pubblicati sulle più prestigiose riviste scientifiche urologiche internazionali. Presso il Centro Urologico UZ Leuven da lui diretto si sono formate la Dott.ssa Manuela Tutolo e la Dott.ssa Giulia Castagna, che lavorano presso l'Unità Operativa di Urologia di questo ospedale.



Prof. Guido Barbagli

Il **Prof. Guido Barbagli** è Direttore del Centro Internazionale di Chirurgia Ricostruttiva dell'Uretra, da lui fondato nel 1999 ad Arezzo. L'attività clinica del Prof. Barbagli è rivolta alla diagnosi e alla terapia dei pazienti affetti da malattie dell'uretra, in particolare delle stenosi uretrali, anche mediante trapianto autologo di mucosa orale. Il Prof. Barbagli ha dedicato la sua intera attività di ricerca allo studio delle patologie uretrali con oltre 200 pubblicazioni sulle principali riviste scientifiche urologiche internazionali. Il Prof. Barbagli è inoltre autore di numerosi libri e capitoli sulla chirurgia ricostruttiva dell'uretra.



Il **Prof. Christian Gozzi** è tra i massimi esperti di chirurgia dell'uretra e di incontinenza urinaria maschile e femminile. È ideatore nonché titolare del brevetto di AdVance™ Male Sling System per il trattamento dell'incontinenza urinaria nell'uomo. Il Prof. Gozzi è autore e coautore di numerosi pubblicazioni e revisore per diverse riviste nazionali e internazionali.



Prof. Christian Gozzi

Il **Prof. Waifro Rigamonti** è Professore straordinario di Chirurgia Pediatrica dell'Università di Trieste e presidente della Società Italiana di Urologia Pediatrica. Il suo campo di interesse è l'urologia pediatrica con particolare attenzione al trattamento delle malformazioni dell'apparato urinario, dell'estrofia vescicale, dell'ipospadia, del reflusso vescico-ureterale, dell'idronefrosi e al trapianto di rene nel bambino. Il Prof. Rigamonti ha eseguito oltre 8,000 interventi chirurgici come primo operatore in tutto l'ambito della chirurgia e urologia pediatrica.



Prof. Waifro Rigamonti

Il **Prof. Alexandre Mottrie** è direttore del Dipartimento di Urologia dell'Ospedale Onze Lieve Vrouw presso Aalst (Belgio). Il Prof. Mottrie è stato pioniere della chirurgia minimamente invasiva e in particolare della chirurgia robotica, di cui rappresenta uno dei massimi esperti a livello mondiale, con più di 4,000 procedure eseguite in qualità di primo operatore. Nel 2010, il Prof. Mottrie ha fondato l'Orsi Academy, centro di formazione internazionale per la chirurgia robotica. Il Prof. Mottrie è inoltre fondatore e presidente della Society of Robotic Surgeons (SRS) e dell'EAU Robotic Urology Section (ERUS) e direttore scientifico dei congressi ERUS. Grazie alla stretta collaborazione tra la nostra Unità Operativa e il Prof. Mottrie, ogni anno un medico afferente all'Unità di Urologia dell'Ospedale San Raffaele ha la possibilità di completare il proprio percorso formativo nell'ambito della chirurgia robotica trascorrendo 12 mesi presso il Dipartimento di Urologia dell'Ospedale Onze Lieve Vrouw sotto la sua supervisione.



Prof. Alexandre Mottrie

CHE COS'È
L'UROLOGIA

L'Urologia è la specialità della Medicina volta alla diagnosi e al trattamento delle patologie che interessano l'apparato urinario, sia maschile che femminile, e l'apparato riproduttore maschile.

Apparato urinario

La funzione principale dell'apparato urinario è quella di contribuire al naturale equilibrio interno dell'organismo eliminando tutte le sostanze di rifiuto metaboliche non utili all'organismo stesso, principalmente i composti azotati, mediante la produzione ed eliminazione di urina. Nell'essere umano, tali funzioni sono svolte di concerto dai reni, dagli ureteri, dalla vescica e dall'uretra.

Il rene rappresenta l'organo principale dell'apparato urinario. Noto per la sua caratteristica forma a fagiolo, è il più importante degli organi che partecipano alla funzione escrettrice, come evidenziato dalla sua posizione all'interno dell'organismo e dalla struttura che permette di accogliere e di svolgere la sua attività di filtro su grandi quantità di sangue ogni minuto. Altre funzioni, di non secondaria importanza, oltre a quelle deputate alla produzione dell'urina, sono quelle relative all'equilibrio dell'acidità del sangue e al controllo della pressione sanguigna, funzioni svolte attraverso la produzione e secrezione di diversi ormoni.

Gli ureteri, uno per ciascun lato, sono degli organi tubulari che convogliano l'urina appena prodotta verso un sistema di accumulo ad alta capacità: la vescica.

La vescica, organo che trova la propria sede all'interno della pelvi, protetta dalle strutture del bacino, presenta una struttura muscolare in grado di provvedere all'accumulo anche di grandi quantità di urina, lasciando che quest'ultima sia espulsa dall'organismo in condizioni giudicate socialmente accettabili.

L'uretra, infine, concede alla vescica urinaria la possibilità di espellere l'urina all'esterno dell'organismo.

EPIDEMIOLOGIA UROLOGICA

Strutturalmente semplice da immaginare, in realtà l'uretra presenta diverse peculiarità che derivano dalla chiara differenza anatomicamente osservabile fra il sesso maschile e quello femminile. Se in quest'ultimo, infatti, non supera una lunghezza media di 3-4 cm, nel sesso maschile è considerevolmente più lunga, oltre ad essere deputata anche al passaggio del liquido seminale, rappresentando quindi un organo che si può considerare a tutti gli effetti appartenente tanto all'apparato urinario quanto a quello riproduttore.

Apparato genitale maschile

L'apparato riproduttore maschile rappresenta un esteso campo d'interesse per l'attività urologica, sia nelle patologie tumorali che in quelle benigne. Gonadi, vie genitali, prostata e pene sono tutte strutture che vengono ascritte all'apparato riproduttore.

I testicoli, contenuti all'interno dello scroto, sono al centro del sistema riproduttore maschile. Qui avvengono i processi di produzione degli spermatozoi, i quali, durante l'attività sessuale, vengono immessi all'interno delle apposite vie di comunicazione, i vasi deferenti, per poi passare all'uretra e quindi all'esterno dell'organismo durante la fase orgasmica.

Le vie spermatiche sono costituite da un insieme di canali che partono dai testicoli e permettono il trasporto degli spermatozoi fino al livello della prostata. Quest'ultima, dalla caratteristica forma a castagna, rappresenta la ghiandola più importante dell'apparato riproduttore ed è deputata, di concerto con alcune ghiandole minori, alla produzione del liquido seminale.

Incidenza e prevalenza delle principali patologie urologiche

Le patologie urologiche si dividono in due branche principali: malattie oncologiche e non-oncologiche.

Le neoplasie di interesse urologico rappresentano le più comuni e frequenti diagnosi di tumore in Italia e nei Paesi industrializzati. Si stima che nel nostro Paese

ogni giorno circa 1,000 persone ricevano una diagnosi di neoplasia. La rilevanza epidemiologica dettata dai tumori della prostata e della vescica, che da soli rappresentano rispettivamente il 10% e il 7% di tutte le neoplasie diagnostiche, appare subito evidente.

Nello specifico, i dati resi disponibili dall'Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) hanno documentato l'importanza, nel solo 2016, di tali due forme tumorali, che si pongono al quarto e al quinto posto tra i tumori più frequenti per nuove diagnosi all'anno nella popolazione italiana. Risulta interessante notare come piccole differenze di genere si traducano in un numero nettamente maggiore di neoplasie urologiche diagnostiche nel sesso maschile, in confronto a quello femminile.

Sede	Numero di casi	
	Maschi	Femmine
Rene e vie urinarie	8.900	4.500
Vescica	21.400	5.200
Prostata	34.400	-
Testicolo	2.500	-

Numero di tumori stimati in Italia per il 2016. AIRTUM: Associazione Italiana dei Registri Tumori

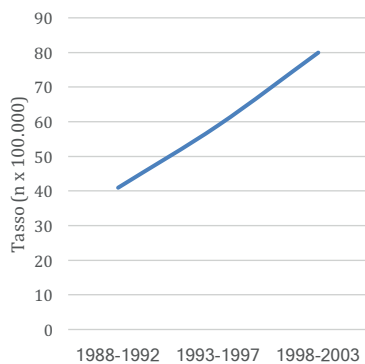
Il rischio di sviluppo di una malattia oncologica è dettato da numerosi fattori. Nel campo di interesse urologico, va ricordato l'impatto significativo dell'età: nei soggetti di sesso maschile il tumore più frequente nei giovani è rappresentato dalle neoplasie del testicolo, che invece risulta di raro riscontro nell'anziano. In questi ultimi, invece, il tumore della prostata è di gran lunga più frequente. Il sesso femminile è interessato molto più di rado da neoplasie quali tumori del rene o della vescica, che non raggiungono la stessa importanza epidemiologica di altri tumori ben più noti, come quello della mammella o della tiroide.

Tali dati hanno un impatto importante anche dal punto di vista di prevalenza delle malattie oncologiche nella popolazione. Dal confronto con la media europea risulta, infatti, una migliore sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore per la popolazione italiana, almeno limitatamente alle neoplasie d'interesse urologico. Tale considerazione è valida tanto per il tumore della prostata, quanto per il tumore del rene e della vescica.

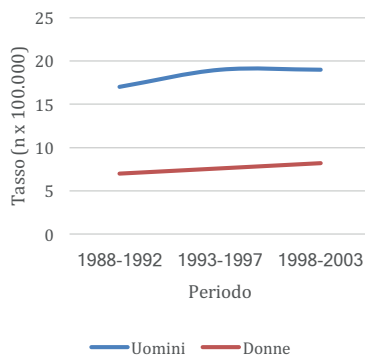
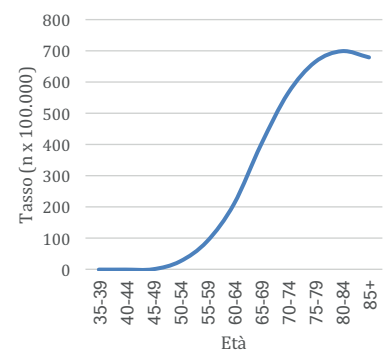
Un altro importante fattore di rischio per lo sviluppo di neoplasie di interesse urologico è rappresentato dal fumo di sigaretta. L'esposizione al fumo di sigaretta è infatti il principale fattore coinvolto nello sviluppo del tumore della vescica e dell'alto apparato urinario. Inoltre, la continua esposizione al fumo aumenta in maniera esponenziale il rischio di recidiva e progressione del tumore stesso.

Sebbene, come regola generale, la maggior parte dei tumori che interessano l'apparato urinario venga diagnosticata in maniera del tutto casuale, ad esempio con un banale esame di routine, l'Ospedale San Raffaele da anni utilizza numerose tecnologie che risultano di aiuto nella diagnosi precoce. Esse si traducono, inoltre, in migliori strumenti di gestione clinica dei pazienti affetti da tali malattie, e, in ultima analisi, in una migliore aspettativa di vita e in una migliore speranza di sopravvivenza nel tempo.

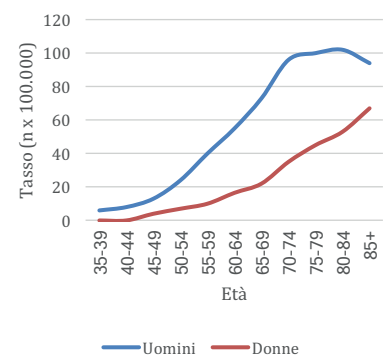
Se il tumore di interesse urologico per eccellenza è rappresentato dal tumore della prostata, i dati epidemiologici disponibili sulla popolazione italiana mostrano chiaramente come sia stato possibile documentare un aumento del tasso di incidenza alla fine degli anni '90. Tale trend, da molti attribuito all'introduzione in massa delle metodiche di diagnosi precoce basate sul PSA, ha portato alla diminuzione costante del numero di decessi attribuibili a tale malattia.

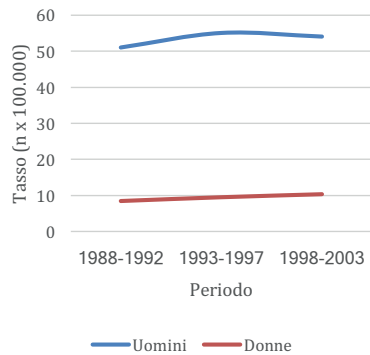


Tassi di incidenza del tumore della prostata in Italia. Andamento temporale (a sinistra) e valutazione del tasso di incidenza in base all'età (a destra).

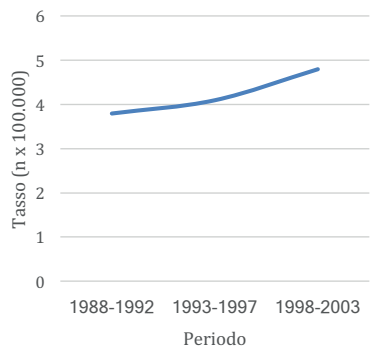
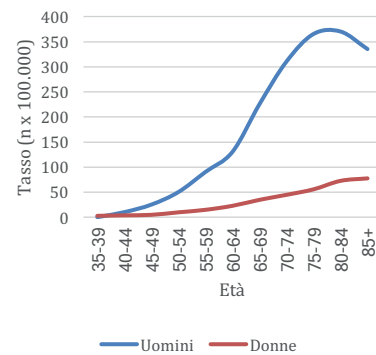


Tassi di incidenza del tumore del rene (e delle vie urinarie) in Italia. Andamento temporale (a sinistra) e valutazione del tasso di incidenza in base all'età (a destra).

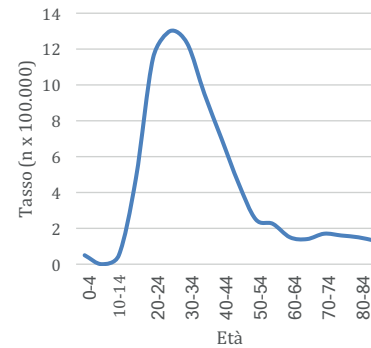




Tassi di incidenza del tumore della vescica in Italia. Andamento temporale (a sinistra) e valutazione del tasso di incidenza in base all'età (a destra).



Tassi di incidenza del tumore del testicolo in Italia. Andamento temporale (a sinistra) e valutazione del tasso di incidenza in base all'età (a destra).



Fonte dei dati: Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) <http://www.registri-tumori.it/>

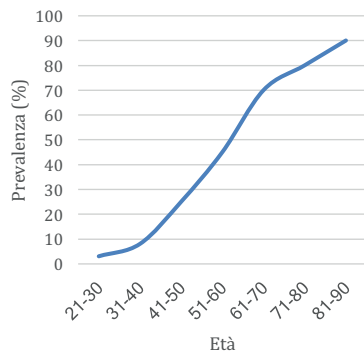
Il tumore del rene, che da solo rappresenta il 2-3% di tutte le neoplasie, presenta un picco di incidenza tra i 60 e i 70 anni di età. Si tratta, come già accennato in precedenza, di una neoplasia con maggiore incidenza nel sesso maschile, rispetto a quello femminile, con un rapporto di circa 1,5 a 1. A fronte di un aumento dell'incidenza di tale forma tumorale che si prevede in entrambi i sessi, i dati di mortalità mostrano come, nella popolazione italiana, più del 65% dei pazienti risulti ancora in vita dopo 5 anni dalla diagnosi. Tale dato risulta confortante, se confrontato con una media europea di sopravvivenza a 5 anni di circa il 55%.

Il tumore della vescica, forma della quale si è molto discusso negli ultimi anni, rappresenta una malattia per la quale l'impatto dei fattori ambientali è ben documentata. Più della metà dei casi si ritiene infatti causata dall'esposizione al fumo di sigaretta o dall'esposizione professionale a diverse sostanze chimiche.

Infine va ricordato come il tumore del testicolo, sebbene raro dal punto di vista della popolazione generale (rappresenta infatti non più dell'1-1,5% di tutti i tumori nel sesso maschile), sia comunque la forma tumorale più frequente in assoluto entro i 35 anni di età. Tale forma neoplastica si ritrova spesso in associazione a diversi fattori di rischio, quali la presenza di sindromi genetiche o la ritenzione testicolare all'interno del canale inguinale (criptorchidismo).

L'Ospedale San Raffaele rappresenta un centro di riferimento per la diagnosi e la cura di queste e altre malattie oncologiche di rilevanza minore dal punto di vista epidemiologico, come ad esempio il tumore del surrene o il tumore del pene.

A fianco delle patologie oncologiche, un ruolo di non inferiore importanza è rivestito da tutte le malattie non tumorali che comunque afferiscono al campo dell'urologia. Si tratta in generale di patologie molto frequenti dal punto di vista epidemiologico, quali l'ipertrofia prostatica benigna, le infezioni delle vie urinarie, la calcolosi delle vie urinarie, le malattie di interesse andrologico quali l'impotenza e l'infertilità, così come le aree facenti riferimento all'urologia pediatrica.



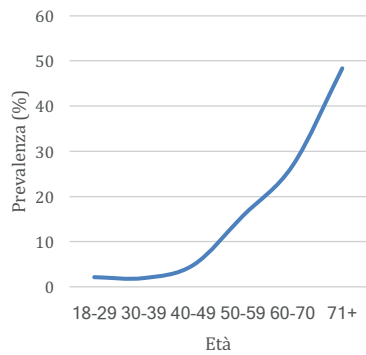
Prevalenza dell'ipertrofia prostatica nella popolazione maschile stratificata in base all'età

L'ipertrofia prostatica, patologia tipica dell'invecchiamento nel sesso maschile, si stima essere presente in circa il 15% degli uomini che giungono ai 40 anni di età, e in oltre il 60% degli uomini oltre i 60 anni di età. Tipica malattia che porta con sé un marcato decadimento della qualità della vita, si caratterizza per la sintomatologia variegata ma invariabilmente costituita dalla difficoltà a urinare, dalla riduzione del getto urinario e dall'aumento del numero di alzate notturne, alla quale viene complessivamente attribuito l'acronico inglese LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms).

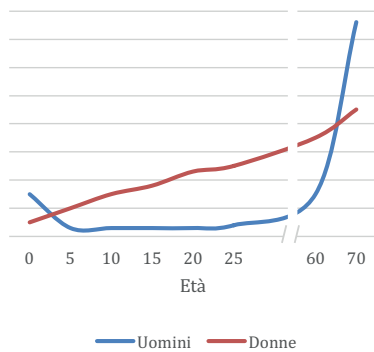
Le infezioni delle vie urinarie sono un altro variegato campo di interesse che include uno spettro di condizioni che può andare dalla semplice identificazione di germi all'interno delle urine, fino ai quadri più classici di cistite/prostatite o ai casi più gravi complicati da processi settici meritevoli di gestione in ambiente ospedaliero. Quasi invariabilmente dovute a microorganismi specifici, hanno una spiccata prevalenza per il sesso femminile. Basti pensare che solitamente ogni 30 pazienti che giungono all'osservazione urologica per un'infezione delle vie urinarie, solo uno è uomo. Inoltre, più del 10% delle donne è in grado di riferire almeno un episodio di infezione delle vie urinarie all'anno.

L'impotenza e, in generale, tutta la sfera delle patologie del pene rappresentano una categoria di patologie con un profondo impatto sullo stato di salute fisico e psicosociale e un significativo impatto sulla qualità di vita sia dell'individuo che ne soffre sia della partner. Trattasi di patologia diffusa in tutto il mondo, con incidenza variabile da circa il 20% fino a picchi del 50%.

Infine, le patologie urologiche che afferiscono all'ambito pediatrico sono molteplici e vanno dalle fimosi al varicocele, dall'ipospadia all'estrofia vescicale, dal criptorchidismo alle ambiguità genitali. Presso l'Ospedale San Raffaele si effettuano consulenze prenatali sulle malformazioni già riscontrabili durante la gravidanza attraverso ecografia prenatale, così come chirurgia ricostruttiva di molte malformazioni genitali.



Prevalenza dei quadri clinici di disfunzione erettile nella popolazione italiana maschile stratificata in base all'età



Prevalenza delle infezioni sintomatiche dell'apparato urinario nei due sessi. È possibile osservare come la prevalenza delle infezioni nel sesso femminile sia di gran lunga maggiore rispetto a quanto osservabile nel sesso maschile. Quest'ultimo mostra invece un aumento significativo delle infezioni del tratto urinario a partire circa dai 60 anni di età per via di complicanze spesso correlabili a problematiche minzionali come l'ipertrofia prostatica.

UNITÀ OPERATIVA
DI UROLOGIA

L'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele di Milano è un centro di riferimento a livello mondiale per la diagnosi e la cura delle principali patologie di carattere urologico e andrologico.

La struttura dell'Unità Operativa comprende due reparti collocati in due sedi diverse:

- Reparto di Urologia Ospedale San Raffaele Sede Centrale (Direttore Prof. Francesco Montorsi)
- Reparto di Urologia Ospedale San Raffaele Turro (Direttore Dott. Franco Gaboardi)

**Reparto e Servizi**

Il Reparto di Urologia dell'Ospedale San Raffaele Sede Centrale può ospitare un massimo di **67** pazienti suddivisi tra posti dedicati alle cure in regime di sistema sanitario nazionale, degenza calmierata e solvente. In particolare: **n° 47** posti letto in camere singole o doppie per i ricoveri in regime di sistema sanitario nazionale **n° 10** posti letto in camere singole con letto per accompagnatore in regime di solvenza calmierata **n°10** posti letto in camere singole con letto per accompagnatore in regime di solvenza.



L'Unità Operativa di Urologia Sede Centrale dispone di 3 sale operatorie che ogni giorno sono interamente dedicate agli interventi di tipo Urologico. In particolare, l'Unità Operativa si distingue per il grande numero di interventi con chirurgia tradizionale, endoscopia, laparoscopia e chirurgia robotica. In questo contesto, va sottolineata la disponibilità presso il nostro centro di tutte le più recenti tecnologie in ambito urologico, come la chirurgia endoscopica per calcolosi renale, la laparoscopia tridimensionale e la microchirurgia per infertilità di coppia. Inoltre, l'Unità Operativa di Urologia Sede Centrale dispone di due robot DaVinci Xi interamente dedicati agli interventi mini-invasivi per patologie urologiche.

Infine, l'Unità Operativa di Urologia Sede Centrale offre un servizio di Day-Surgery per interventi di chirurgia minore che non richiedono una degenza ospedaliera.



Presso il l'Unità Operativa di Urologia Sede Centrale sono a disposizione dei pazienti 7 Ambulatori dedicati per visite urologiche, visite di pre-ricovero, ecografie trans-rettali, ecografie dell'apparato urinario, doppler dinamici penieni, doppler scrotali, biopsie prostatiche sotto guida ecografica, biopsie prostatiche con tecnica fusion, cistoscopie, sostituzioni di catetere vescicale, medicazioni semplici e complesse, esami urodinamici, uroflussometria, instillazioni endovesicali e visite di controllo postoperatorio.

L'unità operativa è inoltre fornita del Servizio di Endoscopia Operativa (SEO urologico) nel quale, quattro volte a settimana, vengono svolte procedure endoscopiche e di chirurgia minore.



Il Reparto di Urologia San Raffaele Turro nasce come centro dedicato alla diagnosi e alla terapia di patologie urologiche con particolare interesse per le tecniche chirurgiche mini-invasive ed endourologiche.

Nel Reparto di Urologia San Raffaele Turro sono disponibili:

- 40 posti letto organizzati in camere singole o doppie per i ricoveri in regime di sistema sanitario nazionale
- 8 camere singole per ricoveri in regime di solvenza
- Sono inoltre presenti 4 sale operatorie attrezzate per eseguire interventi laparoscopici, robotici ed endourologici.

Per quanto riguarda l'attività ambulatoriale, sono presenti ambulatori in regime di servizio sanitario nazionale per visite urologiche, andrologiche e di riabilitazione del pavimento pelvico, esami ecografici, esami endoscopici, esami urodinamici e videourodinamici oltre ad un'area ambulatoriale per visite specialistiche ed esami diagnostici.

LAPAROSCOPIA



CISTECTOMIA RADICALE



CHIRURGIA COMPUTER-ASSISTITA



PROSTATECTOMIA RADICALE



HOLEP



Attività chirurgica

Ogni anno, vengono effettuati più di 3000 ricoveri e 2500 interventi chirurgici. In particolare, l'Unità Operativa di Urologia è diventata un centro di riferimento riconosciuto in ambito internazionale per il trattamento del tumore prostatico (all'attivo, sono stati eseguiti più di 8,000 interventi di prostatectomia radicale con tecnica "nerve-sparing"), dell'ipertrofia prostatica (con trattamenti endoscopici e mediante laser a Holmio), del tumore vescicale (con trattamenti di resezione endoscopica, cistectomia radicale anche con conservazione della funzione sessuale). Specifica esperienza è stata acquisita nell'utilizzo di metodiche mini-invasive (es: chirurgia robotica e laser a Holmio).



Attività ambulatoriale

Oltre alle attività ambulatoriali che vengono svolte quotidianamente, i medici specialisti che svolgono la propria attività nella nostra Unità Operativa sono anche presenti con ambulatori dedicati su tutto il territorio nazionale.

In particolare:

- Regione Calabria* (Dott. Bertini, Dott.ssa Lesma)
- Regione Puglia* (Prof. Salonia)
- Regione Piemonte* (Dott. Gallina)
- Regione Valle d'Aosta* (Dott. Scattoni)
- Regione Liguria* (Dott. Scattoni)
- Regione Sicilia* (Dott. Gallina)
- Regione Molise* (Dott.ssa Tutolo)
- Regione Emilia Romagna* (Dott. Villa)

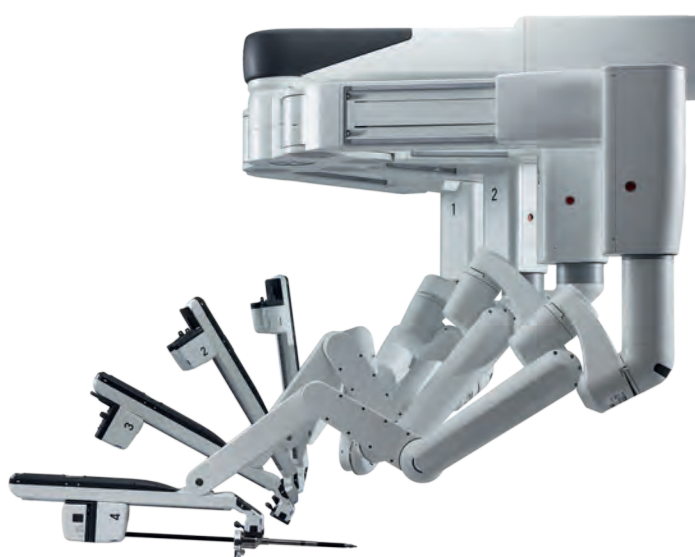


2

ATTIVITÀ CLINICA

FOCUS TECNOLOGIE

- 32 Chirurgia robotica
- 35 Laser ad Holmio in urologia
- 37 RIRS - Retrograde Intra Renal Surgery
- 38 Risonanza Magnetica Multiparametrica e Biopsie Prostatiche Fusion
- 42 Cyberknife
- 44 Microchirurgia per infertilità
- 46 Laparoscopia tridimensionale
- 48 PET - Positron Emission Tomography

CHIRURGIA
ROBOTICA

La chirurgia robotica in ambito urologico è stata introdotta nei primi anni 2000 come evoluzione della tradizionale laparoscopia. Il principale campo di utilizzo è stato il tumore della prostata, dove i vantaggi della chirurgia robotica hanno portato a una rapida diffusione per l'intervento chirurgico di prostatectomia radicale. Successivamente, la chirurgia robotica ha trovato ampio spazio anche per il trattamento delle patologie dei reni e della vescica e ad oggi sono sempre più gli interventi di tumorectomia renale e cistectomia radicale che vengono effettuati con tecnica robotica.

Il robot da Vinci è la piattaforma più evoluta per la chirurgia mini-invasiva presente ad oggi sul mercato. Fiore all'occhiello della tecnologia robotica, è disponibile in due sistemi:

da Vinci Si: considerato fin dal suo arrivo sul mercato (1999) il gold standard per le procedure di media complessità in campi chirurgici definiti, quali urologia, ginecologia e chirurgia generale in un singolo quadrante. Il sistema da Vinci Si è presente presso l'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele Turro.

da Vinci Xi: innovazione del sistema Si, introdotto in Italia nel 2014, si propone come lo strumento ideale per la chirurgia ad alta complessità in campi chirurgici ampi e multi-quadrante, permettendo una libertà di movimento estrema. Queste caratteristiche lo rendono adatto per gli interventi in ambito urologico, ginecologico e di chirurgia generale complessa, massimizzando gli accessi anatomici e garantendo una visione 3D-HD. L'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele è stato uno dei primi centri in Europa ad avere la possibilità di effettuare interventi chirurgici con il sistema da Vinci Xi e attualmente due robot Xi sono utilizzati quotidianamente per procedure urologiche di media ed elevata complessità presso la Sede Centrale.

Il sistema da Vinci trascende le limitazioni della chirurgia convenzionale, permettendo al chirurgo di eseguire interventi chirurgici complessi con tecnica minimamente invasiva, grazie all'integrazione di una visione 3D ad alta definizione con la strumentazione Endowrist e il sistema intuitivo di controllo degli strumenti. Il sistema robotico è costituito da tre componenti principali: la console chirurgica, il carrello paziente e il carrello visione.



Console chirurgica

È il centro di controllo del sistema da Vinci Xi. Tramite la console, posizionata esternamente al campo sterile, il chirurgo controlla l'endoscopio 3D e gli strumenti EndoWrist per mezzo di due manipolatori (master) e di pedali. Nel visore stereo, le punte degli strumenti si allineano con le mani del chirurgo che impugnano i manipolatori. Ciò è finalizzato a simulare il naturale allineamento di occhi, mani e strumenti tipico della chirurgia a cielo aperto, pur utilizzando una procedura minimamente invasiva. Il dimensionamento in scala dei movimenti e la riduzione del tremore forniscono un ulteriore controllo che minimizza l'impatto del tremore fisiologico delle mani del chirurgo o di movimenti involontari. L'operatore alla console chirurgica ha inoltre la possibilità di passare dalla vista a schermo intero a una modalità a più immagini (visualizzazione TilePro™), che mostra l'immagine 3D del campo operatorio insieme ad altre due immagini (ecografo, ECG) fornite da ingressi ausiliari.

Carrello paziente

È il componente operativo del sistema da Vinci e si compone di quattro braccia dedicate al supporto di strumenti ed endoscopio. Il sistema da Vinci fa uso di una tecnologia a centro remoto, un punto fisso nello spazio attorno al quale si muovono le braccia del carrello paziente. Questa tecnologia consente al sistema di manipolare gli strumenti e gli endoscopi all'interno del sito chirurgico minimizzando la forza esercitata sulla parete corporea del paziente. Nella parte posteriore del carrello, in corrispondenza alle maniglie per la movimentazione, il sistema da Vinci Xi dispone di un touchpad e comandi per la selezione pre-operatoria della tipologia di intervento, in base alla quale le braccia vengono automaticamente posizionate. È possibile inoltre effettuare posizionamenti manuali, in termini di altezza e avanzamento rispetto alla base e di rotazione del gruppo di braccia, fino ad un massimo di 270°.





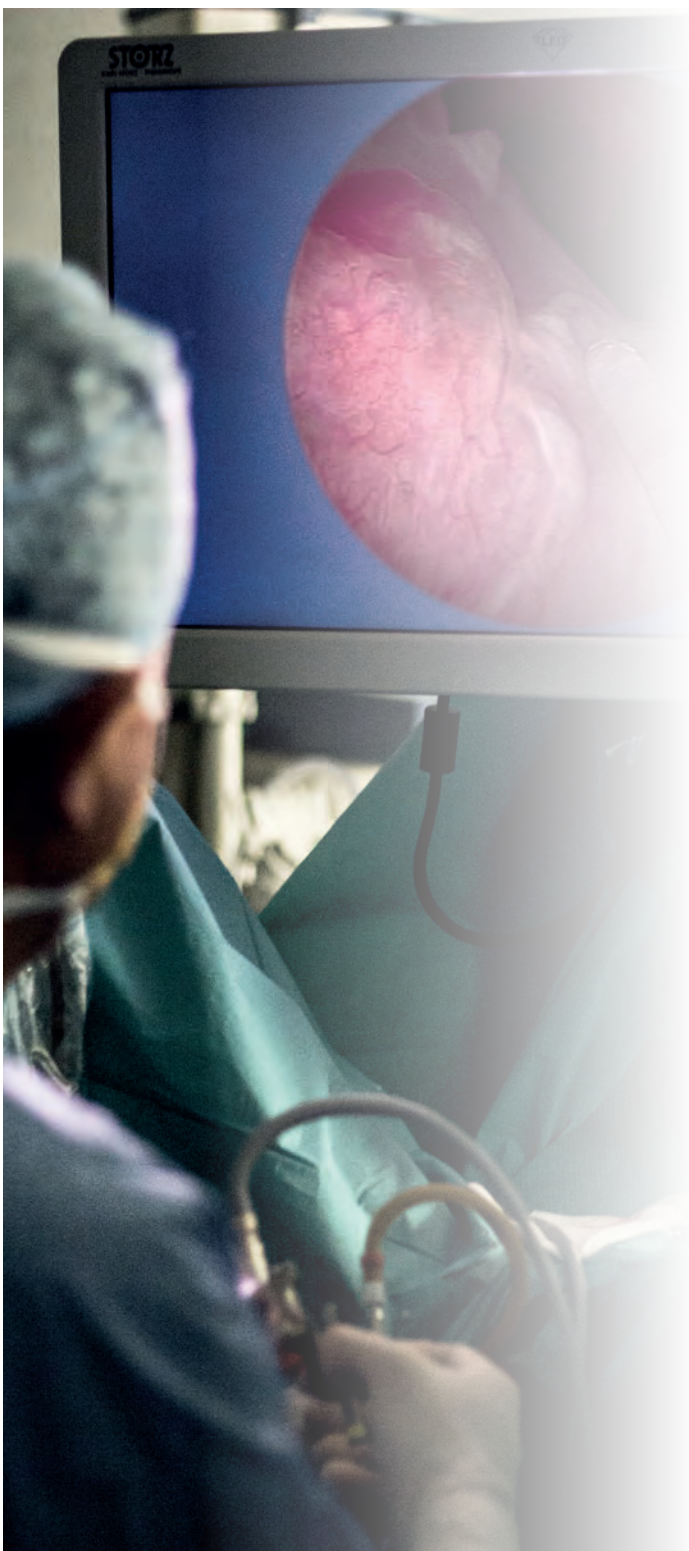
Carrello visione

Contiene l'unità centrale di elaborazione e processamento dell'immagine. Comprende un monitor touchscreen da 24 pollici, un elettrobisturi per l'erogazione di energia monopolare e bipolare e ripiani regolabili per attrezzature chirurgiche ausiliarie opzionali, quali insufflatori. Il sistema da Vinci Xi comprende anche un sistema video ad alta definizione (full HD) e ha la possibilità di registrare gli interventi effettuati. Presso l'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele vengono attualmente registrati e conservati tutti gli interventi robotici effettuati previa acquisizione del consenso informato da parte del paziente.

Strumenti EndoWrist®

Gli strumenti EndoWrist® del da Vinci Xi hanno un diametro di 8 mm e una lunghezza di circa 60 cm. Sono dotati di un polso che permette libertà di movimento su sette assi e una rotazione di quasi 360°. Nella gamma degli strumenti robotici possiamo trovare portaghi, forbici cauterizzate e a freddo, pinze da presa e dissectori bipolari di diverse tipologie.

IL LASER A HOLMIO IN UROLOGIA



Il laser a Holmio è una fonte di energia dotata di alta potenza ma scarsa penetrazione nei tessuti sui quali è applicato. Queste peculiarità lo rendono ideale per l'applicazione nella chirurgia mini-invasiva. Infatti, qualora impiegato al fine di sezionare un tessuto oppure al fine di frammentare un calcolo urinario, la sua potenza ne garantisce l'efficacia e la sua scarsa penetrabilità ne garantisce la sicurezza. L'emissione del laser non avviene in maniera continua, come ad esempio nel caso del laser a tulio, ma "pulsata" ovvero il fascio laser viene interrotto più e più volte durante un secondo e ciò garantisce un profilo di sicurezza ottimale.

Il laser a Holmio è stato introdotto nella pratica urologica alla fine degli anni '90 per il trattamento dell'ipertrofia prostatica. Il nostro centro è stato tra i primi in Italia ad implementare questa tecnica ed è tutt'ora elencato tra i centri di riferimento per l'applicazione di questa metodica nel trattamento dell'ipertrofia prostatica nel nostro paese (www.holepitalia.it). In questo contesto, il laser è utilizzato per dissezionare l'adenoma prostatico, ovvero il tessuto che, aumentato di volume, va ad ostruire il normale deflusso dell'urina. L'acronimo del nome dell'intervento (HoLEP) deriva dall'inglese e rappresenta l'abbreviazione di *holmium laser enucleation of the prostate*, tradotto: enucleazione della prostata con laser a Holmio. L'intervento è effettuato grazie a uno strumento introdotto in vescica tramite l'uretra. Una fibra laser è poi fatta uscire dalla punta dello strumento, la sua energia è impiegata per separare il tessuto prostatico di volume aumentato dalla restante porzione di prostata che rimane in sede. Dato che il laser penetra per circa 0,4 mm nei tessuti sui quali è applicato e grazie al fatto di essere un laser "pulsato", l'eventuale danno verso i tessuti vicini è minimo, così come è minimo il rischio di sanguinamento, quindi di eventuali trasfusioni durante l'intervento e nel postoperatorio.

Presso il nostro centro sono stati condotti studi mirati al confronto tra la tecnica con l'impiego di laser a Holmio e quella chirurgica, ovvero mediante incisione addominale, per il trattamento dell'ipertrofia prostatica. Questi hanno dimostrato un miglior profilo di sicurezza per la tecnica con laser ma anche una degenza minore e un minor tempo



di mantenimento del catetere vescicale dopo l'intervento. Una seconda macroarea di applicazione del laser a Holmio è la litotrissia intracorporea. Anche in questo caso si introduce uno strumento attraverso l'uretra e, una volta raggiunto il calcolo, che può essere in vescica, nell'uretere o nel rene, si va ad attaccarlo con il laser al fine di frammentarlo. Questa tecnica è efficace e sicura, può essere applicata indipendentemente dal diametro del calcolo, dalla localizzazione e dalla durezza fisica. Questa metodica, rispetto alla litotrissia extra-corporea, tecnica che prevede l'impiego di onde d'urto, si è dimostrata più efficace, con un miglior profilo di sicurezza, un minor tasso di complicanze e una maggior percentuale di successo.

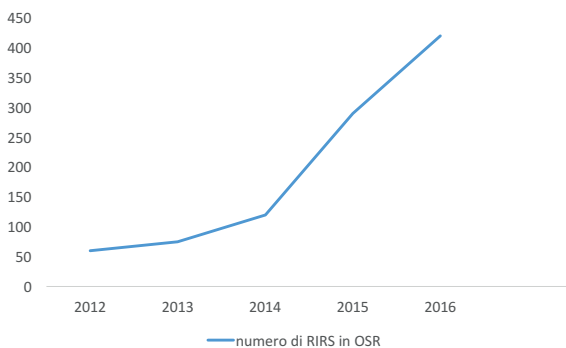
Presso il nostro centro, il laser a holmio viene impiegato anche per il trattamento della patologia tumorale interessante l'alta via escretrice, quindi l'uretere e i calici renali. Questa metodica, in caso di patologia a basso grado di aggressività e confinata, permette di evitare l'asportazione in blocco di rene e uretere. Sono in corso studi inerenti questo ambito, anche presso il nostro centro, con risultati più che incoraggianti.

Il laser a Holmio trova infine impiego nel trattamento della sclerosi del collo vescicale. Si tratta di una patologia in cui l'ostruzione al deflusso dell'urina è data da un restringimento del passaggio tra vescica e uretra. In questo caso il collo viene inciso con il laser, andando a ripristinare una normale pervietà del canale e risolvendo la condizione con risultati eccellenti.

RIRS RETROGRADE INTRA RENAL SURGERY



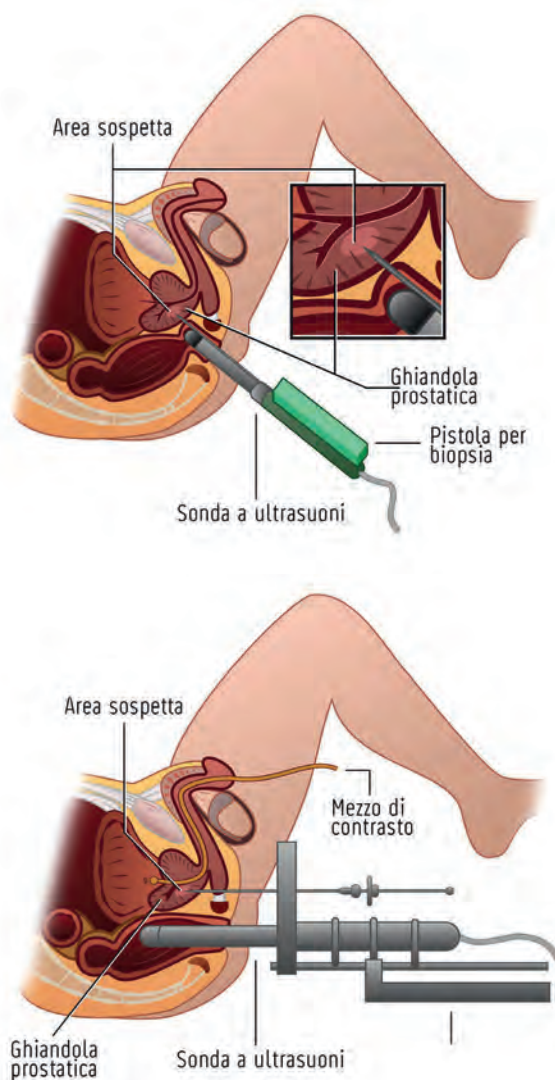
Negli ultimi anni, lo sviluppo delle tecnologie e la miniaturizzazione degli strumenti endoscopici hanno permesso di migliorare notevolmente il trattamento della calcolosi urinaria. Infatti, fino ai primi anni Novanta, non esistevano valide alternative mini-invasive al bombardamento extracorporeo con onde d'urto (ESWL) nei pazienti affetti da calcolosi reno-ureterale. Tale trattamento si basa ancora oggi sul concetto di rompere il calcolo dall'esterno in piccoli frammenti, confidando poi nell'espulsione spontanea degli stessi. Tuttavia, non sempre le onde d'urto sono efficaci, in modo particolare in presenza di pazienti in sovrappeso o di calcoli molto "duri" (ad esempio ossalato di calcio o cistina). Anche qualora si riesca a ottenere una buona frammentazione, è possibile che i frammenti residui non vengano espulsi, rimanendo bloccati nelle cavità escretrici - soprattutto quando si trovano nel calice inferiore - oppure impilandosi lungo l'uretere e provocando coliche renali, ostruzione al deflusso delle urine ed eventualmente anche infezioni. Al giorno d'oggi tali problemi possono essere evitati utilizzando un approccio endoscopico, tramite l'accesso alle cavità escrettrici attraverso le vie naturali, con piccoli strumenti che permettono non solo di raggiungere il calcolo in qualunque posizione esso si trovi (uretere o rene) ma anche di frammentarlo in situ e di estrarne i frammenti residui.



In base agli ultimi studi, la RIRS è la tecnica più utilizzata per il trattamento della calcolosi urinaria, rappresentando oltre il 60% delle procedure chirurgiche eseguite. Tali dati trovano conferma nelle linee guida dell'Associazione Europea di Urologia, che considerano la RIRS il trattamento gold standard per tutti i calcoli ureterali e al pari della ESWL per tutti i calcoli renali fino a 2 cm.

Negli ultimi anni il numero di interventi eseguiti con questa tecnica in Ospedale San Raffaele e San Raffaele Turro è significativamente aumentato, passando dalle 60 procedure del 2012 alle oltre 400 del 2016.

RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA E BIOPSIE FUSION



La diagnosi di tumore prostatico si fonda, storicamente, sull'utilizzo di due strumenti fondamentali nelle mani dell'Urologo: l'esplorazione rettale e il dosaggio del valore del PSA (antigene prostatico specifico) nel sangue.

Il percorso diagnostico tradizionale in pazienti con esplorazione rettale anormale e/o un valore di PSA elevato consiste nell'esecuzione di una biopsia prostatica, una manovra che prevede il prelievo di un numero variabile di campioni di tessuto prostatico mediante un approccio eco-guidato per via transrettale o transperineale.

I campioni di tessuto prostatico, i cosiddetti "frustoli", vengono prelevati in maniera casuale seguendo una tecnica chiamata "a sestanti" che prevede la suddivisione della prostata in sei regioni. I vantaggi di questa procedura consistono nella rapidità di esecuzione e nella scarsa invasività; la procedura dura infatti circa 15 minuti e viene effettuata in anestesia locale nella stragrande maggioranza dei casi. I principali svantaggi vanno ricercati proprio nella *tecnica random* del prelievo bioptico e ancor di più nella scarsa specificità degli strumenti (es. PSA) che portano l'urologo a richiedere l'esecuzione della biopsia prostatica. Questi svantaggi si traducono nella possibilità di mancata diagnosi di tumori clinicamente significativi, ossia che meritano un trattamento (es. prostatectomia radicale, radioterapia) e nell'aumentata diagnosi di tumori clinicamente non significativi, ovvero indolenti e non aggressivi e quindi non dannosi per la vita del paziente. Nasce pertanto la necessità di migliorare l'approccio diagnostico al paziente con sospetto di tumore prostatico, con l'obiettivo di ridurre al minimo la perdita di tumori clinicamente significativi e di riservare la biopsia prostatica soltanto a pazienti con un elevato rischio di tumore prostatico. Tale necessità ha trovato la sua risposta nella risonanza magnetica multiparametrica prostatica.

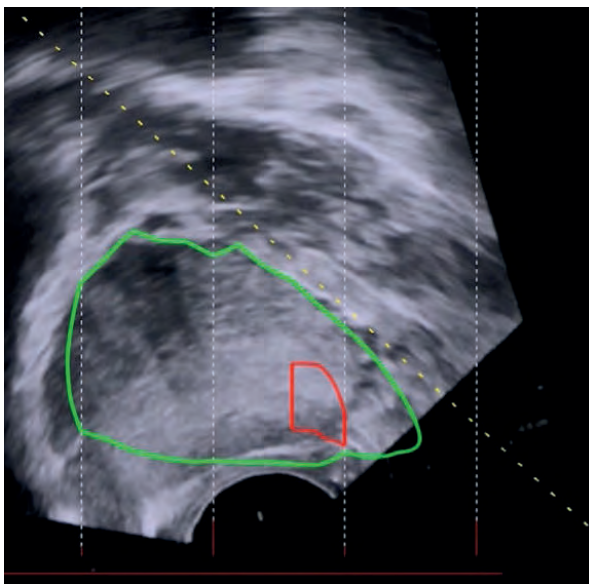


Risonanza Magnetica Multiparametrica Prostatica

Nel corso dell'ultimo quinquennio la Risonanza Magnetica Multiparametrica (mpMRI) della prostata ha dimostrato di essere una metodica estremamente accurata nell'evidenziare la presenza di tumore della prostata. In particolare, grazie all'elevata risoluzione della mpMRI per i tessuti molli e alla possibilità unica della mpMRI di fornire informazioni funzionali dei tessuti in esame, tale esame è in grado di indicare zone della prostata sospette per tumore clinicamente significativo e di escludere la presenza di tumore aggressivo con un range di probabilità tra l'85 ed il 95%.

Il valore aggiunto della mpMRI risiede proprio nella sua capacità di identificare soprattutto quei tumori della prostata clinicamente significativi, ovvero potenzialmente pericolosi per la vita del paziente. Al contrario, i tumori che la mpMRI non riesce a identificare sono generalmente di bassa aggressività (ovvero clinicamente non significativi o indolenti) e non dannosi per la vita del paziente. Per tale motivo alcuni studi sostengono l'idea di evitare le biopsie prostatiche in presenza di una mpMRI negativa.

La possibilità di individuare delle zone della prostata sospette per la presenza di tumore identificate alla mpMRI, ha aperto le porte alle biopsie prostatiche mirate con tecnica fusion. L'Ospedale San Raffaele offre ai pazienti la possibilità di effettuare biopsie prostatiche mirate.



Biopsie prostatiche Fusion

L'utilizzo sempre più frequente della mpMRI nella pratica clinica ha decretato la nascita delle biopsie prostatiche mirate. Ad oggi, è possibile eseguire biopsie mirate delle aree prostatiche sospette per tumore individuate alla mpMRI mediante una metodica che consente la sovrapposizione, o fusione, dell'immagine ecografica e dell'immagine di risonanza magnetica (biopsie prostatiche con tecnica fusion). Durante l'esecuzione, l'immagine ecografica, rilevata con sonda endorettale, viene sovrapposta e sincronizzata all'immagine della risonanza magnetica, consentendo l'identificazione dell'area sospetta e il prelievo bioptico della stessa.

Benefici:

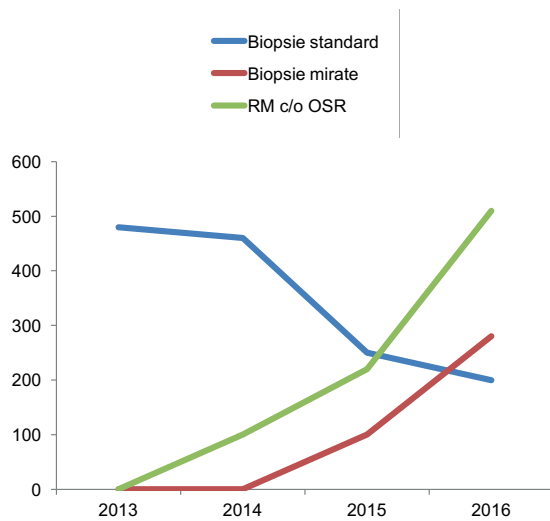
Maggiore sensibilità nell'identificare tumori prostatici clinicamente significativi ("maggiormente aggressivi").

Riduzione della diagnosi di tumori clinicamente non significativi ("meno aggressivi").

Riduzione del trattamento di neoplasie che non rappresentano un pericolo di vita per il paziente, limitando quindi il numero di interventi chirurgici e gli effetti collaterali correlati all'intervento stesso.

Trattamento chirurgico sempre più riservato ai soli pazienti con diagnosi di tumore prostatico clinicamente significativo.

Ad oggi, presso il nostro istituto, vengono eseguite biopsie prostatiche transrettali con tecnica fusion per un volume di circa 350 procedure l'anno. La manovra viene eseguita, nella stragrande maggioranza dei casi, in anestesia locale. In alcuni casi, in accordo con le caratteristiche del paziente, può essere necessario avvalersi di un ricovero in regime di Day Hospital per poter eseguire la manovra con l'ausilio di un medico anestesista che esegua una blanda sedazione.



Collaborazione con l'University College of London

Nel contesto dell'utilizzo della mpMRI, l'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele ha recentemente dato inizio a un rapporto di collaborazione con l'istituto University College of London (UCL), noto in ambito scientifico internazionale come centro di riferimento per la ricerca e l'applicazione di metodiche innovative atte al miglioramento del percorso diagnostico e terapeutico del tumore prostatico. In tal senso, presso l'ospedale universitario associato a tale istituto, lo University College of London Hospital (UCLH), la mpMRI e le biopsie prostatiche mirate sono estensivamente utilizzate nella pratica clinica. Il grande merito scientifico dell'UCL va ricercato nei risultati ottenuti grazie alla promozione di numerosi trial randomizzati. L'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele ha recentemente partecipato a uno studio randomizzato multicentrico facente capo proprio all'UCL, il cui obiettivo si focalizzava sulla comparazione delle biopsie prostatiche standard con le biopsie prostatiche mirate in termini di diagnosi di tumore prostatico clinicamente significativo.

CYBERKNIFE®

La radioterapia corporea stereotassica (SBRT) rappresenta una delle alternative terapeutiche per il trattamento del tumore della prostata, che rientra nell'ambito degli approcci radioterapici cosiddetti ipo-frazionati. Il termine deriva dalla somministrazione di alte dosi di radiazioni in poche sedute terapeutiche (generalmente cinque o sei) in modo da concentrare in un periodo più ristretto la dose complessiva di radiazioni previste. Questo approccio offre dei vantaggi sia in termini organizzativi, che di efficacia antitumorale.

Il CyberKnife® (Accuray Incorporated, Sunnyvale, CA, USA) è una variante a ipofrazionamento estremo della SBRT. Questa tecnica è stata introdotta per la prima volta circa venti anni orsono per il trattamento di tumori e malformazioni del sistema nervoso centrale, proprio per la sua capacità di risparmiare i tessuti sani in spazi millimetrici. In ambito urologico, l'utilizzo del CyberKnife® nel trattamento del tumore prostatico è stato proposto per la prima volta nel 2003. Tale tecnologia viene attualmente proposta in pazienti selezionati affetti da tumore della prostata trattati presso il nostro centro.

Aspetti tecnici

Il CyberKnife® rappresenta una vera e propria tecnica di "radio-chirurgia": grazie all'uso di un braccio robotico a sei gradi di libertà e di alcuni marcatori radiopachi impiantati a livello prostatico che permettono di verificare in tempo reale la corretta posizione dell'organo, è possibile indirizzare alte dosi di radiazioni su volumi ridotti con un'accuratezza maggiore rispetto alla radioterapia a fasci esterni classica.

Il trattamento con CyberKnife® prevede due fasi: la pianificazione del trattamento e la trasmissione dei fasci a livello della prostata.





spostamenti dell'organo durante la seduta, grazie ai "fiducial markers" precedentemente impiantati nella prostata. Le dosi complessive sono tra i 30 e i 36 Gy, che grazie alla precisione di questa metodica possono essere somministrate in sole cinque o sei sedute senza determinare importanti effetti collaterali sui tessuti circostanti (in primis vescica e retto).

Ruolo del CyberKnife® nel tumore prostatico

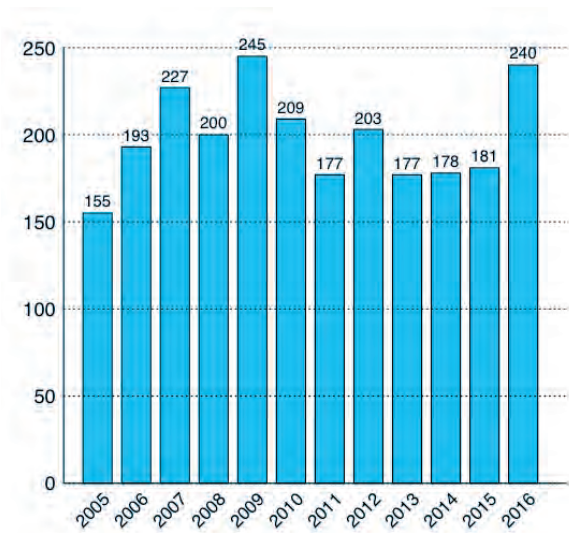
Il razionale clinico e scientifico della terapia mediante CyberKnife® consiste nell'ablazione mirata del tessuto prostatico e tumorale, limitando in modo significativo i noti effetti collaterali dei trattamenti radicali a carico dell'apparato genitourinario e gastrointestinale. I dati che emergono dalle più recenti casistiche indicano un possibile ruolo del trattamento con CyberKnife® per i tumori a basso rischio, con una percentuale di pazienti scevri da recidiva tumorale variabile tra il 78% e il 100%. In termini di effetti collaterali sui tessuti circostanti, il CyberKnife® è potenzialmente associato a una ridotta incidenza rispetto alla radioterapia standard a fasci esterni. Bisogna tuttavia sottolineare come il trattamento del tumore prostatico con CyberKnife® rappresenti un approccio tuttora sperimentale, in assenza di studi a lungo termine che dimostrino l'efficacia di questa metodica rispetto agli attuali standard terapeutici.

La prima fase inizia circa dieci giorni prima delle sedute di radioterapia e prevede l'impianto dei cosiddetti "fiducial markers" radiopachi all'interno della prostata: si tratta sostanzialmente di punti di repere che vengono inseriti, grazie all'aiuto di una sonda ecografica trans-rettale, in determinate aree prostatiche in modo da poter seguire in tempo reale gli spostamenti fisiologici dell'organo, regolando così automaticamente l'assetto e la direzione dei fasci. In seguito viene ricostruita un'immagine tridimensionale della prostata, tramite rielaborazione di immagini acquisite mediante TC, per definire in maniera precisa i volumi da irradiare.

La seconda fase riguarda invece la trasmissione dei raggi. Questo avviene tramite un acceleratore lineare da 6 MegaVolt (sistema LINAC) montato su un braccio robotico che permette di direzionare i raggi su volumi millimetrici, nonché di seguire i fisiologici



MICROCHIRURGIA PER INFERTILITÀ



Numero di prime visite per infertilità maschile effettuate ogni anno presso l'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele



L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni, che in Italia coinvolge decine di migliaia di persone. L'infertilità di coppia è legata nel 30% circa dei casi a sterilità maschile, mentre nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner.

Il trattamento micro-chirurgico per infertilità da fattore maschile rappresenta una valida opzione e, ad oggi, ha due principali scopi:

- correggere il varicocele e, di conseguenza, aumentare la qualità e se possibile il numero degli spermatozoi;
- recuperare chirurgicamente gli spermatozoi in caso di completa assenza degli stessi nel liquido seminale, come negli uomini affetti da azoospermia.

Gli interventi vengono eseguiti con l'ausilio del microscopio operatore che grazie a un ingrandimento di 30x e più rispetto alla normale capacità visiva dell'occhio umano permette di isolare e identificare in modo preciso e accurato le delicate strutture dell'apparato riproduttivo maschile.

Negli uomini con azoospermia non ostruttiva il microscopio operatore permette di individuare i tubuli seminiferi che nel contesto del parenchima testicolare siano più dilatati, e pertanto a maggior probabilità di contenere degli spermatozoi. Questo tipo di intervento, definito microdissection testicular sperm extraction (microTESE), rappresenta oggi la forma più sofisticata di chirurgia per il recupero degli spermatozoi, combinata con la più accurata preservazione dell'integrità del parenchima testicolare circostante. La pressoché totalità degli interventi di microchirurgia per infertilità è effettuata in regime di day surgery, con ricovero in ospedale e dimissione nella stessa giornata dell'intervento.



A chi si rivolge l'intervento

L'intervento di correzione del varicocele si rivolge ad adulti e giovani adulti affetti da tale patologia in associazione con uno stato di sub-fertilità (valori alterati allo spermogramma) o infertilità conclamata con dimostrato fattore maschile (incapacità di concepire per almeno un anno, in presenza di valori alterati allo spermogramma). Le tecniche di recupero degli spermatozoi si rivolgono ai maschi con conclamata infertilità di coppia con completa assenza di spermatozoi nel liquido seminale – chiamata appunto azoospermia - definita tale dopo l'esecuzione di almeno due spermogrammi.

Un'approfondita valutazione andrologica è necessaria per decidere se vi sia indicazione a effettuare tali interventi e per stabilire la più corretta tecnica da utilizzare. In tutti i casi di infertilità di coppia si rende necessaria anche la valutazione ginecologica della partner.

Tecniche utilizzate

Per quanto riguarda la correzione del varicocele, vengono utilizzate le seguenti tecniche:

- legatura delle vene spermatiche con tecnica microchirurgica per via sub-inguinale, opzione di prima scelta in tutti i casi di varicocele;
- sclerotizzazione anterograda secondo Tauber modificata, opzione che per scelta dedichiamo ai pazienti con varicocele recidivo.

Dopo un intervento di varicocele con tecnica microchirurgica sub-inguinale, i tassi di recidiva sono generalmente bassi, inferiori al 5%. Nei casi di recidiva, si può procedere con la tecnica di sclerotizzazione anterograda, che prevede un approccio combinato chirurgico-radiologico per identificare e obliterare con una sostanza sclerosante le vene responsabili del varicocele.

La tecnica utilizzata per il recupero chirurgico degli spermatozoi dipende, in primo luogo, dal motivo dell'assenza di spermatozoi nel liquido seminale. Nel caso in cui essa sia dovuta a un'ostruzione presente sul tragitto che gli spermatozoi compiono per passare dal testicolo ai dotti eiaculatori, e poi all'esterno con il liquido seminale (condizione definita azoospermia ostruttiva), si procederà

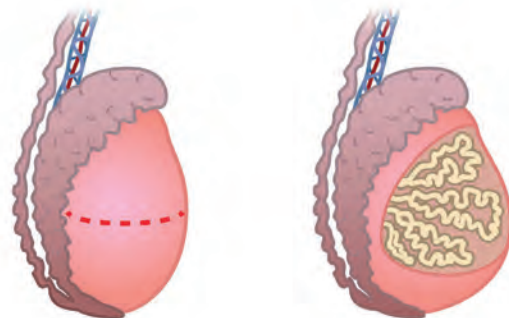
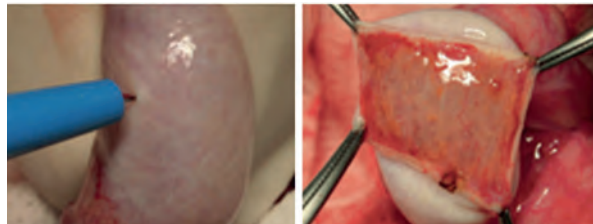
in primo luogo all'aspirazione microchirurgica degli spermatozoi presenti nell'epididimo (intervento noto con l'acronimo MESA). Qualora la mancanza di spermatozoi sia invece di natura non ostruttiva (definita azoospermia non ostruttiva) si procederà direttamente al recupero degli spermatozoi a livello del testicolo (tecnica, come descritto, nota come microTESE).

I vantaggi della microchirurgia

Numerosi studi scientifici hanno dimostrato i vantaggi nell'approccio microchirurgico per il trattamento delle condizioni legate ai casi di infertilità maschile.

Per quanto riguarda l'intervento di correzione del varicocele, il vantaggio principale risiede nei minori tassi di recidiva e di complicanze post-operatorie.

Relativamente alle metodiche di recupero chirurgico degli spermatozoi, l'uso del microscopio consente di andare a cercare con maggiore accuratezza e precisione gli spermatozoi nel contesto della polpa testicolare. Le strutture anatomiche che contengono gli spermatozoi, note come tubuli seminiferi, hanno uno spessore che varia da un decimo a un cinquantesimo di millimetro: è facile capire come il microscopio operatorio consenta di identificare i tubuli che con maggiore probabilità contengono degli spermatozoi al loro interno, poiché maggiormente dilatati.



LAPAROSCOPIA
TRIDIMENSIONALE

La laparoscopia è una tecnica chirurgica che, a differenza della chirurgia tradizionale che comporta l'apertura dell'addome attraverso un'incisione, consente di operare attraverso alcune piccole incisioni di meno di 1 cm. Il vantaggio principale della laparoscopia è rappresentato da un'invasività chirurgica decisamente inferiore rispetto a un classico intervento di chirurgia "aperta". I tempi di recupero sono inferiori, il dolore è ridotto e la degenza in ospedale abbreviata. Purtroppo la visualizzazione in 2 dimensioni ha reso storicamente questa tecnica di difficile approccio per molti chirurghi e ne ha limitato la diffusione negli interventi complessi.

La nostra Unità Operativa rappresenta un centro all'avanguardia nell'ambito della chirurgia mini-invasiva e, in particolare, della laparoscopia. Presso l'Urologia San Raffaele Turro è stato eseguito il primo intervento al mondo di cistectomia radicale laparoscopica con ricostruzione di neovescica ileale, la prima asportazione laparoscopica del surrene in Europa e la prima prostatectomia radicale laparoscopica in Italia.

Videolaparoscopia 3D

L'ultima novità in termini di laparoscopia consiste nell'utilizzo di telecamere e sistemi di visualizzazione che permettono di trasformare la classica immagine 2D in 3 dimensioni e, di conseguenza, apportare significativi miglioramenti in termini di facilità d'utilizzo e di visualizzazione delle immagini. Le videocamere tridimensionali sono particolarmente vantaggiose per la rappresentazione di strutture anatomiche grazie alla migliore rappresentazione di profondità dello spazio rispetto ai sistemi 2D. Esse forniscono al chirurgo operatore un'immagine del monitor che assomiglia maggiormente alla reale anatomia, semplificando le procedure laparoscopiche.

La laparoscopia 3D fonde le caratteristiche d'eccellenza della laparoscopia tradizionale (nitidezza della visione, alta resa cromatica, risoluzione) a quelle dell'elaborazione digitale dell'immagine, permettendo una visione tridimensionale con una profondità di campo vicina a quella della chirurgia open. Tutto ciò è possibile grazie all'utilizzo di occhiali con lenti polarizzate che vengono indossati dai chirurghi e dal personale di sala e che forniscono agli stessi una visione 3D in alta definizione. Questo avviene grazie all'utilizzo di un nuovo sistema di acquisizione delle immagini che utilizza due lenti diverse. Queste immagini vengono poi unite così da poter essere viste sullo schermo dal chirurgo in maniera tridimensionale.





Quando è indicata la laparoscopia in urologia?

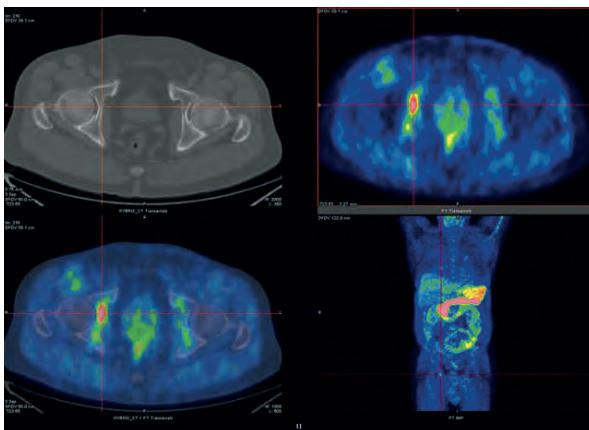
Le principali indicazioni sono rappresentate dal trattamento di:

- Tumore della prostata;
- Tumore del rene;
- Malformazioni del rene (ad esempio sindrome del giunto);
- Patologia benigna del rene;
- Tumori del surrene;
- Patologia benigna del surrene;
- Prolassi genitali femminili;
- Varicocele bilaterale;
- Testicoli ritenuti in addome.

I vantaggi di questa tecnica appaiono chiari nel setting operatorio, ma essa ha anche contribuito molto a migliorare e rendere più semplice il training dei giovani chirurghi che, grazie a questo modo di visualizzazione più intuitivo e "reale", sono in grado di raggiungere una buona capacità di gestione degli strumenti laparoscopici in minor tempo. Inoltre, da una recente metanalisi, che aveva come obiettivo l'effettiva valutazione dell'utilità e dell'efficacia della laparoscopia 3D in confronto a quella 2D, è emerso che la laparoscopia 3D sembra migliorare la velocità e ridurre il numero di errori di prestazioni rispetto alla laparoscopia 2D. Questo significa migliori risultati perioperatori e postoperatori a lungo termine per il paziente.



PET POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY



La Tomografia a Emissione di Positroni è una tecnica di medicina nucleare e di diagnostica medica utilizzata per la produzione di immagini corporee di tipo funzionale (cioè di processi in atto nella regione anatomica esaminata), caratteristica che la distingue da metodiche morfologiche come TAC e RMI. Consiste nella somministrazione per via endovenosa di vettori molecolari, ossia di sostanze normalmente presenti nell'organismo (come, per esempio, il glucosio) che vengono "marcate" con molecole radioattive (radiofarmaci) riconoscibili dal tomografo PET. Dopo un tempo di attesa, durante il quale il complesso vettore-radiofarmaco raggiunge una determinata concentrazione all'interno dei tessuti organici da analizzare, il soggetto viene posizionato nello scanner. Il tomografo è quindi in grado di identificare le regioni in cui vi sia accumulo del radiofarmaco, che corrispondono a contesti a elevato metabolismo e quindi avidi di glucosio (ad esempio, tumori o processi infiammatori).

Per queste sue caratteristiche la PET trova applicazione soprattutto in ambito oncologico, nella conferma di una diagnosi tumorale, per verificare la presenza di metastasi oppure per stabilire l'efficacia di una terapia oncologica. Inoltre, la PET viene spesso eseguita in associazione a metodiche morfologiche (normalmente Tomografia Assiale Computerizzata, da cui TAC-PET) in modo da ottenere contemporaneamente informazioni sia anatomiche che metaboliche.

Numerosi sono i traccianti utilizzati, in base soprattutto alla regione verso cui è indirizzato lo studio. Tra i più diffusi vi è il Fluoro-DesossiGlucosio (FDG), il quale sfrutta il metabolismo del glucosio che avviene in tutte le cellule per veicolare il radiofarmaco (in questo caso il fluoro), trovando applicazione oltre che in ambito oncologico, anche in svariati ambiti medici, dalla cardiologia alla neurologia. Nel corso degli anni sono stati sviluppati traccianti sempre più organo-specifici che permettano di studiare in maniera approfondita e mirata il distretto corporeo di interesse.

Per quanto riguarda la patologia urologica, l'ambito di maggior impiego della PET è la neoplasia prostatica, soprattutto per la ricerca di metastasi tumorali e di ripresa di malattia dopo intervento chirurgico. A questo scopo, dato lo scarso metabolismo glucidico del tumore prostatico, viene di norma utilizzato un differente marcatore chiamato Colina. Si tratta di un precursore della membrana cellulare in grado di legarsi in maniera altamente specifica alle cellule tumorali prostatiche, in modo da evidenziarne la presenza anche in stadi molto precoci. Sono in corso studi scientifici, anche nel nostro istituto, che mirano a identificare marcatori efficaci per estendere queste applicazioni alla diagnostica di altre patologie tumorali, come il tumore renale.



PET-MRI

Nonostante gli innegabili vantaggi che la rendono ormai fondamentale nella diagnostica urologica, la PET presenta ancora delle limitazioni legate in particolare all'esposizione a radiazioni ionizzanti (soprattutto in associazione con la TAC) e agli elevati costi che ne limitano la diffusione sul territorio. Tuttavia, nell'ambito del tumore della prostata la PET/TAC svolge un ruolo molto importante nella stadiazione dei pazienti dopo intervento chirurgico, in presenza di un rialzo dei valori di PSA (ricidiva biochimica). Infatti, la PET/TAC con colina o PSMA, un nuovo tracciante promettente, è in grado di identificare la presenza di metastasi linfonodali o ossee dopo trattamento del tumore primitivo, anche a bassi valori di PSA. L'identificazione accurata della sede di metastasi consente il planning di possibili terapie di salvataggio. In particolare, nel caso di ricidiva limitata a pochi linfonodi nella regione pelvica o retroperitoneale, è possibile considerare un approccio chirurgico che comporti la rimozione dei linfonodi patologici stessi (linfadenectomia di salvataggio). Il nostro centro è il primo in cui tale procedura è stata applicata nella pratica clinica e i risultati più recenti mostrano come, in selezionati pazienti, sia possibile ottenere un duraturo controllo della malattia, ritardando una ulteriore recidiva.

Gli importanti vantaggi forniti dall'associazione tra metodiche morfologiche e funzionali hanno portato alla ricerca di metodi diagnostici sempre più sofisticati. Nonostante la TAC-PET sia già in grado di fornire informazioni di grande interesse, è di recente introduzione l'utilizzo della PET accompagnata dall'imaging di Risonanza Magnetica (MRI). Questa metodica offre infatti una definizione anatomica più accurata rispetto alla TAC, soprattutto nello studio dei tessuti molli, grazie alla possibilità di ottenere sequenze Multiparametriche (mpMRI) che includono lo studio morfologico della lesione, lo studio di diffusione che valuta il grado di proliferazione e danno cellulare, la spettroscopia a idrogeno per una valutazione metabolica, e lo studio di perfusione (acquisito durante somministrazione endovenosa di mezzo di contrasto paramagnetico), con cui si caratterizza la vascolarizzazione dell'area indagata. Ha inoltre il vantaggio di non esporre il paziente a radiazioni, permettendo quindi un suo utilizzo anche in condizioni particolari (pazienti giovani, donne incinte) o per follow-up ripetuti nel tempo in cui l'esposizione cumulativa sia da mantenere il più contenuta possibile.

La Risonanza Magnetica Multiparametrica ha già un ruolo consolidato nella stadiazione locale del tumore della prostata e l'associazione con la PET fornisce un valore aggiunto nello studio della malattia metastatica e recidiva. Consentirà quindi una diagnosi più accurata e precoce permettendo un miglioramento nella gestione e nel trattamento della patologia neoplastica.





3

ATTIVITÀ SCIENTIFICA

52 Urological Research Institute

56 Attività scientifica e
strumenti di divulgazione

58 Collaborazioni internazionali

URI
UROLOGICAL
RESEARCH
INSTITUTE



URI: la Mission

URI-Urological Research Institute nasce nel 2009 da un'idea del professor Francesco Montorsi, con l'intento di avvicinare le scoperte della ricerca di base alla cura del malato, attraverso la diretta interazione tra urologi e ricercatori preclinici.

Nell'Istituto di Ricerca Urologica (URI) dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, infatti, facciamo ricerca preclinica e clinica in ambito urologico e andrologico. Nello specifico, in URI facciamo ricerca traslazionale, ovvero i ricercatori di base e i medici lavorano insieme, scambiano idee e opinioni affinché ogni giorno si possano portare al malato le scoperte della ricerca preclinica quali quotidiani strumenti di diagnosi e terapia. In URI studiamo le malattie oncologiche e cerchiamo di capire come aggredire nel modo più efficace e innovativo i tumori della prostata, della vescica, del rene e del testicolo. Cerchiamo inoltre nuove terapie per le malattie benigne dell'apparato urogenitale, che affliggono la quotidianità di molte persone che lamentano difficoltà minzionali, incontinenza urinaria e la comparsa di problematiche legate alla presenza di calcoli nei reni o lungo gli ureteri. In URI studiamo la funzione del rene associata alla patologia maligna e nel corso del follow-up successivo alla chirurgia. In URI facciamo ricerca per promuovere non solo la vita, bensì la sua qualità, la salute sessuale e il desiderio di genitorialità.

A testimonianza dell'eccellenza della nostra ricerca, l'Istituto di Ricerca Urologica dell'Ospedale San Raffaele è dal 2009 stabilmente al primo posto per numero di contributi scientifici al Congresso Europeo e Americano di Urologia, i due congressi tematici più importanti al mondo.



La ricerca di base in URI

I laboratori per la ricerca preclinica di URI sono dedicati rispettivamente alla farmacologia, alla biologia cellulare, alla biologia funzionale, alla biologia molecolare e alla genetica.

La ricerca di base è coordinata da non meno di quattro *Ricercatori Senior* staff member per le diverse aree tematiche, che lavorano con 6 tecnici di laboratorio, studenti di dottorato, specializzandi urologi in formazione, nonché con studenti delle facoltà di Biologia, Biotecnologie e Medicina e Chirurgia.

Nel corso degli anni, sono stati sviluppati e sono in corso numerosi progetti di ricerca di base, focalizzati su:

- Genetica ed ereditarietà del rischio del tumore alla prostata;
- Ambiente extracellulare dei tumori della prostata e della vescica;
- Microbioma della prostata, nella sua componente tissutale benigna e maligna, della vescica e del testicolo. In URI siamo interessati a comprendere il ruolo della flora batterica nel decorso di malattie come prostatiti croniche, ipertrofia prostatica benigna e carcinoma prostatico. L'obiettivo finale è l'identificazione di nuovi marcatori che migliorino la prognosi e la scelta terapeutica;
- Nanotecnologia per una più efficace chemioterapia dei tumori della vescica.
- Biologia del tumore della vescica, con particolare attenzione rivolta allo studio del metabolismo, della progressione e della diffusione delle cellule tumorali. Sviluppiamo agenti terapeutici che possano consegnare tossine in modo selettivo, colpendo le cellule malate senza aggredire i tessuti sani e cerchiamo nuovi marcatori specifici in modelli preclinici di tumore della vescica, con l'obiettivo di rendere possibile una diagnosi sempre più precoce della malattia e di seguirne l'evoluzione con metodi non invasivi;
- Analisi delle molecole di RNA coinvolte nei tumori urologici (soprattutto della prostata e del rene), con recente identificazione di alcune che risultano essenziali per la sopravvivenza delle cellule tumorali della prostata;

- Ambiente extracellulare del testicolo e meccanismi patogenetici alla base delle forme più severe di infertilità maschile, con lo specifico fine di identificare marcatori biologici traslazionali utili nella clinica quotidiana, anche per ridurre il danno biologico al paziente e il costo sociale.

La biobanca di URI

Parte fondamentale della ricerca traslazionale è lo studio diretto dei tessuti (liquidi e solidi) prelevati dai pazienti malati, sia per sviluppare nuove strategie terapeutiche che per personalizzare il percorso di cura. È pertanto essenziale disporre di una biobanca, una raccolta sistematica di tessuti biologici che conserviamo a partire dal 2009, tutti con regolare consenso del paziente e sotto l'egida del Comitato Etico dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, e che offrono la materia prima di osservazione e studio su cui si basa tutta l'attività di ricerca traslazionale.

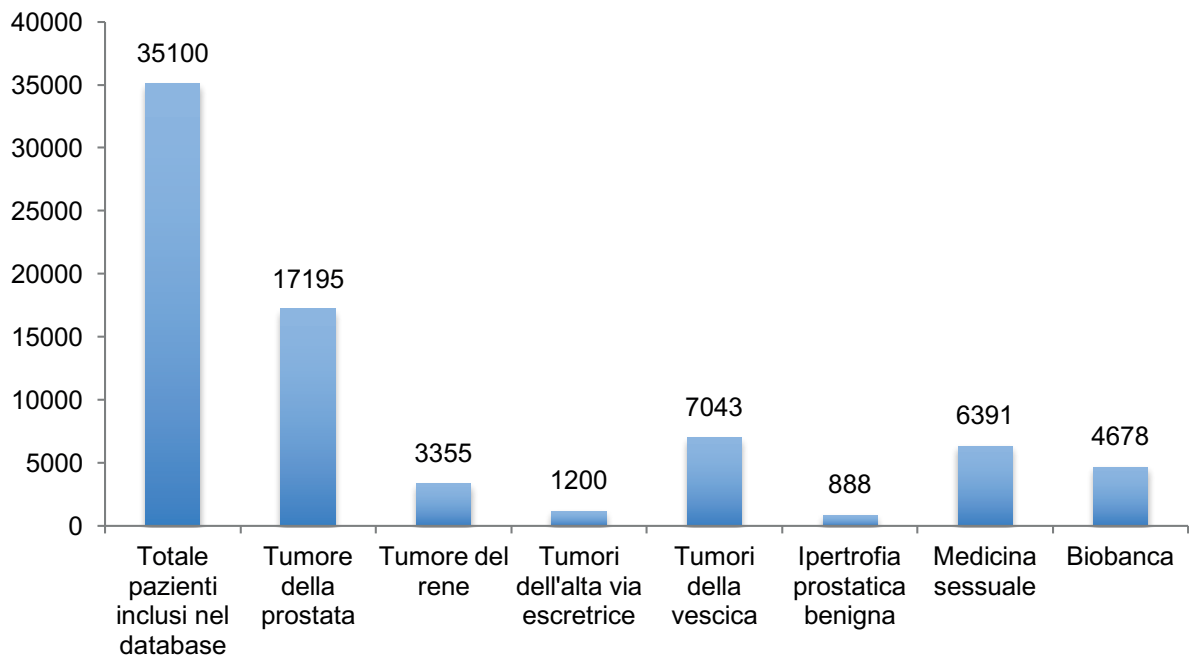
La gestione meticolosa della biobanca è affidata a una biologa responsabile, che coordina il lavoro di altre cinque biologhe, tecnici di laboratorio, nella quotidianità delle prese di tessuto dalla sala operatoria, dal reparto di degenza e dagli ambulatori dell'Unità Operativa di Urologia.

Ricerca clinica

Fin dal 2004 è stato ideato e sviluppato un database clinico che consente di raccogliere i dati dei pazienti curati presso l'Unità di Urologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele sia in modo retrospettivo che, e soprattutto, prospettico. Attualmente il database contiene e tutela i dati sensibili di oltre 35 mila pazienti, suddivisi per ambito patologico.

Sono numerosi i progetti clinici che utilizzano i dati raccolti in questo dataset completamente basato su una piattaforma web, tra cui:

- Valutazione dell'efficacia terapeutica della radioterapia nei tumori prostatici
- Analisi del rischio e della modalità di insorgenza di metastasi ai linfonodi e alle ossa da tumori urologici
- Studio dell'appropriatezza terapeutica dell'asportazione dei linfonodi nei tumori dell'apparato urogenitale
- Valutazione del ruolo degli ormoni nella predisposizione, insorgenza e grado di severità del tumore prostatico
- Studio dei fattori che causano l'incontinenza urinaria e la disfunzione erettile post-operatorie, in malati sottoposti a chirurgia del tumore prostatico con tecniche differenti
- Analisi prospettica delle diverse forme di trattamento dei piccoli tumori renali
- Studio del tumore renale in fase localmente avanzata
- Studio dell'impatto della chirurgia renale con risparmio dell'organo sulla funzionalità del rene
- Analisi della storia naturale del tumore vescicale e impatto della chirurgia maggiore nei pazienti con neoplasia vescicale muscolo-invasiva
- Studio delle disfunzioni sessuali maschili come marcatore della salute complessiva dell'uomo
- Studio delle cause e dei meccanismi fisiopatologici alla base delle difficoltà riproduttive maschili, identificate come forma di invecchiamento dell'individuo.





In URI la ricerca clinica è fondamentale per l'intera attività di laboratorio, che viene indirizzata e potenziata dalle informazioni raccolte proprio con l'osservazione clinica dei pazienti. I risultati della ricerca di laboratorio tornano poi al paziente sotto forma di nuove strategie di diagnosi, terapia e prevenzione, in un circolo virtuoso che parte dall'uomo per tornare all'uomo. Questa si definisce ricerca traslazionale.

La ricerca clinica di URI è resa possibile solo grazie alla continua attività di sei data manager e di una office manager, che nella quotidianità si occupano di rapporti con il comitato Etico, rapporti con la direzione Scientifica, data entry, data management, controllo di qualità, e post-produzione dei dati prospetticamente raccolti.

URI e la cultura

URI significa anche impegno serio nel fare e nel promuovere la cultura. URI infatti è la sede elettiva del percorso di formazione e ricerca di numerosi studenti dei corsi di laurea in Medicina e Chirurgia e di Biotecnologie, così come di specialisti in formazione della Scuola di Urologia dell'Università Vita-Salute del San Raffaele, di dottorandi in biologia e di biotecnologi afferenti alle Università degli Studi di Milano, di Milano Bicocca, di Pavia e dell'Insubria. Sempre più numerose sono anche le richieste di fellowship da parte di studenti provenienti da altre Università italiane e straniere.

URI è anche comunicazione e divulgazione di contenuti di scienza e di salute. Nel corso degli ultimi anni, infatti, i ricercatori di URI collaborano attivamente con i giornalisti scientifici di Radio24 (<http://www2.radio24.ilsole24ore.com/blog2/saluteuomo24/>) e di numerose altre testate della carta stampata e del web, al fine di fornire al pubblico laico utili informazioni di prevenzione, diagnosi e terapia, con un'interpretazione scientificamente rigorosa.

La attività di fundraising per la ricerca per URI-Urological Research Institute

URI, l'Istituto di Ricerca Urologica dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, vive prevalentemente grazie a una continuativa attività di *fundraising*, sia a livello istituzionale che privato.

L'attività di fundraising, attraverso la richiesta di concessione di finanziamenti nazionali e internazionali, l'attività di divulgazione dei contenuti di scienza al pubblico laico, l'attività di sviluppo di protocolli di ricerca per terzi, la realizzazione di contenuti intellettuali per enti e ditte farmaceutiche di settore e la stretta collaborazione con mecenati privati, permettono di raccogliere i circa 500.000 euro necessari alla gestione ordinaria annuale della ricerca traslazionale. A questi si aggiungano le centinaia di migliaia di Euro dedicati alla pura ricerca preclinica e clinica nelle diverse aree, con una spesa annua superiore al milione di Euro.

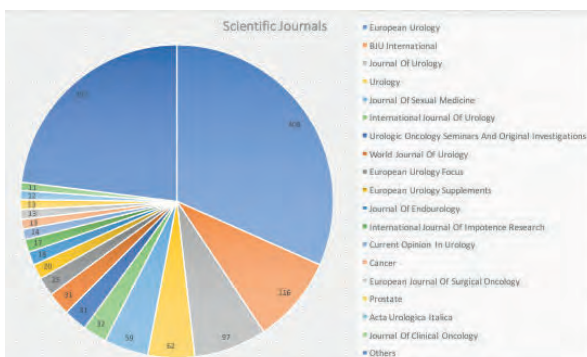


ATTIVITÀ SCIENTIFICA E STRUMENTI DI DIVULGAZIONE



Numero di studi pubblicati per anno.
Fonte: www.scopus.com

Numero di studi pubblicati per specifica rivista scientifica.
Fonte: www.scopus.com



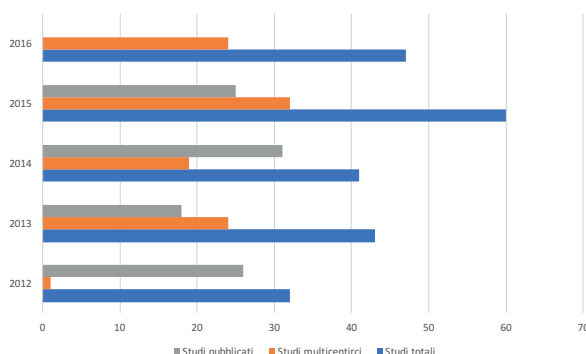
La missione dell'attività scientifica dell'Urological Research Institute è migliorare costantemente la cura e l'assistenza ai pazienti con malattie urologiche. La ricerca è lo strumento per realizzare questo obiettivo e si basa sulla formulazione di una domanda che affronta un qualsiasi problema ignoto nella gestione di un ammalato. Per cercare le risposte a queste domande i ricercatori dell'Urological Research Institute pianificano studi di ricerca clinica, di base e traslazionale che si basano sulle analisi dei risultati ottenuti nell'assistenza agli ammalati curati quotidianamente dall'Unità Operativa di Urologia. La divulgazione di qualsiasi scoperta è importante quanto la scoperta stessa: da un lato affinché altri medici e altri pazienti possano beneficiarne, dall'altro affinché altri ricercatori possano usarla come punto di partenza nella formulazione di nuove domande e ipotesi.

La diffusione dei risultati di uno studio avviene attraverso due canali principali:

- Pubblicazione dello studio completo su una rivista scientifica;
- Presentazione di un *abstract* o sintesi dello studio ai congressi scientifici.

Articoli scientifici pubblicati su riviste internazionali

Per favorire l'accessibilità alle riviste scientifiche esistono delle banche dati on-line con il funzionamento di "motori di ricerca" per l'informazione scientifica. Le principali sono PubMed, sviluppato dai National Institutes of Health degli Stati Uniti e Scopus, banca dati che raccoglie le pubblicazioni di oltre 5000 editori internazionali. Questi strumenti permettono una valutazione oggettiva del contributo scientifico di ogni singolo centro di ricerca. Dalla sua nascita, l'Urological Research Institute ha partecipato alla pubblicazione di oltre 1000 articoli scientifici, con una media di più di 100 studi all'anno negli ultimi 5 anni, su riviste internazionali indicizzate nelle banche dati PubMed e Scopus. La maggior parte di questi studi sono stati pubblicati su *European Urology*, ovvero la rivista di Urologia prima al mondo per *impact factor*, ovvero l'indice oggettivo che riflette l'importanza e la visibilità della rivista. La straordinaria importanza di questi risultati permette



Abstract presentati alle più recenti edizioni dello European Association of Urology Annual Meeting
Fonte: European Urology Supplements

Classifica dei principali centri di ricerca urologica in Europa.
Fonte: Kutikov et. al; Eur Urol 2012

European center	Academic ranking score
San Raffaele Hospital (Milan, Italy)	1105.9
Ludwig Maximilians Universitat (Munich, Germany)	612.3
Radboud University Nijmegen Medical Center (Nijmegen, the Netherlands)	309.4
The Royal Hallamshire Hospital (Sheffield, UK)	267.2
Erasmus Medical Centel (Rotterdam, the Netherlands)	231.0
Henri Mondor Hospital (Creteil, France)	220.4
Oxford Radcliffe Hospitals (Oxford, UK)	193.9
The University Hospital Carl Gustav Carus (Dresden, Germany)	182.8
Johannes Gutenberg University (Mainz, Germany)	131.0
Tampere University Hospital (Tampere, Finland)	80.7

di classificare l'Urological Research Institute come primo centro in Europa per *Academic ranking score*, ovvero per qualità e quantità dell'attività scientifica svolta. Inoltre i membri del gruppo di ricerca sono tra i primi al mondo per *H-index*, ovvero l'indice che misura l'impatto dell'attività di ricerca in base al numero di citazioni ricevute.

Abstract presentati ai principali congressi di Urologia

Da anni l'Urological Research Institute è il primo centro di ricerca al mondo per numero di contributi presentati annualmente ai principali congressi di Urologia, ovvero lo European Association of Urology Annual Meeting e l'American Urological Association of Urology annual meeting. Nell'edizione 2017 dello European Association of Urology Annual Meeting, il gruppo ha firmato più di 50 *abstract*, includendo anche studi condotti in collaborazione con altri istituti di ricerca. Nella medesima edizione, tutti i membri del team sono stati coinvolti nell'organizzazione del congresso come membri del comitato scientifico, relatori in seduta plenaria, moderatori di sessioni specifiche o revisori degli *abstract*. In Italia, infine, il gruppo detiene il primato per numero di contributi presentati al congresso della Società Italiana di Urologia, con più di 40 studi presentati nell'edizione 2016.

Grant, premi e partecipazione a studi prospettici

L'istituto di ricerca ha vinto prestigiosi *grant*, ovvero finanziamenti a progetti specifici. In particolare, il gruppo ha vinto nel 2011 il grant dell'ESSM (European Society for Sexual Medicine) per la ricerca medica con il progetto intitolato: "Potential neuroprotective effects of a cannabinoid 2 receptor agonist in a rat model of cavernous nerve crush injury". Inoltre, 3 progetti su prostatectomia radicale robot assistita, ereditarietà del tumore prostatico e ricerca di nuovi traccianti per la diagnosi e stadiazione del tumore del rene hanno vinto il finanziamento Giovani Ricercatori promosso dal Ministero della Università e della Ricerca. Il team, nel 2008 e nel 2015, ha ottenuto il premio Resident's Corner Award for the Best Scientific Paper published in European Urology e nel 2009 ha ottenuto il "John Blandy Award for the best collection of papers published in British Journal of Urology International". Infine, l'Urological Research Institute è attivo nella partecipazione a numerosi protocolli di studio prospettico nell'ambito della diagnosi del tumore prostatico (PRECISION trial e ROMAS trial) e nella sorveglianza attiva delle piccole masse renali.

COLLABORAZIONI
INTERNAZIONALI

L'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele può avvalersi da anni di diverse collaborazioni con centri di riferimento internazionali, sia in ambito della ricerca clinica che per la ricerca di base. Infatti, nel corso degli ultimi anni, l'Unità Operativa di Urologia è stata il centro coordinatore di diversi studi clinici multi-istituzionali volti allo sviluppo e validazione di modelli predittivi nell'ambito del tumore della prostata, alla valutazione dell'efficacia dei trattamenti chirurgici e alla qualità di vita nel postoperatorio. Inoltre, la sistematica raccolta di campioni biologici quali sangue e urine nella biobanca di URI ha consentito l'attuazione di diversi studi multi-istituzionali preclinici e traslazionali in cui l'Unità Operativa di Urologia ha svolto un ruolo centrale.



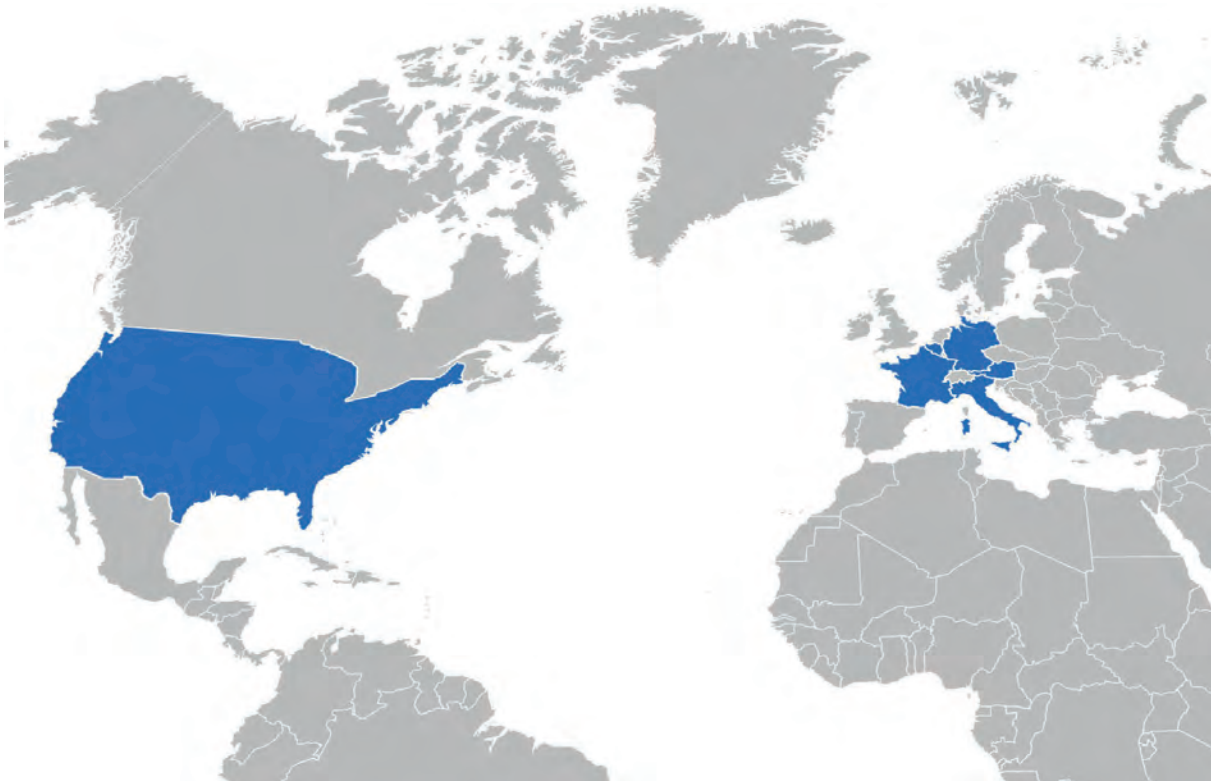
La collaborazione che viene portata avanti da più di dieci anni con la Mayo Clinic (Rochester, USA) ha portato a diversi studi nell'ambito del tumore della prostata con un focus particolare sull'efficacia della radioterapia postoperatoria e sui risultati a lungo termine nei pazienti con malattia linfonodale alla prostatectomia radicale. I risultati di queste analisi sono stati pubblicati sulle maggiori riviste urologiche e oncologiche e sono stati successivamente inclusi nelle linee guida europee.

Un altro esempio è rappresentato dal database multi-istituzionale sulla radioterapia postoperatoria, che viene periodicamente aggiornato e include oggi più di mille pazienti trattati in centri di riferimento europei e americani. Da tale database sono stati ricavati dati inclusi in lavori scientifici presentati sotto la forma di abstract all'ultimo congresso della European Association of Urology (EAU) e pubblicati sulle più prestigiose riviste urologiche.

Più recentemente è stato sviluppato un database che include più di 500 pazienti con tumore della prostata trattati con linfadenectomia di salvataggio per recidiva linfonodale dopo prostatectomia radicale in 8 centri europei e americani. Tale casistica rappresenta la serie più ampia a livello mondiale che include pazienti trattati con tale intervento chirurgico. Tali dati consentono di valutare i risultati perioperatori e oncologici a lungo termine.



Vita-Salute Università San Raffaele, Milano (IT)
Mayo Clinic, Rochester (USA)
Keck School of Medicine - USC Institute of Urology, Los Angeles (USA)
University of Cologne, Colonia (DE)
Ludwig-Maximilians-University, Monaco (DE)
University Hospital Schleswig Holstein, Kiel (DE)
University Hospital Leuven - Urology, Lovanio (BE)
ORSI Academy - Department of Urology, Melle (BE)





4

ATTIVITÀ DIDATTICA

- 62 Attività didattica e accademica
- 65 Corso di laurea magistrale in medicina e chirurgia e corsi elettivi
- 66 Master universitario di II livello
- 68 Fellowship estere e collaborazioni
- 70 Programma di visiting professorship
- 72 Aggiornamenti scientifici settimanali

ATTIVITÀ
DIDATTICA E
ACCADEMICAUNIVERSITÀ VITA-SALUTE
SAN RAFFAELE

UniSR

UNIVERSITÀ VITA-SALUTE SAN RAFFAELE



L'Università Vita-Salute San Raffaele (www.unisr.it), fondata dal Prof. Sac. Don Luigi Maria Verzé, ha recentemente celebrato i suoi primi 20 anni. Oggi l'Ateneo afferisce al Gruppo Ospedaliero San Donato. Fin dalla sua ideazione, la missione dell'Università Vita-Salute San Raffaele è quella di rispondere alla domanda *Quid est homo?*, nella forte convinzione che l'essere umano sia un unicum biologico, psicologico e spirituale. Inaugurato nel 1996 con la Facoltà di Psicologia, a cui seguono nel 1998 la Facoltà di Medicina e Chirurgia e nel 2002 la Facoltà di Filosofia, da subito l'Ateneo si caratterizza per una stretta e originale integrazione dell'attività didattica con la ricerca nelle sue diverse e principali espressioni: ricerca di base, clinica, filosofica e sociale.

Il Consiglio di Amministrazione è costituito dai seguenti membri:

Presidente: Dott. Roberto Mazzotta

Vice Presidente: Prof. Gabriele Pelissero

Consigliere Delegato: Dott. Paolo Rotelli

oltre a: Prof. Massimo Cacciari; Dott. Marco Carrai; Avv. Carlo Cerami; Prof. Alessandro Del Maschio; Dott.ssa Raffaella Voltolini; Dott.ssa Gianna Zoppi.

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Scuola di Specializzazione in Urologia

Scuola di specializzazione in Urologia: la Mission

L'attività accademica e didattica sono da sempre fortemente embricate nella quotidianità dell'Unità Operativa di Urologia, che si caratterizza per un forte afflato alla ricerca traslazionale nei campi dell'urologia oncologica, dell'andrologia e dell'urologia funzionale. Il significativo interesse per le scienze e la progressione della conoscenza medico-scientifica è elemento distintivo dell'insegnamento delle materie uro-andrologiche presso l'Università Vita-Salute San Raffaele, tanto per gli studenti del Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia quanto per quelli del



Corso di Laurea in Infermieristica. Ogni giorno, molti studenti in formazione frequentano infatti il reparto, gli ambulatori e le sale operatorie dell'Unità Operativa della sede centrale e della sede San Raffaele Turro, partecipando attivamente alle diverse attività cliniche, con un significativo ritorno in termini di apprendimento.

Presso la Scuola di Specializzazione di Urologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele sono attivati degli *internati formativi ufficiali* per il Corso di Laurea Magistrale di Medicina e Chirurgia.

Gli studenti in formazione hanno la straordinaria possibilità di partecipare sia all'attività clinica, che di essere inseriti nel palinsesto dell'attività chirurgica, nonché di frequentare i laboratori di *URI-Urological Research Institute*.

È questa un'occasione eccezionale e pressoché unica nel panorama universitario nazionale, poiché URI, l'Istituto di Ricerca Urologica dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano, offre agli studenti del Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, ovvero ai futuri medici, la straordinaria opportunità di avvicinarsi in prima persona alla ricerca di base, e di realizzare la propria tesi di laurea negli ambiti della ricerca traslazionale, ovvero di quella ricerca che porta le scoperte dal banco di lavoro sperimentale fino al letto del paziente, cercando di rispondere proprio alle esigenze del paziente stesso.

In modo simile, l'Unità Operativa di Urologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele è frequentata regolarmente dagli studenti del Corso di Laurea in Infermieristica (CLI), che hanno la grande possibilità di lavorare a stretto contatto con personale altamente specializzato e con doti umane straordinarie. A ciò si aggiunge la presenza di molti infermieri afferenti al CLI, con spiccato interesse per la ricerca clinica, ancora una volta a connotare la specificità degli insegnamenti delle materie urologiche presso il Nostro Ateneo.

La Scuola di Specializzazione di Urologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele si suddivide in 5 anni di formazione dei futuri urologi specialisti.

Ad oggi, gli specializzandi sono 4 al primo e al secondo anno, 3 al terzo e al quarto, e 5 per il quinto anno della Scuola.

Il percorso educativo degli specializzandi prevede una graduale esposizione alle attività clinico-assistenziali ambulatoriali, diagnostico-strumentali e di gestione del malato nel reparto di degenza. A questo si affianca la loro crescita in ambito chirurgico, nelle diverse branche dell'urologia, dalla chirurgia andrologica e dei genitali esterni, alla chirurgia endoscopica, a quella a cielo aperto, per arrivare alla chirurgia laparoscopica e robot-assistita.

Missione particolare della Scuola di Specializzazione in Urologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele è la ricerca e la formazione in ambito di ricerca traslazionale.

I medici in formazione specialistica hanno infatti la possibilità di occuparsi in prima persona di ricerca clinica, sfruttando le eccellenti risorse di *URI-Urological Research Institute*. In modo simile, è per loro possibile realizzare un percorso formativo preclinico, nei vari campi della ricerca di base, lavorando a stretto contatto con i biologi ricercatori e i tecnici dell'Istituto di Ricerca Urologica.

Completa lo scenario didattico educativo della scuola di Specializzazione in Urologia dell'Ateneo l'opportunità di un periodo di formazione all'estero in ambito di ricerca clinica, biostatistica o di apprendimento e pratica nelle diverse discipline chirurgiche dell'urologia. I medici in formazione specialistica hanno infatti la possibilità di trascorrere non meno di un anno in una delle sedi urologiche più prestigiose al mondo, tra Europa, Stati Uniti d'America e Canada, aggiungendo uno straordinario plus di conoscenze scientifiche, e creando una rete professionalizzante molto significativa. Inoltre, nell'ambito della scuola di Specializzazione in Urologia, i medici in formazione hanno la possibilità di familiarizzare con la ricerca clinica e di base e di collaborare in modo da completare la propria istruzione in ambito urologico. I medici in formazione hanno anche la possibilità di partecipare a diversi studi multi-istituzionali in cui vengono coinvolti centri di eccellenza a livello europeo e mondiale.



Il Magnifico Rettore
Università Vita-Salute San Raffaele

Prof. **Alessandro Del Maschio**
Professore Ordinario
di Radiologia (MED/36)



Il Preside della Facoltà di Medicina e Chirurgia
Università Vita-Salute San Raffaele

Prof. **Massimo Clementi**
Professore Ordinario
di Microbiologia e Virologia (MED/07)



Presidenti dei Consigli di Corso di Studio
Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Prof. **Francesco Maria Bandello**
Professore Ordinario
di Malattie dell'Apparato Visivo (MED/30)

Scuola di Specializzazione in Urologia

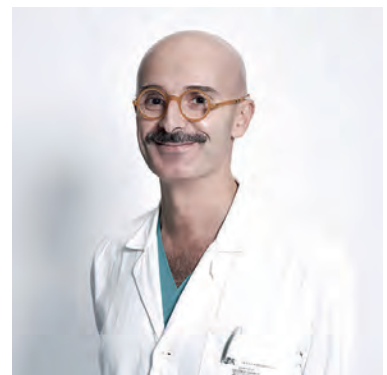
Docenti di ruolo



Direttore del corso:
Prof. **Francesco Montorsi**
Professore Ordinario di Urologia (MED/24)



Prof. **Alberto Briganti**
Professore Associato
di Urologia (MED/24)



Prof. **Andrea Salonia**
Professore Associato
di Urologia (MED/24)

**CORSO DI LAUREA
MAGISTRALE
IN MEDICINA
E CHIRURGIA
E CORSI ELETTIVI**

Il Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia è disegnato per 100 studenti altamente selezionati e motivati.

Il curriculum, fortemente innovativo per la connotazione scientifica e la didattica interattiva in uno stretto e continuo rapporto tra discenti, docenti e tutori, garantisce una formazione pienamente allineata a quella dei migliori atenei europei e nordamericani.

Il corso viene tenuto in lingua italiana e inglese e i docenti sono il Prof. Francesco Montorsi, il Prof. Alberto Briganti e il Prof. Andrea Salonia.

L'offerta formativa del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università Vita-Salute San Raffaele in campo urologico prevede, oltre alle lezioni previste dal piano di studi, l'offerta di corsi elettivi rivolti agli studenti del Corso di Laurea che manifestano particolare interesse nei confronti dell'urologia, al fine di fornire un'immersione in questa specialità per comprendere le principali problematiche urologiche e le più recenti acquisizioni dal punto di vista clinico e scientifico. I corsi sono diretti da Medici Professori a contratto presso l'Università Vita-Salute San Raffaele che afferiscono all'Unità di Urologia dell'Ospedale San Raffaele.

**Chirurgia laparoscopica e robotica in urologia
(Docente: Dott. Federico Dehò)**

L'introduzione della laparoscopia prima, e della chirurgia robotica poi, hanno completamente rivoluzionato la chirurgia urologica negli ultimi 15 anni mediante la possibilità di un approccio mini-invasivo per il trattamento di patologie che prima prevedevano il solo approccio chirurgico "a cielo aperto". Lo scopo del corso è quello di avvicinare gli studenti di medicina a questa chirurgia in modo interattivo mediante lezioni teoriche, esercitazioni pratiche e ampio utilizzo di simulatori e pelvic-trainer.

**Outcome Research e BioStatistica applicata
all'urologia**

(Docente: Dott. Nazareno Suardi)

Scopo del corso è quello di fornire agli studenti gli strumenti di base per comprendere la metodologia statistica alla base dell'Outcome Research, con particolare focus sulle patologie urologiche oncologiche. Il corso ha un taglio nettamente pratico, partendo dall'analisi di lavori scientifici estratti dalla recente letteratura urologica al fine di comprendere quali risposte possono essere ottenute da un database clinico. Inoltre, il corso prevede esercitazioni pratiche su database clinici per fornire agli studenti le conoscenze di base di analisi statistica.

Oncologia Urologica

(Docente: Dott. Umberto Capitano)

L'urologia si occupa, tra le altre cose, della diagnosi e del trattamento del tumore della prostata, del rene, della vescica e del testicolo. Complessivamente, queste patologie rappresentano per numerosità un terzo di tutte le diagnosi oncologiche in campo medico. Scopo del corso è di fornire allo studente le principali nozioni riguardanti tali patologie. Viene fatto particolare riferimento agli aspetti più recenti della diagnosi e del trattamento (chirurgia endoscopica, laparoscopica, robotica e a cielo aperto). Il Corso prevede inoltre il coinvolgimento pratico degli studenti in sala operatoria, in ambulatorio e nel reparto di Urologia dell'Ospedale San Raffaele.

**Tumore della prostata: aspetti clinici e di ricerca
traslazionale (Docente: Prof. Alberto Briganti)**

Il tumore prostatico rappresenta il tumore con il più elevato tasso di incidenza nel maschio nei paesi occidentali. Il reparto di Urologia dell'Ospedale San Raffaele, grazie all'elevato numero di pazienti affetti da tumore della prostata che vi si rivolgono per la terapia chirurgica, radioterapica e medica, presenta un'esperienza clinica di rilievo nell'ambito di tale patologia. Inoltre, la disponibilità di evoluti database clinici ha permesso lo sviluppo di un importante filone di ricerca clinica, che analizza i dati oncologici e funzionali dei pazienti sottoposti a chirurgia per la neoplasia prostatica. La presenza di laboratori di ricerca di base di altissimo livello all'interno dell'Ospedale San Raffaele ha naturalmente portato a una collaborazione diretta tra attività clinica e attività di ricerca di base nell'ambito del tumore prostatico. Tale collaborazione viene definita ricerca traslazionale. Il corso elettivo diretto dal Prof. Briganti mette a disposizione degli studenti i mezzi per comprendere il significato di ricerca traslazionale e gli obiettivi che tale collaborazione permette di raggiungere nell'ambito della diagnosi e della cura del tumore prostatico.

**MASTER
UNIVERSITARIO
DI II LIVELLO****IN CHIRURGIA UROLOGICA
ROBOTICA**

La chirurgia robotica, introdotta nei primi anni 2000 nell'armamentario dell'urologo, ha un vasto ambito di applicazione, che spazia su tutta la patologia d'interesse della specialità: dalla chirurgia oncologica per il trattamento della neoplasia prostatica, renale e vescicale sino alla chirurgia ricostruttiva per le patologie primitive e iatrogene dell'uretere. L'utilizzo del robot conferisce all'ambito disciplinare chirurgico una peculiare caratteristica ovvero di essere una disciplina in continua evoluzione che ha visto, negli ultimi anni, non solo un aumento d'interesse per il peso socio-economico delle problematiche in studio, ma anche l'affermarsi di una nuova figura professionale dalle competenze specialistiche tecnico-operative. L'urologo che si dedica alla chirurgia robotica, nella realtà attuale, si configura come un esperto di riferimento e si avverte quindi la necessità che nel bagaglio culturale dell'urologo siano presenti nozioni e competenze di chirurgia robotica, tali da renderlo in grado di rispondere in modo adeguato alle nuove esigenze cliniche.

Il Master Universitario di II livello in Chirurgia Urologica Robotica, diretto dal Prof. Francesco Montorsi, è nato con lo scopo di fornire a medici specialisti in Urologia e in Chirurgia Generale le competenze necessarie per un moderno e completo approccio al paziente con affezioni chirurgiche urologiche, che comprenda tutte le opzioni terapeutiche che possano richiedere e prevedere l'impiego di un robot nella chirurgia di specialità. Il Master si propone quindi, in primo luogo, di fornire un approfondimento tecnico-culturale sui temi di fisiopatologia, anatomia chirurgica endoscopica, clinica e terapia chirurgica robotica e in secondo luogo di offrire un'aggiornata e completa rivisitazione sia delle tecniche, sia delle tecnologie applicate a un'ampia gamma di interventi chirurgici urologici.

I contenuti teorico-pratici degli argomenti necessitano di un'approfondita trattazione e di una personale e attiva partecipazione, che solo una "full immersion" e un ristretto numero di partecipanti possono consentire.



FELLOWSHIP
ESTERE E
COLLABORAZIONI

Gli specializzandi afferenti alla Scuola di Specialità di Urologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele hanno l'opportunità di passare periodi variabili della propria formazione presso Istituzioni di riferimento in ambito Urologico in tutto il mondo. Tali iniziative danno la possibilità ai giovani medici di confrontarsi con realtà diverse, entrare in contatto con sistemi educativi e sanitari differenti da quello italiano, approfondire tematiche di interesse scientifico e clinico e arricchire il proprio cammino formativo.

Le tipologie di fellowship estere tipicamente proposte sono due: fellowship di ricerca e fellowship clinica. Nell'ambito della ricerca è possibile passare periodi di tempo variabili presso laboratori di ricerca di base di fama mondiale o presso centri di ricerca clinica all'avanguardia in cui si apprendono le più avanzate metodologie statistiche e si comprende come disegnare uno studio scientifico. Tali esperienze rappresentano solitamente tappe fondamentali per una carriera di medico in cui l'attività clinica sia accompagnata da un interesse costante verso la ricerca scientifica e il miglioramento delle cure disponibili per i pazienti.

Le fellowship cliniche sono solitamente focalizzate su una determinata area dell'Urologia o su una particolare procedura o tecnologia. Tali esperienze consentono allo specializzando di sviluppare specifiche abilità cliniche e chirurgiche che potrà poi mettere in atto una volta tornato in Italia. I centri selezionati per le fellowship cliniche sono istituti in cui viene garantita un'esposizione costante alle attività di reparto, ambulatorio e sala operatoria e in cui lo specializzando abbia l'accesso a strutture di formazione e abbia la possibilità di completare interventi chirurgici di media e alta complessità sotto la supervisione di un tutor.

La scelta sul tipo di esperienza viene fatta in base agli interessi personali dello specializzando e alla predisposizione individuale, in modo da ottimizzare il periodo formativo all'estero. È importante sottolineare che la maggior parte degli specializzandi facenti riferimento alla Scuola di Specialità di Urologia dell'Università Vita-Salute San Raffaele ha deciso nel corso dei cinque anni della propria formazione specialistica di prendere parte a una o più fellowship estere. Di seguito sono elencati i centri principali in cui nel corso degli anni gli specializzandi hanno avuto la possibilità di prendere parte a fellowship estere:



Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit, Université de Montreal, Montreal, Canada.

Fellowship di ricerca clinica volta all'apprendimento della metodologia statistica e all'analisi e valutazione critica di dati provenienti da database internazionali.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA.

Fellowship di ricerca clinica volta all'apprendimento delle più avanzate metodologie statistiche e al disegno di studi clinici.

University of California, Davis Medical Center, Sacramento, USA.

Fellowship di ricerca di base volta all'apprendimento delle tecniche di laboratorio e al disegno di studi preclinici nell'ambito del tumore della prostata.

Umea University, Umea, Svezia.

Fellowship di ricerca clinica volta all'analisi di dati provenienti da registri svedesi e all'apprendimento di tecniche statistiche da applicare in studi di popolazione.

OLV Hospital, Aalst, Belgio.

Fellowship di chirurgia robotica volta all'apprendimento delle tecniche chirurgiche in ambito robotico per il trattamento delle patologie uro-oncologiche.

Institut Montsouris, Parigi, Francia.

Fellowship di chirurgia laparoscopica e robotica volta all'apprendimento delle tecniche chirurgiche mini-invasive per il trattamento delle più comuni patologie urologiche.

Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille, Lille, Francia.

Fellowship di chirurgia laparoscopica volta all'apprendimento delle tecniche chirurgiche mini-invasive per il trattamento delle più comuni patologie urologiche.

Center of Urologic Laparoscopy, Clinique Saint Augustin, Bordeaux, Francia.

Fellowship di chirurgia laparoscopica e robotica volta all'apprendimento delle tecniche chirurgiche mini-invasive per il trattamento delle più comuni patologie urologiche.

University Pierre et Marie Curie, Parigi, Francia.

Fellowship di endourologia volta all'apprendimento delle tecniche chirurgiche mini-invasive per il trattamento della calcolosi urinaria e dei tumori dell'alto apparato urinario.

University of Leuven, Leuven, Belgio.

Fellowship di urologia funzionale e neuro-urologia volta all'apprendimento della gestione ambulatoriale e chirurgica dei pazienti affetti da problematiche di urologia funzionale.

University of Dusseldorf, Dusseldorf, Germania.

Fellowship di urologia oncologica volta all'apprendimento della gestione ambulatoriale e chirurgica dei pazienti affetti da patologie uro-oncologiche e, in particolare, da tumore del pene e del testicolo.

University College of London, Londra, UK.

Fellowship volta all'apprendimento delle più avanzate tecnologie nell'ambito della diagnosi e del trattamento focale del tumore della prostata.

Mount Sinai St. Luke's and Mount Sinai West, New York, USA.

Fellowship di ricerca clinica e oncologia urologica.

Section of Uro-Genital Reconstructive Surgery "Sava Perovic Foundation" – Center for Genito Urinary Reconstructive Surgery, Belgrade, Serbia.

Fellowship di chirurgia ricostruttiva volta all'apprendimento delle tecniche più avanzate di ricostruzione uro-genitale.

PROGRAMMA DI
VISITING
PROFESSORSHIP

Da anni l'Unità Operativa di Urologia San Raffaele, nell'ambito delle attività didattiche della Scuola di Specializzazione, organizza congressi di 2-3 giorni dedicati a figure di rilievo internazionale nell'ambito della ricerca e della chirurgia in Urologia. Nel corso degli ultimi 10 anni, sono stati invitati a portare la loro esperienza e il loro bagaglio di conoscenze scientifiche, cliniche e chirurgiche più di 20 professori universitari italiani, europei e nord-americani. Queste iniziative, aperte anche alle altre scuole di specialità in Urologia e di altre Divisioni, hanno permesso anche ai pazienti di confrontarsi con alcuni tra i più famosi e preparati esperti di urologia del mondo.

Riportiamo l'elenco degli esperti invitati:

Antonio Alcaraz - Professore ordinario di Urologia, direttore del Reparto di Urologia presso la Clinica Universitaria di Barcellona.

Walter Artibani - Professore Ordinario di Urologia, Direttore della Cattedra di Urologia dell'Università di Verona.

Trinity J. Bivalacqua - Professore R. Christian B. Evensen di Urologia e Oncologia e Direttore di Oncologia Urologica presso il James Buchanan Brady Urologic Institute, Baltimora, USA.

Renaud Bollens - Professore e direttore di urologia presso la Catholic University of Lille Hopital St. Philibert.

Xavier Cathelineau - Professore associato presso la Faculté de Médecine Paris Descartes, Direttore dell'Ecole Européenne de Chirurgie - Université Paris Descartes.

Christopher R. Chapple - Primario di Chirurgia Urologica presso i Sheffield Teaching Hospitals e visiting professor presso la Sheffield Hallam University, ex Direttore della European School of Urology e Segretario Generale associate della European Association of Urology.

Dirk De Ridder - Professore ordinario di Urologia presso la University of Leuven, Direttore del Leuven Institute for Healthcare Policy.

Christopher P. Evans - Direttore e Professore del Reparto di Urologia del UC Davis Comprehensive Cancer Center.

Inderbir S. Gill - Direttore e Professore del Catherine and Joseph Aresty Department of Urology, Fondatore e Direttore esecutivo del USC Institute of Urology e vice Rettore per l'innovazione clinica.





Peter Gilling – Professore di Chirurgia presso la University of Auckland, Direttore accademico del Tauranga Clinical Site, University of Auckland, Direttore della Bay of Plenty DHB Clinical School.

Markus Graefen - Professore Ordinario di Urologia presso Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Direttore della Martini-Klinik, Amburgo, Germania.

Christian Gozzi - Prof. A.C. Università di Pisa, Expert Consultant Casa di cura Mater Dei, Roma. Expert Consultant Casa di cura S. Maria, Bolzano

Bertand Guillonnet - Professore ordinario di Urologia, Direttore del Reparto di Urologia, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon Parigi, Francia.

Ashok K. Hemal – Professore di Urologia, Comprehensive Cancer Center, Professore presso l'Institute for Regenerative Medicine, Direttore di Chirurgia Robotica presso Baptist Hospital, Direttore Fellowship on Robotic and Minimally Invasive Surgery. Co-direttore Fellowship on Endourology, Department of Urology, Wake Forest School of Medicine, Winston Salem, NC, USA.

Gerard D. Henry - Willis Knighton Medical Center, Willis Knighton Bossier Health Center, Christus Health Shreveport – Bossier.

Pierre I. Karakiewicz – Professore ordinario presso il Dipartimento di Chirurgia (Urologia), Direttore dell'unità di ricerca quantitative e valutativa presso il Centre Hospitalier de l'Université de Montréal.

Eric Klein - Direttore del Glickman Urological & Kidney Institute e membro dello staff del Taussig Cancer Institute presso la Cleveland Clinic.

Mani Menon - Direttore del Reparto di Urologia, Henry Ford Health System, Detroit, MI. The Rajendra and Padma Vattikuti Distinguished Chair in Oncology. Direttore del Vattikuti Urology Institute Detroit, MI, USA

Rodolfo Montironi - Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche

William D. Steers – Professore Paul Mellon e Presidente del Dipartimento di Urologia presso la School of Medicine of the University of Virginia.

Arnulf Stenzl – Direttore del Dipartimento di Urologia presso la University of Tübingen Medical School, Presidente dello Scientific Congress Office of the European Association of Urology.

Urs E. Studer - Professore Ordinario in Urologia, Primario e Direttore della Clinica di Urologia dell'Università di Berna.

Olivier Traxer – Professore di Urologia, University Pierre et Marie Curie Paris 6. Direttore del Minimally Invasive Surgery Centre Urology Dept Tenon Hospital.

Andrew Vickers – Biostatistico e responsabile di metodologia di ricerca presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Professore di salute pubblica presso il Weill Cornell Medical College.

Patrick C. Walsh – Professore e Direttore del Brady Urological Institute; University Distinguished Service Professore di Urologia presso la Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, US.

Xu Zhang - Professore & Direttore presso il Reparto di Urologia, The PLA General Hospital, The PLA Postgraduate Medical School 28 Fuxing Road, Pechino, Cina.

Alexander R. Zlotta – Professore di Urologia presso la University of Toronto, Direttore di Uro-Oncologia presso il Mount Sinai Hospital, chirurgo presso il Princess Margaret Cancer Centre-Toronto General Hospital/ University Health Network e Direttore dello Uro-Oncology Fellowship Program at the University of Toronto.

AGGIORNAMENTI SCIENTIFICI SETTIMANALI



Sin dall'inizio della Sua direzione della Scuola di Specialità di Urologia, il Prof. Francesco Montorsi ha sottolineato l'importanza per gli specializzandi, nonché per ognuno dei membri del suo staff, di associare a un percorso formativo clinico-pratico di alto livello una costante attenzione al continuo studio della letteratura urologica, chirurgica e medica. Per questo motivo, una delle attività portate avanti con maggior dedizione da tutti i membri dell'Urologia San Raffaele, è quella degli aggiornamenti settimanali.

Ogni mercoledì mattina, nella fascia oraria precedente le principali attività cliniche, tutti gli specializzandi e specialisti del reparto prendono parte a questo momento collettivo di aggiornamento. Di norma, un membro dello staff (specializzando tutorato da uno specialista o direttamente uno specialista, a seconda della tipologia di argomento trattato) espone a tutti una tematica urologica sulla quale, a seguire, vi è un momento di dibattito e confronto collettivo. Tali incontri hanno carattere multi-disciplinare, ove allo staff di Urologia si uniscono, per un confronto ancora più completo e costruttivo, colleghi di altre specialità coinvolte nella gestione del paziente quali anestesisti, radiologi e radioterapisti.

Gli incontri sono suddivisi, in maniera equilibrata, nelle seguenti tematiche:

Journal Club

Lezioni frontali

Morbidity & Mortality

Update Linee Guida Urologiche

Update congressi urologici

Update paper clinici e preclinici

Update protocolli interni



Journal Club

Gli incontri di questa tipologia si basano sulla presentazione, e conseguente discussione collettiva, di un articolo della letteratura urologica selezionato perché ritenuto di particolare rilevanza. La tematica dell'articolo può spaziare da argomento oncologico ad argomento funzionale, clinico, chirurgico o di ricerca di base: di norma si ottengono spunti di riflessione e innovazione che si riflettono poi positivamente nel lavoro quotidiano e nella pratica clinica.

Lezioni frontali

Questa tipologia di aggiornamento rispetta la tipica lezione universitaria, ove uno dei nostri esperti, a turno, approfondisce una specifica tematica urologica o andrologica. L'argomento è tendenzialmente richiesto dagli specializzandi ai loro insegnanti come approfondimento di studio e formazione e risulta, di fatto, essere un momento di ripasso e confronto sulle tematiche trattate anche per tutti gli altri partecipanti alla riunione.

Morbidity & Mortality

Gli aggiornamenti di morbidity & mortality sono l'esposizione dettagliata di un reale caso clinico avvenuto presso il nostro reparto. Si tratta della discussione collegiale di un caso risultato per qualche motivo complesso e atipico rispetto al normale andamento clinico della tipologia di malattia/intervento chirurgico in questione. La discussione da parte dell'intero staff del caso, dal momento del ricovero del paziente, al termine della degenza, con il dettaglio di ogni complicanza e avvenimento clinico-chirurgico, permette un approfondimento di tematiche, soprattutto complicanze, che porta a una maggiore conoscenza di errori, eventi rari, imprevisti. Il fine ultimo e comune di questi incontri è di imparare dall'esperienza passata per migliorare in ogni ambito e da ogni punto di vista per offrire il meglio delle nostre possibilità a ogni paziente.

Update Linee Guida Urologiche e update congressi urologici

Durante questi incontri vengono esposti gli aggiornamenti periodici in ambito urologico sia a livello di Linee Guida (europee e americane), che di lavori scientifici rilevanti, esposti ai maggiori congressi di Urologia (europeo e americano). Sono momenti di puro aggiornamento delle basi scientifiche su cui fondiamo il nostro lavoro quotidiano di urologi.

Update paper clinici e preclinici e update protocolli interni

Questa tipologia di incontri mattutini riguarda l'aggiornamento periodico sulla nostra attività interna di produzione di letteratura scientifica clinica e preclinica (lavori che vengono inviati e, per la maggior parte, pubblicati sulle maggiori riviste scientifiche internazionali) e l'aggiornamento sui protocolli interni di gestione clinica delle differenti patologie e categorie di pazienti.



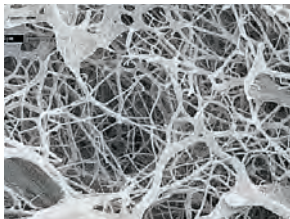
5

TUMORE DELLA PROSTATA

- 76 Ricerca scientifica preclinica
- 80 Studi ricerca clinica - strumenti predittivi
- 83 Impatto degli studi clinici sulle linee guida internazionali
- 85 Terapia chirurgica
- 87 Terapia focale
- 88 Risonanza magnetica multiparametrica e biopsie fusion
- 92 Radioterapia
- 95 PET - Positron Emission Tomography
- 97 Disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale
- 99 Incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale

RICERCA
SCIENTIFICA
PRECLINICA

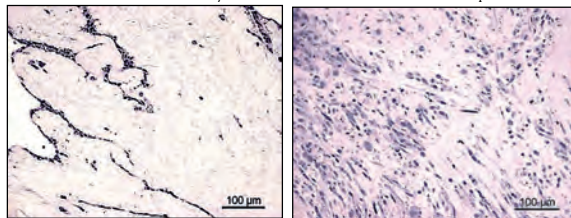
Immagine di microscopia
elettronica a scansione
Scala 1:40000



Matrice extracellulare di prostata

Immagine di microscopia elettronica a scansione - Scala 1:40000

Colorazione con ematossilina/eosina di fettine di matrice extracellulare prostatica



Cellule prostatiche non tumorali
su matrice extracellulare di prostata

Cellule prostatiche tumorali metastatiche
su matrice extracellulare di prostata

Nonostante i progressi raggiunti in ambito diagnostico e terapeutico, il tumore prostatico (TP) rimane la seconda causa di morte per tumore solido nei paesi occidentali. L'alta eterogeneità di questo carcinoma, sommata alle caratteristiche individuali (stile di vita, background genetico, familiarità, età), rende spesso difficile garantire la precisione della prognosi e l'efficacia della scelta terapeutica.

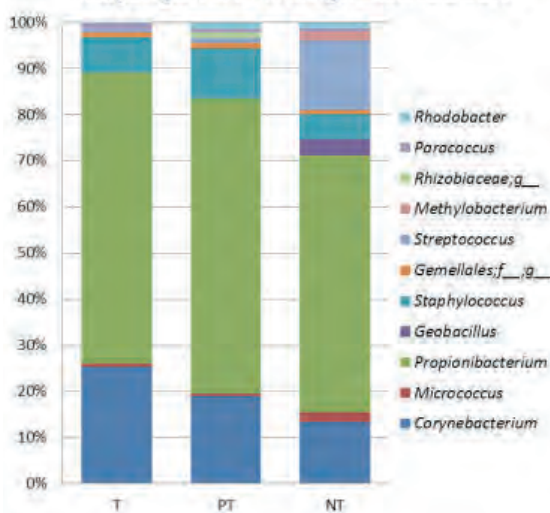
L'Unità di Urologia e l'Istituto di Ricerca Urologica (URI) dell'OSR svolgono da anni un'intensa attività di ricerca preclinica e traslazionale volta al raggiungimento di nuovi traguardi, sia in ambito diagnostico, che terapeutico. Il punto di forza della ricerca urologica dell'OSR è senz'altro costituito dalla banca di tessuti umani attiva dal 2010 e in continua espansione. La procedura di raccolta non influisce sul processo diagnostico e permette di avere materiale ideale per studi molecolari.

Utilizzo di tessuti umani decellularizzati per lo studio del potenziale invasivo delle cellule tumorali prostatiche

L'invasione e la metastatizzazione sono processi complessi, strettamente regolati e dipendenti dalle interazioni tra cellule tumorali e matrice extracellulare. In URI è stato messo a punto un protocollo di decellularizzazione che permette di privare i tessuti prostatici (ottenuti dalle resezioni chirurgiche) della loro componente cellulare mantenendo invece inalterate la struttura e le caratteristiche della matrice extracellulare. Questa, essendo rappresentativa del tessuto di origine, costituisce un modello eccezionale per studiare il potenziale invasivo delle cellule tumorali prostatiche. Grazie a questo modello *ex-vivo/in vitro*, si è infatti visto che cellule prostatiche derivate da tumori di uguale stadio e grado patologico hanno invece una diversa capacità di invadere la matrice extracellulare circostante. Confrontando il corredo genomico o proteomico delle cellule più invasive rispetto alle meno invasive ci si prefigge in futuro di individuare nuovi marcatori molecolari indipendenti, predittivi dell'evento metastatico.



Major genera average distribution



Caratterizzazione della popolazione batterica del microambiente tumorale

Si stima che, in età adulta, per ogni cellula umana ve ne siano almeno 100 di origine microbica. Questi miliardi di cellule che colonizzano la cute e le mucose del corpo umano, hanno un impatto sulle funzioni fisiopatologiche dell'uomo. La ricerca preclinica urologica, grazie alle capillari interazioni con le diverse Unità dell'OSR, ha reso possibile per la prima volta la caratterizzazione del profilo microbico prostatico specificatamente associato alla lesione tumorale, alla corrispondente zona peri-tumorale e alla parte non tumorale. Si evince che la prostata contiene una plethora di batteri, la cui distribuzione nella ghiandola dipende dalla natura del tessuto stesso, suggerendo quindi una correlazione fisiopatologica, causativa o consequenziale, tra la composizione dell'ambiente microbico locale e la presenza del TP. Lo studio continuerà con l'intento di chiarire se questo profilo microbico prostatico possa essere utilizzato come marker prognostico o come bersaglio in nuove terapie di chemioprevenzione.

Marker tumorali metabolici

L'analisi metabolica permette di identificare e quantificare l'insieme dei prodotti intermedi e finali delle reazioni metaboliche che avvengono in un determinato contesto biologico. A queste reazioni prendono parte sia le cellule umane che quelle microbiche, i cui prodotti genici e metabolici superano nell'ordine delle migliaia quelli endogeni. L'analisi metabolica condotta con apparecchiature di ultima generazione su fluidi biologici di pazienti urologici dell'OSR ha permesso di identificare un pool di metaboliti presenti esclusivamente nei campioni dei pazienti con TP e non nei campioni dei pazienti con ipertrofia prostatica benigna. La validazione di questi risultati porterà alla realizzazione di un nuovo, prezioso, test diagnostico.

Valutazione del profilo genetico in giovani individui sani con e senza storia familiare di tumore prostatico

Nonostante l'evidenza di un più alto rischio di TP in soggetti con familiarità, non c'è ad oggi una chiara raccomandazione rispetto alla necessità di uno screening personalizzato in tale popolazione. Urologi e ricercatori dell'OSR hanno avviato uno studio traslazionale volto a valutare il profilo genetico in giovani individui con storia familiare, nei loro padri e in giovani individui senza storia familiare, con l'intento di identificare dei marcatori di predisposizione al TP. Si cercano anche dei valori di riferimento del marker tumorale PSA che, associati al profilo genomico individuale, permettano di identificare quali tra questi uomini siano più a rischio di sviluppare la malattia. Avere programmi personalizzati di screening aiuterà gli urologi a selezionare gli individui che necessitano di essere seguiti più assiduamente o di essere sottoposti a biopsia prostatica nonostante la giovane età.

Sviluppo di un nuovo modello preclinico che ripropone il setting clinico post-chirurgico del paziente con tumore prostatico

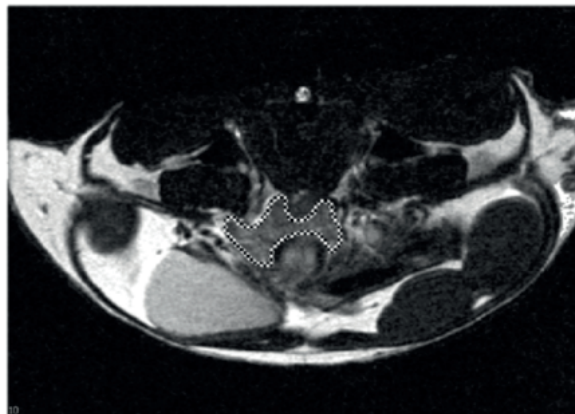
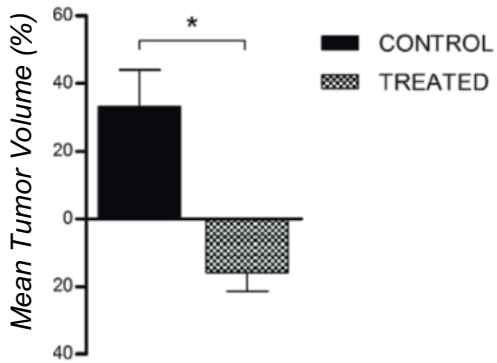
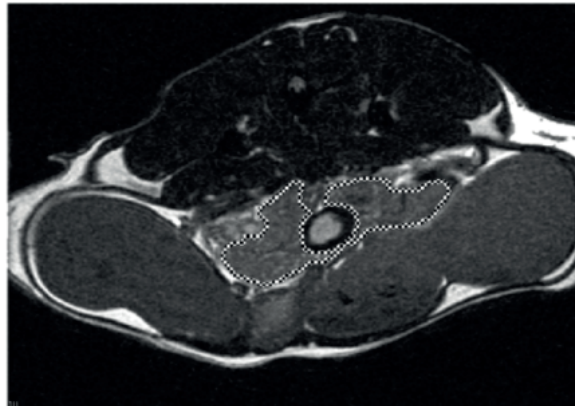
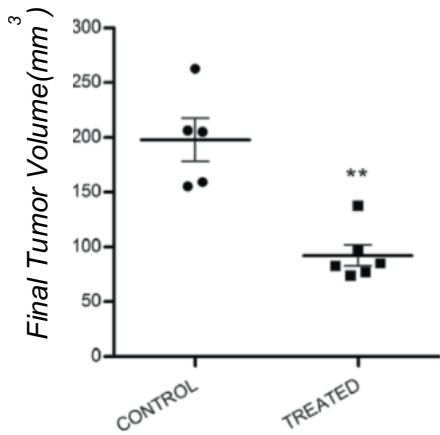
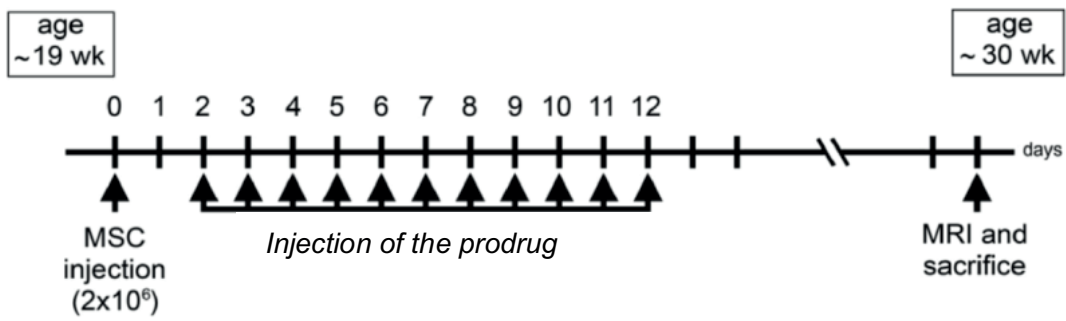
I modelli animali sono di fondamentale importanza per lo sviluppo e la validazione di nuovi approcci terapeutici. Sono disponibili molti modelli preclinici di TP, ma nessuno di questi finora è stato in grado di replicare in vivo l'impostazione clinica tipica del paziente prostatectomizzato. Questo ostacola pesantemente la ricerca traslazionale, dal momento che la prostatectomia radicale rappresenta il primo approccio terapeutico per la maggior parte dei pazienti con TP localizzato.

Gli specializzandi dell'Unità di Urologia dell'OSR hanno messo a punto una procedura chirurgica che permette di prostatectomizzare i topi in maniera sicura ed efficace, sviluppando così il primo modello preclinico di prostatectomia radicale. La realizzazione di questo modello renderà possibile lo studio di nuove terapie post-intervento.

Utilizzo di cellule staminali adulte come veicolo di geni terapeutici

Il TP avanzato, inizialmente responsivo alla terapia anti-androgenica, sviluppa negli anni un fenotipo refrattario alla terapia ormonale e successivamente a quella chemioterapica, con conseguenti pesanti effetti collaterali. Permane pertanto la necessità di sviluppare nuove terapie a più elevata efficacia e specificità. In URI è stato messo a punto un approccio terapeutico sperimentale basato sull'utilizzo di cellule staminali mesenchimali (MSC) come veicolo di geni terapeutici. Le MSC, oltre a non sollevare questioni etiche, preservano la capacità innata delle cellule staminali di migrare spontaneamente verso le lesioni tumorali e metastatiche, rappresentando pertanto un mezzo strategico per veicolare la terapia selettivamente a livello delle lesioni, con conseguente aumentata efficacia e ridotta tossicità.

L'iniezione endovena di MSC, ingegnerizzata per esprimere un enzima in grado di convertire un innocuo antimicotico (profarmaco) in un potente chemioterapico, ha indotto la regressione parziale del tumore in topi con adenocarcinoma prostatico.



**STUDI DI
RICERCA CLINICA**
STRUMENTI PREDITTIVI

Il tumore della prostata è una malattia caratterizzata da una prognosi che varia a seconda delle caratteristiche del paziente e della malattia stessa. Mentre un atteggiamento conservativo può essere considerato nei pazienti a basso rischio di recidiva, altri beneficiano di un approccio chirurgico e di terapie aggiuntive quali la radioterapia e la terapia ormonale.

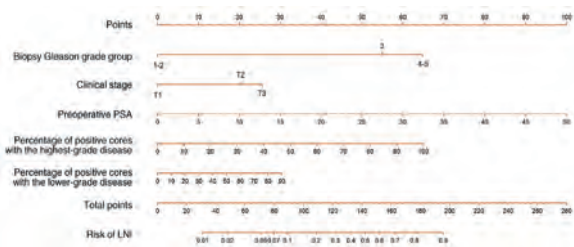
L'Ospedale San Raffaele si occupa da tempo dello sviluppo di modelli predittivi per la stratificazione dei pazienti con tumore della prostata. Questi strumenti, basati sulle caratteristiche del paziente e della malattia stessa, consentono al medico di predire la storia naturale della malattia e di identificare i soggetti che possono beneficiare maggiormente di determinati approcci terapeutici.

I modelli predittivi sviluppati possono aiutare il medico nelle diverse fasi della storia naturale della malattia:

- Prima dell'intervento chirurgico
- Immediatamente dopo l'intervento chirurgico
- Nel caso di rialzo dei valori di PSA dopo l'intervento chirurgico

Modelli preoperatori

Il percorso terapeutico dopo la diagnosi di un tumore della prostata è guidato da informazioni come l'età del paziente ed eventuali comorbidità e dalle caratteristiche della malattia. Questi dati vengono usati per pianificare la strategia chirurgica. Un esempio è la selezione dei candidati per la linfadenectomia pelvica. I linfonodi rappresentano la prima sede di coinvolgimento a distanza nel tumore della prostata e sono coinvolti in circa il 10% dei casi. La linfadenectomia è la metodica ottimale per individuare la presenza di metastasi linfonodali. La scelta di togliere o meno i linfonodi è determinata dal rischio d'invasione linfonodale, calcolato mediante modelli basati sulle informazioni preoperatorie. L'accurata identificazione dei pazienti da sottoporre a tale procedura consente di ridurre il rischio di complicanze in coloro per i quali non è necessaria, senza tuttavia aumentare il rischio di non individuare i soggetti con metastasi nei linfonodi.

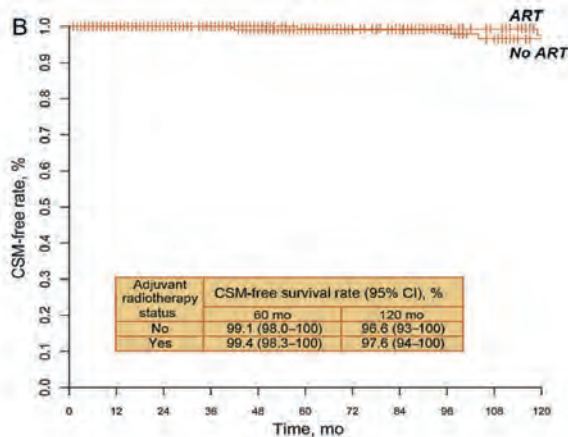
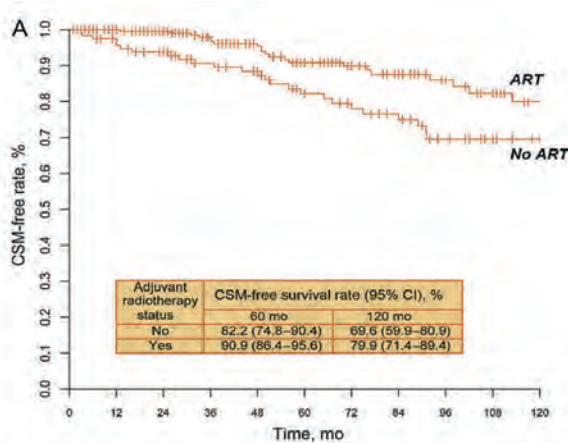


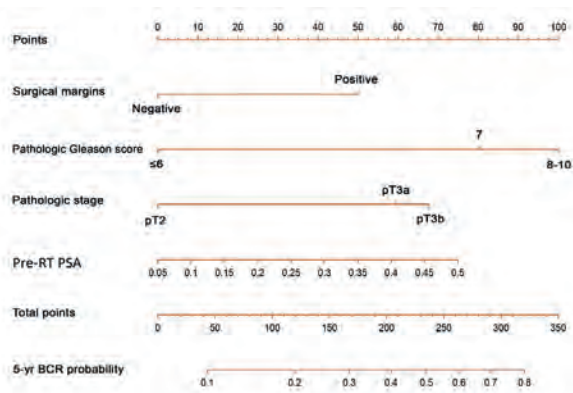
L'Ospedale San Raffaele ha sviluppato e aggiornato negli anni il nomogramma più utilizzato in Urologia per l'identificazione dei pazienti che devono essere sottoposti alla rimozione dei linfonodi. Questo strumento, pubblicato inizialmente nel 2007 e chiamato nomogramma di Briganti, mostra elevate caratteristiche predittive nell'identificare i malati a rischio d'invasione linfonodale; inoltre, consente di risparmiare tale procedura e, quindi, di non esporre i pazienti a un maggior rischio di complicanze in oltre il 70% dei casi.

Modelli postoperatori

I pazienti con malattia aggressiva all'esame istologico possono beneficiare di ulteriori trattamenti, quali la radioterapia e la terapia ormonale. Tali approcci terapeutici sono tuttavia caratterizzati da un aumentato rischio di effetti collaterali. In particolare, la radioterapia può rendere più difficoltoso il recupero di una buona continenza e di una funzione erettile soddisfacente. Pertanto, l'accurata selezione dei malati che debbano ricevere terapie adiuvanti è fondamentale.

L'Ospedale San Raffaele ha sviluppato un modello prognostico che consente di calcolare il rischio di morte per tumore della prostata nei pazienti con malattia più aggressiva e di identificare coloro i quali possano beneficiare di trattamenti adiuvanti quali la radioterapia. Questo modello si basa su variabili patologiche e il suo utilizzo consente di risparmiare la radioterapia dopo la chirurgia in circa il 50% dei pazienti senza aumentare il rischio di recidiva tumorale.



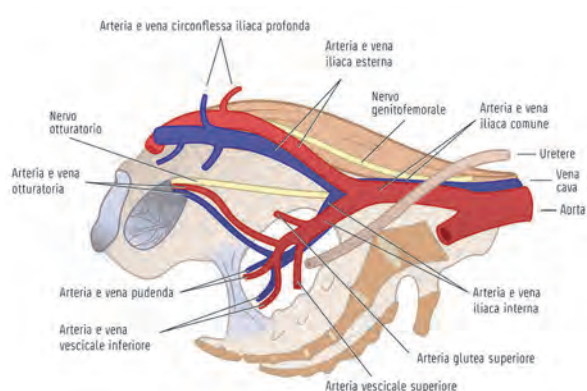


Modelli postoperatori nei pazienti con recidiva dopo l'intervento chirurgico

Circa il 30% dei pazienti trattati con prostatectomia radicale è a rischio di sviluppare recidiva, anche ad anni di distanza dall'intervento chirurgico. Il controllo periodico del PSA consente di identificare in maniera precoce i soggetti che sviluppano una recidiva biochimica (rialzo dei valori di PSA), pur in assenza di sintomi. Mentre alcuni pazienti possono avere una recidiva "indolente", che pertanto non li espone al rischio di sviluppare metastasi, altri beneficiano di terapie aggiuntive per migliorare i risultati oncologici e prevenire la progressione.

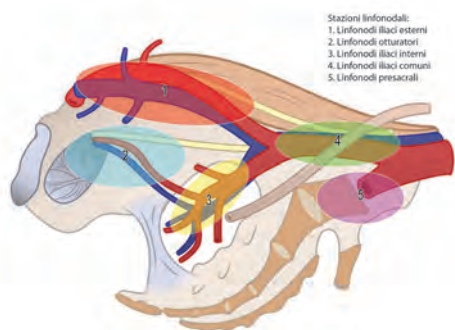
La radioterapia di salvataggio rappresenta una delle opzioni maggiormente utilizzate. Tuttavia, in alcuni malati questo trattamento può risultare inefficace per la presenza di una malattia molto aggressiva già al momento del rialzo dei valori di PSA. Pertanto, è stato sviluppato un modello per la selezione dei pazienti nei quali la radioterapia di salvataggio ha una maggiore possibilità di dare un efficace controllo oncologico.

IMPATTO DEGLI STUDI CLINICI SULLE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI



L'obiettivo delle linee guida in Urologia è di assistere i medici nella pratica clinica, fornendo raccomandazioni basate sul più alto livello di evidenza su un determinato argomento. In particolare, le linee guida prendono in considerazione i risultati dei più importanti studi scientifici e rilasciano delle raccomandazioni che hanno l'obiettivo di migliorare la gestione clinica dei pazienti e il livello di assistenza. Le linee guida più importanti in ambito Urologico sono quelle rilasciate annualmente dalla European Association of Urology (EAU). Tali linee guida sono tradotte in più di 30 lingue e vengono utilizzate dalle società scientifiche di oltre 40 nazioni. Diversi studi pubblicati dall'Ospedale San Raffaele sono stati inclusi nelle linee guida EAU sul tumore della prostata e aiutano migliaia di urologi in tutto il mondo nella propria pratica clinica quotidiana.

Quando fare una linfadenectomia estesa durante l'intervento chirurgico di prostatectomia radicale



I linfonodi pelvici rappresentano la prima sede di metastasi del tumore prostatico e sono coinvolti in circa un paziente su dieci. Dati i limiti delle tecniche di imaging attualmente disponibili, la linfadenectomia rappresenta tuttora la metodica ottimale per l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di invasione linfonodale. Secondo le linee guida europee, la linfadenectomia pelvica va considerata nei pazienti con un rischio d'invasione linfonodale maggiore del 5% secondo il nomogramma di Briganti. Tale modello, sviluppato sui dati dei pazienti operati di prostatectomia radicale presso l'Ospedale San Raffaele, mostra un'eccellente capacità nel predire la presenza di metastasi linfonodali.

Ruolo della radioterapia postoperatoria nei pazienti con invasione linfonodale

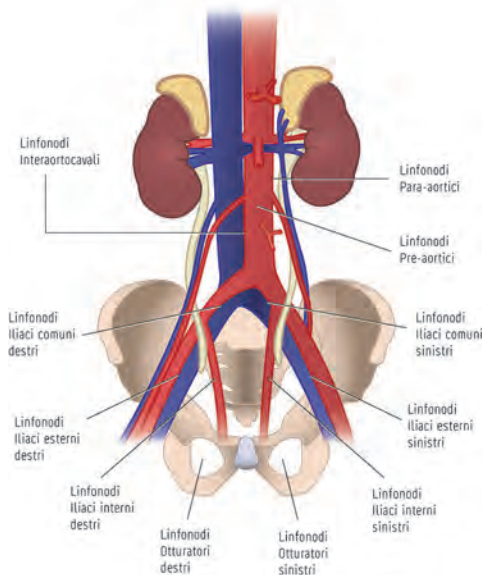
Per anni, i pazienti con invasione linfonodale all'esame istologico sono stati considerati affetti da una malattia avanzata e la terapia ormonale dopo l'intervento chirurgico era considerata l'unica possibilità terapeutica.

Eight-Year CSM-Free Survival (95% CI)

	Entire Cohort	aHT Alone	aRT + aHT	P
Gleason score 2-6 (n = 133; 12%)	98.6 (95.8 to 100)	98.4 (95.4 to 100)	100 (100 to 100)	.7
pT2/pT3a and negative SM (n = 131; 11.8%)	96.6 (93.4 to 99.9)	96.8 (93.2 to 100)	96.3 (89.4 to 100)	.4
pT3b/pT4 or positive SM (n = 552; 49.9%)	86.7 (83.0 to 90.6)	84.2 (79.7 to 89.0)	93.1 (87.5 to 99.1)	.03
Positive nodes = 3-4 (n = 160; 14.5%)	85.3 (78.9 to 92.1)	78.8 (69.7 to 89.0)	96.5 (91.8 to 100)	.02
Positive nodes > 4 (n = 131; 11.8%)	72.2 (62.7 to 83.1)	72.0 (60.9 to 85.2)	74.7 (59.2 to 94.3)	.9

Non tutti i pazienti con metastasi nei linfonodi hanno tuttavia la stessa prognosi infausta e alcuni possono beneficiare della somministrazione di radioterapia immediatamente dopo l'intervento chirurgico. Questo è stato dimostrato in uno studio che ha valutato circa 1,000 pazienti con metastasi nei linfonodi, operati presso l'Ospedale San Raffaele, e ha dimostrato un beneficio della radioterapia in alcune categorie di pazienti con determinate caratteristiche patologiche. Tale studio è attualmente incluso nelle linee guida europee, le quali suggeriscono di considerare l'utilizzo della radioterapia dopo l'intervento chirurgico nei pazienti con invasione linfonodale.

Linforenectomia di salvataggio nei pazienti con recidiva linfonodale dopo prostatectomia radicale



La linforenectomia di salvataggio delle stazioni pelviche e retroperitoneali può essere associata a un miglioramento dei risultati oncologici e ritardare l'utilizzo di terapie sistemiche (e i loro effetti collaterali) nei pazienti con tumore della prostata che sviluppano metastasi nei linfonodi dopo un intervento di prostatectomia radicale. In particolare, è stato dimostrato che un sostanziale numero di pazienti rimane libero da recidiva a lungo termine dopo la rimozione dei linfonodi metastatici. Ciò è stato riconosciuto dalle linee guida europee, le quali suggeriscono di discutere l'opzione della linforenectomia di salvataggio in caso di recidiva linfonodale. L'Ospedale San Raffaele è stato uno dei centri pionieri in questo campo e ha pubblicato uno dei primi studi a supporto di questo approccio con la casistica più numerosa a livello mondiale. Inoltre, è stato uno dei primi centri a descrivere la tecnica robotica per tale intervento e i suoi potenziali benefici.

TERAPIA
CHIRURGICA

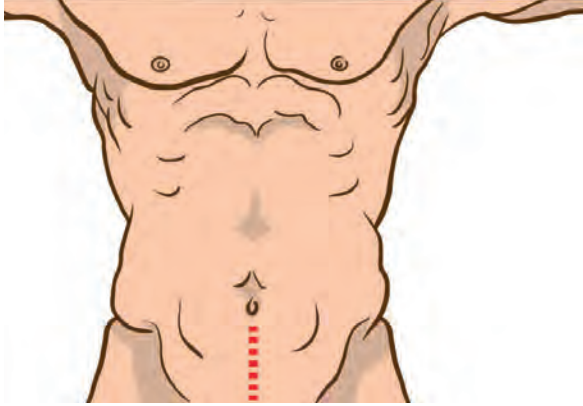
Il trattamento chirurgico radicale della neoplasia prostatica prevede diverse tecniche, da valutare e ponderare a seconda delle caratteristiche del paziente: “a cielo aperto”, laparoscopica e robotica

La terapia chirurgica rappresenta uno dei trattamenti standard per i pazienti con un’aspettativa di vita superiore ai 10 anni. Consiste nell’asportazione completa della prostata, delle vescicole seminali ed eventualmente dei linfonodi loco-regionali.

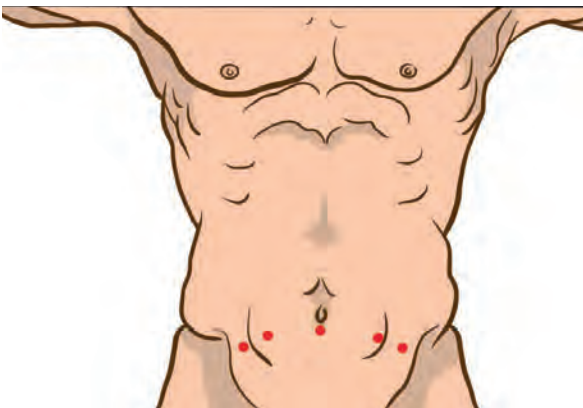
L’obiettivo dell’intervento chirurgico è l’eradicazione completa della malattia, preservando il più possibile la continenza urinaria e la funzione erettile. Le moderne tecniche di chirurgia nerve-sparing, con preservazione dei nervi deputati all’erezione, permettono infatti il recupero sia della continenza urinaria, sia della funzione erettile per la maggior parte dei pazienti.

Con il termine di prostatectomia radicale tradizionale (a cielo aperto) si intende l’intervento chirurgico di asportazione della prostata mediante incisione sotto-ombelico - pubica. L’intervento può essere eseguito in anestesia generale o spinale e ha una durata media di 2-3 ore. Gli svantaggi possibili di questo tipo di approccio chirurgico sono correlati alle maggiori perdite ematiche, maggior dolore postoperatorio, maggiore degenza con prolungata ripresa della normale vita quotidiana e della convalescenza.

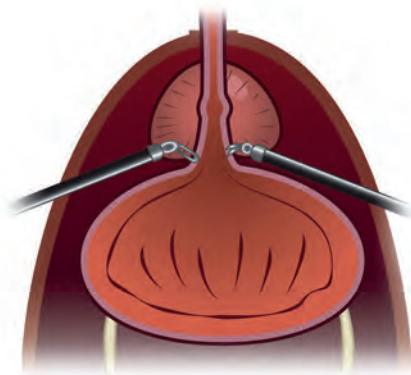




Nell'ultimo decennio, l'intervento di prostatectomia radicale robotica ha acquisito progressivamente maggiore importanza, fino a rappresentare l'approccio chirurgico standard per il paziente affetto da neoplasia prostatica. Ad oggi, l'intervento a "cielo aperto" viene riservato principalmente a pazienti che presentano contro-indicazioni al trattamento robotico (patologie cardio-polmonari severe, pregressi multipli interventi chirurgici addominali e particolari patologie oculari).



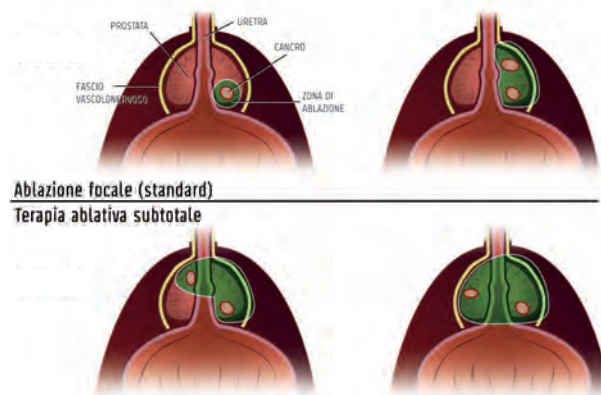
La prostatectomia radicale robotica consiste nell'asportazione completa della prostata per via laparoscopica, con l'impiego del sistema robotico da Vinci®. La tecnica robotica consente di operare con un ingrandimento visivo di circa 20 volte e con una visione a 3 dimensioni, che consentono di eseguire l'intervento con un'accuratezza significativamente superiore a quella della chirurgia a cielo aperto o della chirurgia laparoscopica classica. L'intervento viene eseguito in anestesia generale. Tramite sei piccole incisioni di circa 1 cm vengono inseriti gli strumenti operatori. Durante la procedura viene posta la massima attenzione per salvaguardare i nervi che avvolgono la prostata, fondamentali per un'adeguata funzionalità erettile post-operatoria. In alcuni pazienti, in cui la malattia tumorale dimostri in sede di intervento di coinvolgere anche la ricca ragnatela di nervi che avvolge la ghiandola prostatica, di necessità questa deve essere sacrificata in parte o totalmente per permettere la rimozione completa del tumore. Al termine dell'intervento si posizionano un catetere vescicale e un piccolo tubo di drenaggio. A partire dalla prima giornata postoperatoria, il paziente riprende a bere e ad alimentarsi in modo progressivo e già dalla seconda giornata postoperatoria, laddove le condizioni generali del paziente lo consentano, avviene la dimissione con il catetere vescicale (che verrà mantenuto in sede per 5-7 giorni).



TERAPIA FOCALE

Le terapie focali sono da tempo utilizzate in ambito extra-urologico per la cura delle neoplasie della mammella, della tiroide, del cervello e di altri organi. In ambito urologico, i trattamenti focali fanno già parte delle opzioni terapeutiche per il tumore del rene e, più recentemente, per il tumore del testicolo. Le attuali indicazioni terapeutiche per il tumore della prostata, al di fuori della sorveglianza attiva, comportano il trattamento dell'intera ghiandola prostatica, mediante la sua rimozione (prostatectomia radicale), irradiazione (radioterapia a fasci esterni e brachiterapia) o ablazione termica (crioterapia e HIFU).

La terapia focale è un'alternativa terapeutica emergente per quei pazienti che, dopo una accurata selezione e una altrettanto accurata informazione, presentano le caratteristiche cliniche richieste per questo trattamento. Si tratta di una via di mezzo tra la sorveglianza attiva e il trattamento completo della prostata. Il suo scopo è quello di trattare in modo selettivo la lesione neoplastica primaria, preservando i tessuti sani e soprattutto le strutture funzionalmente critiche come lo sfintere uretrale e i fasci neurovascolari, riducendo così la morbidità correlata alla procedura stessa, rappresentata principalmente dall'incontinenza urinaria e dal deficit erettile. Il trattamento può essere indirizzato esclusivamente sulla lesione neoplastica individuata (trattamento focale vero e proprio), oppure, più frequentemente, sulla zona prostatica contenente la lesione, o all'intero lobo prostatico (emiablazione).



Le fonti di energia utilizzabili a questo scopo sono varie:

- *crioterapia*
- *brachiterapia*
- *ultrasuoni focalizzati (HIFU)*
- *terapia fotodinamica*
- *laser*
- *radiofrequenza*

Le prime tre sono le metodiche più frequentemente impiegate e per le quali sono disponibili maggiori dati clinici. La problematica della multifocalità del tumore della prostata viene affrontata trattando solo la lesione principale (index) che secondo molti studi è l'unica clinicamente significativa e predittiva di progressione clinica. Il follow-up di questi pazienti prevede, infatti, non solo il controllo dell'area trattata, ma anche del resto della ghiandola mediante periodici dosaggi del PSA, la ripetizione della RMN multiparametrica e, se indicata dagli accertamenti precedenti, l'esecuzione della biopsia.

Quali sono le attuali indicazioni alla terapia focale?

- Pazienti a basso rischio o rischio intermedio, con malattia neoplastica monolaterale, selezionati mediante RMN multiparametrica e successive biopsie di fusione o mediante biopsie prostatiche transperineali con template.
- Pazienti che non accettano un programma di sorveglianza attiva o che fuoriescono da tale programma per progressione clinica o per motivi psicologici.

Va sottolineato, tuttavia, che secondo le più recenti linee guida europee sul tumore della prostata, la terapia focale rappresenta ad oggi un approccio sperimentale. Pertanto, tale opzione va considerata all'interno di studi prospettici di ricerca. Presso l'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele è aperto uno studio prospettico (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT00928603>) sull'impiego della brachiterapia e della crioterapia nel trattamento focale del tumore della prostata. Inoltre, il nostro centro è stato selezionato per partecipare ad uno studio multicentrico internazionale sulla terapia focale.

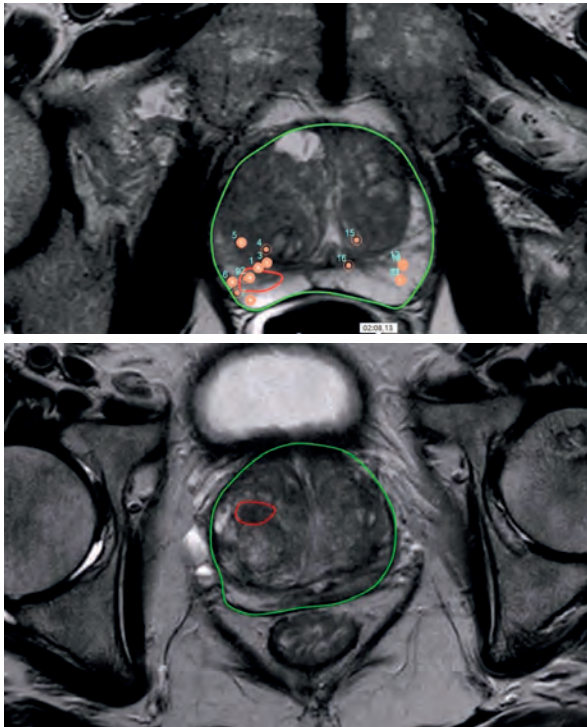
RISONANZA MAGNETICA MULTIPARAMETRICA E BIOPSIE FUSION

Per anni, la diagnosi del tumore della prostata si è basata sulla valutazione clinico-laboratoristica (esplorazione digito-rettale e valori nel sangue del marcatore PSA). Il contributo marginale da parte della diagnostica per immagini nell'iter diagnostico del tumore della prostata è stato storicamente dovuto alla scarsa sensibilità delle tecniche di imaging nell'identificazione di pazienti con lesioni tumorali. Nel corso degli ultimi anni la Risonanza Magnetica multiparametrica (mpMRI) si è imposta quale efficace metodica di imaging per la diagnosi del carcinoma prostatico. L'Ospedale San Raffaele è stato uno dei primi centri a utilizzare nella pratica quotidiana la mpMRI per la diagnosi del carcinoma prostatico.

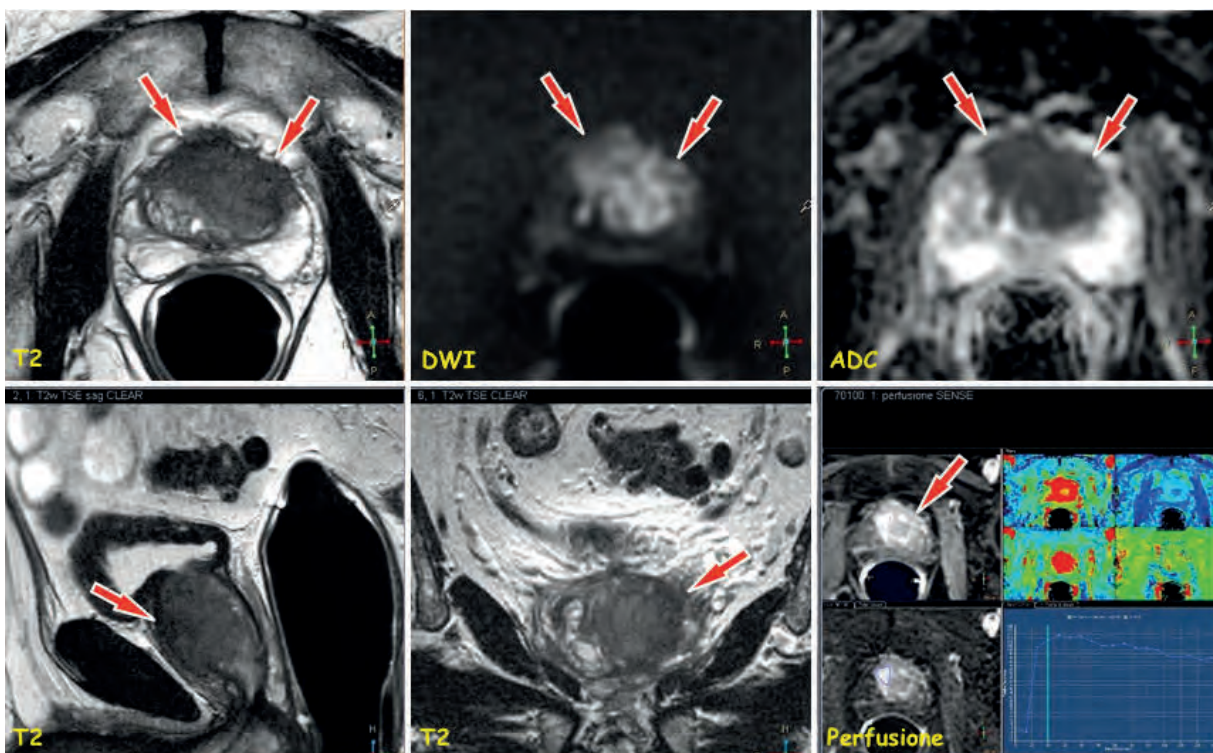
Risonanza magnetica multiparametrica

Definizione e tecnica di studio

La mpMRI della prostata rappresenta una particolare tipologia di esame RM, che prevede l'acquisizione di multiple immagini della prostata, ciascuna delle quali fornisce differenti informazioni anatomiche, strutturali e funzionali. Oltre alla valutazione **Morfologica** della ghiandola prostatica e delle strutture circostanti (sequenze T2), devono essere acquisiti altri due parametri: la **Diffusione** (mappa della densità delle cellule prostatiche, che aumenta in caso di neoplasia) e la **Perfusione** (studio con mdc che definisce una mappa della vascolarizzazione della prostata, che aumenta in caso di neoplasie).



Per lo studio multiparametrico della prostata con RM è necessario uno specifico equipaggiamento, con apparecchiatura RM di ultima generazione, operante ad elevata intensità di campo magnetico (almeno 1,5 Tesla), e con una specifica dotazione hardware e software. Attualmente, presso l'Ospedale San Raffaele sono operative 3 apparecchiature RM ad alto campo, in grado eseguire oltre 800 studi multiparametrici della prostata l'anno. Data la complessità dell'esame, sono state codificate delle linee guida internazionali, definite PI-RADS, per l'esecuzione e la refertazione dell'esame mpMRI della prostata, che permettono una valutazione oggettiva delle lesioni prostatiche, assegnando loro un punteggio compreso tra 1 e 5, che rappresenta un indice di probabilità che la lesione costituisca una neoplasia prostatica aggressiva; maggiore è il punteggio PIRADS, maggiore è la probabilità che il nodulo sospetto sia un tumore maligno.



Risultati

La mpMRI è oggi considerata la metodica di Diagnostica per Immagini più efficace nello studio della prostata, in grado di ottenere ottimi risultati nell'individuazione delle neoplasie prostatiche significative, cioè delle forme neoplastiche aggressive. A questo proposito,

la letteratura internazionale riporta un'accuratezza della mpMRI compresa tra l'84% e il 90%; il dato più significativo della RM prostatica è l'elevato valore predittivo negativo (94%), il che significa che se l'esame è negativo vi è un'elevata probabilità di non avere una neoplasia prostatica aggressiva. Questi risultati sono confermati da diversi dati scientifici prodotti all'Ospedale San Raffaele.

Indicazioni all'utilizzo della RM multiparametrica della prostata

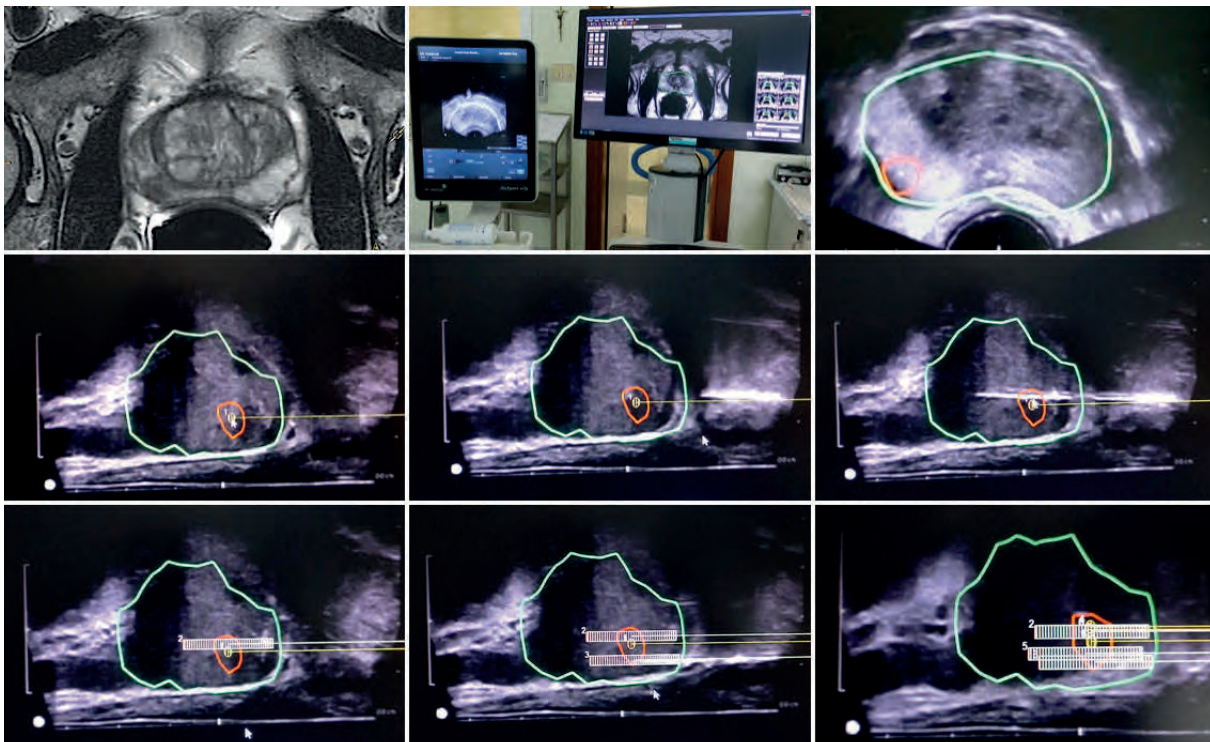
La mpMRI della prostata può essere oggi utilizzata in diversi scenari clinici:

- 1) nella valutazione di pazienti con PSA alterato, per identificare i casi da sottoporre a biopsia, al fine di evitare procedure invasive non indicate e aumentare la detection-rate della biopsia prostatica eco-guidata
- 2) nella rivalutazione di pazienti con PSA costantemente alterato e precedenti biopsie negative
- 3) nella stadiazione della neoplasia cioè nella valutazione della sede e dell'estensione, per determinare la miglior tipologia di trattamento
- 4) nel controllo di pazienti portatori di neoplasie prostatiche poco aggressive che scelgono in alternativa al trattamento un programma di "sorveglianza attiva"
- 5) nella ricerca di eventuali recidive in caso di sospetto clinico o laboratoristico (rialzo del PSA) dopo trattamento chirurgico, radiante o farmacologico
- 6) nella guida delle biopsie prostatiche

Biopsie prostatiche fusion

La tecnica bioptica standard prevede l'esecuzione di biopsie prostatiche sotto guida ecografica, mediante prelievi sistematici sui diversi settori della ghiandola, senza però la possibilità di poter mirare l'area da campionare con l'imaging. Ciò è dovuto principalmente alla bassa accuratezza dell'ecografia nell'individuare le lesioni neoplastiche. I limiti della tecnica bioptica standard sono pertanto rappresentati dalla possibilità di mancato campionamento o di campionamento solo parziale delle lesioni, e dalla possibilità di campionamento di lesioni non significative. Una soluzione a questi problemi è data dalla tecnica biopsia di "fusione", in grado di utilizzare le immagini RM per mirare l'esecuzione dei prelievi delle biopsie ecoguidate, combinando la precisione della mpMRI nell'identificare le lesioni neoplastiche, con la semplicità e l'ottimale rapporto costo-beneficio della biopsia ecoguidata. Per l'esecuzione della "biopsie fusion" vengono utilizzati sistemi in grado di fondere e co-registrare le immagini della mpMRI, acquisite in precedenza, con le immagini ecografiche ottenute in tempo reale. Attualmente, presso l'Ospedale San Raffaele sono operativi due sistemi in grado di eseguire biopsie prostatiche "fusion". I dati riportati dalla letteratura internazionale, tra i quali lavori pubblicati dall'Ospedale San Raffaele, segnalano numerosi vantaggi nell'utilizzo della tecnica "biopsie fusion", in grado di fornire risultati migliori nell'individuazione bioptica di neoplasie aggressive, con concomitante riduzione nel campionamento di lesioni di basso grado non significative e, pertanto, con associata riduzione del numero complessivo di prelievi effettuati.





Biopsie prostatiche in-bore

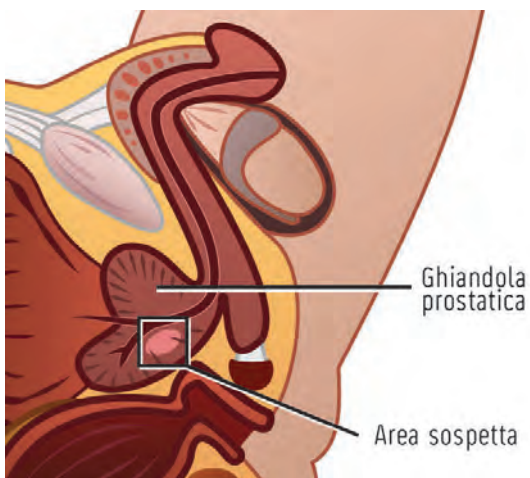
Un'altra possibile alternativa presente nell'Unità Operativa di Radiologia dell'Ospedale San Raffaele è la biopsia della prostata direttamente in Risonanza Magnetica (In-Bore). Si tratta di una metodica in cui la biopsia è eseguita con il paziente all'interno del magnete, con la possibilità di vedere direttamente il nodulo sospetto alla RM e di controllare durante la procedura la sede del prelievo.

La biopsia in-bore si esegue con il paziente posizionato in decubito prono all'interno dell'apparecchio RM, con l'acquisizione delle immagini che guidano la procedura in tempo reale. Per la biopsia si utilizza una guida stereotassica. Si pianifica la biopsia acquisendo immagini T2 SE assiali e sagittali e immagini di diffusione assiali. Le immagini ottenute sono inviate alla workstation (DynaCAD); su queste immagini il medico radiologo individua

le aree sospette in base alle quali il software calcolerà le coordinate necessarie per il preciso posizionamento dell'ago nell'area prostatica sospetta per neoplasia. La procedura è in genere ben tollerata e fornisce risultati molto accurati. La metodica prevede un campionamento mirato solo a livello dell'area sospetta identificata alla RM, e pertanto è indicata in quei pazienti che hanno già eseguito almeno una biopsia random e hanno il PSA in continua crescita. Oltre alla possibilità di campionare direttamente il nodulo sospetto, tra i principali vantaggi di questa tecnica innovativa vi è la possibilità di ridurre in modo significativo il numero di prelievi, nonché l'identificazione di neoplasie prostatiche clinicamente significative, abbassando quindi il rischio di diagnosticare tumori clinicamente non significativi ("indolenti").

RADIOTERAPIA

La radioterapia è un particolare tipo di terapia fisica che utilizza le radiazioni ionizzanti, generalmente i raggi X, nella cura dei tumori. Tali radiazioni agiscono colpendo e distruggendo le cellule tumorali, cercando allo stesso tempo di risparmiare i tessuti sani circostanti.



La radioterapia rappresenta un'importante opzione terapeutica nei pazienti con tumore della prostata e ha un ruolo nelle seguenti situazioni:

- Trattamento del tumore primitivo
- Radioterapia adiuvante in pazienti con tumore localmente avanzato
- Radioterapia di salvataggio per recidiva biochimica
- Radioterapia palliativa in pazienti metastatici

L'Unità Operativa di Radioterapia dell'Ospedale S. Raffaele è dotata delle tecnologie più all'avanguardia quali:

- Tre apparecchiature di TOMOTHERAPY di ultima generazione in grado di realizzare un'irradiazione ad intensità modulata a guida di immagine (IMRT-IGRT)
- Un'apparecchiatura per radioterapia ad intensità modulata volumetrica a guida di immagine RAPID ARC (IGRT)
- Un'apparecchiatura per radiochirurgia dedicata alla patologia cerebrale GAMMAKNIFE
- Un'apparecchiatura per radiochirurgia sia del distretto encefalico, sia corporeo in generale (body), dotata di braccio robotico in grado di sincronizzare l'irradiazione al movimento dell'organo e della lesione da trattare CYBERKNIFE
- Brachiterapia a bassa dose mediante l'inserimento di semi radioattivi per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato

Ogni anno vengono trattati in San Raffaele più di 2.000 nuovi pazienti, di cui circa il 40% è affetto da patologia prostatica. L'Unità Operativa di Radioterapia dell'Ospedale San Raffaele è molto attivo anche nell'ambito della ricerca clinica, ove l'attenzione è prevalentemente indirizzata verso lo studio dei fattori che determinano la tossicità correlata ai trattamenti radioterapici in relazione a dosi, dimensione dei campi di terapia e frazionamento, considerando anche l'influenza di fattori genetici. Sono inoltre in corso studi preclinici atti a valutare l'interazione tra radioterapia e sistema immunitario e l'efficacia di schemi di frazionamento in grado di erogare dosi elevate per singola somministrazione (ipofrazionamento estremo)



Radioterapia con intento radicale

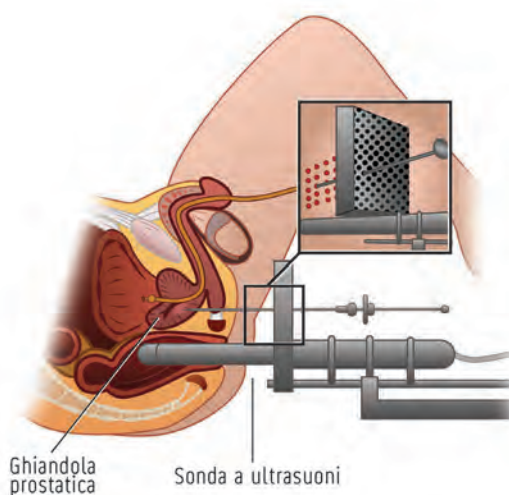
Recenti studi dimostrano come la radioterapia rappresenti una valida opzione che può essere considerata, nei pazienti con caratteristiche favorevoli, equivalente alla prostatectomia radicale nel trattamento del tumore della prostata clinicamente localizzato. Il protocollo in uso presso il nostro Istituto prevede che i pazienti con carcinoma prostatico avviati a trattamento radiante curativo vengano sottoposti a un trattamento moderatamente ipofrazionato (28 sedute) con Tomoterapia su prostata, vescicole seminali e, nei pazienti ad aumentato rischio di recidiva, sui linfonodi pelvici.

Le alte dosi erogate ai diversi sottovolumi tumorali, unitamente alla verifica giornaliera del posizionamento del paziente e dell'adeguatezza dello stato di riempimento di retto e vescica, consentono di ottenere un controllo oncologico e una sopravvivenza causa-specifica >90% a 5 anni. Inoltre, gli effetti collaterali a carico dell'apparato genitourinario e gastrointestinale, sia acuti che tardivi, sono contenuti.

Brachiterapia

La brachiterapia è una forma di radioterapia che prevede il posizionamento di piccole sorgenti radioattive (impropriamente dette 'semi') all'interno della prostata in anestesia epidurale o generale e sotto guida ecografica transrettale. Rispetto alla radioterapia a fasci esterni, l'erogazione della radiazione avviene direttamente dall'interno del bersaglio, con rapida caduta di dose all'esterno dello stesso.

È attualmente indicata per il trattamento radicale dei tumori della prostata a basso rischio, mentre nei tumori prostatici a rischio intermedio e alto rischio la sua efficacia in termini di controllo di malattia è risultata inferiore rispetto alla radioterapia a fasci esterni. La brachiterapia può essere erogata secondo due modalità, a basso rateo di dose (Low Dose Rate - LDR) e ad alto rateo di dose (High Dose Rate - HDR). La brachiterapia LDR prevede l'impianto permanente delle sorgenti radioattive all'interno della prostata, dove rilasciano gradualmente la radioattività fino a che questa si esaurisce nell'arco di alcuni mesi. I 'semi' rimangono, quindi, inattivi all'interno della prostata per tutta la vita.



La brachiterapia HDR prevede invece l'impianto temporaneo delle sorgenti radioattive, che vengono veicolate all'interno della prostata attraverso specifici vettori.

La brachiterapia prostatica trova impiego come terapia con intento radicale negli stadi iniziali di malattia, in quanto essa si è dimostrata meno efficace nel trattamento dei carcinomi ad alto rischio rispetto alla radioterapia a fasci esterni. I pazienti candidabili a brachiterapia dovrebbero avere le seguenti caratteristiche: stadio clinico T1b - T2a, non evidenza di metastasi linfonodali né di metastasi a distanza, PSA ≤ 10 , Gleason < 7 . Mediamente, in questo setting di pazienti, i risultati della brachiterapia esclusiva in termini di controllo del PSA a 5 anni variano fra il 63 e l'88%. Tali valori sono simili a quelli del trattamento radiante a fasci esterni, ma con minor rischio e minor severità di impotenza radio-indotta.

Il maggior vantaggio della brachiterapia rispetto alla radioterapia a fasci esterni è che essa viene eseguita in una sola frazione, nel caso della brachiterapia LDR con impianto permanente dei semi radioattivi, o in poche frazioni nel caso dei trattamenti HDR. Il trattamento di brachiterapia LDR viene eseguito da un'equipe mista di radioterapisti e urologi presso il Reparto di Urologia San Raffaele Turro.

Radioterapia Adjuvante dopo Prostatectomia

Circa il 30% dei pazienti trattati con prostatectomia radicale sono a rischio di sviluppare recidiva anche ad anni di distanza dall'intervento chirurgico. Il controllo periodico del PSA consente di identificare in maniera precoce i soggetti che sviluppano una recidiva biochimica (rialzo dei valori di PSA), pur in assenza di sintomi. L'irradiazione precoce di loggia prostatica ± aree linfonodali pelviche deve essere presa in considerazione, dopo chirurgia a intento radicale, qualora il PSA post-operatorio non sia azzerato e/o l'esito istologico documenti caratteristiche prognostiche sfavorevoli, quali:

- estensione extracapsulare della malattia;
- infiltrazione dei margini chirurgici;
- invasione delle vescicole seminali;
- linfonodi positivi.

Verso la metà dei primi anni 2000, i risultati di 3 studi randomizzati condotti in Europa e negli Stati Uniti che avevano indicato un minor rischio di recidiva biochimica in pazienti trattati con radioterapia adjuvante in caso di estensione extracapsulare di malattia, soprattutto se in presenza di margini chirurgici positivi, avevano suscitato grande interesse nei confronti della radioterapia adjuvante erogata immediatamente dopo (<3-4 mesi) prostatectomia radicale. Successive analisi a lungo termine non hanno però confermato che un minor rischio di recidiva biochimica dopo radioterapia adjuvante si traducesse necessariamente in una minor probabilità di decesso correlato al tumore prostatico. Infatti, alcune, se non molte, recidive biochimiche sono espressione di malattie del tutto indolenti che non necessariamente mettono a repentaglio la vita del paziente.

Da un'analisi retrospettiva condotta su oltre 1000 pazienti trattati con prostatectomia radicale +/- radioterapia adjuvante presso il nostro Istituto, è emerso chiaramente come un trattamento radiante immediato dopo prostatectomia radicale vada riservato ai pazienti con malattia più aggressiva all'esame. Al contrario, la radioterapia adjuvante precoce si traduce in un inutile e ingiustificabile "overtreatment" (trattamento eccessivo) nei pazienti senza fattori di rischio.

Radioterapia di Salvataggio dopo Prostatectomia

La radioterapia di salvataggio è indicata nei casi di recidiva di malattia dopo prostatectomia, sia essa solo biochimica oppure clinicamente evidenziabile. Si calcola che circa 1/3 dei pazienti che manifesta recidiva biochimica svilupperà metastasi a distanza, ma questa quota diminuisce significativamente qualora il paziente venga trattato precocemente con radioterapia. Uno studio al riguardo ha infatti sottolineato come ogni incremento di 0,1 ng/ml di PSA pre-radioterapia di salvataggio si traduca in una riduzione del $\geq 3\%$ di acquisire un PSA persistentemente azzerato 5 anni dopo un ciclo di radioterapia di salvataggio. Qualora erogata precocemente (per PSA non $>0.3-0.5$ ng/ml) e a dosi adeguate, la radioterapia di salvataggio, somministrata solamente ai pazienti che mostrino evidenza di un PSA in progressivo aumento dopo prostatectomia, rappresenta, come dimostrato in uno studio condotto presso il nostro Istituto, un'alternativa ugualmente efficace rispetto alla radioterapia adjuvante precoce, che invece verrebbe suggerita indistintamente sia ai pazienti candidati a recidiva, sia a coloro già definitivamente guariti dopo sola prostatectomia.

Radioterapia palliativa

Nel paziente metastatico con malattia disseminata la radioterapia trova impiego nella palliazione dei sintomi correlati alla presenza di metastasi, in genere scheletriche. La radioterapia è infatti in grado di ridurre significativamente il dolore osseo nella sede di metastasi, e, contribuendo ai processi di osteosintesi, di promuovere il fenomeno di ricalcificazione con conseguente riduzione del rischio di frattura.

Nella pratica clinica sono utilizzati a scopo sintomatico sia schemi a frazionamento classico (1,8-2 Gy/frazione) sia schemi ipofrazionati, che suddividono la dose in una singola frazione o in un numero ridotto di frazioni.

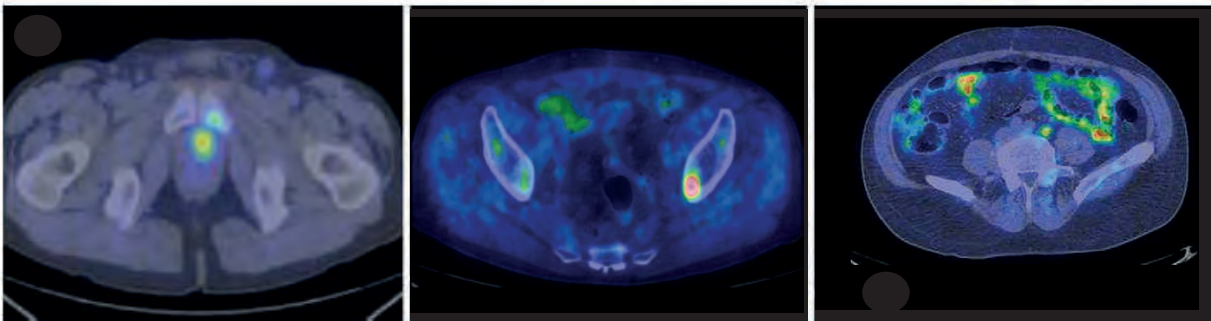
PET - POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY

La PET è una tecnica medico-nucleare di imaging funzionale utilizzata per l'inquadramento diagnostico e prognostico del paziente neoplastico. Tale metodica consente di ottenere informazioni metabolico-funzionali grazie all'impiego di diversi radiofarmaci, che permettono di seguire in vivo, in maniera non invasiva, diversi processi biologici nell'organismo, consentendo di ottenere con un singolo esame immagini rappresentative di tutti i distretti corporei. Per una corretta localizzazione anatomica dei reperti PET, le immagini funzionali vengono correlate a indagini morfologiche. Viene infatti comunemente utilizzata nella pratica clinica la metodica integrata PET/TC che permette di ottenere, mediante l'esecuzione di un singolo esame, informazioni funzionali (derivanti dalla PET) e anatomiche (derivanti dalla TC), con la possibilità di utilizzare anche il mezzo di contrasto, in modo da ottenere la completezza delle informazioni diagnostiche nell'ambito di un singolo esame diagnostico.

La PET nel carcinoma prostatico

Il radiofarmaco PET più utilizzato per lo studio della patologia prostatica è rappresentato dalla Colina, come dimostrato dai numerosi studi scientifici pubblicati negli ultimi anni. Il nostro Gruppo è stato riconosciuto come uno dei Centri al mondo che ha maggiormente contribuito allo sviluppo di tale metodica.

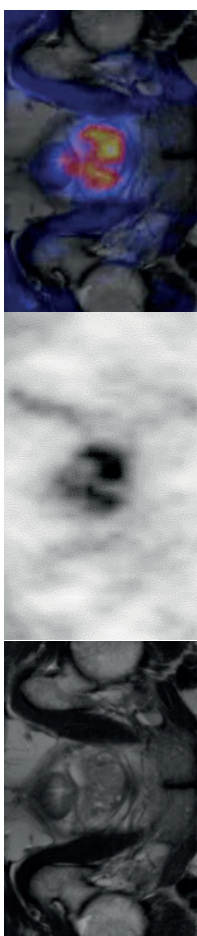
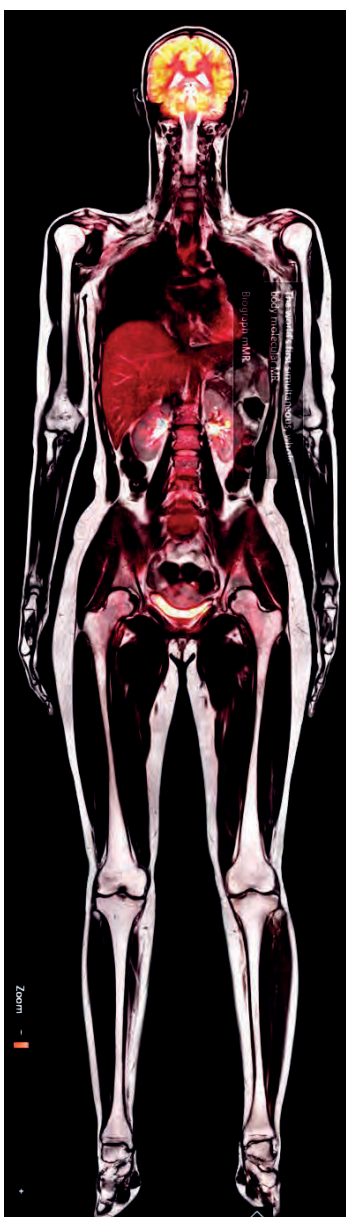
La PET con Colina può essere utile in fase di stadiazione di malattia, in seguito quindi alla diagnosi della patologia neoplastica, per pianificare al meglio la strategia terapeutica successiva. Tuttavia, il campo di applicazione principale di questa metodica è rappresentato dalla valutazione del paziente che è già stato trattato per tumore prostatico, in cui vi sia un sospetto di ripresa di malattia, indicato da un aumento progressivo del PSA. L'utilizzo della PET/TC con Colina in questa fase (ristadiazione di malattia) presenta il grande vantaggio, rispetto alle altre metodiche diagnostiche convenzionali, di esaminare, in un'unica sessione d'esame, tutti i distretti corporei nei quali, comunemente, si verifica una recidiva di malattia (tipicamente a livello pelvico locale, linfonodale e osseo) e di identificare tale recidiva con elevata accuratezza diagnostica.



Inoltre, la PET non solo permette di identificare la ripresa di malattia, ma anche di localizzare anatomicamente la sede di tale ripresa, fornendo quindi la possibilità di intervenire con trattamenti mirati e personalizzati sulle singole lesioni del singolo paziente.

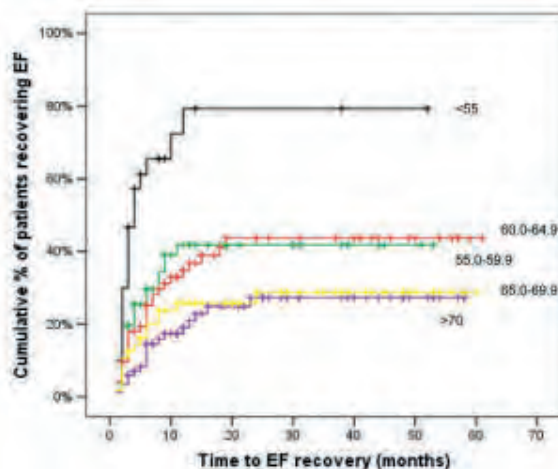
Il nostro Istituto è particolarmente competitivo in questo campo, in quanto unisce, da un lato, l'eccellenza dell'area clinica, rappresentata dall'Unità Operativa di Urologia, e, dall'altro, l'eccellenza dell'area dell'Imaging. Il nostro è stato infatti uno dei primi gruppi che ha descritto il potenziale ruolo terapeutico di terapie mirate, guidate dall'Imaging PET, su singole lesioni metastatiche, come la dissezione di linfonodi metastatici in pazienti già sottoposti a prostatectomia radicale.

Il Centro PET dell'Ospedale San Raffaele è particolarmente attivo nel campo dell'Imaging molecolare, sia in ambito clinico che di ricerca. Particolare interesse è volto allo sviluppo e allo studio di nuovi radiofarmaci: sarà infatti presto disponibile la metodica PET/TC con PSMA, che sta fornendo risultati molto promettenti per lo studio del paziente con tumore della prostata. Inoltre, il Centro è particolarmente attivo nel rinnovamento tecnologico, come dimostrato dall'imminente arrivo nel nostro Istituto del nuovo tomografo total-body ibrido PET/RM (GE Healthcare SIGNA PET/MR 3.0T), primo del suo genere in Italia, che consente di unire la potenzialità della PET con l'utilizzo di radiofarmaci sempre più specifici per lo studio del tumore, con l'eccellente capacità morfo-funzionale della RM.



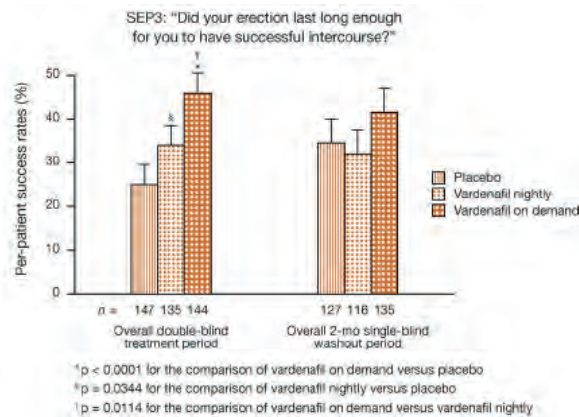
DISFUNZIONE ERETTILE DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

L'intervento di prostatectomia radicale, seppur eseguito con tecnica mini-invasiva, espone il paziente al rischio di presentare disturbi della "funzione sessuale" nel periodo post-operatorio. Il disturbo più frequentemente riportato in questo ambito è certamente la disfunzione erettile, ovvero un impoverimento della funzione erettile, con una difficoltà più o meno marcata nell'ottenere o nel mantenere un'erezione valida, adeguata per consentire un soddisfacente rapporto sessuale. I fattori di rischio associati allo sviluppo di disfunzione erettile successiva all'intervento di prostatectomia radicale nei malati con tumore della prostata, insieme alle metodiche finalizzate a ridurre tale evenienza, sono stati oggetto di studio dell'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele nelle ultime due decadi. Lo studio della funzione sessuale maschile nei pazienti sottoposti a chirurgia pelvica maggiore non ha però riguardato solo l'erezione, poiché i malati possono soffrire anche di problematiche relative al desiderio sessuale, al tono dell'umore, alla sfera orgasmica o agli aspetti cosmetici e morfologici del pene.



Fattori predittivi di recupero della funzione erettile

L'asportazione chirurgica della prostata e delle vescicole seminali comporta un inevitabile, benché potenzialmente transitorio, insulto ai tessuti neuro-vascolari responsabili dell'erezione peniena. Tali strutture sono anatomicamente a stretto contatto con la ghiandola prostatica, rendendo così necessaria l'adozione di una delicata tecnica chirurgica, definita "nerve-sparing", finalizzata a consentire l'asportazione della prostata e la consensuale preservazione dei tessuti neuro-vascolari stessi. Gli studi di ricerca di base hanno dimostrato che, seppur preservate durante l'intervento, tali strutture nervose attraversano una fase di cosiddetto "addormentamento" che spesso non consente di ottenere un'erezione nel primo periodo post-operatorio (del tutto o parzialmente). Molteplici dati clinici mostrano però un graduale recupero nel tempo di una funzione erettile adeguata, talvolta di necessità farmac-assistita. I fattori associati alla probabilità di recupero della funzione erettile sono legati alle caratteristiche di base del paziente, alla tecnica chirurgica utilizzata e alla gestione post-operatoria. In tal senso, fattori come l'età avanzata, la coesistenza di altre patologie (in particolare diabete mellito e malattie cardiovascolari) e la presenza di difficoltà di erezione prima dell'intervento, rendono di per sé difficile il raggiungimento di un buon recupero della funzione erettile nel post-operatorio. Allo stesso tempo, l'approccio chirurgico mini-invasivo robotico, in particolare con l'applicazione della tecnica "nerve-sparing" progressiva, è associato a una maggiore probabilità di recupero dell'erezione dopo l'intervento; tale tecnica può essere tuttavia adottata soltanto qualora lo stadio oncologico di malattia non renda necessaria anche l'asportazione di parte dei tessuti circostanti la prostata, arrecando inevitabilmente un danno alle strutture neuro-vascolari deputate all'erezione. Infine, l'attuazione di una corretta strategia terapeutica mirata a "riabilitare" la funzione erettile del paziente nell'immediato periodo post-operatorio, è considerata un altro aspetto cruciale per il recupero di una buona funzione sessuale.

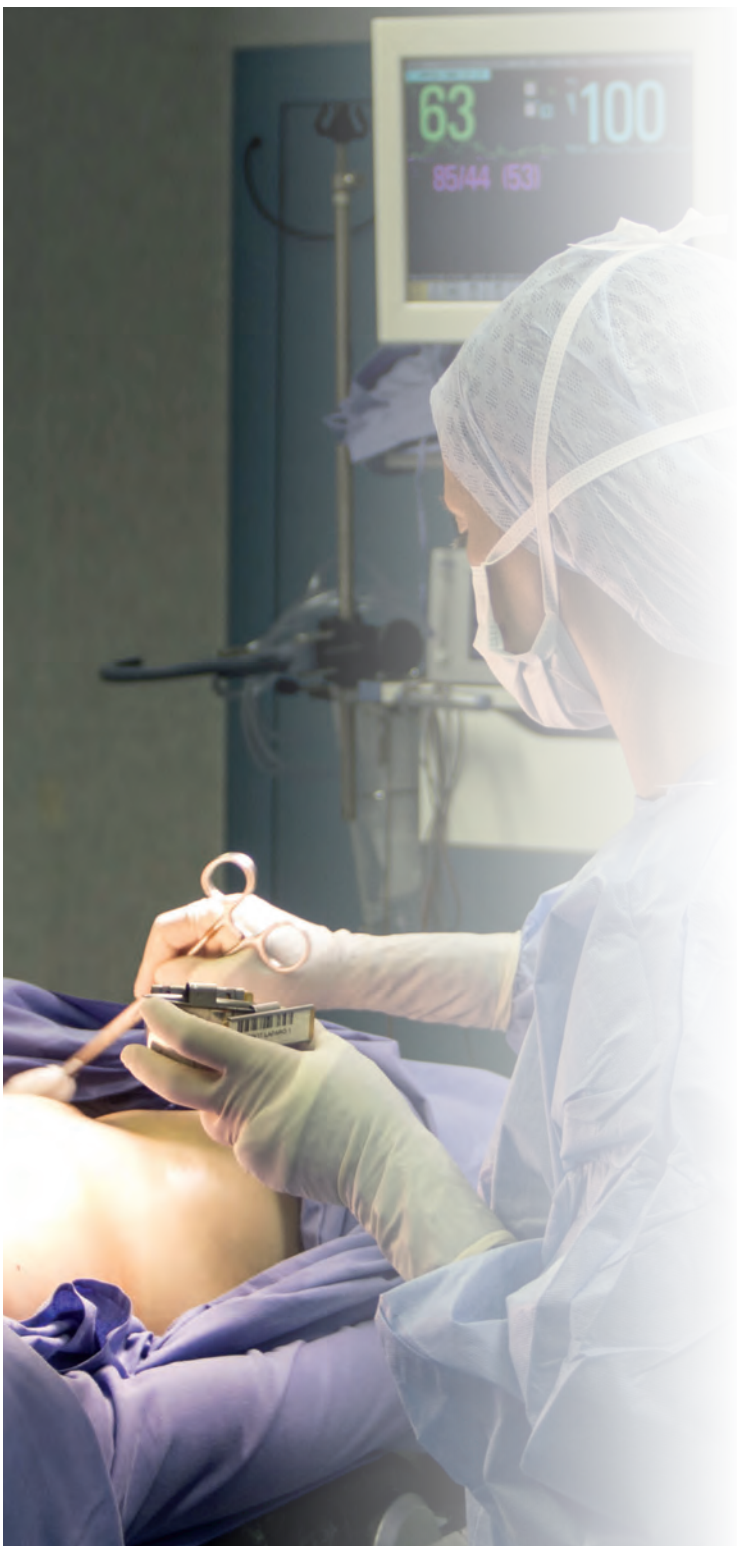


Riabilitazione peniena - l'evidenza scientifica

Lo studio scientifico pubblicato dal Prof. Montorsi nel 1997, per la prima volta dimostrò la possibilità di migliorare il recupero della funzione erettile dopo prostatectomia radicale, grazie all'utilizzo di farmaci capaci di promuovere un efficace ritorno di erezioni valide; veniva così introdotto il nuovo concetto di "riabilitazione peniena". Secondo tale principio, l'utilizzo di farmaci definiti pro-ereztogenici, con un particolare schema di trattamento iniziato subito dopo l'intervento chirurgico, favorirebbe una corretta preservazione dei tessuti penieni che sarebbero altrimenti esposti a un rischio di degenerazione legata alla ridotta (o assente) attività erettile, usualmente osservata nell'immediato post-operatorio.

Negli ultimi 20 anni, l'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele ha collaborato a diversi studi scientifici volti alla standardizzazione di un corretto "protocollo di riabilitazione" da attuare in tutti i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. A oggi, i dati clinici pubblicati dimostrano come l'utilizzo di farmaci adiuvanti l'erezione assunti per via orale (inibitori delle fosfodiesterasi-5) possa aiutare significativamente il paziente a recuperare una valida erezione peniena. Tali farmaci possono essere assunti sia una volta al giorno che "al bisogno" (circa 3 volte a settimana) e la terapia può essere protratta anche per diversi mesi dopo l'intervento chirurgico. Sarà quindi possibile osservare un recupero della funzione erettile in un intervallo di tempo molto variabile e compreso tra le poche settimane e fino a oltre 2 anni dalla chirurgia medesima. Clinicamente fondamentale il fatto che solo una piccola percentuale di pazienti sarà in grado di recuperare una funzionalità erettile identica allo stato precedente all'intervento; tuttavia, le attuali metodiche chirurgiche, unitamente agli ausili farmacologici, consentono comunque il raggiungimento di una soddisfacente attività sessuale dopo l'intervento, in un gran numero di malati.

INCONTINENZA URINARIA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE



L'incontinenza urinaria negli esiti di intervento di prostatectomia radicale è rilevabile in percentuali estremamente differenti a seconda delle casistiche presenti in letteratura. Inoltre, i risultati dei trattamenti riabilitativi proposti possono non essere univoci, anche perché la presa in carico post-operatoria spesso utilizza strategie comportamentali, Kinesiterapiche e strumentali in modo non personalizzato e in situazioni di patogenesi completamente diverse. La proposta di eseguire esercizi di rinforzo muscolare del pavimento pelvico per il miglioramento della sintomatologia secondaria all'incontinenza urinaria maschile è comparsa in letteratura solo recentemente; a fronte di percentuali diverse di dimostrata efficacia, attualmente i dati portano a considerare la kinesiterapia come uno strumento utile alla soluzione o al miglioramento del problema. L'efficace reclutamento della componente muscolare del pavimento pelvico maschile determina la contrazione e la "risalita" del muscolo stesso, con incremento della pressione di chiusura uretrale e la conseguente capacità di contrarre preventivamente il pavimento pelvico rispetto agli aumenti di pressione intraddominale, come nel caso di un colpo di tosse, di uno sforzo, una camminata, o altre situazioni che possano essere causa della perdita.

La riabilitazione nel pre-intervento

L'intervento riabilitativo è proposto anche nella fase precedente la prostatectomia perché la persona, non ancora condizionata dal dolore e dalle alterazioni funzionali del dopo intervento, è in grado di prendere coscienza con maggior facilità del proprio pavimento pelvico e migliorarne le performance in previsione dell'intervento. Il momento suggerito per l'inizio della presa in carico è ad un mese circa dalla data prevista per l'intervento.

La riabilitazione nel post-intervento

L'esercizio terapeutico postoperatorio è, a differenza di quanto si verifica nella donna, a maggior impronta "muscolare". Tramite l'esercizio è possibile incrementare la percezione muscolare e la performance del reclutamento andando ad aumentare la durata, la ripetibilità, l'isolabilità, l'entità, il tono della contrazione e la presenza della corretta coordinazione respiratoria; la forza muscolare acquisita con l'allenamento deve divenire compenso muscolare al danno sfinterico. Frequentemente, durante l'esercizio si compie l'errore di "concentrarsi" prevalentemente sul perineo posteriore (zona anale) che peraltro non ha alcun ruolo nella continenza urinaria. La richiesta più corretta per ottenere la contrazione è quella di trattenere le urine, richiesta che indirizza la contrazione ad un reclutamento più anteriore del pavimento pelvico e quindi più "vicino" alla funzione da recuperare. Il paziente, tramite un protocollo di esercizi il più possibile personalizzati sulla base delle caratteristiche delle fughe, del reclutamento muscolare e della gravità delle perdite, dovrà poi essere in grado di utilizzare le abilità apprese nelle situazioni posturali e di movimento che sono causa di fuga. L'obiettivo quindi è quello di emendare la perdita di una funzione involontaria (sfintere prostatico) con un gesto a carico di un muscolo sotto il controllo volontario: questa caratteristica ci permette di modificare la funzione del muscolo con l'allenamento, incrementando la componente tonica sia sullo sfintere, sia sul pavimento pelvico, per compensare la perdita della funzione sfinterica prossimale. L'esercizio appreso e "costruito" sulla persona in ambito ambulatoriale dovrà essere ripetuto a domicilio secondo i tempi e le modalità suggerite da persona esperta. La riabilitazione ha anche come obiettivo quello di modificare laddove possibile, la compliance detrusoriale, tramite utilizzo di diari minzionali e l'applicazione di un corretto bladder training indirizzato a suggerire corretti tempi, modalità e qualità di somministrazione dei liquidi e conseguenti intervalli minzionali.

La terapia comportamentale (modifiche dello stile di vita)

Nella pratica riabilitativa della persona incontinente, è comune il suggerimento della modificazione dello stile di vita; si raccomanda quindi la sospensione del fumo, il controllo del peso corporeo e l'eventuale calo ponderale, la sospensione o almeno la riduzione del consumo di bevande alcoliche, addizionate di anidride carbonica e contenenti caffeina. L'introduzione di una dieta ricca di fibra previene la stipsi: in caso infatti di eccessive spinte defecatorie prolungate nel tempo, durante il ponzamento, il pavimento, stirandosi ed estroflettendosi, riduce il proprio tono di base. È importante ricordare che, durante la defecazione, spesso l'uomo incontinente non riesce a trattenere l'urina, così come al passaggio dei gas. È importante infine controllare l'assunzione giornaliera di liquidi, non inferiore al litro e non superiore al litro e ½ (con le dovute eccezioni legate alle variazioni atmosferiche e ad eventuali variazioni dello stato di salute). L'assunzione deve essere raccomandata esclusivamente nelle ore diurne, con attenzione particolare per bevande che, magari all'insaputa del paziente, possano avere effetti diuretici (tisane e tè verde, ad esempio). La corretta applicazione di questi comportamenti ha sicuramente, nell'insieme, un impatto positivo sulla prevenzione e sulla riduzione della disabilità conseguente all'incontinenza urinaria maschile.

La stimolazione elettrica funzionale

La stimolazione elettrica funzionale (SEF) è efficace nel trattamento dell'incontinenza urinaria nell'uomo, sia nei casi di incontinenza da sforzo, sia nei casi di incontinenza da urgenza, anche se l'utilizzo della Stimolazione Elettrica Funzionale nel trattamento delle diverse forme di incontinenza urinaria è tuttora condizionato dalla difficoltà di reperire adeguate evidenze scientifiche in letteratura.





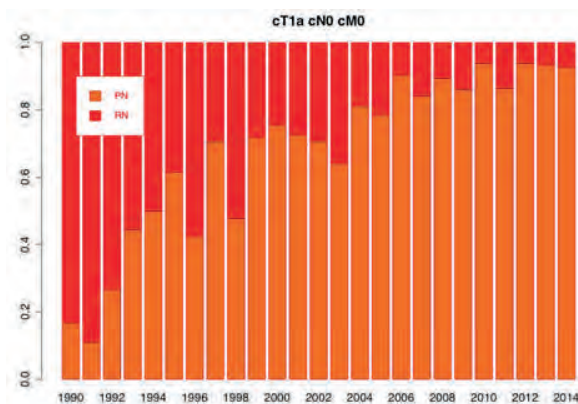
6

TUMORE DEL RENE

104 Introduzione

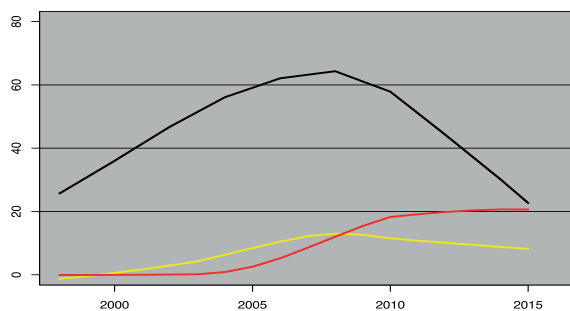
105 Aree di ricerca

INTRODUZIONE



Percentuale di pazienti che vengono sottoposti a chirurgia conservativa (tumorectomia renale, in verde) o a trattamento di rimozione totale del rene (nephrectomia radicale, in rosso)

Percentuale di pazienti sottoposti a chirurgia a cielo aperto (in nero), a chirurgia robotica (in rosso) o laparoscopica (in giallo)



Il tumore del rene colpisce ogni anno più di 350.000 persone nel mondo e rappresenta il settimo tumore più frequente. Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi anni, più di 140.000 persone muoiono annualmente a causa di questa patologia. Nella maggior parte dei casi, il trattamento consiste nell'asportazione della massa tumorale per via chirurgica. Negli ultimi anni sono state sviluppate tecniche alternative di trattamento per casi selezionati (radiofrequenza, crioterapia, sorveglianza attiva). Nonostante la diagnosi sia sempre più precoce grazie alle politiche di prevenzione e al miglioramento delle tecniche diagnostiche, il 17% circa dei casi di tumore del rene si presenta con metastasi alla diagnosi. Numerosi nuovi farmaci biologici sono stati sviluppati negli ultimi anni per il trattamento dei pazienti con malattia metastatica. Tali farmaci non appartengono alla categoria dei classici "chemioterapici", bensì si tratta di molecole che agiscono direttamente sui meccanismi molecolari della malattia ("targeted therapy" o "terapia mirata").

L'urologia del San Raffaele è da sempre centro di eccellenza per la cura dei pazienti con tumore del rene. Più di 3500 pazienti sono stati operati negli ultimi 20 anni mediante chirurgia a cielo aperto, chirurgia laparoscopica e chirurgia robotica. In particolare, numerosi successi nell'ambito della chirurgia conservativa con asportazione del tessuto tumorale e risparmio del tessuto renale sano (nephrectomia parziale) sono stati ottenuti negli ultimi anni. La percentuale di pazienti sottoposti a intervento di tumorectomia con preservazione del tessuto renale sano supera da diversi anni il 90% nel trattamento delle masse renali fino a 4 cm, percentuale tra le più alte a livello mondiale

Inoltre, circa la metà dei pazienti è operata con tecniche di chirurgia mininvasiva (laparoscopia e robotica).

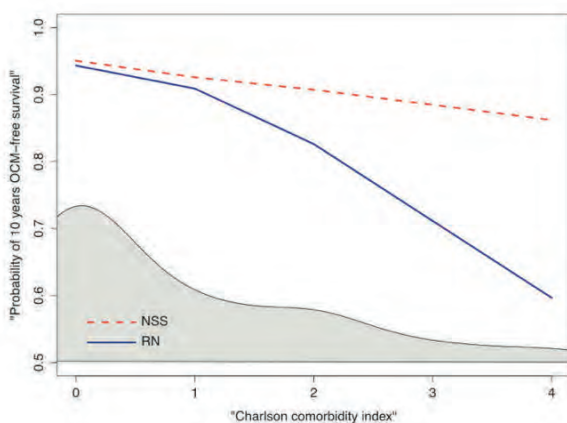
AREE DI RICERCA

Aree di ricerca

Nell'ambito della ricerca clinica, gli urologi del San Raffaele hanno concentrato i loro sforzi in diverse linee di ricerca, con la pubblicazione di importanti contributi sulle più prestigiose riviste scientifiche urologiche internazionali nelle seguenti aree di interesse:

- **impatto della tecnica chirurgica** (tumorectomia vs. nefrectomia radicale) **sulla sopravvivenza** dei pazienti con tumore del rene.
- **impatto della chirurgia e delle comorbidità sul rischio di sviluppare insufficienza renale terminale (dialisi) ed eventi cardiovascolari** (e.g. infarto, trombosi, ipertensione arteriosa) dopo l'intervento.
- **nuove tecniche chirurgiche per il trattamento del tumore localmente avanzato e con trombosi cavo-atriale con accesso addominale e derotazione epatica con eventuale circolazione extracorporea.**
- **ruolo della linfadenectomia** (ossia la rimozione dei linfonodi) **nell'ambito dei pazienti con tumore del rene.**
- **nuovi modelli matematici** per valutare quali siano gli esami diagnostici da eseguire nel caso di diagnosi di tumore del rene.
- utilizzo e sviluppo della **chirurgia robotica** nell'ambito del tumore del rene.

Probabilità di decesso a causa di tumore del rene in base alle comorbidità del paziente e della tecnica chirurgica eseguita.



Incisione cavale per estrazione di trombo neoplastico durante chirurgia per tumore del rene con trombosi cavale.

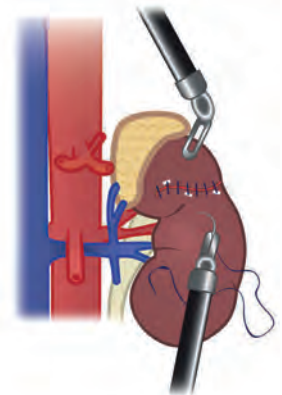
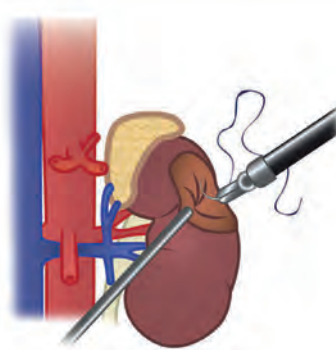
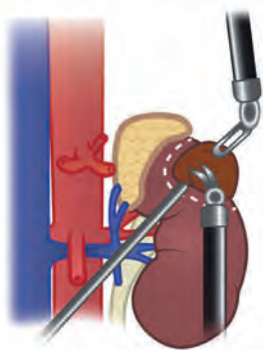
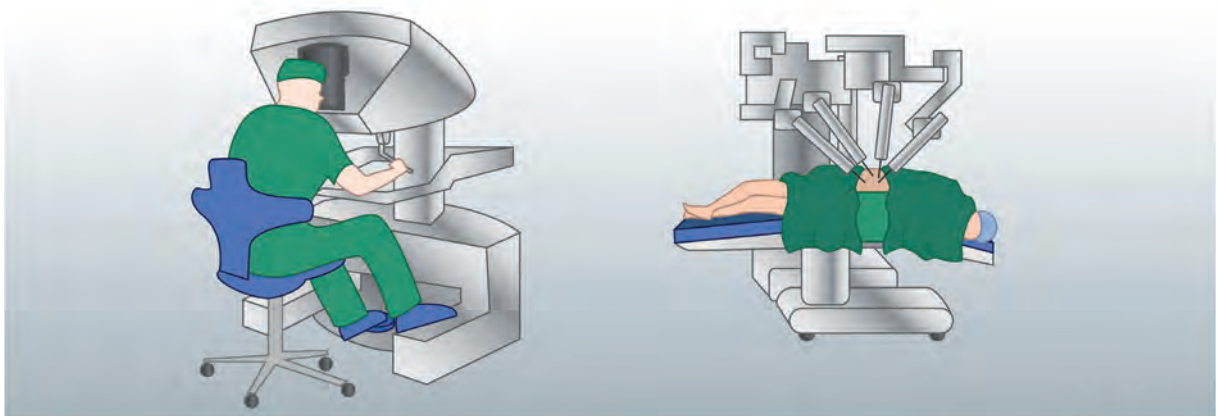


Limiti chirurgici per eseguire la linfadenectomia (la rimozione dei linfonodi) nei pazienti con tumore del rene.

La tecnica robotica consente di operare con un ingrandimento visivo di circa 10 volte e con una visione in 3 dimensioni. Questo permette al chirurgo di apprezzare la profondità di campo, cosa non possibile ad esempio con la tecnica laparoscopica classica. La visione intraoperatoria robotica permette di riconoscere anche i più piccoli dettagli anatomici e di eseguire l'intervento con un'accuratezza significativamente superiore a quanto possibile con la chirurgia classica a cielo aperto o con la chirurgia laparoscopica.

Sono infine in corso numerosi studi clinici: ad esempio è attivo il primo studio europeo di sorveglianza attiva nelle piccole massa renali con raccolta prospettica di materiale biologico (Biobanca), l'utilizzo di radiomica e genomica per la diagnosi e l'inquadramento delle piccole masse renali e l'utilizzo di nuovi traccianti nucleari nell'identificazione delle metastasi linfonodali da tumore del rene.

Quadro di comando di chirurgia robotica e posizione del paziente.
Schematizzazione della tumorectomia robotica con ricostruzione del rene.



IN CORSO



ANATOMIA: PELVICO
POSIZIONE DEL CARRELLO: SINISTRA PAZIENTE

INTUITIVE
SURGICAL

POSIZIONE
DEL BOMA





7

TUMORE DELLA VESCICA

110 Introduzione

111 Tumore non-muscolo infiltrante

113 Tumore vescicale muscolo-infiltrante

116 Protocollo ERAS

INTRODUZIONE



Il tumore della vescica, in costante aumento nei paesi industrializzati, rappresenta circa il 70% delle forme tumorali a carico dell'apparato urinario e circa il 3% di tutti i tumori. È più comune tra i 60 e i 70 anni, ed è tre volte più frequente negli uomini che nelle donne. La sopravvivenza a cinque anni supera, in Italia, il 70% dei casi.

Per il tumore della vescica sono stati individuati i seguenti fattori di rischio: il fumo di sigaretta, l'esposizione cronica alle amine aromatiche e nitrosamine (frequente nei lavoratori dell'industria tessile, dei coloranti, della gomma e del cuoio), l'assunzione di farmaci come la ciclofosfamide e l'infezione da parassiti come *Bilharzia* e *Schistosoma haematobium*, diffusi in alcuni paesi del Medio Oriente (Egitto in particolare). Anche la dieta gioca un ruolo importante: fritture e grassi consumati in grande quantità sono infatti associati a un aumentato rischio di ammalarsi di tumore della vescica. Esistono infine prove a favore di una componente genetica quale fattore di rischio predisponente.

Il tipo più frequente di tumore della vescica è il cosiddetto carcinoma a cellule uroteliali che costituisce circa il 90% dei casi. Altri tipi di cancro alla vescica sono rappresentati dall'adenocarcinoma e dal carcinoma squamoso primitivo, ma sono decisamente meno frequenti. Quest'ultimo è spesso associato alle infezioni da parassiti.

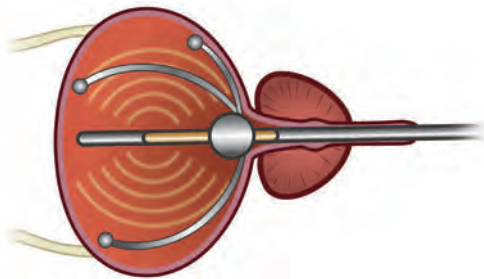
Il tumore della vescica si forma più spesso sulle pareti laterali dell'organo: può avere una forma papillare (cioè come una piccola vegetazione) nella maggior parte dei casi (75%) oppure una forma piatta o nodulare (carcinoma in situ, CIS).

L'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele è da sempre centro di riferimento per la diagnosi e il trattamento delle neoplasie vescicali e si è sempre dedicato con passione allo studio delle terapie più innovative in questo campo.

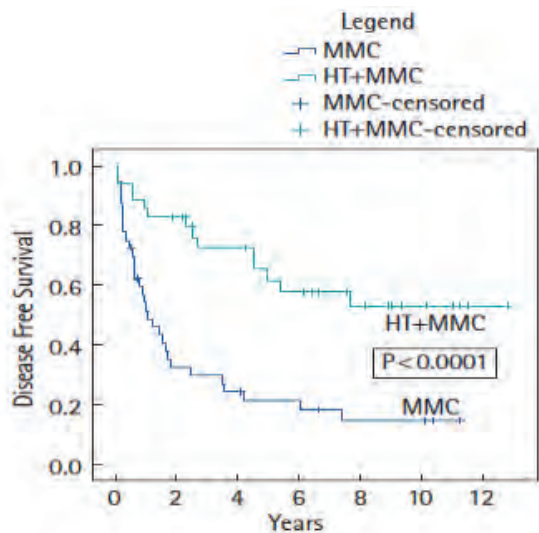
Il tumore della vescica si divide sostanzialmente in due ampie categorie di pazienti: la malattia che non infiltra il muscolo detrusore e la malattia che, al contrario, si estende anche al muscolo vescicale. Il trattamento e la prognosi di queste condizioni cliniche sono significativamente diversi.

TUMORE DELLA VESCICA NON-MUSCOLO INFILTRANTE

Sistema di instillazione Synergo®. Sistema di termochemioterapia per il trattamento della patologia neoplastica vescicale non muscolo-infiltrante.



Il sistema Synergo® si è rivelato in grado di ridurre il rischio di recidiva di malattia vescicale rispetto alle instillazioni convenzionali.

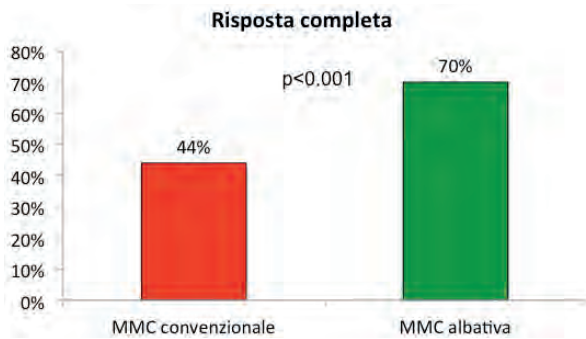


Trattamento della malattia non-muscolo infiltrante

Nella maggior parte dei casi, la malattia non infiltrante il muscolo è trattata e mantenuta sotto controllo con un atteggiamento conservativo, tramite interventi endoscopici e instillazioni vescicali. Il gruppo dell'Urologia del San Raffaele da anni contribuisce sostanziosamente alla progressione delle conoscenze e della ricerca in questo ambito. Tra gli ambiti di ricerca maggiormente esplorati si possono annoverare:

Trattamento endovesicale del carcinoma vescicale non infiltrante la tonaca muscolare con tecnologia Synergo®

L'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele è stata tra i pionieri dello sviluppo della termochemioterapia con Synergo®, contribuendo alla sua brevettazione e approvazione da parte della FDA (Food and Drug Administration) americana. Il sistema Synergo® permette di aumentare l'efficacia della chemioterapia endovesicale convenzionale con Mitomicina tramite il surriscaldamento della vescica, permettendo così una migliore penetrazione del farmaco all'interno del tessuto vescicale malato. Anche grazie al contributo decisivo della Divisione di Urologia del San Raffaele, la tecnologia Synergo® è stata inserita nelle linee guida EAU di Urologia.



Tassi di risposta completa (scomparsa della lesione) alla terapia endovesicale con Mitomicina C in base al regime di trattamento.

Trattamento intensivo con Mitomicina C del carcinoma vescicale non infiltrante la tonaca muscolare a scopo ablativo

L'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele ha recentemente introdotto nella pratica clinica il trattamento intensivo della patologia neoplastica non infiltrante il muscolo detrusore con Mitomicina C. A differenza degli schemi classici di trattamento che prevedono un'instillazione settimanale con Mitomicina C per 6 settimane, è stato utilizzato un regime di instillazioni 3 volte alla settimana concentrato in sole 2 settimane. Con questo nuovo protocollo, pur mantenendo un profilo di sicurezza ottimale, senza significative differenze in termini di effetti collaterali, si è ottenuto un significativo miglioramento dell'efficacia del trattamento, con un importante aumento delle risposte complete, definite come scomparsa della neoplasia intravesicale.

CTCAE domain	Score	Pretreatment			Post-treatment		
		Group 1	Group 2	p	Group 1	Group 2	p
CTCAE urinary frequency	0	9	7	0.8	8	8	0.85
	1	12	14		12	12	
	2	5	6		4	6	
CTCAE cystitis, noninfective	0	13	13	0.74	9	11	0.52
	1	5	6		8	8	
	2	0	0		0	0	
CTCAE urinary incontinence	0	20	18	0.63	16	22	0.33
	1	4	7		6	3	
	2	0	0		0	1	
CTCAE haematuria	0	16	20	0.25	12	18	0.22
	1	11	7		10	8	
	2	0	0		2	0	
CTCAE lower urinary tract pain	0	21	17	0.54	15	16	0.65
	1	4	7		5	7	
	2	2	2		1	3	

Comparazione degli effetti collaterali tra i due diversi schemi di trattamento: Mitomicina convenzionale (Gruppo 1) e Mitomicina ablativa (Gruppo 2).

**TUMORE
VESCICALE
MUSCOLO-INFILTRANTE****Comparazione della classificazione WHO 1973 vs. WHO 2004 del carcinoma vescicale non infiltrante la tonaca muscolare**

In seguito al cambiamento dei criteri anatomo-patologici di grading della neoplasia vescicale, ovvero l'indice di aggressività del tumore, l'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele ha dimostrato la necessità di mantenere la precedente stratificazione per poter meglio valutare e selezionare i pazienti in base al loro outcome oncologico. Questi studi hanno portato alla modifica delle linee guida italiane ed europee sulla diagnosi e trattamento della neoplasia vescicale, portando a una migliore conoscenza dei rischi di recidiva nei pazienti con malattia in stadio Ta a basso grado. Inoltre, questi report hanno permesso di inquadrare con maggiore precisione il rischio di recidiva e/o progressione nei pazienti con malattia in stadio T1 ad alto grado.

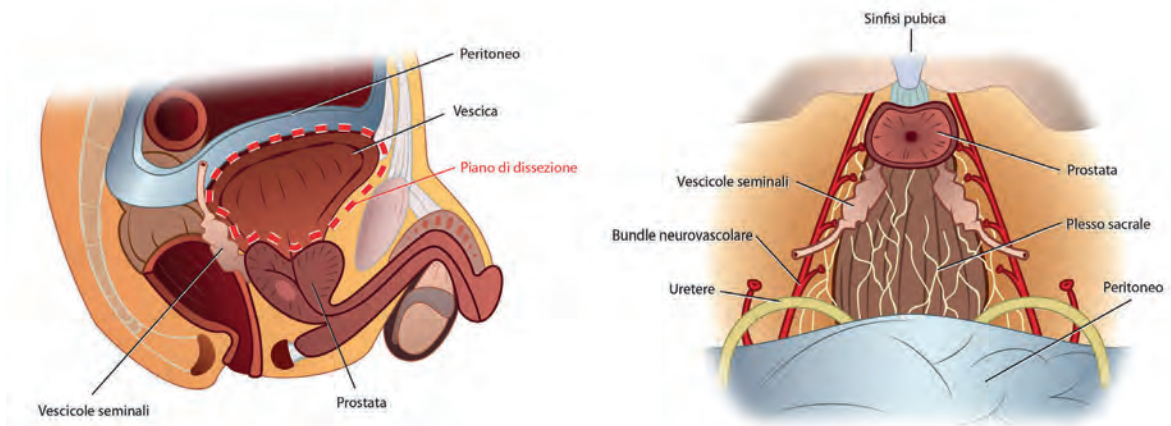
Trattamento della malattia muscolo-infiltrante

Una proporzione consistente di pazienti affetti da neoplasia vescicale giunge all'attenzione dello specialista con un quadro malattia che si estende e infiltra il muscolo vescicale (detrusore). In questo tipo di pazienti, il gold standard terapeutico è rappresentato dalla cistectomia radicale. Essa è considerata uno dei più grandi interventi chirurgici attualmente praticabili nella chirurgia addominale. Durante l'intervento viene rimossa completamente la vescica, la prostata, le vescicole seminali ed i linfonodi loco-regionali. L'asportazione della vescica comporta l'esigenza di derivare le urine, non essendo più possibile la loro raccolta all'interno della vescica naturale. Le derivazioni praticabili si dividono in derivazioni esterne e ricostruzioni interne. Da sempre l'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele si distingue per la ricerca e l'innovazione tecnica nel campo della cistectomia radicale. In particolare segnaliamo:

Cistectomia radicale con tecnica capsule-sparing

Il trattamento della malattia vescicale con infiltrazione della tonaca muscolare o di malattia non infiltrante la tonaca muscolare ad alto rischio di progressione può richiedere l'asportazione completa della vescica. Nella tecnica convenzionale, si asportano consensualmente la prostata e le vescicole seminali. Questo intervento è spesso gravato da un alto tasso di problemi di funzione erettile e, ove prevista una ricostruzione vescicale ortotopica (neovescica), di incontinenza urinaria. Presso l'Unità Operativa di Urologia San Raffaele è stata messa a punto una tecnica di cistectomia radicale con risparmio della capsula prostatica e delle vescicole seminali per ridurre i rischi di questi effetti collaterali. In pazienti giovani, con criteri oncologici molto precisi e rigidi, questa potenziale alternativa terapeutica permette di ottenere ottimi risultati in termini di mantenimento della funzione erettile e della continenza urinaria.

Questa innovativa tecnica prevede che, in pazienti estremamente selezionati, si proceda ad un primo intervento endoscopico di rimozione dell'adenoma prostatico benigno (TURP) per ottenere una disostruzione ed eliminare potenziali ostacoli al flusso urinario, con consensuali biopsie prostatiche per escludere una malattia della prostata. Successivamente viene eseguito l'intervento di rimozione della vescica, avendo cura di ottenere campioni di tessuto per esame istologico estemporaneo sui margini chirurgici. Se viene confermata l'assenza di malattia, si procede al confezionamento di una neovescica ileale ortotopica con anastomosi a livello della capsula prostatica conservata.



Piani di clivaggio e campo operatorio nella tecnica di cistectomia radicale capsule sparing.

	Cistectomia nerve-sparing convenzionale	Capsule and seminal vesicle sparing	Seminal vesicles sparing	p value
Continenza completa diurna				
24 mesi	88,6%	97,2%	94,7%	0,3
48 mesi	82,9%	94,4%	89,5%	0,3
Continenza completa notturna				
24 mesi	57,1%	83,3%	63,2%	0,05
48 mesi	62,9%	77,8%	63,2%	
Recupero funzione erettile				
A 24 mesi	28,6%	91,6%	84,2%	<0,001
A 48 mesi	20,0%	86,0%	65,3%	<0,001

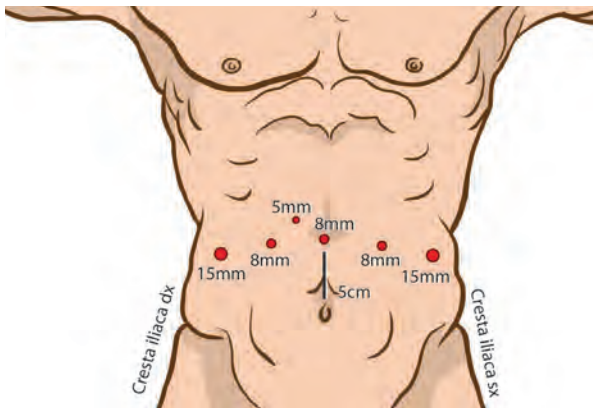
Risultati funzionali a lungo termine successivi all'intervento di cistectomia radicale, suddivisi in base alla tecnica chirurgica utilizzata.



Sistema da Vinci con robot operatore, colonna e consola chirurgica.

Cistectomia radicale con tecnica robotica

L'introduzione della tecnologia robotica nella chirurgia urologica ha radicalmente cambiato la pratica clinica degli ultimi anni. Dal 2002 l'Unità Operativa di Urologia del San Raffaele ha sviluppato un programma dedicato di chirurgia robotica per la patologia benigna e neoplastica del rene, della prostata e della vescica. Attualmente, la maggior parte dei pazienti candidati a intervento di cistectomia radicale viene valutato per un intervento con ausilio del robot da Vinci®.



Posizionamento dei trocar per intervento di cistectomia radicale robotica

Il sistema da Vinci® consente di operare con un ingrandimento visivo fino a circa 20 volte e con una visione a 3 dimensioni. Questo permette al chirurgo di apprezzare la profondità di campo, cosa non possibile ad esempio con la tecnica laparoscopica classica. La visione intraoperatoria robotica permette di riconoscere anche i più piccoli dettagli anatomici e di eseguire l'intervento con un'accuratezza significativamente superiore a quanto sia possibile ottenere con la chirurgia classica a cielo aperto o con la chirurgia laparoscopica classica. L'accesso robotico prevede il posizionamento di 6 porte laparoscopiche da cui viene eseguito tutto l'intervento chirurgico, sia la fase demolitiva di asportazione della vescica, sia la parte di ricostruzione (Fig. 9). Tutti i passaggi vengono completati senza apertura della cavità addominale, con conseguente significativa riduzione del trauma operatorio per il paziente.

IL PROTOCOLLO ERAS

(ENHANCED RECOVERY
AFTER SURGERY)
NELLE CISTECTOMIE

Un tempo, quando un paziente doveva affrontare un intervento chirurgico, non temeva solo il dolore o le conseguenze che esso poteva provocare, ma anche tutto quanto necessariamente lo accompagnava: accertamenti, preparazione all'intervento con il supplizio dei purganti salini provocatori di disagi anche gravi, profilassi antibiotiche, digiuni, l'attesa, l'immobilità nel letto dopo l'operazione, la sete e il divieto di poter bere e i lunghi tempi di degenza. Tutto concorrevano ad acuire quello che fu mirabilmente definito "stress chirurgico" da Kehlet, medico danese che per primo studiò le reazioni endocrinometaboliche provocate da un intervento operatorio e che, sulla base dei risultati, impostò un rivoluzionario approccio al paziente chirurgico (Fast track surgery) che tendesse a minimizzare tali reazioni, portatrici del ben noto catabolismo postoperatorio, della "fatica" a riprendersi e di complicanze ulteriori.

Molti tabù e dogmi cominciarono a essere abbattuti e divenne sempre più evidente, negli anni 2000 in particolare nel nord Europa ma successivamente anche in Italia, che una nuova via poteva essere percorsa con l'obiettivo principale di recuperare l'omeostasi del paziente il più rapidamente possibile, minimizzando il disagio perioperatorio, riducendo l'incidenza di potenziali complicanze e riducendo i tempi di ospedalizzazione. Tutto ciò ha richiesto un nuovo sforzo organizzativo nei nosocomi per la necessità di sviluppare il confronto e la collaborazione fra chirurghi, anestesisti, infermieri, dietologi, fisioterapisti, psicologi e di realizzare il coinvolgimento diretto del paziente e dei suoi familiari in questo programma, affinché siano parte attiva, consapevole e motivata nella sua attuazione. Il nuovo approccio è stato chiamato ERAS, acronimo di Enhanced Recovery After Surgery. I risultati positivi sono ormai comprovati e validati da numerosi studi scientifici internazionali. In particolare le procedure perioperatorie approntate non costituiscono fonte di nuove complicanze e possono essere applicate routinariamente con beneficio da parte dei pazienti ma anche da parte del personale infermieristico.

ERAS si è così rapidamente estesa a vari campi di applicazione, tra cui la chirurgia urologica. In particolare il protocollo ERAS, già attuato routinariamente nei diversi interventi urologici anche complessi come la prostatectomia radicale, ha iniziato a essere introdotto anche nella cistectomia, sia con approccio "open" che robotico. Proprio la portata di questo tipo di operazione richiede la minimalizzazione, per quanto possibile, delle procedure invasive, dello stress chirurgico e del disagio del paziente che ne derivano.





I capisaldi su cui si basa l'approccio ERAS sono:

- Esecuzione di accertamenti preoperatori quanto più possibile al di fuori della struttura ospedaliera
- Counseling del paziente con urologo, anestesista e infermiere che, ciascuno per parte sua, spiegheranno quanto gli sarà richiesto di fare prima del ricovero (ad es. vita attiva, passeggiate, attività sportiva non traumatica, dieta atta a mantenere adeguate riserve energetiche, ecc.) e quali saranno le procedure perioperatorie a cui sarà sottoposto
- Il giorno precedente l'intervento eliminazione della preparazione intestinale con purganti salini ed antibiotici, sostituita da clisma fleet
- Possibilità di alimentarsi fino alla sera prima dell'intervento e di bere fino a quattro ore prima liquidi chiari; al paziente vengono inoltre consegnati sei flaconi di una bevanda ad elevato contenuto energetico che potrà assumere fino a due ore prima dell'operazione (Preop)
- Assegnazione di una terapia ansiolitica la sera prima dell'intervento, ove necessario
- Somministrazione in reparto della preanestesia prima di essere portato in sala operatoria
- Somministrazione di antibiotico profilassi, profilassi di nausea e vomito, del gastroprotettore e di un FANS (salvo controindicazioni)
- Posizionamento del catetere peridurale per la terapia antalgica intra e postoperatoria
- Induzione dell'anestesia e posizionamento di cateterino arterioso per il rilievo della pressione cruenta e del sondino nasogastrico che verrà rimosso, salvo complicanze, la mattina successiva all'intervento
- Somministrazione in perfusione continua, dopo una dose di carico, di acido tranexamico, farmaco antifibrinolitico che limita il possibile sanguinamento
- Riscaldamento del paziente tramite linea infusoriale (hotline) e Bair-Hugger
- Protezione oculare con gel e chiusura delle palpebre con garze umidificate
- Restrizione idrica nel corso dell'intervento ma tale da essere variata a seconda delle esigenze del paziente e della tipologia dell'intervento.

Terminata l'operazione, se le condizioni del paziente lo permettono, viene riportato nel letto di degenza ove è invitato a modificare la posizione a suo piacimento, a mettersi seduto, se vuole, ed eventualmente ad alzarsi, inizialmente aiutato dagli infermieri e:

- Prosegue la somministrazione di soluzioni glucosaline alla velocità di 1 ml/kg/h (modificabile in base alle esigenze cliniche)
- A distanza di sei ore dalla fine delle manovre chirurgiche inizia la profilassi con eparina a basso peso molecolare e il paziente ha la facoltà di bere piccoli sorsi di acqua, masticare chewing-gum e caramelle di gelatina di frutta
- Il giorno successivo all'intervento, rimosso il sondino naso-gastrico, se presente la peristalsi, può iniziare una dieta semiliquida (omogeneizzati e/o gelati). Tutto deve avvenire in lenta e prudente progressione. Inoltre il paziente inizia a eseguire esercizi di ginnastica respiratoria e viene spronato (aiutandolo) a mobilizzarsi sempre di più, sulla base delle sue possibilità
- Qualora il ritmo sonno-veglia (fondamentale nel percorso di guarigione), stentasse a essere ripristinato, l'anestesista prescrive un'idonea terapia ansiolitico-ipnotica
- Entro 48 h, se gli esami della coagulazione lo permettono, viene rimosso il catetere peridurale e si imposta una terapia antalgica al bisogno per os.





8

TUMORE DEL TESTICOLO E DEL PENE

120 Tumore del Testicolo

123 Tumore del pene

TUMORE
DEL TESTICOLO

Il tumore del testicolo è una neoplasia rara che colpisce soprattutto la popolazione giovane con incidenza massima tra i 20 e i 40 anni. Al momento non esistono programmi di screening, tuttavia la probabilità di cura è molto elevata. Una storia personale di criptorchidismo (testicolo ritenuto) o ipospadia, di esposizione a sostanze chimiche, di infertilità, nonché l'ereditarietà familiare, sono i principali fattori di rischio per la sua insorgenza.

Terapia chirurgica

L'approccio chirurgico al tumore del testicolo prevede due diverse tipologie di interventi, riservati a due fasi diverse della storia clinica della malattia: l'orchifunicolectomia e la linfadenectomia retroperitoneale.

L'orchifunicolectomia, cioè l'asportazione del testicolo, è un intervento che prevede la rimozione del testicolo affetto da tumore, del funicolo spermatico e dei suoi annessi, attraverso un'incisione inguinale di pochi centimetri. Questo è il primo passo per accertare la diagnosi di tumore testicolare, per poter definire il tipo istologico della malattia e per stabilire il successivo iter del paziente.

Esami propedeutici alla chirurgia elettiva sono: l'ecografia testicolare, il dosaggio dei marcatori del sangue (LDH, betaHCG e alfaFP), l'esecuzione di una TAC torace-addome e la crioconservazione del seme (se desiderato dal paziente). Nei casi dubbi è possibile procedere a un intervento di esplorativa testicolare, ovvero all'esposizione della sospetta lesione, con successivo prelievo biptico parziale ed esame istologico estemporaneo. Tale approccio consente di evitare l'orchifunicolectomia in quei pazienti che abbiano lesioni testicolari di natura benigna. Spesso gli interventi che consentono di preservare almeno parte della polpa testicolare vengono eseguiti mediante studio ecografico intraoperatorio. L'inserimento di protesi testicolare (gel di silicone o soluzione salina), qualora il paziente lo desideri, riveste solitamente importanza per fini cosmetici, non è oncologicamente controindicata e non pregiudica il buon decorso successivo alla chirurgia. È possibile posizionare una protesi testicolare consensualmente all'orchifunicolectomia o in un secondo momento.

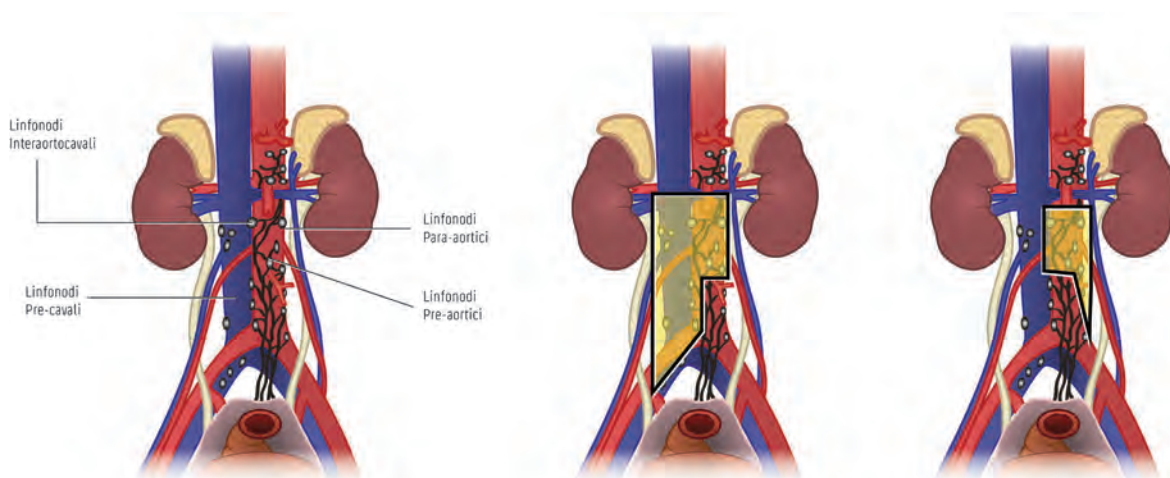
In casi molto selezionati, il paziente può essere sottoposto alla sola enucleazione della massa testicolare. Tale approccio risulta percorribile solo in casi specifici, ovvero negli uomini con tumori testicolari bilaterali sincroni o metacroni, tumori testicolari in pazienti monorchidi e normale livello di testosterone preoperatorio o quando la lesione è inferiore al 30% del volume testicolare.

Rare ma potenziali complicanze dell'intervento sono rappresentate da dolore, ematoma, emorragia, infezione di ferita, febbre ed estrusione e rottura del materiale protesico, in caso di posizionamento di protesi. Potenziali e importanti comorbidità della presenza del tumore e delle sequele derivanti dall'asportazione del testicolo sono l'infertilità e la riduzione dei livelli di testosterone.



La linfadenectomia retroperitoneale è un intervento di chirurgia maggiore che può essere eseguito con tecnica a cielo aperto, laparoscopica o robot-assistita. È stato dimostrato come i risultati a breve e lungo termine di tale procedura chirurgica siano sostanzialmente migliori quando essa è eseguita presso centri di riferimento con adeguato volume chirurgico ed elevato numero di casi per anno. La linfadenectomia retroperitoneale consiste nella rimozione dei pacchetti linfonodali nel retroperitoneo situati in prossimità dell'aorta e della vena cava, dei reni e degli ureteri e posteriormente all'intestino. Ha finalità sia terapeutiche (rimozione delle masse linfonodali residue dopo una chemioterapia o controindicazione all'esecuzione di trattamento radioterapico o chemioterapico) che diagnostiche (mancata risposta a trattamento chemioterapico o radioterapico), per qualsiasi tipo di tumore testicolare. La sagoma del campo chirurgico, e pertanto delle stazioni linfonodali da rimuovere, dipende dal lato del tumore testicolare originario (destro/sinistro) e dal riscontro radiologico pre-operatorio.

La principale potenziale morbidità a lungo termine legata alla linfadenectomia retroperitoneale è la perdita dell'eiaculazione (fuoriuscita del liquido seminale dall'uretra in corrispondenza dell'orgasmo). Questa condizione può verificarsi in caso di danno alle fibre nervose simpatiche che decorrono attorno ai linfonodi retroperitoneali stessi. L'incidenza di tale complicanza è legata alla necessaria estensione della linfadenectomia, dettata dallo stadio della malattia. La linfadenectomia può essere pertanto "modificata", ovvero limitata a seconda della lateralità del tumore, e "nerve-sparing", cioè può prevedere il risparmio delle fibre nervose (con tassi di preservazione dell'eiaculazione anterograda riportati fino a 90-100%). La tecnica "nerve-sparing" trova i suoi candidati nei pazienti affetti da tumore non seminomatoso allo stadio I o II (diffusione ai linfonodi retroperitoneali), a basso coinvolgimento linfonodale e in casi selezionati di trattamento post-chemioterapico. La linfadenectomia retroperitoneale è un intervento di chirurgia maggiore da eseguirsi in centri di riferimento e ad alta specializzazione.



Tumore del testicolo

auto-controllo mensile



1. palpa un testicolo alla volta usando entrambe le mani si effettua meglio durante o dopo un bagno caldo o una doccia

esamina rigirando il testicolo fra l'indice ed il pollice usare una leggera pressione



2.



3. identifica il funicolo spermatico e l'epididimo strutture tubulari collegate sul lato posteriore di ogni testicolo

controlla i noduli, i cambi di dimensione o le irregolarità è normale che un testicolo sia più grande dell'altro



4.

Condividere salva delle vite

IRCCS Ospedale San Raffaele
Istituto Nazionale Tumori

Studi di ricerca clinica

L'IRCCS Ospedale San Raffaele si occupa in primo luogo di educazione alla prevenzione secondaria del tumore del testicolo promuovendo campagne di sensibilizzazione della popolazione maschile all'autopalpazione testicolare, soprattutto nei giovani. Al contempo, la ricerca clinica in ambito del tumore testicolare si basa sulla raccolta dei dati clinici e funzionali di pazienti operati per neoplasia testicolare presso l'Unità Operativa di Urologia. Tra questi, il progetto prevede la raccolta di informazioni cliniche, patologiche, e dei risultati oncologici e funzionali a lungo termine (fertilità, funzione sessuale e qualità della vita) di tutti i pazienti operati di tumore al testicolo presso il nostro Istituto. L'obiettivo dello studio è quello di poter comprendere la condizione di vita dei pazienti che alla malattia sopravvivono, soprattutto in merito agli aspetti maggiormente connessi al desiderio di paternità, alla funzione sessuale e alla qualità di vita.

Studi di ricerca di base

Nella biobanca di tessuti solidi dell'Istituto di Ricerca Urologica - URI - vengono raccolti sequenzialmente minute frazioni di tessuto testicolare sano e malato ottenuti al momento della orchietomia. È attualmente in corso uno studio sulla popolazione microbica residente nei pazienti affetti da tumore seminomatoso. Obiettivo dello studio è valutare se una certa composizione della popolazione di batteri residenti nel testicolo possa predisporre o facilitare l'insorgenza di tumore seminomatoso stesso.

TUMORE
DEL PENE

Il tumore del pene è una malattia rara in Italia, la cui incidenza cresce all'aumentare dell'età ed è maggiore nei soggetti tra i 60 e i 70 anni. La forma più comune (95% dei casi) è dovuta alla trasformazione neoplastica delle cellule che compongono il rivestimento epidermico del glande e dalla parte interna del prepuzio (carcinoma spinocellulare). Il tumore del pene è diffuso soprattutto nei Paesi in cui le condizioni igienico-sanitarie sono precarie. I fattori di rischio che possono predisporre allo sviluppo del tumore del pene comprendono la fimosi, le infiammazioni croniche, l'infezione da HPV 16 o 18, la scarsa igiene locale, il fumo e la promiscuità sessuale. Il tumore del pene può inoltre derivare dall'evoluzione di lesioni pre-maligne quali la balanite xerotica obliterante, l'eritroplasia di Queyrat e il morbo di Bowen.

Terapia chirurgica

La biopsia peniena, effettuata mediante asportazione di una losanga di cute, è un esame fondamentale in presenza di qualsiasi lesione sospetta del pene. La valutazione istologica permette di confermare se la lesione sia espressione di malattia neoplastica o meno. Vi sono due tipi di biopsia, incisionale o escissionale. La biopsia incisionale consiste nel prelievo di un frammento della lesione con un bisturi. La biopsia escissionale invece prevede l'asportazione di tutta la lesione in questione. In seguito al prelievo biotico, sono solitamente posizionati dei punti di sutura per assicurare una corretta emostasi e per motivi cosmetici. Le complicanze legate a tale procedura sono minime, e sono dovute a deiscenza o a infezione della ferita.

L'amputazione del pene (penectomia parziale o totale) è ancor oggi lo standard terapeutico per il trattamento definitivo del tumore penieno (carcinoma squamocellulare). Nonostante la penectomia sia necessaria e curativa per tumori in stadi avanzati e infiltranti, essa è responsabile di una severa compromissione della qualità della vita.

I pazienti affetti da malattia non invasiva e con caratteristiche favorevoli possono essere candidati a interventi conservativi, con lo scopo di preservare la sensibilità del glande e massimizzare la lunghezza peniena. Tra le tecniche conservative si annoverano:

- Chirurgica micrografica secondo Mohs, durante la quale si procede a resecare il tumore strato per strato, con conferma istologica, fino a quando non si hanno più tracce di malattia;
- Circoncisione ed escissione limitata;
- Ablazione con laser (CO₂, argon, Nd:YAG o KTP).

Queste tecniche permettono buoni risultati estetici ma aumentano il rischio di recidiva locale rispetto a interventi più radicali.

La penectomia parziale è il trattamento più diffuso per carcinomi penieni infiltranti. Lo scopo principale di tale intervento è il controllo locale della malattia, ottenuto con un'amputazione del pene. Tale intervento ha anche come fine il mantenimento di un'adeguata dinamica minzionale e dell'attività sessuale, qualora possibile. Purtroppo, la maggior parte dei pazienti è costretta a urinare in posizione seduta a causa del getto a spruzzo, e solo il 20% degli uomini riferisce un'attività sessuale soddisfacente. La penectomia totale, d'altra parte, viene raramente praticata e solo se strettamente necessaria. La via urinaria in questo caso è deviata a livello perineale con un'uretrotomia perineale.

La prima sede di metastasi del tumore penieno squamocellulare sono i linfonodi inguinali superficiali, seguiti da quelli pelvici. La linfadenectomia inguinale e quella pelvica consistono nella rimozione di tali linfonodi.

La linfadenectomia inguinale è un intervento delicato e può addirittura arrivare a richiedere una ricostruzione chirurgica tramite innesti cutanei. La linfadenectomia può essere complicata nel 30-70% da linfedema della gamba e/o scrotale, necrosi dell'innesto cutaneo e infezione della ferita.



La linfadenectomia inguinale è indicata in presenza di metastasi linfonodali palpabili o documentate da esami radiologici, o quando il rischio di metastasi è elevato. L'indicazione per la linfadenectomia pelvica è la presenza di due o più linfonodi inguinali positivi. Non sono segnalati casi di metastasi ai linfonodi pelvici senza interessamento dei linfonodi inguinali. L'asportazione dei linfonodi pelvici può essere eseguita in un successivo intervento e prevede una chirurgia più invasiva. Nonostante l'invasione dei linfonodi inguinali sia considerata un fattore infausto, la linfadenectomia può essere curativa fino al 60% dei casi, in assenza di metastasi in altre sedi corporee. Infine, può anche essere un intervento palliativo a pazienti con metastasi a distanza. Infatti, se i linfonodi inguinali metastatici non dovessero essere asportati, possono facilmente infettarsi causando ascessi e ulcere inguinali.

Ricerca clinica

Presso l'Ospedale San Raffaele è attivo dal 2009 un protocollo di ricerca clinica sul tumore del pene. In particolare, i dati preoperatori, patologici e i risultati funzionali e oncologici a lungo termine dei pazienti trattati per tale patologia presso il nostro centro vengono prospetticamente raccolti e analizzati.





Handwritten text on the red cap of the beaker, including the number "25" and some illegible characters.

Handwritten text on the blue label of the pipette, including the date "04-07-17" and the word "Light".

Handwritten text on the side of the graduated cylinder, possibly a volume measurement.

9

IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA



In circa l'80% degli uomini, a partire generalmente dalla quarta decade di vita e per effetto di squilibri ormonali e dell'azione di diversi fattori, si assiste a una fase di crescita della prostata che interessa principalmente la regione periuretrale e determina lo sviluppo dell'adenoma prostatico. Tale processo viene definito iperplasia prostatica, ovvero una proliferazione benigna delle cellule che costituiscono l'epitelio ghiandolare e il tessuto fibromuscolare che può ostacolare in varia misura il completo e corretto svuotamento della vescica. Si calcola che circa il 30-60% degli uomini oltre i 65 anni soffra di sintomi urinari moderati-gravi legati a tale condizione. I sintomi sono legati principalmente alla fase di riempimento (aumento della frequenza delle minzioni, necessità di alzarsi di notte per urinare, stimolo urgente a urinare anche in assenza di una vescica piena) e/o alla fase di svuotamento (difficoltà a iniziare a urinare, flusso debole, sgocciolamento al termine della minzione e sensazione di incompleto svuotamento vescicale) della vescica. Nei casi più gravi si può andare incontro a complicanze, quali un ristagno di urine in vescica, che può manifestarsi acutamente, causando una ritenzione urinaria completa e impedendo al paziente di urinare, o diventare cronico, aumentando il rischio di infezioni e di sviluppare calcoli endovesicali, fino a portare a una compromissione della funzionalità renale nelle fasi più avanzate.

Terapia medica

Esistono diversi tipi di farmaci efficaci a livello prostatico: gli alfa-litici (alfuzosina, silodosina, tamsulosina), gli inibitori della 5 α -reduttasi (dutasteride, finasteride), gli antimuscarinici (ossibutinina, solifenacina, tolterodina) e anche fitoterapici (Serenoa Repens). Tali farmaci possono venire assunti in monoterapia o in combinazione, a seconda della presentazione clinica, dell'età del paziente e delle dimensioni della prostata. Solitamente i primi farmaci impiegati sono i fitoterapici e gli alfa-litici, che svolgono rispettivamente un'azione antinfiammatoria sulla prostata e riducono la contrazione basale del collo vescicale, favorendo lo svuotamento della vescica. Qualora la prostata sia molto ingrandita si può associare



un inibitore della 5 α -reduttasi, che permette di ottenere una riduzione dimensionale della prostata e quindi la progressione della malattia. Quando però una soluzione farmacologica conservativa non è sufficiente a curare i sintomi e a garantire una buona qualità di vita, il paziente dovrà ricorrere all'intervento chirurgico.

Terapia chirurgica

Le opzioni chirurgiche per l'iperplasia prostatica benigna sono svariate. Se un tempo l'intervento principale era rappresentato dall'adenomectomia trans-vescicale con tecnica a cielo aperto e l'intervento endoscopico poteva essere offerto soltanto in caso di prostate di basso volume, oggi, con l'avvento dei laser in chirurgia urologica (Holmio, Tullio, Green Light), è possibile operare per via endoscopica anche le prostate con adenomi voluminosi, garantendo un ottimo risultato funzionale a fronte di un basso rischio di sanguinamenti e complicanze perioperatorie. Presso il nostro centro vengono eseguiti ogni anno circa 700 interventi di enucleazione endoscopica dell'adenoma prostatico con laser ad Holmio (HoLEP). Tale approccio è riconosciuto dalle linee guida europee di Urologia come l'unica tecnica alternativa alla terapia chirurgica di riferimento (la resezione endoscopica di adenoma prostatico con elettro-resettore, chiamata TURP) in grado di garantire la stessa efficacia in termini di risoluzione del quadro ostruttivo e miglioramento dei sintomi.

La HoLEP è stata descritta inizialmente nel 1998 da Gillig e la nostra Unità Operativa è stata uno dei primi centri in Europa ad adottare questa tecnica chirurgica nei pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna. A differenza della tecnica chirurgica endoscopica tradizionale (TURP), l'utilizzo del laser a Holmio consente la rimozione dell'adenoma prostatico anche nei pazienti con prostate molto voluminose che un tempo venivano trattate esclusivamente con tecnica a cielo aperto. Inoltre, la migliore emostasi ottenuta mediante l'utilizzo del laser consente di effettuare l'intervento endoscopico anche nei pazienti ad aumentato rischio di sanguinamento

(ovvero, pazienti che assumono terapie antiaggreganti o anticoagulanti). Ulteriori vantaggi associati all'utilizzo della HoLEP risiedono nelle ridotte perdite ematiche e nel ridotto tempo di cateterizzazione e di ospedalizzazione, ove i pazienti trattati con il laser tipicamente rimuovono il catetere vescicale il giorno dopo l'intervento chirurgico e vengono dimessi più precocemente rispetto a coloro i quali ricevono altri trattamenti chirurgici. Infine, bisogna sottolineare come, a lungo termine, la HoLEP sia associata a risultati migliori in termini di controllo sintomatologico, flusso urinario e residuo post-minzionale, se comparata alla TURP.

Ricerca clinica

L'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele è molto attivo nell'ambito della ricerca clinica sull'ipertrofia prostatica benigna. In particolare, il nostro centro è stato uno dei primi a comparare le diverse tecniche chirurgiche per il trattamento di questa patologia e a dimostrare i vantaggi della HoLEP rispetto alla TURP. Inoltre, la raccolta prospettica di dati di pazienti trattati con terapia medica ci ha consentito di valutare e descrivere in maniera accurata l'efficacia e gli effetti collaterali di tali approcci terapeutici, con una particolare attenzione alla disfunzione sessuale associata all'utilizzo di particolari farmaci. Infine, è presente un database prospettico che raccoglie i dati dei pazienti trattati chirurgicamente per ipertrofia prostatica benigna presso la nostra Unità Operativa e valuta l'efficacia della terapia chirurgica e i suoi effetti collaterali a lungo termine.

Ricerca di base

Presso l'Urological Research Institute sono stati sviluppati diversi modelli in vitro e in vivo per testare la tollerabilità e l'efficacia, su parametri urodinamici, di nuovi composti farmacologici per il trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. Inoltre, la disponibilità di linee cellulari da tessuto prostatico ha reso possibile l'esecuzione di studi che valutino l'attività anti-infiammatoria di composti fitoterapici come, ad esempio, la *Serenoa Repens*.



10

**UROLOGIA
PEDIATRICA**



Il Servizio di Urologia Pediatrica è attivo dal 1997 e costituisce un centro di eccellenza per la diagnosi e il trattamento delle patologie congenite e acquisite del sistema genitourinario nei bambini e ragazzi di età compresa tra 0 e 16 anni.

La stretta collaborazione con l'urologia dell'adulto consente di proseguire il trattamento delle patologie congenite più complesse anche in età post-pediatria realizzando, come pochi altri centri in Europa, una continuità di cure tra l'età pediatrica e l'età adulta (Transitional Care urologica).

Patologie comuni

anomalie dei genitali esterni
infezioni delle vie urinarie
disturbi minzionali

fimosi, aderenze balano-prepuziali, sinechie delle piccole labbra, criptorchidismo, idrocele, ernia inguinale, ipospadia, torsione del funicolo spermatico, varicocele
ambulatorio specifico per l'incontinenza e l'enuresi notturna

Particolare interesse viene rivolto all'idronefrosi fetale e a tutte le patologie malformative che la determinano, con una presa in carico che spazia dalla diagnosi prenatale, al parto e alla valutazione neonatale, all'iter diagnostico strumentale, sino alla terapia chirurgica secondo i più elevati standard europei con la possibilità di utilizzo, laddove necessario, della chirurgia robotica.

Malformazioni urologiche fetali

malformazioni renali
idronefrosi

rene multicistico, agenesia renale
reflusso vescico-ureterale, stenosi del giunto pielo-ureterale, megauretere, ureterocele, valvole dell'uretra posteriore

La stretta collaborazione esistente tra l'urologia pediatrica e l'urologia dell'adulto del nostro Istituto, caratterizzata dal continuo e reciproco scambio formativo, costituisce una peculiarità e specificità professionale estremamente rara in Italia. Ciò consente di trattare a 360° anche malformazioni urologiche congenite di natura complessa, che richiedono controlli prolungati nel tempo, con necessità di trattamento a lungo termine.



Tra queste merita particolare menzione l'estrofia vescicale, grave malformazione congenita che richiede un trattamento multidisciplinare (chirurgico, pediatrico, ortopedico, psicologico) e comporta sequele che non si risolvono in età pediatrica, ma si trascinano anche in età adulta (urologo dell'adulto).

Malformazioni complesse

ipospadia grave
epispadia - estrofia vescicale
vescica neurologica

Il nostro Istituto costituisce, da circa 25 anni, un centro di riferimento nazionale per il trattamento medico e chirurgico dei bambini affetti dai Disordini della Differenziazione Sessuale (DSD). Sono patologie rare che vengono seguite da un team multidisciplinare, costituito da Pediatri, Genetisti, Psicologi, Ecografisti, Urologi Pediatrici, Endocrinologi dell'adulto, Ginecologi, Urologi dell'adulto. Si tratta di un team ben consolidato, professionale e dedicato alla cura di questi pazienti dalla nascita sino all'età adulta. Siamo considerati il principale centro di riferimento dall'Associazione Nazionale dei

Pazienti affetti da Iperplasia Surrenalica Congenita e i nostri risultati vengono riconosciuti in ambito scientifico europeo. Considerata la validità del nostro Istituto in tale campo abbiamo ricevuto l'endorsement del Ministero e l'applicazione per Endo ERN (European Reference Network) è stata accettata dai coordinatori.

Disturbi della Differenziazione Sessuale

I Disgenesia Gonadica - Sindrome di Turner - 1: 2.500
Iperplasia Surrenalica Congenita - 1:16.000
Sindrome di Morris e similari - 1:13.000
Ovotestis bilaterale

Studi di ricerca clinica

In campo pediatrico la ricerca clinica richiede lunga attesa, in quanto i risultati completi di una chirurgia effettuata in età pediatrica sono in genere valutabili solo dopo circa 20 anni. Grazie alla nostra ampia casistica di pazienti affetti da Disturbi della Differenziazione Sessuale, la nostra ricerca clinica è focalizzata sui risultati a lungo termine, in età adolescenziale e adulta, della chirurgia ricostruttiva dei genitali esterni eseguita nel primo anno di vita a bambini affetti da tali patologie. Abbiamo pubblicato su riviste scientifiche di rilevanza europea articoli inerenti la tecnica chirurgica da noi eseguita, i risultati estetici e funzionali dei genitali esterni di ragazze e donne affette da Iperplasia Surrenalica Congenita, operate a meno di 18 mesi di vita. Sono inoltre in corso trial clinici per valutare l'equilibrio psicologico di tali pazienti, dei loro genitori e della loro vita di coppia. Infine, in collaborazione con i ginecologi dell'adulto stiamo studiando la possibilità di risolvere attraverso un innovativo trattamento laser a CO₂ la stenosi vaginale, che costituisce la più frequente complicanza a lungo termine di questa chirurgia.

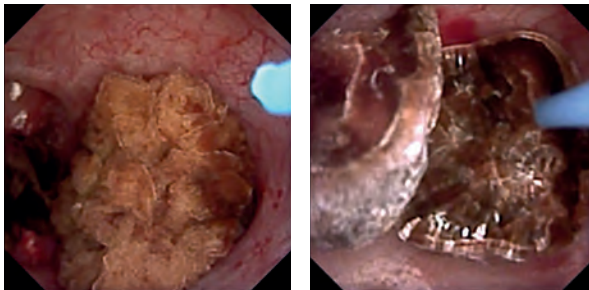




11

**CALCOLOSI
VIE URINARIE**

La calcolosi urinaria è una patologia estremamente frequente nella popolazione generale e colpisce in media una persona su dieci nei paesi occidentali (rapporto uomo:donna 1,5-2,5:1) con un picco tra i 40 e i 60 anni. Le cause principali risiedono in uno scarso apporto di liquidi e un'alimentazione scorretta, tuttavia esistono alcune condizioni predisponenti, come la familiarità, o alcune malattie sistemiche che aumentano il rischio di sviluppare calcoli renali. I pazienti affetti da calcolosi urinaria solitamente si presentano con un dolore lombare molto intenso di tipo colico, a volte associato a nausea, vomito, febbre, soprattutto quando il calcolo si muove dalla sua posizione originale, causando un'ostruzione acuta al deflusso delle urine, ma possono anche essere del tutto asintomatici. Una volta posta la diagnosi, è essenziale scegliere l'approccio terapeutico più adeguato, che varia a seconda della presentazione clinica, della sede e delle dimensioni del calcolo.



Terapia medica

In caso di calcolo ureterale inferiore al centimetro, se non ci sono segni di una concomitante infezione o di un danno renale, è possibile tentare una terapia conservativa invitando il paziente a bere molto e a fare molto movimento per favorire l'espulsione spontanea del calcolo. In associazione vengono spesso prescritti farmaci normalmente utilizzati per l'ipertrofia prostatica (tamsulosina, silodosina), che dovrebbero favorire nello specifico il rilassamento della muscolatura ureterale e quindi aumentare le probabilità di successo.

Terapia chirurgica

La terapia chirurgica della calcolosi urinaria è rappresentata dalle seguenti opzioni:

- Litotrixxia extracorporea
- Ureterorenoscopia con litotrixxia laser (RIRS)
- Nerolitomia percutanea (PNL)

Litotrixxia extracorporea

La litotrixxia extracorporea consiste nell'ottenere la frammentazione del calcolo attraverso l'applicazione di onde d'urto generate esternamente da un litotritore che vengono convogliate verso il bersaglio con un'intensità e frequenza modulabili a seconda delle caratteristiche del paziente e del calcolo. Possono essere necessarie diverse sedute per ridurre il calcolo a piccoli frammenti suscettibili di espulsione spontanea con le urine. L'ospedale San Raffaele dispone di un litotritore di ultima generazione, che consente il puntamento ecografico o radioscopico del calcolo con un'elevata precisione. Presso il Reparto di Urologia San Raffaele Turro vengono eseguite quotidianamente, in regime di day hospital, procedure di litotrixxia extracorporea in pazienti selezionati, con un elevato tasso di successo.

Ureterorenoscopia con litotrixxia laser

In base agli ultimi studi l'ureterorenoscopia (RIRS) è la tecnica che viene maggiormente utilizzata per il trattamento della calcolosi urinaria, rappresentando più del 60% delle procedure chirurgiche effettuate in Europa per tale patologia. Tali dati trovano conferma nelle linee guida dell'Associazione Europea di Urologia, che considerano la RIRS il trattamento gold standard per i calcoli localizzati nell'uretere e nel rene. L'intervento chirurgico consiste nell'accesso all'uretere e al bacinetto renale con una tecnica retrograda, passando attraverso l'uretra e la vescica. Viene utilizzato uno strumento endoscopico flessibile, tramite il quale passa la fibra laser che verrà successivamente utilizzata per la frammentazione del calcolo. L'avanzamento tecnologico ha reso possibile lo sviluppo di strumenti con sistema di visione digitale.



Tali strumenti, disponibili quotidianamente presso l'Unità Operativa di Urologia dell'Ospedale San Raffaele, sono caratterizzati da un'elevata qualità dell'immagine e da una miniaturizzazione dell'endoscopio stesso, che consente di essere estremamente mini-invasivi. Queste caratteristiche, in particolare, facilitano l'esecuzione dell'intervento e riducono al minimo i rischi di danneggiare l'uretere. Una volta identificata la formazione litiasica, si può procedere quindi alla litotrissia diretta tramite laser a Holmio che, grazie alla bassa penetranza nei tessuti e alle elevate energie erogate, permette di frammentare qualunque tipo di calcolo riducendo al minimo il rischio di danneggiare i tessuti circostanti. Tale tecnica è caratterizzata da un'elevata percentuale di pazienti nei quali si raggiunge lo stato "stone-free", ovvero la frammentazione completa del calcolo senza necessità di ulteriori interventi chirurgici. Ciò è vero anche in presenza di calcoli di dimensioni elevate o di plurime formazioni litiasiche.

Presso il nostro centro, nel corso dell'ultimo anno, sono state eseguiti più di 400 interventi chirurgici di RIRS per calcolosi urinaria, con ottimi risultati in termini di risoluzione della problematica legata alla calcolosi stessa, nei quali si è registrata una bassa incidenza di complicanze perioperatorie.

Nefrolitotomia percutanea

La nefrolitotomia percutanea viene solitamente offerta ai pazienti affetti da calcolosi renale voluminosa e complessa, in cui un puro approccio endoscopico per via retrograda non garantirebbe un buon risultato in termini di bonifica completa della massa litiasica. Le linee guida europee raccomandano di considerare tale trattamento in particolare in caso di calcoli >2 cm. Tale tecnica permette di raggiungere direttamente le cavità intrarenali e il calcolo mediante una puntura del rene e la creazione di un tramite tra la cute e il parenchima renale. Una volta creato l'accesso alle cavità intrarenali, si esegue una dilatazione del tramite che permette l'inserimento degli strumenti operativi, ovvero del nefroscopio, per navigare all'interno delle cavità renali alla ricerca del calcolo, e quindi delle sorgenti di litotrissia (laser ad Holmio), per frammentare il calcolo e asportare poi i frammenti residui con pinze e cestelli. Presso il nostro centro è stata sviluppata una tecnica

che consente di effettuare la PNL in posizione supina. Il vantaggio principale consiste nel poter operare simultaneamente anche per via retrograda tramite un ureterorenoscopia flessibile ed eseguire sotto visione la fase di accesso e di creazione del tramite tra cute e parenchima renale, che rappresenta la fase più delicata di tutto l'intervento. Inoltre, il nostro centro è stato coinvolto nella messa a punto e nell'utilizzo di strumenti operativi molto piccoli, che lavorano attraverso un tramite di dimensioni molto ridotte (circa 3-5 mm) e che permettono di eseguire la cosiddetta mini-PNL, limitando l'invasività della procedura e il rischio di complicanze e sanguinamenti per il paziente a fronte di tassi di successo comparabili.

Ricerca clinica

I dati dei pazienti affetti da calcolosi urinaria e trattati chirurgicamente presso il nostro centro vengono prospetticamente raccolti e analizzati per valutare quali siano i fattori predittivi per una buona risposta alla terapia chirurgica. L'area di ricerca di maggiore interesse è a oggi volta alla prevenzione delle complicanze infettive nel periodo post-operatorio, che solitamente occorrono a causa dei batteri che colonizzano i calcoli e le urine dei pazienti affetti da calcolosi. Grazie all'identificazione di alcuni fattori di rischio (ad esempio storia di pregresse infezioni delle vie urinarie, accesso in reparto tramite il servizio di Pronto Soccorso, prolungati tempi operatori) è stato possibile ridurre l'incidenza di tali eventi. Inoltre, la valutazione delle abitudini alimentari, della composizione del calcolo e delle urine dei pazienti affetti da calcolosi ha permesso di fornire ai pazienti poche e semplici regole riguardanti il regime alimentare, che riducono il rischio di sviluppare recidive.

Ricerca di base

Presso l'Urological Research Institute è stato sviluppato un innovativo modello preclinico per lo studio dell'uretere in condizioni fisiologiche e patologiche. Tale modello ha consentito di eseguire studi in vitro e in vivo sull'efficacia della silodosina nell'inibire le contrazioni dell'uretere e nel facilitare pertanto l'espulsione dei calcoli ureterali. I risultati di tali studi sono stati pubblicati su prestigiose riviste scientifiche quali, ad esempio, il British Journal of Pharmacology.



12

MEDICINA SESSUALE E RIPRODUTTIVA

140 La chirurgia protesica

142 Studi ricerca di base

144 Medicina sessuale e riproduttiva

LA CHIRURGIA PROTESICA IN UROLOGIA

La Disfunzione Erettile (DE), comunemente detta impotenza, è definita come "l'incapacità del soggetto di sesso maschile di raggiungere e/o mantenere un'erezione sufficiente a condurre un rapporto soddisfacente".

Si tratta di una condizione che interessa milioni di uomini nel mondo e, nonostante non influenzi l'aspettativa di vita, ne altera sostanzialmente la qualità. In Italia, recenti dati epidemiologici stimano che circa 3 milioni di uomini ne siano affetti, con una prevalenza globale del 13% (pari al 2% tra 18 e 34 anni e del 48% oltre i 70 anni).

Oggi si identifica comunemente la cura delle difficoltà di erezione con la terapia per bocca, cioè con le pillole per l'erezione. Ma non sempre la disfunzione erettile risponde ai farmaci. Questi infatti per agire hanno bisogno di due condizioni: che ci sia una funzionalità residua dei tessuti del pene, e che i collegamenti nervosi tra il cervello e il pene siano intatti. Ebbene, in 3 persone su 10 con disfunzione erettile i farmaci orali non funzionano.



La **terapia protesica** ha l'obiettivo di sostituire il meccanismo dell'erezione con dispositivi applicati all'interno dei corpi cavernosi che siano in grado di sviluppare un'adeguata rigidità. Viene in genere riservata ai casi in cui le altre terapie non sono efficaci. I principali tipi di protesi sono due:

- Protesi **semirigide**, che possiedono un grado di rigidità fissa e mantengono il pene in uno stato di costante semirigidità
- Protesi **idrauliche**, che grazie a una serie di dispositivi sono in grado di variare il loro grado di rigidità. In particolare queste ultime sono costituite da cilindri che vengono impiantati all'interno dei corpi cavernosi e sono connessi a un serbatoio contenente acqua sterile e a una pompa, impiantata sottocute nello scroto. Agendo sulla pompa è possibile far affluire o defluire il liquido dal serbatoio ai cilindri, realizzando pertanto la fase di erezione e quella di flaccidità.



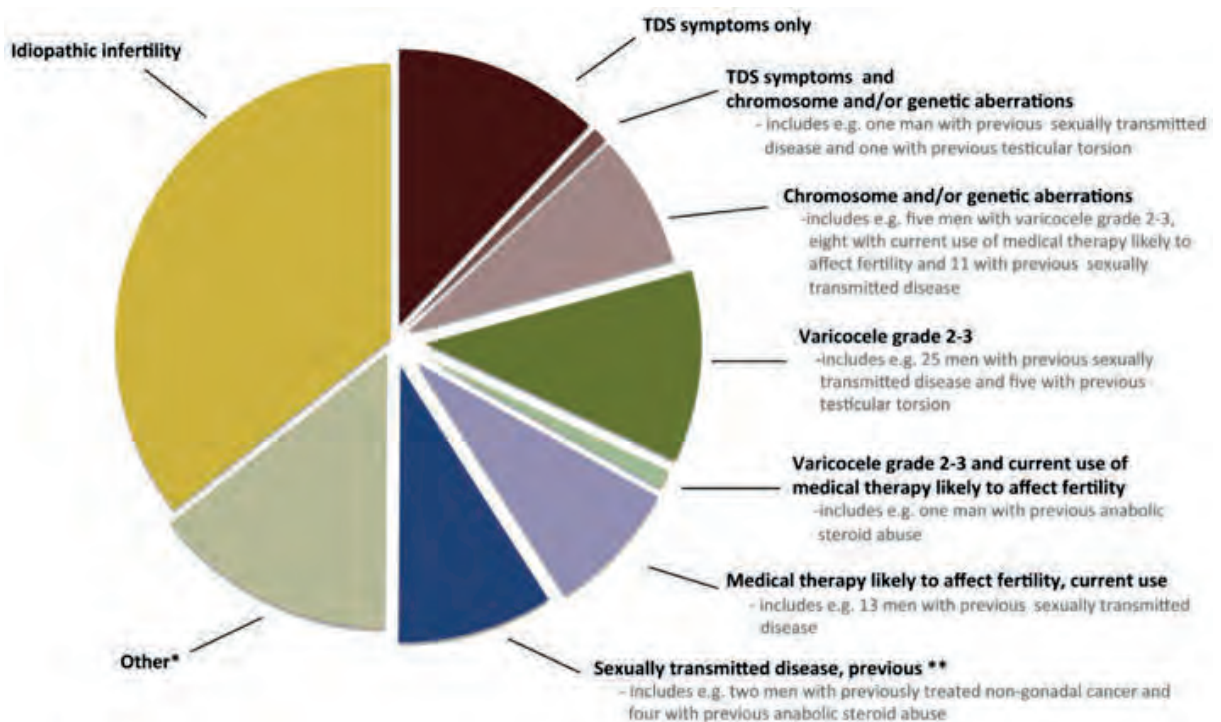


Chi si sottopone a interventi di inserimento di protesi peniena per una difficoltà di erezione altrimenti non trattabile ha solitamente un alto grado di soddisfazione; ciò è particolarmente vero nel caso dei modelli idraulici. Tutti gli studi condotti sull'argomento concordano su queste considerazioni; riportiamo a titolo di esempio alcuni dati. L'88% di chi ha una protesi raccomanderebbe l'intervento a un parente o amico e l'87% rifarebbe l'intervento se necessario (Carson, Journal of Urology 2000). Se consideriamo la percentuale di soddisfazione di chi si sottopone a inserimento di protesi idraulica rispetto a chi utilizza con successo i farmaci per bocca per l'erezione o le iniezioni all'interno del pene, sempre con successo, il gruppo di individui con protesi ha il più alto grado di soddisfazione (90%) rispetto all'uso di Viagra (50%) e all'uso di iniezione (40%).

Oggi, in Italia, la chirurgia protesica peniena sta acquisendo sempre maggiore importanza, tanto che da alcuni anni è stato creato, dalla Società Italiana di Andrologia, il Registro INSIST-ED, che si propone di raccogliere prospetticamente i dati dei pazienti candidati a impianto di protesi peniena. Il registro è costituito da un database multi-istituzionale compilato da 43 chirurghi al momento dell'intervento su un sito dedicato (www.registro.andrologiaitaliana.it). Il Registro ha tra i suoi obiettivi quelli di comprendere l'impatto della protesi peniena sulla qualità di vita dei soggetti impiantati, di fornire un panorama realistico sulla dimensione dell'implantologia protesica peniena in Italia e di permettere l'elaborazione dei dati raccolti, in prospettiva della loro valorizzazione presso la popolazione, presso le Istituzioni e in ambito scientifico. In esso vengono principalmente raccolti dati riguardanti le caratteristiche dei pazienti (circa 560 pazienti ad oggi), l'eziologia della disfunzione erettile, il tipo di protesi utilizzato e anche dati socio epidemiologici relativi a questi interventi.

STUDI DI RICERCA DI BASE

La ricerca di base in tema di Medicina Sessuale e Medicina Riproduttiva viene svolta nell'ambito dell'Istituto di Ricerca Urologica (URI). A fronte dei numerosi studi clinici condotti negli ultimi anni, in URI sono state sviluppate nuove ipotesi e linee di ricerca preclinica in laboratorio con l'ausilio di tessuti biologici, linee cellulari e modelli animali. Il tutto con una visione traslazionale, ovvero che dal banco di ricerca permetta di arrivare al paziente, facendo forte riferimento proprio alle esigenze del malato. Attualmente, URI è impegnato nell'individuazione di possibili varianti genetiche associate a gradi diversi di severità della disfunzione erettile (e di risposta alla terapia) e all'individuazione dei meccanismi patogenetici alla base dell'infertilità di coppia da fattore maschile.





Nuovi meccanismi patogenetici per l'infertilità da fattore maschile (URI males)

Uno dei capitoli principali della ricerca di base in Medicina Sessuale presso URI è lo studio delle varianti genetiche del gene eNOS nei pazienti affetti da disfunzione erettile. Tale gene, fondamentale per il controllo e il corretto funzionamento dell'erezione peniena, è presente nella popolazione generale sotto forma di diverse varianti note come polimorfismi. A oggi, non è noto se questi polimorfismi possano avere un ruolo nel determinare la funzionalità erettile. Lo scopo della ricerca condotta presso URI, in stretta collaborazione con i laboratori di genomica e dismetabolismi del parco scientifico dell'IRCCS Ospedale San Raffaele, è quello di identificare la frequenza di questi polimorfismi in una popolazione di pazienti con disfunzione erettile, verificandone il contributo nel determinare la patologia di base. Inoltre, poiché prima linea terapeutica della disfunzione erettile è quella diretta contro il prodotto di questo gene (l'enzima PDE5), stiamo valutando come i polimorfismi del medesimo gene possano influire con la risposta terapeutica nei pazienti trattati con gli inibitori dell'enzima PDE5 (il famoso Viagra e i farmaci simili).

Lo studio delle difficoltà legate alla riproduzione maschile sono al centro del nostro interesse traslazionale. In tal senso, la principale linea di ricerca è rivolta all'identificazione di nuovi meccanismi in grado di spiegare i casi cosiddetti idiopatici e severi di infertilità maschile. A tutt'oggi, infatti, non siamo in grado di identificare una causa nel 30-40% dei casi circa. Grazie alla biobanca di URI che da anni permette la raccolta di tessuti biologici solidi e liquidi, è possibile ottenere e conservare il tessuto testicolare di pazienti infertili sottoposti a intervento microchirurgico di ricerca degli spermatozoi a livello dei testicoli, oltre a campioni di sangue, urine, liquido seminale. Tali tessuti sono fondamentali per identificare alterazioni a livello della struttura cellulare, extracellulare, molecolare e genetica, oltre che il microbioma dei tessuti: una volta identificate, tali alterazioni potranno essere ricondotte a meccanismi specifici in grado di giustificare i casi ancora non spiegabili di infertilità, aprendo nuove possibilità terapeutiche.

In modo simile, in URI è stato sviluppato un progetto molto ambizioso, volto alla raccolta dei medesimi tessuti biologici di uomini con provata fertilità (progetto URI-males): dal confronto con i soggetti infertili, saremo ulteriormente in grado di migliorare la comprensione dei meccanismi di base dell'infertilità e trovare nuovi marcatori in grado di migliorare la gestione clinica dei pazienti infertili. Inoltre, tali preziose informazioni aiuteranno a trovare una giustificazione biologica a un'osservazione clinica formulata per la prima volta presso il nostro istituto: gli individui infertili godono di uno stato di salute generale qualitativamente inferiore rispetto alla loro controparte fertile, con maggiore prevalenza di tumori e malattie metaboliche.

STUDI
DI RICERCA
CLINICA

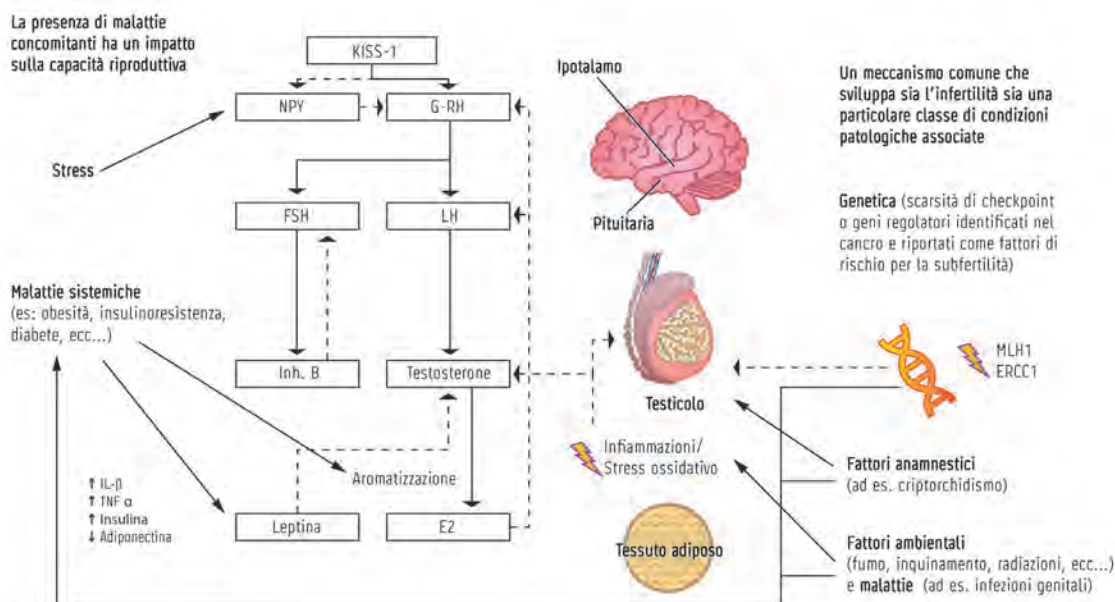
La ricerca clinica andrologica presso l'Ospedale San Raffaele è basata sulla disponibilità di un'importante mole di dati relativi al significativo numero di pazienti che ogni anno visitano l'istituto per problematiche di carattere andrologico.

Ciascuno dei dati è coperto da consenso informato per un eventuale futuro utilizzo dedicato alla ricerca. In tale ambito, le principali aree di cura del paziente e di ricerca clinica sono rappresentate dall'infertilità maschile e dalle disfunzioni sessuali maschili, tra cui disfunzione erettile, la malattia di La Peyronie, l'eiaculazione precoce e l'ipogonadismo sintomatico.

Infertilità maschile – fattori di rischio, comorbidità e impatto sulla pratica clinica

L'infertilità di coppia è definita come "l'incapacità di ottenere una gravidanza spontanea dopo un anno di rapporti regolari, non protetti". Dati epidemiologici mostrano che circa il 15% delle coppie riporta difficoltà di concepimento; tra queste, una ridotta fertilità maschile è stata riscontrata in circa il 50% dei casi. Le cause di infertilità maschile sono molteplici e includono anomalie congenite, patologie maligne e benigne a carico dell'apparato uro-genitale e disturbi ormonali; nel 30-40% dei casi non è possibile individuare una causa specifica di infertilità e il problema si definisce idiopatico.

L'Ospedale San Raffaele ha dedicato grande attenzione allo studio dei fattori di rischio associati all'infertilità maschile primaria o secondaria; i risultati di tali studi hanno dimostrato come i pazienti infertili siano spesso



affetti da patologie di carattere dismetabolico (tra cui diabete mellito e obesità) e cardiovascolare e in generale tali soggetti mostrano un peggior stato di salute complessivo se paragonati a soggetti fertili di pari età. Attualmente, la ricerca clinica presso il nostro istituto è indirizzata proprio verso la caratterizzazione delle differenze cliniche tra soggetti fertili e infertili, al fine di poter meglio individuare le cause sottese all'infertilità maschile, da un lato, e all'individuazione di precoci marcatori biologici di invecchiamento e malattia sistemica, elementi chiave per migliorare lo standard di cura degli individui infertili stessi.

Disfunzione erettile e salute dell'individuo

Studi di popolazione ad ampio raggio hanno dimostrato l'elevata incidenza di disfunzione erettile nella popolazione maschile, con episodi di erezione insoddisfacente riportati fin nel 50% dei casi. Nonostante vi sia una nota associazione tra l'avanzare dell'età e lo sviluppo di disfunzione erettile, uno studio pionieristico pubblicato dalla UO di Urologia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele ha mostrato come circa un quarto dei pazienti che richiedono assistenza medica per difficoltà nei rapporti sia al di sotto dei 40 anni di età.

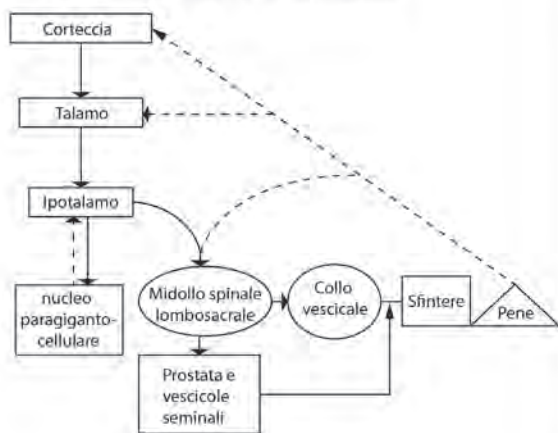
Negli ultimi 20 anni, la ricerca clinica sulla disfunzione erettile presso il nostro istituto è stata concentrata sulla fisiopatologia alla base di tale disturbo e sulla sua relazione con le patologie cardiovascolari; è infatti emerso come i pazienti con problemi di erezione siano esposti a un maggior rischio di presentare malattie cardiache negli anni a seguire, configurando la disfunzione erettile come un campanello di allarme per possibili eventi avversi cardiovascolari. Tale concetto è

stato corroborato da diversi istituti di ricerca clinica nel mondo ed è recentemente emerso come altre patologie (diabete mellito, disturbi ormonali e metabolici) siano anch'esse associate a disturbi di erezione, suggerendo per la disfunzione erettile il ruolo di "indice di salute generale". Questi dati sottolineano, quindi, l'importanza di una corretta valutazione clinica dei pazienti affetti da disturbi di erezione.

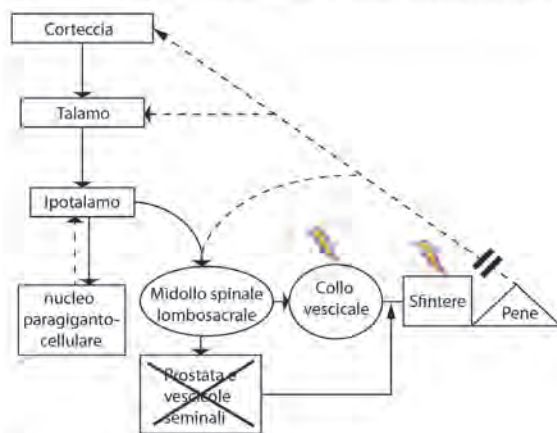
Disfunzioni sessuali dopo prostatectomia radicale

L'intervento di prostatectomia radicale per tumore della prostata espone il paziente alla possibilità di presentare disfunzioni di tipo sessuale nel periodo successivo alla chirurgia. L'asportazione della prostata, anche se eseguita con metodiche mini-invasive come la prostatectomia radicale robot-assistita, atte al rispetto dei tessuti e delle strutture coinvolte nella fisiologia sessuale maschile, comporta una modifica della regolare anatomia della pelvi maschile, che può associarsi alla comparsa di difficoltà nei rapporti sessuali dopo l'intervento. La disfunzione erettile è certamente il disturbo più frequentemente riportato nelle casistiche operatorie dei vari istituti di ricerca. Dati pubblicati dall'IRCCS Ospedale San Raffaele hanno anche mostrato come una quota non trascurabile di pazienti (fino a circa il 30%) lamenti disordini della funzione orgasmica, del desiderio sessuale, oltre a possibili alterazioni della morfologia peniena dopo l'intervento chirurgico. Questi risultati sono di fondamentale importanza per implementare le strategie di counselling e cura volte al miglioramento della qualità di vita dei pazienti affetti da tumore prostatico e sottoposti a prostatectomia radicale.

Fisiologia dell'orgasmo e dell'eiaculazione



Alterazioni dell'orgasmo dopo una prostatectomia radicale





A™

NDYX™

ANTOONE®
Acetate

SILOR

OR VISION, INC.

XX

13

UROLOGIA FUNZIONALE

148 Urologia femminile

**152 Incontinenza urinaria
post-prostatectomia radicale**

UROLOGIA
FEMMINILE

L'urologia femminile è una disciplina che si occupa delle patologie associate alle disfunzioni del piano pelvico e della vescica nella donna: incontinenza urinaria, disturbi minzionali dello svuotamento, prolasso degli organi pelvici, infezioni delle vie urinarie ricorrenti e cistiti interstiziali. L'ospedale San Raffele rappresenta una realtà innovativa sul territorio italiano grazie alla recente creazione di una Unità Multidisciplinare per il trattamento delle suddette disfunzioni composta da un team scelto di urologi, ginecologi, neurologi e gastroenterologi esperti nel settore.

*Incontinenza urinaria*

L'incidenza annua di incontinenza urinaria si attesta tra il 2 e l'11% con un picco durante la gravidanza. È definita come la perdita involontaria di urina indipendentemente dal normale atto minzionale e si può considerare, oltre che un sintomo, una vera e propria patologia che può condizionare in maniera significativa la qualità di vita dei soggetti affetti.

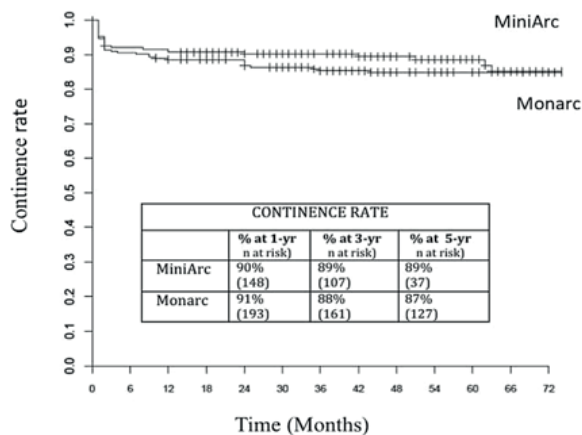
L'incontinenza urinaria si può suddividere in:

- Incontinenza urinaria da sforzo: perdita involontaria di urina che avviene sotto sforzo
- Incontinenza urinaria da urgenza: perdita involontaria di urina causata da contrazioni anomale del muscolo detrusore della vescica
- Incontinenza urinaria mista: incontinenza da sforzo concomitante ad incontinenza da urgenza
- Sindrome della Vescica iperattiva (Overactive Bladder - OAB): sintomatologia di urgenza minzionale accompagnata o meno da incontinenza urinaria, associata ad aumento della frequenza minzionale e nicturia.

Ci sono numerose opzioni disponibili per il trattamento dell'incontinenza. Attualmente si tende a partire con un atteggiamento conservativo: variazioni nello stile di vita, modifica delle abitudini minzionali, rieducazione fisica con esercizi specifici a livello del piano pelvico con il preciso scopo di rinforzarne la muscolatura, biofeedback, terapia farmacologica adeguata. Nel caso le suddette terapie non apportassero i miglioramenti previsti, vi è la possibilità di ricorrere alla **terapia chirurgica**. In particolare, vengono eseguiti presso la nostra Unità Operativa i seguenti interventi chirurgici: posizionamento sling sottouretrali, riparazione di cistocele e rettocele per via transvaginale o addominale laparoscopica, iniezioni intradetrusoriali di tossina botulinica e neuromodulazione sacrale.

Terapia chirurgica

L'approccio chirurgico alle patologie più comuni del pavimento pelvico si basa sull'utilizzo delle più recenti tecniche mini-invasive e segue linee guida standardizzate sia europee che americane.



Minisling medio-uretrale

La nuova frontiera nel trattamento mini-invasivo dell'incontinenza da sforzo femminile consiste in questo semplice e rapido intervento chirurgico (tempo chirurgico attorno ai 10-15 minuti). Si tratta del posizionamento di una rete di polipropilene (di dimensioni inferiori alle tradizionali reti trans otturatorie precedentemente descritte) a livello medio uretrale attraverso una singola incisione effettuata in parete vaginale anteriore.

Lo sling si auto-ancora a livello del muscolo otturatorio bilateralmente, evitando ulteriori incisioni.

In letteratura sono stati dimostrati i vantaggi di tale approccio, rispetto a quello classico, in termini di tempo chirurgico, sanguinamento e complicanze nonché di dolore post operatorio e tempo di ripresa delle normali attività. Il nostro gruppo ha inoltre dimostrato l'elevata efficacia, comparabile a quella degli sling tradizionali, in termini di recupero della continenza nella più grande casistica di pazienti affette da incontinenza da sforzo ad un follow-up di 5 anni.

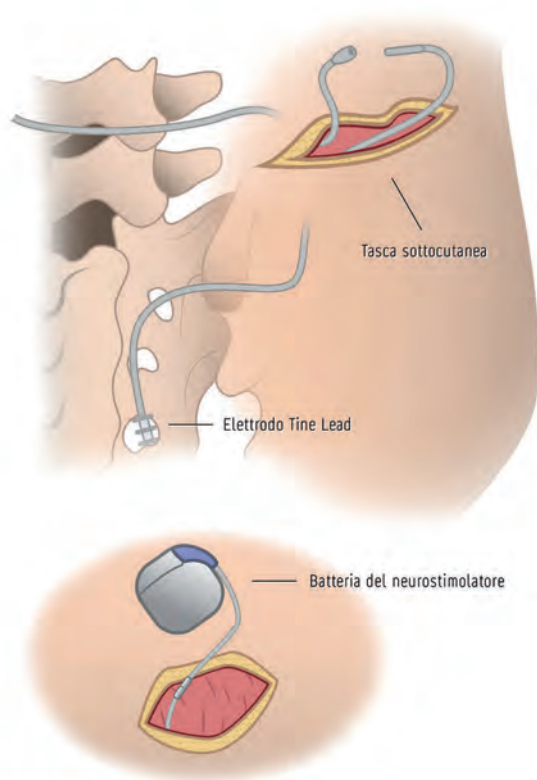


Iniezioni endovesicali di tossina botulinica

La tossina botulinica è una proteina neurotossica prodotta in natura da un batterio (*Clostridium botulinum*) che provoca paralisi generalizzata e blocca la contrazione muscolare agendo sul rilascio di neurotrasmettitori a livello delle sinapsi nervose.

Le iniezioni di tossina botulinica sono comunemente effettuate presso il nostro centro multidisciplinare in caso di iperattività vescicale non responsiva alla terapia medica sia neurologica (che interessa circa il 17% della popolazione europea adulta) sia idiopatica. Numerosi studi scientifici hanno dimostrato che le iniezioni di tossina botulinica sono efficaci sia nel migliorare i sintomi (nel 70% circa dei pazienti) che nel risolverli completamente (con un tasso di pazienti completamente asciutti intorno al 30%) e sono generalmente ben tollerate sia nel caso di vescica neurologica che non.

L'intervento di infiltrazione della tossina nella parete vescicale viene eseguito mediante cistoscopia, passando attraverso l'uretra e raggiungendo la parete vescicale interna, con successiva iniezione di piccole dosi di farmaco nella parete stessa (in modo da raggiungere il muscolo detrusore).



L'intervento può essere eseguito in un setting ambulatoriale oppure in regime di day hospital, con dimissione del paziente poche ore dopo la procedura senza la necessità di posizionamento di catetere vescicale.

Neuromodulazione sacrale

Questa terapia è raccomandata e approvata dalla USA food and Drug Administration (FDA) per i casi di sindrome da overactive bladder, urgenza minzionale, frequenza minzionale aumentata, nicturia, incontinenza urinaria da urgenza e ritenzione cronica non ostruttiva.

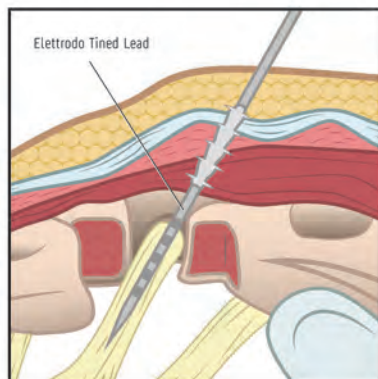
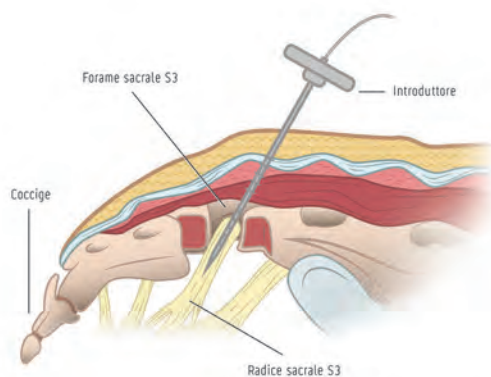
Il suo meccanismo di azione non è completamente noto, si ipotizza che la modulazione elettrica agisca sulla comunicazione tra vescica e sistema nervoso sia a livello locale che centrale. In media il 70-80% dei pazienti riporta un miglioramento dei sintomi di partenza (almeno del 50% rispetto alla situazione iniziale) dopo questo trattamento. L'unità per il trattamento delle disfunzioni del pavimento pelvico del San Raffaele rappresenta un centro di riferimento nazionale per l'impianto dei neuromodulatori sacrali. Il nostro gruppo di ricerca è attualmente impegnato nell'individuazione dei fattori predittivi di efficacia di tale metodica in modo da identificare il candidato ideale per questo trattamento.

Nella pratica clinica il posizionamento del neuromodulatore prevede due tempi chirurgici:

Il tempo: si procede all'introduzione di un elettrodo (tined lead) a livello della radice nervosa S3 e alla sua stimolazione al fine di evocare una risposta motoria tipica.

Si procede quindi a controllo radioscopico della corretta posizione dell'elettrodo che verrà collegato a una batteria provvisoria esterna e programmato dopo l'intervento, con la collaborazione del paziente.

Il tempo: dopo almeno una settimana dal I tempo, si valuta assieme al paziente il livello di miglioramento soggettivo nel sintomo principale (almeno del 50%). Se il paziente riferisce tale miglioramento (confermato anche dai diari minzionali che verrà chiesto di compilare tra I e II tempo) si procederà all'impianto del neuromodulatore definitivo (completamente interno). Questo intervento (della durata di circa 15 minuti) consiste nel posizionamento sottocutaneo (appena sotto la faccia posteriore della cresta iliaca,) da un solo lato, della batteria definitiva del neuromodulatore.



Attività di ricerca

L'obiettivo scientifico della nostra unità, composta da più specialisti, è quello di raccogliere in maniera prospettica i dati relativi alle più comuni patologie del pavimento pelvico e di creare protocolli di studio che possano servire in futuro a migliorarne l'approccio.

Attualmente i focus principali della ricerca sono:

- Efficacia e sicurezza dei minisling mediouretrali nel trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo nel caso di chirurgia primitiva o di seconda linea.
- Compliance dei pazienti con vescica iperattiva al trattamento con tossina botulinica, cause di interruzione e risultati a lungo termine.
- Analisi critica dei risultati della neuromodulazione sacrale in base alle differenti indicazioni nell'intento di valutare la sua efficacia nel trattamento di patologie complesse del pavimento pelvico.

Studi futuri prospettici sulla neuromodulazione sacrale con l'intento di sviluppare un tipo di device che possa essere mantenuto anche in caso di risonanza magnetica, e che possa essere ricaricato senza la necessità di sostituzione chirurgica.

INCONTINENZA URINARIA POST-PROSTATECTOMIA RADICALE



L'incontinenza urinaria è una condizione caratterizzata dall'involontaria perdita di urina in momenti e luoghi socialmente inappropriati. È un problema molto diffuso: in Europa ne soffre circa il 9% della popolazione con più di vent'anni. In Italia almeno 3 milioni di individui sono soggetti a fenomeni di incontinenza.

L'incontinenza urinaria maschile, è un disturbo debilitante conseguente, soprattutto, agli interventi di prostatectomia radicale. Dopo la chirurgia tradizionale, a tre mesi dall'intervento, una porzione significativa di pazienti soffre di incontinenza urinaria. La ragione è prettamente anatomica: il fascio di nervi che regola la continenza urinaria, la funzione vescicale e lo stimolo dell'erezione passa in prossimità della ghiandola e asportare la prostata senza intaccarlo è una procedura molto difficile.

Vista l'importanza cruciale della prostata per la continenza, questi disturbi possono insorgere nonostante una prostatectomia perfettamente eseguita. In questo caso, però, è possibile quasi sempre ristabilire la continenza mediante l'utilizzo di sling, senza dover ricorrere a interventi più invasivi come nel caso dell'impianto dello sfintere artificiale.



Terapia chirurgica dell'incontinenza Post-prostatectomia

Contrariamente all'opinione comune, la maggior parte delle persone incontinenti, dopo attenta valutazione, è meritevole di cura e può essere sottoposta a un'efficace terapia. Spesso la chirurgia è necessaria nei casi di incontinenza da sforzo non risolta da terapie non invasive.

Il gold standard della terapia chirurgica è rappresentato dall'impianto dello sfintere urinario artificiale. Purtroppo, però, le complicanze post operatorie si presentano in un numero rilevante di pazienti. Inoltre, dopo un intervento aggressivo come quello della prostatectomia, i pazienti si sottopongono malvolentieri a ulteriori procedure invasive. Si è pertanto sviluppato negli anni un nuovo approccio terapeutico mediante l'utilizzo di sling transotturatorii (es. Advance XP), la cui funzione è quella di ripristinare l'anatomia del complesso uretrale posteriore secondo la normale configurazione preoperatoria, migliorando funzione ed efficienza del residuo sfintere uretrale esterno, che è responsabile dell'ottenimento di una buona continenza urinaria.

Gli sling sono benderelle costituite da materiale non riassorbibile, che vengono posizionate sotto l'uretra e inserite attraverso un approccio retropubico o transotturatorio. Sono definiti sling fissi in quanto la loro tensione viene determinata al momento del loro inserimento e, dopo l'intervento, è complicato effettuare variazioni. Gli sling agiscono mediante due meccanismi distinti:

- ripristino della continenza attraverso una compressione dell'uretra bulbare (es. Istop TOMS);
- ripristino della continenza attraverso un riposizionamento anatomico del bulbo dell'uretra (es. AdvVance XP).

Gli sling vengono solitamente consigliati per l'incontinenza di grado lieve-moderato, senza rilevante incontinenza notturna. All'uretroscopia dinamica deve essere diagnosticata buona mobilità del bulbo uretrale e una residua funzionalità sfinterica. Il posizionamento di sling è una procedura ben tollerata e tra le possibili complicanze la più frequente è la ritenzione urinaria postoperatoria, per lo più transitoria. In caso di ritenzione cronica e/o urgenza de novo è possibile aumentare la lunghezza dello sling, in caso di impianto troppo lasso. Nel caso di incontinenza recidiva è possibile, in mani esperte, accorciare o piegare lo sling oppure impiantarne un secondo a ridosso del primo. Tali correzioni si rendono raramente necessarie in caso di impianto preciso e corretto e di un attento comportamento postoperatorio. La continenza viene percepita dai pazienti non come ostruttiva o artificiale, bensì fisiologica, ovvero "come prima".

Gli sling aggiustabili consentono al chirurgo di variare la compressione che lo sling esercita sull'uretra anche dopo l'intervento eseguito per l'inserimento. Questa caratteristica offre la possibilità di allentare la tensione della benderella se troppo tesa (quindi ostruente la minzione), oppure se non tesa a sufficienza (quindi inefficace per la contenzione delle perdite di urina). I principali dispositivi in commercio sono: il Remeex system, l'Argus system e l'Atoms system.

Lo sfintere artificiale (AMS 800) è un dispositivo costituito da una cuffia, un serbatoio a pressione modulata e un dispositivo di controllo. La cuffia viene applicata intorno all'uretra, il serbatoio nello spazio retropubico e il dispositivo di controllo nello scroto in posizione sottocutanea. In condizioni basali la cuffia, riempita di liquido, costringe l'uretra (proprio come fa lo sfintere naturale) e previene le perdite di urina. Quando il paziente intende urinare agisce sul dispositivo di controllo nello scroto (lo preme con due dita) permettendo al liquido di fuoriuscire dalla cuffia. In questo modo lo sfintere artificiale si rilassa e consente la minzione. Automaticamente, dopo alcuni minuti, il serbatoio spinge nuovamente il liquido nella cuffia che ritorna a costringere l'uretra. Lo sfintere artificiale raggiunge tassi di continenza completa in oltre l'80% dei pazienti. Le possibili complicanze sono rappresentate dalla disfunzione meccanica del dispositivo, l'erosione dell'uretra per la costante pressione o un'infezione.



14

**URO
NEFROLOGIA**

156 **Patologie nefrologiche
in ambito urologico**

158 **Studi traslazionali
in ambito onco-nefrologico**

PATOLOGIE NEFROLOGICHE IN AMBITO UROLOGICO

La Nefrologia (dal greco “nephros”, ovvero rene) rappresenta la branca medica specialistica che si occupa di studiare gli aspetti relativi all’anatomia, morfologia e patologia del rene.

I reni, insieme a ureteri, vescica ed uretra, appartengono al sistema urinario e svolgono molteplici funzioni:

- Corretto bilanciamento dei fluidi corporei;
- Corretto equilibrio degli elettroliti plasmatici;
- Escrezione di metaboliti tossici per il nostro corpo;
- Regolazione del sistema RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONE (RAAS);
- Produzione dell'eritropoietina;
- Attivazione della vitamina D;
- Mantenimento dell'equilibrio acido-base.

CKD Classification and Staging

- Green: Low risk (LR)
- Yellow: Moderate risk (MR)
- Orange: High risk (HR)
- Red: Very high risk (VHR)

				Kidney damage stage Urine albumin/creatinine ratio Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mild increase <30mg/g	Moderate increase 30-300 mg/g	Severe increase >300mg/g
Kidney function stage GFR (ml/min/1.73m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥ 90	LR	MR	HR
	G2	Mild decrease	60-89	LR	MR	HR
	G3a	Mild to moderate decrease	45-59	MR	HR	VHR
	G3b	Moderate to severe decrease	30-44	HR	VHR	VHR
	G4	Severe decrease	15-29	VHR	VHR	VHR
	G5	Kidney failure	< 15	VHR	VHR	VHR

K-DIGO guidelines: linee guida internazionali per la classificazione della malattia renale cronica



Patologie renali di interesse urologico

A fronte dei numerosi compiti svolti dall'organo emuntore, diverse condizioni patologiche possono interessare i reni, sia a livello funzionale che oncologico. In base all'aumento dei valori di creatinina plasmatica e alla conseguente riduzione dei valori di filtrato glomerulare, vengono definite le classi di malattia/insufficienza renale secondo le K-DIGO guidelines, linee guida mondiali attualmente in vigore in ambito nefrologico.

È doveroso tuttavia ricordare che le malattie renali si suddividono tra processi cronici (malattia renale cronica o insufficienza renale cronica) e fenomeni acuti (malattia renale acuta o insufficienza renale acuta), a seconda che il periodo di malattia sia superiore o inferiore a 3 mesi. In ambito urologico, l'assistenza nefrologica risulta essere di fondamentale importanza, in quanto capace di prevenire l'insorgenza di fenomeni sia acuti che cronici nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici per motivazioni oncologiche e/o funzionali. È infatti solo grazie all'approccio multidisciplinare tra urologia e nefrologia che il paziente può beneficiare di un migliore outcome di sopravvivenza sia pre che post operatorio.

PATOLOGIA/INTERVENTO	OBIETTIVO NEFROLOGICO
Nefrectomia/tumorectomia	Prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta e cronica Prevenire e curare l'insorgenza di ipertensione arteriosa Regolare gli elettroliti plasmatici
Cistectomia	Prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta e cronica Correggere l'equilibrio acido-base Regolare gli elettroliti plasmatici
Calcolosi renale/RIRS	Prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta e cronica Screening metabolico per evitare la recidiva
Monorene funzionale	Prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta e cronica Prevenire e curare l'insorgenza di ipertensione arteriosa
Tumori metastatici in terapie oncologiche	Prevenire l'insorgenza di insufficienza renale acuta e cronica Prevenire e curare l'insorgenza di ipertensione arteriosa Regolazione elettroliti plasmatici Equilibrio acido-base Monitorare il corretto bilancio idrico
Sepsi post-operatorie	Prevenire insorgenza di insufficienza renale acuta Regolazione elettroliti plasmatici Equilibrio acido-base Monitorare il corretto bilancio idrico

Patologie e interventi chirurgici dove l'approccio nefrologico risulta essenziale

**STUDI SCIENTIFICI
DI RICERCA
TRASLAZIONALE
IN AMBITO
ONCO-NEFROLOGICO**

L'onco-nefrologia rappresenta l'ultima nuova frontiera dello studio combinato nefrologico e oncologico nei pazienti affetti da patologia tumorale. Grazie a questa expertise, i pazienti operati in urologia per diverse problematiche oncologiche sono seguiti pre, post e durante l'intervento chirurgico al fine di evitare eventi collaterali severi (disturbi elettrolitici, alterazione dell'equilibrio acido-base, squilibri pressori, contrazione della diuresi e insufficienza renale acuta, sviluppo di insufficienza renale cronica). A fronte di tali evenienze, risulta fondamentale poter classificare i pazienti in base al rischio di sviluppare comorbidità correlate al tipo di intervento chirurgico necessario alla patologia di base.

Studi in corso

Grazie al connubio tra l'Unità Operativa di Urologia e l'Urological Research Institute, ovvero tra clinica e scienza, sono sorte diverse progettualità che uniscono la ricerca traslazionale con le esigenze di prevenzione e terapia onco-nefrologica nei pazienti affetti da carcinoma renale.

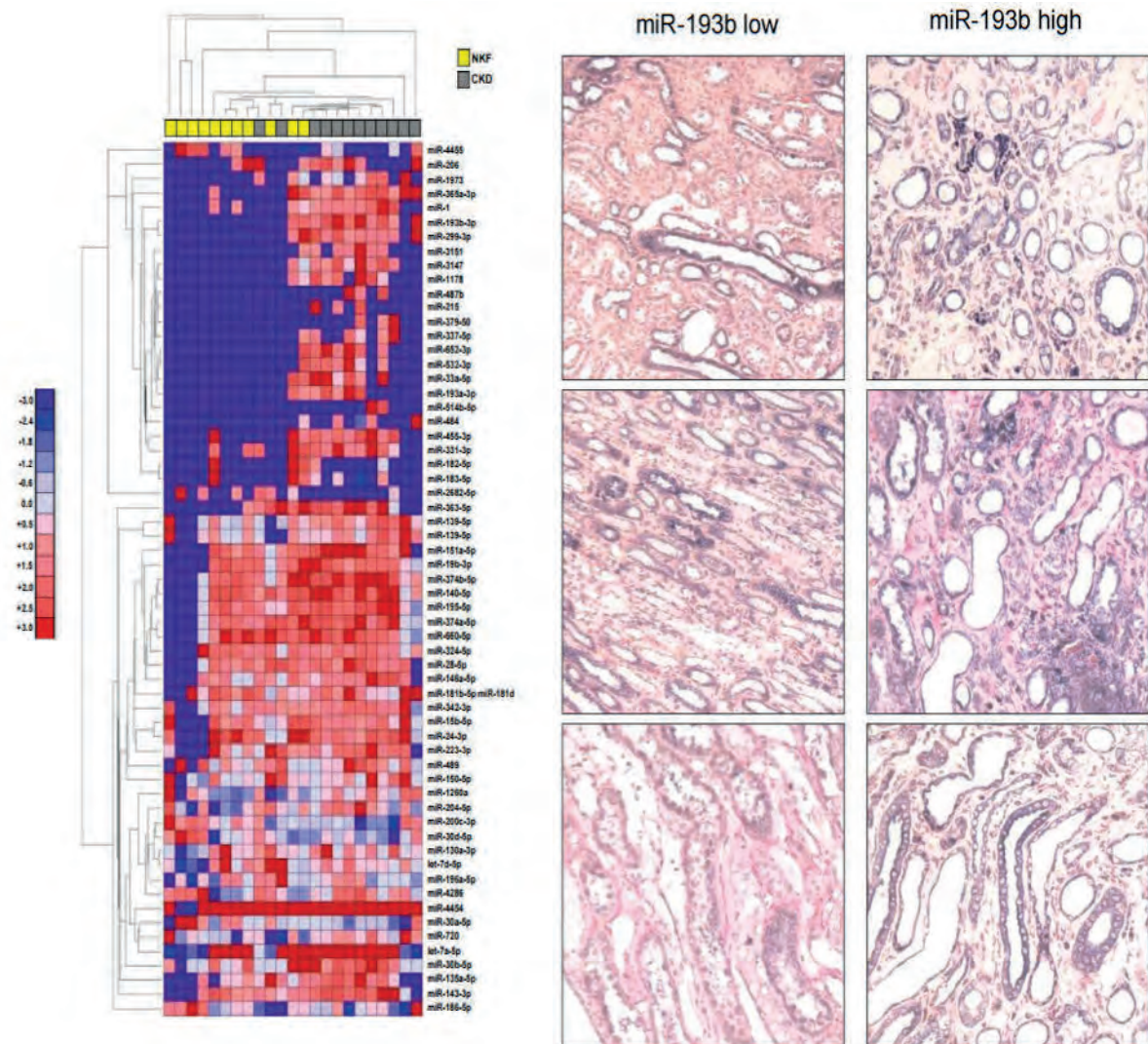


Gli obiettivi principali delle attività di medicina molecolare in atto sono rappresentati dalla creazione di un panel costituito da diversi target molecolari e istologici capaci di prevedere l'insorgenza delle più importanti patologie funzionali nefrologiche; al tempo stesso, nei pazienti che già si dimostrano affetti da tali comorbidità, poterne monitorare l'andamento al fine di ritardarne la progressione.

Per queste motivazioni, i pazienti afferenti all'Unità Operativa di Urologia e agli ambulatori specialistici vengono arruolati in protocolli di ricerca clinica-traslazionale che permettono loro di contribuire attivamente alla scoperta di nuovi biomarcatori, indispensabili per poter guidare follow-up e terapia nel post-intervento chirurgico.

Inoltre, a completamento degli studi traslazionali, i pazienti sottoposti a tumorectomia e/o nefrectomia possono beneficiare della misurazione del filtrato glomerulare (ovvero della funzionalità renale) attraverso la metodica ioexolo. Tale test di laboratorio permette di determinare la funzionalità renale in maniera molto attendibile e precisa poiché non stima ma "misura" realmente quanto funzionano il nostro/i nostri reni.

TARGET MOLECOLARE	OBIETTIVO
Epigenetica: micro-RNA, long-non coding-RNA	Correlare l'espressione di RNA regolatori con l'insorgenza di insufficienza renale cronica, ipertensione arteriosa e aggressività della malattia oncologica in pazienti affetti da carcinomi renali che vengono sottoposti a chirurgia renale
Genetica e Proteomica: genotipo di uromodulina ed espressione proteica nei fluidi biologici	Correlare il genotipo di Uromodulina e i suoi livelli di espressione proteica nel sangue e nelle urine con l'aggressività del carcinoma renale
Proteomica, lipidomica e istologia: European Nephrectomy Biobank (ENBIBA)	Studiare l'istologia della parte sana del rene rimosso con nefrectomia per identificare le modificazioni istologiche precoci che avvengono nei pazienti obesi, con sindrome metabolica e diabete mellito. ENBIBA rappresenta una rete Europea di Università e Centri promossa dal gruppo
Istologia renale	Studiare l'istologia della parte sana del rene rimosso con nefrectomia per identificare i pazienti a rischio di sviluppare insufficienza renale cronica post-intervento



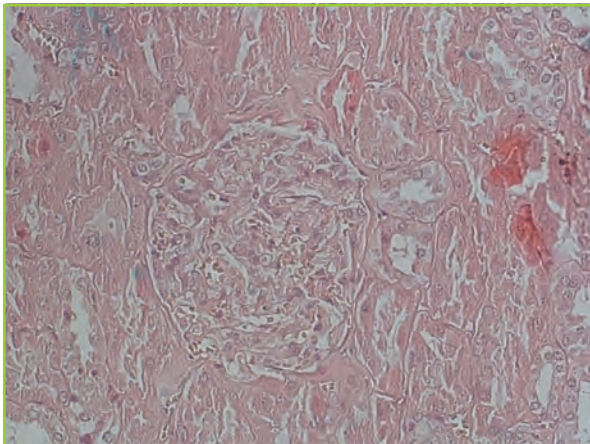
Molecular profiling basato sulla diversa espressione di microRNA a livello tissutale nei pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per carcinoma renale. Maggiore è l'espressione di Mir-193 b, maggiore la probabilità di sviluppare insufficienza renale cronica a 12 mesi dall'intervento



ENBiBA

European Nephrectomy BioBank

- Lisboa:** Hospital Santa Cruz (*Ivo Laranjinha*)
Maribor: University Clinical Centre (*Radovan Hojs*)
Milano: Ospedale San Raffaele (*Francesco Trevisani*)
Madrid: Hospital 12 de Octubre (*Manuel Praga*)
 Hospital de Alcorcón (*Gema Fernández*)
Tenerife: Hospital Universitario (*Esteban Porrini*)
Barcelona: Val d'Hebron (*Meritxell Ibernou*)
 Fundació Puigvert (*Maru Navarro*)

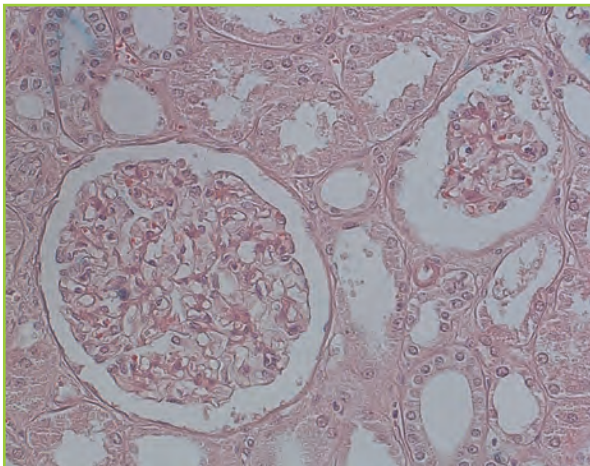


La biobanca Europea di nefrectomie è volta a collezionare il più alto numero di tessuti sani provenienti da pazienti nefrectomizzati al fine di studiare le modificazioni istologiche precoci che avvengono nei pazienti obesi, con sindrome metabolica e diabete mellito prima dello sviluppo di insufficienza renale cronica

Paziente con istologia renale sana

(Remuzzi score 1):

basso rischio di sviluppare
insufficienza renale cronica



Paziente con istologia renale compromessa

(Remuzzi score 6):

moderato/alto rischio di sviluppare
insufficienza renale cronica

Istologia e correlazione con sviluppo
di insufficienza renale cronica



15

**NUTRIZIONE
IN UROLOGIA**

NUTRIZIONE IN AMBITO UROLOGICO

L'importanza di un corretto approccio nutrizionale, nell'ottica del medico e in quella del malato, si sta affermando con sempre più vigore e necessità operativa. È necessario un intervento razionale che tenga conto delle condizioni del paziente, del tipo di malattia, delle necessità contingenti, delle modalità di cura adeguate: dunque un approccio personalizzato sul versante dei pazienti, multidisciplinare sul versante dei medici coinvolti. In questa dialettica si pone l'attività del nutrizionista. Nell'ambito urologico, le patologie più diffuse in cui può efficacemente inserirsi la dieta nutrizionale sono:

1) *Obesità*

L'**obesità** è una patologia associata a **molteplici complicanze**. Tra queste le più note sono le malattie metaboliche come il diabete e la dislipidemia (alti livelli di colesterolo e trigliceridi), malattie cardiovascolari, malattie respiratorie (quali le apnee notturne), problemi a carico delle articolazioni, disturbi ginecologici (sindrome dell'ovaio policistico), disturbi urologici (incontinenza da stress) e andrologici (impotenza e infertilità), predisposizione allo sviluppo di malattie dell'apparato digerente (ad esempio reflusso gastroesofageo, calcoli della colecisti).

L'obesità si associa positivamente con il rischio di sviluppare alcuni tipi di tumori come il tumore endometriale, colonrettale, della mammella e, in ambito urologico, il tumore della prostata.

Anche l'aspettativa di vita nella popolazione severamente obesa è ridotta di circa 7-10 anni, con un rischio di morte che cresce all'aumentare dell'indice di massa corporea e della circonferenza addominale.

Nonostante il miglioramento dei metodi anestesiológicos e delle tecniche chirurgiche, l'obesità è ancora un fattore di rischio in caso di intervento chirurgico. Oltre alle complicanze operative, l'obesità può compromettere i risultati della chirurgia e la ripresa delle attività post-intervento chirurgico, per cui di solito la degenza ospedaliera si rivela più lunga rispetto a quella dei pazienti normopeso.

Sottoporsi a una **dieta equilibrata per dimagrire** e raggiungere un peso corporeo corretto prima di affrontare un intervento chirurgico è **dunque il modo più efficace per evitare complicanze intra e post operatorie e ridurre i tempi di convalescenza**.





2) Calcolosi renale

Classicamente, in urologia la dieta è associata alla malattia litiasica urinaria o calcolosi renale, una delle condizioni patologiche che più frequentemente affligge l'apparato urinario. Nei paesi ad elevato tenore socio-economico, Italia compresa, la prevalenza della nefrolitiasi è del 5-10%, con un picco di frequenza intorno ai 55-60 anni e il genere più colpito è quello maschile. La nefrolitiasi è una malattia che presenta una spiccata tendenza a recidivare (il 40-50% dei pazienti presenta una recidiva a 5 anni e più del 50-60% a 10 anni) e la cui insorgenza è dovuta a molteplici fattori sia genetici che dietetici.

Questi fattori si manifestano attraverso squilibri nella composizione dell'urina, come l'aumentata escrezione di calcio (ipercalcemia), di acido urico (iperuricemia) o di ossalato (iperossaluria) e la ridotta escrezione di citrato (ipocitraturia).

La conoscenza della composizione del calcolo e di determinati parametri urinari è fondamentale per l'impostazione terapeutica, sia farmacologica che dietetica. Un'alimentazione corretta è la 'prima cura' per la prevenzione dei calcoli renali, in quanto la composizione delle urine è direttamente correlata alla dieta: questa deve avere come obiettivo la riduzione al minimo della precipitazione dei sali urinari in causa e/o l'aumento delle sostanze che ne prevengono la precipitazione.

La terapia dietetica deve essere quindi specifica per il tipo di calcolo anche se valgono delle indicazioni generali (come quella di bere **2-3 litri di acqua al giorno da distribuire uniformemente nelle 24 ore**) e di **mantenere, o di raggiungere se necessario, un peso corporeo corretto attraverso un approccio alimentare bilanciato a basso contenuto di sale, di proteine animali e zuccheri semplici, ad elevato consumo di frutta e verdura e cereali e che preveda un normale contenuto di calcio derivante da un consumo equilibrato di prodotti lattiero-caseari. Anche la scelta dell'acqua da consumare dovrebbe essere personalizzata**, considerando l'apporto complessivo di micronutrienti quali calcio, sodio, potassio, cloro, magnesio. Vanno invece evitate tutte le bevande gassate zuccherate, il tè concentrato (ricco di ossalati) e gli alcolici (aumentano i livelli di escrezione dell'acido ossalico e dell'acido urico).

3) Malattia renale cronica

Nella cura del paziente con malattia renale cronica, la corretta terapia nutrizionale ha lo scopo non solo di preservare la funzionalità renale e ritardare lo stadio finale della malattia renale, laddove la dialisi e il trapianto costituiscono i trattamenti di prima scelta, ma anche di prevenire e trattare molte delle complicanze che si accompagnano all'insufficienza renale cronica, in primis il danno cardiovascolare. Quindi, la relazione tra malattie cardiache e malattie renali croniche è biunivoca: l'insufficienza renale provoca morbilità cardiaca e l'insufficienza cardiaca provoca disfunzione renale. Nelle prime fasi della malattia renale cronica un apporto controllato di sodio e fosforo permette di favorire il controllo idro-salino e prevenire l'iperparatiroidismo secondario con un conseguente effetto positivo sul controllo pressorio e sull'efficacia dei farmaci inibitori del sistema-renina-angiotensina-aldosterone utilizzati per rallentare l'evoluzione delle nefropatie croniche. L'apporto proteico invece non richiede una particolare riduzione ma si deve allineare alle raccomandazioni giornaliere esistenti per la popolazione generale, cioè 0,8 gr proteine/kg peso ideale. Quando invece siamo in presenza di fasi avanzate di nefropatie croniche, un regime dietetico ipoproteico controllato permette sia di ritardare l'ingresso del paziente in dialisi, sia di prevenire e correggere l'insorgenza di numerose alterazioni endocrino-metaboliche quali l'iperazotemia, l'acidosi metabolica, l'anemia, l'anoressia dovute all'incapacità del rene di eliminare efficacemente i composti derivanti dal catabolismo delle proteine. Nonostante la letteratura scientifica abbia ampiamente dimostrato che, in pazienti con insufficienza renale cronica, l'adesione a un corretto regime dietetico contribuisce a migliorare le condizioni clinico-metaboliche generali, nella realtà clinica quotidiana si osserva una discrepanza tra le indicazioni dietetiche fornite dagli operatori sanitari e il reale comportamento dei pazienti, per i quali l'aderenza al trattamento dietetico è del 50-75%. Per questo motivo, il paziente che si avvicina per la prima volta a una problematica di malattia renale deve essere guidato durante tutto il suo percorso terapeutico dalla presenza costante di un nutrizionista che lo orienti a una scelta più consapevole dei cibi, a una maggiore conoscenza degli additivi contenenti fosforo (utilizzati come conservanti per gli alimenti), ma anche a un'attenzione alle diverse modalità di cottura che permettano di diminuire la concentrazione di fosforo e potassio negli alimenti.

UNITÀ OPERATIVA
DI UROLOGIA
OSPEDALE
SAN RAFFAELE



**UNITÀ OPERATIVA
DI UROLOGIA
OSPEDALE
SAN RAFFAELE
TURRO**



Amici di ÛRI
ONLUS

ÛRI Urological
Research
Institute

Istituto di Ricerca Urologica

www.amicidiuri.org

PER DONAZIONI

ASSOCIAZIONE AMICI DI URI Onlus
CARIPARMA – IBAN: IT 86 D 0623001627000045057023

DESTINARE IL CINQUE PER MILLE ALL'ASSOCIAZIONE

Per destinare il proprio cinque per mille all'Associazione Amici di URI Onlus
è sufficiente firmare nel riquadro:
“Sostegno del volontariato e delle organizzazioni non lucrative di utilità sociale”
e inserire il codice fiscale: **06894200960**

Fotografie ed illustrazioni a cura di Luca Maria Vitale, con la consulenza di Daniele Robesti
Foto di gruppo e fotoritratti a cura di Marcello Cavenaghi

un ringraziamento speciale al Dipartimento Comunicazione ab medica, in particolare Silvana Fallacara e Mila Bagatin

www.amicidiuri.org



Amici di URI
ONLUS

URI Urological
Research
Institute
Istituto di Ricerca Urologica

URI - Urological Research Institute
Ospedale San Raffaele - Via Olgettina, 60 - 20132 Milano

DIPARTIMENTO DI UROLOGIA SAN RAFFAELE MILANO