

Download dal sito del Prof. Alessandro Natali - www.profnatali.it

IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA (IPB)

INTRODUZIONE

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una malattia caratterizzata da un ingrossamento della prostata che comporta sintomi delle basse vie urinarie (LUTS = Lower Urinary Tract Symptoms) che interferiscono sulla qualità di vita dei soggetti di sesso maschile.



Il numero di prestazioni sanitarie legate alle affezioni prostatiche è molto alto, infatti l'IPB è la seconda patologia per diagnosi effettuate negli uomini ogni anno in Italia (con 8.173.432 visite), dietro solo all'ipertensione arteriosa e davanti ad altre malattie molto frequenti come la cardiopatia ischemica, le dislipidemie e il diabete mellito. Il numero di visite è più che raddoppiato dal 1990 (3.550.000) al 2003 (8.000.000). Altri indici del forte impatto economico dell'IPB in Italia si rilevano dai dati del Ministero della salute sulla spesa per i farmaci rimborsati dal SSN (327,8 milioni di euro spesi in farmaci per l'IPB) e sul numero di ricoveri per questa patologia (14.854 ricoveri per IPB, per un totale di 74.834 giornate di ricovero). Considerando che la prevalenza dell'IPB aumenta all'aumentare dell'età, con l'invecchiamento progressivo della popolazione, fenomeno particolarmente rilevante in Italia, l'impatto economico della patologia sarà sempre più importante.

CLINICA

I sintomi del tratto urinario inferiore sono divisi in tre gruppi: sintomi della fase di riempimento, della fase di svuotamento e sintomi post minzione.

- *Sintomi relativi alla fase di riempimento*

- **Aumentata frequenza durante il giorno (increased daytime frequency):** è il disturbo lamentato dal paziente che rileva di dover urinare troppo spesso nel corso della giornata

- **Nicturia** è il disturbo in seguito al quale il paziente deve svegliarsi una o più volte per notte per urinare
- **Urgenza Minzionale (urgency)** indica quel bisogno impellente e improvviso di urinare, che è difficile da trattenere.
- **Incontinenza urinaria (urinary incontinence)** indica qualunque perdita involontaria di urina.
- *Sintomi relativi alla fase di svuotamento*
- **Flusso lento (slow stream)** : il soggetto riferisce la sensazione di un flusso di urina ridotto, confrontato di solito con quello precedente o paragonato ad altri.
- **Getto biforcuto o a spruzzo (splitting or spraying)** dell'urina
- **Flusso intermittente (intermittency)** è il termine usato quando il soggetto descrive il flusso dell'urina, che si ferma e riprende, in una o più occasioni, durante la minzione.
- **Esitazione (hesitancy)** : utilizzato quando un soggetto descrive la difficoltà ad iniziare la minzione provocando così un ritardo nell'avvio dello svuotamento dopo che il soggetto è pronto ad urinare.
- **Minzione con sforzo (straining)** a vuotare descrive lo sforzo muscolare necessario sia per iniziare che per mantenere o aumentare il flusso urinario.
- **Gocciolamento finale (terminal dribble/trickle)** è il termine utilizzato quando un soggetto descrive una prolungata fase finale di minzione, quando il flusso si è ridotto ad un gocciolamento.
- *Sintomi post-minzione*

Vengono avvertiti subito dopo la minzione

- **Sensazione di svuotamento incompleto (filling of incomplete emptying)** è un termine che si spiega da sé per indicare la sensazione avvertita dal soggetto dopo che l'urina è uscita.
- **Gocciolamento post minzione (post micturition dribble)** : un soggetto descrive la perdita involontaria di urina immediatamente dopo che ha finito di urinare, di solito dopo essere usciti dal bagno. I pazienti con sintomi decidono di consultare il medico con percentuali medie di accesso variabili dal 18% al 45% nei vari studi. La mancata consultazione del medico pur in presenza di sintomi viene ascritta nel 70% dei casi al considerare tali sintomi come un'evenienza "normale" per l'età avanzata, allo scetticismo sull'efficacia dei trattamenti medici disponibili (50%) e al timore per un'eventuale chirurgia (25%).

EVOLUZIONE DELLA IPB

Attualmente il nuovo concetto di IPB come malattia evolutiva si basa sull'aggravamento di determinati e precisi parametri. E' stato obiettato da alcuni che queste modificazioni rientrano nel normale processo d'invecchiamento, per cui diventa difficile distinguere tra l'invecchiamento stesso e la progressione dell'IPB.

DIAGNOSI

I pazienti che sviluppano LUTS suggestivi di IPB si rivolgono in prima istanza al medico di medicina generale che nel 50% gestisce autonomamente la diagnosi di primo livello, e al quale, pertanto, spetta avviare la valutazione iniziale dei sintomi. La prima fase è la raccolta della storia clinica del paziente (anamnesi) che è molto importante per escludere altre patologie, non solo cause urologiche, che si manifestano clinicamente con identici sintomi. La scala di valutazione sintomatologica dei LUTS/IPB più utilizzata nel mondo è l'IPSS-QoL (International Prostate Symptom Score) (**TAVOLA 1**).

Successivamente, l'esplorazione rettale (ER) è una importante parte dell'esame obiettivo del paziente con LUTS/IPB ed è una procedura fortemente raccomandata che permette di valutare:

1. la situazione neurologica locale (tono sfintere anale)
2. le dimensioni prostatiche
3. le alterazioni di morfologia, consistenza e dolorabilità della prostata.

Un esame ematico importante riguarda la determinazione dell' antigene prostatico specifico (PSA) che è una glicoproteina prodotta dalle cellule epiteliali che tappezzano i dotti e gli acini ghiandolari prostatici con la precipua funzione di contribuire alla liquefazione del liquido seminale durante l'iaculazione. Viene dosato nel sangue come marcatore d'organo. Pur essendo dotato di alta sensibilità, vista la scarsa specificità, non è adeguato per la diagnosi differenziale fra le diverse patologie prostatiche. Per cui un suo innalzamento, rispetto ai valori di normalità rapportati per l'età, non necessariamente indica un cancro alla prostata, ma stà "solo" ad indicare che questo organo può avere qualche problema: infiammatorio, congestizio, di ingrossamento legato all'età etc. Sarà poi lo specialista con un adeguato inquadramento a formulare la diagnosi corretta.

Altro esame da effettuare inoltre è l'ecografia prostatica (sovra pubica e trans rettale), con valutazione del residuo post-minzionale, che rappresenta il metodo più efficace per descrivere la morfologia prostatica.

	Mai	Meno di una volta su cinque (a volte)	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre
1. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha avuto la sensazione di non aver svuotato completamente la vescica dopo aver urinato?	0	1	2	3	4	5
2. Negli ultimi 30 giorni, quante volte ha avuto la necessità di urinare nuovamente a meno di due ore di distanza dalla volta precedente	0	1	2	3	4	5
3. Negli ultimi 30 giorni, quante volte si è accorto di urinare in	0	1	2	3	4	5

Un ultimo esame da effettuare è la misurazione del flusso urinario (Uroflussimetria), che rappresenta un metodo semplice, non invasivo, ripetibile, poco costoso, sensibile seppure poco specifico per valutare disturbi minzionali legati alla IPB.

TERAPIA MEDICA

Più del 90% dei pazienti con LUTS di lieve entità sottoposti a vigile attesa continuano a non richiedere altro tipo di intervento ad un anno dall'osservazione iniziale. Iniziare il trattamento con la vigile attesa non comporta peggiori risultati sui sintomi o maggior incidenza di complicanze gravi anche nei pazienti affetti da sintomi di media entità.

Esistono comunque dei farmaci specifici che rallentano la progressione della IPB e ne diminuiscono i disturbi (LUTS). Tali tipi di farmaci possono essere utilizzati in monoterapia o in associazione.

ALFA-LITICI

A livello del collo vescicale e nella componente fibromuscolare della prostata sono presenti dei recettori alfa che governano il rilassamento e la contrazione di queste strutture (Fig. 1). Bloccando questi recettori, le strutture muscolari in questione si rilassano e migliora la minzione. Negli ultimi anni, la prescrizione di farmaci alfa-litici per il trattamento dei LUTS/IPB è in continuo aumento. Questo incremento è dovuto sia alla ricerca da parte dei pazienti di un rapido sollievo ai sintomi, essendo questa classe di farmaci essenzialmente dei sintomatici, senza dover ricorrere all'intervento che alla disponibilità sul mercato di questi preparati. I farmaci di questa classe più frequentemente usati sono: Alfuzosina, Doxazosina, Tamsulosina, Terazosina. Il loro utilizzo migliora la Qualità di Vita (QdV) dei pazienti in maniera significativa, migliorando il flusso urinario riducendo le resistenze allo svuotamento. Potendo avere un lieve effetto di abbassamento sulla Pressione Arteriosa, i pazienti che ne fanno uso devono periodicamente controllare i propri livelli pressori.

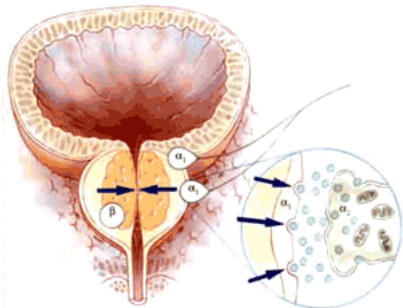


Fig.1)
Disposizione dei recettori alfa a livello del collo vescicale ed intra-prostatico

INIBITORI 5 ALFA REDUTTASI

Gli inibitori della 5- alfa reduttasi, abbassando i livelli intraprostatici del diidrotestosterone (DHT) il metabolita 5 alfa ridotto del testosterone, responsabile dell'ingrossamento della ghiandola prostatica. Questi farmaci riducono del 15-25% il volume prostatico a 12 mesi, soprattutto nelle ghiandole di maggior volume, e comunque prevengono il progressivo aumento delle dimensioni.

Gli inibitori della 5 alfa-reduttasi producono un miglioramento significativo dei sintomi e del flusso massimo urinario, minore rispetto agli alfa-litici. I farmaci di questa classe più frequentemente utilizzati sono: Finasteride e Dutasteride.

ALTRI TRATTAMENTI

- Fitoderivati

I fitoterapici vengono ampiamente utilizzati in Europa per il trattamento dei LUTS/ IPB. La composizione degli estratti vegetali è molto complessa. Contengono una vasta gamma di composti chimici e non è chiaro quale di questi sia il principio attivo.

Il meccanismo d'azione degli agenti fitoterapici è generalmente sconosciuto tra le ipotesi vi è l'effetto anti-infiammatorio, l'inibizione della 5 alfa-reduttasi, l'inibizione dei fattori di crescita prostatici, l'aumento della funzionalità detrusoriale, il blocco dei recettori alfa-adrenergici.

La frequente associazione di più principi attivi in svariati prodotti rende ancor più difficile una valutazione precisa della loro efficacia. Infine esistono rilievi che mostrano come lo stesso preparato o diversi preparati di identica composizione risultino ampiamente variabili nella quantità di principi attivi presenti a dispetto della composizione dichiarata.

Serenoa repens

La maggior parte degli studi sono sottodimensionati e con follow up insufficiente e talora privi di controllo placebo. Da tale analisi emerge una moderata efficacia di serenoa repens nel migliorare il punteggio sintomatologico, il flusso urinario massimo e la nicturia

Pygeum africanum

Sono disponibili studi per valutare l'efficacia del pygeum utilizzato sia da solo sia in associazione con altri fitoterapici. È stato osservato un miglioramento sintomatologico riferito dal 65% dei pazienti in trattamento attivo verso il 30% di quelli in trattamento con placebo. La nicturia è risultata ridotta del 19% ed il residuo postmizionale del 24%. Il flusso urinario massimo è aumentato del 23%.

Esistono numerosi altri fitoderivati come Secale cereale, Urtica dioica, Semi di zucca, Hypoxis Rooperi, ed altri ancora come pinus picea, etc. Tutte queste sostanze, seppure si trovino in

commercio, non hanno un'efficacia provata nel trattamento dei LUTS/IPB

- **Altri preparati**

Mepartricina

Esistono degli studi clinici che sembrano indicare un'efficacia di mepartricina sui sintomi, qualità della vita e sul flusso urinario massimo verso il placebo.

TERAPIA CHIRURGICA

Il trattamento chirurgico è stato per molti decenni l'unico approccio terapeutico efficace nella risoluzione dell'ostruzione cervico-uretrale da IPB.

L'adenomectomia prostatica a cielo aperto (ATV) rimane per prostate di notevoli dimensioni sempre attuale ed utilizzata.

La terapia chirurgica, ed in particolare la resezione transuretrale (TURP), resta però il trattamento di riferimento con il quale si confrontano tutte le altre metodiche terapeutiche soprattutto quelle mini invasive che oggi vengono spesso proposte anche se il numero di TURP per IPB è passato negli Stati Uniti da 253.000 nel 1987 a 145.000 nel 1994, con una riduzione del 43%

La TURP viene realizzata mediante l'utilizzo di un'ansa diatermica monopolare il cui spessore può essere variabile; negli ultimi anni è stato introdotto nella pratica clinica uno strumento che consente l'utilizzo di corrente bipolare.

La incisione trans uretrale della prostata a livello del collo vescicale (TUIP) prevede l'utilizzo di un elettrodo monopolare a punta, che consenta l'incisione del tessuto cervicoprostatico.

Indicazioni

Le indicazioni alla terapia chirurgica sono determinate principalmente dalla presenza delle seguenti condizioni patologiche legate alla ostruzione cervico-uretrale da IPB:

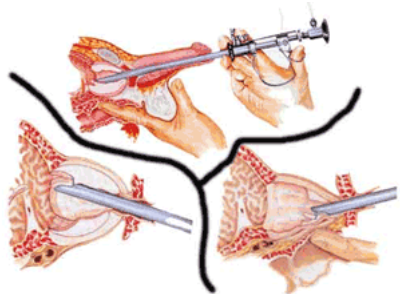
- LUTS di entità media o severa resistenti alla terapia medica che abbiano un impatto sulla qualità di vita del paziente
- Ritenzione urinaria cronica refrattaria alla terapia medica
- Ritenzioni urinarie ricorrenti
- Insufficienza renale cronica

- Calcolosi vescicale
- Ematuria ricorrente refrattaria alla terapia medica
- Diverticolosi vescicale con complicanze di tipo settico
- Infezioni urinarie ricorrenti

Terape chirurgiche tradizionali e consolidate dall'esperienza

La scelta della terapia chirurgica consiste fundamentalmente nel realizzare una terapia endoscopica transuretrale o chirurgica a cielo aperto; gli elementi che possono condizionare questa scelta sono legati essenzialmente alla esperienza dell'operatore, alle dimensioni della ghiandola prostatica ed a situazioni patologiche concomitanti (gravi stenosi uretrali, anchilosi delle anche ecc.).

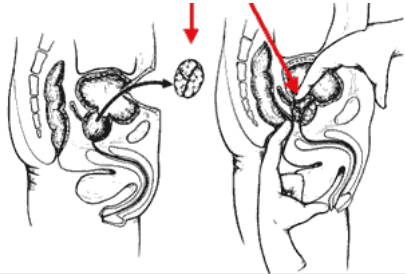
La **Resezione prostatica transuretrale (TURP)** rappresenta la tecnica chirurgica di riferimento, alla quale vengono rapportate tutte le altre metodiche chirurgiche. L'intervento viene abitualmente effettuato mediante l'utilizzo di corrente monopolare, con l'impiego di liquidi di irrigazione a base di soluzioni non elettrolitiche.(Fig.2)



(Fig.2) Resezione prostatica transuretrale (TURP)

L' **Incisione prostatica transuretrale (TUIP)** prevede la realizzazione di una o due incisioni del tessuto cervicoprostatico. Da studi specifici emerge che la TUIP dia risultati sovrapponibili alla TURP, in termini di miglioramento dei LUTS, per prostate di dimensioni comprese fra 20 e 30 ml; la TUIP presenta alcuni vantaggi come una minore incidenza di complicanze, di sanguinamento e di ricorso a trasfusioni, di eiaculazione retrograda, con minori tempi operatori e di ricovero. Gli svantaggi della TUIP sono rappresentati da una maggiore incidenza di reinterventi (9,3% TUIP vs 5,5% TURP) e dalla assenza di tessuto da sottoporre ad esame istologico.

L' **Adenomectomia prostatica a cielo aperto** può essere realizzata sia per via transvescicale che per via retropubica.(Fig.3) La scelta della tecnica a cielo aperto è abitualmente legata alle dimensioni della ghiandola prostatica. Le Linee guida Europee e quelle della AUA concordano nel consigliare questa tecnica per prostate di volume superiore a 80 - 100 ml.



(Fig.3) Adenomectomia prostatica a cielo aperto

Complicanze tardive

Le principali complicanze tardive di questo tipo di chirurgia sono rappresentate dalla incontinenza urinaria, dalle stenosi uretrali secondarie, dalla sclerosi del collo vescicale e dalle condizioni patologiche che interferiscono con la normale attività sessuale.

L' **incontinenza urinaria** è certamente la più temibile delle complicanze a lungo termine della chirurgia prostatica. L'incidenza è di solito inferiore dopo TUIP con tassi compresi fra lo 0,06% e l'1,1%. Dopo adenomectomia chirurgica l'incontinenza urinaria può arrivare fino al 10% dei casi.

Le **stenosi uretrali e la sclerosi del collo** vescicale sono complicanze relativamente frequenti della chirurgia prostatica. Gli studi randomizzati sulla TURP riportano una incidenza media di stenosi uretrali pari al 3,8% e di sclerosi del collo pari al 4%. Dopo TUIP le stesse complicanze si manifestano nel 1,7% e nello 0,4% dei casi. Dopo chirurgia a cielo aperto in media circa il 2% presentano una stenosi uretrale ed il 2,5% una sclerosi del collo. Queste percentuali sembrano essere leggermente superiori nei pazienti più anziani (stenosi uretrali 3%; sclerosi del collo 4,1%).

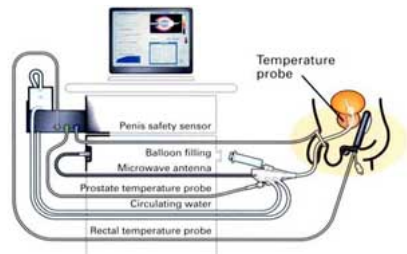
Le **disfunzioni sessuali** sono frequenti dopo chirurgia prostatica e si riferiscono in particolare alla eiaculazione retrograda.

Altre terapie chirurgiche

Vaporizzazione prostatica trans uretrale (TUVAP) La vaporizzazione transuretrale della prostata richiede l'utilizzo di un apposito elettrodo (rollerball) su di un comune resettore che determina una eliminazione tramite "vaporizzazione" del tessuto prostatico. Non esistono attualmente studi comparativi con le metodiche chirurgiche tradizionali

Resezione/enucleazione prostatica con laser ad Olmio Il laser Holmium (2,140 nm) è utilizzato in Urologia per una varietà di applicazioni endourologiche nei tessuti molli e nei calcoli urinari. La prostatectomia con questa tecnica è relativamente recente, in quanto il primo caso trattato risale al 1995. Esistono studi di comparazione con le metodiche chirurgiche tradizionali, che ci dicono che è proponibile a pazienti motivati, con importanti disturbi della coagulazione che desiderino essere sottoposti ad un metodo alternativo chirurgico di trattamento.

Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) La TUMT o termoterapia a microonde per via transuretrale è una metodica di ablazione del tessuto prostatico mediante calore condotto tramite un catetere trans uretrale (Fig 4). Studi di comparazione con le chirurgia tradizionale ci dicono che la TUMT è proponibile a pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono e/o non tollerano la terapia medica. La TUMT è controindicata in pazienti con volume prostatico



(Fig.4)Termoterapia a microonde (T.U.M.T.)

Transurethral needle ablation (TUNA)

La TUNA o ablazione per via trans uretrale di tessuto prostatico è una metodica che determina, attraverso un generatore che produce energia a bassa radiofrequenza (490 Khz), lesioni necrotiche di forma ovalare all'interno del tessuto prostatico, mediante l'uso di un catetere monouso, montato su un sistema meccanico necessario per comandare la fuoriuscita di 2 aghi-elettrodo dalla punta del catetere stesso. Tali aghi vengono infissi in prossimità del tessuto prostatico periuretrale. La radiofrequenza non produce direttamente calore, ma provoca una eccitazione degli atomi e delle molecole, in modo tale che il calore venga prodotto all'interno del tessuto e si abbia la sua eliminazione. Secondo studi di comparazione con la chirurgia tradizionale, la TUNA può essere proponibile a pazienti che preferiscono evitare la chirurgia e che non rispondono e/o non tollerano la terapia medica

Stents prostatici

Sono dei dispositivi medici che vengono posizionati per via trans uretrale nell'uretra prostatica e "allargano" l'uretra stessa per permettere una minzione migliore. Da studi specifici gli stents prostatici sono proponibili solo a pazienti ad alto rischio operatorio portatori di catetere a permanenza.

Transrectal High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

La HIFU o trattamento prostatico trans rettale con ultrasuoni focalizzati si basa sul principio fisico che posizionando una sonda da ultrasuoni ad alta intensità per via trans rettale in prossimità della prostata, si determina un aumento locale di temperatura (80-90 °C) che determinerebbe un danno nel tessuto prostatico e la sua necrosi . Studi comparativi con la chirurgia tradizionale ci evidenziano che L'HIFU non è raccomandabile per il trattamento dei LUTS/IPB nella pratica clinica.

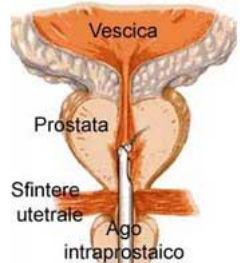
Water Induced Thermotherapy (WIT)

La WIT è una procedura ambulatoriale con cui viene inserito un catetere vescicale con due palloncini alle estremità: uno viene gonfiato in vescica per mantenere la posizione ed il secondo viene posizionato a livello della prostata per effettuare il trattamento. Il catetere viene collegato ad una macchina, che gonfia il palloncino nella prostata con acqua a 62 gradi. Questo determina una necrosi del tessuto prostatico.

Da studi specifici la WIT è proponibile solo a pazienti ad alto rischio operatorio portatori di catetere a permanenza

Alcolizzazione prostatica

La tecnica prevede l'iniezione trans uretrale o tranperineale di piccolissime quantità di alcool (etanolo) all'interno della prostata (Fig 5). L'alcool produce una necrosi del tessuto, migliorando così la sintomatologia urinaria. L'alcolizzazione intraprostatica è una metodica sperimentale di cui non sono disponibili dati clinici affidabili.



(Fig.5) Procedura transuretrale di alcolizzazione dell'adenoma prostatico