



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Tesi di Laurea

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Diagnostiche Integrate (DISC)

***“Preservazione del collo vescicale nella
prostatectomia radicale robot-assistita: impatto sul
recupero della continenza urinaria a 1 e 6 mesi”***

Relatore:
Chiar.mo Prof. Guglielmo Mantica

Candidato:
Tommaso Bessone

anno accademico 2025/2026

INDICE

INDICE	2
INTRODUZIONE	3
EPIDEMIOLOGIA	3
Eziologia e fattori di rischio	3
Eziopatogenesi	6
ANATOMIA MACROSCOPICA	8
DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA	11
ANATOMIA PATOLOGICA E GLEASON SCORE	16
STADIAZIONE	18
OPZIONI TERAPEUTICHE	22
PROSTATECTOMIA RADICALE	27
RARP: PROSTATECTOMIA RADICALE ROBOT ASSISTITA	30
TECNICHE PER PRESERVARE LA CONTINENZA URINARIA	38
PARTE SPERIMENTALE	41
INTRODUZIONE	41
MATERIALI E METODI	43
RISULTATI	44
DISCUSSIONE	57
CONCLUSIONE	61
BIBLIOGRAFIA	63

INTRODUZIONE

EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma prostatico si attesta a livello mondiale come il secondo tumore più incidente negli uomini, nel 2020 sono state stimate 1,4 milioni di diagnosi (1) e in Italia ricopre la prima posizione come tumore più frequente tra i maschi (2-3).

L'aumento costante della sua incidenza è principalmente attribuito all'impiego del PSA (antigene prostatico specifico) come strumento di screening opportunistico con conseguente diagnosi anche di tumori non clinicamente significativi (4).

Relativamente alla mortalità, nel 2021 sono stati stimati 7200 decessi per tumore prostatico (3) mentre la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari al 91%.

Tra il 2020 e il 2040 in Italia, secondo le stime prodotte dalla IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro), il numero assoluto/annuo di nuove diagnosi aumenterà dell'1% per anno (2).

Infine, il carcinoma prostatico è risultato essere il tumore a prevalenza più alta e attualmente in Italia 564.000 uomini convivono con una precedente diagnosi di tumore della prostata. Nel 2020, ultimo anno con dati statistici significativi pre-pandemia, è stato stimato un incremento dell'85% nei 10 anni precedenti. (3)

EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale, è il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici che portano ad una maggiore suscettibilità e fattori ambientali.

I fattori di rischio sono molteplici:

- Età: uno dei fattori di rischio più consolidato insieme alla razza e alla familiarità, una revisione sistematica su studi autoptici ha evidenziato come prima dei 30 anni la prevalenza del carcinoma prostatico sia pari al 5%

mentre negli uomini con età maggiore di 79 anni questa raggiunge il 59%.
(5)

- Razza: gli uomini di origine africana presentano un rischio maggiore di sviluppare una malattia avanzata e, di conseguenza, presentano una mortalità maggiore. (6)
- Familiarità e fattori genetici: il carcinoma prostatico è una delle neoplasie a più elevata ereditabilità, studi su gemelli condotti nel Nord Europa attribuiscono a fattori genetici oltre il 50% del rischio. (7) Uomini con un parente di primo grado affetto hanno un rischio 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale, che aumenta ulteriormente in presenza di più familiari colpiti. Uno studio di registro svedese ha documentato che uomini con un fratello affetto da carcinoma prostatico avevano una probabilità del 14,9% di sviluppare la malattia entro i 65 anni e del 30,3% entro i 75 anni. (8) Sul piano molecolare, sono state identificate oltre 450 varianti genomiche associate al rischio, e un punteggio di rischio poligenico basato su queste varianti stratifica efficacemente gli individui ad alto rischio. (7) Tra le varianti monogeniche ad alta penetranza, le mutazioni germinali in *BRCA2* conferiscono il rischio più elevato, con un incremento di 4-8,6 volte e un rischio assoluto stimato tra il 27% e il 60%, associato in particolare a malattia aggressiva e ad alto grado. Le mutazioni in *BRCA1* conferiscono un rischio più moderato (fino a 3,8 volte). (9) Complessivamente, alterazioni germinali in geni di riparazione del DNA (*BRCA2*, *BRCA1*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*) sono riscontrate nel 12% circa dei pazienti con carcinoma prostatico metastatico. (7)

Gene	Location	PCa risk	Findings
<i>BRCA2</i>	13q12.3	RR 2.5 to 4.6 [38, 39] PCa at 55 years or under: RR: 8-23 [40, 41]	Up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>BRCA2</i> [5.3%]) [30]
			2% of men with early-onset PCa harbour germline mutations in the <i>BRCA2</i> gene [40]
			<i>BRCA2</i> germline alteration is an independent predictor of metastases and worse PCa-specific survival [35, 42]
<i>HOXB13</i>	17q21.2	OR 3.4-7.9 [32, 43]	Significantly higher PSA at diagnosis, higher Gleason score and higher incidence of positive surgical margins in the RP specimen than noncarriers [44]
<i>CHEK2</i>	22q12.1	OR 3.3 [38, 39]	Up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>CHEK2</i> [1.9%]) [30]
<i>BRCA1</i>	17q21	RR: 1.8-3.8 at 65 years or under [45, 46]	Higher rates of lethal PCa among mutation carriers [37]
			Up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>BRCA1</i> [0.9%]) [30]
<i>ATM</i>	11q22.3	RR: 6.3 for metastatic PCa [30]	Higher rates of lethal PCa among mutation carriers [37]
			Up to 12% of men with metastatic PCa harbour germline mutations in 16 genes (including <i>ATM</i> [1.6%]) [30]
<u>MMR genes</u>		RR: 3.7 [47]	Mutations in MMR genes are responsible for Lynch syndrome [48] <i>MSH2</i> mutation carriers are more likely to develop PCa than other MMR gene mutation carriers [49]
<i>MLH1</i>	3p21.3		
<i>MSH2</i>	2p21		
<i>MSH6</i>	2p16		
<i>PMS2</i>	7p22.2		

ATM = ataxia telangiectasia mutated; *BRCA1* = breast cancer gene 1; *BRCA2* = breast cancer gene 2; *CHEK2* = checkpoint kinase 2; *GS* = Gleason score; *HOXB13* = homeobox B13; *MLH1* = mutL homolog 1; *MMR* = mismatch repair; *MSH2* = mutS homolog 2; *MSH6* = mutS homolog 6; *OR* = odds ratio; *PCa* = prostate cancer; *PMS2* = post-meiotic segregation increased 2; *PSA* = prostate-specific antigen; *RP* = radical prostatectomy; *RR* = relative risk.

Tabella 1 – Mutazioni genetiche associate ad un aumentato rischio di sviluppo di PCa - EAU - EANM - ESTRO ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2026

- **Sindrome metabolica:** è correlata con un aumentato rischio di carcinoma prostatico, di mortalità cancro specifica e di recidiva di malattia nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. (10)
- **Obesità:** diversi studi indicano l'obesità come fattore di rischio di sviluppare una neoplasia prostatica aggressiva nonché un'associazione con una maggiore letalità della malattia. (11)
- **Fumo (8):** il fumo di sigaretta può rappresentare un fattore di rischio per il carcinoma prostatico, poiché espone l'organismo al cadmio, un elemento in

grado di incrementare lo stress ossidativo a livello cellulare (8). Tuttavia, le meta-analisi sul tema indicano che non sussiste una chiara correlazione diretta tra il tabagismo e l'insorgenza di neoplasia, evidenziando piuttosto come questo ne aumenti il tasso di mortalità. Il fumo di sigaretta è associato a caratteristiche più aggressive, incrementato rischio di mortalità e prognosi peggiore della malattia, anche dopo 10 anni dalla cessazione del fumo. (12)

- **Dieta:** Sebbene non siano emerse correlazioni univoche tra il consumo di singoli alimenti e l'insorgenza della neoplasia prostatica, alcune ricerche evidenziano l'impatto sfavorevole di regimi alimentari ricchi di grassi o di carni rosse cotte alla brace (13). Al contrario, è documentato il ruolo protettivo di modelli dietetici come quello mediterraneo o vegetariano, oltre che dell'apporto di licopene (contenuto nei pomodori), vitamina D e derivati della soia. Viceversa, i pattern nutrizionali che promuovono l'infiammazione sistemica e l'iperinsulinemia risultano associati a una maggiore incidenza del carcinoma prostatico (8) (14).

Sono stati identificati anche fattori protettivi:

- **Diabete mellito:** Il diabete mellito di tipo 2 sembra avere un ruolo protettivo sullo sviluppo del carcinoma prostatico (15), in quanto correlato con la riduzione dei livelli di IGF1 e testosterone. Inoltre, anche l'assunzione di metformina sembra giocare un ruolo protettivo (16)
- **Stile di vita e dieta:** L'attività fisica regolare riduce il rischio di progressione di malattia locale e sistemica, la mortalità generale e quella cancro-specifica (12)

EZIOPATOGENESI

L'HG-PIN (High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia) è riconosciuta come la principale lesione precursore dell'adenocarcinoma prostatico. Essa è definita dalla proliferazione di cellule epiteliali con marcata atipia citologica con membrana basale integra, caratteristica che la distingue dal carcinoma invasivo. La frequenza mediana di HG-PIN nelle biopsie è circa il 5%, e la diagnosi bioptica conferisce un

rischio del 23-35% di riscontro di carcinoma nelle biopsie successive. L'HG-PIN condivide numerose alterazioni molecolari e fenotipiche con il carcinoma: i marcatori di differenziazione come E-caderina e vimentina sono ridotti, l'espressione di marcatori proliferativi (KI67, MIB1) aumenta di oltre 5 volte rispetto al tessuto benigno, e BCL2 viene progressivamente espresso lungo il continuum da tessuto benigno a PIN a carcinoma. La transizione dall'HG-PIN al carcinoma invasivo è segnata dall'interruzione dell'espressione di β 4-integrina e laminina-5 e dalla perdita della membrana basale. (17)

Un ruolo emergente è attribuito anche alla “proliferative inflammatory atrophy” (PIA), lesione atrofica focale associata a infiammazione cronica, spesso direttamente adiacente a foci di HG-PIN e carcinoma. La PIA si localizza preferenzialmente nella zona periferica della prostata, sede di origine della maggior parte degli adenocarcinomi, e contiene cellule epiteliali proliferanti che non si differenziano in cellule secretorie colonnari. Le cellule della PIA esprimono alti livelli di GSTP1 come risposta allo stress ossidativo indotto dall'infiammazione. La perdita di GSTP1 segna la transizione tra PIA e PIN o carcinoma. (18)

L'analisi genomica comparativa tra HG-PIN e carcinoma appaiati ha dimostrato che i genomi dell'HG-PIN contengono significativamente meno mutazioni e alterazioni del numero di copie rispetto al carcinoma. Alcune alterazioni sono comuni a entrambe le lesioni, suggerendo un ruolo nello sviluppo precoce del carcinoma: tra queste, i guadagni cromosomici 1q e 8q, mentre la perdita di 8p può essere comune o specifica del carcinoma. Mutazioni in *FOXAI* sono state rilevate sia in HG-PIN che in carcinoma. Al contrario, mutazioni in *SPOP*, *KDM6A* e *KMT2D* sono specifiche del carcinoma, suggerendo un ruolo nella progressione da HG-PIN a carcinoma invasivo. La stima dell'età evolutiva dei genomi indica che i genomi dell'HG-PIN sono molto più giovani rispetto a quelli del carcinoma, confermando che la progressione richiede ulteriori alterazioni genomiche e spiegando la lunga latenza clinica tra le due entità. (19)

ANATOMIA MACROSCOPICA

La prostata è una ghiandola androgeno dipendente situata nella piccola pelvi, nello spazio tra la base della vescica ed il diaframma genitourinario. È attraversata dall'alto al basso dall'uretra prostatica ed obliquamente dai dotti eiaculatori. Il suo prodotto viene riversato nell'uretra attraverso numerosi dotti escretori (condottini prostatici) ed entra nella composizione dello sperma. Nell'adulto ha una consistenza duro-elastica, un'altezza di circa 3 cm, una larghezza di 4 cm ed uno spessore di 2,5 cm. (20)

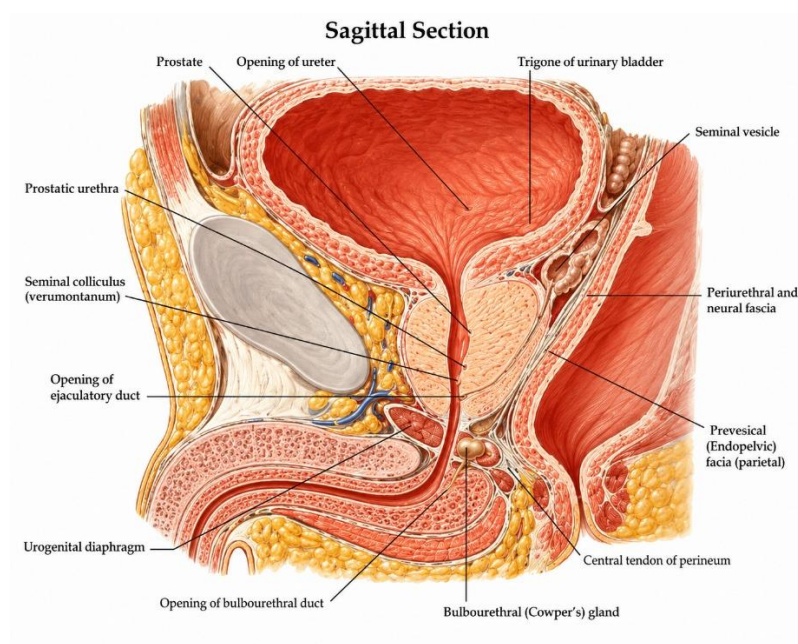


Figura 1 – Sezione sagittale della prostata e dei rapporti che trae con gli organi vicini, da Atlas of Human Anatomy Netter

Anteriormente prende rapporto con la faccia posteriore della sinfisi pubica attraverso i legamenti puboprostatici. Questi sono connessioni fibrose che dall'osso pubico si attaccano alla prostata estendendosi poi fino all'uretra membranosa a livello della giunzione prostato-uretrale. L'apice prostatico è intimamente correlato al diaframma urogenitale, in questa sede lo sfintere uretrale striato avvolge l'uretra membranosa formando un manicotto a forma di ferro di cavallo. Sempre a livello apicale l'uretra membranosa e la prostata sono attaccati al retto sottostante

attraverso il muscolo rettouretrale. Lateralmente la prostata è circondata dalla fascia endopelvica e confina con il muscolo elevatore dell'ano. Posteriormente la fascia di Denonvilliers, un sottile strato di tessuto connettivo, separa la faccia posteriore dal retto. Ricopre la prostata dall'apice estendendosi cranialmente ed andando a rivestire anche le vescichette seminali. Postero-cranialmente l'ampolla dei vasi deferenti e le vescichette seminali sono adesi alla prostata. La base prostatica prende rapporto superiormente con il collo vescicale, da qui la porzione più profonda del trigono vescicale si estende nell'uretra prostatica. (21).

La prostata è vascolarizzata dall'arteria prostatovescicale, derivante dall'arteria gluteopudenda che dà origine anche all'arteria vescicolo-deferenziale. Dopo aver raggiunto la prostata passando sulla superficie postero-inferiore della vescica a sua volta si divide in arteria vescicale inferiore ed arteria prostatica. Quest'ultima si divide poi in tre rami: il ramo uretrale, capsulare ed apicale.

Le vene, invece, originano prevalentemente dalle facce laterali e si gettano o nel plesso venoso prostatico di Santorini o nelle vene vescicali inferiori, che vengono drenate successivamente nelle vene iliache interne.

Il drenaggio linfatico comincia a livello degli acini prostatici, da qui formano canali progressivamente di maggiori dimensioni fino ad unirsi a livello della capsula formando il plesso periprostatico. Da qui il drenaggio linfatico della prostata superolaterale segue i canali vescicale inferiore e iliaco interno. C'è anche un drenaggio dai linfatici presacrali e dalla faccia posteriore della prostata nei linfonodi iliaci interni ed esterni.

L'innervazione della prostata deriva sia da origine simpatica che parasimpatica e si combinano per formare il plesso pelvico. Le fibre simpatiche derivano dal plesso ipogastrico, con origine tra i segmenti spinali T10 e L2, mentre le fibre nervose parasimpatiche originano tra S2 e S4. Pertanto, l'innervazione della prostata ha una duplice origine.

Le fibre nervose viaggiano insieme ai vasi sanguigni e sono contenute nel tessuto connettivo extraperitoneale. Sia le fibre simpatiche che parasimpatiche sono concentrate nella muscolatura liscia attorno ai dotti prostatici e agli acini. (21)

ANATOMIA MICROSCOPICA

La prostata è un organo il cui parenchima è costituito da ghiandole tubuloalveolari ramificate a secrezione esocrina sostenute da uno stroma originante dalla robusta capsula che circonda la ghiandola. Lo stroma connettivale è frammisto a numerose cellule muscolari che permettono il rapido svuotamento della ghiandola durante l'eiaculazione.

Classicamente la prostata viene divisa in un lobo anteriore, davanti all'uretra, un lobo medio, fra uretra e dotti eiaculatori, e due lobi laterali, divisi fra loro dal solco che posteriormente la capsula va a formare.

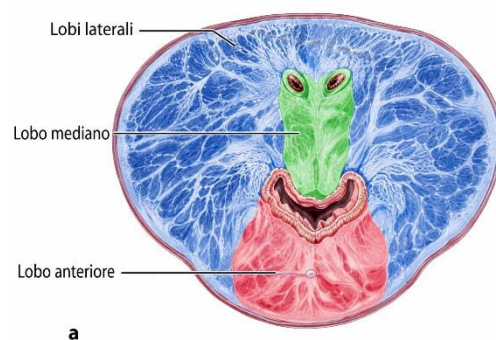


Figura 2 - Sezione trasversale della prostata, con suddivisione in lobi, da Trattato di Anatomia Umana Anastasi (20)

Inoltre, analizzando la distribuzione del tessuto ghiandolare all'interno dell'organo, è possibile identificare tre zone: la zona periuretrale, povera di ghiandole (indicate anche come ghiandole della tonaca mucosa), che circonda l'uretra, la zona interna (o centrale), che abbraccia come un cercine la precedente fino al collicolo seminale (ghiandole della tonaca sottomucosa), e la zona esterna (o periferica), in cui si trova la maggior parte degli adenomeri (ghiandole principali) e situata più perifericamente.

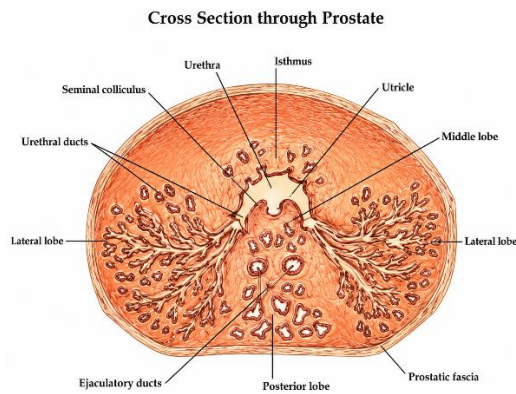


Figura 3- Sezione trasversale della prostata, da Atlas of Human Anatomy Netter

L'epitelio ghiandolare è costituito da una o più file di cellule di altezza variabile, le cui caratteristiche dipendono dallo stato funzionale, dai livelli ormonali e dall'età del soggetto. Le tipiche cellule secernenti, cilindriche, presentano un ricco corredo in reticolo endoplasmatico rugoso in posizione parabasale, numerosi granuli secretori, lisosomi ed estroflessioni vescicolari nella regione apicale del citoplasma. Nei lisosomi è contenuto prevalentemente l'enzima fosfatasi acida; tali cellule contengono inoltre modeste quantità di 5α -reduttasi e arginasi e vanno incontro a cicli secretori seguiti da fasi di riposo. A ridosso della membrana basale si trovano cellule poliedriche, più basse, che rappresentano elementi di rimpiazzo. (20)

DIAGNOSI CLINICA E RADIOLOGICA

La diagnosi di neoplasia prostatica (PCa) si basa essenzialmente sulle seguenti indagini: (22)

- Esplorazione rettale
- Dosaggio del PSA
- Metodiche di imaging
- Agobiopsia prostatica

Esplorazione rettale:

Una lesione prostatica può essere identificata per mezzo dell'esplorazione rettale (ER) già ad un volume $>0,2$ mL, inoltre circa il 20% delle neoplasie prostatiche

viene identificata dall'ER a prescindere dai valori di PSA; per questi motivi deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica.(22)

Una ER sospetta, associata ad un PSA ≥ 2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo compreso tra il 5% e il 30% (23). Sebbene indispensabile per la corretta valutazione del paziente, essa non può essere usata come sola metodica diagnostica dovuta la sua bassa specificità e sensibilità. Studi condotti su grandi casistiche hanno evidenziato che, in circa la metà dei casi, non vi è una corrispondenza istologica fra un'alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede (24).

Dosaggio del PSA:

Il PSA è una glicoproteina prodotta principalmente dalla prostata, normalmente è presente solo in minima parte nel sangue. (25) Un suo aumento nel torrente ematico può avvenire in seguito a processi neoplastici, infiammatori o iperplastici che portano ad un sovvertimento dell'architettura della ghiandola. Questa varietà di cause lo rende un antigene organo-specifico e non cancro-specifico.

Il PSA in sede ematica è presente sia in forma libera (PSA libero) che coniugato ad inibitori enzimatici (PSA totale). Entrambi possono essere dosati. (22)

Inoltre, è importante aggiungere che la sua produzione è androgeno-dipendente, ciò comporta che i farmaci inibitori della 5°-reduttasi ne riducono il valore del 50%. (26)

Il PSA aumenta fisiologicamente con l'età (circa 0,04 ng/mL/anno) per l'incremento del volume prostatico; per questo motivo sono stati proposti valori soglia età-specifici: (27)

- <2,5 ng/mL per i 40–49 anni,
- <3,5 ng/mL per i 50–59 anni,
- <4,5 ng/mL per i 60–69 anni
- <6,5 ng/mL per i 70–79 anni.

Il valore del cut-off del PSA da utilizzare fra i parametri per orientare alla biopsia è ancora oggetto di dibattito; esso risulta comunque compreso tra 2,5 e 4 ng/ml.

Inoltre, il PSA deve essere dosato in due circostanze distinte, al fine di migliorare l' informatività prognostica, prima di porre indicazione definitiva alla biopsia. (22)

Altri fattori decisionali si aggiungono al suo valore ai fini dell' indicazione alla biopsia (28):

- Età
- Esplorazione rettale
- Familiarità
- Fattori di rischio e comorbidità

Esistono poi dei parametri detti “derivati del PSA” che hanno lo scopo di migliorare l' accuratezza diagnostica: (22)

PSA libero/totale: parametro limitato all' utilizzo solo nel caso di PSA totale iniziale compreso tra 3 e 10 ng/ml (sensibilità del 70%), da non usare in caso di PSA ≥ 10 ng/ml. È un valore esclusivamente diagnostico (non in caso di stadiazione, follow-up dopo la terapia primaria e monitoraggio della terapia per la malattia avanzata). Si può sfruttare solo in caso in cui il PSA totale abbia un valore iniziale compreso tra i 3 e i 10 ng/dL e il risultato si valuta in percentuale: se $L/T > 25\%$, il rischio che l' innalzamento del PSA sia dovuto a un carcinoma è basso, ci si orienta più verso un' IPB, se $L/T < 10\%$ il rischio di carcinoma è alto; fra questi due valori abbiamo una zona grigia a rischio intermedio.

PSA velocity: esprime il tasso di incremento del PSA nel tempo, ha la capacità di predire l' insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia

PSA density (PSA-D): esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola. Da utilizzare in pazienti con PSA totale fra 4 e 10 ng/ml, in questi ha un' accuratezza diagnostica migliore del PSA totale e ha performance simili al rapporto PSA libero/totale (22).

Ecografia trans-rettale

I limiti dell' ecografia transrettale (TransRectal UltraSound, TRUS) sono legati al fatto che i carcinomi prostatici presentino una non trascurabile eterogeneità ecogena.

Sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici appaiano come lesioni ipoecogene, circa il 40% delle lesioni si configura invece con aspetto iperecogeno o isoecogeno. Nella pratica clinica, perciò, le principali applicazioni dell'ecografia transrettale sono la fusione di immagini ottenute con risonanza magnetica e immagini ecografiche per una migliore localizzazione e un campionamento biptico della lesione identificata alla RM (MR-TRUS guided fusion biopsy) e nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density (PSA-D). Ciò comporta un significativo miglioramento della performance diagnostica sia nei pazienti sottoposti a campionamento biptico per la prima volta, sia nel campionamento mirato di aree sospette alla risonanza in pazienti con pregresse biopsie negative (29).

Risonanza magnetica:

La risonanza magnetica multi-parametrica (RMmp) è una tecnica di imaging sviluppata con lo specifico intendo di valutare la prostata. Essa sfrutta diverse sequenze (T2, DWI e ADC) valutandole contemporaneamente al fine di ottenere una più accurata valutazione della prostata.

Un ipotetico carcinoma prostatico apparirebbe:

- Ipo-intenso nella sequenza pesata in T2
- Marcatamente iper-intensa nella sequenza pesata in DWI
- Il tumore mostra una corrispondente ipo-intensità in ADC (30)

Numerose evidenze, incluse quelle emerse in trial multicentrici randomizzati come PRECISION , 4M e MRI-FIRST, hanno dimostrato la superiorità del cosiddetto "MRI pathway" (cioè eseguire una RMmp in tutti i pazienti con sospetto di tumore prostatico e, sulla base della sua positività, definire o meno la necessità di eseguire la biopsia) rispetto al percorso tradizionale (biopsia sistematica in tutti i pazienti con sospetto di tumore prostatico). L'MRI pathway rispetto al percorso convenzionale: riduce in modo significativo il numero di biopsie non necessarie nei pazienti con RMmp negativa, riduce la sovradiagnosi di tumori non clinicamente significativi e aumenta la diagnosi di tumori ISUP ≥ 2 nei pazienti con una precedente biopsia negativa (31).

Sia la tecnica di acquisizione delle immagini della RM che i criteri per l'interpretazione e per la comunicazione del risultato tramite il referto sono ampiamente consolidati e presentati nelle Linee guida PI-RADS, le quali, nella versione più recente 2.1, costituiscono lo standard di riferimento al quale attenersi. (22) Il PI-RADS è utile sia per stilare un referto radiografico della risonanza che sia standardizzato, sia per stabilire come procedere nella pratica clinica:

- PI-RADS: 1 indica una lesione che non indica la presenza di un cancro clinicamente significativo, non si procede con la biopsia.
- PI-RAD2: la lesione ha un significato clinico molto poco rilevante e la lesione è probabilmente benigna e anche in questo caso non si procede con la biopsia.
- PI-RADS 3: la lesione ha un significato clinico incerto, si stima circa 50% di possibilità di avere una neoplasia; in questi casi la decisione su come procedere si affida a una discussione multi-disciplinare, che tiene conto di vari parametri: età, storia familiare, PSA, ER.
- PI-RADS 4: in questo caso c'è un alto rischio di lesione significativa, il tumore è probabilmente clinicamente significativo, si procede con la biopsia.
- PI-RADS 5, quasi certamente il tumore è clinicamente significativo, si procede con la biopsia (13).

Agobiopsia

Si pone l'indicazione all'esecuzione della biopsia prostatica basandosi sul sospetto clinico e/o laboratoristico e/o sulla base di una risonanza magnetica multiparametrica dubbia. È inoltre anche necessario considerare il paziente nella sua interezza valutando l'età, l'aspettativa di vita, le sue comorbidità ed anche in relazione alle alternative terapeutiche disponibili. (22)

Ci sono principalmente due tecniche per eseguire la biopsia prostatica: modalità transrettale e transperineale.

L'approccio transrettale è il più diffuso dei due; viene eseguita in anestesia locale inserendo sotto guida ecografica (TRUS) l'ago nella prostata passando attraverso la parete anteriore del retto. Questa tecnica è associata ad un maggior rischio di

infezione rispetto alla modalità transperineale a causa del passaggio dei batteri del retto all'interno della ghiandola e presenta lo svantaggio di non poter raggiungere la regione anteriore della prostata. (32)

L'approccio transperitoneale, invece, implica l'inserimento dell'ago, sempre sotto guida ecografica, attraverso la regione perineale. Questo approccio è più complesso, richiede l'anestesia locale o generale e l'utilizzo di apparecchiature specifiche. Sebbene sia caratterizzata da una più complicata esecuzione, presenta un rischio infettivo minore e permette di raccogliere campioni da tutte le aree della prostata.

Esistono due approcci anche per quanto riguarda il prelievo bioptico: la biopsia sistematica (SB) e la biopsia target (TB).

Nella prima si eseguono 12 prelievi randomizzati in tutte le aree prostatiche. Il non affidarsi a tecniche di imaging porta da una parte alla possibilità del falso negativo, andando a mancare l'area interessata dalla neoplasia, e dall'altra al rischio del falso positivo, diagnosticando tumori non clinicamente significativi ma che porteranno il paziente ad affrontare un percorso terapeutico non scevro da complicanze.

La biopsia target, d'altro canto, è eseguita su aree ben specifiche ed identificate alla RMmp. Questo esame riduce i casi di over-diagnosi con un minor numero di prelievi; richiede tuttavia una certa esperienza dell'operatore. (33)

ANATOMIA PATOLOGICA E GLEASON SCORE

L'adenocarcinoma della prostata è una neoplasia epiteliale maligna che origina dalla componente ghiandolare dell'organo e che mostra differenziazione secretoria. Essa origina nella porzione periferica della ghiandola in oltre il 70% dei casi: per questo è spesso apprezzabile anche all'esplorazione rettale. Nel 20% dei casi insorge nella porzione antero-mediale/transizionale dell'organo, mentre è molto più rara nella zona centrale, che invece è la sede tipica dell'iperplasia nodulare. I carcinomi prostatici sono per lo più multifocali (50-97% dei casi) ed eterogenei per grado e aspetto istologico. (34)

Il sistema di Gleason, ideato negli anni '60 e progressivamente modificato, è il sistema di grading più utilizzato per l'adenocarcinoma prostatico e si basa

esclusivamente sull'architettura ghiandolare del tumore, senza considerare le caratteristiche citologiche. Il patologo identifica i due pattern architetturali più rappresentati (o il più rappresentato e il più alto) e li somma per ottenere il Gleason Score (range 2–10, ma nella pratica contemporanea il punteggio minimo assegnato è 6). (35) I cinque pattern di Gleason corrispondono a gradi crescenti di de-differenziazione ghiandolare: (36)

- Pattern 1: ghiandole piccole, uniformi, ben circoscritte, strettamente impacchettate con margini netti (oggi non più assegnato su agobiopsia).
- Pattern 2: ghiandole ancora relativamente uniformi ma con maggiore variabilità di forma e dimensione e lieve infiltrazione stromale (anch'esso non più utilizzato nella pratica corrente su biopsia).
- Pattern 3: ghiandole singole, discrete, ben formate ma di dimensioni variabili, con margini infiltrativi nel tessuto circostante.
- Pattern 4: ghiandole mal formate, fuse tra loro, o con architettura cribriforme e glomeruloide; perdita della differenziazione ghiandolare individuale.
- Pattern 5: assenza pressoché completa di formazione ghiandolare, con crescita in nidi solidi, cordoni o singole cellule, e/o presenza di necrosi comedonica.

Nel 2014, la Consensus Conference dell'International Society of Urological Pathology (ISUP) ha introdotto un nuovo sistema di stratificazione prognostica in 5 Grade Group, validato su oltre 20.000 prostatectomie radicali e oltre 16.000 biopsie, e successivamente adottato dalla WHO nella classificazione del 2016. Questo sistema semplifica la comunicazione clinica e ricalibra la scala di grading facendo partire il grado più basso da 1 anziché da 6, riducendo potenzialmente il sovratrattamento delle neoplasie indolenti. (36) La corrispondenza tra Gleason Score e Grade Group è la seguente:

- Gruppo di grado 1 (ex score di Gleason 3+3=6 e inferiori): gli acini neoplastici sono ben distinti tra loro.

- Gruppo di grado 2 (ex score di Gleason 3+4=7): presenza di acini neoplastici ben distinti con una quota di ghiandole microacinari confluenti e mal definibili o cribriformi < 50%.
- Gruppo di grado 3 (ex score di Gleason 4+3=7): presenza di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o glomeruloidi o cribriformi >50%.
- Gruppo di grado 4 (ex score di Gleason 4+4=8 e 3+5=8): presenza esclusiva di ghiandole microacinari confluenti, mal definibili o glomeruloidi o cribriformi oppure combinazione di acini ben distinti e di una popolazione di cellule singole o solida o con necrosi comedonica. • Gruppo di grado 5 (ex score di Gleason 4+5=9, 5+4=9 e 5+5=10): presenza di una commistione variabile di ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili o cribriformi e di una popolazione di cellule singole o solida o con necrosi comedonica. (22)

STADIAZIONE

La stadiazione del carcinoma prostatico si fonda sul sistema TNM (Tumor-Node-Metastasis) dell'UICC (8^a edizione, 2017), che combina l'estensione del tumore primitivo (T), il coinvolgimento linfonodale regionale (N) e la presenza di metastasi a distanza (M), integrandoli con il valore di PSA sierico e il Grade Group istologico per definire i gruppi prognostici. (37)

Tumore primitivo (T):

- TX Tumore primitivo non valutabile
- T0 Non evidenza del tumore primitivo
- T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con le immagini
 - T1a Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia
 - T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

- T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad es. a causa del PSA elevato)
- T2 Tumore palpabile e confinato all'interno della prostata, compresa la presenza di neoplasia frammentata a muscolo nell'apice
 - T2a Tumore che interessa la metà o meno di un lobo
 - T2b Tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi
 - T2c Tumore che interessa entrambi i lobi
- T3 Tumore che si estende al di fuori della prostata
 - T3a Estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale, o invasione microscopica del collo vescicale
 - T3b Tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i)
- T4 Tumore fisso o che invade strutture adiacenti diverse dalle vescichette seminali: vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica

Metastasi ai linfonodi regionali (N - i linfonodi regionali sono quelli della piccola pelvi inferiormente alla biforcazione delle arterie iliache comuni)

- NX Linfonodi regionali non valutati clinicamente
- N0 Non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali
- N1 Metastasi clinicamente evidenziabili in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)

- M0 Non metastasi a distanza
- M1 Metastasi a distanza
 - M1a: metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)
 - M1b: metastasi ossee
 - M1c: metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee o metastasi in più sedi

La classificazione patologica (pTNM) ricalca la classificazione precedentemente citata con alcune differenze. Sono state rimosse sia la classe pT1 che la sottostadiazione delle neoplasie pT2; ciò significa che tutti i tumori confinati nella

prostata vengono classificati come pT2 (37). Una micrometastasi linfonodale in un solo linfonodo può essere categorizzata come pNmi. (22)

Per ottenere informazioni riguardo alla prognosi e per indirizzare il paziente verso il miglior percorso terapeutico è di fondamentale importanza una corretta stadiazione della malattia, ovvero una definizione accurata dell'estensione della malattia. (22)

Il mezzo di stadiazione ideale deve presentare una scarsa variabilità interpretativa ed avere un elevato grado di predittività nella valutazione dell'estensione locoregionale e a distanza della malattia.

Detto questo, bisogna evidenziare come l'attuale stadiazione clinica vada a sottostadiare la neoplasia, rispetto alla stadiazione post-chirurgica, in circa il 60% dei casi. (38)

Per valutare l'estensione locale del carcinoma prostatico (T) vengono utilizzate l'esplorazione rettale e la RMmp. (22)

Per valutare i linfonodi pelvici (N) si sfruttano la TC con mdc o la RM; tuttavia la linfoadenectomia pelvica conserva un ruolo di rilievo nello staging, considerata la scarsa accuratezza delle metodiche di imaging. (22)

La presenza di metastasi a distanza (M) viene studiata storicamente attraverso la scintigrafia ossea e la TC con mdc. Più recentemente sono state introdotte metodiche di imaging innovative come la PET con PSMA radiomarcato. (39)

Ruolo dell'esplorazione rettale

L'esplorazione rettale valuta: il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della prostata. Maggiore è l'estensione di malattia e migliore è la performance dell'ER; tuttavia, nei pazienti con malattia localizzata, la corrispondenza tra ER e quadro anatomopatologico è stata segnalata in meno del 50% dei casi (40-41).

Ruolo della TC e della RM

La TC non ha un ruolo nella stadiazione locale del tumore prostatico, essa invece è una delle tecniche più diffuse per la stadiazione locale del tumore prostatico.

La RM, eseguita con tecnica multiparametrica, ha un ruolo importante nella stadiazione locale del tumore prostatico e permette anche lo studio del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali. (22)

Il percorso linfatico della ghiandola prostatica si snoda principalmente attraverso i linfonodi iliaci comuni, seguiti in ordine di frequenza da quelli otturatorî, iliaci esterni e presacrali. Nella maggior parte dei pazienti, la disseminazione metastatica a livello dei linfonodi pelvici decorre in modo completamente silente. A differenza delle localizzazioni scheletriche, queste lesioni sfuggono frequentemente persino alle metodiche radiologiche più avanzate. Tale limite diagnostico è legato alla natura spesso microscopica dei focolai tumorali originari, i quali non alterano il volume della struttura linfatica se non nelle fasi tardive della patologia. (22)

Ruolo della scintigrafia ossea con radiofarmaci osteotropi

La scintigrafia ossea total-body con ^{99m}Tc -fosfonati rappresenta la modalità di imaging più diffusa per la diagnosi di metastasi scheletriche in pazienti affetti da carcinoma della prostata (42). Poiché la probabilità di sviluppare metastasi ossee negli stadi iniziali è estremamente bassa, l'esecuzione della scintigrafia ossea è comunemente evitata nei pazienti con PSA < 10 ng/ml, Gleason score di 6 e neoplasia a molto basso/basso rischio in assenza di sintomi e segni biochimici (rialzo della fosfatasi alcalina).

È invece riservata a quei pazienti con: (22)

1. T1 clinico e PSA >20 ng/ml;
2. T2 clinico e PSA >10 ng/ml, oppure Gleason score ≥ 8 ;
3. T3 o T4 clinico;
4. presenza di sintomi scheletrici associabili alla neoplasia.

Ruolo della tomografia ad emissione di positroni (PET)

La PET eseguita mediante apparecchiature ibride di co-registrazione con immagini TC (PET/TC) o, meno comunemente, RM (PET/RM), rappresenta una modalità diagnostica di fondamentale importanza in ambito oncologico. (22) Il radiofarmaco $^{68}\text{Ga}/^{18}\text{F}$ -PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) lega una proteina intensamente espressa nel carcinoma prostatico, ma minimamente rilevabile nell'epitelio duttale prostatico sano. Nella stadiazione del carcinoma della prostata ad alto rischio, la PET/TC con PSMA ha mostrato un'accuratezza, nella rilevazione di metastasi linfonodali e scheletriche, superiore a quella della diagnostica convenzionale (TC addome/pelvi + scintigrafia ossea) (43).

Ruolo della linfadenectomia

La linfadenectomia pelvica rimane ad oggi la procedura più accurata per la stadiazione dei linfonodi regionali, eseguita consensualmente alla PR. La linfadenectomia standard comprende la sola fossa otturatoria (unica sede di metastatizzazione in circa il 50% dei casi) (44), mentre quella estesa include gli iliaci esterni e gli iliaci interni. Nella pratica comune la linfadenectomia di staging è riservata ai pazienti considerati a rischio intermedio, alto o molto alto; sfruttando anche normogrammi che prevedono l'eventuale invasione linfonodale. (45)

Si tratta di una procedura non esente da possibili complicanze postoperatorie come linfoceli, linfedemi, trombosi venosa, lesioni ureterali, vascolari e nervose, ematomi, febbre. Queste possono prolungare il ricovero del paziente e richiedere ulteriori trattamenti talora anche invasivi (22).

OPZIONI TERAPEUTICHE

Dato che la popolazione diagnosticata per carcinoma prostatico è estremamente eterogenea e che il 40% dei pazienti con questa patologia morirà per altre cause, è stato necessario creare delle classi di rischio per riuscire a garantire la miglior strategia di cura a seconda della situazione particolare di ogni paziente.

I pazienti possono diversificarsi a seconda dell'estensione della malattia, della sua aggressività, dell'età e speranza di vita, delle comorbidità nonché delle aspettative e dei desideri di ciascuno.

La scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti alla malattia che permettono di distribuire i pazienti nelle classi di rischio (NCCN-USA-D'Amico).

Queste si dividono in 4 categorie di rischio (molto basso – basso – intermedio – alto – molto alto) e si basano sui seguenti parametri: PSA alla diagnosi, il Gleason score biptico (Grade Group secondo ISUP 2014), il numero dei prelievi biptici positivi sul totale di quelli campionati. (22)

Classi di rischio	Caratteristiche		
Molto basso	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • T1c • Gruppo di grado 1 • PSA <10 ng/ml • <3 frustoli biptici positivi con ≤50% di neoplasia in ogni frustolo • PSA <i>density</i> <0,15 ng/ml/g 		
Basso	Tutte le seguenti caratteristiche (e assenza dei criteri per definire la classe di rischio "molto basso"): <ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a • Gruppo di grado 1 • PSA <10 ng/ml 		
Intermedio	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • nessuna caratteristica della classe di rischio "alto" • nessuna caratteristica della classe di rischio "molto alto" • uno o più fattori di rischio intermedio (IRF): <ul style="list-style-type: none"> - T2b-T2c - Gruppo di grado 2 o 3 - PSA 10-20 ng/ml 	Intermedio favorevole	Tutte le seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF • Gruppo di grado 1 o 2 • <50% frustoli biptici positivi
		Intermedio sfavorevole	Una o più delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • 2 o 3 IRF • Gruppo di grado 3 • ≥50% frustoli biptici positivi
Alto	Non caratteristiche della classe di rischio "molto alto" e almeno una delle seguenti caratteristiche di rischio "alto": <ul style="list-style-type: none"> • T3a • Gruppo di grado 4 • Gruppo di grado 5 • PSA >20 ng/ml 		
Molto alto	Almeno una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> • T3b – T4 • Gleason primario pattern 5 • 2 o 3 caratteristiche della classe di rischio "alto" • >4 frustoli biptici con gruppo di grado 4 o 5 		

Figura 4: classi di rischio NCCN-USA-D'Amico (22)

La vigile attesa (watchful waiting, WW) e la sorveglianza attiva (active surveillance, AS) sono due opzioni terapeutiche adatte a quei pazienti con un carcinoma prostatico clinicamente non significativo. La differenza sostanziale fra le due è che la vigile attesa può essere impiegata a qualsiasi classe di rischio, ha intento palliativo; quindi, lo scopo è evitare il trattamento attivo. La sorveglianza attiva ha invece intento curativo: si applica a pazienti che, essendo in classi a basso

rischio, non necessitano immediatamente del trattamento attivo. Per questo motivo si rendono necessari controlli periodici in modo da monitorare la condizione clinica e biologica del paziente e poter impostare il trattamento quando e se sarà necessario.
(22)

Tabella 7.2

	Watchful waiting	Sorveglianza attiva
Intento del trattamento	Palliativo	Curativo
Follow-up	Individualizzato sul paziente	Predefinito
Indagini utilizzate	Individualizzate sulla base della progressione dei sintomi	ER, PSA, RM, biopsie seriate
Aspettativa di vita	<10 anni	≥10 anni
Scopo	Minimizzare la tossicità relativa ai trattamenti attivi	Minimizzare la tossicità relativa ai trattamenti attivi, senza compromettere la sopravvivenza
Pazienti candidabili	Potenzialmente in tutti gli stadi	Basso rischio

Figura 5 – Differenze fra vigile attesa e sorveglianza attiva (22)

Trattamenti con intento di radicalità, gestione dei tumori localizzati a rischio basso e intermedio:

- WW: scelta terapeutica per quei pazienti con speranza di vita (valutata in base ad età e comorbidità) inferiore ai 10 anni. In questi pazienti un intento curativo in caso di avanzamento di malattia in AS non sarebbe possibile.
- AS: è la strategia di scelta per quei pazienti con un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni e nei quali un trattamento ad intento curativo possa essere considerato con l'avanzare della patologia.
- Prostatectomia radicale: La prostatectomia radicale (PR) consiste nella rimozione completa della ghiandola prostatica e delle vescichette seminali, seguita dalla ricostruzione della continuità delle vie urinarie mediante anastomosi vescico-uretrale. In alcuni casi, l'intervento può essere associato a una linfadenectomia pelvica bilaterale. L'obiettivo principale della procedura è ottenere la completa asportazione del tumore prostatico, cercando al contempo di preservare il più possibile le strutture anatomiche circostanti. La PR può essere eseguita con diverse tecniche chirurgiche: a

cielo aperto, attraverso un approccio retropubico o perineale, oppure mediante tecniche mini-invasive, come la laparoscopia tradizionale o la chirurgia robot-assistita. (22) La PR è indicata con intenti curativi nei pazienti con malattia clinicamente confinata alla prostata (T1-T2) e nel contesto di un trattamento multimodale nei pazienti con malattia non metastatica ad elevato rischio o localmente avanzata.

- Radioterapia (RT) a fasci esterni: la radioterapia a fasci esterni (External Beam Radiation Therapy, EBRT), impiegata con schemi di dose-escalation, costituisce un'opzione terapeutica a intento curativo alternativa alla chirurgia in tutte le categorie di rischio secondo la classificazione NCCN. Per consentire l'erogazione di dosi elevate riducendo al minimo l'irradiazione dei tessuti sani circostanti, è necessario ricorrere a tecniche avanzate di somministrazione. In questo contesto, le metodiche a modulazione di intensità come IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy) e VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy), così come la tomoterapia, integrate con sistemi di guida mediante imaging (Image Guided Radiation Therapy, IGRT), rappresentano attualmente lo standard di riferimento nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato. (46)
- La brachiterapia rappresenta un'opzione terapeutica che può essere utilizzata da sola oppure in combinazione con altre strategie. Può essere effettuata come brachiterapia interstiziale a basso dosaggio permanente (LDR), mediante l'impianto di semi radioattivi direttamente all'interno della prostata, oppure come trattamento temporaneo ad alto dosaggio (HDR). Costituisce un'alternativa valida, ma l'impiego in monoterapia è indicato esclusivamente nei pazienti con carcinoma prostatico a basso rischio, in assenza di sintomi urinari significativi e con un volume prostatico contenuto. (22)

Gestione della malattia localizzata ad alto rischio. (26)

I pazienti con carcinoma prostatico ad alto rischio presentano un aumentato rischio di recidiva biochimica (rialzo del PSA), necessità di trattamenti aggiuntivi, progressione metastatica e mortalità correlata alla malattia. Tuttavia, non tutti i pazienti ad alto rischio mostrano una prognosi uniformemente sfavorevole dopo prostatectomia radicale (47):

- La prostatectomia radicale rappresenta un'opzione terapeutica standard in pazienti selezionati con basso volume tumorale, a condizione che la neoplasia non sia fissata alla parete pelvica né vi sia infiltrazione dello sfintere uretrale. È fondamentale che i pazienti vengano informati in fase preoperatoria della possibile necessità di un approccio multimodale: l'intervento chirurgico può infatti essere seguito da trattamenti adiuvanti, quali radioterapia di salvataggio (SRT) o terapia di deprivazione androgenica (ADT). Tuttavia, circa la metà dei pazienti risulta libera da recidiva a cinque anni anche in assenza di ulteriore trattamento. (48, 49)
- Nel carcinoma prostatico localizzato ad alto rischio è raccomandato un approccio terapeutico combinato, basato sull'impiego di radioterapia a fasci esterni con tecniche avanzate (IMRT/VMAT) in associazione a terapia di deprivazione androgenica (ADT) a lungo termine. È rilevante sottolineare che diversi studi hanno evidenziato come la combinazione di radioterapia esterna e ADT a breve termine non determini un miglioramento della sopravvivenza globale nei pazienti ad alto rischio; pertanto, in questo setting clinico è attualmente raccomandata una ADT prolungata, generalmente di almeno 2–3 anni (50, 51)

Nel carcinoma prostatico in stadio avanzato rientrano sia le forme localmente avanzate (T3–T4), caratterizzate da estensione extracapsulare e/o infiltrazione delle strutture contigue, sia le forme metastatiche, che possono coinvolgere linfonodi non regionali (M1a), lo scheletro (M1b) o organi viscerali (M1c). In questo contesto, la strategia terapeutica deve essere adattata alle caratteristiche biologiche della malattia e alle condizioni cliniche del paziente. Nei casi di malattia ormono-

sensibile, il trattamento di prima linea è rappresentato dalla terapia di deprivazione androgenica (ADT), che può essere integrata con radioterapia nelle forme localmente avanzate oppure associata a farmaci di nuova generazione diretti contro il recettore degli androgeni (ARSI), quali abiraterone, apalutamide ed enzalutamide. Nei pazienti con malattia sintomatica o con metastasi viscerali può inoltre essere indicata l'aggiunta della chemioterapia, in particolare con docetaxel. In particolare, nei quadri ad alto volume di malattia, la combinazione triplice costituita da ADT, docetaxel e ARSI ha dimostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con carcinoma prostatico metastatico sensibile alla castrazione (52). Una quota di pazienti, tuttavia, sviluppa una forma di malattia resistente alla castrazione, caratterizzata da progressione nonostante adeguati livelli di soppressione androgenica e associata a una prognosi sfavorevole. In questo setting, il trattamento di prima linea prevede generalmente l'impiego combinato di docetaxel e ARSI. In caso di progressione, le opzioni terapeutiche risultano più limitate e includono cabazitaxel, radiofarmaci mirati come il lutezio-PSMA-617 e, in pazienti selezionati, inibitori di PARP. La scelta della sequenza terapeutica ottimale rimane complessa, in quanto non esistono evidenze definitive che identifichino una strategia superiore rispetto alle altre. (53)

PROSTATECTOMIA RADICALE

La prostatectomia radicale (PR) consiste nella rimozione completa della ghiandola prostatica e delle vescicole seminali, seguita dalla ricostruzione della continuità delle vie urinarie mediante anastomosi vescico-uretrale. (22)

Esistono diversi approcci chirurgici:

Open retropubico (54): il paziente cateterizzato si posiziona supino, con la colonna vertebrale in iperestensione e in lieve posizione di Trendelenburg. L'incisione primaria viene effettuata sulla linea mediana dall'ombelico fino alla sinfisi pubica, rimanendo extraperitoneale, e si incide la fascia anteriore, per poi trazione i muscoli retti dell'addome. Si espone lo spazio di Retzius dopo aver inciso anche la fascia trasversale. Lateralmente, si mobilizza il peritoneo fino ai vasi iliaci comuni e si procede con la linfoadenectomia iliaca e otturatoria. Con un retrattore, si sposta

la vescica posteriormente e superiormente e si separa gentilmente il tessuto adiposo e fibroso che copre la fascia pelvica, i legamenti puboprostatici e la vena dorsale, per esporre la faccia anteriore della prostata. Si incide la fascia pelvica, nel punto in cui si riflette sulle pareti laterali del cavo pelvico, e si prosegue anteromedialmente verso i legamenti puboprostatici, permettendo la palpazione delle facce laterali della prostata. Si isolano e si sezionano i legamenti puboprostatici e, dopo aver isolato l'apice prostatico, si isola, si lega e si seziona la vena dorsale subito distalmente alla prostata, facendo attenzione a non fratturare l'apice prostatico. Dopodiché si può procedere con una tecnica anterograda o retrograda, con la prima si seziona il collo vescicale per poi isolare la parete posteriore prostatica e infine sezionare la giunzione ureteroprostatica. Con la seconda tecnica, invece, si compie il percorso opposto. Proseguendo con l'approccio retrogrado, dopo aver delicatamente spostato posteriormente la prostata per visualizzare al meglio la giunzione ureteroprostatica, si passa una clamp posteriormente alla muscolatura liscia uretrale vicino all'apice prostatico e la si trazione per poi sezionare i due terzi anteriori, aiutandosi con il catetere vescicale. Senza danneggiare il catetere si andranno a posizionare sei suture sul moncone distale a ore 1, 3, 5, 7, 9 e 11, coinvolgendo solo la mucosa e la sottomucosa, si completa poi la divisione. Si continua con la dissezione interfasciale partendo dal collo vescicale dove la fascia pelvica laterale si inspessisce e, una volta identificato il peduncolo vascolonervoso ubicato dorsolateralmente, si continua medialmente andando a separare la prostata e le vescichette seminali dal retto. Durante la dissezione si libera il peduncolo vascolonervoso e si sezionano eventuali peduncoli vascolari dopo la loro legatura. Dopo aver legato ed isolato dall'apice prostatico il complesso venoso laterale si può completare la sezione dell'uretra. Al fine di preservare la continenza urinaria va preservato almeno uno, se non entrambi, dei peduncoli vascolonervosi, solitamente quello controlaterale alla sede della neoplasia. E altresì importante non usare energia termica su di essi (unipolare, bipolare). Dopo aver liberato eventuali aderenze fra la fascia di Denonvilliers e il retto, si trazione la prostata per esporre la sua base e le vescichette seminali isolando queste ultime e procedendo superiormente fino alla faccia anterolaterale della giunzione tra prostata e vescica. Si espone il collo vescicale e lo si seziona a livello della giunzione vescicoprostatica, aiutandosi con il catetere vescicale, con il palloncino sgonfiato e piegato per clampare le due estremità. Alle ore 5 e 7, si

possono notare dei rami vascolari, diretti dalle vescichette seminali alla prostata, che vengono isolati. Si può sviluppare un piano passante tra le vescichette seminali e la faccia posteriore del collo vescicale e, successivamente, si isolano, si legano e si sezionano i vasi deferenti. Si rimuove dal campo operatorio il materiale resecato e si ispeziona al fine di trovare margini incerti, si ispeziona anche la loggia prostatica per lo stesso motivo o per emostasi. Si procede, se necessario perché ampio o danneggiato, con la ricostruzione del collo vescicale e con l'anastomosi termino-terminale del moncone vescicale con quello uretrale. Una volta terminata l'anastomosi si valuta la tenuta di questa andando a gonfiare la vescica attraverso il catetere vescicale per controllare la presenza di eventuali spandimenti.

Open perineale (54): con il paziente in posizione ginecologica e la colonna lombare iperestesa, si pratica un'incisione semicircolare a concavità posteriore a circa 1 cm anteriormente alla rima anale. Si incide la fascia perineale superficiale e si sviluppa la fossa ischiorettale. Successivamente, si separa il retto dalla faccia posteriore della prostata, scollando la fascia di Denonvilliers da quella rettale e si disseziona lateralmente e poi anteriormente, fino a isolare e sezionare l'uretra membranosa e a isolare il collo vescicale. Trazionando il catetere vescicale, si ha una migliore vista sul campo operatorio per una corretta sezione del collo vescicale. Si isolano e si sezionano i dotti deferenti e si identificano le vescichette seminali. Successivamente, si isolano, si legano e si sezionano i peduncoli vascolari bilateralmente. La prostata è mantenuta in sede solo dalle vescichette seminali, che vengono dissezionate dai tessuti vicini per rimuovere lo specimen. Si procede con la ricostruzione del collo vescicale e con l'anastomosi termino-terminale del moncone uretrale con quello vescicale e, una volta terminata, si esegue un test di tenuta tramite un catetere vescicale per controllare la presenza di eventuali spandimenti.

Laparoscopica pura (54): la tecnica è pressoché identica alla laparoscopica robot-assistita (RARP) con approccio transperitoneale anteriore. Infatti, un chirurgo esperto in questa tecnica potrebbe trovare superflua la RARP, ma ciò non è vero al contrario e per i neo-chirurghi.

RARP: verrà trattata nel seguente capitolo

RARP: PROSTATECTOMIA RADICALE ROBOT ASSISTITA

Il robot chirurgico è un sistema computerizzato di bracci meccanici controllati a distanza dal chirurgo, seduto a una console. Il sistema da Vinci fornisce una visione tridimensionale ingrandita del campo operatorio e consente una manipolazione precisa dei tessuti e una sutura agevole. Può facilitare notevolmente l'esecuzione della prostatectomia radicale.

In tutti gli interventi il corretto posizionamento del paziente è fondamentale, ma lo è in modo particolare nella prostatectomia robotica. Una posizione di Trendelenburg accentuata aiuta a garantire un facile accesso al bacino per gli strumenti e contribuisce a spostare l'intestino in direzione cefalica. Le gambe del paziente devono essere posizionate con attenzione in posizione litotomica.

Risultati comparabili sono stati ottenuti sia con accesso laparoscopico extraperitoneale sia intraperitoneale. L'approccio intraperitoneale è quello più comunemente utilizzato ed è descritto in questo capitolo. (55)

Viene praticata un'incisione verticale di 12 mm superiormente all'ombelico, la tecnica open di Hasson prevede l'incisione di cute, tessuto adiposo, tessuti muscolari e infine peritoneo, mantenendo la tensione con due pinze Allis per la cute, con valve per l'adipe e i tessuti muscolari o con due pinze Kocher per il peritoneo. (54) Si inserisce il trocar e si induce il pneumoperitoneo, creando una pressione compresa tra i 12 ed i 15 mmHg. Si inserisce la telecamera robotica e si ispeziona la cavità addominale per escludere lesioni vascolari o intestinali.

Si traccia un segno circa 15 cm superiormente alla sinfisi pubica. Esiste una certa variabilità nella distanza tra la sinfisi e l'ombelico; tuttavia, questo punto di riferimento si colloca generalmente appena al di sotto dell'ombelico. Tale riferimento guiderà il posizionamento dei trocar robotici. Si inizia dal lato sinistro dell'addome del paziente, dove verranno posizionati due trocar robotici da 8 mm (bracci 2 e 3). Si segna un punto circa 7–8 cm lateralmente rispetto al riferimento e si introduce sotto visione diretta un trocar robotico da 8 mm. Un secondo trocar robotico da 8 mm viene posizionato 7–8 cm lateralmente al primo. Questi trocar accoglieranno rispettivamente i bracci robotici 2 e 3.

Si passa quindi al lato destro dell'addome del paziente. Poiché l'assistente al tavolo operatorio si trova a destra, verranno posizionati due accessi per l'assistente e un trocar robotico. Un trocar robotico da 8 mm viene introdotto sotto visione diretta circa 7–8 cm lateralmente al punto di riferimento; questo ospiterà il braccio robotico 1. Una volta posizionato l'ultimo trocar robotico, si procede al posizionamento del trocar laterale da 12 mm per l'assistente. La spina iliaca anterosuperiore viene palpata e utilizzata come punto di riferimento per il trocar più laterale sul lato destro. Un trocar da 12 mm viene inserito circa 3–4 cm superomedialmente rispetto alla cresta iliaca, lungo una linea tracciata direttamente tra la cresta iliaca e il trocar della telecamera. Infine, un accesso per l'assistente da 5 mm viene posizionato tra i due trocar precedentemente collocati sul lato destro, circa 3 cm superiormente rispetto a una linea tracciata tra questi due trocar.

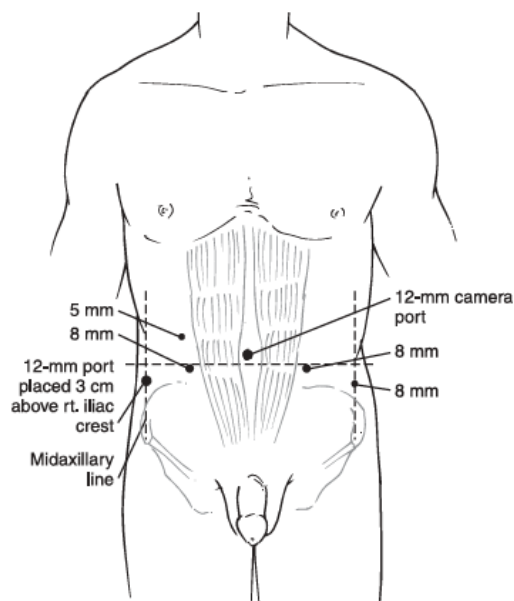


Figura 6 – Posizionamento dei trocar (55)

I principali reperi anatomici da identificare sono i legamenti ombelicali mediali, l'uraco e l'anello inguinale interno. Utilizzando un'ottica diritta o a 30° verso l'alto, si pratica un'incisione del peritoneo al di sopra del livello della sinfisi pubica. I legamenti ombelicali mediali e l'uraco vengono sezionati. Questo consente di esporre la sinfisi pubica e di iniziare lo sviluppo dello spazio di Retzius.

L'incisione peritoneale viene quindi estesa lungo la pelvi laterale fino al livello del dotto deferente in corrispondenza dell'anello inguinale interno. Una dissezione

troppo laterale può comportare il rischio di lesione i vasi epigastrici. Le connessioni laterali della vescica vengono sviluppate mediante dissezione sia smussa sia tagliente, permettendo alla vescica di scivolare posteriormente ed esporre la prostata nello spazio di Retzius. Il tessuto adiposo che ricopre la prostata deve essere rimosso con attenzione, in modo da definire meglio non solo i limiti anatomici della prostata, ma anche la vena dorsale superficiale e i legamenti puboprostatici. La vena dorsale superficiale può essere sezionata mediante elettrobisturi.

Sono state descritte due tecniche principali per il controllo del complesso venoso dorsale: una con sutura e una con stapler. Come nella chirurgia a cielo aperto, la tecnica con sutura è quella più comunemente utilizzata. Dopo l'incisione della fascia endopelvica, si posiziona una sutura in polidossanone 0 (PDS) o in Vicryl attorno al complesso venoso dorsale utilizzando un ago CT-1. L'identificazione accurata di una incisura anatomica tra il complesso venoso e l'uretra anteriore facilita il posizionamento della sutura. Un nodo scorrevole (slip-knot) può contribuire a garantire la sicurezza del nodo. Può essere posizionata anche una seconda sutura più prossimale.

La sospensione dell'uretra viene realizzata facendo passare la sutura attraverso la sinfisi pubica e fissandola con una clip laparoscopica. Una volta che le suture sono state serrate, non è necessario sezionare immediatamente il complesso venoso dorsale. Il controllo vascolare ottenuto con la sutura consente infatti di ridurre la perdita ematica durante il resto dell'intervento, mentre la sezione del complesso venoso dorsale e dell'uretra viene rimandata alle fasi successive della procedura. La corretta identificazione del piano anatomico tra collo vescicale e prostata è fondamentale per evitare di entrare nella base prostatica o di creare un collo vescicale eccessivamente ampio. Vengono utilizzati diversi riferimenti visivi. Afferrare la vescica più prossimale con il quarto braccio robotico e uno strumento tipo ProGrasp consente di mettere in tensione la vescica e migliorare l'esposizione. Generalmente, il grasso perivescicale termina in un punto ben definito a livello della giunzione prostatovescicale.

La dissezione del tessuto prostatovescicale viene iniziata utilizzando forbici monopolari con elettrobisturi. In questa fase possono essere presenti alcune vene che decorrono dal complesso venoso dorsale verso il tessuto perivescicale e che

richiedono controllo mediante cauterizzazione. La maggior parte dei chirurghi utilizza una pinza bipolare Maryland o un grasper bipolare nel braccio sinistro.

Il tessuto prostatico presenta caratteristiche peculiari che segnalano quando la dissezione è troppo vicina alla prostata: è più vascolarizzato, più spesso e spesso rilascia una secrezione biancastra e schiumosa quando viene inciso. L'ingresso nella vescica deve avvenire prossimalmente alla giunzione prostatovescicale. Il catetere di Foley viene sgonfiato e retratto nell'uretra per esporre il trigono vescicale, che dovrebbe essere chiaramente visibile.

È necessario ispezionare attentamente per escludere la presenza di un lobo medio; se presente, questo viene afferrato con il quarto braccio e sollevato anteriormente per esporre il trigono. L'esposizione può essere facilitata utilizzando il quarto braccio o un assistente per sollevare il catetere di Foley oppure afferrando direttamente la prostata.

Una volta identificati chiaramente il collo vescicale posteriore e il trigono, si procede con l'incisione del collo vescicale posteriore. La parete posteriore della vescica deve essere attentamente visualizzata e il suo spessore dovrebbe essere simile a quello del resto della parete vescicale.

L'uso delle forbici come strumento di taglio, associato a un moderato utilizzo di elettrobisturi monopolare, consente una buona separazione dei tessuti ed evita un eccesso di cauterizzazione, che potrebbe alterare le caratteristiche visive dei tessuti rendendo la dissezione più difficile. È visibile uno strato muscolare longitudinale tra la base della prostata e il detrusore, che deve essere sezionato in modo netto. Immediatamente al di sotto di questo piano si trovano i dotti deferenti e le vescicole seminali.

Una volta esposta la porzione anteriore dei dotti deferenti e delle vescicole seminali, il dotto deferente viene afferrato con il quarto braccio robotico. Il tessuto anteriore sopra la porzione prossimale della vescicola seminale può essere facilmente scollato. Il dotto deferente viene quindi sezionato e la piccola arteria che decorre lungo il suo margine viene controllata mediante cauterizzazione.

Il moncone distale del dotto deferente viene quindi afferrato con il quarto braccio ed elevato. La dissezione della vescicola seminale è facilitata proprio dalla trazione sul dotto deferente prossimale. La dissezione viene condotta lungo la superficie

anteriore della vescicola seminale. Un assistente chirurgico può essere molto utile nel garantire una buona esposizione prossimale. La punta della vescicola seminale viene identificata e si applica una clip sull'arteria.

Durante la dissezione delle vescicole seminali, l'uso dell'elettrobisturi dovrebbe essere ridotto al minimo per evitare danni ai nervi e al fascio neurovascolare che decorrono nelle vicinanze. Una volta che entrambe le vescicole seminali sono state completamente liberate e i dotti deferenti sono stati sezionati bilateralmente, queste vengono afferrate con il quarto braccio ed elevate cranialmente.

Sviluppo del piano posteriore:

La fascia di Denonvilliers ricopre la prostata ed è anatomicamente derivata da un'estensione del peritoneo nel cavo del Douglas. Sono stati descritti diversi approcci per la dissezione della prostata in relazione alle strutture fasciali che la circondano. In generale, la terminologia utilizzata è la seguente:

- **Intrafasciale:** la dissezione posteriormente avviene tra la fascia di Denonvilliers e la prostata e lateralmente decorre al di sotto della fascia prostatica. Poiché non esiste una vera capsula prostatica, questo approccio non lascia alcuno strato fasciale a rivestire il tessuto prostatico.
- **Interfasciale:** la dissezione posteriormente si colloca tra la prostata e la fascia di Denonvilliers e lateralmente tra la fascia prostatica e la fascia pelvica laterale.
- **Extrafasciale:** la dissezione posteriore viene condotta posteriormente alla fascia di Denonvilliers e lungo il grasso perirettale. Lateralmente, la dissezione include tutta la fascia pelvica laterale e si estende fino alla fascia dei muscoli elevatori dell'ano.

Quando si esegue una tecnica nerve-sparing, l'approccio interfasciale è il più comunemente utilizzato.

La dissezione può essere estesa fino all'apice prostatico utilizzando una combinazione di dissezione smussa e tagliente, prestando attenzione a evitare una dissezione eccessiva oltre l'apice o lateralmente verso il fascio neurovascolare. Il retto si trova immediatamente posteriormente a questo piano di dissezione, pertanto è opportuno limitare l'uso dell'elettrobisturi.

Se si incontrano difficoltà nell'individuare il corretto piano di dissezione in un punto, è preferibile spostarsi lateralmente o medialmente in un'area diversa per iniziare la dissezione. Afferrare i tessuti più prossimali con il braccio sinistro mette in tensione la fascia di Denonvilliers e può facilitare l'identificazione del piano corretto. Una volta individuato il piano giusto, questo può essere esteso più facilmente lungo tutta la base della prostata.

Preservazione del fascio neurovascolare:

È generalmente accettato che l'uso di energia termica debba essere limitato o completamente evitato durante la dissezione del fascio neurovascolare. Inoltre, i nervi sono strutture molto delicate e suscettibili a lesioni da stiramento; pertanto, è necessario evitare una trazione eccessiva durante la manipolazione della prostata nel bacino per ottenere una buona esposizione.

La compressione e l'esposizione del rapporto tra il fascio neurovascolare e il peduncolo prostatico sono fondamentali. L'identificazione iniziale del fascio neurovascolare lungo il versante laterale della prostata, prima della sezione del peduncolo, può essere particolarmente utile. La fascia pelvica laterale viene incisa in modo netto lungo il versante anterolaterale della prostata.

Sebbene in questo tessuto possano essere presenti pochi nervi di rilevanza funzionale, la creazione di un margine di tessuto ("leading edge") consente al chirurgo di afferrarlo durante la dissezione senza comprimere o danneggiare i nervi. L'incisione della fascia pelvica laterale viene estesa fino all'apice prostatico e lungo la superficie posterolaterale della prostata, dirigendosi verso la base.

A questo punto è possibile identificare il peduncolo prostatico. Il resto della dissezione del fascio neurovascolare viene eseguito dopo la sezione del peduncolo. Il principio fondamentale è basare la dissezione sulla visualizzazione diretta della prostata. Mantenendo un piano di dissezione immediatamente adiacente alla fascia prostatica, si riduce al minimo il danno ai tessuti periprostatici, inclusi i nervi, che decorrono in modo variabile all'interno di questi tessuti.

Controllo del peduncolo:

I peduncoli possono essere temporaneamente occlusi, il metodo più comunemente impiegato prevede l'uso di clip tipo Hem-o-lock.

Il corretto posizionamento delle clip è fondamentale. Questo è facilitato dall'adeguata esposizione dei peduncoli ottenuta mediante la dissezione posteriore e la dissezione laterale del fascio neurovascolare. La vescicola seminale omolaterale può essere afferrata con il quarto braccio robotico ed elevata, permettendo una chiara visualizzazione del peduncolo.

Le forbici possono essere utilizzate per circondare il peduncolo e assottigliare il tessuto, in modo da consentire l'attivazione del meccanismo di chiusura della clip. Generalmente sono necessarie più clip per ciascun lato per ottenere un controllo completo del peduncolo vascolare.

Una volta sezionato il peduncolo, le restanti connessioni posterolaterali tra il fascio neurovascolare e la prostata possono essere incise nettamente con le forbici. Durante questa fase può verificarsi un certo sanguinamento, che raramente richiede controllo con sutura.

Il chirurgo deve tuttavia valutare attentamente quanta perdita ematica sia accettabile e destinata ad arrestarsi spontaneamente, rispetto alla necessità di un controllo vascolare più aggressivo, che potrebbe comportare un maggiore rischio di danno al fascio neurovascolare.

Sezione dell'uretra:

A questo punto dell'intervento, la prostata dovrebbe essere ancora attaccata solo dal complesso venoso dorsale, già controllato ma non ancora sezionato, e dall'uretra.

Il complesso venoso dorsale deve essere sezionato nettamente immediatamente a monte delle suture emostatiche.

Una volta completamente sezionato il complesso venoso dorsale, l'apice prostatico e l'uretra risultano chiaramente visibili. L'uretra può quindi essere sezionata nettamente con forbici a livello dell'apice prostatico. Il catetere viene reintrodotto e si procede alla sezione dell'uretra posteriore.

Infine, il pezzo operatorio viene rimosso. Può essere inserito in un sacchetto laparoscopico oppure lasciato temporaneamente libero nella pelvi e successivamente inserito nel sacchetto insieme ai linfonodi pelvici, qualora sia prevista una linfadenectomia pelvica.

Anastomosi vescico-uretrale:

Il raggiungimento di un'anastomosi vescico-uretrale sicura, mucosa-mucosa, mediante sutura continua rappresenta un aspetto fondamentale della RARP per prevenire complicanze postoperatorie e ottenere risultati ottimali. In questa fase l'emostasi pelvica è generalmente adeguata, ma è necessario eseguire un'attenta ispezione e posizionare piccoli punti di sutura su eventuali sanguinamenti arteriosi identificabili lungo il fascio neurovascolare o il peduncolo.

Per l'anastomosi viene comunemente utilizzata una modifica della sutura di van Velthoven. La maggior parte dei chirurghi impiega Monocryl 2-0 o 3-0 con ago RB-1 o SH. Si utilizzano due fili ciascuno lungo circa 20 cm.

Le prime suture vengono posizionate a livello del collo vescicale. Se è necessaria una ricostruzione del collo vescicale, questa può essere effettuata con tecnica "a racchetta" posteriore, con una chiusura laterale o con una semplice chiusura anteriore dopo il completamento dell'anastomosi. È importante eseguire prese di tessuto sufficientemente ampie e ben distanziate, affinché il collo vescicale possa mantenere la tenuta durante il serraggio delle suture e la discesa della vescica verso l'uretra.

Si procede quindi al posizionamento delle suture uretrali. Queste devono essere collocate posterolateralmente su entrambi i lati dell'uretra e includere una quantità di tessuto sufficiente a evitare che si lacerino durante il serraggio dell'anastomosi. Il fascio neurovascolare può essere danneggiato se le suture sono troppo profonde o troppo laterali.

Le suture vengono quindi completate progressivamente prima su un lato e poi sull'altro, mantenendo una buona tensione per garantire un corretto accostamento mucosa-mucosa.

Una volta completata l'anastomosi, si inserisce il catetere di Foley e si riempie la vescica per verificare l'assenza di perdite a livello dell'anastomosi.

Il posizionamento di un drenaggio può essere facilmente effettuato attraverso il sito del trocar nel quadrante inferiore sinistro, senza necessità di una nuova incisione. Il filo collegato al sacchetto laparoscopico viene trasferito al sito del trocar della telecamera.

Successivamente, gli altri accessi addominali vengono rimossi e la telecamera viene utilizzata per ispezionare la parete addominale anteriore, al fine di escludere eventuali sanguinamenti nei siti dei trocar. L'addome viene quindi sgonfiato.

Il pezzo operatorio viene estratto attraverso il port ombelicale. Questo richiede generalmente l'ampliamento dell'incisione fasciale, in funzione delle dimensioni della prostata. Il campione viene rimosso mediante il filo e il sacchetto laparoscopico e inviato per l'analisi anatomopatologica.

La fascia del sito ombelicale viene quindi chiusa in modo diretto e sicuro con una sutura continua in Vicryl n. 1, al fine di prevenire la formazione di ernia del sito di accesso. La cute delle incisioni chirurgiche può essere chiusa con una sutura sottocuticolare riassorbibile. (55)

TECNICHE PER PRESERVARE LA CONTINENZA URINARIA

L'incontinenza urinaria compromette significativamente la qualità di vita dei pazienti. Oltre ad aumentare le spese mediche postoperatorie, l'incontinenza urinaria limita gravemente le attività fisiche e sociali dei pazienti e influisce sulle loro relazioni intime.

Modificando varie tecniche per preservare o ricostruire le strutture anatomiche, i chirurghi hanno compiuto progressi significativi nel recupero della continenza postoperatoria. Attualmente, la definizione più ampiamente accettata di continenza urinaria dopo RARP è l'assenza di utilizzo di assorbenti (nessun pad al giorno). Definizioni alternative di continenza includono la continenza sociale, caratterizzata dall'uso di ≤ 1 pad al giorno. A seguire verranno descritte le principali tecniche impiegate durante a prostatectomia radicale per preservare la continenza urinaria: (56)

- *Preservazione del collo vescicale (BNP):*

L'obiettivo della preservazione del collo vescicale (BNP) è mantenere il più possibile intatta la porzione prossimale dello sfintere liscio. Il chirurgo può identificare con precisione il punto di sezione isolando inizialmente lo sfintere liscio dai tessuti circostanti. Successivamente, l'uretra può essere

sezionata e quindi anastomizzata con un diametro appropriato. Una metanalisi condotta da Kim et al. ha evidenziato un miglior tasso di continenza nel gruppo BNP a 3–4 mesi, mentre gli esiti a 12 e 24 mesi hanno mostrato una superiorità significativa in termini di continenza urinaria. (57) Tuttavia, è importante notare che la BNP può aumentare il rischio di margini chirurgici positivi (PSM), come evidenziato da Bellangino et al. (58) nella loro revisione di 15 studi, sottolineando la necessità di un'accurata selezione dei pazienti e di una tecnica chirurgica meticolosa.

- *Preservazione dell'uretra membranosa:*

L'uretra membranosa (MUL) è stata identificata come un fattore anatomico critico correlato sia agli esiti a breve che a lungo termine della continenza urinaria postoperatoria (59). Lo sfintere uretrale esterno tradizionalmente concepito comprende sia muscolatura striata volontaria sia muscolatura liscia involontaria, che circondano e abbracciano l'apice prostatico (Fig. 1). Massimizzare la preservazione dell'uretra membranosa contribuisce al mantenimento completo di questa struttura, potenzialmente migliorando la continenza urinaria. Nel tentativo di preservare l'uretra distale, i chirurghi incidono meticolosamente lo sfintere striato, seguito dallo sfintere liscio circolare e successivamente dallo sfintere liscio longitudinale, garantendo una visualizzazione chiara e precisa durante tutta la procedura. (56)

- *Controllo del complesso venoso dorsale:*

In prossimità dell'apice, il potenziale sanguinamento dal complesso venoso dorsale (DVC) aumenta ulteriormente la difficoltà di ottenere una dissezione chiara. L'approccio convenzionale al controllo del DVC, che prevede la sutura e la legatura prima della dissezione, può compromettere l'integrità dello sfintere esterno e alterare i piani anatomici, aumentando così il rischio di margini chirurgici positivi e complicando la preservazione dell'uretra membranosa. Un recente studio ha proposto, con ottimi risultati, una tecnica che prevede una dissezione iniziale atermica del DVC, seguita dalla legatura selettiva dei seni venosi sanguinanti. Questo approccio consente un'identificazione più precisa della superficie anteriore e dell'apice della prostata, senza l'interferenza di legature o suture preposizionate durante la dissezione. (60) Sebbene possa verificarsi un certo

sanguinamento, questa tecnica consente un uso controllato dei dispositivi termici, minimizzando il danno termico ai nervi.

- *Tecniche di nerve-sparing:*

La compressione convenzionale prevede che lo sfintere uretrale esterno sia innervato esclusivamente da nervi somatici. Di conseguenza, le tecniche nerve-sparing sviluppate inizialmente si sono concentrate principalmente sul miglioramento dei risultati di potenza sessuale postoperatoria piuttosto che sulla continenza urinaria. Tuttavia, uno studio recente ha dimostrato che lo sfintere esterno è parzialmente innervato anche da nervi autonomici che decorrono nei fasci neurovascolari (NVBs). (61) Questa nuova evidenza è in linea con precedenti osservazioni secondo cui la stimolazione dei NVBs può determinare un aumento della pressione intrauretrale e fornisce inoltre una base teorica per l'applicazione delle tecniche NS come mezzo per migliorare la continenza urinaria. Sempre più evidenze suggeriscono che i nervi periprostatici si distribuiscono in uno strato tra la fascia prostatica, la fascia pelvica e la fascia di Denonvilliers, piuttosto che organizzarsi in un unico paio di fasci. (56)

- *Sutura in sospensione uretrale:*

Il muscolo puboperineale, che rappresenta la porzione anteromediale del muscolo elevatore dell'ano, origina dall'osso pubico e decorre lungo entrambi i lati dell'uretra. Durante la prostatectomia radicale, questo muscolo può essere indebolito a causa di danni alla fascia, alle fibre muscolari o all'innervazione. Lo scopo delle tecniche di sospensione uretrale è quello di ridurre la resistenza incontrata durante la contrazione del muscolo puboperineale. Per eseguire questa tecnica, il chirurgo deve legare il DVC e quindi far passare l'ago attraverso il periostio della sinfisi pubica, creando un'ansa tra il DVC e la sinfisi pubica sotto tensione. (56)

- *Ricostruzione posteriore:*

Il muscolo retto-uretrale (RUM) si trova tra lo sfintere striato e il retto e contribuisce alla chiusura dell'uretra insieme allo sfintere striato e al muscolo puboperineale sopra menzionati. La tecnica di ricostruzione posteriore a due strati inizia con la sutura della fascia di Denonvilliers al rafe mediano dorsale. L'ago viene quindi inserito 1–2 cm cranialmente e

posteriormente rispetto al collo vescicale. Inoltre, tutte le suture vengono serrate per ridurre la tensione della successiva anastomosi. (56)

PARTE SPERIMENTALE

INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico è una patologia estremamente frequente (1) per la quale la prostatectomia radicale rappresenta una delle principali opzioni terapeutiche con intento di radicalità. (22) Questa operazione chirurgica è gravata da diverse complicazioni dovute al sovvertimento della struttura anatomica della pelvi, le due principali sono l'incontinenza urinaria e la disfunzione erettile. L'incontinenza urinaria ha un impatto significativo sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti e sono stati riportati tassi di incidenza molto eterogenei nelle varie casistiche, dal 4% fino al 69% dei casi in seguito a prostatectomia radicale. (62) Non vi è un'attuale definizione universalmente accettata di incontinenza urinaria post prostatectomia, la principale è definita come l'utilizzo massimo di 1 safety pad giornaliero (social continence) (62) mentre alcuni autori definiscono la continenza urinaria come l'assenza totale di perdite (63).

L'incontinenza urinaria è un processo multifattoriale che dipende dalle caratteristiche del paziente (età, BMI, volume prostatico), dalla continenza preoperatoria e da fattori chirurgici (BNP, nerve sparing). (64)

In particolare, l'azione delle strutture del collo vescicale e dei meccanismi passivi uretrali sono sufficienti in condizioni normali a garantire la continenza passiva.

Il tono delle fibre muscolari collabisce l'uretra durante la fase di continenza e chiude il collo vescicale creando un'angolazione vescico-uretrale. La disposizione di queste fibre muscolari nel collo vescicale e nell'uretra giustifica la funzione sfinterica lungo l'intera estensione di queste strutture. (65)

Storicamente veniva data minore importanza alla preservazione di questa struttura anatomica soprattutto per motivi di difficoltà tecnica. Oggi il miglioramento della

tecnica e l'impiego della robotica hanno permesso sempre di più la preservazione del collo vescicale.

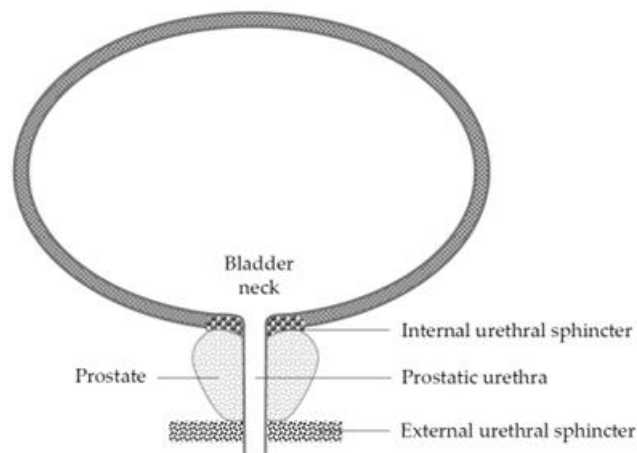


Figura 7: sfinteri uretrali interno (collo vescicale) ed esterno (57)

Il principale obiettivo di questo studio è valutare l'impatto della preservazione del collo vescicale sul recupero della continenza urinaria a 1 e 6 mesi dall'intervento di prostatectomia radicale robot-assistita (RARP).

In seconda istanza, l'indagine si propone di valutare l'impatto clinico della preservazione del collo vescicale (BNP), accertando che tale approccio non determini un aumento statisticamente rilevante dei tempi chirurgici o del tasso di complicanze intra e postoperatorie. Parallelamente, l'analisi mira a dimostrare la non inferiorità della tecnica rispetto alla prostatectomia radicale standard in termini di perdite ematiche, durata della degenza ospedaliera e tempi di mantenimento del catetere vescicale.

Infine, quale terzo ed ultimo endpoint, l'indagine si prefigge di valutare se la massima preservazione anatomica offerta dalla preservazione del collo vescicale possa inficiare la radicalità oncologica dell'intervento. Nello specifico, l'analisi mira a verificare se il risparmio di tali tessuti si traduca in un incremento statisticamente rilevante dei margini chirurgici positivi (R1), determinando così il rischio di una persistenza locale di malattia a fronte del beneficio ricostruttivo.

MATERIALI E METODI

Lo studio eseguito considera pazienti operati da un singolo operatore (G.M.) presso la Clinica Urologica del Policlinico San Martino di Genova nel periodo compreso da Maggio 2023 a Gennaio 2026.

La coorte oggetto della presente analisi scientifica comprende pazienti sottoposti a intervento di prostatectomia radicale robot-assistita (RARP) con finalità curativa. I criteri di selezione hanno previsto un'età anagrafica inferiore ai 77 anni, la diagnosi di carcinoma prostatico localizzato o localmente avanzato e sono stati esclusi i pazienti con incontinenza urinaria prima della prostatectomia.

La prostatectomia radicale robot-assistita è stata eseguita con o senza linfadenectomia pelvica estesa a seconda del rischio specifico del paziente di coinvolgimento linfonodale ed in base alle eventuali necessità di stadiazione e terapia.

La raccolta dei dati è avvenuta retrospettivamente, prendendo in esame la casistica registrata fino al mese di Gennaio 2026. Le informazioni cliniche, anatomopatologiche e postoperatorie sono state desunte direttamente dalla consultazione delle cartelle cliniche presenti sui sistemi Onesys e Ormaweb e, successivamente, inserite in database Excel e Jamovi per le analisi statistiche.

Sono stati selezionati, infine, 93 pazienti che hanno completato la prima valutazione urologica di controllo a un mese dall'intervento.

Di questi 53 hanno beneficiato della tecnica con preservazione del collo vescicale, i restanti 40 sono stati sottoposti a una procedura RARP tradizionale.

Al successivo controllo oncologico e funzionale a sei mesi, la numerosità campionaria si è ridotta a 76 pazienti; dei 17 pazienti che non hanno eseguito la visita urologica di controllo a 6 mesi, 12 appartenevano al gruppo con preservazione del collo vescicale e 5 al gruppo senza preservazione.

Nonostante il decremento numerico, i due bracci hanno mantenuto una proporzione idonea a garantire la comparabilità statistica dei dati.

Questo secondo gruppo è caratterizzato da 41 pazienti che hanno preservato il collo vescicale e da 35 pazienti a cui è stata proposta ed eseguita la tecnica tradizionale.

Per ogni paziente sono stati valutati e raccolti i principali dati demografici (età, BMI, comorbidità, eventuali terapie già in atto), clinici (PSA pre-operatorio, volume prostatico stimato alla RM, presenza o meno di un terzo lobo), anatomopatologici (Gleason Score ed ISUP preoperatori rilevati sulla biopsia, stadiazione TNM definita sul pezzo operatorio, ISUP definitivo, eventuale presenza di margini chirurgici positivi), perioperatori (durata dell'intervento chirurgico, perdite ematiche intraoperatorie, complicanze intraoperatorie, esecuzione della procedura nerve-sparing, esecuzione della ricostruzione fasciale posteriore), funzionali postoperatori (giorni totali di degenza ospedaliera, complicanze post-operatorie, durata complessiva del mantenimento del catetere vescicale) e di follow up (dosaggio del PSA a 1 mese e a 6 mesi dalle dimissioni, ripresa della continenza urinaria, recupero della potenza sessuale, eventuale dolore perineale e sua intensità).

La raccolta delle informazioni cliniche ha previsto l'utilizzo di differenti piattaforme di informatizzazione sanitaria in uso presso la struttura. Nello specifico, le variabili demografiche, cliniche e anatomopatologiche iniziali sono state ricavate dalle visite ambulatoriali prechirurgiche presenti su OneSys. Anche eventuali complicanze postoperatorie durante il successivo ricovero sono state analizzate sulla medesima piattaforma.

I dati relativi all'atto chirurgico, eventuali complicanze intraoperatorie e tutti gli indicatori registrati durante le successive visite urologiche di controllo, compresa la valutazione della continenza urinaria, sono stati ricavati direttamente dal referto dell'intervento e dalle relazioni cliniche del follow up a 1 e 6 mesi; questi ultimi presenti sulla piattaforma Ormaweb.

RISULTATI

Al fine di garantire la solidità metodologica dello studio, e scongiurare un confronto fra due gruppi eccessivamente diversi per caratteristiche, è stata eseguita un'analisi univariata della comparabilità statistica tra i bracci di trattamento. Tale verifica è

stata applicata sia al campione valutato al primo mese (comprendente un totale di 93 pazienti), sia al sottogruppo che ha completato il follow-up a 6 mesi dall'intervento (costituito da 76 individui).

L'obiettivo primario di questo passaggio è stato escludere la presenza di bias di selezione o di discrepanze significative tra il gruppo sottoposto a preservazione del collo vescicale (BNP, Bladder Neck Preservation) e la coorte gestita con tecnica RARP tradizionale (non-BNP). A tale scopo è stata calcolata la significatività statistica (p) per stimare l'omogeneità della distribuzione delle diverse variabili tra i due bracci.

I dati clinici e demografici sono riportati nelle seguenti tabelle:

	<i>BNP 1 MESE</i> (53 pz)	<i>NON BNP 1 MESE</i> (40 pz)	<i>p-value</i>
<i>Età mediana (anni)</i>	66 (60-71,75)	67 (61-73)	0,840
<i>BMI mediano (Kg/m²)</i>	26,05 (25,1-27,1)	26 (23,1-28,5)	0,727
<i>PSA mediano (ng/mL)</i>	7,88 (5,70-11,90)	6,56 (4,83-9,25)	0,121
<i>Volume prostatico mediano (cc)</i>	50,5 (38,75-77,50)	42 (35-50)	0,061
<i>ISUP Grade Group preoperatorio (pz)</i>			0,585
<i>ISUP 1</i>	3 (5,7%)	1 (2,5%)	
<i>ISUP 2</i>	32 (60,3%)	20 (50%)	
<i>ISUP 3</i>	16 (30,2%)	17 (42,5%)	
<i>ISUP 4</i>	2 (3,8%)	2 (5%)	
<i>ISUP 5</i>	0	0	

Tabella 1.1: dati clinici e demografici del campione valutato a 1 mese

	<i>BNP 6 MESI</i> (41 pz)	<i>NON BNP 6 MESI</i> (35 pz)	<i>p-value</i>
<i>Età mediana (anni)</i>	66 (60-73)	67 (63,5-69,5)	0,855
<i>BMI mediano (Kg/m2)</i>	26 (24,6-27)	26 (23,7-27,2)	0,555
<i>PSA mediano (ng/mL)</i>	7,94 (5,6-11,8)	6,52 (4,7-10,8)	0,245
<i>Volume prostatico mediano (cc)</i>	50 (38-79)	42 (35-53)	0,146
<i>ISUP Grade Group preoperatorio (pz)</i>			0,246
<i>ISUP 1</i>	2 (4,9%)	2 (5,7%)	
<i>ISUP 2</i>	26 (63,4%)	15 (42,9%)	
<i>ISUP 3</i>	10 (24,4%)	16 (45,7%)	
<i>ISUP 4</i>	3 (7,3%)	2 (5,7%)	
<i>ISUP 5</i>	0	0	

Tabella 1.2: dati clinici e demografici del campione valutato a 6 mesi

L'analisi delle caratteristiche cliniche e patologiche preoperatorie non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i pazienti sottoposti a preservazione del collo vescicale e quelli trattati senza preservazione, sia nella popolazione valutata a 1 mese che in quella con follow-up disponibile a 6 mesi.

Per quanto riguarda le variabili età, BMI, PSA preoperatorio e volume prostatico hanno mostrato distribuzioni sostanzialmente sovrapponibili tra i due gruppi. In particolare, l'età mediana è risultata comparabile nei pazienti BNP e non BNP sia a 1 mese ($p=0,840$) sia a 6 mesi ($p=0,855$), suggerendo un'adeguata omogeneità anagrafica della popolazione studiata. Analogamente, non sono emerse differenze significative relativamente al BMI e ai valori di PSA preoperatorio, indicando una sostanziale equivalenza del profilo clinico dei due gruppi.

Anche il volume prostatico non ha mostrato differenze statisticamente significative, pur evidenziando una lieve tendenza verso volumi maggiori nel gruppo sottoposto a preservazione del BNP. Tale differenza, tuttavia, non ha raggiunto la soglia di

significatività statistica né nell'analisi a 1 mese ($p=0,061$) né tantomeno in quella a 6 mesi ($p=0,146$).

Per quanto concerne le variabili categoriche, la distribuzione dell'ISUP Grade Group preoperatorio è risultata simile tra i due gruppi in entrambe le analisi temporali, senza differenze significative ($p=0,585$ a 1 mese; $p=0,246$ a 6 mesi). In entrambi i bracci la maggior parte dei pazienti apparteneva agli ISUP 2 e 3, confermando una composizione clinico-patologica comparabile.

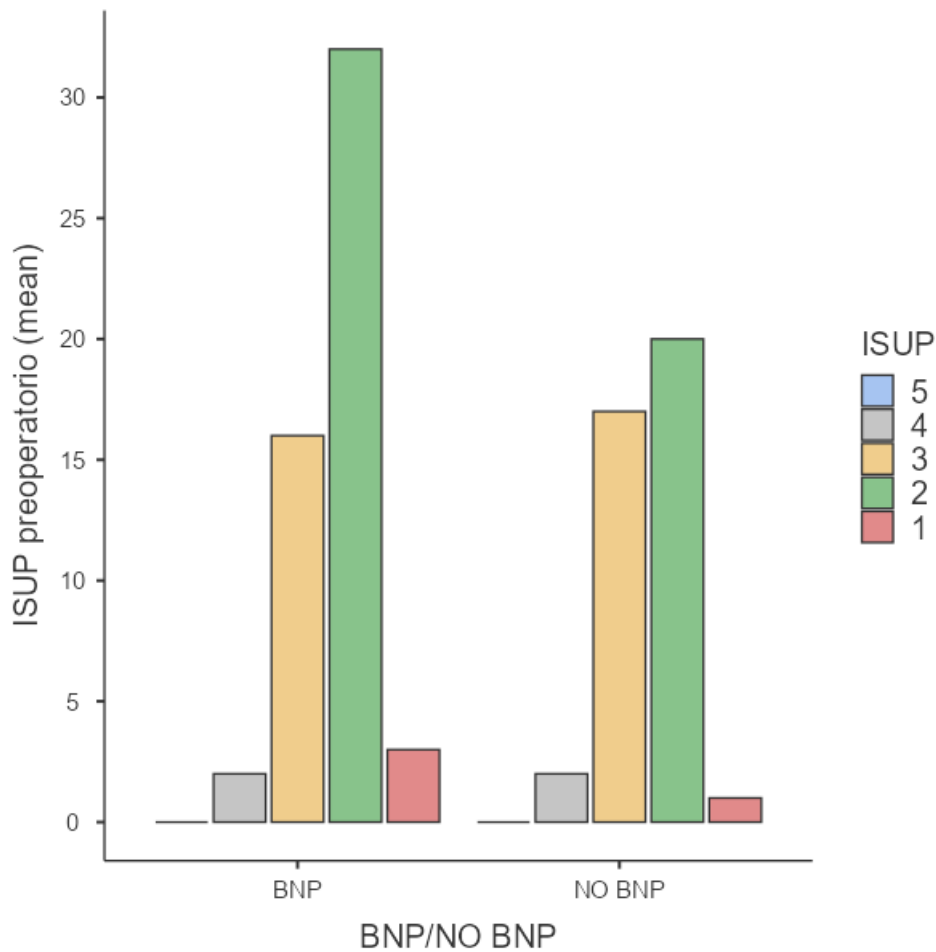


Figura 8: distribuzione dell'ISUP Grade Group preoperatoria

I dati intraoperatori e postoperatori sono riportati nelle seguenti tabelle:

	<i>BNP 1 MESE</i> (n=53)	<i>NON BNP 1</i> <i>MESE (n=40)</i>	<i>p-value</i>
<i>Tempo chirurgico</i>	190 (170-221,25)	195 (170-225)	0,723
<i>mediano (min)</i>			
<i>Perdite ematiche mediane</i>	100 (100-150)	100 (100-200)	0,279
<i>(ml)</i>			
<i>Degenza mediana (gg)</i>	4 (4-4)	4 (4-4,25)	0,641
<i>Mantenimento catetere</i>	7 (7-7)	7 (7-7)	0,575
<i>vescicale</i>			
<i>Nerve Sparing</i>			0,364
NON ESEGUITO	20 (37,7%)	21 (52,5%)	
MONOLATERALE	16 (30,2%)	9 (22,5%)	
BILATERALE	17 (32,1%)	10 (25%)	
<i>Punto di Rocco</i>			0,634
SI	36 (68%)	29 (72,5%)	
NO	17 (32%)	11(27,5%)	
<i>Complicanze</i>			0,075
NO	42 (79%)	25 (62,5%)	
SI	11 (21%)	15 (37,5%)	

Tabella 2.1: dati intraoperatori e postoperatori del campione valutato a 1 mese

		<i>BNP 6 MESI</i> (n=41)	<i>NON BNP 6</i> <i>MESI (n=35)</i>	<i>p-value</i>
Tempo	chirurgico	195 (175-240)	180 (158-225)	0,166
mediano (min)				
Perdite ematiche mediane (ml)		100 (100-200)	100 (100-200)	0,328
Degenza mediana (gg)		4 (4-4)	4 (4-4,5)	0,869
Mantenimento vescicale	catetere	7 (7-7)	7 (7-7)	0,850
Nerve Sparing				0,272
	NON ESEGUITO	14 (34,15%)	18 (51,43%)	
	MONOLATERALE	12 (29,27%)	9 (25,71%)	
	BILATERALE	15 (36,59%)	8 (22,86%)	
Punto di Rocco				0,925
	SI	32 (78,05%)	27 (77,14%)	
	NO	9 (21,95%)	8 (22,86%)	
Complicanze				0,146
	NO	32 (78%)	22 (63%)	
	SI	9 (22%)	13 (37%)	

Tabella 2.2: dati intraoperatori e postoperatori del campione valutato a 6 mesi

L'analisi delle variabili perioperatorie precedentemente riportate non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due bracci di trattamento, sia nella coorte valutata a 1 mese che in quella valutata a 6 mesi.

Relativamente al tempo chirurgico, le mediane sono risultate sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi in entrambe le analisi temporali e non è stato riscontrato un aumento significativo della durata dell'intervento associato alla preservazione del collo vescicale (p=0,723 a 1 mese; p=0,166 a 6 mesi).

Anche le perdite ematiche non hanno mostrato una variazione che possa indicare un maggior sanguinamento adottando una tecnica piuttosto che l'altra.

La degenza postoperatoria ed il tempo di mantenimento del catetere vescicale sono risultati comparabili fra i due gruppi, con mediane pressoché identiche e valori di p ampiamente non significativi.

Per quanto riguarda la distribuzione delle differenti strategie di nerve sparing e la ricostruzione del piano muscolo-fasciale posteriore (punto di Rocco), è presente anche in questo caso una elevata omogeneità fra i due gruppi rendendoli confrontabili in entrambe le coorti. E però doveroso evidenziare il fatto che nel gruppo senza preservazione del collo vi esiste anche una maggior percentuale di eventi senza preservazione neurovascolare (37,7% vs 52,5% a 1 mese; 34,15% vs 51,43% a 6 mesi).

L'analisi delle complicanze postoperatorie ha evidenziato una tendenza verso una maggiore frequenza di eventi complicativi nel gruppo non BNP, soprattutto nell'analisi a 1 mese (37,5% vs 21%; $p=0,075$). Tuttavia, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica, analogamente a quanto osservato nell'analisi a 6 mesi ($p=0,146$).

Nelle seguenti tabelle vengono riportate le caratteristiche patologiche ottenute in seguito all'operazione chirurgica:

		<i>BNP 1 MESE</i> (<i>n=53</i>)	<i>NON BNP 1 MESE (n=40)</i>	<i>p-value</i>
<i>ISUP definitivo</i>				0,519
	ISUP 1	3 (5,7%)	0	
	ISUP 2	29 (54,7%)	19 (47,5%)	
	ISUP 3	15 (28,3%)	16 (40%)	
	ISUP 4	5 (9,4%)	4 (10%)	
	ISUP 5	1 (1,9%)	1 (2,5%)	
<i>Stadio patologico pT</i>				0,956
	2A	5 (9,4%)	4 (10%)	
	2B	2 (3,8%)	1 (2,5%)	
	2C	26 (49,1%)	22 (55%)	
	3A	13 (24,5%)	7 (17,5%)	
	3B	7 (13,2%)	6 (15%)	
<i>Stadio patologico pN</i>				0,326
	NX	28 (53%)	15 (37,5%)	
	N0	23 (43,3%)	22 (55%)	
	N1	2 (3,7%)	3 (7,5%)	

Tabella 3.1: dati anatomopatologici del campione valutato a 1 mese

		<i>BNP 6 MESE</i> (<i>n=41</i>)	<i>NON BNP 6 MESE (n=35)</i>	<i>p-value</i>
<i>ISUP definitivo</i>				0,201
	ISUP 1	2 (4,88%)	0	
	ISUP 2	25 (60,98%)	17 (48,57%)	
	ISUP 3	9 (21,95%)	15 (42,86%)	
	ISUP 4	4 (9,76%)	3 (8,57%)	
	ISUP 5	1 (2,44%)	0	
<i>Stadio patologico pT</i>				1
	2A	5 (12,20%)	4 (11,43%)	
	2B	1 (2,44%)	1 (2,86%)	
	2C	21 (51,22%)	19 (54,29%)	
	3A	9 (21,95%)	7 (20%)	
	3B	5 (12,20%)	4 (11,43%)	
<i>Stadio patologico pN</i>				0,069
	NX	24 (58,54%)	13 (37,14%)	
	N0	17 (41,46%)	20 (57,14%)	
	N1	0	2 (5,72%)	

Tabella 3.2: dati anatomopatologici del campione valutato a 6 mesi

L'analisi delle caratteristiche anatomopatologiche non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra i due gruppi, sia nell'analisi a 1 mese sia in quella a 6 mesi.

Per quanto riguarda l'ISUP Grade Group postoperatorio, la distribuzione dei differenti gradi istologici è risultata sostanzialmente sovrapponibile tra i due gruppi. In entrambe le analisi, la maggior parte dei pazienti apparteneva agli ISUP 2 e 3, mentre gli ISUP 4 e 5 rappresentavano una quota minoritaria della popolazione. Non sono emerse differenze statisticamente significative né a 1 mese ($p=0,519$) né a 6 mesi ($p=0,201$), suggerendo una comparabilità oncologica dei due gruppi dal punto di vista dell'aggressività tumorale.

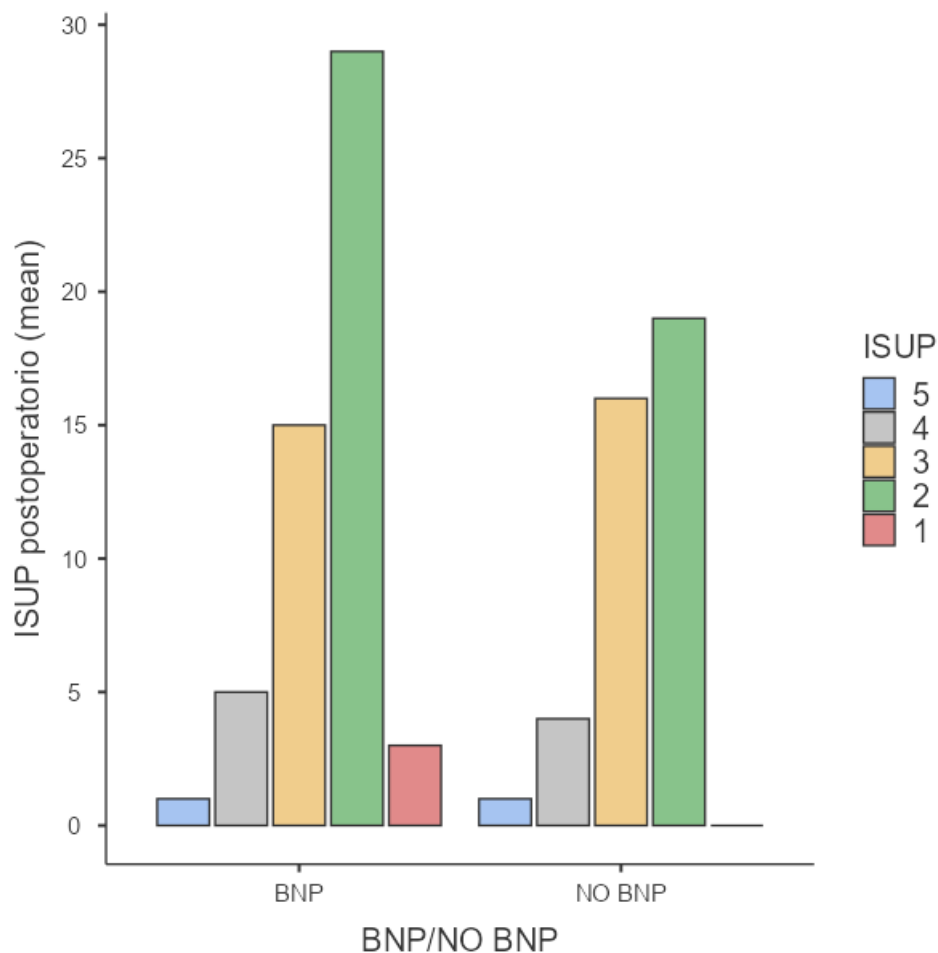


Figura 9: distribuzione dell'ISUP Grade Group postoperatorio

Anche lo stadio patologico pT ha mostrato una distribuzione simile tra i due bracci di studio. In entrambi i gruppi predominavano i carcinomi prostatici localizzati, in particolare lo stadio pT2c, mentre gli stadi localmente avanzati erano rappresentati in percentuali comparabili. L'assenza di differenze significative sia nell'analisi a 1 mese ($p=0,956$) sia in quella a 6 mesi ($p=1,000$) conferma l'omogeneità dei gruppi relativamente all'estensione patologica della malattia.

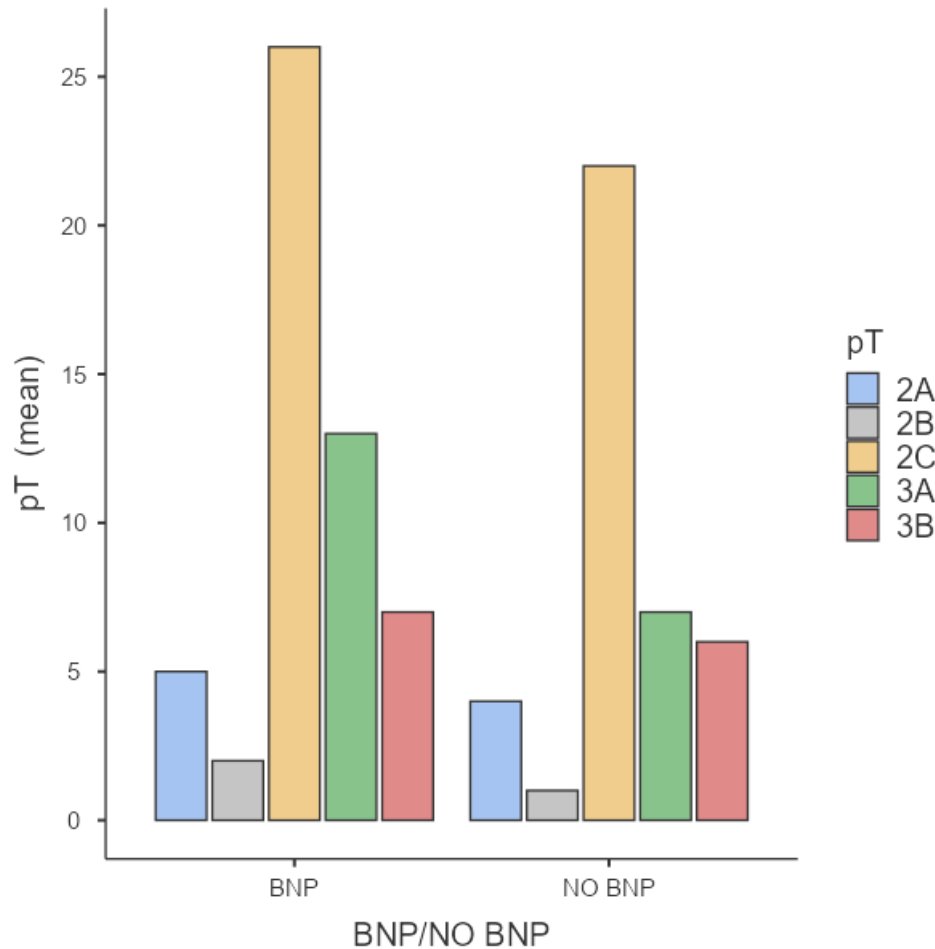


Figura 10: distribuzione stadio pT

Per quanto concerne lo stadio linfonodale patologico pN, non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi nell'analisi a 1 mese ($p=0,326$). Nell'analisi a 6 mesi è emersa una tendenza verso una maggiore presenza di pazienti pN0 e pN1 nel gruppo non BNP, nel gruppo BNP, invece, non si registrano casi N1. Tuttavia, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p=0,069$)

Nel complesso, l'assenza di differenze statisticamente significative nelle principali variabili esaminate suggerisce che i gruppi BNP e non BNP possano essere considerati sostanzialmente omogenei e confrontabili. Questo dato rafforza l'interpretabilità delle successive analisi sugli outcome funzionali, riducendo la probabilità che eventuali differenze osservate nel recupero della continenza urinaria siano attribuibili a importanti differenze fra i due gruppi.

Dopo aver verificato l'effettiva comparabilità fra le due coorti è stato condotto uno studio funzionale riguardante la ripresa della continenza urinaria a 1 mese e a 6 mesi e la ripresa della potenza sessuale nei medesimi tempi.

L'analisi della continenza urinaria è stata condotta sia relativamente alla definizione che vede la continenza come l'assenza assoluta di perdite urinarie sia relativamente all'altra definizione diffusa in letteratura, ovvero l'utilizzo fino a 1 pad di sicurezza giornaliero.

	CONTINENZA (fino a 1 pad/die)	1 MESE	%	6 MESI	%
PRESEVAZIONE BNP	SI	48	90,57%	41	100%
	NO	5	9,43%	0	0%
NO PRESERVAZIONE GENERALE	SI	27	67,5%	28	80%
	NO	13	32,5%	7	20%
	SI	75	80,65%	69	90,8%
	NO	18	19,35%	7	9,2%
TOTALE BNP		53		41	
TOTALE NO BNP		40		35	
TOTALE PAZIENTI		93		76	

	1 MESE	6 MESI
P-VALUE	0,005	0,003
ODDS RATIO	4,62	21,80
95% CI	1,49-14,40	1,20-398

Tabella 4.1

	CONTINENZA (0 pad/die)	1 MESE	%	6 MESI	%
PRESEVAZIONE (BNP)	SI	32	60%	36	88%
	NO	21	40%	5	12%
NO PRESERVAZIONE	SI	9	22,5%	16	45,7%
	NO	31	77,5%	19	54,3%
GENERALE	SI	41	44%	52	68,4%
	NO	52	56%	24	31,6%
TOTALE BNP		53		41	
TOTALE NO BNP		40		35	
TOTALE PAZIENTI		93		76	

	1 MESE	6 MESI
P-VALUE	0,001	0.001
ODDS RATIO	5,25	8,55
95% CI	2,08-13,20	2,71-26,90

Tabella 4.2

Per valutare se la preservazione del collo vescicale rappresentasse un predittore indipendente di recupero della continenza urinaria, è stata eseguita un'analisi di regressione logistica multivariata. Nel modello sono state incluse, oltre alla preservazione del collo vescicale (BNP), anche altre variabili potenzialmente associate al recupero funzionale postoperatorio, quali il nerve sparing e la ricostruzione posteriore secondo Rocco. L'analisi è stata condotta con l'obiettivo di determinare l'effetto indipendente del BNP sul recupero della continenza urinaria a 1 mese e a 6 mesi dall'intervento.

1 mese:	p	Odds-Ratio	Inferiore	Superiore
BNP:				
NO – SI	.015	4.172	1.3138	13.249
NS:				
No – Monolaterale	.175	2.722	0.6399	11.585
Bilaterale – Monolaterale	.929	0.922	0.1590	5.357
Punto di Rocco:				
NO – SI	.769	0.830	0.2417	2.856

6 mesi:	p	Odds-Ratio	Inferiore	Superiore
BNP/NO BNP:				
BNP – NO BNP	<.001	10.586	3.0151	37.17
Nerve sparing:				
Bilateral – None	.358	0.518	0.1278	2.10
Monolateral – None	.823	1.172	0.2927	4.69
Rocco Stitch:				
sì – no	.111	2.997	0.7758	11.57

Dopo aver recuperato e analizzato i dati relativi al recupero a 1 e 6 mesi della funzione erettiva, non è emersa una differenza statisticamente significativa fra i due gruppi esaminati (p=0,266 a 1 mese; p=0,068 a 6 mesi).

Nonostante ciò, emerge un lieve aumento della ripresa della funzione erettiva nel gruppo che ha preservato il collo vescicale rispetto a quello che non l'ha preservato.

	RIPRESA FUNZIONE ERETTIVA	1 MESE	%	6 MESI	%
PRESERVAZIONE (BNP)	SI	16	30%	25	61%
	NO	37	70%	16	39%
NO PRESERVAZIONE	SI	8	20%	14	40%
	NO	32	80%	21	60%
GENERALE	SI	24	26%	39	51,3%
	NO	69	74%	37	48,7%
TOTALE BNP		53		41	
TOTALE NO BNP		40		35	
TOTALE		93		76	

	1 MESE	6 MESI
P-VALUE	0,266	0.068
ODDS RATIO	0,578	2,34
95% CI	0,219-1,53	0,932-5,90

Tabella 5

Nella seguente tabella viene infine riportata una comparazione fra i pazienti che hanno presentato margini microscopici positivi in seguito all'analisi anatomopatologica del pezzo operatorio. Il gruppo che è stato operato preservando il collo vescicale ha riscontrato margini positivi (R1) nell'11,3% dei casi contro un 7,5% del gruppo operato senza la preservazione del collo vescicale.

Nonostante una maggioranza in termini percentuali di pazienti con margini positivi nel gruppo BNP, questa differenza non è risultata significativa dal punto di vista statistico ($p=0,537$).

Infine, è doveroso riportare che solo un paziente con riscontro di margini microscopici positivi è incorso in una recidiva locale nei mesi successivi.

	MARGINI POSITIVI (R1)	MARGINI NEGATIVI (R0)	P value
BNP	6 (11,3%)	47 (88,7%)	0,727
NO BNP	3 (7,5%)	37 (92,5%)	
TOTALE	9 (9,7%)	84 (90,3%)	

Tabella 6

DISCUSSIONE

Mettendo a confronto il recupero della continenza urinaria a 1 mese e a 6 mesi dei due gruppi è emerso una differenza significativa a favore della coorte operata con preservazione del collo vescicale. È stato evidenziato un recupero maggiore della continenza urinaria del gruppo BNP rispetto al gruppo trattato senza il risparmio della struttura funzionante da sfintere urinario interno; questa conclusione è valida per entrambe le definizioni di continenza urinaria.

Analizzando la tabella 4.1, che considera nei limiti della continenza urinaria l'utilizzo di 1 pad di sicurezza giornaliero, si può osservare come il recupero della continenza a 1 mese avvenga nel 90,57% dei casi nel gruppo BNP contro un 67,50% nel gruppo che non ha preservato il collo vescicale ($p=0,005$; $OR=5,25$; $95\% CI=1,49-14,4$).

A 6 mesi, invece, la ripresa della continenza urinaria è stata massima per il gruppo BNP e pari all' 80% nel gruppo senza BNP ($p=0,003$; $OR=21,8$; $95\% CI=2,71-26,9$).

Proprio a causa del recupero della continenza nel 100% dei pazienti appartenenti al braccio di trattamento BNP l'intervallo di confidenza appare estremamente ampio.

Questa instabilità statistica può essere attribuita al fatto che il campione esaminato sia ancora troppo poco numeroso e che l'ampliamento di quest'ultimo possa far emergere conclusioni meno sbilanciate a favore della tecnica adottata.

Tuttavia, prendendo in considerazione l'analisi svolta valutando la continenza urinaria come assenza totale di perdite (0 pad/die), questa instabilità va a perdersi. (Tabella 4.2).

Troviamo, infatti, quasi le medesime conclusioni per quanto riguarda la continenza urinaria a 1 mese; ovvero viene evidenziato un maggior recupero funzionale nel gruppo BNP (60%) rispetto al secondo gruppo senza BNP (22,5%) ($p=0,001$; $OR=5,25$; $95\% CI= 2,08-13,20$).

A 6 mesi, invece, il recupero della continenza nel gruppo in cui è stato salvaguardato il collo vescicale risulta essere dell'88% (con 5 pazienti su 41 che non sono riusciti ad ottenere un completo recupero funzionale) a discapito del secondo gruppo che presenta un completo recupero della continenza urinaria solo nel 45,7% dei casi ($p=0,001$; $OR=8,55$; $95\% CI=2,71-26,90$).

In questo caso i dati riportati presentano un evidente miglioramento dell' outcome funzionale in seguito a preservazione del collo vescicale, correlato inoltre ad un intervallo di confidenza più ristretto.

I dati concordano con quelli della letteratura, in una metanalisi condotta da Kim et al è stata evidenziata una differenza statisticamente significativa fra le due coorti, con un recupero del 57,9% nel gruppo BNP rispetto al 31,8 % del gruppo di controllo al terzo mese ($OR, 3.23$; $95\% CI, 1.13-9.20$; $p = 0.03$) e dell' 83.5% vs 71.2%, rispettivamente a 12 mesi ($OR, 2.03$; $95\% CI, 1.10-3.74$; $p = 0.02$). (57)

L'analisi di regressione logistica ha evidenziato come la preservazione del collo vescicale rappresenti un predittore indipendente di recupero della continenza

urinaria. In particolare, i pazienti sottoposti a BNP mostravano una probabilità significativamente maggiore di recuperare la continenza rispetto ai pazienti non sottoposti a preservazione del collo vescicale (OR 4,17; IC95% 1,31–13,25; $p=0,015$).

Per quanto riguarda il nerve sparing, sia la preservazione monolaterale sia quella bilaterale risultavano associate a un trend favorevole verso un migliore recupero della continenza urinaria rispetto ai pazienti senza preservazione neurovascolare. Tuttavia, tali associazioni non raggiungevano la significatività statistica (monolaterale: OR 2,72; IC95% 0,64–11,58; $p=0,175$; bilaterale: OR 2,95; IC95% 0,71–12,20; $p=0,135$).

La ricostruzione posteriore secondo Rocco non mostrava invece un impatto statisticamente significativo sul recupero della continenza urinaria a 1 mese (OR 0,83; IC95% 0,24–2,86; $p=0,769$).

Risultati analoghi sono stati riscontrati a 6 mesi.

Per quanto riguarda l'altra funzione spesso alterata in seguito a prostatectomia radicale robot assistita, cioè la funzione erettiva (Tabella 5), non sono emersi dati significativi dal punto di vista statistico ($p=0,266$ a 1 mese; $p=0,068$ a 6 mesi).

Nonostante ciò, emerge un lieve aumento della ripresa della funzione erettiva nel gruppo che ha preservato il collo vescicale rispetto a quello che non l'ha preservato.

Questo dato può essere spiegato dal fatto che il gruppo che ha preservato il collo ha anche preservato maggiormente il peduncolo neurovascolare tramite tecnica nerve-sparing.

Il gruppo che è stato operato con RARP tradizionale non ha preservato i bundle neurovascolari nel 52,5% dei casi a 1 mese e nel 51,43% dei casi a 6 mesi, contro rispettivamente a un 37,70% e 34,15% nel gruppo con collo vescicale risparmiato.

Questa differenza, nonostante anch'essa non fosse statisticamente significativa ed i gruppi fossero confrontabili rispetto a questa variabile ($p=0,364$ a 1 mese; $p=0,272$ a 6 mesi), potrebbe spiegare il maggior recupero in valori percentuali della funzione erettiva nel gruppo BNP rispetto a quello NON BNP.

Per quanto riguarda l'impatto clinico della preservazione del collo vescicale non emergono sostanziali differenze con il gruppo che non ha risparmiato questa struttura.

I tempi chirurgici presentano mediane pressoché sovrapponibili, sia nel gruppo valutato a 1 mese (190 vs 195) che nel gruppo valutato a 6 mesi (195 vs 180). I due bracci erano statisticamente comparabili ($p=0,723$ a 1 mese; $p=0,166$ a 6 mesi) e la piccola differenza (20 minuti) fra le mediane a 6 mesi può essere giustificata dalla differente distribuzione dei pazienti che hanno eseguito anche linfadenectomia pelvica, passaggio che va ad allungare il tempo chirurgico.

Anche le perdite ematiche non hanno mostrato una variazione che possa indicare un maggior sanguinamento adottando una tecnica piuttosto che l'altra.

La degenza postoperatoria ed il tempo di mantenimento del catetere vescicale sono risultati comparabili fra i due gruppi, con mediane pressoché identiche e valori di p ampiamente non significativi.

Relativamente alle complicanze, anche qui non è stata evidenziata alcuna sostanziale differenza fra le due coorti ($p=0,075$ a 1 mese; $p=0,146$ a 6 mesi).

Al contrario è stata evidenziata una lieve tendenza verso una maggiore frequenza di complicanze nel gruppo senza preservazione del collo vescicale (21% vs 37,5% a 1 mese; 22% vs 37% a 6 mesi).

Questa differenza, che comunque non risulta statisticamente significativa, può essere spiegata dal fatto che tendenzialmente la tecnica con preservazione del collo vescicale è riservata a pazienti con malattia meno estesa.

Infine, osservando i risultati relativi ai margini microscopici, si può affermare che non esiste una differenza rilevante fra le due coorti esaminate e che quindi la massima preservazione anatomica offerta dalla preservazione del collo vescicale non inficia la radicalità oncologica dell'intervento.

Il risparmio di tali tessuti ha presentato, su un totale di 53 pazienti, solo 6 referti (11,3% del totale) anatomopatologici descrittivi un coinvolgimento microscopico dei margini da parte della malattia. Nel gruppo in cui non è stato salvaguardato il collo vescicale, 3 pazienti (7,5%) su un totale di 40 ha mostrato un margine positivo

R1. Questa differenza, con un p di 0,727, non è riuscita a verificare un rischio di persistenza locale di malattia a fronte del beneficio ricostruttivo.

Questo studio presenta alcune limitazioni che devono essere considerate nell'interpretazione dei risultati.

Il disegno retrospettivo espone a possibili bias di selezione e di informazione, legati alla raccolta dei dati da cartelle cliniche e database preesistenti. Inoltre, non essendo prevista una randomizzazione, non è possibile escludere completamente la presenza di fattori confondenti non misurati che possano aver influenzato gli outcome osservati.

Un altro limite è rappresentato dalla dimensione relativamente contenuta del campione studiato per quanto riguarda la ripresa della continenza urinaria a 6 mesi che, sebbene abbia permesso di evidenziare risultati statisticamente rilevanti, risulta inferiore rispetto a quella di studi multicentrici, limitando così la generalizzabilità dei risultati.

Infine, trattandosi di uno studio monocentrico, i risultati potrebbero essere influenzati dall'esperienza chirurgica locale, rendendo necessaria una maggiore cautela nell'estensione delle conclusioni ad altre realtà ospedaliere.

CONCLUSIONE

La tecnica di preservazione del collo vescicale durante prostatectomia radicale robot-assistita, svolta con intento di radicalità nel contesto del carcinoma prostatico, ha dimostrato di ottenere ottimi risultati funzionali in termini di recupero della continenza urinaria sia a 1 mese che a 6 mesi dall'intervento.

Al contrario, non è stata dimostrata una sostanziale differenza per quanto riguarda il recupero della funzione erettiva nei medesimi tempi.

Eseguire la preservazione del collo vescicale non ha determinato un aumento del tempo chirurgico rispetto al braccio di controllo, tantomeno ha determinato un aumento del sanguinamento intraoperatorio.

La preservazione del collo vescicale non causa un aumento rilevante della degenza ospedaliera, dei tempi di mantenimento del catetere vescicale o delle complicanze intra e postoperatorie.

Infine, non è stato dimostrato un rilevante aumento dei margini chirurgici positivi, concludendo che il beneficio ricostruttivo offerto dalla preservazione del collo vescicale non inficia la radicalità oncologica dell'intervento.

Un sentito ringraziamento al mio Relatore, ai miei amici e alla mia famiglia per il costante supporto durante questo percorso.

BIBLIOGRAFIA

1. Culp MB, Soerjomataram I, Efstathiou JA, Bray F, Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol*. 2020;77(1):38-52. doi:10.1016/j.eururo.2019.08.005
2. IARC. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>
3. AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia. Brescia: Edizioni Intermedia, 2022.
4. Auvinen A, Moss SM, Tammela TLJ, et al. Absolute effect of prostate cancer screening: balance of benefits and harms by center within the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(1):243-9.
5. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: a systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015; 137(7):1749-57.
6. Dess RT, Hartman HE, Mahal BA, et al. Association of black race with prostate cancer-specific and other-cause mortality. *JAMA Oncol*. 2019; 5(7):975-83.
7. Raychaudhuri R et al. "Prostate Cancer: A Review." *JAMA* 2025;333(16):1433-1446 (PMID disponibile su PubMed)
8. Bergengren O et al. "2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors — A Systematic Review." *Eur Urol* 2023;84(2):191-206 (PMID: 37202314)
9. Cheng HH et al. "BRCA1, BRCA2, and Associated Cancer Risks and Management for Male Patients: A Review." *JAMA Oncol* 2024;10(9):1272-1281

10. Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20(2):146-55.
11. Zhang X, Zhou G, Sun B, et al. Impact of obesity upon prostate cancer-associated mortality: a meta-analysis of 17 cohort studies. *Oncol Lett.* 2015; 9(3):1307-12.
12. Brookman-May SD, Campi R, Henríquez JDS, et al. Latest evidence on the impact of smoking, sports, and sexual activity as modifiable lifestyle risk factors for prostate cancer incidence, recurrence, and progression: a systematic review of the literature by the European Association of Urology Section of Oncological Urology (ESOU). *Eur Urol Focus.* 2019; 5(5):756-87.
13. Kavoussi LR, Roger R, Dmochowski, MD, MMHC, FACS.
14. Sekhoacha M, Riet K, Motlounng P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules.* 5 settembre 2022;27(17):5730.
15. Ling S, Brown K, Miksza JK, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes Care.* 2020; 43(9):2313-22.
16. Wang Y, Liu X, Yan P, et al. Effect of metformin on the risk of prostate cancer in patients with type 2 diabetes by considering different confounding factors: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev.* 2020; 29(1):42-52.
17. Deutsch E, Maggiorella L, Eschwege P, Bourhis J, Soria JC, Abdulkarim B. Environmental, genetic, and molecular features of prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(5):303-13
18. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(4):366-81.
19. Jung SH, Shin S, Kim MS, Baek IP, Lee JY, Lee SH, et al. Genetic progression of high grade prostatic intraepithelial neoplasia to prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;69(5):823-30.
20. Anastasi G. *Trattato di anatomia umana.* 2. 4. ed. Milano: Edi- Ermes; 2021.

21. Hinman's Atlas of Urologic Surgery, Third Editions
22. LG450 AIOM_Ca_prostata_agg2024.
23. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol.* 1999; 161(3):835-9.
24. Mettlin C, Lee F, Drago J, et al. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer.* 1991; 67(12):2949-58.
25. Stephan C, Bangma C, Vignati G, et al. 20-25% lower concentrations of total and free prostate-specific antigen (PSA) after calibration of PSA assays to the WHO reference materials. Analysis of 1098 patients in four centers. *Int J Biol Markers.* 2009; 24(2):65-9.
26. Cornford P, Tilki D, van den Bergh RCN, Briers E, De Santis M, Eberli D, et al. EAU - EANM - ESTRO - ESUR - ISUP - SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2026 [citato il 26 maggio 2026]. Disponibile all'indirizzo: uroweb.org
27. Wei JT, Barocas D, Carlsson S, et al. Early Detection of Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline Part I: Prostate Cancer Screening. *J Urol.* 2023;210(1):46-53.
28. Young SM, Bansal P, Vella ET, et al. and Prostate Cancer Referral Working Group. Guideline for referral of patients with suspected prostate cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician.* 2015; 61(1):33-9.
29. Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016; 122(6):884-92.
30. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et al. PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* gennaio 2016;69(1):16–40.
31. Drost FJH, Osses DF, Nieboer D, et al. Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 4:CD012663.

32. Freifeld Y, Xi Y, Passoni N, Woldu S, Hornberger B, Goldberg K, et al. Optimal sampling scheme in men with abnormal multiparametric MRI undergoing MRI-TRUS fusion prostate biopsy. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 1 gennaio 2019;37(1):57–62.
33. Bryk DJ, Llukani E, Taneja SS, Rosenkrantz AB, Huang WC, Lepor H. The Role of Ipsilateral and Contralateral Transrectal Ultrasound-guided Systematic Prostate Biopsy in Men With Unilateral Magnetic Resonance Imaging Lesion Undergoing Magnetic Resonance Imaging-ultrasound Fusion-targeted Prostate Biopsy. *Urology.* 1 aprile 2017;102:178–82.
34. Amin MB, Berney DM, Comp rat EV, et al. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. Urinary and male genital tumours. Lyon: IARC, 2021.
35. DeMarzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet.* 2003 Mar 15;361(9361):955-64. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12779-1. PMID: 12648986.
36. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530. PMID: 26492179.
37. Brierley JD, Gospodariwicz M, Wittekind C, eds. TNM classification of malignant tumors, 8th Edition. UICC International Union Against Cancer. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2017.
38. Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, et al. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003; 30(2):279-93.
39. Trabulsi EJ, Rumble RB, Jadvar H, et al. Optimum imaging strategies for advanced prostate cancer: ASCO Guidelines. *J Clin Oncol.* 2020; 38(17):1963-96.
40. Obek C, Louis P, Civantos F, et al. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol.* 1999; 161(2):494-8; discussion 498-9.

41. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, et al. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol*. 1986; 136(6):1228-30.
42. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010; 8:162-200.
43. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al.; proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020; 395:1208-16.
44. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging targeted and systematic biopsies. *Eur Urol*. 2019; 75(3):506-14.
45. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol*. 2012; 61:480.
46. Schulz RJ, Kagan AR. Dose escalation in the radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 80(5):1289-91.
47. Joniau, S., et al. Stratification of high-risk prostate cancer into prognostic categories: a European multi-institutional study. *Eur Urol*, 2015. 67: 157.
48. Walz, J., et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy. *BJU Int*, 2011. 107: 765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20875089> 901.
49. Briganti, A., et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol*, 2015. 33: 163 e7.
50. Roach, M., 3rd, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008. 26: 585. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172188> 795.

51. D'Amico, A.V., et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA*, 2008. 299: 289.
52. Ciccarese C, Iacovelli R, Sternberg CN, Gillessen S, Tortora G, Fizazi K. Triplet therapy with androgen deprivation, docetaxel, and androgen receptor signalling inhibitors in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. settembre 2022;173:276–84.
53. Teo MY, Rathkopf DE, Kantoff P. Treatment of Advanced Prostate Cancer. *Annu Rev Med*. 27 gennaio 2019;70(1):479–99.
54. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds. *Campbell-Walsh-Wein Urology*. 12th ed. Elsevier; 2020.
55. Smith JA Jr. Robot-assisted radical prostatectomy. In: Smith JA, Howards SS, McGuire EJ, Preminger GM, editors. *Hinman's Atlas of Urologic Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 435–445.
56. Yu Y, Reiter RE, Zhang M. Surgical techniques for enhancing postoperative urinary continence in robot-assisted radical prostatectomy: a comprehensive review. *Int J Surg*. 2025 Jun 1;111(6):3931-3941. doi: 10.1097/JS9.0000000000002414. Epub 2025 May 12. PMID: 40358638; PMCID: PMC12165507.
57. Kim JW, Kim DK, Ahn HK, et al. Effect of bladder neck preservation on long-term urinary continence after robot-assisted laparoscopic prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8:2068.
58. Bellangino M, Verrill C, Leslie T, et al. Systematic review of studies reporting positive surgical margins after bladder neck sparing radical prostatectomy. *Curr Urol Rep* 2017;18:99.
59. Schlomm T, Heinzer H, Steuber T, et al. Full functional-length urethral sphincter preservation during radical prostatectomy. *Eur Urol* 2011;60:320–29.
60. Lei Y, Alemozaffar M, Williams SB, et al. Athermal division and selective suture ligation of the dorsal vein complex during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of technique and outcomes. *Eur Urol* 2011;59:235–43.

61. Nyangoh Timoh K, Moszkowicz D, Creze M, et al. The male external urethral sphincter is autonomically innervated. *Clin Anat* 2021;34:263–71
62. Radadia KD, Farber NJ, Shinder B, Polotti CF, Milas LJ, Tunuguntla HSGR. Management of Postradical Prostatectomy Urinary Incontinence: A Review. *Urology*. 2018 Mar;113:13-19. doi: 10.1016/j.urology.2017.09.025. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29031841.
63. Holze S, Kuntze AS, Mende M, Neuhaus P, Truss MC, Do HM, Dietel A, Franz T, Stolzenburg JU. Assessment of different continence definitions in the context of the randomized multicenter prospective LAP-01 trial-Does the best definition change over time? *Eur J Med Res*. 2024 Jan 18;29(1):58. doi: 10.1186/s40001-024-01662-5. PMID: 38238789; PMCID: PMC10795395.
64. Huang H, Cai K. Prognostic factors for urinary incontinence after robot-assisted radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Robot Surg*. 2025 Sep 23;19(1):628. doi: 10.1007/s11701-025-02803-6. PMID: 40987992.
65. Mauroy B, Stefaniak X. Les mécanismes anatomiques de la continence chez l'homme [Anatomical mechanisms of continence in man]. *Prog Urol*. 1997 Dec;7(6):1028-36. French. PMID: 9490135.