

# Flow-chart diagnostica: quali accertamenti prescrivere?

*Dr. Angelo DI SANTO*

## New words for old: lower urinary tract symptoms for "prostatism"

*Avoids spurious suggestion of diagnostic accuracy*

Extraordinary interest currently exists in the treatment of men over 45 who are referred with the label 'prostatism.' This has been generated partly by commercial interest and patients' increased awareness and expectations and partly by the advent of new treatments. Several new drugs to relieve bladder outflow obstruction, including  $\alpha$ -adrenoceptor blockers and 5- $\alpha$  reductase inhibitors, have been or are about to be licensed. Drug companies have expended huge efforts in increasing patients' and doctors' awareness of prostatic disease.

New techniques to destroy part or all of the prostate have been developed, including thermotherapy, thermal ablation, high intensity focused ultrasonography, transurethral needle ablation, and laser prostaticectomy. Added to this are the techniques of intratumoural prostatic stenting and balloon dilatation of the prostate.

Surveys have shown that urinary symptoms are very common in older men, with prevalences varying from 11% for straining up to 78% for nocturia.<sup>1</sup> Interestingly, British and American research has suggested that symptoms are also very common in elderly women.<sup>2,3</sup> Historically, we have used the terms "prostatism" and "symptoms of benign prostatic hyperplasia" to describe lower urinary tract symptoms in men. Yet because these symptoms are also common in women of similar age these terms become less sensible.

Other arguments exist against their use. Although the term prostatism implies a prostatic cause for symptoms, almost no evidence exists for such a cause. More attempts to correlate either individual symptoms or groups of symptoms with objective measurements have failed to show any significant associations. (The exception has been the association between the symptoms of daytime frequency, urgency of micturition, and urge incontinence with the urodynamic finding of detrusor instability.<sup>4</sup>) The conclusion follows that no symptoms are specific to either benign prostatic hyperplasia or one of its complications—bladder outflow obstruction.

Benign prostatic hyperplasia is a precise histological term, yet many older men with lower urinary tract symptoms are described as suffering from the symptoms of benign prostatic hyperplasia or from clinical benign prostatic hyperplasia. The use of the specific histological term is confusing in everyday clinical practice.

Why is this seemingly pedantic discussion important? There are several reasons. Firstly, terms such as prostatism and clinical benign prostatic hyperplasia carry a spurious

diagnostic authority, which may be translated into treatment without a proper diagnosis. Secondly, about one third of men with prostatism do not have bladder outflow obstruction secondary to prostatic enlargement.<sup>5</sup> Some 30 000 prostatectomies are performed each year in Britain,<sup>6</sup> and although increasingly urologists are defining bladder outflow obstruction objectively (usually by urine flow studies), many men with prostatism without bladder outflow obstruction are still being subjected to prostatectomy. The outcome of operations on such men is unsatisfactory.<sup>7</sup> Additionally, transurethral resection of the prostate is associated with low but important morbidity and mortality: some men may die unnecessarily.

If we reject the term prostatism and restrict the use of the term bladder outflow obstruction, is there an alternative? I believe that we should use the term "lower urinary tract symptoms." This describes patients' complaints without implying their cause. This is important as the symptoms are neither sex, age, nor disease specific. Hence, lower urinary tract symptoms could be used as a collective noun for any constellation of symptoms at any age, in either sex.

"Irritative symptoms" would be a better term than "irritative symptoms" as irritative implies a pathological finding such as infection, stone, or tumour. The symptoms of frequency, urgency, and urge incontinence (traditionally grouped together as irritative symptoms) almost always indicate a functional abnormality rather than a structural fault or inflammatory process.

"Voiding symptoms" could replace the term "obstructive symptoms" (which include hesitancy, poor stream, straining, a feeling of incomplete emptying, and intermittency). We know that up to one third of men with low flow rates do not have bladder outflow obstruction but have detrusor underactivity as a cause of their reduced stream.<sup>8</sup> This occurs part of aging and may be common to men and women.<sup>9</sup> Furthermore, two of the alleged obstructive symptoms—straining to micturate and intermittency of urinary stream—probably have no association with bladder outflow obstruction (J Raymond, personal communication).

Benign prostatic enlargement is a preferable term to benign prostatic hyperplasia as enlargement can be assessed, to some degree, by digital rectal examination and precisely defined by transrectal ultrasonography. Benign prostatic enlargement does not, however, imply the presence of bladder outflow obstruction, and many patients with enlargement do not have obstruction.

## PRIMA DEFINIZIONE DI L.U.T.S.

Paul Abrams  
1994





~~DISURIA  
=  
IPERTROFIA  
PROSTATICA~~

EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology 2017





# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA



**Il MMG è il primo interlocutore del paziente con LUTS**



# Gli esami diagnostici

## Esami di I livello

da eseguire in ciascun paziente, che lamenti sintomi delle basse vie urinarie

- anamnesi
- esame obiettivo
- esplorazione rettale
- symptom score
- diario minzionale
- pad test (se occorre)
- esame delle urine
- PSA

## Esami di II livello

*sono test di provata validità nella valutazione di pazienti selezionati, solitamente **(MA NON ESCLUSIVAMENTE)** prescritti dallo specialista*

- flussometria
- residuo postminzionale
- esame urodinamico
- ecografia
- uretrocistografia
- endoscopia delle basse vie urinarie



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## TESTS: utilità

- Diagnosi
- Monitoraggio
- Valutazione rischio di progressione di malattia
- Pianificazione trattamento
- Predittori di riuscita del trattamento



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ANAMNESI

**Resta sempre la prima arma di cui dispone il MMG**

Permette di identificare potenziali cause di LUTS, tra cui:

- terapie farmacologiche
- stili di vita
- patologie psichiatriche
- Patologie internistiche (soprattutto neurologiche – es. M. di Parkinson, SM...)



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ANAMNESI

NON ESISTE UNA CORRELAZIONE DEFINITA TRA LUTS E  
CANCRO DELLA PROSTATA



Martin, R.M., *et al.* Lower urinary tract symptoms and risk of prostate cancer: the HUNT 2 Cohort, Norway. *Int J Cancer*, 2008. 123: 1924

Young, J.M., *et al.* Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int*, 2000. 85: 1037





# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## SYMPTOM SCORE QUESTIONNAIRES

**Tutte le linee guida pubblicate raccomandano l'uso di questionari su LUTS/IPB validati**

Novara, G., *et al.* Critical Review of Guidelines for BPH Diagnosis and Treatment Strategy. Eur Urol Suppl 2006

Bosch, J., *et al.* Etiology, Patient Assessment and Predicting Outcome from Therapy. International Consultation on Urological Diseases Male LUTS Guideline 2013, 2013

**Diversi questionari sono stati messi a punto e possono essere utilizzati come mezzo di monitoraggio terapia**

Barqawi, A.B., *et al.* Methods of developing UWIN, the modified American Urological Association symptom score. J Urol, 2011

Homma, Y., *et al.* Core Lower Urinary Tract Symptom score (CLSS) questionnaire: a reliable tool in the overall assessment of lower urinary tract symptoms. Int J Urol, 2008



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## SYMPTOM SCORE QUESTIONNAIRES

### The International Prostate Symptom Score (IPSS)

- **Questionario a 8 domande**
  - Sette sui sintomi
  - Una sulla qualità di vita
- 0 punti **asintomatico**
- 1-7 punti **sintomatologia lieve**
- 8-19 **sintomatologia moderata**
- 20-35 punti **sintomatologia severa**

*Limiti: non valutata la presenza o meno di incontinenza, sintomi post-minzionali e di disturbi causati da ogni singolo sintomo separatamente*



<b>IPSS</b>	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno della metà delle volte	Circa la metà delle volte	Più della metà delle volte	Quasi sempre	
1.Quante volte dall'ultima visita ha avvertito un senso di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5	
2.Dall'ultima visita quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5	
3.Dall'ultima visita Le è mai capitato di dover mangiare in più tempi?	0	1	2	3	4	5	
4.Dall'ultima visita quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5	
5.Dall'ultima visita quanto spesso il getto urinario Le è parso debole?	0	1	2	3	4	5	
6.Quante volte dall'ultima visita ha dovuto sforzarsi per iniziare a urinare?	0	1	2	3	4	5	
	Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 volte o più	
7.Dall'ultima visita, quante volte si è alzato per andare ad urinare la notte?	0	1	2	3	4	5	
<b>QoL</b>	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente soddisfatto	Male	Molto male
1.Se dovesse trascorrere il resto della Sua vita con la Sua attuale condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## SYMPTOM SCORE QUESTIONNAIRES

### The International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-MLUTS)

- Creato a partire dall'ICS Male questionnaire
- E' validato
- Contiene 13 domande con sottogruppi per la nicturia e la OAB (sindrome della vescica iperattiva)
- E' disponibile in 17 lingue



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## SYMPTOM SCORE QUESTIONNAIRES

### Danish Prostate Symptom Score (DAN-PSS)

Usata principalmente in Danimarca e Finlandia

### ICIQ-MLUTS e DAN-PSS saggiano ogni singolo LUTS

Schou, J., *et al.* The value of a new symptom score (DAN-PSS) in diagnosing uro-dynamic infravesical obstruction in BPH. Scand J Urol Nephrol, 1993





# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## SYMPTOM SCORE QUESTIONNAIRES

Recommendation	LE	GR
Use a validated symptom score questionnaire including quality of life assessment during the assessment of male LUTS and for re-evaluation during and/or after treatment.	3	B

EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology 2017



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## BLADDER DIARIES

Registrazione da parte del paziente dell'orario e del volume di ogni atto minzionale, apporto di liquidi, uso di presidi assorbenti, attività in corso di registrazione e symptom scores

### INFORMAZIONI OTTENIBILI:

- **Frequenza minzionale diurna e notturna**
- **Volume totale urinato**
- **Indice di poliuria notturna**
- **Volume urinato ad ogni singola minzione**







# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## La durata di un diario minzionale non deve essere inferiore ai tre giorni

Yap, T.L., *et al.* A systematic review of the reliability of frequency-volume charts in urological research and its implications for the optimum chart duration. *BJU Int*, 2007

Recommendations	LE	GR
Use a bladder diary to assess male LUTS with a prominent storage component or nocturia.	3	B
Tell the patient to complete a bladder diary for the duration of at least three days.	2b	B

EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology 2017



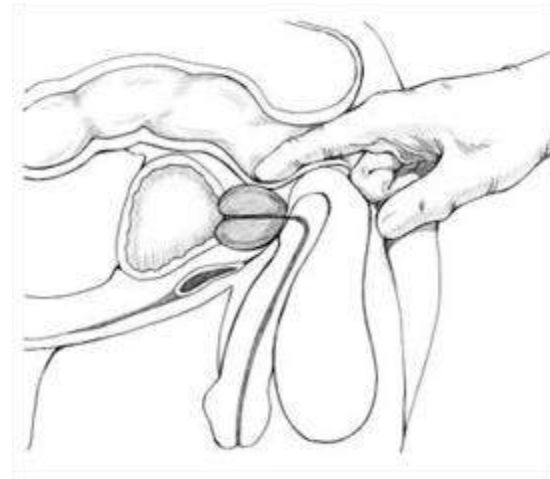


# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESAME OBIETTIVO

**Insieme all'anamnesi mezzo indispensabile nelle mani del MMG**

- Area sovrapubica (Es. Globo vescicale/ritenzione cronica di urina)
- Genitali esterni
- Perineo
- Arti inferiori
- Uretra, meato uretrale esterno
- Prepuzio (Fimosi)
- Pene
- **Esplorazione rettale**

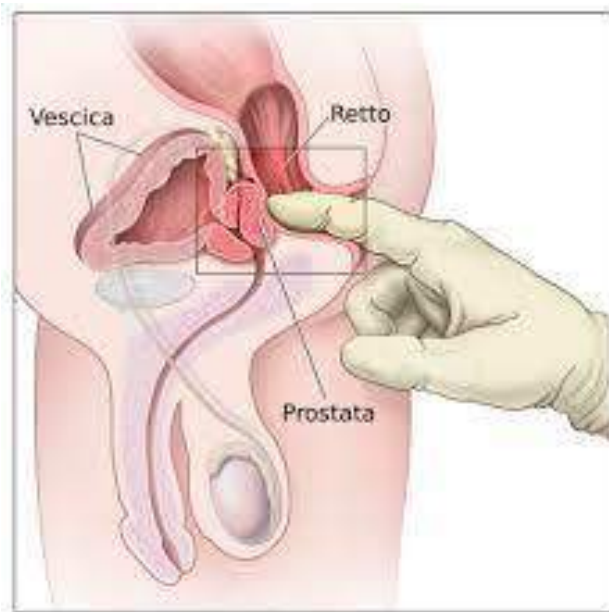


# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESPLORAZIONE RETTALE (ER)

La ER è sufficiente da sola a discriminare tra volumi prostatici  $> 0 <$  di 50 mL

Bosch, J.L., *et al.* Validity of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the estimation of prostate volume in community-based men aged 50 to 78 years: the Krimpen Study. *Eur Urol* 2004



- **FORMA**
- **DIMENSIONI**
- **CONSISTENZA**
- **NODULI SOSPETTI!!!**



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESPLORAZIONE RETTALE (ER)

Recommendation	LE	GR
Perform a physical examination including digital rectal examination in the assessment of male LUTS.	3	B



EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology 2017



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESAME URINE

**L'esame urine va eseguito in prima battuta in ogni paziente che manifesti LUTS (escludere infezioni delle vie urinarie, microematuria o diabete mellito)**



EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology  
2017



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESAME URINE

Recommendation	LE	GR
Use urinalysis (by dipstick or urinary sediment) in the assessment of male LUTS.	3	A*

EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology 2017





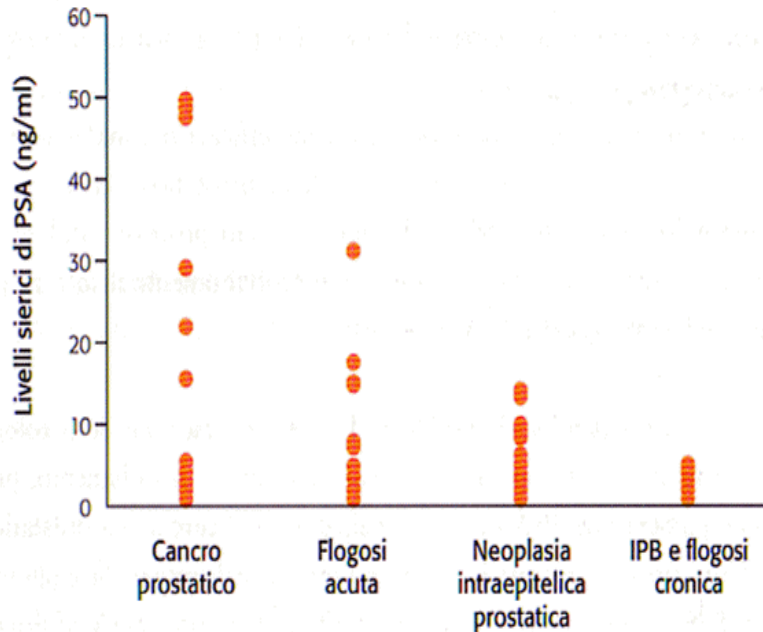
# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## PSA (Antigene prostatico specifico)

- *Buon valore predittivo di volume prostatico, ma...*
- *Marcatore tumorale, seppure non infallibile!*
- *Escludere la possibile diagnosi di K prostata, in associazione alla ER*



# FATTORI CHE POSSONO MODIFICARE IL PSA



Brawer et al. 1989

- |   |             |
|---|-------------|
| <input type="checkbox"/> Eta'                     | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Volume ghiandola         | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Riposo a letto           | Diminuzione |
| <input type="checkbox"/> Eiaculazione             | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Esplorazione rettale     | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Massaggio prostatico     | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> TRUS                     | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Cistoscopia              | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Biopsia                  | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Infezione urinaria       | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Catetere a permanenza    | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Attività fisica          | Nessuno     |
| <input type="checkbox"/> Ciclismo                 | Aumento     |
| <input type="checkbox"/> Dutasteride /Finasteride | Diminuzione |



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## FUNZIONALITA' RENALE

Va valutata tramite il **dosaggio della creatinina e del filtrato glomerulare calcolato**

Idronefrosi, insufficienza renale o la ritenzione urinaria sono più frequenti in pazienti con ostruzione cervico-uretrale

Nonostante la ostruzione cervico-uretrale possa essere la causa di questa complicanza, **non ci sono evidenze conclusive in merito al meccanismo che ne è alla base**



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## Il livello



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA



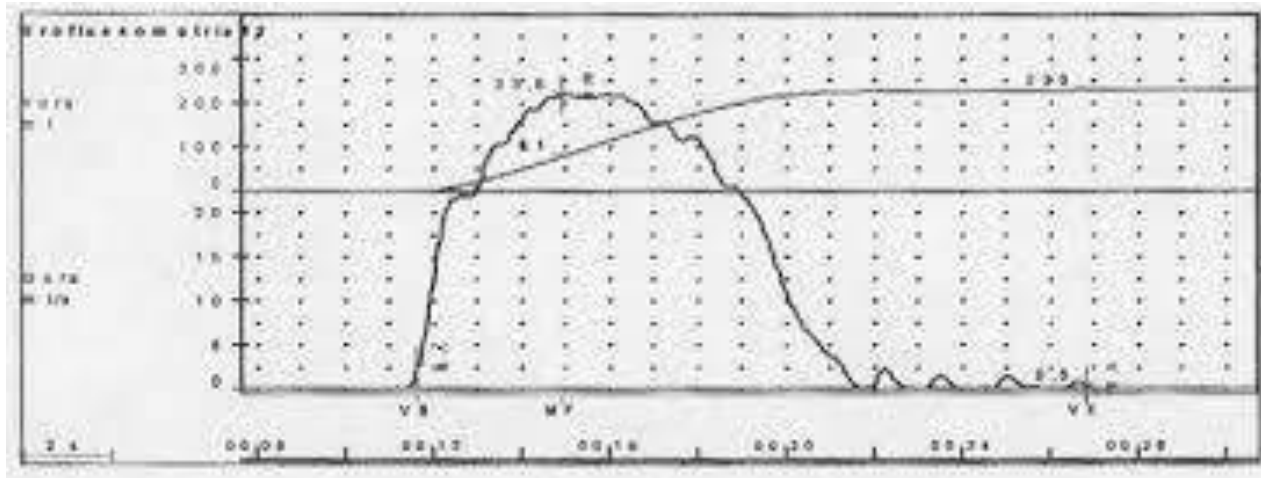
## UROFLUSSIMETRIA (UFM) con valutazione residuo post- minzionale (RPM)

- Volume vuotato
- Picco di flusso
- Flusso medio
- Morfologia del tracciato
- Residuo post-minzionale (ecografico)





# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA



Recommendation	LE	GR
Uroflowmetry in the initial assessment of male LUTS may be performed and should be performed prior to any treatment.	2b	B

EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)

© European Association of Urology 2017



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## IMAGING

### *Alta via escrettrice*

Recommendation	LE	GR
Perform ultrasound of the upper urinary tract in men with LUTS and a large post-void residual, or haematuria, or a history of urolithiasis.	3	B



EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) © European Association of Urology 2017



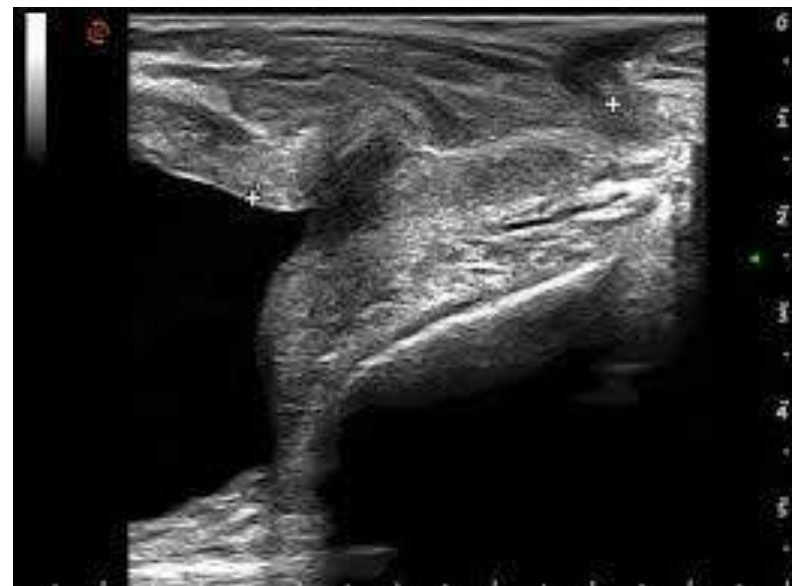
# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## IMAGING

### Prostata

Ecografia sovrapubica e trans-rettale

Recommendations	LE	GR
Perform imaging of the prostate (either by transrectal or transabdominal ultrasound) when considering medical treatment for male LUTS, if it assists in the choice of the appropriate drug.	3	B
Perform imaging of the prostate (either by transrectal or transabdominal ultrasound) when considering surgical treatment.	3	B



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## IMAGING

### *Cistografia retrograda e minzionale*

Non di uso routinario: utile nei reflussi V-U, nei diverticoli vescicali o nelle patologie dell'uretra



# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## URETRO-CISTOSCOPIA

Ematuria, micro o macroscopica

Stenosi uretrali

Storia di tumori vescicali

LUTS irritativi che non rispondono a terapia farmacologica  
(CIS)

Recommendation	LE	GR
Perform urethrocytoscopy in men with LUTS to exclude suspected bladder or urethral pathology and/or prior to minimally invasive/surgical therapies if the findings may change treatment.	3	B



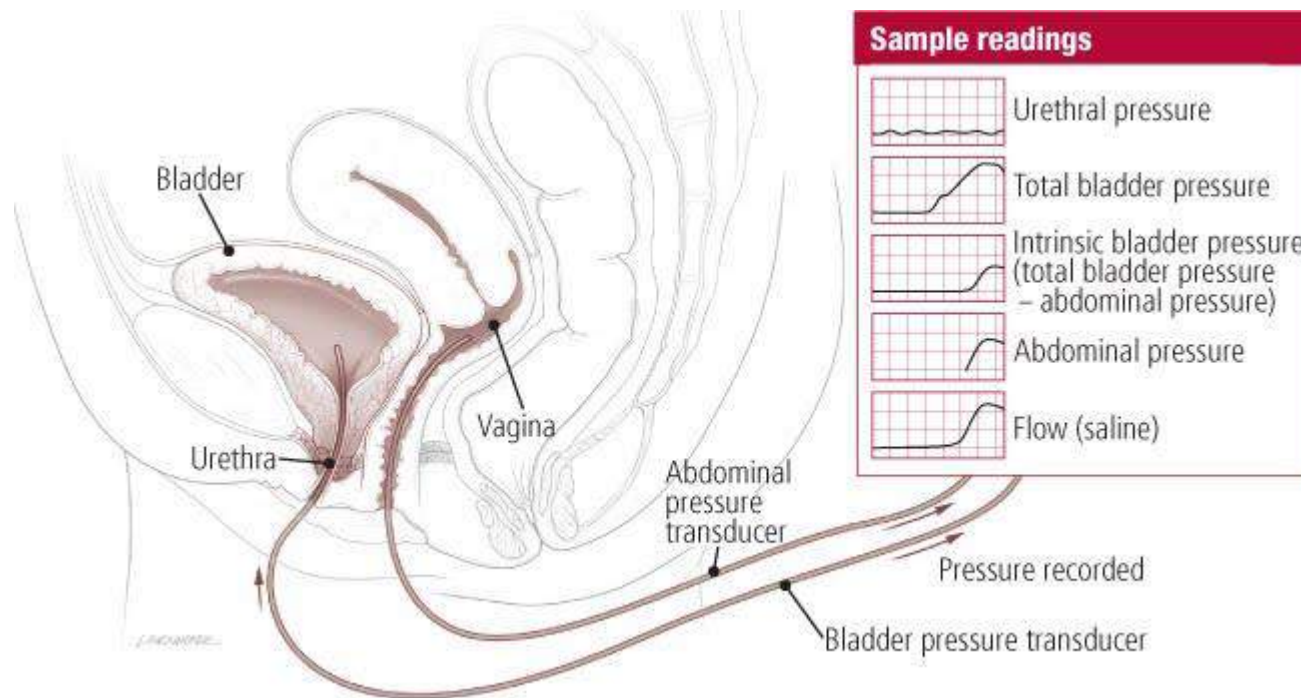
EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO) © European Association of Urology 2017





# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESAME URODINAMICO





# VALUTAZIONE DIAGNOSTICA

## ESAME URODINAMICO

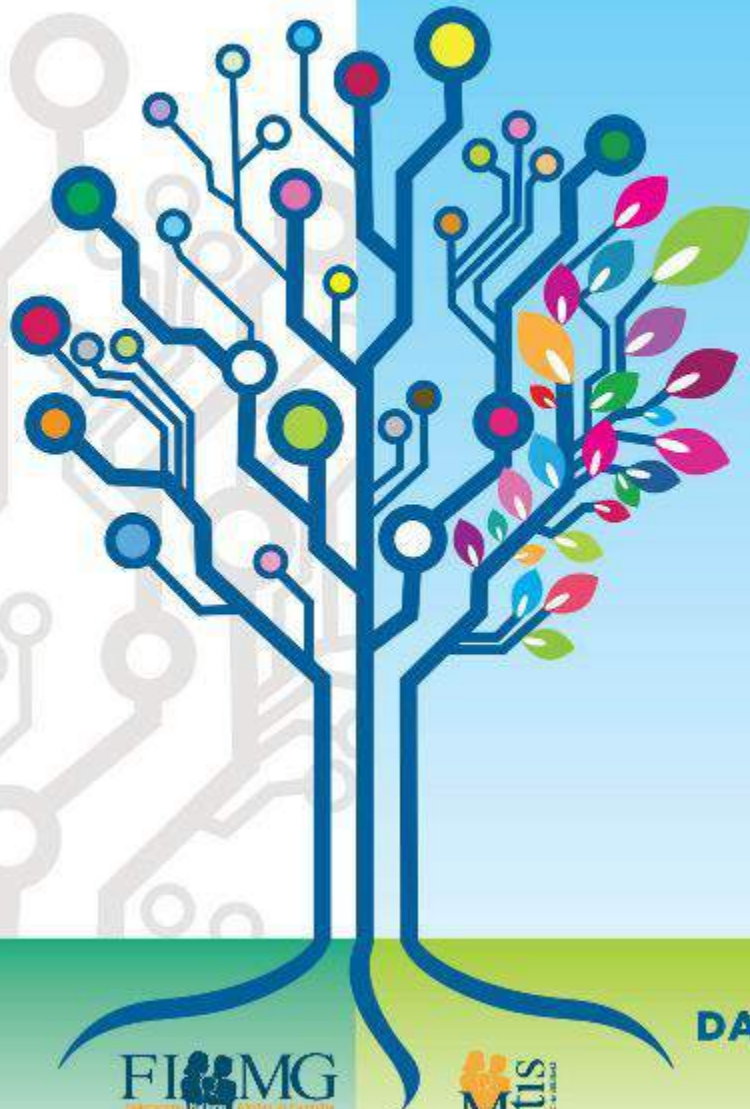
Recommendations	LE	GR
Perform pressure-flow studies (PFS) only in individual patients with specific indications prior to invasive treatment or when evaluation of the underlying pathophysiology of LUTS is warranted.	3	B
Perform PFS in men who have had <u>previously unsuccessful (invasive) treatment</u> for LUTS.	3	B
When considering invasive treatment, <u>pressure-flow studies</u> may be used for patients who cannot void > 150 mL.	3	C
When considering invasive treatment in men with bothersome voiding LUTS, PFS may be performed in men <u>with a post-void residual &gt; 300 mL</u> .	3	C
When considering invasive treatment in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, PFS may be performed <u>in men aged &gt; 80 years</u> .	3	C
When considering invasive treatment in men with bothersome, predominantly voiding LUTS, <u>perform PFS in men aged &lt; 50 years</u> .	3	B



***Grazie per l'attenzione***

adisanto1978@gmail.com





# Dal trattamento medico al trattamento chirurgico del paziente con L.U.T.S.

*Dr. Flavio FORTE*



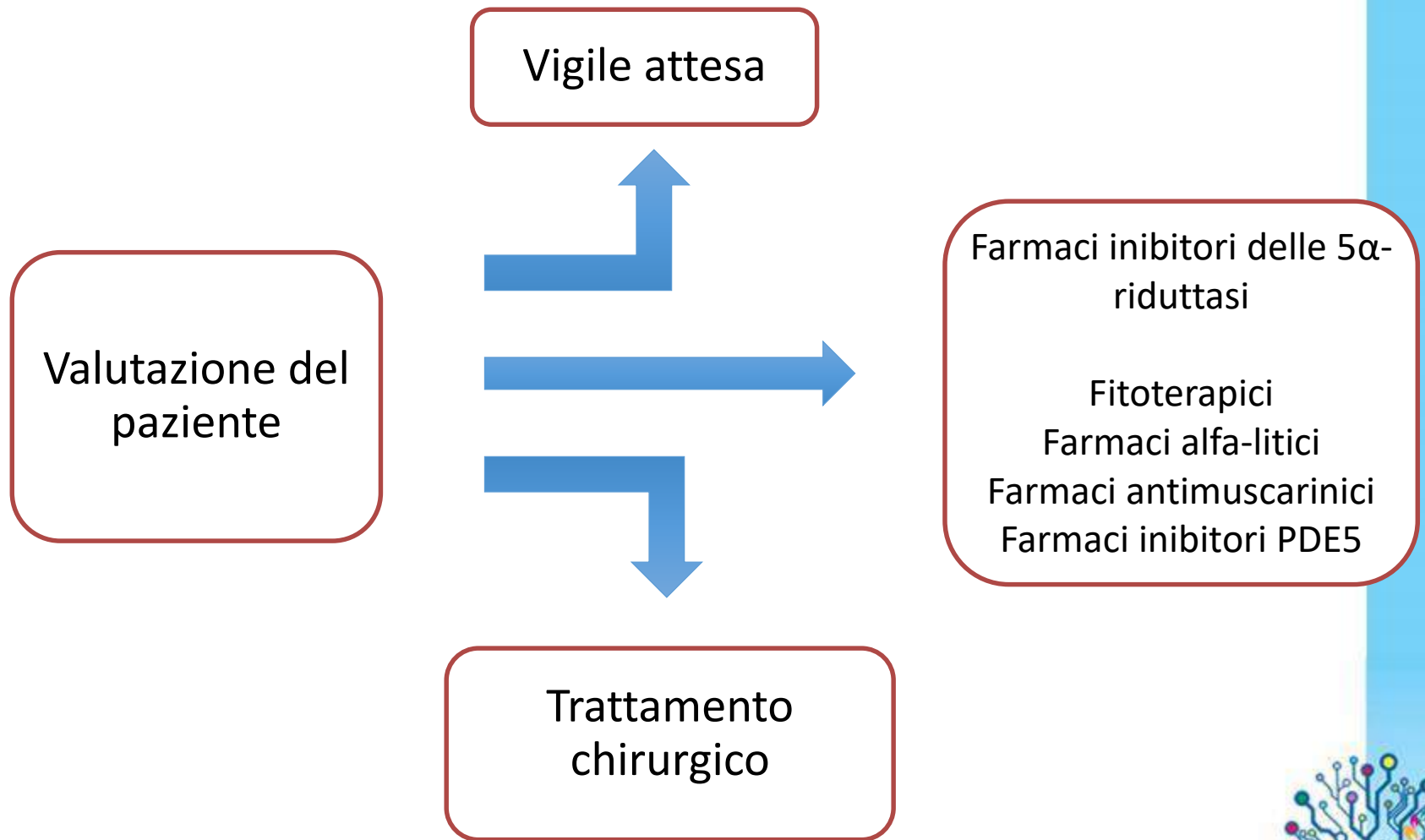
**DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE**



ISTITUTO DELLE  
FIGLIE DI SAN CAMILLO

**74° Congresso Nazionale**  
2-7 ottobre 2017

# Le opzioni terapeutiche



# Fitoterapici

## In vitro

Attività antinfiammatoria, antiandrogena o estrogenica

Riduzione della Sex Hormone Binding Globuline

Inibizione della aromatasi, della lipossigenasi, della proliferazione fattore di crescita-dipendente delle cellule prostatiche, degli adrenorecettori, dell 5-alfa reduttasi, dei recettori muscarinici, diidropinici e vanilloidi

Miglioramento della funzione detrusoriale

Neutralizzazione dei radicali liberi

## Principi terapeutici riconosciuti dall'EAU

Pygeum africanum

Secale cereale

Hipoxis rooperi

Urtica dioica

Cucurbita pepo

Serenoa Repens



# Fitoterapici

## Pygeum africanum (Prunus africana o prugno africano)

Estratto della corteccia del prugno africano

In uso in Europa dal 1969

### Effetti

Riduzione della produzione di leucotrieni

Riduzione degli androgeni surrenalici

Attività antinfiammatoria

Recupero dell'attività secretoria dell'epitelio prostatico

Effetto antiproliferativo sui fibroblasti

Effetto antiproliferativo e apoptotico

Miglioramento del flusso massimo di 2,5 ml/s

Buona tollerabilità

Discreto miglioramento dei sintomi

Scarse informazioni sulla tollerabilità a lungo termine





# Fitoterapici

## Urtica dioica (estratta dalle radici dell'ortica)

Meccanismo d'azione sconosciuto

Ignoti i componenti attivi

Studio clinico ancora in corso

## Secale cereale (comunemente detta segale)

Estratto del polline della segale, ricco in beta-steroli

Effetti

Effetto antiandrogenico

Rilasciamento delle fibre muscolari lisce dell'uretra

Aumento della contrattilità detrusoriale

Attività tipo  $\alpha$ -litica

Miglioramento sintomatologia

Miglioramento nicturia

Nessun miglioramento della flussometria



# Fitoterapici

Hepoxis rooperi (comunemente definita patata africana)

Estratto ricco in  $\beta$ -sitosteroli

Effetti

si ritiene possano modificare il metabolismo delle prostaglandine

Miglioramento IPSS

Miglioramento flussometria

Lievi effetti collaterali a carico di sistema gastrointestinale e disfunzione erettile



# Fitoterapici

*Serenoa repens*

(estratto dai frutti della palma nana americana)

Estratto lipofilo ricco di

Steroli ( $\beta$ -sitosterolo, stigmasterolo, campestrolo, cicloartenolo)

Carotenoidi

Oli essenziali

Carboidrati (zuccheri inerti, galattosio, arabinosio)

Tannini

Flavonoidi

Acidi organici (caffeico, antranilico, clorogenico)



# Fitoterapici

## Serenoa repens

### Effetti

Antagonizzano il legame del DHT con I recettori citosolici prostatici

Inibiscono le 5- $\alpha$  reduttasi tipo 1 e 2

Inibiscono la proliferazione delle cellule prostatiche indotta dai fattori di crescita EF e b-FGF (in vitro)

Azione pro-apoptotica

Interferiscono nella sintesi dei mediatori dell'infiammazione (prostaglandine, leucotriene B<sub>4</sub>, enzima 5-lipossigenasi)

Inibitore non competitivo recettori  $\alpha$ 1 (in vitro)

Attività antiestrogenica (bloccano la traslocazione verso il nucleo dei recettori citosolici degli estrogeni)

Inibisce la prolattina e I fattori di crescita cellulare



## Serenoa repens

### Effetto antinfiammatorio

Inibizione della produzione della fosfolipasi A2

Inibizione della produzione di 5-lipossigenasi e cicloossigenasi

Inibizione della produzione del leucotriene B4

Riduzione della concentrazione di TNF $\alpha$  e di IL-1 $\beta$



# INIBITORI DELLE 5-ALFA REDUTTASI

5 ALFA-REDUTTASI: enzima che metabolizza il testosterone in DHT

Tipo I: cute, fegato, ghiandole sebacee, minima parte prostata

Tipo II: stroma fibromuscolare prostata

Tipo III: carcinoma prostatico ormono-refrattario

Parametri	Finasteride	Dutasteride
Isoenzima	Tipo I	Tipo II
Metabolismo	Fegato	Fegato
Dosaggio giornaliero (mg)	1 x 5	1 x 0,5
Biodisponibilità orale (%)	80	60
Tempo max di concentrazione sierica	2	1-3
Tempo di dimezzamento	6-8 h	5 settimane
Soppressione DHT sierico (%)	70,8	94,7
Soppressione DHT tissutale (%)	85-91	94-97





# INIBITORI DELLE 5-ALFA REDUTTASI: studi randomizzati

	Durata studio (mesi)	Braccio di trattamento	Pazienti (n)	Variazione AUA-SI/IPSS	Variazione Qmax (ml/s)
Gormley 1992	12	Placebo	300	-1	+ 0,2
		Finasteride	297	-2,7	+ 1,6
Andersen 1995	24	Placebo	354	-0,2	-0,3
		Finasteride	353	-2	+1,5
Nickel 1996	24	Placebo	303	-0,7	+0,3
		Finasteride	310	-2,1	+1,4
Marberger 1998	24	Placebo	1452	-1,5	+0,7
		Finasteride	1450	-3,2	+1,5
McConnel 1998	48	Placebo	1516	-1,3	+0,2
		Finasteride	1524	-3,3	+1,9
McConnel 2003	53	Placebo	737	-4	+1,4
		Finasteride	768	-5	+2,2
		Doxazosina	756	-6	+2,5
		Combinazione	786	-7	+3,7
Roehrborn 2022	24	Placebo	2158	-2,3	+0,6
		Dutasteride	2167	-4,5	+2,2
Roehrborn 2010	48	Tamsulosina	1611	-3,8	+0,7
		Dutasteride	1623	-5,3	+2
		Combinazione	1610	-6,3	+2,4



# INIBITORI DELLE 5-ALFA REDUTTASI

## FINASETRIDE

Riduzione del volume prostatico del 18% (placebo 14%)

Riduzione dei sintomi di 3,3 punti IPSS (placebo 1,3)

Miglioramento Qmax 1,9 ml/s (placebo 0,2ml/s)

## DUTASTERIDE

Riduzione del volume prostatico del 26%

Riduzione dei sintomi di 4,5 punti IPSS (placebo 2,2)

Miglioramento Qmax 2,2 ml/s (placebo 1,6 ml/s)



# INIBITORI DELLE 5-ALFA REDUTTASI

## EFFETTI COLLATERALI

Riduzione della libido

Disfunzione erettile

Alterazioni dell'eiaculazione

Ginecomastia (1-2%)

Più frequenti con la terapia combinata (CombAT, MToPS)

Non evidenziate differenze statisticamente significative tra i due farmaci

EPICS (Enlarged Prostate International Comparator Study)



# INIBITORI DELLE 5-ALFA REDUTTASI

## EFFETTI SUL PSA

Riduzione dei valori di PSA del 50% dopo 6-12

usare come riferimento il nadir che il PSA raggiunge dopo 6-24 mesi

Neoplasia Gleason  $\geq 7$  è associata nel 96% dei casi ad un rialzo del PSA (REDUCE)

Non variazioni di PSA nei Gleason 6 o in assenza di tumore (REDUCE)

Accuratezza del PSA maggiore con dutasteride vs Placebo (CombAT)

Biopsia prostatica se:

PSA  $< 4$  ng/ml → aumento di 0,35 ng/ml/anno

PSA 4,0-10,0 ng/ml → aumento di 0,75 ng/ml/anno



# Farmaci $\alpha$ -litici

I recettori adrenergici agiscono attraverso un meccanismo intracellulare, mediato da una proteina G, che stimola la cascata fisiopatologica che prevede come primo step l'idrolisi dell'inositolo fosfato

## Recettori adrenergici

$\alpha$ 1A → fegato, cuore, cervelletto, corteccia cerebrale, apparato urinario

$\alpha$ 1B → milza, rene, cervello fetale

$\alpha$ 1D → corteccia cerebrale, aorta, vescica

$\alpha$ 2A

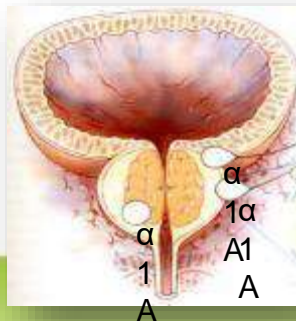
$\alpha$ 2B

$\alpha$ 2D

B1

B2

B3



detrusore

prostata  
vescica  
uretra prostatica  
collo vescicale



# Farmaci $\alpha$ -litici

Doxazosina		$\alpha 1A =$	$\alpha 1D =$	$\alpha 1B$
Terazosina	$\alpha 1A =$	$\alpha 1D =$	$\alpha 1B$	
Alfuzosina	$\alpha 1A =$	$\alpha 1D =$	$\alpha 1B$	
Tamsulosina		$\alpha 1A =$	$\alpha 1D >$	$\alpha 1B$
Silodosina	$\alpha 1A >$	$\alpha 1D >$	$\alpha 1B$	

## Silodosina

blocca I recettori  $\alpha 1A$  con un'affinità 162 volte superiore rispetto I recettori  $\alpha 1B$

Silodosina 15 volte più selettiva di Tamsulosina sui recettori  $\alpha_{1A}$

**Uroselettività** → rapporto tra gli effetti desiderati sull'ostruzione e sui sintomi delle basse vie urinarie rispetto agli effetti collaterali

Efficacia valutabile tramite miglioramento IPSS e Qmax



# Farmaci $\alpha$ -litici

Studio	Durata (settimane)	Bracci trattamento	Pazienti	IPSS (%)	Qmax (ml/s)
1991 Jardin	24	Placebo	267	-32	+1,3
		Alfuzosina	251	-42	+1,4
1993 Brawer	24	Placebo	72	-11	+1,2
		Terazosina	69	-42	+2,6
1996 Roehrborn	52	Placebo	973	-18,4	+0,8
		Terazosina	976	-37,8	+2,2
1998 Lepor	13	Placebo	253	-28,1	+0,5
		Tamsulosina 0,4	254	-41,9	+1,8
		Tamsulosina 0,8	247	-48,2	+1,8
2003 McConnel	234	Placebo	737	-29	+1,4
		Doxazosina 4-8	756	-39	+2,5
2011 Chapple	12	Placebo	190	-24,7	+2,93
		Tamsulosina 0,4	384	-37,2	+3,53
		Silodosina 8	381	-36,8	+3,77





# Farmaci $\alpha$ -litici

Miglioramento IPSS in media di 4-6 punti

Miglioramento del Qmax di 2-4 ml/s (già dopo 24 ore)

Miglioramento della qualità di vita

Riduzione della pressione detrusoriale al flusso massimo

Riduzione dell'indice di ostruzione BOO

Aumento delle probabilità di rimozione del catetere vescicale dopo RUA



# Farmaci $\alpha$ -litici

profilo di tollerabilità. Frequenza (%) eventi avversi

	Alfuzosina	Doxazosina	Silodosina	Tamsulosina	Terazosina
Astenia	4	15		7	12
Problemi cardiovascolari	1	2		8	2
Vertigini	5	13	3	12	15
Alterazioni app. gastroenterico	10	10	3	11	5
Cefalea	5	8	2	12	7
Cong. nasale/riniti	6	8	2	12	7
Disturbi eiaculazione	0	0	28	10	1
Disfunzioni erettili	3	4		4	5
Ipotensione		5	0	7	8
Ipotensione ortostatica	0	4	3	3	6



# Farmaci $\alpha$ -litici

## Intraoperative Floppy Iris Syndrome (IFIS)

Tendenza dello stroma irideo a prolassare in corso di chirurgia oculare per cataratta

Assenza di dati sul corretto tempo di sospensione del farmaco

Intervento più complesso ma non rischi per la salute

Rischio maggiore con Tamsulosina

## Effetti sulla funzione sessuale

Non influenzano la libido

Effetto lievemente benefico sulla funzione erettile

Disturbi dell'eiaculazione reversibili alla sospensione del farmaco  
aneiaculazione legata al rilassamento dei dotti deferenti



# Terapie combinate $\alpha$ -litici-5-ARI: studio PRE-DICT

1095 pazienti

Prospective European Doxazosin and Combination Therapy  
(Doxazosina-finasteride)

	Doxazosina 1-8 mg/die	Finasteride 5 mg/die	Doxazosina + Finasteride	Placebo
Follow-up	12 mesi	12 mesi	12 mesi	12 mesi
Pazienti	250	239	265	253
Variatione IPSS	<b>-8,3</b>	-6,6	<b>-8,5</b>	-5,7
Variatione Qmax	<b>+3,6</b>	+1,8	<b>+3,8</b>	+1,4
Ritenzione urinaria acuta	0%	1,1%	0%	1,5%
Chirurgia	0,4%	1,1%	0%	2,6%

- Miglioramento di Qmax e IPSS con Doxazosina in monoterapia e combinata
- Non significativo beneficio nell'associazione con Finasteride
- Riduzione del rischio di RUA ed intervento disostruttivo dei trattamenti rispetto al placebo
- Studio limitato da scarsa durata e ridotto numero di pazienti
- Non preso in considerazione il volume prostatico



# Terapie combinate $\alpha$ -litici-5-ARI: studio MToPS

3047 pazienti

Medical Therapy of Prostatic Symptoms

(Doxazosina-finasteride)

PSA medio 2,4

Volume prostatico medio < 40ml

	<b>Doxazosina 1-8 mg/die</b>	<b>Finasteride 5 mg/die</b>	<b>Doxazosina + Finasteride</b>	<b>Placebo</b>
<b>Follow-up</b>	48 mesi	48 mesi	48 mesi	48 mesi
<b>Pazienti</b>	756	768	786	737
<b>Variazione IPSS</b>	<b>6,6</b>	<b>-5,0</b>	<b>-7,0</b>	-4,0
<b>Variazione Qmax</b>	<b>+2,5</b>	+2,2	<b>+3,7</b>	+1,4
<b>Var. volume prostatico</b>	+18%	<b>-16%</b>	<b>-13%</b>	+18%
<b>Ritenzione urinaria acuta</b>	1,2%	<b>0,8%</b>	<b>0,5%</b>	2,4%
<b>Chirurgia</b>	3,4%	<b>1,8%</b>	<b>1,5%</b>	5,0%

- Ridotto rischio di progressione clinica con la terapia combinata rispetto la monoterapia
- Ridotto rischio di RUA e di intervento disostruttivo con la finasteride ma non con la doxazosina
- Miglioramento IPSS e Qmax con la terapia combinata
- Maggior beneficio della terapia con finasteride nei pazienti con volume prostatico > 40ml e PSA > 4ng/ml



# Terapie combinate $\alpha$ -litici-5-ARI: studio SMART

327 pazienti

Symptom Management After Reducing Therapy

Effetti della sospensione della Tamsulosina in terapia combinata sui LUTS

Placebo	Dutasteride + Tamsulosina	Dutasteride + Placebo
		Dutasteride + Tamsulosina
4 settimane	24 settimane	12 settimane



# Terapie combinate $\alpha$ -litici-5-ARI: studio CombAT

	Tamsulosina 0,4 md/die	Dutasteride 0,5 mg/die	Tamsulosina + Dutasteride
Follow-up	48 mesi	48 mesi	48 mesi
Pazienti	1611	1623	1610
Variazione IPSS	-3,8	-5,3	<b>-6,3</b>
Variazione Qmax	+0,7	+2,0	<b>+2,4</b>
Var. volume prostatico	+4,6%	<b>-28%</b>	-27,3%
RUA	6,6%	2,7%	<b>2,2%</b>
Chirurgia	7,8%	3,5%	<b>2,4%</b>

Terapia di combinazione maggiormente efficace rispetto a monoterapia nel ridurre il rischio di

RUA  
intervento disostruttivo  
progressione clinica  
peggioramento dei sintomi.

Miglioramento sintomatologia e flusso minzionale





# Farmaci antimuscarinici

Si legano ai recettori muscarinici colinergici impedendo l'azione degli agonisti colinergici

Acetilcolina è il neurotrasmettitore maggiormente espresso a livello vescicale → induce il rilascio di calcio dal reticolo sarcoplasmatico e la contrazione della muscolatura liscia

## FARMACI

DARIFENACINA

FESOTERODINA

SOLIFENACINA

TOLTERODINA

CLORURO DI TROSPIO

OSSIBUTININA

PROPIVERINA

## EFFETTI COLLATERALI

Stipsi

Xerostomia

Disturbi cognitivi



# Farmaci antimuscarinici

- Effetto sul riempimento vescicale

Mancato silenziamento colinergico associato a mancata influenza sulla stimolazione beta adrenergica

- Effetto sullo svuotamento

Silenziamento del sistema beta adrenergico con incremento dell'attività parasimpatica

	Placebo		Tolterodina	
	basale	12 settimane	basale	12 settimane
Capacità cistomanometrica (ml)	307	291	270	<b>328</b>
Residuo post-minzionale (ml)	49	65	41	<b>90</b>
Indice di contrattilità vescicale	108	107	112	<b>106</b>
Efficienza nello svuotamento (%)	83,4	80,4	85,8	<b>76,1</b>
Riduzione delle minzioni notturne (PPBC)		-9,5		-16,7 <b>-40%</b>
Riduzione episodi di incontinenza da urgenza (PPBC)		-40		-71 <b>-80%</b>



# Combinazione antimuscarinici- $\alpha$ -litici

Maggiore efficacia della combinazione rispetto la monoterapia nel migliorare frequenza, urgenza ed episodi di incontinenza da urgenza

Per prostate piccole (vol <29 ml, PSA <1,3 ng/ml)

la sola monoterapia con anticolinergico produce miglioramenti simili alla terapia di combinazione

Per prostate grandi (vol >29 ml, PSA >1,3 ng/ml)

la terapia di combinazione è risultata vincente rispetto la monoterapia



# Farmaci inibitori delle Fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5-I)

Presenza PDE5 a livello di collo vescicale, uretra prostatica, prostata  
Ruolo delle PDE5 nella patogenesi dei LUTS

- Alterazione della via del segnale NO/cGMP
- Aumento della via di segnalazione RhoA/Rho chinasi
- Aterosclerosi plesso pelvico
- Iperattività simpatica

Gli studi eseguiti fino ad oggi hanno dimostrato un miglioramento dei LUTS in pazienti trattati con PDE5-I in assenza di miglioramenti uroflussometrici ed urodinamici soprattutto in pazienti non obesi e giovani

## EFFETTI COLLATERALI

- Flushing
- Reflusso gastro-esofageo
- Cefalea
- Dispepsia



# Concludendo...

## Fitofarmaci

indicati nella gestione dei disturbi irritativi prevalentemente indotti da stati prostatici non infettivi e nei LUTS di lieve entità

## $\alpha$ -litici

farmaci di prima linea nella gestione dei LUTS dovuti ad IPB

Farmaci di prima scelta nel miglioramento della capacità di svuotamento vescicale

## Terapia combinata $\alpha$ -litici-5ARI

indicata in pazienti ad alto rischio di progressione

LUTS moderati-severi

Prostate di volume  $\geq 30$  ml

PSA  $\geq 1,5$  ng/ml

## Terapia combinata $\alpha$ -litici-antimuscarinici

indicata in pazienti in cui il solo  $\alpha$ -litico non è in grado di gestire i sintomi della fase di riempimento

## Inibitori PDE5

in pazienti giovani, con basso BMI, DE



# Terapia chirurgica dell'IPB



# Quando?

Non responder a terapia medica

Riduzione importante dei valori di Qmax

Mancata gestione dei sintomi

Segni di scompenso vescicale

Residuo post-minzionale  $\geq 50$ cc

Diverticoli vescicali

Calcolosi vescicale

Cistiti ricorrenti

Ritenzione urinaria acuta



- **CHIRURGIA OPEN (e laparoscopica)**
- **CHIRURGIA ENDOSCOPICA**
- **TRATTAMENTI ALTERNATIVI MINI-INVASIVI ASSIMILABILI ALLA SFERA DELLA ENDOUROLOGIA**





# Chirurgia open

- ADENOMECTOMIA PROSTATICA TRANS-VESCICALE
- ADENOMECTOMIA PROSTATICA TRAS-CAPSULARE (TECNICA DI MILLIN)



# ATV

- Tecnica di digito-enucleazione dell' adenomioma prostatico per via tran-vescicale
- Incisione sotto-ombelico-pubica
- Non apertura del peritoneo
- Cistotomia mediana
- Catetere vescicale con cistoclisi





# Indicazioni

- Prostata di dimensioni maggiori di 60 g
- Diverticolo vescicale
- Litiasi vescicale
- Paziente con artrosi delle articolazioni coxo-femorali
- Lobo medio voluminoso
- Stenosi dell' uretra operate e recidive
- Ipospadi



- **Prostata di dimensioni inferiori ai 60 grammi**
- **Neoplasia vescicale**
- **Neoplasia prostatica**
- **Radioterapia**
- **Comuni controindicazioni agli interventi in chirurgia open**



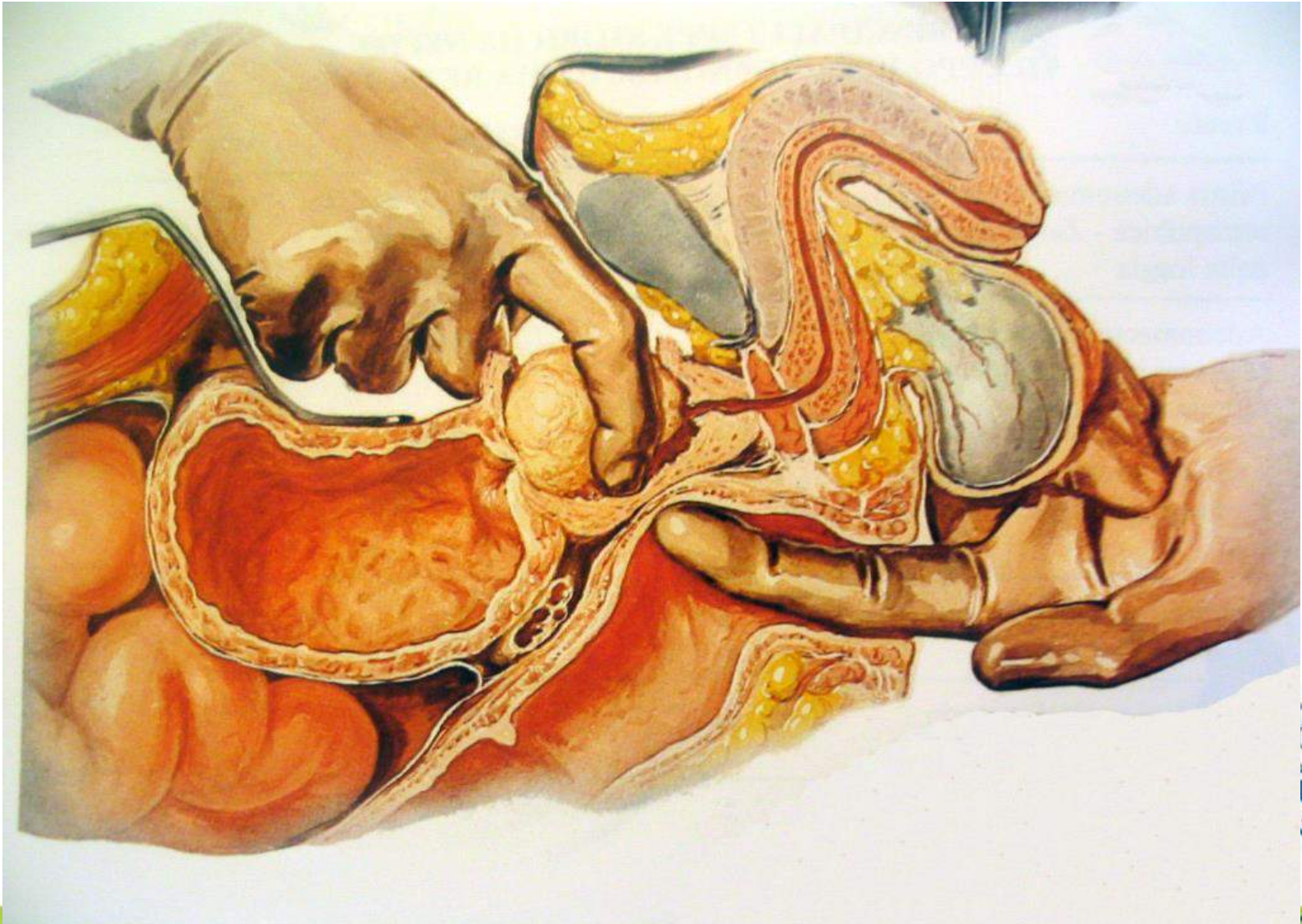
# Tecnica di Millin

- Non molto utilizzata
- Prevede la digito-enucleazione dell' adenoma prostatico previa incisione ed apertura della capsula prostatica
- Presenta maggiori rischi di sanguinamento per la presenza dei rami superficiali del complesso venoso del Santorini
- Presenta maggiori rischi di stenosi post-operatorie





# Tecnica di Millin





# Terapia endoscopica

- **TUR-P**
  - **Monopolare**
  - **Bipolare**

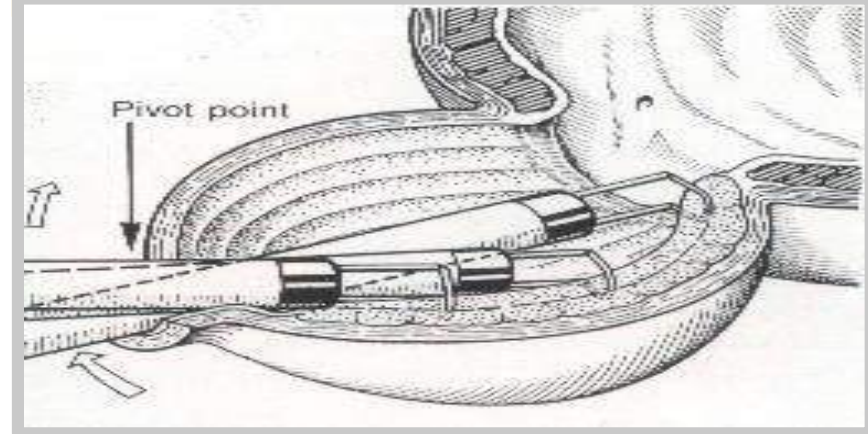
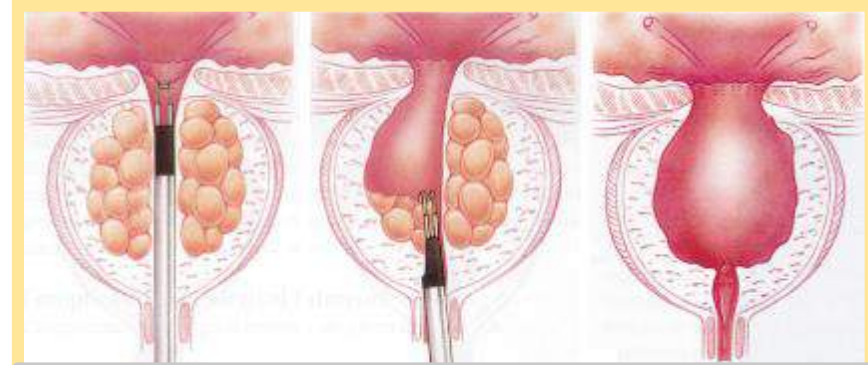
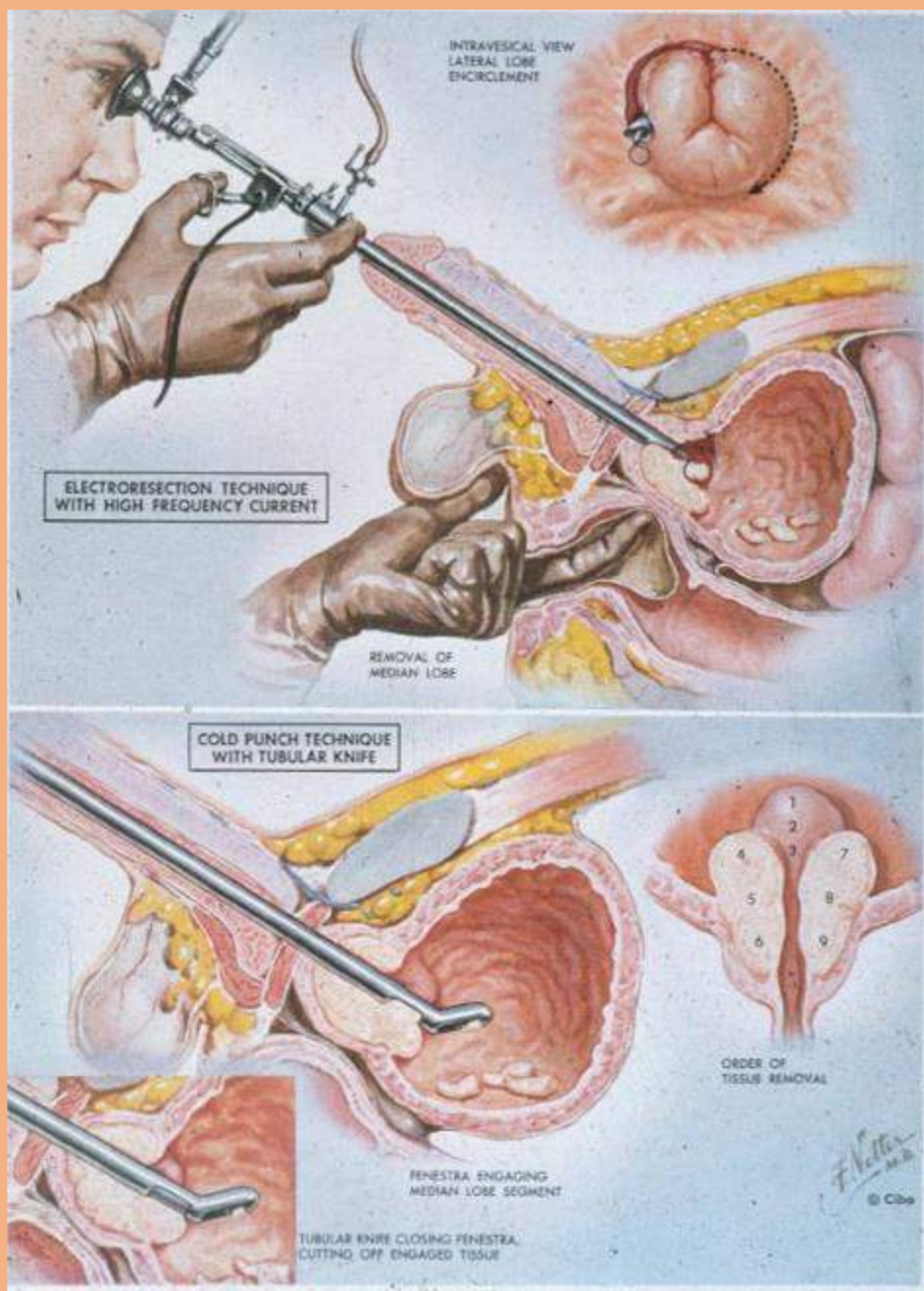


# TUR-P

- TUR-P (trans urethral resection of prostate)
- Elettroresezione trans-uretrale di adenomioma prostatico
- Posizione litotomica
- Dilatazione uretrale ed eventuale meatotomia pre-operatoria
- Utilizzo di soluzione di irrigazione a base di Sorbitolo-Mannitolo con resettore monopolare, fisiologica con resettore bipolare



# TUR-P



# Indicazioni

- Prostate inferiori ai 60 g
- Prostate con prevalenza del diametro longitudinale sul trasversale
- Obesità di grado elevato
- Progressi interventi sulla vescica



# Controindicazioni

- **Artrosi delle articolazioni coxo-femorali**
- **Ipospadi**
- **Stenosi dell' uretra operate e recidive**
- **Prostata superiore ai 60 g (relativa)**
- **Terzo lobo voluminoso (relativa)**



# Conseguenze di ATV e TUR-P

- Eiaculazione retrograda per resezione chirurgica o endoscopica del collo vescicale (sfintere liscio)
- Sanguinamento intra e postoperatorio
- Stenosi uretrali





# Non conseguenze

Mantenimento della continenza

Mantenimento della potenza sessuale (sono riportati lavori in cui, in seguito a TUR-P, alcuni pazienti hanno avuto lesioni da trasmissione trans-parietale della corrente elettrica ai nervi erigentes, con conseguente impotentia erigendi)





# Sindrome da TUR

Riassorbimento del liquido di lavaggio con conseguente iposodiemia

Resettore monopolare

Sistema neurologico

Irrequietezza, agitazione, confusione, convulsioni, coma

Sistema cardiovascolare

Ipertensione, tachicardia, alterazioni ECG, extrasistoli ventricolari



# Altra endoscopia chirurgica

- **Termoterapia**
  - TUNA
  - TUMT
- **Terapie Laser**

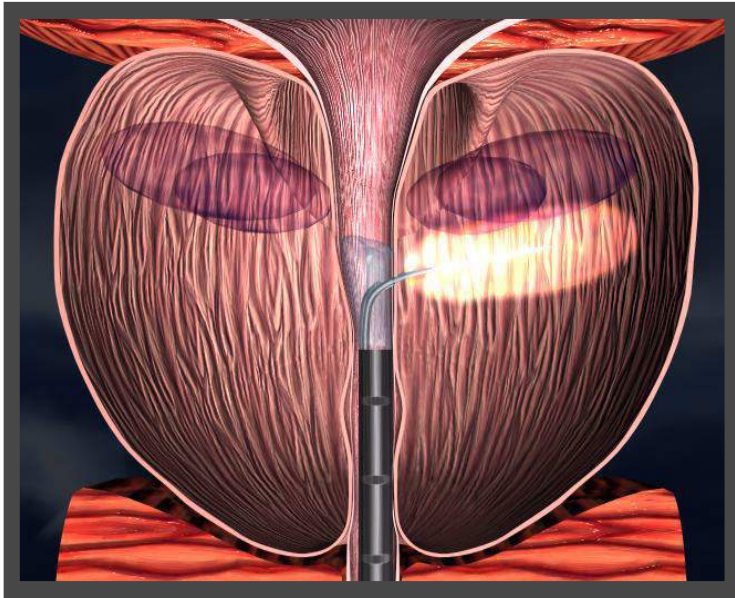


# TUNA

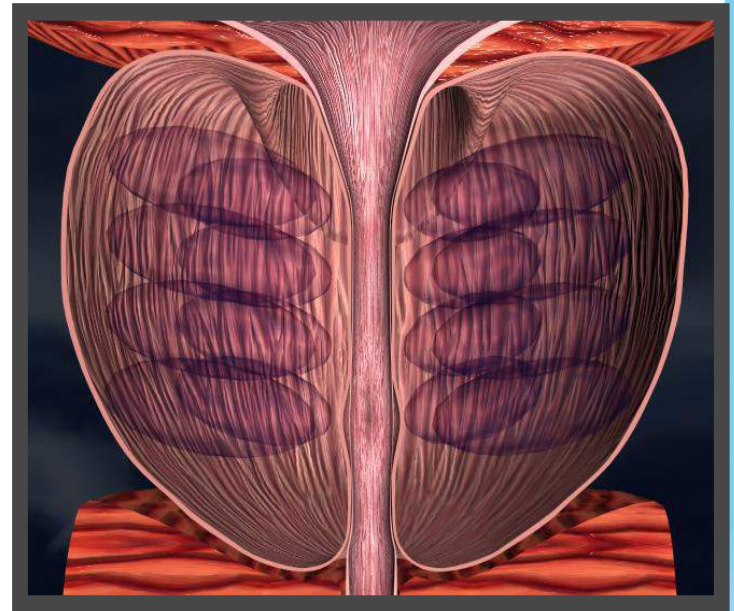
**ABLAZIONE TRANSURETRALE CON AGHI A RADIOFREQUENZA**  
Attraverso degli aghi posizionati per via transuretrale si determina, superati i 45°, la necrosi coagulativa dell'adenoma



# TUNA



Fase operatoria



Procedura completa  
con 8 lesioni

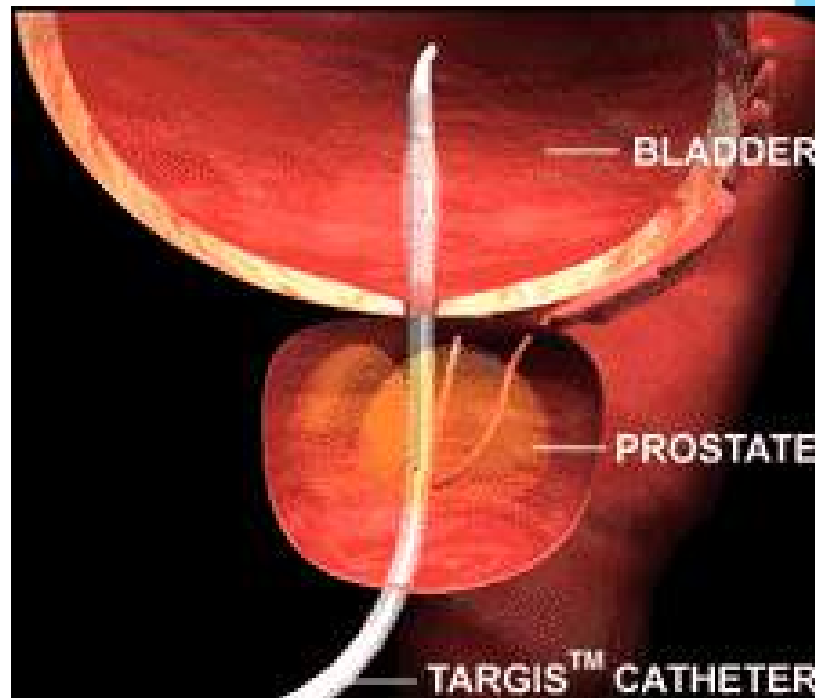
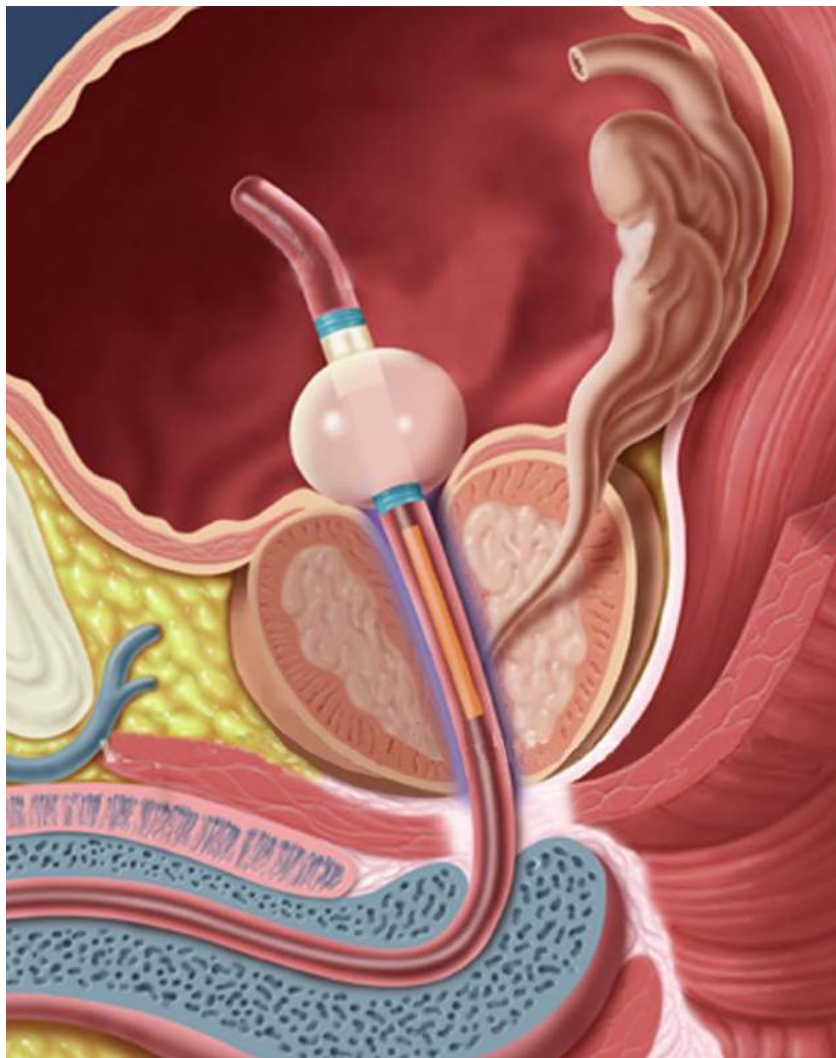


# TUMT

- TERMOABLAZIONE DELL' ADENOMIOMA PROSTATICO CON MICRO-ONDE



# TUMT



# Indicazioni

- Paziente con età avanzata e controindicazioni generiche o specifiche agli interventi in chirurgia open o endoscopica
- Paziente giovane con ipertrofia prostatica in fase iniziale ed ostruzione grave





# Controindicazioni

Tumore della prostata  
Tumore della vescica  
Terzo lobo prostatico  
Stenosi dell' uretra  
Prostatite acuta granulomatosa  
Litiasi vescicale





# Tecnica

- Effettuabile in ambulatorio
- Durata media 30 minuti
- Anestesia locale con instillazione endouretrale di EMLA + mepivacaina



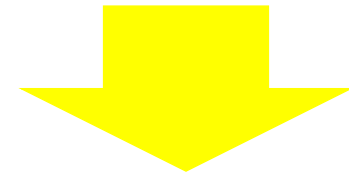




# Effetto chirurgico

La chirurgia utilizza il laser perseguendo 4 diversi effetti

- ◎ **Termico:** Assorbimento/trasformazione di energia luminosa in calore
- ◎ **Meccanico**
- ◎ **Fotochimico**
- ◎ **Di saldatura tissutale (termo-mediata)**



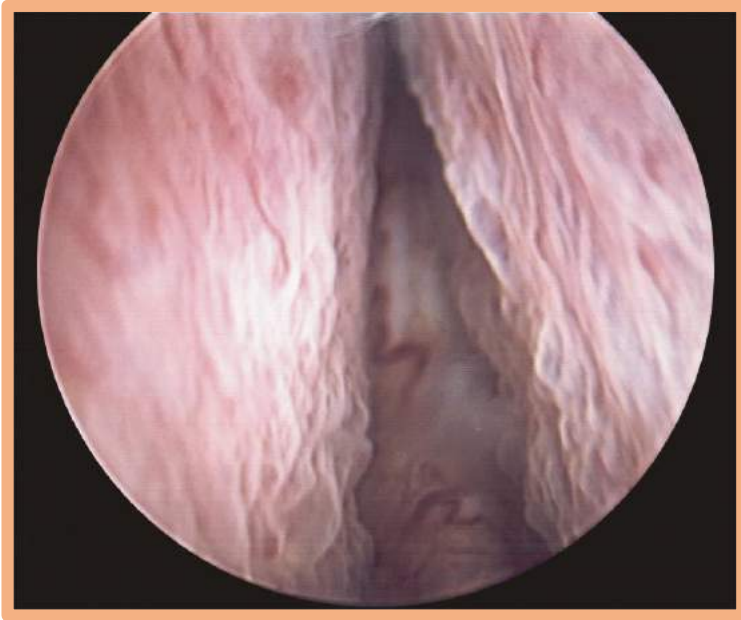
- 42-65° Denaturazione proteica
- 70° Contrazione vascolare
- 100° C Deidratazione cellulare  
con conseguente rapido aumento termico
- 250° Carbonizzazione
- 300° C Vaporizzazione



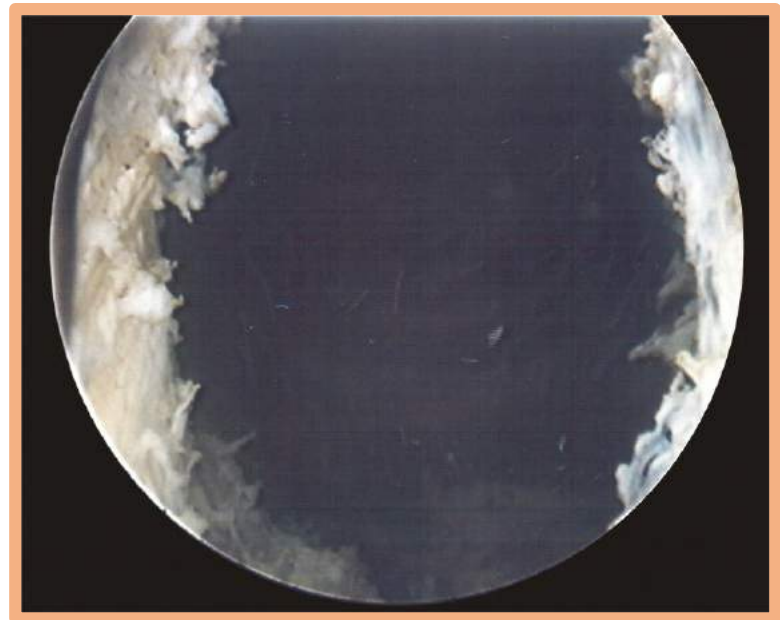






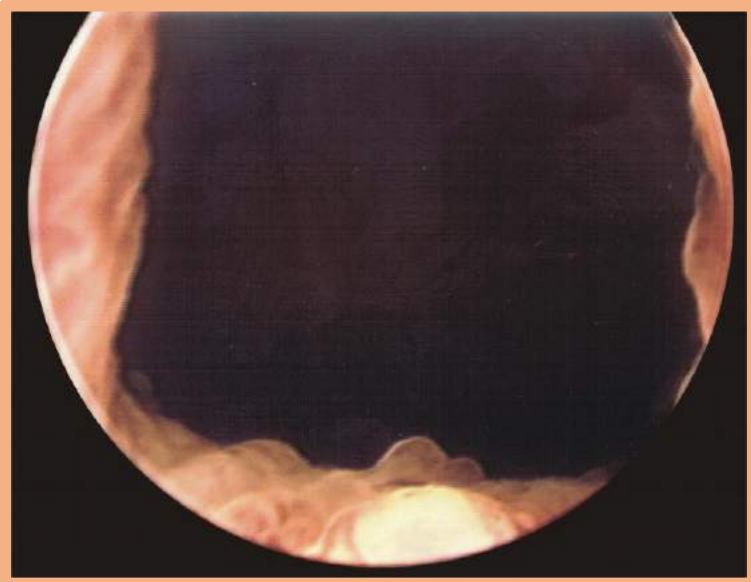


Pre Op



Post Op

**PVP**



3 Mesi Post Op







# Enucleazione bipolare transuretrale Bi-TUEP

- Concetto di corrente bipolare esistente tra due poli ravvicinati, non passante attraverso il mezzo biologico (paziente)
- Trasferimento della tecnica open digitale di ATV alla enucleazione dell'adenoma, in direzione apico-cervicale;
- Soluzione fisiologica;
- Progressivo abbandono della chirurgia open per adenomi giganti
- Possibilità di mantenere l'eiaculazione anterograda



# Bi-TUEB

- Curva di apprendimento rapida nelle mani dell'urologo resezionista
- Movimenti più assimilabili ad una TURB che non ad una resezione-vaporizzazione laser
- Necessità del morcellatore



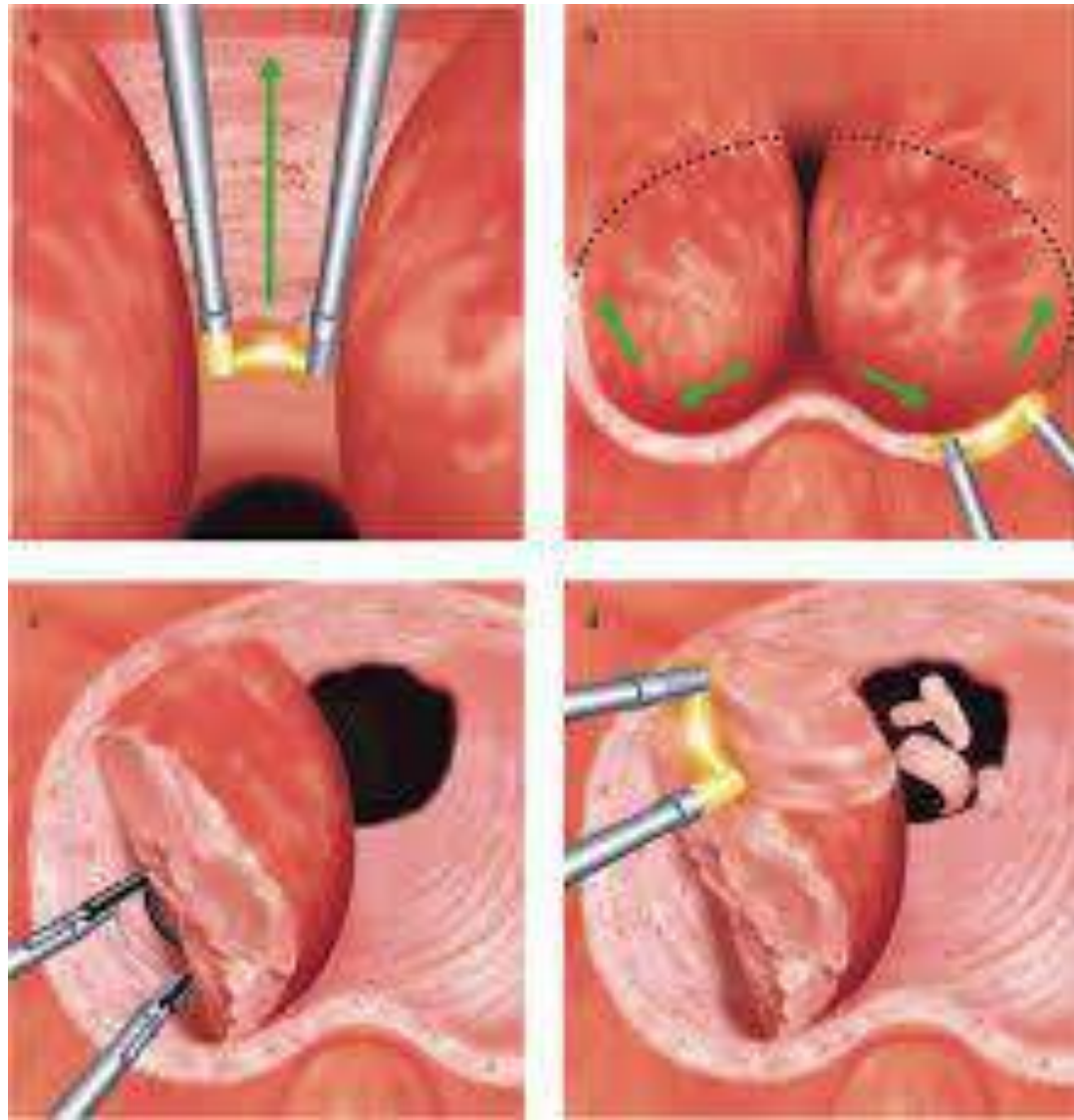
Endo:Press®

PROSTATE ENUCLEATION ELECTRODE AND  
TRANSURETHRAL ENUCLEATION OF THE  
PROSTATE ALONG THE FALSE CAPSULE

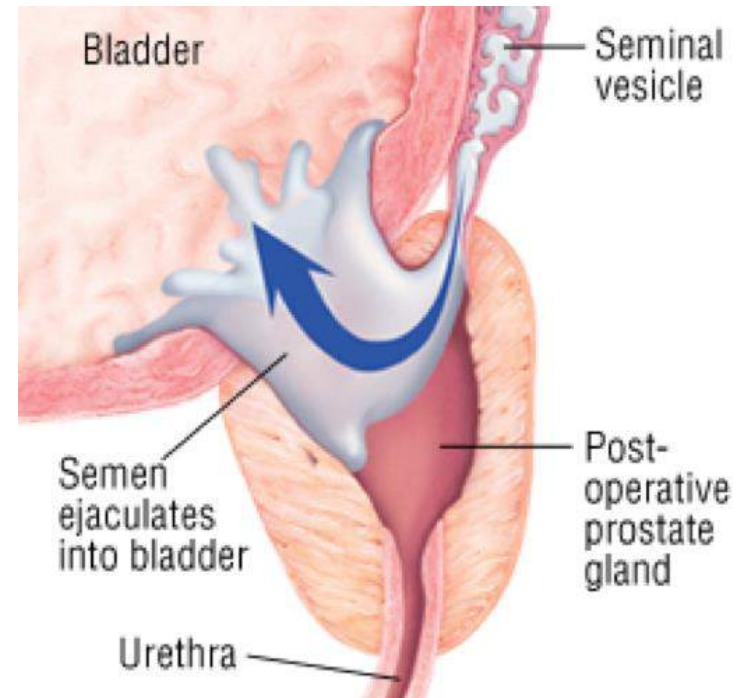
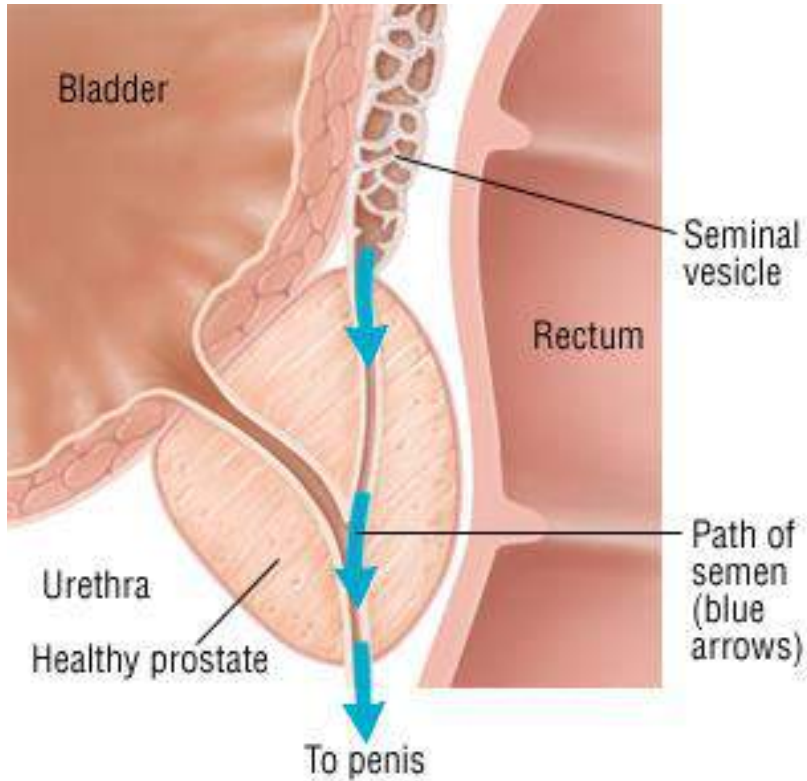


Yasunori HIRAOKA





# COLLO VESCICALE



# *Grazie per l'attenzione*

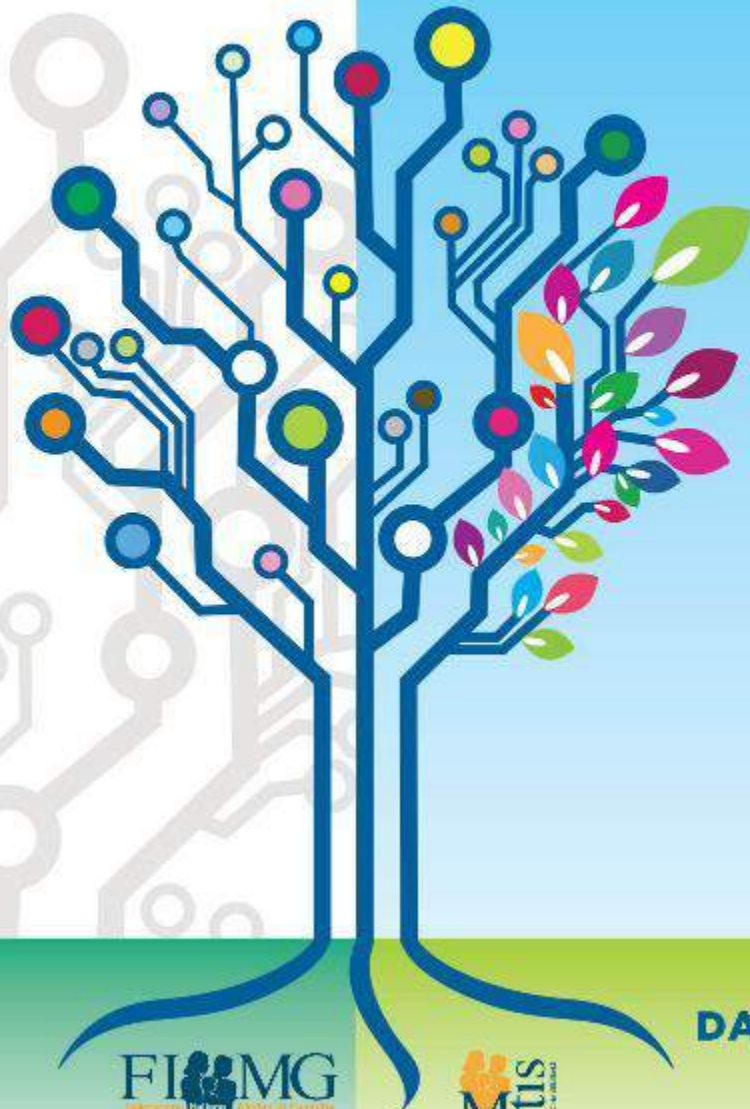
flavioforte@hotmail.com



***Grazie per l'attenzione***







# Take home messages

*Dr. Francesco MIRAGLIA*



**DALLA PRESTAZIONE ALLA PERFORMANCE**



ISTITUTO DELLE  
FIGLIE DI SAN CAMILLO

**74° Congresso Nazionale**  
2-7 ottobre 2017



# Take home messages

## 1. I LUTS non sono sempre e solo sinonimo di IPB



# Take home messages

1. I LUTS non sono sempre e solo sinonimo di IPB
2. Una prima valutazione del paziente che lamenta LUTS deve prevedere anamnesi, esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale ed esame delle urine



# Take home messages

1. I LUTS non sono sempre e solo sinonimo di IPB
2. Una prima valutazione del paziente che lamenta LUTS deve prevedere anamnesi, esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale ed esame delle urine
3. L'uso dei questionari sui sintomi è raccomandato



# Take home messages

1. I LUTS non sono sempre e solo sinonimo di IPB
2. Una prima valutazione del paziente che lamenta LUTS deve prevedere anamnesi, esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale ed esame delle urine
3. L'uso dei questionari sui sintomi è raccomandato
4. La diagnostica di II livello (es. Esame urodinamico) va riservata ad una categoria selezionata di pazienti



# Take home messages

1. I LUTS non sono sempre e solo sinonimo di IPB
2. Una prima valutazione del paziente che lamenta LUTS deve prevedere anamnesi, esame obiettivo comprensivo di esplorazione rettale ed esame delle urine
3. L'uso dei questionari sui sintomi è raccomandato
4. La diagnostica di II livello (es. Esame urodinamico) va riservata ad una categoria selezionata di pazienti
5. Al fallimento della terapia farmacologica indirizzare il paziente a terapia chirurgica secondo i sintomi e le dimensioni della prostata



***Grazie per l'attenzione***

