

Ipertrafia prostatica benigna: pillola o bisturi?



Dott. Vincenzo Scattoni
Urologo
Comitato Scientifico SIUrO
Società Italiana di Urologia
Oncologica

La scelta della terapia della Ipertrafia Prostatica Benigna (IPB) deve partire innanzitutto dalla quantificazione dei disturbi minzionali e dalla valutazione della qualità di vita del paziente che, adeguatamente informato delle alternative terapeutiche (compresa l'osservazione vigile), deve essere coinvolto attivamente nell'iter decisionale.

Se i sintomi sono lievi e poco o per nulla fastidiosi e gli esami strumentali effettuati non indicativi di grave ostruzione, il semplice monitoraggio annuale costituisce, infatti, la scelta più opportuna.

Se i disturbi minzionali sono invece più marcati e fastidiosi, si deve prendere in considerazione una terapia, medica o chirurgica. Quest'ultima diviene naturalmente necessaria in presenza di complicanze della IPB, quale ritenzione completa d'urina (dopo almeno un tentativo di rimozione del catetere), di un voluminoso diverticolo vescicale, di ematuria macroscopica recidivante, di insufficienza renale, di litiasi vescicale, di infezioni urinarie recidivanti secon-



darie ad ipertrofia prostatica.

Nella valutazione del paziente con IPB bisogna, tuttavia, tenere anche in considerazione la storia naturale della IPB. La storia naturale di una malattia, infatti, delinea la sua evoluzione nel tempo in assenza dell'intervento medico. Nel caso della prostata è difficile descriverne la storia naturale e determinarne la reale incidenza e prevalenza a causa della mancanza di una precisa definizione d'ipertrofia prostatica dal punto di vista clinico. Tuttavia, il problema può essere parzialmente superato analizzando le conseguenze della ipertrofia prostatica in termini, per esempio, di sintomi o di complicanze. La progressione dell'ipertrofia prostatica dal punto di vista clinico potrebbe essere definita da una serie di fattori quali il peggioramento dei disturbi minzionali, una riduzione del flusso minzionale, una continua crescita del volume prostatico, o dalla comparsa di alcune complicanze quali macroematuria, infezioni delle vie urinarie e un aumentato rischio di ritenzione acuta d'urina o la necessità di un intervento chirurgico.

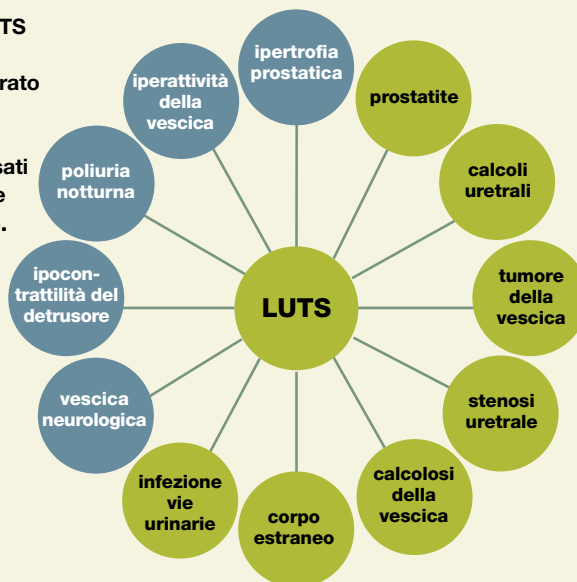
In questi ultimi vent'anni sono stati compiuti diversi studi clinici che hanno permesso di identificare i fattori più forti nel predire la progressione dell'ipertrofia prostatica. Questi fattori di rischio non devono, tuttavia, essere presi in considerazione singolarmente e la loro forza dipende, a loro volta, da altri fattori di rischio quali l'età (o il PSA). Il volume prostatico è considerato un forte indicatore di progressione e questo diviene anche più forte se normalizzato in funzione del PSA. Infine, un alto valore basale di PSA è in grado di predire un notevole incremento del volume prostatico. La ritenzione ha un forte potere predittivo di progressione, ma diventa ancora più attendibile all'aumentare del valore di PSA, mentre la chirurgia è un debole fattore predittivo, ma anch'esso cresce se si prende in considerazione il PSA. Il tratta-

Disturbi minzionali: è sempre colpa della prostata?

L i sintomi del basso tratto urinario (LUTS), che possono essere causati da una serie di disturbi fra cui l'ipertrofia prostatica benigna (IPB), sono molto frequenti. Circa il 25 % di soggetti maschili sopra i 40 anni soffre di LUTS, ma l'incidenza di tali patologie aumenta ancora più sensibilmente con aumentare con l'età. In questi ultimi anni la genesi e la storia naturale dei disturbi minzionali è stata studiata e analizzata più approfonditamente in maniera tale da poter aiutare il medico nella scelta terapeutica con il miglior beneficio del paziente. È, infatti, ormai noto che non tutti i pazienti con LUTS hanno una ipertrofia prostatica e, viceversa, non tutti i pazienti con ipertrofia prostatica lamentano dei disturbi disurici (Fig. 1).

I pazienti con LUTS possono lamentare dei disturbi minzionali legati alla fase di riempimento vescicale (i cosiddetti disturbi "irritativi") come pollachiuria, nicturia, imperiosità minzionale e disturbi minzionali legati alla fase di svuotamento vescicale (i cosiddetti disturbi "ostruttivi"), come riduzione del flusso, ritardo minzionale, intermittenza, sgocciolamento terminale, attribuibili alla ostruzione prostatica benigna (BPO) o ad una ipocontrattilità del detrusore vescicale.

Fig. 1 – I LUTS (disturbi del basso apparato urinario) possono essere causati da una serie di patologie.



Ormai è noto che alcuni disturbi minzionali, fra tutti il getto ipovalido, la pollachiuria e l'urgenza minzionale sono quelli più frequenti, mentre altri come l'urgenza, la nicturia e l'esitazione minzionale sono quelli avvertiti come più fastidiosi. Sono, infatti, i disturbi irritativi che più spesso rispetto agli altri portano il paziente ad eseguire visite ed esami specialistici e hanno un maggior impatto sulla qualità della vita.

A lungo termine i LUTS determinati da una BPO possono portare ad una serie di complicanze, come le infezioni del tratto urinario, la ritenzione urinaria acuta, la calcolosi vescicale, l'ematuria ricorrente, la ritenzione urinaria cronica con idronefrosi che possono richiedere un ricovero in urgenza, una cateterizzazione ed eventualmente un intervento chirurgico.

Nel corso degli anni si sono sviluppate tecniche mediche per il trattamento dei LUTS. Gli inibitori della 5-alfareduttasi riducono il volume della prostata (componente statica dell'ostruzione) mentre gli alfa litici riducono la componente dinamica dell'ostruzione. Sempre più di frequente vengono ora utilizzati, anche grazie all'esperienza dei paesi anglosassoni, farmaci anticolinergici che vengono anche associati ai più comuni alfa litici. In caso di mancata risposta alla terapia medica e in caso di ostruzione da ipertrofia prostatica è necessario ricorrere al trattamento chirurgico.

mento (per esempio chirurgico) può diventare un forte indicatore se nello studio sono stati valutati specifici requisiti di quando trattare il paziente.

Questi parametri, anche secondo le linee guida della Società europea di Urologia, devono attualmente essere usati nel processo decisionale per identificare quei pazienti che mostrano segni di più pronunciata progressione dei disturbi e per cui possono essere programmati strategie preventive.

Terapia medica

La moderna terapia medica dell'IPB costituisce la parte più interessante poiché può avvalersi di validi sussidi, che devono essere naturalmente impiegati nei singoli casi a seconda della sintomatologia e delle condizioni generali del paziente.

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 prostatico-uretrale), la terapia si rivolge all'una o all'altra di queste ottenendo, come vedremo, ottimi risultati.

• Inibitori della 5-alfareduttasi (5ARI) (finasteride-dutasteride)

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.

• Alfa bloccanti

I farmaci che bloccano i recettori alfa rappresentano, secondo le linee guida della maggiori società scientifiche urologiche, 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%).

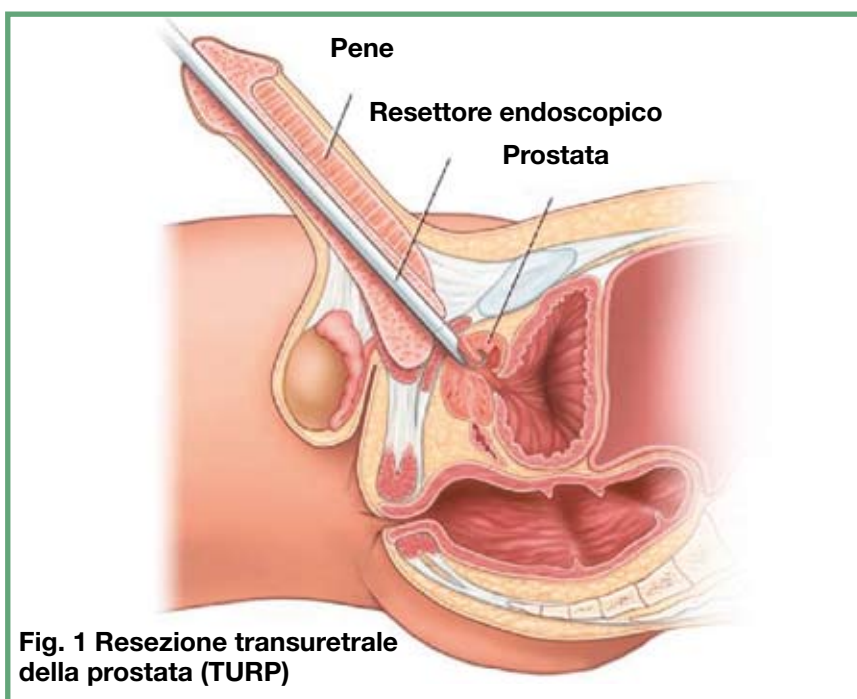


Fig. 1 Resezione transuretrale della prostata (TURP)

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).

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 queste situazioni.

• 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.

Recentemente è stata approvata e introdotto l'impiego del Tadalafil 5 mg (inibitore della 5-fostodiesterasi), 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.

Terapie invasive

L'introduzione di tecniche chirurgiche sempre meno invasive hanno permesso di rendere sempre più sicuro ed efficace il trattamento di questa patologia. L'indicazione al trattamento chirurgico, infatti, deve essere limitata ai casi con complicanze secondarie all'ipertrofia prostatica o ai pazienti con disturbi minzionali moderati-severi e con

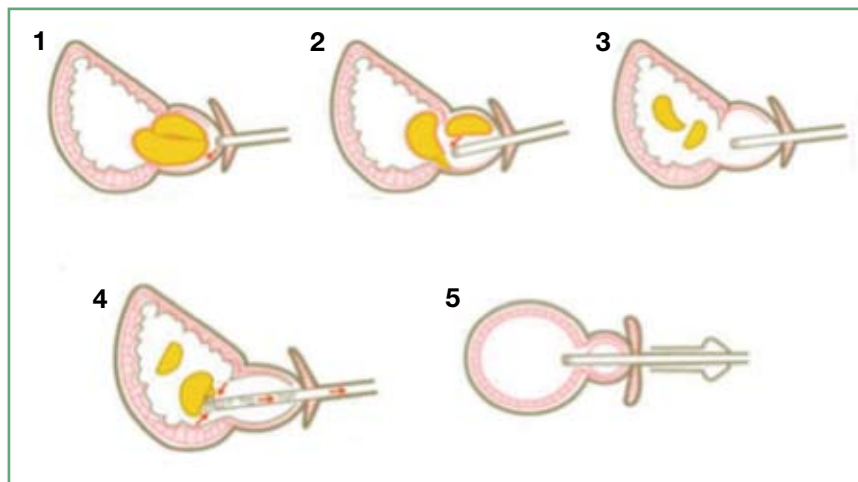


Fig. 2 Descrizione schematica delle fasi principali della HOLEP (Laser ad Olmio).

1-2) Introduzione dello strumento endoscopico ed enucleazione laser dell'adenoma prostatico che viene staccato dalla parte periferica-capsulare.

3) I lobi prostatici enucleati vengono spinti in vescica dove 4) si inizia la fase di morcellazione per l'estrazione del tessuto prostatico (per esame istologico). 5) Posizionamento del catetere vescicale che viene tenuto in sede per 24 ore.

riduzione della qualità di vita, oltre, naturalmente, a quelli non responsivi alla terapia medica.

L'exeresi dell'adenoma prostatico per via endoscopica (TURP) (Fig. 1) rappresenta a tutt'oggi la terapia che consente di ottenere ottimi risultati in termini di incremento del flusso minzionale, riduzione dei disturbi urinari e disostruzione comprovata urodinamicamente; essa costituisce, pertanto, la terapia di riferimento dell'ipertrofia prostatica. Numerosi studi hanno dimostrato un miglioramento sintomatologico in più dell'80% dei casi ed un incremento del flusso massimo variabile da 8 a 18 ml/sec. La percentuale di ritrattamento a 10 anni è di circa il 10%.

Un'evenienza molto frequente dopo la TURP è l'eiaculazione retrograda conseguente alla mancata chiusura del collo vescicale al momento dell'emissione del seme nell'uretra prostatica. Tuttavia, non è chiaro perché tale fenomeno non si verifichi costantemente o non sempre in modo completo, e perché appaia, almeno in parte, dipendente da fattori psicologici. In alcune casistiche la frequenza dell'eiaculazione retrograda è risulta-

ta minore in pazienti bene informati al riguardo pre-operatoriamente.

Accanto alla TURP, negli ultimi anni numerose si sono affermate molte altre procedure endoscopiche meno invasive che impiegano il Laser. In particolar modo il laser ad olmio (HOLEP) sta diventando la tecnica endoscopica più impiegata per il trattamento della ipertrofia prostatica. Rispetto alla TURP, con la HOLEP è infatti possibile trattare chirurgicamente sia prostate di piccole dimensioni sia quelle di grandi dimensioni (> 100 gr) con minor rischio di sanguinamento, un più breve periodo di cateterizzazione e con una minor degenza ospedaliera (Fig. 2). Oltre al laser ad olmio, più di recente è stato introdotto il laser verde o a tulio, che possono essere impiegati in molte situazioni cliniche.

Queste procedure sono senza dubbio promettenti e alcune possono addirittura essere eseguite ambulatorialmente in anestesia locale. Diversi studi hanno ormai confermato la loro efficacia nel controllo dei disturbi minzionali da ipertrofia prostatica ed è stato anche dimostrato che presentano la stessa efficacia della TURP nel lungo periodo. ■