



**PATOLOGIA PROSTATICA:
INNOVAZIONI TECNOLOGICHE E NUOVE FRONTIERE**

Sabato 8 ottobre 2016 – ore 8.15-14.20
Aula Magna – Policlinico San Donato Milanese
Piazza Malan 1 – San Donato Milanese (MI)

n. evento 1834 - 171269
crediti 5

Il nostro Ordine è particolarmente impegnato nell'ambito della formazione e dell'aggiornamento dei propri iscritti.

Questo evento che rappresenta una tappa del percorso e dell'impegno profuso da parte degli organizzatori merita il nostro ringraziamento e plauso.

Numerosi sono gli altri corsi in programma a testimonianza della vitalità e dell'impegno dei nostri iscritti per far crescere e rendere sempre più vicina la nostra professione ai bisogni dei nostri ammalati.

Non sfugge ad una attenta riflessione che tali eventi rappresentano non solo opportunità di aggiornamento scientifico ma vitali strumenti per una crescita professionale ed etica.

Questo obiettivo verrà perseguito con particolare determinazione e il nostro Ordine sarà sempre pronto ad accogliere suggerimenti e proposte per poter migliorare la professione medica.

Il Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi e Odontoiatri

Dott. Roberto Carlo Rossi

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. C. Rossi', positioned below the printed name.

**PATOLOGIA PROSTATICA:
INNOVAZIONI TECNOLOGICHE E NUOVE FRONTIERE**

*Sabato 8 ottobre 2016 - ore 8.15- 14.20
Aula Magna - Policlinico San Donato Milanese
Piazza Malan 1 - San Donato Milanese (MI)*

Coordinatore

LUCA CARMIGNANI

Università del Studi di Milano

Direttore Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese

PROGRAMMA

- 8.15-8.45 *Registrazione Partecipanti*
- 8.45-9.00 *Saluto del Presidente dell'Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Milano o di altro Consigliere da lui delegato*

PROSTATITI

Moderatore

LUCA CARMIGNANI

- 9.00-9.20 **Dario Ratti**
Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese
Acuzie e cronicità
- 9.20-9.40 **Serena Maruccia**
Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese
Dolore pelvico cronico
- 9.40-10.00 **Stefano Casellato**
Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese
Infiammazione e rischio oncologico
- 10.00-10.15 *Discussione*

TUMORE PROSTATICO

Moderatore

SERENA MARUCCIA

- 10.15-10.30 **Elisabetta Finkelberg**
Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese
Prevenzione e ruolo del PSA
- 10.30-10.45 **Damiano Vizziello**
Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese
Treatment ed overtreatment: ruolo della sorveglianza attiva

- 10.45-11.00 **Stefano Casellato**
RMN prostatica e biopsia fusion
- 11.00-11.15 **Luca Carmignani**
Chirurgia robotica ed outcome funzionale su incontinenza a preservazione della potenza sessuale
- 11.15-11.30 *Discussione*
- 11.30-11.50 *Intervalla*

IPERTROFIA PROSTATICA

Moderatore

STEFANO CASELLATO

- 11.50-12.10 **Serena Maruccia**
Ottimizzazione della terapia medica
- 12.10-12.30 **Luca Carmignani**
Laser ed innovazioni tecnologiche in chirurgia
- 12.30-12.50 **Carlo Marengi**
Divisione Universitaria di Urologia – IRCCS Policlinico San Donato Milanese
Tecniche di preservazione dell'eiaculazione dopo chirurgia
- 12.50-13.50 **Luca Carmignani**
Sessione video e discussione
- 13.50-14.20 *Compilazione schede di valutazione e di verifica*

ACUZIE E CRONICITÀ

Dario Ratti

Con il termine prostatite si intende tradizionalmente una patologia infiammatoria acuta o cronica della prostata da causa batterica.

Più recentemente la classificazione delle prostatiti tiene conto anche di diverse patologie infiammatorie non batteriche della ghiandola.

Indipendentemente dall'eziologia la prostatite è una delle infezioni più frequenti nel maschio tanto che quasi 1 maschio su 2 ne è affetto almeno una volta nella vita con una incidenza che varia dal 7 al 12% a seconda della popolazione presa in esame. Benchè sia una delle principali causa di visita urologica negli under 50, l'incidenza è maggiore negli over 50 in quanto sono soggetti che presentano frequentemente ostruzione da IPB con un significativo residuo vescicale post-minzionale che favorisce una sovrainfezione batterica.

La classificazione delle prostatiti secondo il *National Institute of Health (NIH)* riporta:

	<i>Nome</i>	<i>Descrizione</i>
<i>I</i>	Prostatite Batterica Acuta	Infezione acuta della prostata
<i>II</i>	Prostatite Cronica Batterica	Infezione cronica della prostata
<i>III</i>	Prostatite Cronica Abatterica (Sindrome Dolorosa Pelvica Cronica)	Dolore pelvico con sintomi minzionali e/o sessuali variabili, dolore pelvico cronico in assenza di infezioni dimostrabili
<i>IIIa</i>	Dolore pelvico cronico infiammatorio	Alto numero di leucociti nello sperma o nel mitto terminale
<i>IIIb</i>	Dolore pelvico cronico non infiammatorio	Basso numero di leucociti nello sperma o nel mitto terminale
<i>IV</i>	Prostatite infiammatoria asinomatica	Assenza di sintomi in presenza di segni di infiammazione nello sperma, nel mitto terminale o in frammenti biotici

Caratteristiche Generali delle Prostatiti Batteriche

Le principali localizzazioni del dolore in pazienti affetti da prostatite sono rappresentate da: prostata/perineo (46%), scroto e/o testicoli (39%), pene (6%), vescica (6%) e regione lombare-sacrale (2%).

La sintomatologia del basso tratto urinario in pazienti affetti da prostatiti si presenta con frequente necessità di urinare, difficoltà allo svuotamento con mitto ipovalido e uso del torchio addominale, dolore nell'urinare o che aumenta durante la minzione.

In caso di prostatite devono sempre essere indagate cause ostruttive, svuotamento vescicale e stenosi uretrali mediante uroflussometria, uretrografia retrograda e minzionale o endoscopia.

È possibile la comparsa di ematuria e ritenzione urinaria acuta di urina (circa nel 10% delle prostatiti acute) che può essere gestito con cateterizzazione sovrapubica (opzione raccomandata dalle linee guida EAU), intermittente o a dimora. L'uso del catetere senza evidenza di ritenzione acuta di urina può tuttavia aumentare il rischio di sviluppare prostatiti croniche successive.

In caso di ascesso prostatico è possibile attuare sia un trattamento conservativo con terapia medica (per ascessi < 1 cm) o trattamento mediante singola aspirazione/drenaggio continuo (per grossi ascessi).

I valori di PSA sono spesso aumentati in corso di prostatite e non rappresentano una utile informazione a fini diagnostici; in caso di aumento del PSA ed evidenza di infiammazione prostatica si è visto che nel 50% dei pazienti si ha una normalizzazione dei valori dopo trattamento antibiotico per la durata di 4 settimane.

Interventi chirurgici devono essere evitati in caso di prostatite batterica in corso.

Prostatite Acuta Batterica (tipo I)

Infezione acuta della ghiandola prostatica ad eziologia batterica.

I patogeni sono più frequentemente: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*.

Indipendentemente dall'agente eziologico, questo può raggiungere la prostata attraverso vie differenti:

1) *Infezioni uretrale ascendente*: rappresenta la forma di prostatite acuta batterica più frequente. I germi che normalmente colonizzano l'uretra possono risalire il lume uretrale in seguito a manovre strumentali, infiammazione del glande e dei tegumenti del pene

2) *Reflusso intraprostatico di urina*: si verifica in soggetti affetti da IPB o stenosi uretrali che ricorrono all'utilizzo del torchio addominale in presenza di ristagno vescicale post minzionale.

3) *Via linfatica e continuità*: i batteri spesso provengono dal retto-sigma, organi che presentano uno stretto rapporto di contiguità con la prostata. Frequentemente la prostatite acuta affligge pazienti affetti da patologie intestinali croniche che possono determinare alterazioni della flora batterica intestinale e aumento della permeabilità delle membrane con passaggio di batteri.

4) *Infezioni per via ematogena*: si tratta di forme rare che si osservano in soggetti immunodepressi. Una forma tipica è rappresentata da quella tubercolare con localizzazione prostatica per cui è necessario investigare Micobatteri nelle urine.

Clinicamente il paziente riferisce sintomatologia minzionale irritativa soprattutto della fase di riempimento con stimolo imperioso e continuo spesso molto marcato con dolore pelvico-perineale. Il paziente presenta inoltre iperpiressia con brivido, stato di prostrazione fino a quadri di urosepsi.

La diagnosi di prostatite acuta batterica è prevalentemente clinica ed è posta sulla base dei disturbi riferiti dal paziente (tipo di sintomi e modalità di insorgenza), dati anamnestici (fattori di rischio o precedenti manovre strumentali) ed esame obiettivo.

All'esplorazione rettale la prostata è aumentata di volume, di consistenza pastosa, calda e dolorabile (nel sospetto di prostatite acuta il massaggio prostatico, ai fini diagnostici, è controindicato).

Gli esami di laboratorio evidenziano leucocitosi ed aumento degli indici di flogosi. Dal punto di vista batteriologico è indicata l'urocoltura su mitto intermedio ed in caso di sepsi, l'emocultura; tali indagini permettono talvolta di il riconoscimento dell'agente causale.

L'imaging è utile in casi selezionati: l'ecografia transrettale e la risonanza magnetica prostatica permettono di identificare una raccolta ascessuale che talora complica la prostatite.

L'antibiotico è la chiave di volta della terapia della prostatite di tipo I ed è definita dalle linee guida EAU come terapia "*Life Saving*". Gli antibiotici più indicati sono: i fluorochinoloni, le cefalosporine di terza generazione, le penicilline ad ampio spettro ed carbapenemici.

Nei casi più gravi la terapia deve essere parenterale e può essere associata ad un aminoglicoside; Se si osserva la defervescenza e normalizzazione degli indici infiammatori, la terapia endovenosa può essere sostituita con terapia orale che deve essere **proseguita per 2-4 settimane**.

Nei casi più sfumati il fluorochinolone per via orale per **un minimo di 10 gg** può essere sufficiente.

Tra gli altri farmaci utili, in casi selezionati, si ricordano il trimetoprim, le tetracicline e i macrolidi. Al contrario sono scarsamente utili le beta-lattamine che raggiungono concentrazioni nel tessuto e nel secreto prostatico pari al 20-30% delle concentrazioni plasmatiche.

Durante la terapia il quadro clinico del paziente deve essere attentamente monitorato.

Prostatite Cronica Batterica (tipo II)

È definita come infezione cronica della ghiandola con sintomatologia che perdura da almeno tre mesi. Rappresenta la principale causa di recidiva di infezione del tratto urinario negli uomini.

Si può osservare la presenza di un'infezione *persistente* (sostenuta dallo stesso agente microbico che nel tempo sviluppa resistenze), *recidiva* (in seguito a fattori predisponenti dell'ospite come immunodepressione o malattie intestinali croniche), *cronica ad inizio* (i germi si annidano progressivamente per cui non si ha un episodio acuto precedente e la sintomatologia risulta sfumata).

Dal punto di vista microbiologico gli agenti patogeni possono essere più numerosi; più frequentemente sono gran-negativi e talvolta clamidia e micoplasmi possono sostenere l'infezione.

I sintomi riferiti sono simili a quelli della prostatite acuta, ma in genere più sfumati e subdoli. Tipicamente non si osserva febbre né un esordio acuto. Questi sintomi vengono percepiti dal paziente e come gravosi e fastidiosi condizionando una notevole riduzione della qualità di vita tanto che la diagnosi differenziale va inizialmente posta principalmente con i LUTS da IPB. Possono associarsi anche disturbi eiaculatori come eiaculazione dolorosa, emospermia ed eiaculazione precoce.

La diagnosi di prostatite batterica cronica viene posta sulla base dell'anamnesi dell'esame obiettivo e degli esami culturali e strumentali. All'esplorazione rettale la prostata è aumentata di volume dolorabile in parte o in toto. L'urocultura e la spermicoltura sono esami fondamentali per il corretto inquadramento diagnostico.

La terapia della prostatite batterica cronica è antibiotica: i fluorochinoloni (levofloxacina e ciprofloxacina) rappresentano i farmaci di prima scelta, seppur con i limiti legati all'aumento di ceppi resistenti, sia per le loro proprietà farmacocinetiche sia in quanto rappresentano farmaci dal profilo sicuro ed attivo sui gram-negativi. Altri farmaci antibiotici da considerare sono rappresentati dal trimetoprim ed, in casi selezionati, tetracicline e macrolidi.

La durata della terapia dovrebbe essere **almeno di 4-6 settimane**. In caso di resistenza al fluorochinolone o reazione avversa al farmaco, può essere somministrato per via orale trimetoprim per un periodo da 4 a 12 settimane dopo l'iniziale diagnosi.

Prostatite infiammatoria asintomatica (tipo IV)

È definita come riscontro di reperto infiammatorio all'esame istologico (caratteristica è la presenza di una infiltrazione linfocitaria) in assenza di sintomi riferibili alla flogosi.

Questo tipo di prostatite è in genere riscontrato all'esame istologico biptico eseguito in seguito a valori PSA alterati in assenza di sintomatologia.

È importante ricordare questa tipologia di prostatite poiché può causare sia un *persistente aumento del PSA* (ponendo il dubbio di neoplasia prostatica) sia può essere *causa di infertilità* in quanto un'infezione cronica delle vie seminali può alterare la qualità del liquido seminale.

DOLORE PELVICO CRONICO

Serena Maruccia

Il dolore pelvico cronico è uno degli argomenti più dibattuti e tuttavia meno conosciuti nella costellazione delle patologie del basso tratto urinario. Si localizza in uno o più organi del basso ventre e degli organi genitali. Coinvolge entrambi i sessi e la sua classificazione avviene in base all'organo maggiormente interessato dalla sintomatologia algica.

Nel maschio viene definito come sindrome dolorosa prostatica, prostatite cronica abatterica o prostatodinia. Si manifesta nel 5-10% della popolazione maschile.

Eziopatogenesi

L'eziologia e la patofisiologia del dolore pelvico cronico rimangono spesso sconosciute. Alterazioni aspecifiche degli organi bersaglio e del sistema nervoso possono essere riscontrate senza essere patognomoniche. Non devono comunque essere presenti evidenze di infezione, cancerizzazione o neuropatie specifiche. Tuttavia il dolore cronico o persistente può indurre cambiamenti del sistema nervoso centrale che possono mantenere la percezione del dolore in assenza di uno stimolo causativo. Questi cambiamenti possono amplificare la percezione di stimoli non dolorosi fino a renderli dolorosi (allodinia) oppure possono accentuare la sensazione di stimoli poco dolorosi (iperalgisia). I muscoli pelvici possono diventare dolorosi con comparsa di punti scatenanti (trigger). Inoltre può manifestarsi una anomala attività efferente che può produrre alterazioni funzionali come sintomi dell'intestino irritabile o contratture della muscolatura perineale associati o meno ad alterazioni strutturali e ultrastrutturali come flogosi neurogenica. Oppure queste modificazioni del sistema nervoso centrale possono favorire disturbi psicologici che a loro volta possono influire sulla percezione dei sintomi dolorosi.

Diagnosi

La diagnosi è principalmente basata sui sintomi e sull'esclusione di patologie conosciute che possono generarli. Pertanto la gravità della malattia, la sua progressione e la risposta ai trattamenti può essere valutata solo attraverso questionari sintomatologici validati o strumenti di valutazione dell'intensità dei sintomi.

Le colture, in particolare del secreto prostatico o delle urine pre e post massaggio prostatico, devono risultare negative o positive solo per germi saprofiti, in particolare Gram positivi. Deve essere esclusa la presenza di clamidie e micoplasmi mediante un tampone uretrale.

Oltre all'infezione deve essere esclusa una calcolosi urinaria, una stenosi uretrale, una neoplasia urogenitale o una malattia neurologica, sebbene possano giocare un ruolo modificazioni neurologiche centrali. La diagnosi è pertanto di esclusione. La progressione di malattia e le risposte al trattamento possono pertanto essere verificate solo attraverso l'andamento sintomatologico, meglio valutato con un questionario come l'IPSS.

Trattamento

Il trattamento si avvale di numerose modalità che spesso devono essere associate per migliorare i risultati (terapia multimodale).

Gli alfa-litici si sono rivelati inefficaci ad uno studio randomizzato controllato. Un tentativo di trattamento antibiotico della durata di almeno 4 settimane può essere attuato ma preferibilmente con antibiotici come il cotrimoxazolo o una tetraciclina. Antidolorifici maggiori (oppiacei) possono essere somministrati in associazione in alcuni casi. L'uso di FANS è efficace ma l'utilizzo a lungo termine espone a importanti effetti collaterali. Gli inibitori delle 5-alfa-reduttasi possono essere efficaci quando è presente ingrandimento prostatico. L'efficacia della fitoterapia è meno evidente.

Spesso la farmacoterapia deve essere integrata da altre modalità di trattamento simultanee. In presenza di ipertono perineale e/o trigger point è stato dimostrato un miglioramento della sintomatologia dolorosa e di urgenza/frequenza fino all'83% dei casi trattati con multiple sedute di compressione e stiramento manuale dei fasci muscolari individuati contratti e dolenti.

Anche il biofeedback elettromiografico si è dimostrato efficace nel ridurre l'ipertono perineale dopo sessioni di addestramento alla contrazione e rilasciamento del pavimento pelvico.

Stefano Casellato

Il carcinoma prostatico, come la maggior parte dei tumori, è il risultato di una complessa interazione di fattori genetici (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle varie etnie) e ambientali. I fattori di rischio più rilevanti sono: l'età, l'etnia (i maschi afroamericani hanno un rischio più elevato), i fattori ormonali (elevati livelli di testosterone) e i fattori genetici (9% di forme ereditarie). Dal punto di vista genetico la trasmissione avviene secondo le leggi mendelliane, con un meccanismo autosomico dominante a causa di un gene raro ad alta penetranza, soppressore dell'apoptosi.

Negli anni si è cercato di studiare, inoltre, il ruolo dell'infiammazione nella genesi del tumore prostatico. A tal proposito è utile elencare le principali patologie che colpiscono la ghiandola prostatica: l'iperplasia prostatica benigna, le prostatiti (infiammazioni croniche) e il tumore. Queste tendono ad interessare, nella maggior parte dei casi, delle zone specifiche della ghiandola prostatica; se si suddivide la prostata in tre zone, una zona centrale, una zona periferica ed una transizionale, l'IPB insorge in quella transizionale, mentre i tumori e le prostatiti in quella periferica e ciò avvalorava la tanto studiata correlazione infiammazione-rischio oncologico. Si pensa infatti che l'infiammazione cronica, attraverso un complesso meccanismo, non ancora del tutto studiato, che interessa alcune citochine pro-infiammatorie, possa stimolare la carcinogenesi inducendo mutazioni del DNA a livello di sequenze codificanti per oncogeni e oncosoppressori. Sebbene nelle biopsie prostatiche sia frequente riscontrare un'infiltrazione linfocitaria, la correlazione tra l'entità dell'infiltrato e l'outcome tumorale trova in letteratura risultati molto controversi.

Negli studi presenti in letteratura si è visto che la ciclossigenasi tipo 2, un enzima di tipo inducibile, risulta over-espresso nel tessuto tumorale prostatico e presenta un ruolo nella carcinogenesi. Alla luce di questa conferma si è posto il problema sull'eventuale utilizzo di FANS, in particolare dell'Aspirina, come strategia di prevenzione del tumore prostatico. Purtroppo alcuni studi che sono stati condotti a tal proposito hanno portato a risultati che hanno confutato tale ipotesi ed altri ancora non sono giunti a nessuna conclusione.

Scoprire un farmaco target in grado di modificare la probabilità di insorgenza dell'adenocarcinoma prostatico avrebbe dei risvolti molto importanti considerata la sua epidemiologia.

PREVENZIONE E RUOLO DEL PSA

Elisabetta Finkelberg

Il cancro alla prostata è uno dei tumori più comuni nella popolazione maschile al di sopra dei 70 anni in Europa, con un'incidenza maggiore nei paesi dell'Europa nord-occidentale (200 nuovi casi su 100.000 uomini), mentre nei paesi dell'Est e del Sud Europa si sta verificando un costante aumento della malattia.

Il dosaggio del PSA è considerato un passaggio fondamentale nella diagnosi precoce del carcinoma prostatico; un suo aumento rappresenta attualmente l'indicazione più frequente all'esecuzione di biopsia prostatica;

L'utilizzo del PSA come test di screening ha permesso di portare alla diagnosi tumori localizzati, anche se ciò non sembra essere associato a maggiori benefici in termini di sopravvivenza.

Il dosaggio del PSA ha sicuramente rivoluzionato la diagnosi del tumore prostatico ma il suo utilizzo come test di screening va eseguito considerando sempre i rischi e i benefici per il paziente.

L'Antigene Prostatico Specifico, non essendo tumore-specifico può essere aumentato in presenza di processi infiammatori della prostata oltre ad esserci una stretta correlazione con il volume della ghiandola.

I soggetti da sottoporre necessariamente a screening sono:

- tutti gli uomini con età > di 50 aa
- gli uomini con età >45 anni e che hanno familiarità per la malattia
- gli uomini afro-americani con età < a 45 anni

I pazienti con un'aspettativa di vita inferiore a 15 anni non andrebbero più sottoposti a screening per carcinoma prostatico

Oltre al PSA totale anche PSA ratio (PSA libero/totale) può essere un valido strumento per discriminare in presenza di un lieve aumento del PSA totale; tale rapporto sembra essere accurato soprattutto nei pazienti con prostate non voluminose. In generale, un rapporto maggiore al 25% indica una probabilità relativamente bassa di tumore alla prostata, invece in presenza di un rapporto inferiore al 10% la probabilità è alta.

Nei soggetti a rischio possono essere valutati il PSA density, cioè il rapporto tra PSA totale e volumetria prostatica o PSA velocity che valuta il cambiamento del PSA nel tempo.

Oltre al PSA si sono sviluppati negli ultimi anni marcatori come il PCA3 che rappresenta un biomarker che è determinabile nel sedimento delle urine dopo massaggio prostatico e il PHI che rappresenta l'indice di salute prostatica ed è il risultato derivato dalla combinazione del dosaggio del PSA, del PSA libero e del dosaggio dell'isoforma [-2] proPSA. Entrambi non hanno il compito di sostituire il PSA come test di screening ma possono essere usati su pazienti selezionati.

Damiano Vizziello

I progressi nella diagnosi precoce del tumore della prostata hanno portato negli anni da un lato a ridurre il tasso di mortalità per questa malattia, dall'altro, l'utilizzo sempre più diffuso del dosaggio del PSA, ha portato alla diagnosi di tumori non sempre clinicamente significativi, ovvero con rischio molto basso di progressione nel tempo. Per questo motivo di recente è stato introdotto il concetto di sorveglianza attiva (AS), trattamento al quale possono essere candidati quei pazienti con un tumore considerato a basso rischio, secondo precisi criteri (cT1/T2, PSA \leq 10 ng/ml, Gleason Score \leq 6, \leq 2 frustoli positivi alla biopsia prostatica, \leq 50% di tessuto neoplastico per ogni prelievo) stabiliti dalla Società Europea di Urologia (EAU).

L'intento di questo trattamento è di tipo curativo e non palliativo, pertanto è importante spiegare al paziente che fino a quando seguirà i controlli (basati su ER, PSA e ripetizione delle biopsie prostatiche), potrà evitare di sottoporsi a trattamenti radicali senza correre rischi di evoluzione della malattia. Pertanto la sorveglianza attiva deve essere proposta a tutti i pazienti con aspettativa di vita $>$ 10 anni, che non abbiano controindicazioni a trattamenti radicali, ma che rientrino nei criteri sopra elencati. Non vi è ancora, tuttavia, un protocollo che stabilisca il timing dei controlli nel follow up dell'AS.

La prostatectomia radiocale (open vs laparoscopica vs robot assisted), secondo le linee guida europee è il trattamento di scelta nei pazienti con tumore a rischio intermedio, in caso di progressione della malattia nei pazienti in AS, oppure come alternativa nel basso rischio in quei pazienti che rifiutano la AS. Infine, nei tumori ad alto rischio, la prostatectomia può essere proposta all'interno di un trattamento multimodale.

La radioterapia offre risultati oncologici paragonabili alla chirurgia per quanto riguarda il tumore a rischio basso o intermedio, ma bisogna sempre informare il paziente delle complicanze, soprattutto a lungo termine (cistiti e proctiti post-attiniche). Risulta invece molto utile nel controllo dell'adenocarcinoma prostatico in associazione alla chirurgia per ridurre il rischio di ripresa della malattia.

La terapia ormonale invece non trova generalmente utilizzo come prima linea di trattamento. Essa è riservata nella stragrande maggioranza dei casi come terapia adiuvante, in associazione alla radioterapia, in pazienti con ripresa di malattia dopo trattamento radicale o nei pazienti con presenza di malattia metastatica alla diagnosi o comunque non candidabili a chirurgia.

Lo scopo dei trattamenti curativi è per definizione quello di eradicare il tumore, pertanto i pazienti sottoposti a tali procedure dovranno eseguire un monitoraggio del PSA affinché questo rimanga “azzerato”.

Il timing corretto per il dosaggio del PSA è a 3, 6 e 12 mesi dall'intervento chirurgico o dal trattamento radioterapico, e successivamente, se questo rimane sotto la soglia dello 0,2 ng/ml, ogni 6 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente.

Non vi è nessuna evidenza scientifica sull'utilizzo di tecniche di imaging nel follow up dell'adenocarcinoma prostatico, a meno che non vi sia un rialzo del PSA fino a 1 ng/ml o la comparsa di sintomi che facciano sospettare la presenza di localizzazioni secondarie (ad es. dolori ossei).

Stefano Casellato

Nell'ambito del tumore della prostata, la biopsia è l'esame fondamentale che consente di ottenere la conferma istologica. Essa viene eseguita generalmente per via transrettale, sotto guida ecografica (meno diffusa per via transperineale, con costi e tempi maggiori a fronte di risultati oncologici sovrapponibili) e permette quindi di prelevare dei frustoli di tessuto della ghiandola prostatica.

Il numero e le sedi dei prelievi sono sempre stati argomenti dibattuti negli anni, fino ad arrivare ad una divisione della ghiandola in sestanti da campionare con un numero di prelievi variabile tra i 12 e i 14. Le nuove linee guida europee tuttavia, suggeriscono di non considerare più i sestanti, ma di eseguire prelievi bilateralmente nella zona periferica (area da cui origina l'adenocarcinoma della prostata) dall'apice alla base, effettuando un numero minimo di prelievi pari a 8 per prostate di 30-40 ml, fino ad un massimo di 12.

Ulteriori campionamenti alla prima biopsia in assenza di lesioni sospette non aumentano la detection rate del tumore, tuttavia, in caso di lesioni sospette, sono indicati prelievi addizionali in corrispondenza delle stesse.

Un'alternativa alla tecnica di biopsia standard è la saturation biopsy. Tale procedura prevede un numero nettamente superiore di prelievi (≥ 20) e dai dati presenti in letteratura è in grado di aumentare la detection rate del tumore prostatico nei pazienti già sottoposti a due o più biopsie standard risultate negative, in presenza comunque di segni sospetti (PSA elevato, DRE anormale).

Tuttavia, grazie al progresso nell'ambito dell'imaging ed in particolare della risonanza magnetica, il trend negli ultimi anni si sta spostando sempre di più verso il concetto di target biopsy. Gli studi presenti in letteratura sono ancora pochi e peraltro contrastanti sui risultati delle tecniche cosiddette "fusion" (ovvero viene effettuato un match tra le immagini RMN e quella ecografica durante la biopsia per effettuare prelievi mirati sulle lesioni), però quello che anche le linee guida europee suggeriscono è che, in caso di precedente biopsia negativa, l'esecuzione di RMN multiparametrica della prostata aumenta la capacità di individuare masse tumorali da sottoporre a biopsia, grazie anche all'introduzione della nuova PIRADS 2 (classificazione radiologica che attribuisce il rischio di malignità per le masse sospette) che arriva fino al 94-95% di sensibilità in caso di tumori con un GS $\geq 4+3$.

Per quanto riguarda invece la metodologia di esecuzione della risonanza magnetica multiparametrica della prostata, questa può essere eseguita con la sola bobina pelvica o con l'aggiunta di una bobina endorettale (ERC). Tale ausilio è attualmente contestato da alcuni autori per il discomfort del paziente e per la necessità della preparazione intestinale prima di eseguire l'esame. Tali autori suggeriscono l'utilizzo di macchine con campi magnetici maggiori (3 Tesla) con la sola bobina pelvica, in maniera tale da ottenere lo stesso dettaglio anatomico di una RMN da 1,5 Tesla con ERC. D'altro canto però diversi studi recenti, tra cui anche uno studio prospettico, riportano maggiori capacità della RMN eseguita con ERC non solo per quel che riguarda la definizione anatomica della capsula prostatica e strutture adiacenti, ma anche maggiore sensibilità nell'individuare masse tumorali nelle sequenze T2 e DWI, rendendola quindi uno strumento di fondamentale importanza nei pazienti candidabili a biopsia con tecnica "fusion".

CHIRURGIA ROBOTICA ED OUTCOME FUNZIONALE SU INCONTINENZA A PRESERVAZIONE DELLA POTENZA SESSUALE

Luca Carmignani

L'avvento della chirurgia robotica nell'ambito della prostatectomia radicale costituisce una metodica sempre più diffusa e affermata. E' importante però capire quali sono i vantaggi ed i limiti che tale innovazione comporta rispetto alla tecnica tradizionale.

La magnificazione dell'ottica tridimensionale, unita alla grande precisione garantita da strumenti di dimensioni estremamente ridotte, oltre ai 7 gradi di libertà di movimento consentiti, hanno permesso alla chirurgia robotica, seppur a fronte di una curva di apprendimento più lunga e dell'assenza di feedback tattile, di garantire una radicalità oncologica sicuramente non inferiore alla chirurgia open, consentendo lo sviluppo di piani chirurgici che a cielo aperto talvolta sono difficilmente realizzabili.

Le ridotte dimensioni degli accessi per quanto riguarda la chirurgia robotica hanno permesso di ottenere un maggior controllo del dolore nel postoperatorio, consentendo quindi al paziente una mobilitazione precoce, tempi di degenza e di convalescenza più brevi, una sensibile riduzione di laparoceli ed una precoce ripresa delle attività quotidiane. D'altra parte i pazienti sottoposti a RALP in cui viene eseguita la linfoadenectomia pelvica estesa hanno un'incidenza di linfoceli superiore rispetto alla RRP open, seppur nella maggior parte dei casi questi non richiedano un trattamento.

La precisione e l'ingrandimento durante l'intervento robotico inoltre hanno comportato una riduzione in termini di perdite ematiche intraoperatorie e di conseguenza una minor necessità di emotrasfusioni.

Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che l'utilizzo della tecnica robotica oltre ad un minore tempo di ospedalizzazione consente anche una riduzione del tempo di permanenza del catetere vescicale.

Uno dei limiti della chirurgia robotica è relativo alla posizione del paziente ed all'utilizzo dello pneumoperitoneo: pazienti con BMI elevato o con scambi respiratori non ottimali dovrebbero essere attentamente selezionati prima di essere sottoposti ad un intervento chirurgico durante il quale saranno posizionati in trendelenburg per lungo tempo, inoltre ernia iatale e valvulopatie severe controindicano tale chirurgia.

Per quanto riguarda invece gli outcome funzionali (potenza sessuale e continenza urinaria) dai recenti studi è emerso che la RALP non ha solo incrementato la percentuale di pazienti che recuperano tali funzioni, ma anche che tale recupero avvenga precocemente rispetto alla chirurgia open.

Soprattutto per quanto riguarda la continenza urinaria, la percentuale di pazienti che alla rimozione del catetere possiede un buon controllo dopo chirurgia robotica è sensibilmente più alta rispetto alla tecnica open.

Serena Maruccia

Partendo dal principio che l'ostruzione riconosce due componenti: una statica (meccanica, legata all'ingrossamento della ghiandola) ed una dinamica (legata all'ipertono delle fibrocellule muscolari lisce del collo vescicale e del complesso prostatouretrale), la terapia si rivolge all'una o all'altra. Quando l'ipertrofia prostatica si accompagna ad importante sintomatologia del basso tratto urinario (LUTS) la terapia dovrà ottimizzare anche il corredo sintomatologico riferito.

I questionari sintomatologici (IPPS ed AUA) sono altamente consigliati nell'inquadramento e nel follow up.

Vigile attesa

Standard: I pazienti con lievi sintomi di LUTS secondari a IPB (AUA-SI punteggio <8) e pazienti con sintomi moderati o gravi (punteggio AUA-SI ≥8) che non sono infastiditi dai loro LUTS dovrebbero essere gestiti utilizzando una strategia di vigile attesa (sorveglianza attiva). Vigile attesa (sorveglianza attiva) è la strategia di gestione preferito per i pazienti con sintomi lievi

Alfa bloccanti

I farmaci che bloccano i recettori alfa rappresentano la soluzione di prima scelta dell'ipertrofia prostatica. Gli alfa bloccanti utilizzati attualmente sono selettivi per i recettori alfa1-adrenergici prostatici e quindi presentano meno effetti collaterali dei primi farmaci alfa litici non selettivi. Tali sostanze farmaceutiche sono la doxazosina, la terazosina, l'alfuzosina, la tamsulosina e la silodosina. Impiegando questi farmaci i disturbi minzionali migliorano in misura clinicamente significativa in circa il 70% dei pazienti con un decremento medio pari a 3,3-6,3 punti dello score sintomatologico, il flusso massimo aumenta di 1,6-3,7 ml/ sec nel 40% dei pazienti. Tali effetti vengono osservati dopo poche settimane di trattamento e perdurano nel tempo con il mantenimento della terapia.

Un vantaggio non indifferente di questi farmaci è quello di non influenzare negativamente la sfera sessuale anche se alcuni di essi possono presentare eiaculazione retrograda nel 30% dei casi. I principali effetti collaterali sono rappresentati da vertigini (2,5-26%), astenia (2-14%), cefalea (0,5-13%) ed ipotensione ortostatica (0-8%).

Nel 4-13% dei casi gli effetti collaterali conducono alla cessazione della terapia. Per alcuni alfa bloccanti è stata posta in evidenza una tolleranza superiore nei pazienti meno giovani (> 65 anni).

Inibitori della 5-alfareduttasi (5ARI)

La finasteride (inibitore della 5-alfareduttasi di tipo 1) e la dutasteride (inibitore della 5-alfa reduttasi di tipo 1 e tipo 2) sono i farmaci impiegati per combattere la componente meccanica dell'ostruzione, l'ipertrofia della prostata. Numerosi studi clinici hanno dimostrato che questi farmaci possono determinare un miglioramento del flusso massimo (1,3-2,4 ml/sec in media) in circa il 60% dei pazienti, una riduzione del punteggio sintomatologico (2,1-5,2 punti in media) nel 60-70% dei casi ed una riduzione del volume prostatico di circa il 20-30% nell'85% dei pazienti. In particolare, il volume prostatico basale si è dimostrato un importante fattore predittivo della risposta alla terapia. Essa, infatti, si è dimostrata più efficace nei pazienti con prostate voluminose (> 40 gr.) che rappresentano, d'altro canto, la maggior parte dei casi di ipertrofia prostatica sintomatica. I risultati clinici si rendono più evidenti dopo almeno sei mesi di terapia. È stato anche osservato che la terapia con ARI, nei pazienti con sintomi minzionali moderati-severi e con ghiandola prostatica ingrossata, si è dimostrata in grado di ridurre del 57% il rischio di ritenzione urinaria e del 55% quello di intervento chirurgico. Le complicanze segnalate dopo prolungata terapia con ARI sono legate alla sfera sessuale e sono rappresentate da impotenza (2,1-5,1%), riduzione della libido (1,5-3,3%), riduzione del volume dell'eiaculato (0,3-2,6%) e ginecomastia (1,8%). Pertanto, la prescrizione e l'uso del farmaco nei soggetti sessualmente attivi devono essere tenuti sotto attento controllo. Tali complicanze sono però generalmente reversibili con la sospensione della terapia.

I pazienti con fattori di rischio di progressione possono attualmente giovare di una terapia di associazione tra alfa bloccanti e ARI. Diversi studi clinici hanno, infatti, dimostrato sostanziali benefici della terapia di associazione in questo gruppo di pazienti e le linee guida della EAU (European Association of Urology) raccomandano l'impiego di questi farmaci in associazione.

Inibitore della 5-fostodiesterasi

Recentemente è stato approvato e introdotto l'impiego del Tadalafil 5 mg, farmaco impiegato per il trattamento della disfunzione erettile, come trattamento dei disturbi minzionali determinati dalla ipertrofia prostatica benigna. Il farmaco è in grado di migliorare dopo due settimane la sintomatologia, ma non migliora il flusso massimo o l'ostruzione vescicale.

Anticolinergici e beta-3 adrenergici

Indicati nella gestione dei LUTS di riempimento associati ad ipertrofia prostatica.

I più comuni farmaci antimuscarinici (o anticolinergici) sono la tolterodina (Detrusitol), solifenacina (Vesiker), ossibutinina (Kentera), fesoterodina (Toviaz), propiverina (Mictonorm), trospium (Uraplex). Questa classe di farmaci riduce gli effetti mediati dai

recettori dell'acetilcolina sui suoi neuroni in vescica attraverso l'inibizione competitiva. L'evento avverso più comune è la secchezza della bocca, con una frequenza dal 7 al 24%, meno frequenti la ritenzione urinaria e la costipazione. È consigliabile l'utilizzo della terapia anticolinergica in assenza di un elevato residuo minzionale (250-300 ml).

Da poco tempo è disponibile un nuovo farmaco per il trattamento della vescica iperattiva: il Mirabegron (Betmiga). Questo farmaco ha un meccanismo d'azione sul detrusore vescicale diverso da quello dei farmaci antimuscarinici, agendo infatti sulla fase di riempimento vescicale e riducendo quindi il rischio di ritenzione urinaria.

Quando l'ipertrofia prostatica si accompagna a disturbi importanti del basso tratto urinario, sia della fase di riempimento che di svuotamento, la terapia di combinazione alfa1 + antimuscarinico, si è dimostrata molto efficace. In corso studi promettenti sull'associazione tra alfa1 e beta3 agonista.

Terapie mediche alternative

Esse sono rappresentate da estratti di piante (*Serenoa repens* e *Pygeum africanum* quelle disponibili in Italia) e dalla Mepartricina. L'uso di tali sostanze nel trattamento dei disturbi minzionali correlati all'adenomatosi prostatica è comune soprattutto in Europa.

Il meccanismo d'azione degli estratti vegetali non è stato ancora completamente chiarito e ad oggi non vi è una forte evidenza scientifica che dimostri la reale efficacia di questi farmaci.

Luca Carmignani

L'utilizzo del laser in Urologia è ad oggi diffuso nel trattamento di diverse patologie ed in particolare trova ampio utilizzo nella terapia chirurgica dell'ipertrofia prostatica benigna (IPB). L'approccio laser rappresenta un'alternativa alla tradizionale resezione transuretrale di adenoma prostatico (TURP). Sono diversi i tipi di laser utilizzati in quest'ambito, in grado di produrre vari effetti sui tessuti come coagulazione, vaporizzazione, resezione e/o enucleazione.

Quattro tipi di sistemi laser sono attualmente in uso:

- Potassium titanyl phosphate (**KTP**): neodymium (**Nd**): yttrium-aluminium-garnet (**YAG**) (second harmonic generation [SHG]) e **LBO** (lithium borate):**Nd:YAG** (SHG) lasers (**Greenlight**)
- **Laser a diodi**
- Holmium (**Ho**):**YAG** laser
- Thulium (**Tm**):**YAG** laser

In tutti questi sistemi è utilizzata soluzione fisiologica come lavaggio vescicale intraoperatorio, eliminando il rischio di TURP-sindrome, che colpisce circa l'1.4% dei pazienti sottoposti a TURP.

La vaporizzazione con laser KTP e LBO è un'alternativa terapeutica per i pazienti con IPB ed ostruzione minzionale con prostate di piccolo-medio volume.

Per quanto riguarda invece il laser a diodi, i dati disponibili mostrano che la vaporizzazione non è ancora da considerarsi come un'alternativa standard per la terapia dell'IPB. In letteratura infatti è riportato un rate di reintervento del 35%. Inoltre, sembrerebbe esserci una maggiore frequenza di sviluppo di incontinenza transitoria o permanente se comparato ad altri approcci terapeutici. Tuttavia, tale laser consente buon controllo emostatico intraoperatorio anche in pazienti in terapia anticoagulante.

L'enucleazione prostatica con laser ad Holmio (HoLEP) è caratterizzata da una discreta emostasi, minima penetrazione nei tessuti, riduce i tempi di cateterizzazione e porta ad un aumento significativamente maggiore del flusso urinario post-operatorio rispetto alla TURP con risultati duraturi nel tempo, anche in prostate > 80 ml.

Il laser al Tullio ha caratteristiche di assorbimento simili a quelle del laser ad Holmio, tuttavia l'emissione continua consente migliore vaporizzazione dei tessuti e maggiore emostasi.

Quattro diversi approcci sono stati descritti ad oggi:

- Vaporizzazione della prostata con laser Tm:YAG (ThuVAP)
- Vaporesezione della prostata con laser Tm:YAG (ThuVARP)
- Vapoenucleazione della prostata con laser Tm:YAG (ThuVEP)
- Enucleazione della prostata con laser Tm:YAG (ThuLEP)

Il trattamento con ThuVAP/ThuVARP ha dimostrato sicurezza nei pazienti in terapia anticoagulante con ridotta incidenza di sanguinamento, con minore necessità di trasfusioni e più breve tempo di cateterizzazione ed ospedalizzazione, se comparati ai pazienti trattati con TURP. L'efficacia clinica della ThuVEP comparata alla HoLEP è stata confermata da una riduzione della morbidità, una significativa riduzione del volume prostatico, ed un miglioramento dei sintomi.

Il tipo di tecnica chirurgica dipende dal volume della prostata, dalla possibilità del paziente di sottoporsi ad anestesia e dalla capacità del paziente di affrontare i possibili rischi e complicanze dell'intervento.

L'adenomectomia prostatica a cielo aperto (ATV) rimane per prostate di notevoli dimensioni (>80-100ml) una tecnica ancora utilizzata.

L'indicazione all'intervento chirurgico "a cielo aperto" (rispetto all'intervento endoscopico TURP) viene posta in rapporto all'eccessivo volume della prostata, alla presenza di voluminosi diverticoli vescicali o a causa di una grave artrosi delle anche che impedisce il posizionamento del paziente in posizione litotomica, necessario per l'intervento endoscopico. L'adenomectomia prostatica transvescicale è controindicata in caso di prostata di piccole dimensioni, di precedente adenomectomia e di cancro della prostata accertato. La letteratura dimostra una sovrapposizione nell'efficacia tra l'ATV e le tecniche di dissezione prostatica endoscopica con una riduzione della morbidità, del tempo di cateterizzazione e della degenza ospedaliera di queste ultime.

La TURP monopolare (mTURP) è la procedura standard in caso di volume prostatico di 30-80 ml, tuttavia la morbidità è più elevata rispetto alle tecniche laser ed alla TURP bipolare. La TURP bipolare (bTURP) invece, pur conservando la stessa efficacia della mTURP in termini di outcome urinari, offre un miglior profilo di sicurezza rispetto alla tecnica monopolare. Infatti nella bTURP l'energia viene trasmessa dal polo attivo -l'ansa di resezione- a quello passivo localizzato sul resettoscopio utilizzando come mezzo la soluzione fisiologica, diversamente dal mannitolo impiegato nella mTURP e minimizzando la dispersione a carico dei tessuti. I vantaggi sono quindi rischio azzerato di TURP-Syndrome, minori lesioni accidentali da corrente, maggior efficacia nella coagulazione del tessuto con minore invasività e rischio di sanguinamenti tardivi.

Carlo Marengi

Impatto dell'eiaculazione retrograda sulla QoL: è un reale problema?

Negli ultimi decenni, accanto all'evoluzione di tecniche chirurgiche sempre meno invasive, la preservazione dell'eiaculazione in esiti di chirurgia disostruttiva prostatica rappresenta in campo urologico uno degli aspetti di grande interesse. Il paziente, alla luce dell'aumento dell'aspettativa di vita, richiede sempre più di mantenere le funzioni fisiologiche dopo disostruzione prostatica; più il paziente è giovane, più tale richiesta è correlata alla possibile ricerca di prole; tuttavia la maggior parte dei pazienti, indipendentemente dall'età, richiede di fare il possibile per mantenere conservata l'eiaculazione.

Presentazione della nostra tecnica

A tale scopo bisogna precisare che la fisiologia dell'eiaculazione non è ancora un tema lineare. Negli anni sono state proposte diverse teorie, che tuttavia non giustificano ancora il mantenimento o l'assenza dell'eiaculazione dopo chirurgia disostruttiva prostatica. Inizialmente il collo vescicale sembrava esser la struttura cardine nell'eiaculazione anterograda. In letteratura è inoltre descritta la preservazione dell'apice prostatico al fine di preservare l'eiaculazione: tuttavia l'apice rappresenta un punto di ostruzione nel deflusso dell'urina.

Nella nostra esperienza, studiando i paziente sottoposti ad intervento disostruttivo con laser al Tulio, abbiamo osservato che molti pazienti che avevano mantenuto l'eiaculazione, presentavano un collo vescicale ampio.

La tecnica da noi proposta prevede dunque la preservazione di un'area di 1 cm posteriormente al *veru montanum* al fine di conservare la muscolatura ed i dotti eiaculatori, garantendo al tempo stesso un'ottima disostruzione. Il tipo di energia utilizzata è il laser al Tulio, che permette grande versatilità in corso d'intervento. Tale tecnica ha preso il nome di TES (*Thulium Ejaculation Sparing*), con ottimi risultati dal punto di vista della disostruzione e del mantenimento dell'eiaculazione.

Appunti

Appunti