

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

DOTTORATO DI RICERCA IN  
Scienze Mediche Specialistiche

Ciclo XXVII

**Settore Scientifico disciplinare:** MED 24

**Settore Concorsuale di afferenza:** 06E2

EFFICACIA E COMPLICANZE DURANTE LA CURVA DI APPRENDIMENTO DELLA  
THULEP: RISULTATI A BREVE E MEDIO TERMINE DELLE PRIME 48 PROCEDURE.

**Presentata da:** Dott. Dababneh Hussam

**Coordinatore Dottorato**

**Prof. Roberto Di Bartolomeo**

**Relatore**

**Prof. Giuseppe Martorana**

**Correlatore**

**Prof. Riccardo Schiavina**

**Esame finale anno 2015**

## INDICE

### **1. Cenni anatomici**

1-1 Forma posizione e rapporti

1-2 Vasi e nervi

1-3 Struttura

### **2. Etiologia**

2-1 Iperplasia

2-2 Ruolo degli androgeni

2-3 Diidrotestosterone e 5 alfa reduttasi

2-4 Regolazione dell'apoptosi

2-5 Interazione stroma epitelio

2-6 Fattori di crescita

2-7 Fattori genetici ed ereditari

### **3. Fisiopatologia**

3-1 Caratteristiche anatomiche

3-2 Istologia

3-3 Ruolo della muscolatura liscia prostatica

3-4 Risposta vescicale all'ostruzione

3-5 Complicanze

### **4. Epidemiologia dell'ipertrofia prostatica benigna**

### **5. Sintomatologia e Diagnosi**

### **6. Terapia**

6-1 Terapia Medica

6-1.1 Alfalitici

6-1.2 Inibitori della 5-a-reduttasi

6-1.3 Inibitori della PDE-5 (Fosfodiesterasi 5)

6-1.4 Fitoterapia

6-1.5 Anticolinergici (Antagonisti dei recettori Muscarinici)

6-1.6 Agonisti dei recettori Beta 3 - Mirabegron

- 6-2      Terapia Chirurgica
- 6-2.1    Resezione transuretrale di prostata (TURP)
- 6-2.2    Incisione transuretrale di prostata (TUIP)
- 6-2.3    Adenomectomia transvescicale open (ATV)
- 6-2.4    Tecnologie che utilizzano il laser.

## **7 Parte Sperimentale**

7-1 premessa.

7-2 Risultati delle analisi condotte sulle procedure Thulep

7-3 Presente e futuro.

7-4 Conclusioni

## **8 Bibliografia**

## **1 Cenni anatomici**

La prostata è un organo ghiandolare impari e mediano, situato nella piccola pelvi fra la base della vescica e il diaframma urogenitale, dietro la sinfisi pubica e davanti all'ampolla rettale.

E' attraversata a pieno spessore, dall'alto in basso, dalla prima porzione dell'uretra (uretra prostatica) e nella parte postero superiore è attraversata, obliquamente, anche dai dotti eiaculatori.

### **1-1 Forma posizione e rapporti**

La prostata ha la forma di una castagna con la base superiore e l'apice inferiore. Di consistenza duro elastica, la prostata appare molto piccola nel bambino e soltanto alla pubertà comincia ad accrescersi rapidamente, raggiungendo in media, verso i 20-25 anni, 3 centimetri di altezza. 4 cm di larghezza in corrispondenza della base e 2.5 cm di spessore. Pesa in media circa 20 grammi.

Nella vecchiaia, l'organo può subire un notevole aumento di volume, causando difficoltà alla minzione per compressione della porzione prostatica dell'uretra. All'interno della piccola pelvi, la prostata è avvolta da un involucro fibroso che può essere considerato un addensamento della fascia pelvica viscerale, attraverso il quale contrae rapporti con gli organi vicini.

Anteriormente è coperta dalla porzione prostatica del muscolo sfintere striato dell'uretra e da una sottile lamina connettivale, fascia preprostatica che corrisponde alla metà inferiore della sinfisi pubica, alla quale è unita da due fasci fibromuscolari (legamenti pubo-prostatici).

Nello spazio tra sinfisi pubica e prostata sono situati il plesso venoso pudendo e alcuni rami delle arterie pudende interne, immersi nel tessuto adiposo che colma lo spazio pre vescicale.

Lateralmente i rapporti sono con i fasci mediali del muscolo elevatore dell'ano (muscoli pubo-coccigei) mediante l'interposizione del plesso venoso vescico-prostatico e di una lamina fibrosa detta aponeurosi laterale della prostata.

La faccia posteriore è in stretto contatto con la faccia anteriore dell'ampolla rettale da cui è separata solo dalla fascia retto vescicale (fascia di Denonvilliers). Superiormente la base aderisce in avanti alla vescica nella zona del meato uretrale interno e del trigono, mentre posteriormente è in rapporto con le ampolle deferenziali, con l'apice delle vescichette seminali e con i condotti eiaculatori. Inferiormente la ghiandola giunge in contatto con il diaframma urogenitale mediante il

suo apice, il quale è attraversato dall'uretra e dista 1.5-2 cm dal margine inferiore della sinfisi pubica.

### **1- 2 Vasi e nervi**

Le arterie per la prostata, provengono principalmente dalle arterie vescicali inferiori; piccoli rami accessori vengono forniti dalle arterie pudende interne, rettali medie e otturatorie (tutti rami dell'arteria ipogastrica).

Le arterie costituiscono una rete superficiale dalla quale originano piccoli rami che si approfondano nell'organo.

Le vene costituiscono, da ciascun lato della ghiandola, un ricco plesso nel quale confluiscono anche vene vescicali (plesso vescico-prostatario del Santorini, tributari delle vene iliache interne).

I vasi linfatici, dopo aver formato una rete periprostatica, si dirigono ai linfonodi ipogastrici e a quelli del promontorio sacrale; alcuni raggiungono i linfonodi iliaci esterni. Numerose comunicazioni esistono tra i linfatici della prostata e quelli della vescica, dei canali deferenti e delle vescichette seminali.

I nervi derivano dal plesso ipogastrico e costituiscono un ricco plesso prostatico nel quale sono presenti piccole formazioni gangliari che costituiscono il braccio afferente del sistema parasimpatico sacrale.

Nella capsula prostatica sono presenti numerose terminazioni sensitive e corpuscoli di Pacini.

### **1-3 Struttura**

La prostata è formata da un complesso di circa 30-50 ghiandole tubulo alveolari (otricolari) ramificate, che si aprono mediante 15-30 dotti escretori nell'uretra prostatica, prevalentemente in corrispondenza della parete posteriore, ai lati del collicolo seminale (seno prostatico).

Le formazioni ghiandolari per la loro situazione rispetto agli organi (uretra e dotti eiaculatori) che attraversano la prostata, possono essere schematicamente raggruppate in un lobo anteriore, uno medio e due lobi laterali. Il lobo anteriore è posto davanti all'uretra ed è formato da poche ghiandole di piccolo volume; il lobo medio situato tra l'uretra e i dotti eiaculatori è di dimensioni variabili e in qualche caso è privo di ghiandole; i lobi laterali sono i più voluminosi e si spingono posteriormente ad un piano frontale passante per i condotti eiaculatori.

Ciascun ghiandola (lobulo) ha nel complesso una forma irregolarmente conica, a base periferica e apice rivolto verso l'uretra ed è separata dalle ghiandole contigue mediante robusti setti fibromuscolari che

provengono dalla superficie dell'organo dove esiste un sottile involucro, anch'esso fibromuscolare, detto capsula prostatica. Quest'ultima non dev'essere confusa con le pareti della loggia prostatica, situate più esternamente; mentre in certe zone le due formazioni aderiscono, in altre sono separate da tessuto adiposo contenente plessi venosi.

I condotti escretori hanno il lume di ampiezza variabile e a contorni irregolari; già a breve distanza dallo sbocco nell'uretra presentano diverticoli tubulari od otricolari che aumentano progressivamente di numero e di grandezza mano a mano che il dotto escretore si ramifica.

Ne risulta quindi un complesso di adenomeri tubulari od otricolari che sboccano, per ciascuna ghiandola, o nel dotto escretore principale o nelle sue ramificazioni

## **2. Eziologia**

Istopatologicamente l'iperplasia prostatica benigna (IPB) è caratterizzata da un aumento del numero di cellule epiteliali e stromali nella zona periuretrale della prostata e quindi correttamente denominato iperplasia e non ipertrofia, termine spesso trovato nella letteratura precedente.

L'eziologia molecolare di questo processo iperplastico è incerta: l'aumento del numero di cellule che si osserva può essere dovuto alla proliferazione epiteliale e stromale, o alla compressione della morte cellulare programmata, con conseguente accumulo cellulare.

Androgeni, interazioni stroma-epiteliali, fattori di crescita e neurotrasmettitori giocano, singolarmente o in combinazione, un ruolo nell'eziologia del processo iperplastico.

### **2-1 Iperplasia**

In un determinato organo il numero di cellule e di conseguenza il volume dell'organo, dipendono dall'equilibrio tra proliferazione cellulare e morte cellulare: un organo può aumentare di dimensione non solo per un aumento della proliferazione cellulare, ma anche per una diminuzione dell'apoptosi. [1] E' possibile che le prime fasi della IPB siano associate con una rapida proliferazione di cellule, ma nelle fasi successive la malattia sembra essere mantenuta in presenza di una velocità uguale o ridotta di replicazione cellulare: supporta questa ipotesi l'aumentata espressione di geni antiapoptotici come BCL2. Gli androgeni non solo sono necessari per la normale proliferazione cellulare e differenziazione della prostata, ma inibiscono attivamente la morte cellulare: l'iperplasia è quindi il risultato di un rimodellamento della normale architettura prostatica [2].

La fase iniziale del processo è caratterizzata da gemmazione epiteliale dai dotti preesistenti e dalla comparsa di noduli mesenchimali, ma nel paziente con patologia di lunga evoluzione, il fenotipo tissutale è molto variabile. L'IPB può essere vista come una malattia delle cellule staminali [3]. Quando le cellule proliferanti sono maturate, attraverso un processo di differenziazione terminale, hanno una durata limitata prima di subire la morte cellulare programmata. Il processo di invecchiamento induce un blocco in questo processo di maturazione facendo sì che la progressione a cellule definitivamente differenziate sia rallentata, riducendo di conseguenza il tasso complessivo di apoptosi.

Prova indiretta di questa ipotesi deriva dall'osservazione che la

secrezione, parametro di differenziazione delle cellule epiteliali, diminuisce con l'età, suggerendo che il numero di cellule differenziate capaci di attività secretoria può essere in diminuzione [1].

Un sondaggio di campioni umani per un marcatore di cellulare Senescenza (SA- $\beta$ -gal) ha dimostrato che vi è una porzione maggiore di cellule epiteliali senescenti negli uomini con prostate di grandi dimensioni, suggerendo che un accumulo di queste possa giocare un ruolo nello sviluppo dell'IPB [4]. Studi più recenti sostengono l'ipotesi che una senescenza cellulare alterata può svolgere un ruolo significativo nell'eziologia di IPB [5].

Gli ormoni possono esercitare la loro influenza sulla popolazione di cellule staminali non solo con l'avanzare dell'età, ma anche durante lo sviluppo embrionale e neonatale [6].

La dimensione della prostata può essere definita dal numero totale di potenziali cellule staminali presenti nella ghiandola, che a sua volta può essere dettata al momento dello sviluppo embrionale.

Studi su modelli animali hanno suggerito che l'imprinting iniziale del tessuto prostatico, determinato dai picchi postnatali di androgeni, è fondamentale per la successiva crescita prostatica indotta dall'ormone.

## **2-2 Ruolo degli androgeni**

Pur non essendone la causa diretta, lo sviluppo IPB richiede la presenza di androgeni testicolari sia durante lo sviluppo della prostata che in pubertà ed invecchiamento [7].

I pazienti castrati prima della pubertà o che sono affetti da malattie genetiche che compromettono l'azione o la produzione degli androgeni, non sviluppano IPB. E' anche noto che i livelli prostatici di diidrotestosterone (DHT) e il numero di recettori degli androgeni (AR) rimangono elevati durante l'invecchiamento, nonostante i livelli periferici di testosterone siano in diminuzione. Se assumiamo valori normali, non vi è alcuna chiara relazione tra la concentrazione di androgeni circolanti e le dimensioni della prostata negli uomini di età avanzata. Nello studio di Olmsted County (età media della coorte 60,9 anni) si è notata una diminuzione dei livelli sierici di testosterone biodisponibile con l'aumentare dell'età; viceversa il rapporto tra l'estradiolo / testosterone biodisponibile tendeva ad aumentare [8].

Un ampio studio sulla terapia medica dell'IPB ha confermato l'assenza di una relazione tra i livelli sierici di testosterone, il PSA e il volume della prostata. Nella prostata la membrana nucleare lega l'enzima 5 alfa-reduttasi che converte l'ormone testosterone in DHT, il principale androgeno in questo tessuto [7]. Il 90% degli androgeni prostatici è in



forma di DHT, principalmente derivato da androgeni testicolari. Gli androgeni surrenalici possono costituire il 10% del totale, anche se l'importanza di questa risorsa immagazzinata di ormoni è trascurabile nella eziologia di IPB.

All'interno della cellula, sia il testosterone che il DHT legano lo stesso recettore proteico ad alta affinità [10]: il DHT è più potente del testosterone non solo per la sua maggiore affinità per il recettore, ma anche probabilmente per la formazione di un complesso più stabile.

Oltre ad inattivare i principali geni androgeno dipendenti, la riduzione degli androgeni causa l'attivazione di specifici geni coinvolti nell'apoptosi [11,12]. Nonostante l'importanza degli androgeni nel normale sviluppo prostatico e nella fisiologia secretoria, non vi è alcuna prova che il testosterone o il DHT fungano da mitogeni diretti per la crescita della prostata negli uomini anziani (nessun ormone è mitogeno sulle cellule epiteliali prostatiche in coltura) [13]. Tuttavia, molti fattori di crescita e i loro recettori sono regolati da androgeni.

### **2-3 Di idrotestosterone e 5- $\alpha$ -reduttasi**

Nell' IPB, le concentrazioni intraprostatiche di DHT sono stabili, ma non elevate.

I primi studi mostravano un aumento della concentrazione di DHT negli adenomi iperplastici, tuttavia i gruppi di controllo erano per la maggior parte costituiti da vittime di incidenti stradali: dopo il decesso, il mantenersi del metabolismo del DHT, fa sì che questo si consumi, riducendone la concentrazione. Successivi studi svolti utilizzando come controllo campioni chirurgici di pazienti senza IPB [14], hanno dimostrato che le ghiandole iperplastiche pur mostrando un alto livello di DHT e di recettori, sono sostanzialmente in linea con i valori della prostata normale.

Sono stati scoperti due tipi di 5- $\alpha$ -reduttasi, ciascuna codificata da un gene diverso: il tipo I è predominante nei tessuti extra prostatici ed è espresso normalmente nella sindrome da deficit di 5- $\alpha$ -reduttasi; il tipo 2 è quello più espresso nella prostata (e in minor misura, negli altri tessuti), quindi fondamentale per la crescita iperplastica [15],

Studi immunoistochimici realizzati con anticorpi specifici per 5- $\alpha$ -reduttasi tipo 2, hanno dimostrato la sua presenza all'interno delle cellule staminali: l'enzima e la cellula rivestono un ruolo centrale nello sviluppo dell'ipertrofia [15,16].

E' possibile inoltre che il DHT circolante prodotto nella pelle e nel fegato possa agire sulle cellule epiteliali della prostata [7].

## **2-4 Regolazione dell'apoptosi**

L'apoptosi è un meccanismo fisiologico cruciale per il mantenimento della normale omeostasi dell'organo.

Gli androgeni (presumibilmente testosterone e DHT), sembrano inibire l'apoptosi in alcune zone della ghiandola.

Dopo la castrazione, la morte cellulare attiva è aumentata nella popolazione epiteliale luminale nonché nella regione distale di ciascun condotto [17] suggerisce che vi sia un controllo regionale sia sull'azione degli androgeni che sulla risposta epiteliale, in cui gli androgeni esercitano un'influenza modulante sulla produzione locale di fattori di crescita nelle diverse parti della ghiandola. La normale omeostasi ghiandolare richiede un equilibrio tra inibitori della crescita e mitogeni; alterazioni dei fattori di crescita locali e dei recettori possono quindi determinare un aumento della proliferazione o una inibizione dell'apoptosi, determinando pattern di crescita iperplastica, come nel caso di IPB.

## **2-5 Interazione stroma-epitelio**

Stroma ed epitelio intrattengono un complesso sistema di comunicazione paracrina.

La crescita dell'epitelio prostatico viene regolata da interazioni cellulari con la membrana basale e le cellule stromali è stato dimostrato che cellule epiteliali coltivate su plastica aumentano il ritmo di crescita e perdono rapidamente la loro capacità di secernere questa proteina [1]

Al contrario, le cellule cresciute su collagene prostatico, mantengono le loro proprietà, a dimostrare che le cellule stromali influenzano parzialmente la differenziazione dell'epitelio.

Pertanto IPB potrebbe essere dovuta ad un difetto in un componente stromale che normalmente inibisce la proliferazione cellulare, con conseguente perdita di un normale meccanismo di "frenata" per la proliferazione.

Un'ulteriore prova dell'importanza dell'interazione stroma-epitelio nella prostata viene dagli studi di sviluppo di Cunha, che dimostrano l'importanza del mesenchima prostatico embrionale nel dettare differenziazione della uro-genitale epitelio del seno [8,19,20].

Il processo di formazione di nuove ghiandole nella prostata iperplastica suggerisce quindi un "risveglio" dei processi embrionali in cui il sottostante stroma prostatico induce lo sviluppo delle cellule epiteliali [21].

Molte di queste interazioni osservate sia durante lo sviluppo normale

che in IPB, potrebbero essere mediate da fattori di crescita solubili o dalla matrice extracellulare, che a sua volta ha proprietà growth factor-like. Questo modello è ancora più interessante, considerando la localizzazione cellulare di 5-alfa-reduttasi (e quindi la produzione DHT) nella cellula stromale prostatica [16].

## **2-6 Fattori di crescita**

I fattori di crescita sono piccole molecole peptidiche che stimolano la divisione cellulare e i processi di differenziazione [22,23].

Le cellule che rispondono ai fattori di crescita hanno recettori di superficie specifici per quel fattore, che a loro volta sono collegati ad una varietà di meccanismi di segnalazione transmembrana e intracellulari.

Le interazioni tra fattori di crescita e ormoni steroidei possono alterare l'equilibrio tra proliferazione cellulare e morte cellulare, inducendo l'IPB. Numerosi sono i fattori di crescita riscontrati nel tessuto prostatico normale, iperplastico e neoplastico.

Oltre a beta FGF (FGF-2), nell'accrescimento prostatico sono implicati acidic FGF (FGF-1), Int-2 (FGF-3), il fattore di crescita dei cheratinociti (KGF, FGF-7) il fattore di crescita trasformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), e fattore di crescita epidermico (EGF). Se la proliferazione cellulare è un componente del processo di IPB, appare chiaro che induttori di crescita come FGF-1, FGF-2, FGF-7 e la famiglia FGF-17 la favoriscano; il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF) e il fattore di crescita insulino-simile (IGF) possono modulare, insieme a DHT, gli effetti del fattore di crescita sull'organo.

TGF- $\beta$  che è noto per inibire la proliferazione epiteliale, potrebbe in condizioni normali, esercitare un'influenza restrittiva sulla proliferazione epiteliale, effetto che si riduce o viene a mancare nell'IPB [23-27].

TGF- $\beta$ 1 regola anche la sintesi e la degradazione della matrice extracellulare, potendo indurre apoptosi. TGF- $\beta$  stimola la produzione di bFGF-2, un fattore di crescita autocrino per le cellule stromali prostatiche [28] e, almeno su una linea cellulare di muscolatura liscia prostatica (PSMC1), funziona come un mitogeno autocrino [29]. Pertanto l'up-regulation di TGF- $\beta$  1 favorirebbe espansione del compartimento stromale nell'IPB. Le prime evidenze di un aumento dei livelli di FGF-2 ed FGF-7 emergono dagli studi di Begun e Ropiquet, che ne hanno dimostrato un aumento nelle ghiandole ipertrofiche. Altri fattori di crescita implicati sono FGF-17 [30], FGF-10, e VEGF [31]. Rimane tuttavia difficile determinare quali fattori di crescita e recettori

siano i mediatori chiave del processo.

## **2-7 Fattori genetici ed ereditari**

Esistono prove sostanziali di una componente genetica ereditabile: il rapporto di rischio di sviluppare IPB tra i parenti di primo grado dei pazienti sottoposti a chirurgia comparato con quello dei parenti del gruppo di controllo, era di 4.2 (IC 95%, 1-7 a 10.2) dimostrando una stretta correlazione [32]. L'analisi di segregazione ha mostrato che i risultati sono stati più coerenti con un modello di trasmissione autosomica dominante: utilizzando tale modello risulta che in circa il 50% dei pazienti sottoposti a prostatectomia ad una età inferiore ai 60 anni, l'IPB potrebbe essere attribuibile ad una forma ereditaria della malattia. Al contrario, solo nel 9% degli operati oltre i 60 anni di età esisterebbe un rischio familiare.

Le analisi di regressione hanno dimostrato che l'iperplasia familiare è caratterizzata da volumi prostatici maggiori (VPM 82,7 mL) rispetto a quella sporadica (VPM 55,5 mL); i livelli serici di androgeni e la risposta a 5-alfa-reduttasi erano invece simili nelle due forme.

Studi più recenti evidenziano la correlazione tra una storia familiare di insorgenza precoce e grossi volumi, con il rischio di sviluppare una sintomatologia più severa [33].

### **3 Fisiopatologia**

L'iperplasia prostatica aumenta la resistenza uretrale, determinando variazioni compensatorie della funzionalità vescicale. L'aumento di pressione del detrusore, necessario per mantenere il flusso urinario in presenza di una maggiore resistenza al flusso, avviene a scapito della normale funzione di riempimento della vescica. Le modificazioni della funzione detrusoriale aggravati dai cambiamenti della vescica e del sistema nervoso legati all'età, causano un aumento della frequenza urinaria, urgenza minzionale e nicturia. La comprensione della fisiopatologia dell'IPB richiede una dettagliata visione d'insieme.

#### **3-1 Caratteristiche anatomiche**

McNeal nel 1978 ha dimostrato che l'iperplasia si sviluppa inizialmente nella zona di transizione peri-uretrale della prostata. La zona di transizione è costituita da due ghiandole distinte, adiacenti allo sfintere pre-prostatico; i condotti principali sorgono sui margini laterali della parete uretrale, nel punto di angolazione uretrale vicino al verum montanum. Prossime all'origine dei condotti di zona di transizione, le ghiandole della zona periuretrale sono confinate entro lo sfintere pre-prostatico e si sviluppano parallelamente all'asse dell'uretra. I noduli iperplastici si sviluppano nella zona di transizione o nella regione periuretrale [21]. Sebbene primi noduli si accrescano nella zona di transizione immediatamente adiacente allo sfintere pre-prostatico, con il progredire della malattia il loro numero aumenta, interessando quasi ogni parte della transizionale e periuretrale. Tuttavia, la zona di transizione aumenta di dimensioni anche con l'età, senza che si sviluppino noduli. Una delle caratteristiche uniche della prostata umana è la presenza della capsula prostatica, che svolge un ruolo importante nello sviluppo della sintomatologia [34]. Nel cane, l'unica altra specie nota per sviluppare IPB, i sintomi di ostruzione vescicale e i sintomi urinari raramente si manifestano proprio per la mancanza della capsula. Presumibilmente la capsula trasmette la pressione di espansione del tessuto all'uretra, causando l'aumento delle resistenze. L'importanza della capsula è dimostrata chiaramente dal fatto che la sua incisione endoscopica (TUIP) si traduce in un miglioramento significativo del deflusso, nonostante il volume della prostata rimanga invariato. La dimensione della prostata non è strettamente correlata con il grado di ostruzione: altri fattori come la resistenza dinamica uretrale, la capsula prostatica, e il pleomorfismo anatomico sono più importanti nel determinare la clinica rispetto alla dimensione assoluta della ghiandola. In alcuni casi, la crescita dei noduli periuretrali, predominante a livello

del collo vescicale dà luogo al "lobo medio". Non è chiaro se la crescita lobo medio si verifichi casualmente o se vi sia una predisposizione genetica alla base di questo modello di iperplasia.

### **3-2 Istologia**

L'IPB è un processo iperplastico e non un'ipertrofia, essendovi un incremento netto del numero di cellule, non della dimensione. Inoltre è dimostrato che la maggior parte dei primi noduli periuretrali sono di natura puramente stromale: assomigliano a mesenchima embrionale con abbondante sostanza fondamentale e scarso collagene [21]. I primi noduli della transizionale invece sono costituiti da tessuto ghiandolare.

### **3-3 Ruolo della muscolatura liscia prostatica**

Indipendentemente dalla proporzione tra le popolazioni di cellule epiteliali e stromali nella prostata iperplastica, non vi è dubbio che la muscolatura liscia rappresenti un volume significativo della ghiandola [35]. Sebbene le cellule muscolari lisce della prostata non siano ampiamente caratterizzate, presumibilmente le loro proprietà contrattili sono simili a quelle osservate in altri organi con muscolatura liscia. La disposizione spaziale delle cellule muscolari lisce della prostata non è ottimale per sviluppare forza, tuttavia non v'è dubbio che le forze passive e attive nel tessuto prostatico svolgano un ruolo importante nella fisiopatologia della IPB. Tuttavia è chiaro che la stimolazione adrenergica risulti in un aumento dinamico della resistenza uretrale prostatica: un blocco di questa stimolazione con alfa-bloccanti riduce tale risposta.

I farmaci della classe degli alfa-litici non riducono però il tono passivo nella prostata, che può essere ugualmente determinante della resistenza uretrale. Si ritiene generalmente che le cellule stromali siano resistenti agli effetti della riduzione degli androgeni: in studi a breve termine, l'ablazione degli androgeni sembra interessare soprattutto la popolazione delle cellule epiteliali. In generale, tuttavia, le cellule stromali hanno tassi di turn over molto più lento delle epiteliali. L'effetto del blocco androgenico è principalmente di aumentare il tasso di apoptosi, tuttavia una diminuzione nel numero delle cellule stromali potrebbe essere apprezzato soltanto dopo un anno o più di terapia. E' quindi necessario uno studio ulteriore per determinare se la cella stromale sia davvero resistente al ritiro degli androgeni. Analogamente, non si può sostenere che la terapia ormonale non abbia alcun effetto sullo stroma se volumi di cellule stromali non diminuiscono. In vitro, gli androgeni hanno dimostrato di modulare gli effetti degli  $\alpha$ -agonisti

sulle cellule muscolari lisce della prostata [36]. Pertanto una data terapia può influenzare la funzione delle cellule stromali senza diminuirne il numero assoluto o il volume. Studi su campioni di tessuti umani da parte di [37] mostrano che le cellule muscolari lisce in pazienti con IPB, subiscono una down regulation della catena pesante miosinica del muscolo liscio e una upregulation della catena pesante miosinica non muscolare. Questo modello di espressione della miosina è tipica del muscolo liscio indifferenziato e indica sia proliferazione, sia perdita di percorsi di regolazione normali. Come già detto in precedenza, il tono attivo della muscolatura liscia nella prostata è regolato dal sistema nervoso adrenergico: studi sui ligandi del recettore dimostrano chiaramente che  $\alpha_1A$  è il sottotipo più abbondante di adreno recettore presente, regolando di fatto il tono attivo del muscolo liscio [38-40].

### **3-4 Risposta vescicale all'ostruzione**

L'evidenza suggerisce che la risposta vescicale all'ostruzione sia di tipo adattativo. Molta della sintomatologia del tratto inferiore nei pazienti con IPB è dovuta, più che all'ostruzione in sé, ai cambiamenti fisiopatologici che interessano la vescica. I cambiamenti indotti dall'ostruzione della vescica sono essenzialmente di due tipi: quelli che portano all'instabilità del detrusore o ridotta compliance vescicale (associati a urgenza e maggior frequenza minzionale) e quelli che causano una diminuzione della contrattilità del detrusore (associati a un ulteriore calo del mitto, esitazione minzionale, mitto intermittente e aumento residuo post minzionale). In una minoranza di casi, infine, può esservi una inadeguata contrazione del muscolo detrusore.

La ritenzione urinaria acuta non deve essere vista come una conseguenza inevitabile dei risultati di questo processo: molti dei pazienti che si presentano con ritenzione urinaria acuta hanno una funzione detrusoriale adeguata, ma presentano un evento scatenante che porta all'ostruzione. È stato dimostrato che la più evidente modificazione detrusoriale, la trabecolazione, è dovuta ad un aumento della componente collagene nel detrusore. Quando il livello di trabecolazione è severo, si associa ad un significativo residuo postminzionale, suggerendo che lo svuotamento incompleto possa essere dovuto all'aumento di collagene, piuttosto che ad una funzione muscolare compromessa. Lo stato di trabecolazione severa è però tipico degli stati avanzati della malattia [41-43]. Nei modelli animali la prima risposta del muscolo liscio all'ostruzione è l'ipertrofia [44]. È probabile che questo aumento di massa muscolare secondario all'ostruzione, sebbene permetta di mantenere un flusso adeguato, si associ con

variazioni intracellulari ed extracellulari del muscolo liscio che portano ad instabilità del detrusore e in alcuni casi ad alterazione della contrattilità. Vi sono inoltre alterazioni nell'espressione delle proteine muscolari contrattili, ridotta produzione di energia (disfunzione mitocondriale), anomalie dei segnali calcio e riduzione della comunicazione intercellulare [44]. Si riscontra inoltre l'espressione di una isoforma della catena pesante della miosina e alterazioni nella produzione di una varietà dei filamenti sottili associati alle proteine [45-47]. Nell'insieme, queste osservazioni suggeriscono che le cellule muscolari lisce ipertrofiche tendano a ripristinare un fenotipo secretorio; una conseguenza di questo switch fenotipico è l'aumento della produzione di matrice extracellulare.

### **3-5 Complicanze**

Sebbene IPB sia di per sé una patologia benigna, porta inevitabilmente ad una serie di severe complicanze. La prima conseguenza del ridotto svuotamento è la ritenzione urinaria, che espone al rischio di infezioni ricorrenti. L'aumento di pressione che si registra nella vescica (per vincere l'ostruzione e mantenere il flusso) insieme al residuo post minzionale, possono causare un reflusso vescico-ureterale; se giunge fino al rene, può determinare idronefrosi e insufficienza renale. A livello vescicale oltre all'ispessimento della muscolare, con le caratteristiche trabecolature della vescica "da lotta", si possono sviluppare diverticoli e calcoli. In pazienti elevato RPM la vescica viene distesa oltre la sua capacità funzionale e quando supera la resistenza del muscolo sfintere dà luogo al fenomeno dell'incontinenza da rigurgito.



#### **4 Epidemiologia dell'ipertrofia prostatica benigna**

Essendo un fenomeno para fisiologico, l'IPB è estremamente diffusa nella popolazione maschile dopo la IV-V decade: la prevalenza in VI e VII e decade si attesta intorno al 60%, per arrivare al 90% in VIII. E' sintomatica nel 43% dei casi dopo i 60 anni, il 50% dei quali richiede un trattamento chirurgico.

## **5 Sintomatologia e diagnosi**

La percezione da parte del paziente dei sintomi urinari è piuttosto soggettiva, tuttavia possono essere divisi in due categorie: ostruttivi e irritativi. Nel primo gruppo rientrano la perdita di potenza del mito, il ritardo e l'intermittenza della minzione e la caratteristica sensazione di incompleto svuotamento, causata dall'aumento di residuo post minzionale. I sintomi irritativi sono invece l'aumento della frequenza, la nicturia, l'urgenza minzionale ed in alcuni casi l'incontinenza. Per la valutazione sono necessari mezzi semplici, facilmente ripetibili e validati (attendibili e riproducibili), in modo da quantificare la gravità dei sintomi, la loro variazione nel tempo (e in rapporto alla terapia) e la qualità di vita. La scala più utilizzata è il IPSS-QoL (international prostate symptom score); consiste in un questionario che quantifica la frequenza di sintomi quali la sensazione di incompleto svuotamento vescicale, intermittenza, potenza del getto, nicturia e urgenza. Fondamentale è l'esplorazione rettale per avere un'idea approssimativa del volume ghiandolare e indirizzare la diagnosi differenziale con un carcinoma prostatico.

Diagnosi dell'ipertrofia prostatica :

L'esplorazione rettale, può rivelare un marcato ingrossamento della ghiandola e un aumento della sua consistenza.

L'ecografia: utile a fornire maggiori informazione per quanto riguarda la valutazione del volume prostatico sia sovrapubica che transrettale. L'ecografi inoltre fornisce informazioni per valutare le condizioni dell'intero apparato urogenitale (testicoli, vescica e reni) inoltre fornisce informazioni per quanto riguarda la valutazione del Residuo post minzionale.

L'antigene prostatico benigno (PSA) viene eseguito un per escludere la coesistenza di un eventuale carcinoma prostatico.in caso di sospetta neoplasia si rende necessaria l'esecuzione di una biopsia ecoguidata per dirimere il sospetto diagnostico.

Flussimetria: Questo test misura la forza del vostro flusso di urina. Si urina in un recipiente collegato a un computer. I controlli con questo test contribuiscono a determinare nel tempo e la condizione sia in miglioramento o peggioramento.

Esame urodinamico: generalmente si pratica per escludere la presenza di vescica iperattiva.

Questionari dei sintomi e della Qualità di vita: il volume della prostata non è direttamente proporzionale alla sintomatologia, in effetti prostata moderatamente aumentata di volume può manifestarsi con

sintomatologia peggiore rispetto a prostate di maggiore volume, pertanto i questionari possono essere utili per la quantificazione dell'impatto dell'ipertrofia sulla vita quotidiana dei pazienti.

## **6 Terapia**

### **6-1 Terapia Medica**

E' importante sottolineare che l'approccio medico all'IPB mira essenzialmente a ridurre la sintomatologia urinaria, migliorando la qualità di vita del paziente, senza però bloccare l'evoluzione della patologia. Inoltre sono da considerare gli effetti collaterali causati da questi farmaci: gli inibitori della 5 alfa reduttasi determinano un calo della libido, difficile da accettare in pazienti relativamente giovani; gli alfa litici determinando ipotensione, possono risultare incompatibili con altre terapie in atto, come ad esempio quella per l'ipertensione. Infine è bene non sottovalutare anche i costi della terapia medica dell'IPB che possono essere elevati, considerando il fatto che la terapia dell'IPB è una terapia cronica; infatti è stato stimato che il costo annuo della terapia medica per pazienti ambulatoriali nella USA è di circa . \$1.1 miliardi. Fermo restando che la vigile attesa rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti in cui i sintomi ostruttivi sono lievi e non hanno un impatto sulla qualità della vita (e può comunque considerarsi un'opzione possibile nei pazienti con sintomi moderati), i farmaci principalmente utilizzati sono gli alfa litici, gli inibitori della 5 alfa reduttasi e i fitoterapici.

#### **6-1.1 Alfa-litici**

I farmaci di prima linea sono rappresentati dagli alfa-litici (alfuzosin, doxazosin, tamsulosin, terazosin, silodosina), che agiscono bloccando i recettori alfa 1 adrenergici presenti nel tessuto urogenitale, nella prostata e soprattutto collo vescicale, inducendo miorilassamento, che il paziente medio apprezza come un moderato miglioramento. La terazosina e la doxazosina richiedono la titolazione della dose, mentre la tamsulosina e l'alfuzosina possono essere somministrati a dose piena fin dall'inizio del trattamento. Sono efficaci già dopo la prima dose, apportando un miglioramento di 4-6 punti del punteggio IPSS, ma l'effetto si mantiene solo fintanto che il farmaco viene somministrato. Gli alfa-bloccanti agendo sulla componente dinamica e non meccanica, ritardano la progressione dell'IPB ma non sono in grado di bloccarla [48-50]. Gli effetti indesiderati sono ipotensione ortostatica, sonnolenza, difficoltà di concentrazione, dipendenti dal razione ipotensiva sui recettori alfa 1 adrenergici vascolari, inoltre possono provocare eiaculazione retrograda. Tamsulosina e alfuzosina (nella formulazione a rilascio prolungato) risultano essere meglio tollerate rispetto a terazosina e doxazosina [50]. L'ultima formulazione uscita in

commercio in questa categoria di farmaci è la silidosina, molecola selettiva per i recettori alfa 1A2, con minor effetti sistemici sul sistema cardiovascolare.

### **6-1.2 inibitori della 5-alfa-reduttasi**

Finasteride e dutasteride. inibiscono l'enzima intracellulare che converte il testosterone in 5 alfa-diidrotestosterone (DHT), interrompendo la relazione causa-effetto che coinvolge androgeni e tessuto prostatico (soppressione androgenica), senza modificare i livelli di testosterone circolante. Mentre la Finasteride è attiva solo sulla isoforma 2 della 5alfa-reduttasi, (forma principale nel tessuto prostatico), la dutasteride è attiva su entrambe le isoforme enzimatiche, 1 e 2 comportando una riduzione maggiore del DHT sierico. Il meccanismo d'azione degli inibitori della 5alfa-reduttasi richiede tempo per manifestare effetti clinici: la riduzione del volume prostatico diventa apprezzabile dopo alcuni mesi di terapia (18% dopo 3 mesi e 27% dopo 6 mesi di trattamento con finasteride). D'altronde questi farmaci, agendo sulla componente meccanica, sono in grado di bloccare la progressione dell'ipertrofia prostatica. Rispetto agli alfa-litici presentano un'azione terapeutica più lenta e lo svantaggio di indurre riduzione della libido, con conseguente impotenza, e ginecomastia. Inoltre riducono di circa il 50% il valore di PSA plasmatico, raggiungendo un valore stabile dopo circa 3-6 mesi di terapia, con il rischio di mascherare un eventuale tumore prostatico. In alcuni pazienti l'iperplasia prostatica coesiste con il carcinoma prostatico ed è proprio la prima che permette di scoprire il secondo (anche se IPB e tumore prostatico originano in due sedi diverse della ghiandola e la prima non evolve nel secondo). A fronte di ciò è opportuno misurare il PSA prima di iniziare la terapia e valutarlo dopo 6 mesi. Se il PSA è diminuito del 50% al primo dosaggio semestrale rispetto al basale, ripetere il dosaggio ogni 6 mesi. Se il PSA al primo dosaggio semestrale non è diminuito del 50% rispetto al basale, si può supporre co-presenza di carcinoma prostatico. Gli inibitori della 5alfa-reduttasi sono spesso associati agli alfa-litici per avere un'azione terapeutica completa, che risulta in un miglioramento del punteggio IPSS, nella riduzione del rischio di ritenzione urinaria acuta e nella riduzione del rischio di progressione dell'ipertrofia. La terapia combinata, pertanto, è indicata nei pazienti ad alto rischio di progressione (volume prostatico > 40 ml o PSA > 4 ng/ml) [50].

### **6-1.3 Inibitori della PDE-5 (Fosfodiesterasi 5)**

Diversi studi, hanno recentemente dimostrato la grande utilità del

Tadalafil (inibitore della fosfodiesterasi 5), come terapia innovativa dell'ipertrofia prostatica benigna, che tra l'altro si presenta spesso in combinazione con la disfunzione erettile. Infatti il Tadalafil, comunemente utilizzato nella terapia della disfunzione erettile, grazie al meccanismo di inibizione delle fosfodiesterasi 5 che comporta un'aumento dei livelli di cGMP, determina una vasodilatazione dei corpi cavernosi con maggior afflusso sanguigno a livello del pene. Ultime evidenze scientifiche hanno dimostrato che il trattamento giornaliero con un dosaggio di 5 mg di Tadalafil, oltre a trattare in maniera efficace la disfunzione erettile, molto spesso presente negli uomini affetti da ipertrofia prostatica benigna, migliora in modo significativo i sintomi di urinari tipici dell'IPB. Si è visto che il Tadalafil agisce rilassando la muscolatura del collo vescicale e quindi riduce i sintomi dell'ipertrofia quali, per esempio, l'impellente bisogno di urinare e lo svuotamento incompleto della vescica. [63-64]

#### **6-1.4 Fitoterapici**

Le fitomedicine sono per definizione OMS sono "prodotti medicinali, provvisti di etichetta, contenenti esclusivamente principi attivi preparati a base di piante". L'aumento di incidenza delle intolleranze ai farmaci, la ricerca di cure naturali da parte del paziente e il maggior interesse da parte di medici e media ha fatto sì che negli ultimi anni, l'utilizzo di tali farmaci sia incrementato; i principali fitoterapia utilizzati sono *Serenoa Repens*, *Urtica Dioica*, *Pygeum Africanum*, *Cucurbita Pepo*. In generale hanno proprietà simili tra loro ed esercitano la loro azione su numerose delle cause alla base di IPB. Inibiscono il legame tra DHT e i suoi recettori prostatici e bloccano competitivamente la Sex Hormone Binding Protein (SHBG), aumentando la biodisponibilità di testosterone.

Inibiscono le aromatasi, riducendo la concentrazione degli estrogeni e hanno attività antiproliferativa grazie al blocco esercitato su EGF e b-EGF. Infine sono anche antinfiammatori, agendo principalmente su TNF-alfa, IL-beta, ciclo e lipo-ossigenasi. Studi comparativi hanno dimostrato che l'efficacia di questi farmaci è sostanzialmente sovrapponibile a quella di alfa litici e finasteride; essendo però privi di effetti collaterali, non compromettendo l'attività sessuale e non alterando il PSA, ciò li rende una alternativa appetibile ai farmaci classici [50].

#### **6-1.5 Anticolinergici (Antagonisti dei recettori Muscarinici)**

La vescica iperattiva è una sindrome che fa parte dei LUTS ed è caratterizzata dall'urgenza minzionale con o senza incontinenza

urinaria, di solito con un aumento della frequenza giornaliera e notturna delle minzioni, in assenza di qualsiasi altra patologia concomitante dell'apparato urinario. La terapia farmacologica di prima linea per i pazienti con Sindrome della vescica iperattiva (OAB) è rappresentata dai farmaci antimuscarinici, associati ad interventi sullo stile di vita, esercizi sulla muscolatura del pavimento pelvico e sulla rieducazione vescicale. I recettori muscarinici M2 e M3 sono densamente espressi anche sulle cellule uroteliali della vescica, o cellule nervose del sistema nervoso periferico o centrale. I sottotipi M2 e M3 sono principalmente espressi nel detrusore, anche se solo M3 sembra essere coinvolta nella contrazione della vescica. L'inibizione di tali recettori, mediante antagonisti dei recettori muscarinici, riduce le contrazioni delle cellule muscolari lisce della vescica, rendendosi particolarmente utile per sintomi quali l'urgenza e la frequenza minzionale. Inoltre essendo selettivi per M2 e M3 presentano scarsi effetti collaterali, in genere secchezza delle fauci, costipazione, difficoltà di minzione, rinofaringite e vertigini. Tra i farmaci utilizzati per la vescica iper reattiva i più utilizzati sono la darifenacina, la fesoterodina, l'ossibutinina e la tolterodina. Le linee guida indicano questa terapia in pazienti con sintomatologia moderata-grave, prestando comunque estrema cautela in quelli con ridotta capacità di svuotamento [50] per il rischio di ritenzione urinaria.

### **6-1.6 Agonisti dei recettori Beta 3 - Mirabegron**

Recentemente è uscito in commercio una nuova molecola (Mirabegron), agonista selettivo dei recettori  $\beta_3$ -adrenergici. Attivando questi recettori a livello del muscolo detrusore della vescica, Mirabegron induce al rilassamento muscolare e all'aumento della capacità della vescica. Questa nuova molecola agisce legandosi e attivando in maniera selettiva i recettori beta-3 presenti nelle cellule muscolari della vescica. Studi sperimentali hanno dimostrato che, una volta attivati, i ricettori beta-3 provocano un rilassamento dei muscoli della vescica. Si ritiene che ciò determini un incremento della capacità della vescica e induca un cambiamento nelle modalità di contrazione della stessa, con una conseguente riduzione delle contrazioni vescicali. La molecola nell'uomo agisce stimolando anche i recettori  $\beta_1$ -adrenergici, ma a dosaggi più elevati di quelli generalmente raccomandati per il trattamento della vescica iperattiva. Mirabegron trova indicazione nella gestione della vescica iperattiva, per il sollievo dei sintomi associati alla minzione: incontinenza urinaria da urgenza, urgenza minzionale, aumentata frequenza delle minzioni. Il farmaco può essere utilizzato in alternativa agli agenti antimuscarinici, quando questi ultimi si sono

rivelati inefficaci oppure non sono tollerati dal paziente per il verificarsi di effetti avversi anticolinergici.

## **6.2 Terapia chirurgica**

### **6.2-1 Resezione transuretrale di prostata (TURP)**

La TURP come la conosciamo oggi, è stata sviluppata negli Stati Uniti tra il 1920 e il 1930. Con il passare degli anni e il miglioramento dei mezzi a disposizione, ha guadagnato popolarità in tutto il mondo ed è ancora oggi considerata il gold standard per il trattamento chirurgico di IPB. Durante la TURP, il tessuto prostatico iperplastico della zona di transizione viene rimosso endoscopicamente utilizzando un resettore con ansa di taglio ad energia elettrica, che permette l'ablazione del tessuto in piccole sezioni (chips) che vengono poi rimosse dalla vescica al termine della chirurgia. La controindicazione principale è la dimensione della prostata, che non deve essere superiore ad 80 grammi. La velocità di resezione è di circa 1cc/min, pertanto per ghiandole grosse risulterebbe un tempo operatorio troppo lungo, che esporrebbe il paziente al rischio di iponatriemia da diluizione secondaria a riassorbimento del liquido di lavaggio durante la resezione. Altre controindicazioni sono la presenza di calcoli vescicali e diverticoli, o artropatie che rendono impossibile il posizionamento corretto del paziente. Varie sono le complicanze che si accompagnano alla TURP. La più frequente è l'emorragia intraoperatoria che può essere controllata con l'ansa monopolare o bopolare in modalità coagulazione o con il posizionamento di un catetere vescicale in trazione sul collo vescicale. E' possibile che si manifesti TUR syndrome, ovvero una iponatriemia da diluizione, causata dall'utilizzo di soluzione di sorbitolo\mannitolo per l'irrigazione durante la TURP con ansa monopolare: la clinica è caratterizzata da alterazione dello stato di coscienza, disturbi visivi, bradicardia e ipertensione, che si manifestano quando i livelli di sodio scendono sotto i 125 mEq/dl. Il rischio è aumentato se il tempo operatorio superiore ai 90 minuti e la prostata ha un volume maggiore di 45cc; recede con somministrazione lenta di soluzione salina al 3%. Infine sono da segnalare le stenosi dell'uretra e la sclerosi del collo vescicale. dovute al trauma dell'ingresso del resettore, tra le complicanze tardive. La funzionalità erettile rimane inalterata, tuttavia è opportuno avvertire il paziente della eiaculazione retrograda che si manifesta nell'80% dei casi [50-51].



### **6.2-2 Incisione transuretrale di prostata**

L'incisione transuretrale della prostata (TUIP) è stata inizialmente descritta da Orandi nel 1969. Consiste nell'incisione del collo vescicale senza rimozione di tessuto: durante la procedura, si effettuano uno (ore 6) o due tagli (ore 5 e 7) attraverso parenchima e capsula, riducendo così la resistenza uretrale. Questa tecnica è stata recentemente riscoperta e può sostituire TURP come la prima scelta di trattamento di pazienti con prostate di volume < 30 cc e senza adenoma centrale [50-51].

### **6.2-3 Adenomectomia prostatica con tecnica open**

L'adenomectomia prostatica con tecnica open, è la più antica modalità di trattamento dell'IPB. E' indicata dalle linee guida come scelta nei pazienti con prostate superiori agli 80cc , specialmente se associate a ritenzione urinaria acuta, infezioni del tratto urinario persistenti o ricorrenti, ematuria refrattaria al trattamento medico, calcolosi vescicale, sintomi gravi che non rispondono alla terapia medica, e/o una insufficienza renale causata da una ostruzione cronica del deflusso vescicale. È da considerare inoltre in quei pazienti affetti da alterazioni a carico dell'anca che impediscano il corretto posizionamento per la TURP e in presenza di un ernia inguinale che possa essere riparata con la stessa incisione addominale inferiore. Rispetto alla TURP, l'approccio open offre vantaggi in termini di più completa rimozione dell'adenoma prostatico grazie alla visione diretta; minor tasso di reintervento; ed evita il rischio di iponatriemia da diluizione (sindrome TUR). Gli svantaggi della adenomectomia prostatica open, rispetto alla TURP includono la necessità di una incisione mediana inferiore e, di conseguenza, ospedalizzazione e periodo di convalescenza più lunghi; vi è inoltre un aumento del rischio di emorragia peri e postoperatoria. L'intervento può essere effettuato con tecnica transvescicale o transcapsulare; in entrambi i casi l'accesso alla vescica o alla capsula prostatica anteriore si ottiene attraverso un'incisione sovrapubica longitudinale o trasversale. Nella procedura transvescicale (Freyer) si realizza una incisione trasversale nella parete anteriore della vescica, e collocando l'indice in uretra, con pressione in avanti verso la sinfisi, si lacera la mucosa uretrale, definendo il piano tra la capsula chirurgica e

gli adenomi. Gli adenomi prostatici sono poi separati dalla capsula, sempre con il dito; particolare cura deve essere prestata dividendo l'uretra a livello dell'apice, per non danneggiare lo sfintere uretrale. Suture emostatiche sono quindi posizionate negli angoli e sul margine posteriore della cavità, facendo attenzione a non includere gli orifizi ureterali. L'emostasi post-operatoria collocando un catetere in trazione. Nella procedura trans capsulare (Millin) invece, si incide trasversalmente la capsula anteriore prostatica si liberano gli adenomi utilizzando una forbice e il dito indice. Molti chirurghi incidono posteriormente il collo vescicale, onde evitare una possibile successiva stenosi del collo. La capsula prostatica viene quindi chiusa dopo aver inserito un catetere per il drenaggio. Il principale vantaggio di questa procedura è che permette la visualizzazione diretta del collo della vescica e della mucosa vescicale: come risultato questa operazione è ideale per i pazienti con un grande lobo mediano sporgente in vescica, un diverticolo vescicale clinicamente significativo o grossi calcoli della vescica non trattabili per via transuretrale. Le controindicazioni invece includono una ghiandola fibrosa e di piccole dimensioni, la presenza di cancro alla prostata, una precedente prostatectomia o chirurgia pelvica, che possono obliterare l'accesso alla ghiandola [50,51].

#### 6-2.4 Tecnologie che utilizzano il laser.

##### I. Holmio

L'Holmium:yttrium-aluminum-garnet (Ho:YAG) è un laser pulsato (2140 nm), usato in urologia per una varietà di applicazioni endourologiche nei tessuti molli e per la disintegrazione dei calcoli urinari.

La sua lunghezza d'onda del è fortemente assorbita dall'acqua: ciò significa che la zona di coagulazione del tessuto e la necrosi tissutale risultante è limitata a 3-4 mm, sufficiente per ottenere un'adeguata emostasi.

Produce una distruzione dei tessuti non termica e localizzata, risultante un taglio preciso ed efficiente del tessuto prostatico.

La resezione viene di solito eseguita quando la prostata è minore di 60 mi, mentre si effettua enucleazione per prostate più grandi.

Si utilizza un resectore a flusso continuo e soluzione fisiologica per l'irrigazione. Il principio di base della tecnica è la resezione retrograda della prostata, la frammentazione del tessuto asportato all'interno della vescica e la sua successiva evacuazione tramite il canale operativo del resectoscopio.

Nessuna grave complicanza intra-operatoria è stata descritta, tuttavia è una procedura chirurgica che richiede consistenti competenze endoscopiche. Rispetto alla TURP ha un tempo di cateterismo significativamente più breve, tempi di degenza più brevi e ridotta morbilità peri-operatoria. Potenza, continenza, punteggio dei sintomi e la morbilità maggiore a 48 mesi erano identici tra HoLEP e la TURP (7). Pur essendo presente eiaculazione retrograda nell'80% circa dei casi, non sono riportati casi di impotenza iatrogena. [50] [52] [53].

L'Holmio è il laser più utilizzato attualmente in urologia.

## II. Thulep

L'Thullium:yttrium-aluminum-gamet (Ho:YAG) è un laser continuo (2010 nm), anche esso usato in urologia per varietà di applicazioni nei tessuti molli (è stato impiegato efficacemente in pazienti per una stenosclosi del collo vescicale e per il trattamento di pazienti con neoplasie dell'uretere distale e del bacinetto renale con ottimo risultato). È anch'esso è fortemente assorbito dall'acqua infatti la sua penetrazione nei tessuto ancora minore rispetto al Holmio.

Il Tulio consente contemporaneamente l'enucleazione e la vaporizzazione della prostata residua. I vantaggi di questa tecnica sono:

1. permette di trattare endoscopicamente la quasi totalità dei paziente affetti da IPB con abbattimento dei tempi di degenza, a parità di tempi operatori rispetto alle metodiche tradizionali.
2. L'alto potere di coagulazione rende le perdite ematiche insignificanti e consente il suo utilizzo in pazienti in terapia antiaggregante e anticoagulante.
3. I tempo di cateterizzazione ed ospedalizzazione è ridotto se paragonato alla eTURP e ATV.

## III. Green Light

Photoselective Vaporization of the Prostate" (PVP) e usa un laser (GreenLight Laser) a luce verde. Questa procedura utilizza un laser ad alta potenza di 180 Watt, con una fibra laser di circa 7 French inserita nella prostata mediante uno strumento adeguato.

Questa nuova metodica, messa a punto negli Stati Uniti, sfrutta l'azione di un potente laser al triborato di litio che vaporizza con precisione millimetrica (0,8mm) solo l'eccesso di tessuto prostatico, trasformandolo in bollicine di vapore, ispettando la capsula prostatica.

GreenLight Laser ha una profondità di vaporizzazione d ed una lunghezza onda espressamente dedicata alla vaporizzazione dei tessuti (fortemente assorbito dall'emoglobina). La dimissione è precoce.

Il sistema si compone di una console in grado di produrre un raggio laser verde (lunghezza d'onda 532 nm) che viene indirizzato, con l'ausilio di una fibra ottica monouso dedicata, sul sito da trattare. Al termine di ogni trattamento viene allegata alla cartella una scheda contenente un chips nel quale sono registrati fedelmente l'andamento dell'energia e la durata del trattamento. Il laser verde comporta una sicurezza rispetto a possibilità di sanguinamento, permettendo di trattare in relativa sicurezza anche i pazienti che non possono sospendere farmaci anticoagulanti ed antiaggreganti

## **7 Parte Sperimentale**

### **7-1 premessa:**

Originariamente il progetto prevedeva uno studio prospettico per valutare l'efficacia e la sicurezza di 3 tipi di procedure chirurgiche (ThuLEP, TURP e ATV) con una popolazione di circa 40 pazienti per procedura. Nel 2011 era in dotazione presso la clinica urologica il laser al tulio 70 W, utilizzato per le procedure endoscopiche. Le tre procedure sarebbero state confrontate per valutare gli outcomes funzionali in termini di tempi di cateterismo e ospedalizzazione, miglioramento della sintomatologia urinaria (attraverso questionari validati IPSS e QoL e valori di flussometria) con un follow up seriato.

Durante il primo anno abbiamo eseguito 70 ThuLEP; di questi 70 pazienti, 48 sono stati analizzati in modo prospettico con un follow up completo a 24 mesi (i risultati funzionali di questi primi 48 pazienti verranno esposti nel capitolo 1)

Nello stesso periodo è stato dato in prova, presso la nostra clinica urologica, il laser ad olmio 100 watt, che rappresenta il più utilizzato a livello internazionale nel trattamento endoscopico dell'IPB, per la possibilità di enucleare adenomi prostatici di maggiori dimensioni con grande sicurezza, scarso sanguinamento, bassi tassi di complicità intra e perioperatorie e risultati funzionali a medio e lungo termine.

Visti i miglioramenti ottenuti grazie al laser ad olmio, con l'aiuto della Fondazione del Monte, CARISBO e dell'associazione SAMUR, nel 2013 è stato acquistato un laser Olmio 100 watt che è stato donato all'Azienda S. Orsola-Malpighi; Dal 2013 le procedure endoscopiche per la cura dell'IPB vengono eseguite con il laser ad olmio con la tecnica HoLEP.

Dal 2014 sono stati impostati e iniziati due studi prospettici:

- il primo è rivolto allo studio della curva di apprendimento: l'obiettivo è valutare i risultati funzionali in termini di sintomatologia urinaria, valutazione del flusso urinario, complicanze peri e postoperatorie, a medio e lungo termine, in due coorti di pazienti a confronto a seconda che la procedura HoLEP sia stata eseguita con "tecnica autodidatta" oppure con tutor;
- il secondo prevede il confronto tra la tecnica HoLEP e le tecniche tradizionali (TURP e ATV) con 3 gruppi di 50 pazienti per ciascuna procedura, al fine di valutare i vantaggi in termini di mininvasività e risultati funzionali, di risvolti economici e minor tasso di complicanze a

breve e lungo termine della HoLEP rispetto alle tecniche tradizionali.

Considerato il bias di selezione dei pazienti nel caso in cui venissero confrontate le prime procedure eseguite durante la curva di apprendimento della tecnica ThuLEP con le tecniche tradizionali, abbiamo per ora completato uno studio in corso di pubblicazione, circa l'efficacia, la sicurezza e la valutazione della curva di apprendimento della tecnica di enucleazione prostatica con laser a Tullio (ThuLEP).

## **7-2 Risultati delle analisi condotte sulle procedure Thulep**

### **MATERIALI E METODI**

Tra il 2012 e il 2013, 48 pazienti consecutivi affetti da IPB sono stati arruolati e sottoposti a enucleazione prostatica transuretrale con laser al Tullio (ThuLEP) e successiva morcellazione meccanica. Durante questo periodo abbiamo analizzato i risultati di uno studio prospettico. Tutte le procedure sono state eseguite da un urologo con una vasta esperienza in chirurgia endoscopica. Il chirurgo non ha effettuato la suddetta procedura chirurgica prima di aver studiato i dati pubblicati disponibili e aver partecipato come osservatore a 10 procedure in un altro ospedale. Le procedure sono state eseguite senza tutoraggio, e il processo di apprendimento è stato da autodidatta. ThuLEP è stata effettuata utilizzando il laser Tullio 70 Watt 2 micron con onda continua Tm: YAG laser (RevoLix, prodotti LISA laser, Katlenburg, Germania) come fonte di energia. L'energia laser viene trasmessa attraverso una fibra ottica (550 micron) riutilizzabile (RigiFib, prodotti da LISA Laser, Katlenburg, Germania). La procedura è stata eseguita utilizzando un resettoscopio laser 26Fr a flusso continuo, equipaggiato da un morcellatore meccanico (Piranha TUR-Set Richard Wolf, Knittlingen, Germania). Tutti gli interventi sono stati eseguiti con soluzione fisiologica come fluido di irrigazione ENERGIA CONTINUA E NON PULSATILE. La tecnica ThuLEP prevede l'incisione del lobo medio a ore 5 e ore 7 separandolo dai due lobi laterali e successivamente viene enucleato il lobo medio per via retrograda scollandolo dalla capsula chirurgica; poi con un'incisione a ore 12 per separare ed enucleare i due lobi laterali e rilasciati in vescica. Quindi i lobi prostatici vengono morcellati ed aspirati con uno strumento dedicato (Morcellatore). Al termine della procedura viene posizionato un catetere Foley 22F. I pazienti sono stati ricoverati in ospedale il giorno stesso dell'intervento.

I sintomi tipici dell'IPB, refrattari alla terapia medica e la ritenzione acuta di urina (in 16 pazienti, 33% ), sono le indicazioni per l'intervento endoscopico. Di 33 pazienti (68,7%) precedentemente

trattati con terapia medica per IPB, 4 (8,3%) sono stati trattati solo con alfa litici, 9 (18,8%) solo con inibitori della 5 alfa-reduttasi e 20 (43,9%) con una terapia di combinazione (alfa-litico più 5 inibitore alfa-reduttasi).

Criteri di esclusione:

- carcinoma prostatico preoperatorio: in pazienti con rialzo del PSA (PSA>4ng/ml) è stata eseguita una biopsia prostatica;
- flusso urinario massimo (Qmax)> 15 ml / s;
- International prostate symptom score (IPSS)> 7 punti;
- diagnosi urodinamica di vescica neurogena;
- pregressa chirurgia uretrale.

Abbiamo utilizzato una profilassi antimicrobica con fluorochinolinico o cefalosporine di II generazione. Le terapia anticoagulanti e antiaggreganti sono state interrotte cinque giorni prima dell'intervento, e LMWH sottocutaneo è stata iniziata 24 ore dopo la sospensione di anticoagulante orale e sospeso 12 ore prima dell'intervento chirurgico. EBPM è stato ripresa 6 ore dopo l'intervento chirurgico e la terapia anticoagulante orale è stato ripreso 4-5 giorni dopo l'intervento.

I pazienti sono stati rivalutati a 3, 6, 12 e 24 mesi dopo l'intervento chirurgico, includendo nel follow up la valutazione del PSA, il residuo post-minzionale, l'uroflussometria, leucografia transrettale con volumetria prostatica, international prostate symptom score (IPSS) e un punteggio sulla qualità di vita (QoL). Inoltre in ogni visita di follow-up, abbiamo registrato le complicanze: l'incontinenza urinaria da sforzo e l'incontinenza urinaria da urgenza è stata valutata con una semplice scala: continenza (0 Pad / die), incontinenza lieve (1 Pad / die), incontinenza moderata (2 Pads / die) e incontinenza grave (> 2Pads / die). Durante il follow up non abbiamo registrato tra le complicanze a medio e lungo termine, un'ostruzione al flusso urinario persistenze dovuta a stenosi uretrale iatrogena o sclerosi del colo vescicale. Il comitato etico dell'azienda ha dato l'assenso allo studio osservazionale (approval code STUD-OF by the S. Orsola-Malpighi Hospital, IRB September 11, 2012).

## RISULTATI

L'età media dei pazienti è  $70.99 \pm 5,3$  (range 57-82), come descritto nella tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione

<b>Età: Media ± DS</b>	70.99 ± 5.3
<b>Prostate volume: Media ± DS</b>	63 ± 5.3
<b>PSA: Media ± DS</b>	2.15 ± ()
<b>RAU: n° (%)</b>	16 (33%)
<b>Terapia medica: n° (%)</b>	33 (68.7 %)
<b>Alfa litici: n° (%)</b>	4 (8.3%)
<b>5-AR: n° (%)</b>	9 (18.8%)
<b>Alfa litici + 5-AR: n° (%)</b>	20 (43.9%)

PSA: Antigene Prostatico Specifico; RAU: Ritenzione Acuta di Urina; 5-ARI: inibitore della 5 alfa reduttasi.

Il volume medio della prostata è di  $63 \pm 5,3$  ml (range 25-107). Del numero totale di 48 pazienti, 6 (12,5%) hanno un volume prostatico maggiore di 39 ml, 12 (25%) hanno un volume compreso tra 40-59 ml e 30 (62,5%) maggiore di 60 ml. La principale differenza nei risultati dei pazienti in relazione al volume prostatico preoperatorio sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2: Dati intraoperatori e perioperatori: 48 pazienti suddivisi per volume prostatico (<39 cc, 40-59 cc, >60 cc).

	<39 cc	40-59	>60	p
<b>N pz</b>	6	12	30	
<b>Età (anni): media (DS)</b>	69.83 ± (8.06)	69.83 ± (6.38)	71.68 ± (4.34)	0.29
<b>RPM pre (cc.): Media (DS)</b>	245.50 ± (91.37)	143.9 ± (32.9)	152.66 ± (73)	0.037
<b>Tempo operatorio (min): media (DS)</b>	113.33 ± (16.63)	128.91 ± (32.96)	129.9 ± (28.43)	0.267
<b>Peso tessuto asportato (g): Media (DS)</b>	22.33 ± (13.66)	22.20 ± (5.8)	35.29 ± (14.23)	0.004
<b>Perdita HB (g/dl): Media media (DS)</b>	0.95 ± (0.9)	1.06 ± (1.08)	1.34 ± (0.72)	0.204
<b>Ospedalizzazione (h): Media (DS)</b>	60 ± (20.08)	71.57 ± (20.99)	66.19 ± (30.98)	0.606
<b>Tempo catetere (h): Media (DS)</b>	74 ± (83.19)	66.77 ± (33.08)	50.32 ± (35.12)	0.055

La procedura è stata conclusa con successo in 39 pazienti (81,25%). In totale in 9 pazienti (18,8%) (4 pazienti del primo gruppo, 2 nel secondo e 3 nel terzo) la procedura ThuLEP è stata convertita in resezione



transuretrale della prostata (TURP) durante la fase di enucleazione dei lobi laterali per impossibilità di completare la manovra in sicurezza. Nel 4,1% dei pazienti la procedura è stata interrotta dopo l'enucleazione e la morcellazione è stata eseguita in un secondo tempo.

I principali dati intraoperatori e perioperatori durante la curva di apprendimento (4 gruppi di 12 pazienti ciascuno) sono riportati nella tabella 3 e le complicanze nella tabella 4.

Tabella 3: Suddivisione della popolazione in 4 gruppi di 12 pazienti ciascuno; dati preoperatori, intraoperatori e perioperatori durante la curva di apprendimento.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4	Totale	P
<b>Età, anni</b> Media (SD)	<b>71.20</b> ± (5.4)	<b>69.56</b> ± (5.51)	<b>71.96</b> ± (4.55)	<b>71.22</b> ±(6.30)	<b>70.99 (5.3)</b>	<b>0.725</b>
<b>Energia laser utilizzata (J)</b> Media (SD)	<b>40450.00 ±</b> (3565.364)	<b>38766.66 ±</b> (5285.027)	<b>38654.00 ±</b> (18181.32)	<b>37233.33 ±</b> (7917.75)	<b>51896.83 ±</b> (21622.80)	<b>0.755</b>
<b>Tempo operatorio globale, minuti</b> Media (SD)	<b>116.43</b> ± (26.8)	<b>126.19</b> ± (32.73)	<b>145.99</b> ± (27.44)	<b>121.73</b> ± (19.58)	<b>127.58 ±</b> (28.50)	<b>0.332</b>
<b>Efficacia di enucleazione g/m</b> Media (SD)	<b>0.21</b> ± (0.07)	<b>0.20</b> ± (0.10)	<b>0.22</b> ± (0.09)	<b>0.33</b> ±0.16 (0.08-0.64)	<b>0.24 ±</b> (0.12)	<b>0.017</b>
<b>Volume prostatico cc</b> Media (SD)	<b>59.92</b> ± (12.97)	<b>47.78</b> ± (11.08)	<b>66.82</b> ± (11.55)	<b>77.55</b> ± (19.07)	<b>63 ± (5.3)</b>	<b>0.001</b>
<b>Peso del tessuto asportato g</b> Media (SD)	<b>24.41</b> ± (5.42)	<b>24.50</b> ± (6.55)	<b>32.4</b> ± (11.53)	<b>40.27</b> ± (20.81)	<b>30.40 ±</b> (13.90)	<b>0.002</b>
<b>Perdita di emoglobina g/dl</b> Media (SD)	<b>1.52</b> ± (0.86)	<b>1.24</b> ± (1.03)	<b>1.19</b> ± (0.77)	<b>0.94</b> ± (0.65)	<b>1.22 ±</b> (0.84)	<b>0.1</b>
<b>Riduzione della natriemia mg/dl</b> Media (SD)	<b>0.77</b> ± (2.55)	<b>1,89</b> ± (2.35)	<b>-0.03</b> ± (2)	<b>1.9</b> ± (2.15)	<b>1.13 (2.34)</b>	<b>0.63</b>
<b>Tempo di cateterizzazione (ore):</b> Media (SD)	<b>80.87</b> ± (48.51)	<b>56.27</b> ± (22.44)	<b>36.04</b> ± (19.96)	<b>56.40</b> ± (159.32)	<b>57.4 ±</b> (42.93)	<b>0.091</b>
<b>Tempo di ospedalizzazione (ore)</b> Media (SD)	<b>82.28</b> ± (39.61)	<b>68.37</b> ± (26.66)	<b>64.44</b> ± (17.92)	<b>51.97</b> ± (9.67)	<b>66.76</b> (27.39)	<b>0.07</b>

Tabella 4: complicanze intraoperatorie, perioperatorie e postoperatorie con follow up medio di 24 mesi, durante la curva di apprendimento.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	Gruppo 4	Globale
Perforazione intraoperatoria della capsula prostatica: no. (%)	0	0	4 (33.3%)	0	4 (8.3%)
Lesione superficiale della mucosa vescicale: no. (%)	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	2 (4.1%)
Sanguinamento postoperatorio risolto con coagulazione endoscopica: no. (%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
Trasfusioni ematiche: no. (%)	0	0	0	0	0
Ricateterizzazione per RAU: no. (%)	0	1 (8.3%)	1 (8.3%)	3 (25%)	5 (10.4%)
Infezioni delle vie urinarie: no. (%)	2 (16.7%)	0	0	0	2 (4.1%)
Incontinenza urinaria transitoria (< 3 mesi): no. (%)	2 (16.7%)	1 (8.3%)	3 (25%)	0	6 (12.5%)
Incontinenza urinaria persistente (>6 mesi): no. (%)	1 (8.3%)	0	0	0	1 (2.1%)
Stenosi dell'uretra bulbare : no. (%)	0	0	0	0	0
Sclerosi del collo vescicale: no. (%)	0	0	0	0	0
Reintervento per residuo prostatico/ morcellazione in secondo tempo: no. (%)	0	1 (8.3%)	0	1 (8.3%)	2 (4.1%)
Conversione a TURP durante la ThuLEP: no. (%)	4 (33.3%)	2 (16.7%)	3 (25%)	0	9 (18.8%)

Il tempo operatorio medio è stato di 127,58 minuti  $\pm$  28.50 (range 50-210). Il peso medio del tessuto asportato è stato di 30,40  $\pm$  13,90 gr (range 10-80 gr): bisogna considerare una quota di tessuto che viene vaporizzato durante la procedura che determina una sottostima del reale peso asportato. Efficacia dell'enucleazione è stata di 0,24  $\pm$  0,12 gr per minuto.

Il peso del tessuto enucleato aumenta durante la curva di apprendimento a causa di aumentare il volume della prostata, con una media di 24,41 gr  $\pm$  5,42 nel primo gruppo e 40.27 gr  $\pm$  20.81 nell'ultimo gruppo.

Volume prostatico

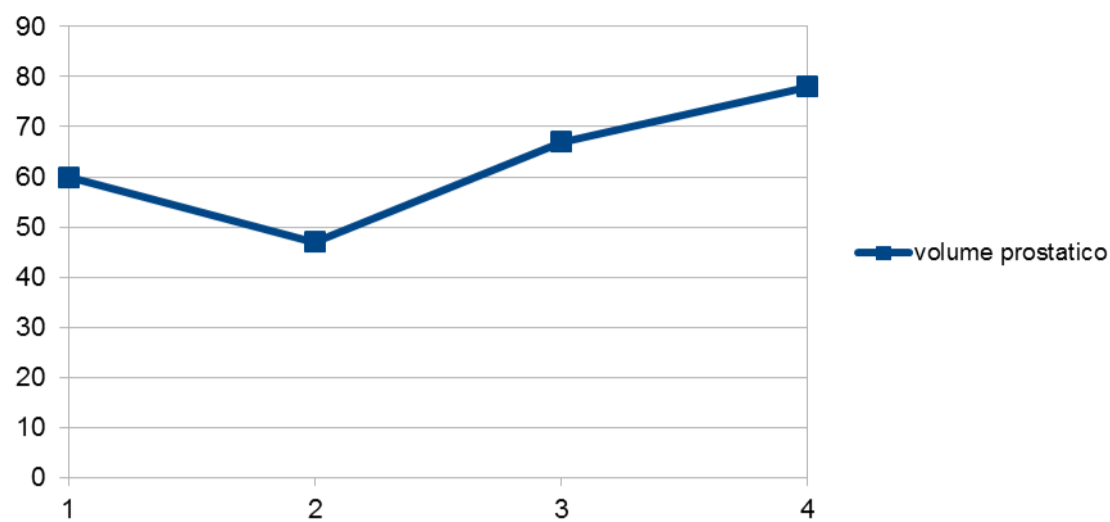


Grafico 1. Andamento del peso del volume asportato durante la curva di apprendimento: nel terzo e quarto gruppo di pazienti si è assistito a un progressivo incremento del volume prostatico asportato durante la procedura.

L'efficacia di enucleazione aumenta significativamente con il miglioramento dell'esperienza della tecnica, con una efficacia media di enucleazione nel primo e ultimo gruppo di  $0,21 \text{ gr / min} \pm 0,07$  e  $0,33 \text{ gr / min} \pm 0,16$  ( $p = 0,017$ ).

andamento efficacia

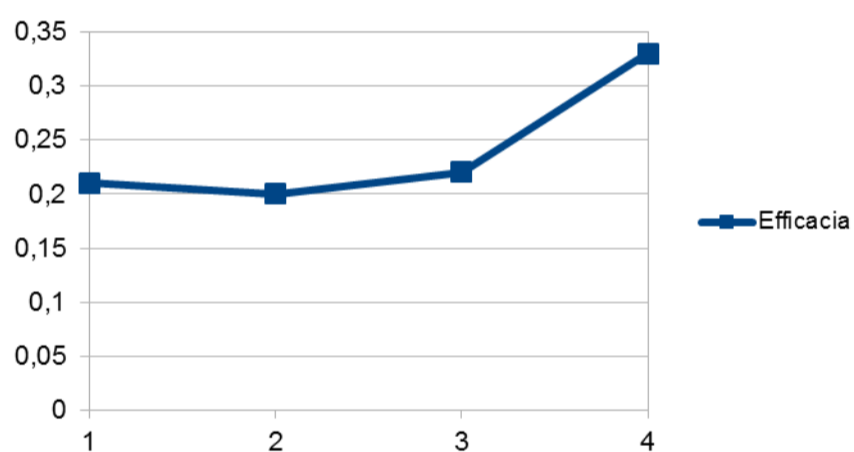


Grafico 2. Andamento dell'efficacia di enucleazione durante la curva di apprendimento: a partire dal quarto gruppo si è assistito a un notevole incremento di efficacia di enucleazione.

Ospedalizzazione e cateterismo

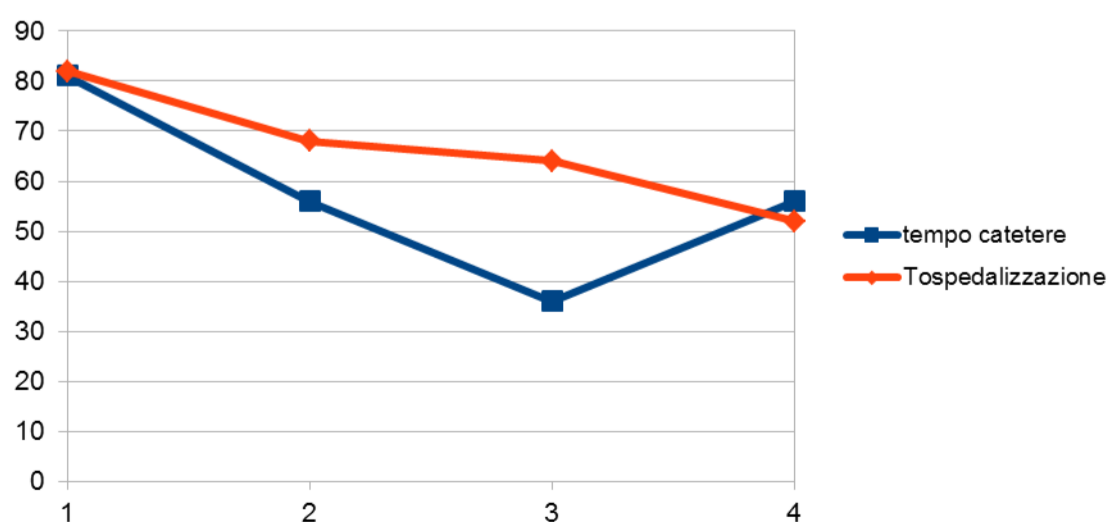


Grafico 3: tempo (in ore) di cateterismo (linea blu) e di ospedalizzazione (linea rossa) nei 4 gruppi di

pazienti.

Durante la curva di apprendimento si è assistito a una progressiva riduzione del tempo di ospedalizzazione e anche di cateterismo postoperatorio. Da notare l'aumento del tempo di cateterismo nell'ultimo gruppo dovuto alla presenza di complicanza di un paziente (lesione della mucosa vescicale durante la fase di morcellazione) trattata con mantenimento del catetere vescicale per un periodo più prolungato.

Tra le complicanze postoperatorie ricordiamo la ritenzione acuta d'urina (10,4%) trattata con riposizionamento temporaneo del catetere vescicale e le infezioni delle basse vie urinarie (4,1%) trattate con un'adeguata terapia antibiotica.

Abbiamo registrato inoltre piccole perforazioni capsulari e piccole lesioni della mucosa vescicale intraoperatoria in 4 pazienti (8,3%) e 2 pazienti (4,1%), rispettivamente. Tuttavia l'entità di queste complicanze è stata lieve e non ha modificato la successiva gestione dei pazienti. Solo 1 paziente (2,1%) ha sviluppato un'ematuria persistente nel postoperatorio, tale da richiedere una coagulazione endoscopica, mentre per nessun paziente è stato necessario ricorrere a trasfusioni ematiche né durante l'intervento né nel postoperatorio. Infatti abbiamo registrato un lieve calo dell'emoglobina e della natriemia dopo l'intervento, ma non significativo e in nessun caso abbiamo registrato i sintomi dell'iponatriemia da diluizione (TUR sindrome). La perdita media di emoglobina è stata di  $1,22 \pm 0,84$  g / l, e la perdita media di sodio nel siero è stata di  $1,13 \pm 2.34$  mmol/dl.

Le variazioni di parametri clinici, come i punteggi degli score di sintomatologia (IPSS e qualità di vita) e i valori della uroflussometria, dopo ThuLEP durante il periodo di follow-up, sono elencati nella Tabella 5.

Tabella 5. Risultati funzionali (IPSS, QoL, Flussometria e RPM) con follow up di 24 mesi.

	Preoperatorio	Post operative				preoperatorio VS 24 mesi	
		3 months	6 months	12 months	24 months	p	p
<b>IPSS median a(IQR)</b>	19.15 (2-31)	5.92 (1-20)	6 (1-20)	5.84 (1-20)	4.5 (0-20)	0.917	< 0.0001
<b>Qol mediana (IQR)</b>	4 (1-6)	1 (0-3)	1.13 (0-4)	1 (0-3)	1 (0-6)	0.9	< 0.0001
<b>Qmax ml/s</b>	5.75 (3-9.3) DS 1.67	15.38 (8-28) DS 5.51	18.1 (10-30.3) DS 5.27	18.96 (11-31) DS 5.08	19.81 (7-32.1) DS 5.70	0.3	< 0.0001
<b>RPM</b>	165.13 (10-350) DS 80.15	14.41 (0-300) DS 43.51	7.78 (0-200) DS 29.19	6.27 (0-150) DS 22.13	5.52 (0-150) DS 21.98	0.04	< 0.0001

A 6 mesi dopo l'intervento, il residuo postminzionale mediano (RPM) è diminuito da  $165,13 \pm 80,15$  ml (range 10-350) nel preoperatorio a  $7,78 \pm 29,19$  ml (range 0-200), mentre il valore di flusso massimo (Qmax) medio è aumentato da  $5,75 \pm 1,67$  ml / s (range 3-9,3) a  $18,1 \pm 5,27$  ml / s (range 10-30,3). I valori medi di IPSS e QoL hanno dimostrato un progressivo miglioramento: da 19.15 (IQR: 2-31) e 4.02 (IQR: 1-6) nel preoperatorio a 6.04 (IQR: 1-20) e 1.43 (IQR: 1-4), rispettivamente. Nel postoperatorio abbiamo riscontrato un progressivo miglioramento dell'incontinenza urinaria transitoria: infatti in 6 (12,5%) pazienti l'incontinenza è regredita entro 3 mesi, mentre persiste fino ad 1 anno dopo l'intervento solo in 1 (2,1%) dei 48 pazienti. Nessun paziente ha sviluppato una stenosi dell'uretra bulbare, sclerosi del collo vescicale o tessuto residuo.

### 7-3 Presente e futuro:

Dal 2013 grazie a fondi da parte della Fondazione del Monte e di CARISBO, abbiamo acquistato presso la Clinica Urologica di Bologna un nuovo laser a Olmio. Dopo le prime 70 procedure iniziate con laser a Tullio (ThuLEP) abbiamo iniziato a utilizzare questo nuovo tipo di laser con la stessa tecnica chirurgica di enucleazione dell'adenoma prostatico per via transuretrale (HoLEP). La principale differenza tra i due tipi di laser oltre alla potenza (70W per il Tullio e 100W per l'Olmio) consiste nella modalità di erogazione dell'energia: continua per il Tullio e pulsata per l'Olmio, entrambi in grado di garantire un ottimo effetto emostatico. Il nuovo laser ad Olmio, proprio grazie all'effetto pulsato, permette una perfetta identificazione del piano capsulare durante la fase di enucleazione rendendo più semplice la tecnica e permettendo uno scollamento anatomico dei tessuti.

Nel 2014 abbiamo organizzato un corso teorico-pratico (HoLEP training days) che si è tenuto presso la Clinica Urologica di Bologna, per diffondere e affermare la tecnica HoLEP, grazie all'adesione di esperti affermati a livello nazionale di tecnica HoLEP.

Inoltre grazie alla sempre maggiore diffusione della tecnica HoLEP presso la nostra clinica, Bologna è diventata il centro scientifico di riferimento nazionale per lo studio dell'applicazione clinica dell'aggiornamento tecnologico del nuovo laser Holmio (120W) e del nuovo morcellatore (Lumenis Versacut plus).

Durante il 2014 inoltre abbiamo iniziato uno studio finalizzato a valutare la curva di apprendimento della tecnica HoLEP. Mentre le prime procedure sono state eseguite da un solo chirurgo che ha completato la curva di apprendimento in maniera autodidatta, un

secondo chirurgo ha iniziato ad imparare questa tecnica con tutoraggio (da parte del primo chirurgo che ha completato la curva di apprendimento).

In questo studio abbiamo posto a confronto i dati intra e perioperatori in termini di tempi operatori, perdite di emoglobina, efficacia di enucleazione e di morcellazione, tassi di complicanze intra e perioperatorie, tra due gruppi di pazienti: un gruppo sottoposti a HoLEP con approccio autodidatta e un altro gruppo di pazienti sottoposti a HoLEP con approccio con tutor. Inoltre abbiamo registrato i risultati funzionali in termini di miglioramento della sintomatologia urinaria (attraverso i questionari IPSS e QoL), del flusso urinario attraverso i valori di flussometria e di residuo postminzionale tra i valori nel preoperatorio e nel postoperatorio a 3 e a 6 mesi di follow up nei due gruppi.

Altro progetto che abbiamo iniziato e di cui a breve potremmo analizzare i risultati, rappresenta uno studio prospettico tuttora in corso in cui l'obiettivo è mettere a confronto 3 metodiche: HoLEP vs TURP vs adenomectomia prostatica transvescicale (ATV). Pertanto abbiamo selezionato 150 pazienti (50 pazienti per il gruppo HoLEP, 50 per il gruppo TURP e 50 per il gruppo ATV) che vengono studiati in maniera prospettica per quanto riguarda i dati preoperatori (PSA, terapia medica, flussometria, volumetria prostatica e residuo post minzionale e valutazione della sintomatologia urinaria tramite i questionari IPSS e QoL) e intraoperatori e perioperatori (tempo di enucleazione e morcellazione, efficacia di enucleazione e morcellazione, peso del tessuto asportato, tempo di cateterizzazione e di degenza, riduzione ematica dell'emoglobina e del sodio). Inoltre l'obiettivo è di valutare i risultati in termini di outcomes funzionali (miglioramento della sintomatologia urinaria, del flusso urinario, riduzione del volume prostatico) e di complicanze a breve termine (anemizzazione, infezione della ferita e fistola urinosa nel caso dell'adenomectomia prostatica transvescicale, incontinenza urinaria transitoria, infezioni del basso tratto urinario, sindrome irritativa con disuria e stranguria per tutte e tre le tecniche chirurgiche) e a lungo termine (reintervento per adenoma prostatico residuo, sclerosi del collo vescicale, stenosi uretrale)

#### 7-4 CONCLUSIONI:

ThuLEP E HoLEP rappresentano un tecniche chirurgiche efficaci, sicure e riproducibili indipendentemente dalle dimensioni della ghiandola per trattare l'IPB sintomatica. I nostri dati suggeriscono che la ThuLEP offre un miglioramento significativo e duraturo de i punteggi dei

sintomi urinari e della qualità della vita comparabili con quelli ottenuti tramite TURP e ATV. Le complicanze principali sono rappresentate dall'incontinenza urinaria da sforzo transitoria e una curva di apprendimento lunga che necessita di circa 40-50 casi, se viene eseguita con approccio autodidatta.

## 8 Bibliografia

- [1] Edi-Ermes, *Anatomia Umana vol2; 3ed.*
- [2] 1987 Isaacs and Coffey, *Campbell Walsh Urology.*
- [3] 1996 Kyprianou et al and 1998 Colombel et al *Campbell Walsh Urology.*
- [4] 1987 Barrack e Berry, *Campbell Walsh Urology.*
- [5] 2000 Choi et al *Campbell Walsh Urology.*
- [6] 2003 Castro et al *Campbell Walsh Urology.*
- [8] 1995 McConnell and 1999 Marcelli e Cunningham,.
- [7] 1986 Naslund e Coffey, *Campbell Walsh Urology.*
- [9] 2004 Roberts et al *Campbell Walsh Urology.*
- [10] 2006 Marberger et al *Campbell Walsh Urology.*
- [11] 2003 Chatterjee, *Campbell Walsh Urology.*
- [12] 1989 Kyprianou e Isaacs, *Campbell W. Urology.*
- [13] 1990 Martikainen et al *Campbell W. Urology.*
- [14] 1984 McKeehan et al *Campbell W. Urology.*
- [15] Wabh 1983, *Campbell W. Urology.*
- [16] 1994 Russell and Wilson, *Campbell W. Urology.*
- [18] Tenniswood 1992, *Campbell W. Urology.*
- [17] 1994 Silver et al *Campbell W. Urology.*
- [19] 1980 ,1983, 2003 Cunha et al *Campbell W. Urology.*
- [20] 1987 Cunha e Donjacour, *Campbell W. Urology.*
- [21] 1994.1996 Cunha, *Campbell W. Urology.*
- [22] 1990 McNeal *Campbell W. Urology.*
- [23] 1995 Steiner, *Campbell W. Urology.*
- [24] 2004 Lee e Peehl *Campbell W. Urology.*
- [25] 1989 Wiiding et al *Campbell W. Urology.*
- [26] 1990,1991 Spon, e Rober\*. *a,mpbeH W. Urology.*
- [28] 2000 Cohen et al *Campbell W. Urology.*



- [27] 1995 Peehl et al *Campbell W Urology*.
- [29] 1993 Story «zlCampbeHW. *Urology*.
- [30] 2000 Salm et al *Campbell W. Urology*.
- [31] 2004 Polnaszek et al *Campbell W. Urology*.
- [32] 2002 Wabh et al *Campbell W. Urology*.
- [33] 1994 Partin et al and 1994 Sanda et al *Campbell W. Urology*.
- [34] 2003 Pearson et al *Campbell W. Urology*.
- [35] 1987 Caine e Schuger, *Campbell W. Urology*.
- [36] 1992 Shapiro et al *Campbell W. Urology*.
- [38] Lin 2000, *Campbell W. Urology*.
- [37] 2000 Smith et al *Campbell W. Urology*.
- [39] 2004 Roehrborn e Schwinn, *Campbell W. Urology*.
- [40] 1993a, 1993b Lepor et al *Campbell W. Urology*.
- [41] 1993 Price et al *Campbell W. Urology*.
- [42] 1980 Gosling e Dixon, *Campbell W. Urology*.
- [43] 1986 Gosling et al *Campbell W. Urology*.
- [44] 1993 Barry et al *Campbell W. Urology*.
- [45] 1995,2000 Levin et al *Campbell W. Urology*.
- [46] 1994 McConnell *Campbell W. Urology*.
- [48] 2005a, 2005b, 2006 Mannikarottu et al *Campbell W. Urology*.
- [47] 1996 Cher et al *Campbell W. Urology*.
- [49] 2003 McConnell et al *Campbell W. Urology*.
- [50] 2004 Boyle, *Campbell W. Urology*.
- [51] Guidelines 2012 European Association of Urology (EAU),. [52] Campbell Walsh *Urology*,.
- [53] Amy E. Krambeck, Colin Terry, Brian R. Matlaga, Nicole L. Miller, Mitchell R. Humphreys,\* Ehud Gnessin and James E. Lingeman Michael W. Dusing, "Holmium laser enucleation of the prostate efficiency gained by experience and operative technique".

[54] Nazareno Suardi, Andrea Salonia, Vincenzo Scattoni, Giorgio Guazzoni, Renzo Colombo, Andrea Cestari, Alberto Briganti, Bruno Mazzoccoli, Patrizio Rigatti, Francesco Montorsi Richard Naspro \*  
Holmium Laser Enucleation of the Prostate Versus Open Prostatectomy for Prostates >70 g: 24-Month Follow-up.

[55] Qiang Shao, Thomas R. W. Herrmann, Ye Tian, and Yuhai Zhang Fengbo Zhang, Thulium Laser Versus Holmium Laser Transurethral Enucleation of the Prostate: 18-Month Follow-up Data of a Single Center".

[56] Jian Zhuo, Xiao-Wen Sun, Bang-Min Han, Yi Shao. Yi-Nan Zhang Shu-ye Xia \*, "Thulium Laser versus Standard Transurethral Resection of the Prostate: A Randomized Prospective Trial" European Urology.

[58] Yoshiyuki Shiga, Shingo Minagawa, Toshihisa Iwabuchi, Akiko Fujisaki, Masahiro Yashì, Kazunori Hattori, and Osamu Muraishi Fumiyasu Endo, "Anteroposterior Dissection HoLEP: A Modification to Prevent Transient Stress Urinary Incontinence".

[57] T. Bach, S.J. Xia\*, Y. Yang\*, S. Mattioli\*, G. M. Watson • A. J. Gross • T. R. W. Herrmann, Thulium YAG 2 μm cw laser prostatectomy: where do we stand?".

[59] Antoni Gebbert-Mas, Felip Vallmanya, Josep M. Manresa, Viobta Menéndez, Ramon Cortadelbs, and Octavio Arango José Piacer, "Holmium Laser Enucleation of Prostate: Outcome and Complications of Self-taught Learning Curve".

[60] Ryan F Paterson<sup>1</sup>, Samuel C Rimi, Tiberio M Siqueira Jr<sup>1</sup>, Mostafa M Elhibli<sup>2</sup> and James E Lingeman<sup>1</sup> Ramsay L Kuo\*<sup>1</sup>, "Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP): A Technical Update," World Journal of Surgical Oncology.

[61] 1993 Thigpen et al Campbell W. Urology.

[62] Thorsten Bach, Christopher Netsch, Axel Haecker, Maurice-Stephan Michel • Thomas R. W. Herrmann • Andreas J. Gross,

"Thulium:YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate: safety and durability during intermediate-term follow-up".

[63] Andersson KE, de Groat WC, McVary KT, Lue TF, Maggi M, Roehrborn CG, Wyndaele JJ, Melby T, Viktrup L. Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action.

[64] Egerdie RB, Auerbach S, Roehrborn CG, Costa P, Garza MS, Esler AL, Wong DG, Seccrest RJ. Tadalafil 2.5 or 5 mg administered once daily for 12 weeks in men with both erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study.