



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA  
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di scienze chirurgiche, oncologiche  
e gastroenterologiche – DiSCOG

U.O.C. Urologia  
Direttore: Prof. Fabrizio Dal Moro

TESI DI LAUREA

*Adenomectomia prostatica robotica Retzius-sparing per il  
trattamento dei sintomi del basso apparato urinario  
secondari ad ingrandimento prostatico*

Relatore: Prof. Giacomo Novara

Laureanda: Alice Parisotto

Anno accademico 2022/2023



# INDICE

<b>1 Riassunto</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA</b> .....	<b>5</b>
<b>3 INTRODUZIONE</b> .....	<b>5</b>
<b>Anatomia della prostata</b> .....	<b>5</b>
<b>3.1 Definizione, generalità ed epidemiologia</b> .....	<b>6</b>
<b>3.2 Fisiopatologia</b> .....	<b>8</b>
<b>3.3 Clinica</b> .....	<b>9</b>
<b>3.4 Valutazione diagnostica</b> .....	<b>12</b>
<b>3.5 Anamnesi</b> .....	<b>12</b>
<b>3.6 Questionari</b> .....	<b>13</b>
<b>3.7 Diari minzionali e tabelle frequenza/volume</b> .....	<b>14</b>
<b>3.8 Esame Obiettivo e DRE</b> .....	<b>15</b>
<b>3.9 Esame delle urine</b> .....	<b>16</b>
<b>3.10 Antigene prostatico specifico (PSA)</b> .....	<b>16</b>
<b>3.11 Valutazione della funzionalità renale</b> .....	<b>17</b>
<b>3.12 Valutazione del residuo post minzionale</b> .....	<b>17</b>
<b>3.13 Uroflussometria</b> .....	<b>18</b>
<b>3.14 Diagnostica per immagini</b> .....	<b>19</b>
<b>3.15 Esame urodinamico</b> .....	<b>19</b>
<b>3.16 Test non invasivi nella diagnosi di BOO in uomini con LUTS</b> .....	<b>21</b>
<b>4 GESTIONE DELLA MALATTIA</b> .....	<b>22</b>
<b>4.1 Trattamento non farmacologico</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2 Terapia farmacologica</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2.1 Antagonisti dei recettori <math>\alpha</math>1-adrenergici (<math>\alpha</math>1-litici)</b> .....	<b>24</b>
<b>4.2.2 Inibitori della <math>5\alpha</math>-reduttasi</b> .....	<b>25</b>
<b>4.2.3 Antagonisti dei recettori muscarinici e Agonisti Beta-3 adrenergici</b> .....	<b>26</b>
<b>4.2.4 Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDEi-5)</b> .....	<b>27</b>
<b>4.2.5 Estratti di piante-fitoterapia</b> .....	<b>29</b>
<b>4.3 Trattamento Chirurgico</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.1 Resezione transuretrale della prostata (TURP)</b> .....	<b>30</b>
<b>4.3.2 Incisione transuretrale della prostata (TUIP)</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3.3 Green Light PVP o fotovaporizzazione selettiva</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3.4 Terapie laser endochirurgiche (HoLEP e ThuLEP)</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3.5 Adenomectomia prostatica retropubica sec. Millin</b> .....	<b>34</b>

4.3.6 Adenomectomia prostatica laparoscopica o robotica	36
4.4 Complicanze operatorie.....	36
4.4.1 Classificazione di Clavien-Dindo	37
5 SCOPO DELLO STUDIO.....	38
6 MATERIALI E METODI .....	38
6.1 Analisi statistica .....	39
7 RISULTATI.....	39
8 DISCUSSIONE.....	55
9 CONCLUSIONI .....	57
10 BIBLIOGRAFIA.....	59

# 1 Riassunto

**Introduzione e Obiettivi.** Diverse procedure chirurgiche sono indicate per il trattamento di pazienti di sesso maschile con sintomi del tratto urinario inferiore (LUTS) secondari a voluminosa iperplasia prostatica benigna (IPB). Le tecniche di enucleazione a Holmio e a Thulio sono tra le procedure più popolari. La diffusione della chirurgia laparoscopica e robotica offre la possibilità di realizzare l'adenomectomia classica con un approccio mini-invasivo.

**Scopo dello studio.** Lo scopo dello studio è quello di valutare l'esito perioperatorio e funzionale della nuova tecnica di prostatectomia semplice robot-assistita Retzius-sparing (RS-RASP) in pazienti con LUTS secondaria a IPB.

**Materiali e Metodi.** 87 pazienti sono stati trattati con RS-RASP. Per tutte le procedure sono state adottate le piattaforme robotiche DaVinci X o Xi surgical systems. In tutti i casi, è stato adottato un approccio transperitoneale, con l'utilizzo di 4 bracci robotici, adottando l'ottica 0°. Le complicanze sono state classificate utilizzando il sistema di classificazione Clavien-Dindo e i risultati funzionali sono stati valutati utilizzando questionari convalidati. Tutte le variabili continue sono state riportate come mediane con intervallo interquartile.

**Risultati.** L'età dei pazienti era di 69 anni (63 - 74). Il volume prostatico era di 150 cc (125 - 188). Ventisei pazienti (30%) erano portatori di catetere a dimora, 13 (15%) presentavano calcoli vescicali concomitanti e 2 (2%) diverticoli della vescica. Il punteggio totale IPSS basale era 17 (13 - 21), con un punteggio Quality of life di 5 (4 - 5). Il punteggio totale ICIQ-UI basale era 5 (1 - 10). Il flusso massimo basale all'uoflussometria era di 11 (8 - 14). Il tempo operatorio è stato di 175 min (140 - 210), con una perdita ematica stimata di 350 ml (200 - 500). La durata mediana dell'ospedalizzazione è stata di 3 giorni (2 - 4), e il periodo di cateterizzazione è stato di 9 giorni (6 - 11). Entro i 90 giorni postoperatori, 4 (5%), 15 (17%) e 2 (2%) pazienti hanno avuto complicanze di grado da 1 a 3, rispettivamente. Il peso mediano dell'adenoma asportato dopo fissazione in formalina è stato di 72 gr (47

– 117). Al follow-up, della durata mediana di 7 mesi (3 - 14), il punteggio totale IPSS era 6 (4 - 10), con punteggio Quality of life 0 (0 - 1). Il punteggio totale ICIQ-UI era 0 (0 - 3). Il flusso massimo all'uroflussometria era di 21 ml/sec (16 - 36). Tutte le differenze tra i risultati basali e del follow-up sono statisticamente significative (tutti i valori di  $p < 0.001$ ). Secondo i punteggi ottenuti all'ICIQ-UI SF, il 21%, 6%, e 3% dei pazienti avevano rispettivamente un'incontinenza urinaria lieve, moderata, o grave. Il 14% dei pazienti ha riscontrato incontinenza da urgenza, mentre il 6% e il 5% dei pazienti hanno riferito perdite durante la tosse/starnuti o durante l'esercizio fisico, rispettivamente. La maggior parte dei pazienti con incontinenza ha riferito perdite di una piccola quantità di urina. Il PSA totale postoperatorio era 0,6 ng/ml (0,2 - 1,3). Al follow-up, solo 2 pazienti hanno ricevuto un ulteriore intervento chirurgico: un paziente con sclerosi del collo vescicale ha subito una resezione transuretrale; un altro paziente ha subito un intervento di ernioplastica inguinale.

**Conclusioni.** Nella nostra esperienza, l'intervento RS-RASP è associato a risultati perioperatori e funzionali favorevoli e ad un basso tasso di complicanze. La serie presente include la curva di apprendimento di tutti i chirurghi coinvolti nella procedura.

## 2 Abstract

**Introduction and Objectives.** Several surgical procedures have been reported for treatment of male patients with lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to large benign prostatic enlargement (BPE). Holmium and thulium enucleations are among the most popular procedures. The diffusion of laparoscopic and robotic surgery offers the possibility to perform the traditional open simple prostatectomy with a minimally invasive approach.

**Study's aim.** The purpose of the present study is to report the perioperative and functional outcome of a novel Retzius-sparing robot-assisted simple prostatectomy (RS-RASP) technique in patients with LUTS secondary to BPE.

**Materials and Methods:** 87 consecutive patients were treated with RS-RASP. DaVinci X or Xi surgical systems were adopted for all the procedures. In all cases, a transperitoneal, 4-arm approach, with a 0° scope was adopted. Complications were classified using the Clavien-Dindo classification system, and functional outcomes were assessed using validated questionnaires. All the continuous variables were reported as median with interquartile range.

**Results.** Patients age was 69 yr (63 – 74). Prostate volume was 150 cc (125 – 188). Twenty-six patients (30%) had indwelling catheter, 13 (15%) concomitant bladder stones, and 2 (2%) bladder diverticula. The baseline IPSS total score was 17 (13 – 21), with Quality of life score of 5 (4 – 5). The baseline ICIQ-UI total score was 5 (1 – 10). The baseline max flow rate at uroflowmetry was 11 (8 – 14). Operative time was 175 min (140 – 210), with an estimated blood loss of 350 ml (200 – 500). The in-hospital stay was 3 days (2 – 4), and catheterization time was 9 days (6 – 11). Within 90 days, 4 (5%), 15 (17%), and 2 (2%) patients experienced grade 1 to 3 complications, respectively. The weight of the formalin-fixed RASP specimen was 72 gr (47 – 117). At follow-up duration of 7 mo (3 – 14), IPSS total score was 6 (4 – 10), with Quality of life score 0 (0 – 1). ICIQ-UI total score was 0 (0 – 3). Max flow rate at uroflowmetry was 21 ml/sec (16 – 36). All the differences between baseline

and follow-up outcomes were statistically significant (all p values <0.001). According to the ICIQ-UI SF scores, 21%, 6%, and 3% of the patients had slight, moderate, or severe urinary incontinence, respectively. Fourteen per cent of the patients experienced urgency incontinence, whereas 6% and 5% of the patients reported leaking when coughing/sneezing or during physically exercising, respectively. Most of the patients with incontinence reported leaking a small amount of urine. Postoperative total PSA was 0.6 ng/ml (0.2 – 1.3). At follow-up, only 2 patients received further surgery: one with bladder neck sclerosis underwent transurethral resection; another patient had inguinal herniorrhaphy.

**Conclusions.** In our experience, RS-RASP was associated with favorable perioperative and functional results and a low complication rate. The present series includes the learning curve of all the involved surgeon with the present procedure.

# **IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA**

## **3 INTRODUZIONE**

### **Anatomia della prostata**

La prostata è una ghiandola esocrina, impari e mediana presente nell'uomo, situata nella pelvi tra la sinfisi pubica e lo spazio retropubico di Retzius anteriormente; posteriormente è separata dall'ampolla rettale dalla fascia di Denonvilliers. La prostata ha una forma a castagna con la base rivolta verso l'alto e l'apice verso il basso. Essa tende a crescere durante la pubertà fino ad arrivare ad un peso di circa 10 grammi ed alle dimensioni di 3-4 cm di diametro alla base, 2-3 cm antero-posteriormente e 4-6 cm di altezza. La prostata è composta da una base superiore, detta faccia vescicale, una faccia anteriore, una faccia posteriore, due superfici infero-laterali e un apice. La faccia vescicale è in rapporto con il collo vescicale ed è la porzione in cui penetrano l'uretra e, più posteriormente, i dotti eiaculatori. L'apice della prostata è a contatto diretto con la superficie superiore del diaframma urogenitale. Le superfici infero-laterali si rapportano con i fasci pubici del muscolo elevatore dell'ano e, fra di essi, è interposto il plesso venoso vescicoprostatico.

La prostata è irrorata dall'arteria vescicale inferiore e dall'arteria rettale media, che sono due rami dell'arteria iliaca interna; il drenaggio venoso, invece, è a carico del plesso venoso del Santorini, il quale si riversa nella vena pudenda interna, e questa a sua volta nella vena iliaca interna.

Il tessuto ghiandolare prostatico può essere diviso in zone funzionalmente diverse e ciò è riscontrabile anche da un punto di vista istologico. La teoria più accreditata è quella di McNeal, la quale suddivide il tessuto prostatico in 3 zone (Fig. 1): la zona centrale che occupa il 25% del volume, la zona periferica che occupa il 70% del volume e la zona di transizione che ne occupa il 5%. Questa suddivisione risulta particolarmente importante in ambito oncologico, in quanto il 60-70% dei carcinomi prostatici origina dalla zona periferica, il 10-20% dalla zona di transizione e il restante dalla zona centrale (1).

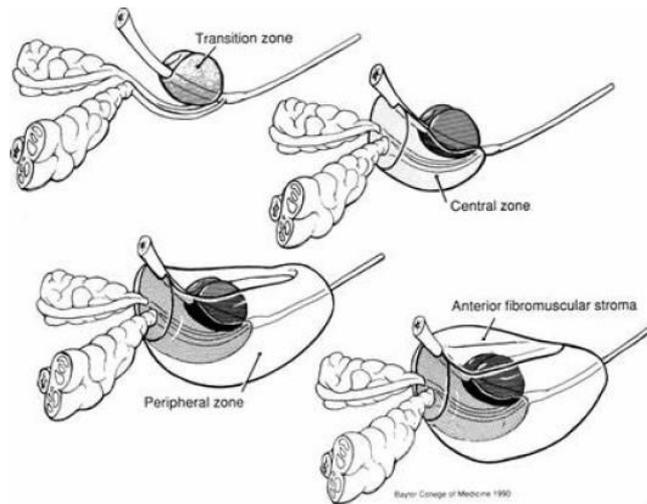


Figura 1: le diverse aree prostatiche

### 3.1 Definizione, generalità ed epidemiologia

L'iperplasia prostatica benigna (IPB) è una condizione patologica caratterizzata da un incremento del parenchima e dello stroma della ghiandola prostatica, da cui deriva un progressivo aumento del volume; in alcuni casi, questa condizione può portare allo sviluppo di LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms) negli uomini di età avanzata.

Negli USA più del 20% degli uomini di età compresa tra i 30 ed i 79 anni presenta BPH/LUTS, o iperplasia prostatica benigna associata a sintomi delle basse vie urinarie; questa condizione, quindi, coinvolge circa 15 milioni di uomini. La prevalenza tende ad aumentare con l'avanzare dell'età, a tal punto che circa l'80% degli uomini oltre i 70 anni è affetto da BPH/LUTS.

Ancora oggi, non è stata individuata l'eziologia dell'incremento di volume della prostata negli uomini in età avanzata. Sono stati definiti alcuni fattori di rischio associati a BPH/LUTS, tra cui:

- Età;
- Vita sedentaria;
- Assenza di esercizio fisico;
- Fumo;
- Elevato consumo di alcolici;

- Ipertensione;
- DM di tipo II;
- Depressione;
- Malattie cardiovascolari;
- Iperlipidemia;
- Obesità viscerale;
- Ipogonadismo;
- Disordini della prostata;
- Predisposizione genetica.

Tra i fattori che sembrerebbero ridurre il rischio vi sono: attività fisica, riduzione del consumo di alcolici e aumentata assunzione di vegetali (2).

Da un punto di vista anatomo-patologico, l'IPB consiste in una crescita nodulare caratterizzata dalla proliferazione delle cellule epiteliali e stromali nella zona di transizione periuretrale della prostata, cui segue un aumento del numero di cellule (3) comportando un rimodellamento della normale citoarchitettura della prostata (4). In alcuni casi, la crescita preponderante della porzione centrale porta alla formazione del cosiddetto "lobo medio", il quale, da un punto di vista istologico, risulta essere di origine periuretrale (5). La precisa eziopatogenesi molecolare non è ancora stata individuata, le ipotesi patogenetiche sono varie; tuttavia, si conosce il ruolo importante, svolto singolarmente o in combinazione, nel processo iperplastico dagli androgeni, estrogeni, fattori di crescita, neurotrasmettitori e interazioni tra stroma ed epitelio. Gli androgeni, infatti, stimolano la proliferazione e differenziazione delle cellule prostatiche, ma sono anche in grado di inibire la morte cellulare (6).

## 3.2 Fisiopatologia

L'iperplasia prostatica si sviluppa prima nella zona di transizione periuretrale ed evolve in tre fasi: crescita diffusa precoce della ghiandola, proliferazione con formazione di piccoli noduli, ed ingrandimento tardivo dei noduli (5). Il processo può comportare un aumento della resistenza uretrale determinando dei cambiamenti compensatori a livello della vescica. L'aumento della resistenza uretrale determina un incremento della pressione intravesicale con aumento della pressione detrusoriale per mantenere il flusso urinario. Questo processo, tuttavia, va ad inficiare la normale funzione di riempimento vescicale. I cambiamenti compensatori della vescica a seguito dell'ostruzione, associati alle alterazioni a carico della vescica e del sistema nervoso legate all'età, causano i disturbi più frequenti e fastidiosi dell'IPB, ovvero: pollachiuria, urgenza minzionale e nicturia. Ciò che può risultare insolito è che la dimensione della prostata non è correlato al grado di ostruzione; infatti, vi sono altri fattori, come la muscolatura del collo vescicale, il pleomorfismo anatomico e la resistenza uretrale dinamica, che contribuiscono maggiormente allo sviluppo della sintomatologia rispetto alle dimensioni assolute della ghiandola prostatica. La sintomatologia degli uomini con IPB è in gran parte causata dai cambiamenti indotti dall'ostruzione, piuttosto che dall'ostruzione stessa (7). Infatti, l'ostruzione causa principalmente due tipi di modifiche a livello della vescica:

1. Instabilità del detrusore, o una diminuzione della compliance, le quali sono clinicamente legate ad un aumento della frequenza e urgenza minzionale;
2. una riduzione della contrattilità del detrusore, che si associano a mitto ipovalido e interrotto, difficoltà ad iniziare la minzione, aumento del residuo post-minzionale e insufficienza del detrusore.

Da un punto di vista endoscopico, vari studi hanno riscontrato delle modificazioni a carico del detrusore: la presenza di trabecolazioni. Queste trabecolazioni sono dovute ad un' aumentata deposizione di fibre collagene tra le fibre muscolari del detrusore (8). È stata evidenziata una correlazione

tra le trabecolazioni del detrusore e il residuo urinario, suggerendo che lo svuotamento incompleto potrebbe essere associato ad un aumento della deposizione di collagene piuttosto che all'alterazione della funzione muscolare.

L'incremento della pressione intravesicale a seguito dell'ostruzione induce una risposta adattativa da parte delle cellule muscolari lisce del detrusore, ovvero esse diventano ipertrofiche. È probabile che questo processo sia legato a dei cambiamenti extra- ed intra-cellulari a livello delle cellule muscolari lisce che causano, in alcuni casi, instabilità del detrusore andando a compromettere la sua contrattilità. L'ipertrofia indotta dall'ostruzione indurrebbe le cellule muscolari lisce ad uno switch fenotipico da cellule muscolari a cellule con funzione secretoria causando un aumento della produzione di matrice extracellulare (9).

### **3.3 Clinica**

I sintomi delle basse vie urinarie (LUTS – Lower Urinary Tract Symptoms) si possono suddividere principalmente in tre grandi categorie:

- Sintomi della fase di riempimento della vescica;
- Sintomi della fase di svuotamento della vescica;
- Sintomi della fase post-minzionale (10).

I LUTS interessano un elevato numero di individui nella popolazione, determinando importanti disturbi e ansia; oltre a ciò, hanno un impatto importante sulla qualità di vita inducendo le persone colpite a rivolgersi ad uno specialista (10). Di notevole importanza è lo studio approfondito dei LUTS, soprattutto dei sintomi della fase di riempimento della vescica, per stabilire l'approccio terapeutico più adeguato per i pazienti al fine di migliorare la loro qualità di vita. I LUTS presentano vari fattori di rischio, tra cui una certa importanza è data dall'invecchiamento; considerando che, a seguito dei cambiamenti demografici nel tempo, con un aumento dell'età

media della popolazione, l'impatto dato dai LUTS ed costi per la loro gestione sono destinati ad aumentare (11).

Vi sono anche fattori di rischio modificabili dei LUTS, come la sindrome metabolica e la OSA (Obstructive Sleep Apnoea). L'associazione con queste condizioni è così elevata che dovrebbero essere ricercate negli uomini che si presentano con LUTS (11). Inoltre, alcuni fattori di rischio potrebbero essere impiegati come potenziali bersagli di trattamenti per prevenire tali condizioni.

Una buona parte della popolazione in età avanzata presenta almeno uno dei LUTS, ma solitamente i pazienti sono paucisintomatici o con sintomi poco fastidiosi (12). I LUTS presentano un'evoluzione dinamica: alcuni pazienti vanno incontro a remissione, mentre in altri sono persistenti e progrediscono in un intervallo di tempo abbastanza lungo (11). In passato i LUTS nell'uomo erano considerati una conseguenza dell'ostruzione cervico-uretrale (BOO – Bladder Outlet Obstruction), in genere dovuta ad un allargamento benigno della ghiandola prostatica (BEP – Benign Enlargement of the Prostatic gland), risultato dell'iperplasia prostatica benigna (BPH). Studi più recenti hanno smentito questa teoria, dimostrando che spesso i LUTS non sono causati da patologie prostatiche, ma possono essere dovuti ad altre condizioni come l'ipoattività del detrusore e la vescica ipoattiva, oppure l'iperattività del detrusore e la vescica iperattiva (OAB – OverActive Bladder). Oltre a queste disfunzioni, alla base dei LUTS possiamo trovare anomalie anatomiche e/o funzionali delle vie urinarie e dei tessuti circostanti. Anche condizioni non urologiche possono prendere parte allo sviluppo di sintomi delle basse vie urinarie, soprattutto per quanto riguarda la nicturia.

Le condizioni più frequentemente associate ai LUTS nell'uomo sono:

- Ritenzione urinaria acuta: il paziente non riesce ad urinare spontaneamente e presenta una vescica dolente, palpabile o apprezzabile alla percussione;
- Ritenzione urinaria cronica: quando il paziente ha urinato, la vescica rimane palpabile o apprezzabile alla percussione, ma non dolente. Il

paziente potrebbe anche presentare incontinenza;

- Iperattività del detrusore (DO - Detrusor Overactivity): esito ottenuto da un esame urodinamico, in cui si evidenziano, durante la fase di riempimento della vescica, contrazioni involontarie del muscolo detrusore, le quali possono essere spontanee o provocate;
- Sindrome della vescica iperattiva: condizione urologica caratterizzata da urgenza minzionale, che può essere accompagnata da incontinenza, aumentata frequenza delle minzioni durante il giorno (pollachiuria) o nicturia; questi sintomi non dipendono da altre patologie con manifestazioni simili, tra cui infezioni, tumori della vescica o malattie ostruttive delle vie urinarie;
- Ostruzione cervico-uretrale: termine utilizzato per indicare una situazione di ostacolato deflusso dell'urina attraverso l'uretra, caratterizzata da un aumento della pressione del detrusore e diminuito flusso urinario. Solitamente viene identificata attraverso uno studio pressione/flusso;
- Ostruzione prostatica benigna (BPO): una forma di ostruzione cervico-uretrale che ha come causa l'ingrossamento benigno della ghiandola prostatica (BPE);
- Iperplasia prostatica benigna: termine utilizzato per indicare una condizione caratterizzata da un aumento della componente parenchimale e stromale della prostata, cui segue un progressivo aumento del volume, associato ad un pattern istologico tipico, il quale definisce la malattia.

La figura 2 mostra le principali cause dei LUTS. I pazienti con LUTS possono presentare uno o più dei seguenti fattori.

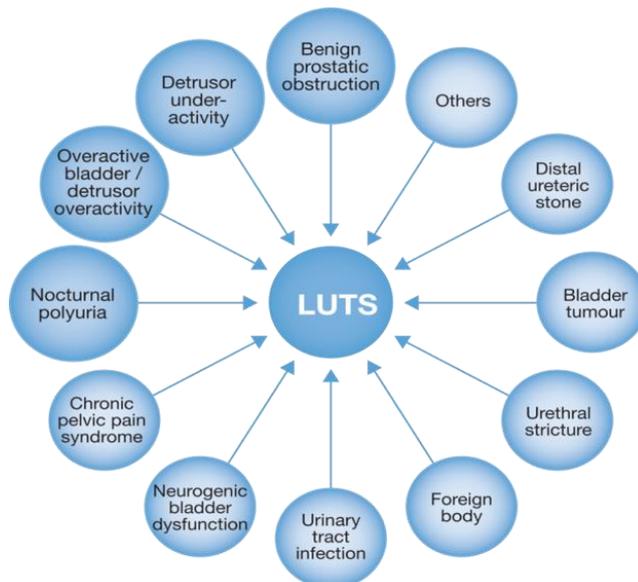


Figura 2: Cause principali dei sintomi del basso tratto urinario (LUTS) nell'uomo

### 3.4 Valutazione diagnostica

Di rilevante importanza sono i test per la valutazione dei LUTS, non soltanto a scopo diagnostico, ma anche nel monitoraggio, nel valutare il rischio di progressione della malattia, nella scelta terapeutica più idonea e nel prevedere l'outcome del paziente. La valutazione clinica dei pazienti con LUTS ha come obiettivi:

- Riconoscere le possibili diagnosi differenziali, poiché l'eziologia dei LUTS è multifattoriale;
- Determinare il pattern clinico dei pazienti con LUTS per assegnare loro le cure più idonee.

### 3.5 Anamnesi

La valutazione della storia clinica del paziente ricopre un ruolo importante nell'inquadramento dei LUTS. Essa ha lo scopo di identificare le cause potenziali dei LUTS, eventuali fattori di rischio e la presenza di comorbidità. Inoltre, devono essere indagati lo stile di vita del paziente, un'eventuale terapia farmacologica cronica, ed è bene effettuare una valutazione neuropsicologica per determinare l'attendibilità del paziente.

È molto importante discutere con il paziente della sua problematica e del percorso terapeutico più adeguato; è necessario tranquillizzare il paziente focalizzandosi anche sull'assenza di legame tra LUTS e cancro della prostata.

Per una valutazione più oggettiva e quantificabile viene richiesto al paziente di compilare dei questionari, i quali forniscono un'autovalutazione dei sintomi del paziente. Vengono formulate domande relative alla sua capacità minzionale, se sono presenti sintomi della fase di riempimento e/o nicturia; inoltre viene anche valutata la funzione sessuale attraverso questionari come l'IIEF (International Index for Erectile Function).

### 3.6 Questionari

Tutte le linee guida pubblicate per i LUTS nell'uomo raccomandano l'impiego di questionari convalidati basati sull'autovalutazione dei sintomi (13). Sono stati sviluppati vari questionari, i quali possono essere impiegati nell'inquadramento iniziale della condizione clinica del paziente oltreché per monitorare la risposta alla terapia.

In questo momento non sono ancora stati definiti questionari specifici per età o singola patologia. In una revisione sistematica (14) si è andati a valutare nella diagnosi di ostruzione vescico-prostatica, l'accuratezza diagnostica dei questionari autovalutativi dei sintomi negli uomini con LUTS, confrontandola con gli studi urodinamici: non è stata individuata un'associazione statisticamente significativa tra il punteggio ottenuto dai questionari e la diagnosi urodinamica di ostruzione vescico-prostatica.

I questionari principalmente utilizzati sono:

- IPSS (International Prostatic Symptoms Score): un questionario composto da otto domande, di cui sette riguardano i sintomi associati alla minzione, l'ultima, invece, la qualità di vita che percepisce il paziente. Il punteggio finale è dato dalla somma dei punteggi delle singole domande e permette di collocare il paziente in uno dei quattro gruppi principali:
  - Asintomatico, con un punteggio di 0 punti;

- Lievemente sintomatico, con un punteggio di 1-7 punti;
- Moderatamente sintomatico, con un punteggio di 8-19 punti;
- Gravemente sintomatico, con un punteggio di 20-35 punti.

Questo questionario non permette però di valutare l'incontinenza, i sintomi post-minzionali e i disturbi causati da ciascun sintomo singolarmente.

- ICIQ-UI (International Consultation of Incontinence Questionnaire – Urinary Incontinence), è un altro questionario autovalutativo compilato dal paziente, che valuta l'entità delle perdite di urina, la frequenza e, globalmente, in che misura le perdite di urina interferiscono con la vita quotidiana del paziente. Viene dato un punteggio complessivo, dato dalla somma dei punteggi delle singole domande, che va da 0 a 21. Oltre a ciò, viene chiesto al paziente in quali occasioni si verifica la perdita di urina, se usa dei panni e quanti al giorno per l'incontinenza.
- IIEF 5 (International Index of Erectile Function – 5), questionario creato allo scopo di valutare la disfunzione erettile e altri problemi sessuali nell'uomo. Consiste nel rispondere a 5 domande relative all'attività sessuale del paziente relativa agli ultimi sei mesi e, sommando i punteggi ottenuti dalle singole domande, si ottiene il punteggio finale:
  - 22-25, l'attività sessuale è da considerarsi normale;
  - 17-21, si è in presenza di una disfunzione erettile lieve;
  - 12-16, si manifesta una disfunzione erettile lieve-moderata;
  - 8-11, si tratta di una disfunzione erettile moderata;
  - 5-7, si è in presenza di una grave disfunzione erettile.

### **3.7 Diari minzionali e tabelle frequenza/volume**

Il diario minzionale è un registro in cui il paziente annoterà il numero di minzioni e il volume di urina prodotta ad ogni minzione, indicando l'orario di ciascuna minzione, permettendo di ottenere la tabella Frequenza/Volume (Frequency Volume Chart – FVC). Oltre a questo, vengono annotate ulteriori informazioni: l'assunzione di liquidi (con l'orario), la presenza di incontinenza

o urgenza minzionale. Un diario minzionale adeguatamente compilato permette di ottenere facilmente varie informazioni come: la frequenza di svuotamento diurno e notturno, il volume delle singole minzioni, la frazione di urina prodotta durante la notte (poliuria-notturna index) e il volume totale svuotato. Ci sono tuttavia dei limiti: la produzione media di urina nelle 24h è soggetta a variazioni ed esistono anche variazioni individuali che possono compromettere le informazioni studiate. Inoltre, la compilazione del diario minzionale è abbastanza impegnativa per il paziente e questo potrebbe indurlo a smettere di annotare i vari parametri. Secondo una revisione sistematica (15) viene raccomandato l'utilizzo dei diari minzionali per un periodo di almeno tre giorni, in modo tale da avere una durata sufficiente ad evitare gli errori di campionamento e ottenere una buona compliance da parte del paziente.

### **3.8 Esame Obiettivo e DRE**

Nella valutazione dei LUTS è necessario eseguire un esame obiettivo completo: bisogna porre particolare attenzione agli arti inferiori, il perineo, i genitali esterni e la regione sovrapubica. È importante escludere la presenza di alcune patologie urologiche come: fimosi, ipospadia o epispadia, stenosi meatale e il carcinoma del pene.

L'esplorazione Digito-Rettale (DRE) permette di valutare in maniera semplice il volume prostatico, nonostante non vi sia una correlazione tra il volume della prostata e i LUTS al momento. Si è visto, però, che la DRE tende a sottostimare il volume della prostata quando raggiunge dimensioni superiori ai 30 mL e tale sottostima tende ad aumentare all'aumentare del volume della prostata. Uno studio ha concluso che l'esplorazione Digito-Rettale è in grado di distinguere volumi prostatici maggiori o minori di 50 mL. Oltre alla DRE, può essere eseguita un'ecografia prostatica trans-rettale (TRUS), la quale è più precisa nel definire il volume prostatico rispetto all'esplorazione Digito-Rettale.

### 3.9 Esame delle urine

Quando si presenta un paziente con LUTS, vi è indicazione ad effettuare l'esame delle urine comprendente stick urine e l'analisi del sedimento per valutare la presenza o meno di alcune condizioni come: infezioni delle vie urinarie (UTI), presenza di sangue nelle urine (micro- o macro-ematuria), glicosuria (che potrebbe fare sospettare la presenza di diabete mellito). Il riscontro di reperti anomali giustifica l'esecuzione di ulteriori esami secondo le linee guida EAU, compresi gli esami per individuare eventuali infezioni e tumori delle vie urinarie. Recentemente è stata messa in discussione il ruolo diagnostico dello stick delle urine per le UTI nei pazienti maschi con LUTS che non presentano un aumento della frequenza minzionale e disuria.

### 3.10 Antigene prostatico specifico (PSA)

Diversi studi clinici hanno evidenziato che nei pazienti affetti da iperplasia prostatica benigna (IPB), il PSA ha un buon valore predittivo nella valutazione del volume della prostata [con AUC di 0,76-0,78 per i diversi valori minimi di volume prostatico (30 mL, 40 mL, 50mL)]. Per ottenere una specificità del 70%, mantenendo una sensibilità tra il 65-70%, i valori approssimativi età-specifici che permettono di identificare volumi prostatici superiori a 40 mL sono:

- PSA > 1,6 ng/mL nella sesta decade di vita;
- PSA > 2,0 ng/mL nella settima decade di vita;
- PSA > 2,3 ng/ml nell'ottava decade di vita. (16)

Il PSA ha maggiore accuratezza nello stimare il volume prostatico rispetto all'esplorazione Digito-Rettale. Negli uomini in cui è stata esclusa la presenza di carcinoma prostatico, il PSA può essere usato per rilevare un aumento delle dimensioni della prostata (>30 cc e una migliore accuratezza per volumi prostatici superiori a 40 o 50 cc). La stima del volume prostatico è più precisa se ottenuta usando una formula che contiene PSA, età, DRE e un rapporto tra età e PSA (17).

### **3.11 Valutazione della funzionalità renale**

La funzionalità renale può essere valutata misurando la creatininemia o calcolando la velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), la quale può essere approssimata alla clearance della creatinina. Nei pazienti con segni o sintomi di ostruzione prostatica è possibile riscontrare un'alterazione della funzionalità renale in quanto spesso, in questi pazienti, possono riscontrarsi alterazioni quali: idronefrosi, insufficienza renale o ritenzione urinaria. Nonostante si pensi che l'ostruzione prostatica sia responsabile di tali alterazioni, non vi sono prove concrete sui meccanismi alla base (18).

Uno studio ha riportato che il 6% degli uomini con LUTS erano affetti da insufficienza renale al momento della diagnosi, anche se non è stata individuata nessuna associazione tra l'ingrandimento prostatico e l'insufficienza renale cronica. I pazienti affetti da insufficienza renale cronica sono più a rischio di sviluppare complicanze post-operatorie (19).

### **3.12 Valutazione del residuo post minzionale**

Il residuo post-minzionale (RPM) può essere valutato attraverso un'ecografia sovrapubica o una cateterizzazione vescicale. Il residuo post-minzionale non è da imputare necessariamente all'ostruzione cervico-uretrale, perché può essere sia una conseguenza dell'ostruzione sia della ridotta contrattilità del muscolo detrusore. Considerando un valore soglia di PVR (PostVoid Residual Urine) pari a 50 mL, l'utilizzo della misurazione PVR nel valutare la presenza dell'ostruzione cervico-uretrale ha un'accuratezza diagnostica con valore predittivo positivo del 63% e un valore predittivo negativo del 52% (20). I pazienti a rischio di sviluppare ritenzione urinaria acuta possono essere individuati monitorando le variazioni del PVR nel tempo. Questo è molto importante per i pazienti in trattamento con farmaci antimuscarinici. Invece, nei pazienti in terapia con farmaci alfa-litici, il residuo post-minzionale basale possiede un valore prognostico basso e soltanto i pazienti con un elevato PVR dovrebbero essere candidati al trattamento chirurgico. È stato evidenziato

che un aumento del PVR è associato ad una diminuzione del VV (Voided Volume) (21). Data la mancanza di risultati in grandi studi clinici e l'elevata variabilità nella misurazione del PVR, deve ancora essere deciso il valore soglia di PVR che aiuti a stabilire il trattamento più consono per il paziente.

### **3.13 Uroflussometria**

L'uroflussometria è un test urodinamico non invasivo che viene utilizzato per valutare il flusso urinario. Permette lo studio della morfologia della curva minzionale e di ricavare il Qmax (velocità massima del flusso urinario). Questo test andrebbe eseguito con un volume vescicale superiore a 150 mL. Il Qmax presenta una variabilità intra-individuale e per questo motivo l'uroflussometria andrebbe ripetuta nel tempo, soprattutto se eseguita con volumi vescicali inferiori ai 150 mL oppure nel caso di Qmax o morfologia della curva minzionale anomali.

La precisione diagnostica di questo esame nel rilevare la presenza di un'ostruzione dipende dai valori soglia calcolati: ad esempio un valore soglia del Qmax di 10 mL/s ha una specificità del 70%, una sensibilità del 47% e un valore predittivo positivo del 70% per l'ostruzione vescicale. Se si considera, invece, una soglia del Qmax pari a 15 mL/s, la specificità diminuisce al 38%, la sensibilità aumenta all'82% e il valore predittivo positivo si assesta attorno al 67%. Valori di Qmax superiori a 15 mL/s non permettono di escludere la presenza di ostruzione vescicale perché entrano in gioco dei meccanismi di compensazione fisiologica. È possibile aumentare la specificità dell'esame ripetendo più volte il test. Le cause di un valore di Qmax basso possono essere ricondotte ad un'ostruzione vescicale, ad ipocontrattilità del detrusore oppure ad uno scarso riempimento vescicale. I limiti dell'uroflussometria consistono prevalentemente nel non poter discriminare le patologie alla base del problema. Questo test può essere utilizzato per monitorare l'efficacia della terapia e associare i segni e sintomi a dati oggettivi (22)(23).

### **3.14 Diagnostica per immagini**

Lo studio della prostata prosegue mediante diverse tecniche di imaging quali: ecografia sovrapubica, ecografia trans-rettale (TRUS), tomografia computerizzata (TC) e risonanza magnetica multiparametrica (mpRMI). Nella pratica clinica, le tecniche più utilizzate sono l'ecografia sovrapubica e trans-rettale.

La determinazione del volume prostatico è un elemento importante nella decisione del tipo di trattamento chirurgico a cui il pz verrà sottoposto: resezione transuretrale mono- o bipolare (TURP), tecniche di enucleazione transuretrali e incisione transuretrale della prostata (TUIP), fotovaporizzazione selettiva della prostata (PVP), terapie laser endochirurgiche (HoLEP e ThuLEP), adenomectomia trans-vescicale (ATV), adenomectomia prostatica retropubica sec. Millin, adenomectomia prostatica laparoscopica o robotica.

Il volume della prostata può influenzare la progressione dei sintomi e il rischio di complicanze. La TRUS permette una misurazione più precisa rispetto all'ecografia sovrapubica. È importante indagare la presenza del lobo prostatico medio perché la sua presenza influenza la scelta del trattamento chirurgico dato che può essere una controindicazione in alcuni trattamenti mini-invasivi.

La cisto-ureterografia minzionale non è un esame di routine che viene eseguito negli uomini con LUTS; a volte può essere utile nel rilevare la presenza di diverticoli vescicali, eventuali patologie uretrali come la stenosi uretrale ed ha una certa utilità nello studio del reflusso vescico-ureterale.

### **3.15 Esame urodinamico**

L'esame urodinamico permette di indagare i meccanismi alla base dei LUTS, determinare i fattori che aumentano il rischio di sviluppare complicanze e approfondire il più possibile la condizione del paziente per stabilire il trattamento più adeguato. Buona parte delle condizioni cliniche sono rilevate

attraverso l'esame urodinamico; di queste fanno parte l'iperattività vescicale, l'ipo-contrattilità del detrusore, l'ostruzione vescicale, la bassa compliance.

Lo studio pressione/volume ha lo scopo di valutare la fase di svuotamento; consente di calcolare la pressione intra-vescicale, la pressione intra-addominale e il flusso urinario contemporaneamente durante lo svolgimento dell'esame. Esso permette di valutare l'interazione tra vescica, uretra, pavimento pelvico e svuotamento vescicale durante la minzione. La presenza di un aumento della pressione detrusoriale e una diminuzione del flusso urinario durante la minzione suggeriscono un'ostruzione cervico-uretrale, mentre una diminuzione della pressione detrusoriale associata ad una diminuzione del flusso urinario durante la minzione fanno sospettare l'ipo-contrattilità del detrusore.

L'esame urodinamico può essere utile nel rilevare una iperattività vescicale. Da alcuni studi è emersa una relazione tra BOO ed iperattività vescicale. È stato riscontrato che negli uomini che presentano LUTS a causa di un ingrandimento delle dimensioni della prostata, il 61% di questi presentava iperattività vescicale indipendentemente dal grado di ostruzione cervico-uretrale e dall'età ((24)).

La percentuale di uomini con LUTS che presentano ipo-contrattilità vescicale è tra l'11 e il 40%. Gli studi evidenziano che la contrattilità del detrusore non cambia nel tempo nei pazienti con ostruzione vescicale e il trattamento chirurgico non ha molta efficacia nel migliorare la contrattilità.

L'esame urodinamico è un esame definito invasivo e per questo viene eseguito in caso di fallimento della terapia conservativa. Tutt'oggi non vi è un consenso unanime sull'esecuzione di tale esame durante l'iter di programmazione per un intervento chirurgico in pazienti con LUTS e Qmax maggiore di 10 mL/s.

### 3.16 Test non invasivi nella diagnosi di BOO in uomini con LUTS

La dimensione della prostata può essere calcolata attraverso la TRUS, impiegando il PCAR (Presumed Circle Area Ratio). Il PCAR è calcolato dove la sezione orizzontale della prostata in TRUS mostra la superficie maggiore. Sarà poi calcolato il rapporto tra questa superficie e il cerchio presunto con la stessa circonferenza. Il rapporto tende ad 1 quando la prostata appare più circolare. La sensibilità e specificità del PCAR sono rispettivamente 75% e 92% per la diagnosi di ostruzione quando la PCAR è maggiore di 0,78. È stato evidenziato che i pazienti con una PCAR > 0,8 hanno una risposta favorevole alla TURP come determinato dal miglioramento nel AUA Symptom Score (25).

La misurazione della protrusione prostatica intravesicale (IPP) mediante ecografia sovrapubica, valuta la distanza tra il collo vescicale e il limite estremo del lobo medio della prostata nel piano medio-sagittale, eseguita con una vescica riempita di 150-250 mL. In base al valore ottenuto, possiamo definire la protrusione di:

- I grado per valori compresi tra 0 – 4,9 mm;
- II grado per valori tra 5 – 10 mm;
- III grado per valori maggiori di 10 mm.

I test urodinamici rilevano un'associazione tra l'IPP e l'ostruzione cervico-uretrale per quanto riguarda sia la presenza sia la gravità; l'IPP ha un valore predittivo positivo di 94% e un valore predittivo negativo di 79%. Oltre all'ostruzione cervico-uretrale, la protrusione prostatica intravesicale ha un'associazione positiva con il volume prostatico, l'iperattività vescicale, la compliance della vescica, la pressione del detrusore al flusso urinario massimale, il residuo post minzionale, e negativa con il Qmax (26).

Lo spessore della parete vescicale (BWT) viene calcolato misurando la distanza tra la tonaca mucosa e quella avventizia, mentre lo spessore del detrusore (DWT) viene calcolato considerando solo lo spessore del muscolo detrusore inserito tra la tonaca mucosa e l'avventizia. È stata evidenziata una correlazione tra BWT e l'esito dell'esame urodinamico. Un cut-off di 5 mm,

calcolato a livello della parete anteriore della vescica, il cui riempimento è pari a 150 mL, permette di discriminare i pazienti con o senza BOO. Lo spessore della parete anteriore del detrusore con un valore soglia maggiore di 2, in una vescica con un volume superiore a 250 mL, ha un valore predittivo positivo di 94% per diagnosi di BOO e una specificità del 95%. I cut-off di 2, 2,5 o 2,9 mm per DWT in pazienti con LUTS permettono di diagnosticare una BOO rispettivamente nell'81%, nell'89% e nel 100% dei pazienti. Tutti gli studi hanno evidenziato che i parametri BWT o DWT hanno una precisione diagnostica migliore nel distinguere i pazienti con o senza BOO rispetto alla Qmax o Qave dell'uroflussometria, al residuo post-minzionale, al volume prostatico e alla gravità dei sintomi (27).

## **4 GESTIONE DELLA MALATTIA (28)**

### **4.1 Trattamento non farmacologico**

Tutti i pazienti maschi con LUTS dovrebbero eseguire un'accurata valutazione per determinare la severità dei sintomi e discriminare i pazienti con LUTS complicati da quelli non complicati, i quali rappresentano la maggioranza; questo consente di stabilire l'intervento terapeutico più adeguato. Tra le strategie a nostra disposizione, la vigile attesa è considerata un'opzione valida perché, come detto prima, la maggior parte di questi pazienti non presenta una sintomatologia severa che va ad interferire con lo svolgimento delle attività quotidiane; inoltre, solo una piccola minoranza evolverà verso una ritenzione urinaria acuta e svilupperà complicanze come insufficienza renale o calcoli vescicali, mentre altri rimarranno stabili per anni. In uno studio è stato evidenziato che l'85% dei maschi con LUTS lievi, messi in vigile attesa, rimaneva stabile ad 1 anno di distanza (29). Uno studio ha confrontato l'efficacia tra la vigile attesa e la resezione prostatica transuretrale (TURP). È emerso che il 36% dei pazienti in vigile attesa ha necessitato dell'intervento chirurgico entro i 5 anni, mentre il 64% è rimasto in vigile attesa. I pazienti trattati chirurgicamente hanno avuto un miglioramento della funzione

vescicale in relazione al flusso e volume residuo Post-Minzionale, soprattutto i pazienti con disturbi severi (30). La severità dei sintomi ed il residuo Post-Minzionale rappresentano i fattori predittivi più importanti di fallimento alla vigile attesa; solo i pazienti con LUTS lieve-moderati, non complicati e che non interferiscono con le attività quotidiane trovano indicazione per un trattamento conservativo di vigile attesa. Questo tipo di strategia comprende anche i seguenti aspetti:

- Rassicurare il paziente sul fatto che i sintomi urinari non sono dovuti al cancro;
- Monitoraggio periodico;
- Spiegare al paziente la sua condizione clinica;
- Consigli sullo stile di vita:
  - Riduzione dell'introito di liquidi in determinati momenti per ridurre la frequenza minzionale, come, ad esempio, quando si è fuori casa oppure durante la notte;
  - Evitare o ridurre l'assunzione di caffeina o alcolici per via del loro effetto irritante o diuretico, che determina un aumento della frequenza minzionale, dell'urgenza e della nicturia;
  - Rieducazione vescicale, soprattutto per i pazienti con urgenza minzionale, allo scopo di aumentare la capacità della vescica e aumentare l'intervallo di tempo tra una minzione e l'altra;
  - Uso di tecniche come la spremitura dell'uretra (*uretral milking*) per prevenire il gocciolamento post-minzionale;
  - Uso di tecniche di rilassamento e di doppia minzione;
  - Trattamento della costipazione;
  - Garantire l'assistenza per i pazienti che presentano una riduzione della prontezza, della mobilità o deficit cognitivi;
  - Rivalutazione della terapia farmacologica, soffermandosi soprattutto sull'ottimizzazione dei tempi di somministrazione oppure sulla sostituzione con farmaci che hanno un minor effetto diuretico.

## 4.2 Terapia farmacologica

### 4.2.1 Antagonisti dei recettori $\alpha$ 1-adrenergici ( $\alpha$ 1-litici)

I farmaci antagonisti dei recettori  $\alpha$ 1-adrenergici sono impiegati nell'ipertrofia prostatica benigna per il loro effetto di inibizione della noradrenalina endogena a livello delle cellule muscolari lisce prostatiche riducendo così il tono di tale muscolatura e l'ostruzione cervico-uretrale. Esistono diversi tipi di farmaci  $\alpha$ 1 litici in commercio, quali: alfuzosina cloridrato (alfuzosina), doxazosina mesilato (doxazosina), silodosina, tamsulosina cloridrato (tamsulosina), terazosina cloridrato (terazosina). In commercio, questi farmaci si trovano in diverse formulazioni e nonostante abbiano caratteristiche farmacocinetiche e di tollerabilità differenti, la loro efficacia clinica è modesta. Gli  $\alpha$ 1 litici tendono ad avere una efficacia simile tra loro a dosi adeguate. Il loro effetto raggiunge il picco in alcune settimane, ma la loro efficacia confrontata con il placebo risulta evidente dopo alcune ore o giorni. Determinano un miglioramento sia nei LUTS della fase di riempimento vescicale sia nei LUTS della fase di svuotamento. Il beneficio del trattamento è indipendente dalle dimensioni della prostata e il livello di PSA basale. Studi controllati hanno evidenziato che gli  $\alpha$ 1-litici riducono l'IPSS di circa il 30-40% ed aumentano il Qmax di circa il 20-25%. Non vi sono evidenze sulla differente efficacia tra i vari farmaci  $\alpha$ 1-litici alle dosi raccomandate. La miglior evidenza disponibile che li contraddistingue è relativa alla loro selettività clinica in termini di assenza/presenza di effetti cardiovascolari, ad esempio l'effetto anti-ipertensivo. Gli  $\alpha$ 1-litici anti-ipertensivi (terazosina e doxazosina soprattutto) sono più soliti dare vertigini o altri effetti indesiderati cardiovascolari; alfuzosina e tamsulosina sono meglio tollerate (31). Questi farmaci si sono dimostrati maggiormente efficaci nei pazienti con prostate di dimensioni inferiori ai 40 mL. Dato l'effetto anti-ipertensivo dovuto al loro effetto vasodilatatore, questi farmaci trovano largo impiego in pazienti con BPH e ipertensione. Gli effetti avversi più frequenti di questa classe sono: vertigini, astenia e ipotensione ortostatica.

Gli  $\alpha$ 1 litici sono farmaci che vengono usati in prima linea nel trattamento dei

LUTS maschili, soprattutto se associati ad ipertensione, grazie alla loro buona efficacia, celerità d'azione e basso rischio di incidenza e severità di effetti collaterali. Tuttavia, l'uso di questi farmaci non previene il rischio di ritenzione urinaria acuta da BPH o il ricorso alla chirurgia, a differenza del trattamento con gli inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi (5-ARIs) che riducono il rischio di tali evenienze (32).

#### **4.2.2 Inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi**

La crescita della prostata sia fisiologica che anormale è guidata dall'androgeno diidrotestosterone (DHT), il quale viene prodotto a partire dal testosterone grazie all'azione dell'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi. I farmaci inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi riducono i livelli di diidrotestosterone nel plasma e a livello intraprostatico, causando un'involuzione del tessuto prostatico (33). Esistono due forme dell'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi:

- 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 1, che è espressa maggiormente a livello dei tessuti extraprostatici, quali cute e fegato. Invece, nel tessuto prostatico ha un'attività minore;
- 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 2, espressa maggiormente a livello del tessuto prostatico.

Esiste anche una 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 3, la quale è stata evidenziata a livello delle cellule del carcinoma prostatico. Questo isoenzima è fortemente espresso dalle cellule neoplastiche a tal punto da suggerire un potenziale ruolo come biomarker di malignità (34).

Gli inibitori della 5 $\alpha$ -reduttasi (5-ARI) utilizzati nella clinica sono: dutasteride e finasteride. La dutasteride inibisce sia la 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 1 sia la 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 2, mentre la finasteride inibisce solo la 5 $\alpha$ -reduttasi di tipo 2 (33). In vari studi è stata evidenziata l'efficacia di questi farmaci: in uno studio che ha seguito per 36 mesi i pazienti affetti da BPH è stato riscontrato una riduzione del volume prostatico del 27% rispetto al valore di partenza, un miglioramento di circa 2,3 mL/s del Qmax e di 3,6 punti per quanto riguarda l'IPSS (35). Questi farmaci determinano anche una riduzione del 50% dei livelli

di PSA dopo un anno di trattamento e riducono anche il rischio di evoluzione in tumore prostatico (36). Gli effetti avversi più rilevanti dei 5-ARIs sono legati all'attività sessuale: calo della libido e disfunzione erettile; più rari sono i disturbi legati all'eiaculazione, come l'eiaculazione retrograda, riduzione del volume dell'eiaculato o l'aneiaculazione. È stato anche riscontrato come effetto avverso la ginecomastia, la quale può essere associata a dolore a livello della mammella o dei capezzoli.

#### **4.2.3 Antagonisti dei recettori muscarinici e Agonisti Beta-3 adrenergici**

I recettori muscarinici fanno parte della famiglia dei recettori dell'acetilcolina insieme ai recettori nicotinici. Esistono 5 sottotipi di recettori muscarinici (M1-M5), di questi M2 ed M3 sono i più rappresentati a livello del muscolo detrusore. Infatti, il detrusore è innervato da fibre parasimpatiche che utilizzano come neurotrasmettitore l'acetilcolina (Ach). Oltre ad essere localizzati nell'apparato genito-urinario, questi recettori si trovano in: occhio, apparato cardiovascolare, bronchi, apparato gastro-intestinale, ghiandole esocrine e a livello del sistema nervoso centrale e periferico.

Questa classe di farmaci è composta da vari principi attivi, quelli impiegati nella clinica sono: ossibutinin IR, ER o transdermico, tolterodine IR o ER, propiverin IR o ER, darifenacin, fesoterodine, solifenacin, trospium. Gli antimuscarinici trovano indicazione principalmente per i pazienti affetti da iperattività del detrusore (OAB). Vengono anche utilizzati in combinazione con gli  $\alpha$ 1-litici per la gestione dei pazienti affetti da LUTS sia della fase di riempimento sia dello svuotamento con BPE/BPH. La combinazione di questi farmaci determina un miglioramento della frequenza minzionale e del volume di svuotamento ad ogni minzione, anche se i benefici sull'IPSS non sono stati confermati (37). Gli effetti collaterali che sono stati riscontrati sono: secchezza delle fauci, costipazione, visione offuscata, ipertensione, ritenzione urinaria.

Il Mirabegron fa parte della famiglia degli agonisti Beta-3 adrenergici ed è l'unico Beta-3 adrenergico approvato per il suo uso in clinica in pazienti con iperattività vescicale. Il suo meccanismo d'azione è il legame con il recettore Beta-3 adrenergico a livello del muscolo detrusore inducendo così un rilassamento delle cellule muscolari lisce in esso presenti. Ha la stessa efficacia degli antimuscarinici ad eccezione del solifenacin, che tende ad avere una maggiore efficacia. Inoltre il mirabegron ha un basso rischio di causare secchezza delle fauci, costipazione e ritenzione urinaria (38). La ritenzione urinaria può essere causata dal fatto che riducendo la contrazione del muscolo detrusore si ha un aumento del residuo post-minzionale o ritenzione urinaria. Il mirabegron è controindicato nei pazienti con ipertensione severa non controllata e per questo motivo è bene valutare la pressione del paziente prima di iniziare il trattamento e successivamente monitorarla.

#### **4.2.4 Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDEi-5)**

È stata identificata un'associazione tra LUTS e disfunzione erettile ma i meccanismi alla base sono ancora sconosciuti. Tra i meccanismi ipotizzati risultano: alterazione della *pathway* dell'ossido nitrico-guanosina ciclica monofosfato (cGMP), iperattività autonoma e aterosclerosi pelvica (39)(40). La diminuzione della concentrazione della guanosina ciclica monofosfato (cGMP) determina un aumento del tono della muscolatura liscia del detrusore, dell'uretra e della prostata. Utilizzando gli inibitori della 5PDE, ci sarà un aumento di questo messaggero intracellulare con riduzione del tono della muscolatura liscia (41).

In uno studio randomizzato di 12 settimane in uomini con disfunzione erettile e LUTS, si è vista una riduzione significativa di IPSS con il sildenafil rispetto al placebo. Questo miglioramento era più evidente per i pazienti affetti da LUTS severi rispetto a quelli moderati (42). In un altro studio sono stati confrontati il sildenafil e la tamsulosina in mono-terapia e in combinazione. Entrambi comportavano un miglioramento dei sintomi urinari in mono-terapia (28,2%

per il sildenafil e 36,2% per la tamsulosina); la terapia combinata determinava un miglioramento del 40,1%. Invece la funzione erettile migliorava significativamente in terapia combinata a 3 e 6 mesi (58,7% e 62,4% rispettivamente), mentre la tamsulosina in mono-terapia solo dell'11,7% e 12,4% a 3 e 6 mesi di follow-up (43). Effetti simili sono stati evidenziati con il tadalafil, il quale determinava un miglioramento dei LUTS rispetto al placebo dopo 6 e 12 settimane (-2,8 vs -1,2 a 6 settimane e -3,8 vs -1,7 a 12 settimane). Ciò è molto più evidente per i sintomi della fase di riempimento (44). Sia il tadalafil che la tamsulosina migliorano significativamente i LUTS e la funzione erettile. È stato evidenziato che metà dei pazienti che non rispondevano al tadalafil potrebbero rispondere alla tamsulosina e viceversa (45).

La terapia cronica con 5-PDEi sembra ridurre l'infiammazione a livello della prostata e della vescica, migliorare l'ossigenazione e la perfusione dei tessuti. Sono stati condotti diversi studi sull'utilizzo degli inibitori della 5-fosfodiesterasi nei pazienti affetti da LUTS, ma soltanto il tadalafil 5 mg (cialis therapy) in mono-somministrazione giornaliera è stato autorizzato per il trattamento in clinica. Esso ha una emivita lunga che consente di somministrarlo una volta al giorno. Questo farmaco migliora i sintomi urinari e la disfunzione erettile. Tra gli effetti indesiderati si collocano arrossamento del volto, cefalea, malattia da reflusso gastro-esofageo, dispepsia, lombalgia e congestione nasale. Tra le controindicazioni si annoverano i pazienti che assumono nitrati, pazienti affetti da angina instabile o pazienti che hanno avuto un IMA da meno di tre mesi o un ictus da meno di sei, pazienti con insufficienza cardiaca (NYHA >2), pazienti che soffrono di ipotensione o ipertensione scarsamente controllata. È controindicato anche per i pazienti che hanno insufficienza epatica o renale severa, pazienti con neuropatia ottica anteriore ischemica che hanno avuto una perdita improvvisa della vista noto o riportato dopo precedente utilizzo degli inibitori della 5-fosfodiesterasi.

#### 4.2.5 Estratti di piante-fitoterapia

Il termine fitoterapico è stato coniato per la prima volta dal medico francese Henri Leclerc (1870-1955) per indicare la correlazione tra l'utilizzo di preparati di derivazione naturale con ricadute di tipo salutistico. La differenza tra farmaco e fitoterapico è che il farmaco è un principio attivo che è stato individuato in un preparato naturale, ma è stato isolato e caratterizzato dal punto di vista farmaco-tossicologico come un principio attivo. Invece, il fitoterapico è un insieme di sostanze dove si titolano i componenti attivi a cui si imputa maggiormente la risposta di tipo terapeutico e di cui devono essere precisate le rispettive proprietà farmacocinetiche, farmacodinamiche e tossicologiche. Esistono preparati a base di singole piante (mono-preparati) e preparati in cui si combinano due o più estratti di piante (preparati combinati). Le piante principalmente usate sono la *Serenoa*, l'*Urtica dioica*, il *Pygeum africanum*, il *Secale cereale*, i semi di *Cucurbita pepo*, l'*Opinifia*, l'*Hypoxis rooperi*. I fitoterapici contengono fitosteroli,  $\beta$ -sitosterolo, acidi grassi, lecitine. Esiste una discrepanza tra gli studi effettuati in vitro e quelli in vivo; infatti, in vivo non sono stati confermati tutti gli effetti che questi estratti permettono di ottenere in vitro, come l'effetto anti-infiammatorio, anti-androgeno, abbassare i livelli di SHBG, inibire l'aromatasi, i fattori di crescita che stimolano la proliferazione delle cellule prostatiche, neutralizzare i radicali liberi. Il meccanismo d'azione dei fitoterapici è ancora sconosciuto.

Nessuno studio ha dimostrato l'efficacia della fitoterapia nel ridurre la sintomatologia e progressione della malattia. Andando a valutare le differenze tra il trattamento combinato con *Serenoa repens* e tamsulosina con i trattamenti monoterapici, si è evidenziato un miglioramento dell'IPSS e del Qmax nei pazienti con LUTS a 12 mesi nel trattamento combinato. Però non sono state individuate differenze statisticamente significative sull'efficacia tra la terapia combinata e la tamsulosina in mono-terapia.

Anche i fitoterapici possono dare effetti indesiderati che sono però lievi; quelli più frequenti sono disturbi gastrointestinali. Non sono stati associati ad effetti avversi gravi.

## 4.3 Trattamento Chirurgico

Esistono diversi interventi chirurgici impiegati per l'iperplasia prostatica benigna. Nonostante l'ampliamento di queste tecniche chirurgiche, la resezione transuretrale della prostata rimane una pietra miliare per il trattamento dei pazienti affetti da LUTS per IPB.

### 4.3.1 Resezione transuretrale della prostata (TURP)

Lo scopo della resezione transuretrale della prostata è quello di asportare il tessuto dalla zona di transizione della prostata. Le indicazioni a questo intervento sono:

- Infezioni ricorrenti del tratto urinario (UTI) a causa di BOO;
- Episodi ricorrenti di ritenzione urinaria;
- Calcoli vescicali;
- Ricorrente ematuria dovuta a BOO;
- Insufficienza renale causata da BPH.

Nel tempo sono stati proposti diversi approcci per l'esecuzione di questo intervento; fra queste in Germania fu ideata una tecnica che diventò popolare. La procedura consisteva di 4 step:

1. Resezione del lobo medio;
2. Resezione transuretrale paracollicolare,
3. Resezione dei lobi laterali e parti ventrali,
4. Resezione apicale.

Successivamente furono integrati altri sistemi che includevano sistemi con trocar sovrapubico e resectoscopia a flusso continuo, ciascuno dei quali prevede una pressione di irrigazione bassa. Un'altra pietra miliare è la resezione video-assistita. I miglioramenti tecnologici come *microprocessor-controlled units* hanno permesso un maggior controllo durante l'intervento e un abbassamento dei rischi delle complicanze peri-operatorie.

La TURP può essere monopolare o bipolare. Quella monopolare è caratterizzata da una corrente ad alta frequenza con un potere di taglio

massimo di 200 W. La profondità della coagulazione durante il taglio dipende dal voltaggio, così il grado di coagulazione è corretto in base alle proprietà individuali del tessuto. La TURP con corrente bipolare, invece, si differenzia da quella monopolare per l'utilizzo di una soluzione fisiologica di irrigazione con possibilità di trattamento per prostate di dimensioni maggiori. Questa permette di ridurre il rischio di complicanze come la sindrome da riassorbimento e sanguinamento; presenta, inoltre, una teorica minor durata della cateterizzazione e della degenza post-operatoria. Il minor danno tissutale indotto dalla corrente bipolare riduce il rischio di sclerosi del collo vescicale e di disfunzione erettile dopo l'intervento (39).

Dagli studi è emerso che la TURP porta ad un aumento del Qmax (162%), diminuisce l'IPSS (70%), il punteggio QoL (-69%) ed il RPM (-77%). Questi risultati tendono ad essere duraturi secondo degli studi con follow-up di 8-22 anni.

La TURP, come qualunque intervento chirurgico, non è esente da complicanze. Le complicanze intra-operatorie comprendono:

- Sanguinamento con necessità di trasfusione 2% (0-9%);
- TUR syndrome: 0,8% (0-5%); è una sindrome caratterizzata da stato confusionale, nausea, vomito, ipertensione, bradicardia e disturbi della vista. È causata da un'iponatriemia da diluizione dovuta ad una perforazione precoce delle vene o seni capsulari con conseguente inlusso di fluido ipotonico;
- Tamponamento vescicale 4,9% (0-39%), dovuto ad un ricorrente o persistente sanguinamento che determina la formazione di un coagulo che va a comprimere la vescica necessitando quindi di una evacuazione e a volte di un re-intervento.
- RUA 4,9% (0-13%);
- Infezioni delle vie urinarie (UTI) 4,1% (0-22%), questa è una complicanza da non sottovalutare perché in alcuni pazienti può evolvere in shock settico.

Le complicanze post-operatorie riguardano: incontinenza urinaria (2,2%), ritenzione urinaria, UTI, contrattura del collo vescicale (BNC) (4,7%), stenosi uretrale (3,8%), eiaculazione retrograda (65,4% dopo TURP) disfunzione erettile (6,5%) e BPH ricorrente. La TURP rappresenta ancora oggi il gold standard per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (46).

#### **4.3.2 Incisione transuretrale della prostata (TUIP)**

È un intervento endoscopico caratterizzato dall'incisione transuretrale della prostata senza rimuovere il tessuto, allo scopo di rimuovere l'ostacolo allo svuotamento della vescica dato dalla prostata. Vengono effettuate delle incisioni a livello del collo vescicale, dove prostata e vescica sono connesse. Questo intervento viene impiegato per BPH con una prostata di dimensioni inferiori ai 30-35 gr oppure in caso di sclerosi del collo vescicale.

Non vi sono differenze statisticamente significative in termini di efficacia tra TUIP e TURP in pazienti con peso prostatico inferiore a 30 gr, ma il periodo operatorio nella TUIP è nettamente inferiore rispetto alla TURP con un minor rischio di complicanze nel post-operatorio ((47)). La TUIP ha un più basso rischio di eiaculazione retrograda (22,5%) e disfunzione erettile (7,5%) rispetto alla TURP (52,5% e 20% rispettivamente) (48). Le complicanze a lungo termine comprendono: stenosi uretrale (4,1%), incontinenza urinaria (1,8%), ritenzione urinaria, UTI. Alla luce di ciò, la TUIP e la TURP sono entrambi dei trattamenti efficaci per i pazienti affetti da LUTS da BPH. La scelta del trattamento si basa sulle dimensioni della prostata: 30-80 gr e <30 gr adatti per TURP e TUIP rispettivamente.

#### **4.3.3 Green Light PVP o fotovaporizzazione selettiva**

L'intervento chirurgico più utilizzato per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna è la TURP. Dagli anni 2000 ha preso piede un'altra tecnica chirurgica, ovvero la fotovaporizzazione selettiva con laser Greenlight. Essa è stata sviluppata per ridurre il rischio di sanguinamento in pazienti anziani, che magari a seguito di patologie cardiovascolari necessitano di una terapia anticoagulante continua, oppure pazienti con alto rischio chirurgico (49).

È una tecnica che impiega una sorgente di luce green-laser e un sistema di distribuzione in fibra ottica. Durante la procedura, il sistema laser emette impulsi di luce laser attraverso la fibra ottica, la quale è inserita nel cistoscopia tradizionale. Gli impulsi sono diretti verso il tessuto prostatico in eccesso che blocca il flusso di urina. Il laser vaporizza tale tessuto rapidamente e accuratamente. Tale procedura non taglia o raschia il tessuto determinando un basso rischio di sanguinamento. Sono stati effettuati diversi studi sull'efficacia della Greenlight PVP ed è stata messa a confronto con la resezione transuretrale della prostata. È emerso che queste due tecniche hanno la stessa efficacia. Sono emerse delle diversità per quanto riguarda la degenza post-operatoria con un tempo medio di 2 giorni per la PVP e 4 giorni per la TURP. Nella PVP è stato riscontrato un più basso rischio di sanguinamento intra-operatorio con necessità di effettuare una coagulazione estensiva rispetto alla TURP (50). La durata dell'intervento (OT) ha una media di 46 minuti (con un range 15-160) nella PVP contro una durata media di 36 minuti (range 0-160) nella TURP. Vi sono evidenze sulla correlazione tra OT e il volume prostatico con un tempo maggiore per ghiandole più grandi (PV>80 mL); uno studio ha riscontrato un OT medio di 90 minuti per volumi prostatici maggiori di 120 mL ((51)). La Greenlight PVP rimane una procedura chirurgica molto valida soprattutto per pazienti anziani, ad alto rischio chirurgico o che non possono sospendere la terapia anticoagulante.

#### **4.3.4 Terapie laser endochirurgiche (HoLEP e ThuLEP)**

È dagli anni '80 che il laser viene impiegato per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna. Oltre al greenlaser, sono stati utilizzati il laser a Holmio e il laser a Thullio, più recente, per gli interventi endoscopici di prostatectomia. Questi laser vengono utilizzati nella HoLEP (Holmium Laser Enucleation of the Prostate) e nella ThuLEP (Thulium Laser Enucleation of the Prostate). Sono due tecniche di enucleazione che implicano l'ausilio di un morcellatore, strumento chirurgico utilizzato per rimuovere masse di tessuto durante interventi di chirurgia endoscopica o laparoscopica, per superare il problema dimensionale degli adenomi.

Indipendentemente dalle dimensioni della prostata, i pazienti candidati all'intervento di enucleazione sono: pazienti con BPH sintomatica refrattaria alla terapia medica, Qmax minore di 15 mL/s, IPSS maggiore di 15 punti, storia di UTI o ritenzione urinaria ricorrenti.

Entrambe le procedure hanno un'efficacia molto simile; valutando i pazienti con un follow-up a 3, 6 e 12 mesi è stato evidenziato un miglioramento dell'IPSS e QoL, un aumento del Qmax e una riduzione del PSA (a 12 mesi - 52,83% per la HoLEP e -47,85% per la ThuLEP). L'efficacia non dipende dalle dimensioni della prostata, possono essere utilizzate anche per prostate di dimensioni maggiori a 100 mL. Come tutte le procedure chirurgiche non è esente da rischi di complicanze, quali: sanguinamenti che possono richiedere trasfusioni, sclerosi del collo vescicale, stenosi del meato uretrale esterno, UTI, ritenzione urinaria cronica (54).

#### **4.3.5 Adenomectomia prostatica retropubica sec. Millin (52)**

L'adenomectomia prostatica è un intervento a cielo aperto che può essere eseguito per via trans-vescicale o per via retropubica. Nel 1865 Fuller mise in evidenza le difficoltà di un'accurata emostasi durante l'intervento di adenomectomia trans-vescicale. Successivamente furono messe in atto altre tecniche chirurgiche, fino ad arrivare, nel 1909 all'adenomectomia per via retropubica, eseguita per la prima volta da van Stockum. Nel 1945 fu ideata la tecnica di Millin (53). Consiste in un'incisione sovrapubica longitudinale o trasversale ed asportazione della parte periuretrale della ghiandola in seguito all'apertura della capsula. Essa permetteva un'esposizione migliore della faccia anteriore della prostata in modo tale da eseguire un'accurata emostasi, riducendo il rischio di adenomi residui, infezioni e sclerosi del collo vescicale post-operatoria.

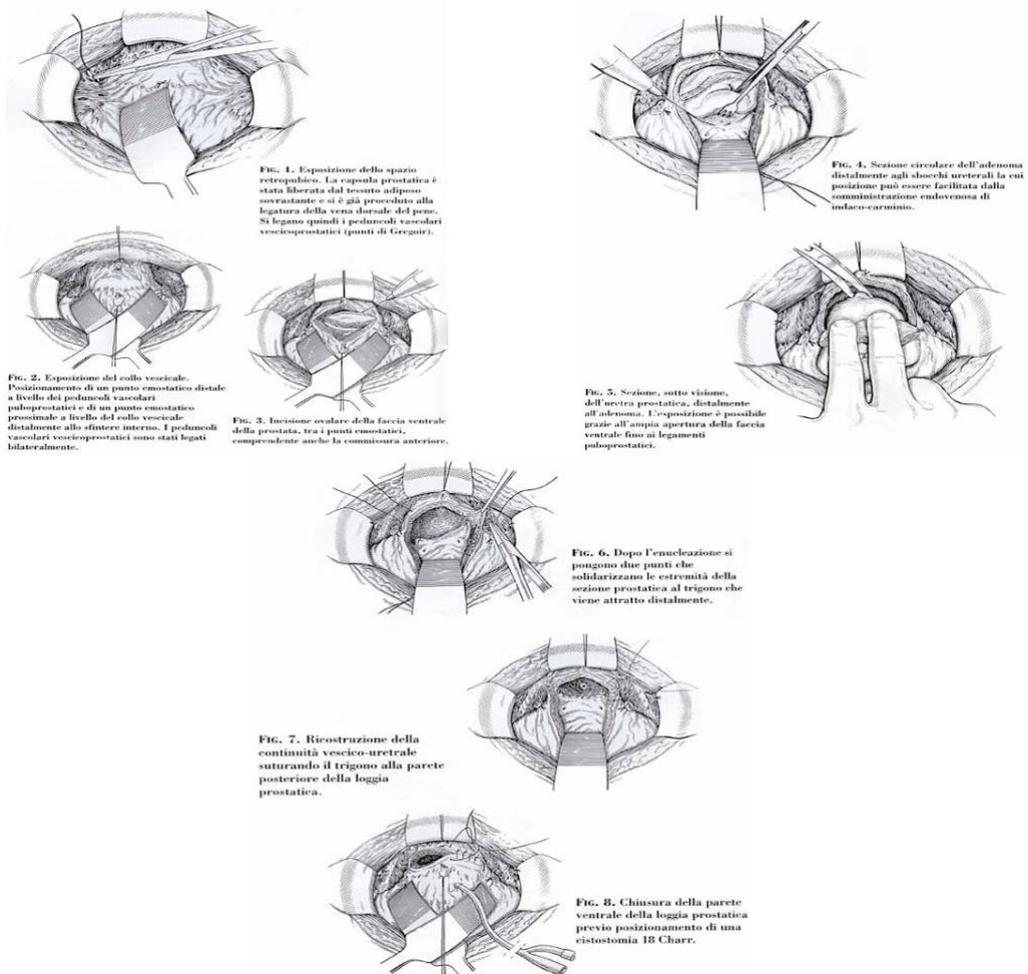


Figura 3: le fasi dell'adenomectomia sec. Millin (48)

La via retropubica è da preferire rispetto a quella trans-vescicale nei casi di adenomi di grosse dimensioni, situati soprattutto a livello sottovesicale e in assenza di una patologia vescicale. Le indicazioni sono: peso prostatico superiore a 60-100 gr; lunghezza dell'uretra prostatica (misurando la distanza tra il collo vescicale e il veru montanum) superiore a 5 cm (48). Di notevole importanza nella scelta del trattamento è l'esperienza endoscopica del chirurgo.

I pazienti trattati con adenomectomia sec. Millin hanno ottenuto a 3 mesi dall'intervento i seguenti risultati clinici: diminuzione dell'IPSS da 25 a 5 punti, QoL da 5 a 0,7 punti, RPM da 115 a 7,5 mL; un aumento di Qmax da 6,5 a 22 mL/s (53). Le complicanze operatorie sono: sanguinamenti che possono richiedere trasfusioni, stenosi dell'uretra, infezioni, ritenzione urinaria, disfunzione erettile.

### **4.3.6 Adenomectomia prostatica laparoscopica o robotica**

La diffusione della chirurgia laparoscopica e soprattutto robotica ha offerto la possibilità di realizzare l'adenomectomia classica con un approccio mini-invasivo.

Sebbene la letteratura non sia molto ampia, l'approccio laparoscopico e, soprattutto, robotico offre la possibilità di ridurre le perdite ematiche, ridurre l'impatto della chirurgia sul paziente, accelerare il decorso postoperatorio e, potenzialmente, ridurre la curva di apprendimento.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha infatti dimostrato ottimi risultati in termini di efficacia ed eventi avversi per gli approcci mini-invasivi (57).

Un'altra revisione sistematica della letteratura ha valutato, inoltre, l'efficacia della prostatectomia semplice robotica e della chirurgia endoscopica con laser ad Holmio o Thulio. Lo studio ha suggerito che la chirurgia robotica ha una curva di apprendimento più breve della chirurgia laser, che, però, risulterebbe vantaggiosa in termini di cateterizzazione e durata del ricovero (58).

## **4.4 Complicanze operatorie**

Questi interventi chirurgici hanno un rischio variabile di complicanze. Esse possono essere classificate in complicanze intra-operatorie e post-operatorie.

Tra le complicanze intra-operatorie si possono ritrovare:

- Sanguinamento, il quale può necessitare di trasfusione. Un pretrattamento a base di anti-androgeni con finasteride potrebbe ridurre il sanguinamento. La quantità di sanguinamento intra-operatorio può dipendere dalle dimensioni della ghiandola e il peso del frustolo resecato.
- TUR syndrome dovuta ad un'iponatremia da diluizione. In caso di iponatremia significativa, la procedura deve essere fermata e devono essere somministrati 20 mg di furosemide con un'infusione di soluzione ipertonica.

- Extravasazione, si verifica quando la capsula è danneggiata o il collo vescicale si divide. Più frequentemente l'extravasazione è extra-peritoneale.
- Danno dell'orifizio, una lesione che può verificarsi quando un lobo medio di grosse dimensioni viene resecato e risulta difficile identificare l'orifizio ureterale.
- Lesione dello sfintere esterno.

Le complicanze post-operatorie possono essere classificate in:

- ◇ Complicanze a breve termine (<30 giorni dall'intervento); tra queste troviamo: ritenzione urinaria acuta, ematuria prolungata, infezioni, urgenza minzionale, incontinenza, stenosi uretrale, disfunzione erettile, prostatite, urosepsi, crampi vescicale, ipokaliemia, febbre, anemia, diarrea, disordini del ritmo cardiaco, polmoniti.
- ◇ Complicanze a medio-termine (tra 30-180 giorni): ritenzione urinaria acuta, urgenza minzionale, infezione, ematuria prolungata.
- ◇ Complicanze a lungo termine (>180 giorni): ritenzione urinaria acuta, ematuria, contrattura del collo vescicale.

#### **4.4.1 Classificazione di Clavien-Dindo (55)**

È la classificazione più utilizzata in letteratura chirurgica. Essa suddivide le complicanze chirurgiche in base alla loro gravità e gioca un ruolo nella scelta del trattamento più idoneo. Viene definita complicanza chirurgica ogni modifica del normale decorso post-operatorio. Questa classificazione suddivide le complicanze in 4 gradi (il 5° rappresenta l'exitus del paziente):

- Grado I: ogni modifica del normale decorso post-operatorio che non richieda l'impiego di un trattamento farmacologico, o di un intervento chirurgico, endoscopico o radiologico. Sono ammesse le terapie antiemetiche, antipiretiche, analgesiche, diuretiche, elettrolitiche e fisioterapiche. In questo grado è incluso il trattamento delle infezioni del sito chirurgico;

- Grado II: necessità di trattamento farmacologico diverso da quello ammesso nel grado precedente, trasfusioni di sangue e nutrizione parenterale;
  - Grado III: se necessita di trattamento chirurgico, endoscopico o radiologico. Viene suddiviso in due sottotipi:
    - Grado IIIa quando richiede un intervento non in anestesia generale;
    - Grado IIIb se necessita, invece, di un intervento in anestesia generale.
  - Grado IV: se risulta *life-threatening* con necessità di ricovero in Unità di Cura Intensiva (UCI):
    - Grado IVa: disfunzione di un singolo organo (compresa la dialisi);
    - Grado IVb: disfunzione multi-organo.
  - Grado V: exitus del paziente
- Inoltre, deve essere aggiunto al grado il suffisso “d” (d sta per disabilità) ogni qualvolta una complicanza permane al momento della dimissione poiché ciò indica la necessità di un follow up.

## 5 SCOPO DELLO STUDIO

L’obiettivo dello studio è di valutare i risultati perioperatori e funzionali della prostatectomia semplice robotica nel trattamento dei pazienti con sintomi del basso apparato urinario secondari a voluminosa IPB.

## 6 MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio prospettico, monocentrico, longitudinale, volto ad analizzare una coorte di 87 pazienti affetti da voluminosa IPB trattati presso l’U.O.C. Urologia dell’Azienda Ospedaliera di Padova dal marzo 2021 all’aprile 2023.

Le indicazioni al trattamento erano costituite dalla presenza di LUTS refrattari alla terapia medica o complicanze, come la presenza di ritenzione acuta o cronica di urina, calcolosi vescicale o diverticolosi vescicale. La scelta tra le diverse procedure

è stata fatta dal medico curante in base alle caratteristiche del paziente, alla preferenza del chirurgo ed al volume prostatico.

Una scheda raccolta dati cartacea ed un database elettronico sono stati utilizzati per raccogliere le seguenti variabili cliniche: età, BMI, ECOG performance status, Charlson comorbidity index, terapia anticoagulante, livelli di PSA basale e preoperatorio, volume prostatico, eventuale biopsia prostatica, terapia cronica per la gestione dei LUTS, tipo di trattamento chirurgico, eventuale cateterizzazione preoperatoria del paziente, IPSS, QoL, sospensione della terapia anticoagulante, tempo operatorio, complicanze intraoperatorie, complicanze postoperatorie, loro grado e trattamento, caratteristiche patologiche.

## **6.1 Analisi statistica**

Le variabili continue sono riportate come mediana e range interquartile (IQR), le variabili categoriche come numero e percentuale.

Le caratteristiche dei pazienti sono state comparate con l'uso del test di Wilcoxon.

La regressione binaria è stata utilizzata per l'identificazione delle variabili predittive l'occorrenza di complicanze.

Valori di p inferiori a 0.05 sono considerati statisticamente significativi. Le analisi statistiche sono state eseguite con il software SPSS v. 28.0.

## **7 RISULTATI**

### ***Tecnica chirurgica***

Tutti gli interventi sono stati effettuati con le piattaforme robotiche DaVinci X o Xi surgical systems, adottando l'ottica 0°. In tutti i casi è stato adottato un approccio transperitoneale con l'utilizzo di 4 trocar robotici e due trocar laparoscopici per l'assistente (Fig. 4). Sono stati utilizzati una pinza tipo Maryland, un paio di forbici monopolari ed un porta-aghi robotico.

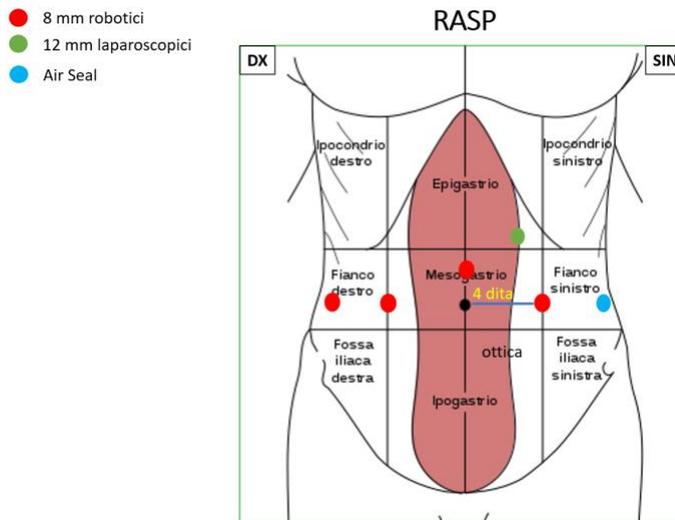


Figura 4: posizionamento delle porte robotiche e laparoscopiche

Il paziente è posto in posizione supina, con Trendelenburg di 29°, come per la prostatectomia radicale robotica.

La peculiarità della tecnica è rappresentata dalla preservazione dello spazio di Retzius. Infatti, l'accesso transvescicale è ottenuto attraverso l'incisione della parete vescicale posteriore, lasciando intatte le strutture di sostegno vescicale poste anteriormente.

Una volta incisa la parete vescicale posteriore, vengono posizionati due punti di sospensione tra la parete vescicale e la parete addominale anteriore in modo da mantenere divaricati i lembi della parete vescicale e consentire un agevole accesso al lume vescicale (Fig. 5).

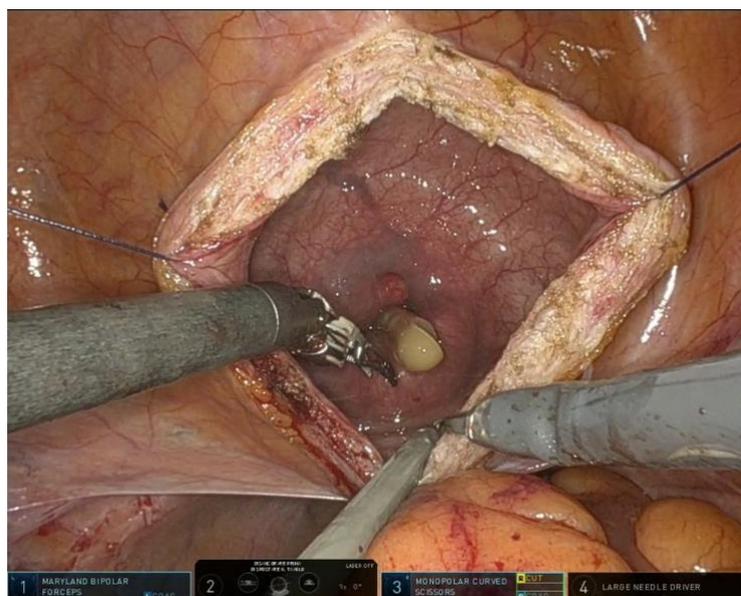
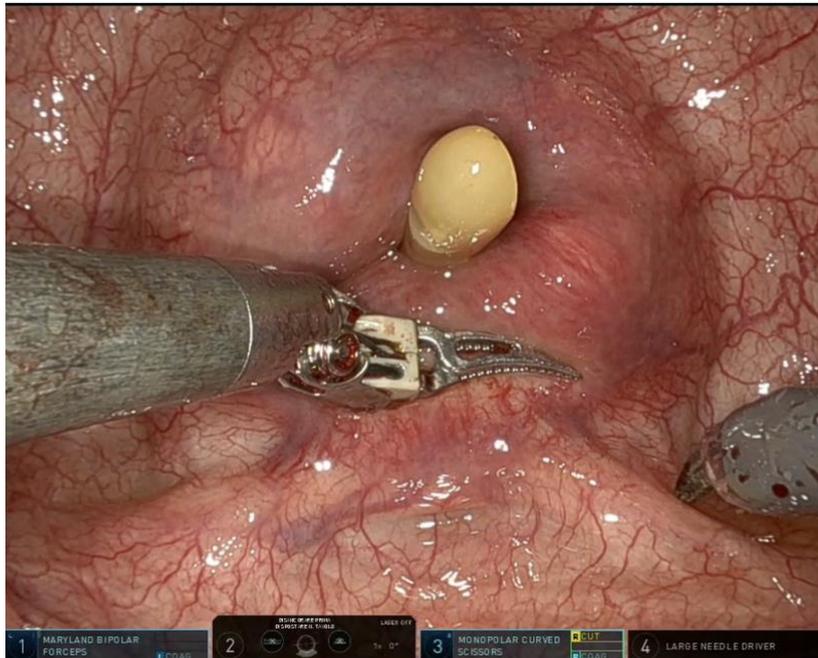


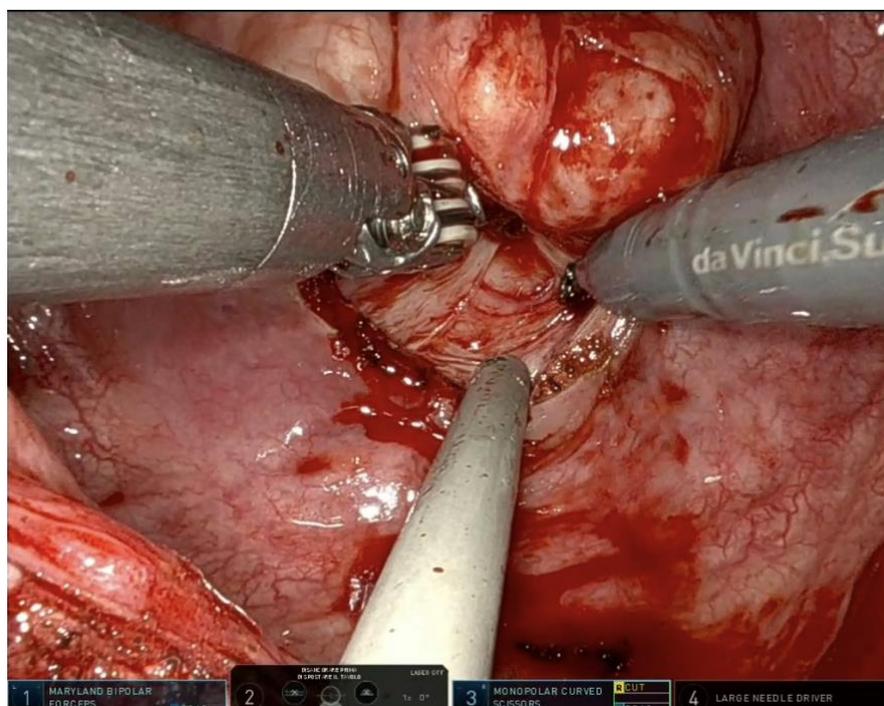
Figura 5: lembi della parete vescicale divaricati

Una volta guadagnata la cavità vescicale, occorre localizzare lo sbocco di entrambi gli osti ureterali per evitare una lesione iatrogena (Fig. 6).



*Figura 6: localizzazione degli osti ureterali*

Si procede quindi all'incisione della mucosa vescicale a livello della superficie dell'adenoma o del lobo medio se presente (Fig. 7).



*Figura 7: incisione della mucosa vescicale a livello dell'adenoma*

Una volta identificato il piano dell'adenoma, si procede con la dissezione dapprima sul piano posteriore e poi antero-lateralmente (Fig. 8).

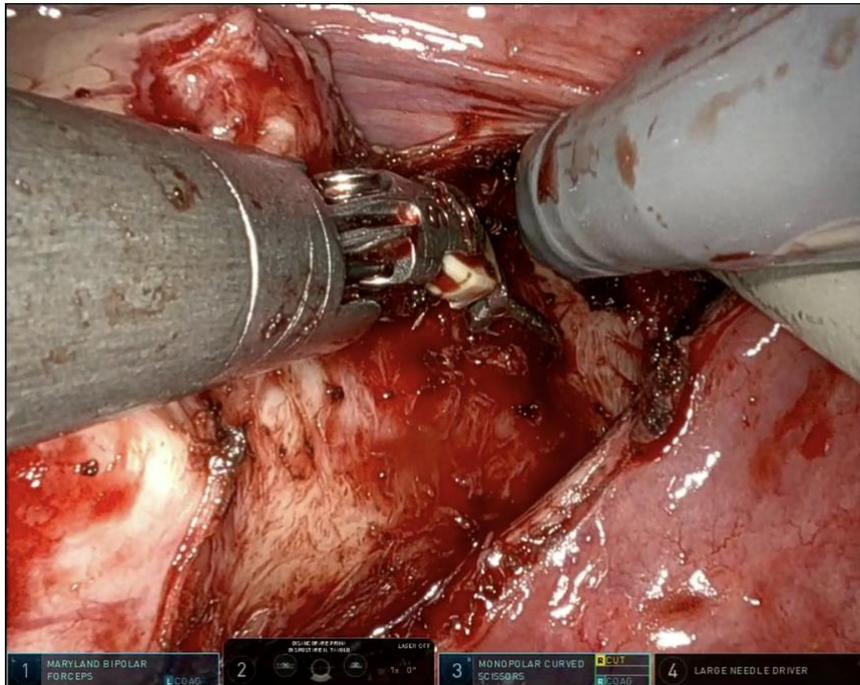


Figura 8: dissezione dell'adenoma

Una volta completata tale dissezione, si procede alla sezione della commissura anteriore della prostata in modo da accedere al lume uretrale e visualizzare il veru montanum, limite distale della dissezione anatomica per preservare le strutture sfinteriche, fino alla completa asportazione dell'adenoma (Fig. 9)

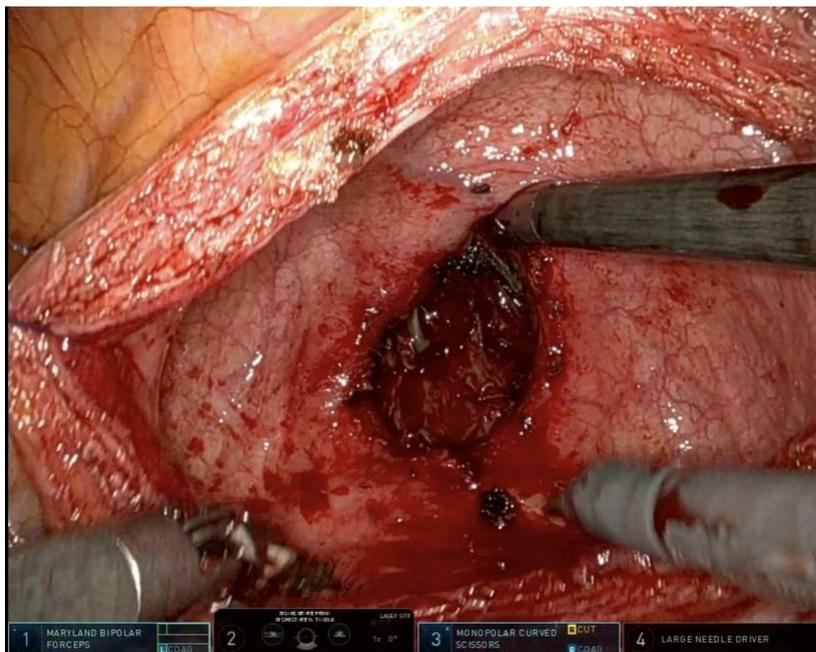


Figura 9: asportazione completa dell'adenoma

Una volta completata l'asportazione dell'adenoma, si completa l'emostasi con strumento monopolare o bipolare e successivamente si procede a suture emostatiche sul letto di resezione con due punti in V-Loc 3-0 (Fig. 10).

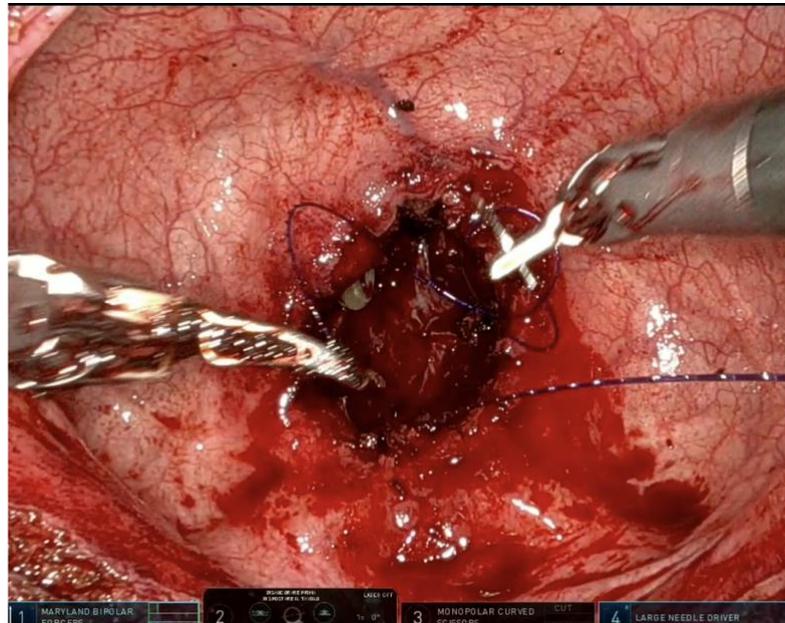


Figura 10: controllo dell'emostasi

A completamento della procedura, viene suturato il margine libero della mucosa vescicale con il margine uretrale in modo da ricoprire con mucosa vescicale tutta la loggia prostatica, utilizzando un Filbloc 3-0 ago 5/8 (Fig. 11)

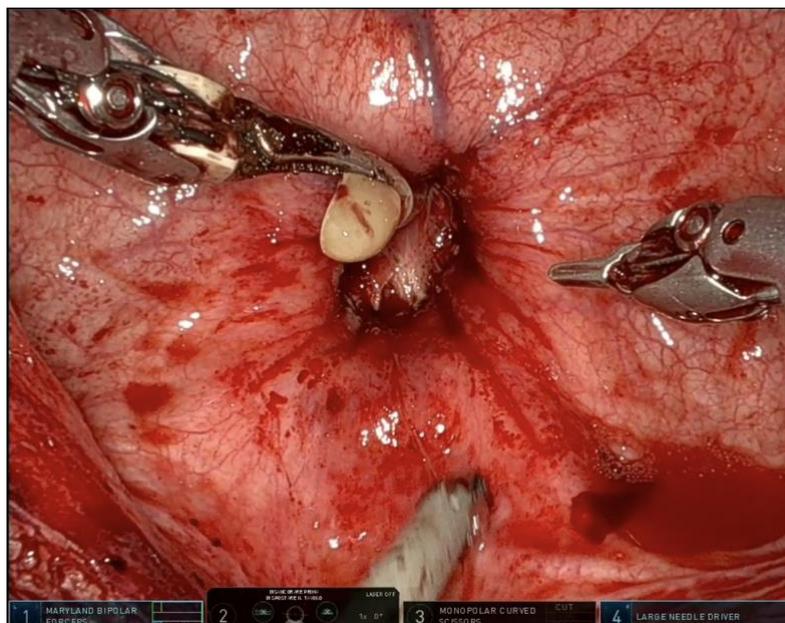


Figura 11: sutura del margine libero della mucosa vescicale con il margine uretrale per ricoprire la loggia prostatica

A questo punto viene gonfiato il palloncino del catetere a 5 cc e posizionato a coprire le rime di sutura.

A completamento della procedura, viene chiusa la cistotomia in duplice strato con un nuovo Filbloc 3-0 ago 5/8 (Fig. 12).

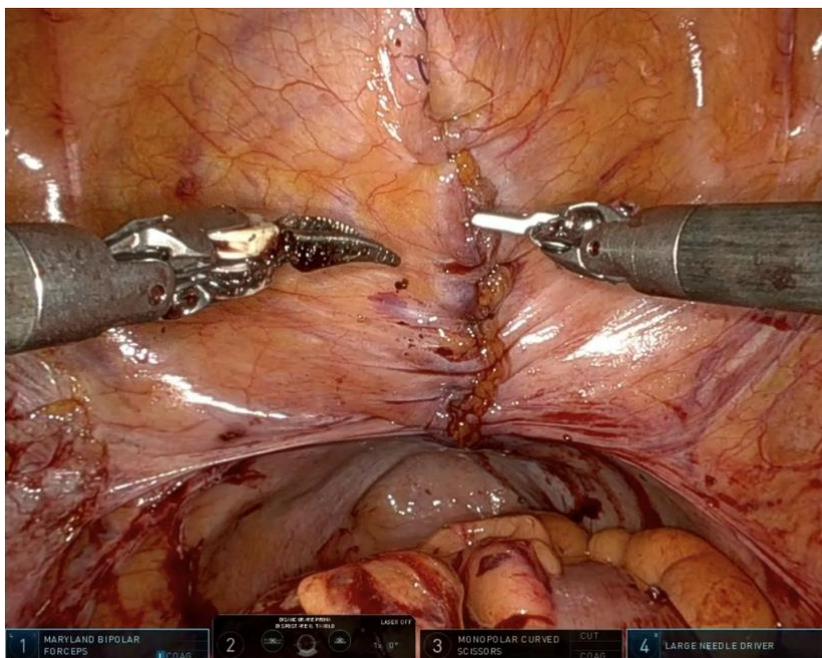


Figura 12: chiusura della cistotomia in duplice strato

Il pezzo operatorio è posizionato in un'endobag ed asportato attraverso una delle porte laparoscopiche ampliata all'occorrenza. Non vengono solitamente posizionati drenaggi perivescicali.

### ***Gestione postoperatoria***

In assenza di complicanze, il paziente viene domiciliato con catetere e programma di rimozione ambulatoriale dello stesso dopo circa 7 giorni.

### ***Caratteristiche preoperatorie degli 87 pazienti trattati con RASP***

La tabella I riassume le caratteristiche cliniche dei pazienti (Tabella I).

Nello studio sono stati inclusi 87 pazienti; questi presentano un'età mediana di 69 anni (IQR 63 – 74). La mediana dell'indice di massa corporea è di 26.3 kg/m<sup>2</sup>. L'ECOG performance status è risultato pari a 0 in 45 pazienti (52%). Il Charlson Comorbidity Index (CCI) è risultato > 2 in 37 pazienti (42%).

Solo 18 pazienti (20%) erano in terapia anticoagulante. La mediana del PSA preoperatorio è 6.7 ng/ml (IQR 4.1 – 9.5), quella del PSA ratio basale del 21% (IQR 15 – 28) e quella del volume prostatico ecografico di 150 cm<sup>3</sup> (IQR 125 – 188). È stata riscontrata la presenza del lobo medio prostatico in 57 pazienti (66%). Tredici pazienti (15%) presentavano una calcolosi vescicale concomitante e 2 pazienti (2%) diverticoli vescicali (Fig. 13). Trentadue pazienti (37%) sono stati sottoposti a biopsie prostatiche precedenti, tutte risultate negative per neoplasia prostatica.

Per quanto riguarda la terapia per i LUTS precedente all'intervento: 70 pazienti (80%) erano in terapia con alfa-bloccanti con durata mediana della terapia di 28 mesi (IQR 7 – 68), 20 pazienti (23%) erano in terapia con inibitori della 5-alfa reduttasi con durata mediana della terapia di 19 mesi (IQR 6 – 57), e 4 pazienti (4%) erano in terapia con anticolinergici con durata mediana della terapia di 19 mesi (IQR 12 – 19). Solo 3 pazienti (3%) erano stati sottoposti a precedenti trattamenti chirurgici per BPE. Ventisei pazienti (30%) avevano un catetere vescicale a dimora, con durata mediana della cateterizzazione di 5 mesi (IQR 3 – 6).

L'IPSS basale mediano era 17 (IQR 13 – 21), l'IPSS Quality of life score basale mediano 5 (IQR 4 – 5), l'ICIQ-UI score basale mediano 5 (IQR 1 – 10) e l'IIEF-5 basale mediano 16 (IQR 10 – 20). All'uroflussometria precedente all'intervento il Qmax basale mediano è risultato 11 ml/sec (IQR 8 – 14).

**Tabella I: caratteristiche cliniche dei pazienti trattati**

<b>Variabile</b>	
Età mediana (range interquartile)	69 (63 – 74)
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	26.3 (24.7 – 29.3)
ECOG performance status 0	45 (52%)
Charlson comorbidity index >2	37 (42%)
Terapie anticoagulanti	18 (20%)
PSA preoperatorio (ng/ml) (range interquartile)	6.7 (4.1 – 9.5)
PSA ratio basale (%) (range interquartile)	21 (15 – 28)
Volume prostatico ecografico (cm <sup>3</sup> ) (range interquartile)	150 (125 – 188)
Lobo medio prostatico	57 (66%)
Calcolosi vescicale concomitante	13 (15%)
Diverticoli vescicali	2 (2%)
Precedenti biopsie prostatiche	32 (37%)
Precedente terapia con alfa-bloccanti	70 (80%)

Durata mediana della terapia con alfa-bloccanti (mesi) (range interquartile)	28 (7 – 68)
Precedente terapia con inibitori della 5-alfa reduttasi	20 (23%)
Durata mediana della terapia con inibitori della 5-alfa reduttasi (mesi) (range interquartile)	19 (6 – 57)
Precedente terapia con anticolinergici	4 (4%)
Durata mediana della terapia con anticolinergici (mesi) (range interquartile)	19 (12 – 19)
Precedenti trattamenti chirurgici per BPE	3 (3%)
Catetere vescicale a dimora	26 (30%)
Durata mediana della cateterizzazione (mesi) (range interquartile)	5 (3 – 6)
IPSS basale mediano (range interquartile)	17 (13 – 21)
IPSS quality of life score basale mediano (range interquartile)	5 (4 – 5)
ICIQ-UI score basale mediano (range interquartile)	5 (1 – 10)
IIEF-5 basale mediano (range interquartile)	16 (10 – 20)
Qmax basale mediano ad uroflussometria (ml/sec) (range interquartile)	11 (8 – 14)

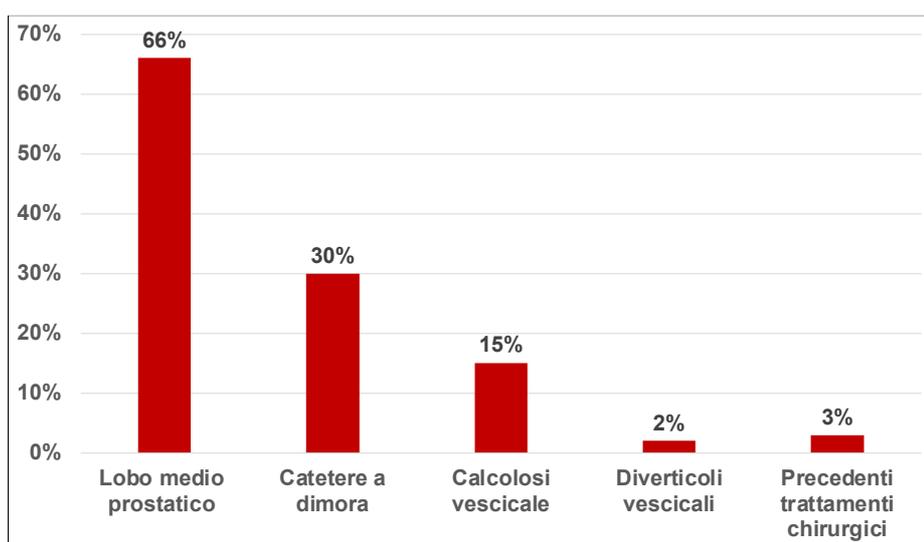


Figura 13: caratteristiche cliniche dei pazienti trattati

### ***Dati intraoperatori e perioperatori degli 87 pazienti trattati con RASP***

La tabella II riassume i dati intra e perioperatori (Tabella II).

La durata mediana della procedura chirurgica è stata di 175 min (IQR 140 – 120).

In 20 casi durante l'intervento sono state svolte delle procedure chirurgiche concomitanti: asportazione di calcoli vescicali in 13 pazienti (15%), diverticulectomia vescicale in 2 pazienti (2%), idrocelectomia in 2 pazienti (2%) ed ernioplastica inguinale in 3 pazienti (3%).

Il sanguinamento intraoperatorio stimato mediano è stato di 350 ml (IQR 200 – 500) e sono state necessarie trasfusioni intraoperatorie solo in un paziente (1%). Non c'è stata nessuna complicanza intraoperatoria.

Sessantasei pazienti (76%) non hanno avuto nessuna complicanza postoperatoria; 4 pazienti (5%) hanno avuto complicanze di grado 1; 15 pazienti (17%) di grado 2 e 2 pazienti (2%) di grado 3 (Fig. 14).

La durata mediana dell'ospedalizzazione è stata di 3 giorni (IQR 2 – 4); la durata mediana della cateterizzazione è stata di 9 giorni (IQR 6 – 11).

**Tabella II: dati intra e perioperatori dei pazienti trattati**

<b>Variabile</b>	
Durata mediana della procedura chirurgica (min) (range interquartile)	175 (140 – 210)
Procedure chirurgiche concomitanti	
- asportazione di calcoli	13 (15%)
- diverticulectomia vescicale	2 (2%)
- idrocelectomia	2 (2%)
- ernioplastica inguinale	3 (3%)
Sanguinamento intraoperatorio stimato mediano (ml) (range interquartile)	350 (200 – 500)
Trasfusioni intraoperatorie	1 (1%)
Complicanze intraoperatorie	0
Durata mediana della ospedalizzazione (range interquartile)	3 (2 – 4)
Durata mediana della cateterizzazione (range interquartile)	9 (6 – 11)
Grado delle complicanze postoperatorie	
0:	66 (76%)
1:	4 (5%)
2:	15 (17%)
3:	2 (2%)

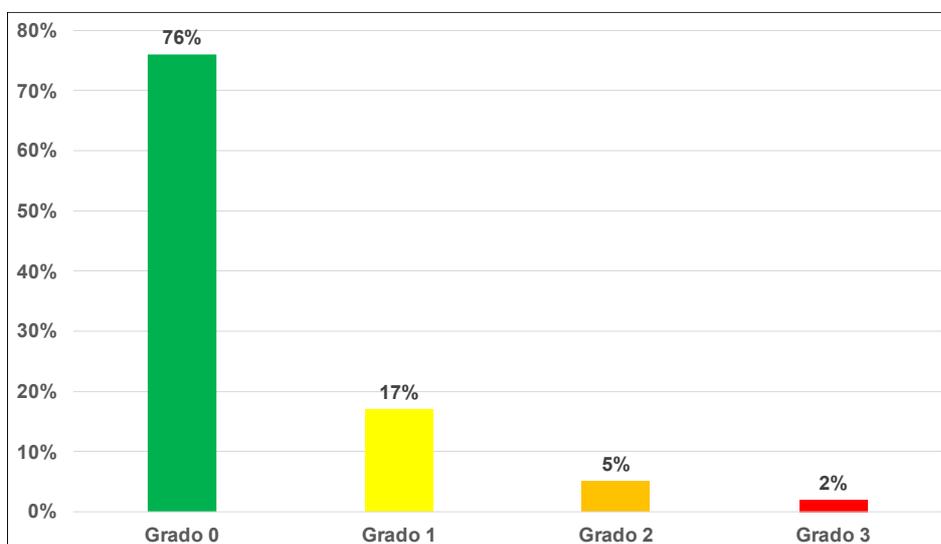


Figura 14: complicanze postoperatorie osservate

La tabella III riassume le complicanze osservate nei pazienti trattati (Tabella III).

Dei 4 pazienti con complicanze di grado 1: 2 presentavano urine ematiche e sono stati trattati con irrigazione vescicale, uno presentava spandimento urinoso trattato con il mantenimento del catetere a dimora e uno presentava vomito postoperatorio trattato conservativamente.

Dei 15 pazienti con complicanze di grado 2: 6 pazienti hanno avuto infezione delle vie urinarie con iperpiressia e sono stati trattati con terapia antibiotica ed antipiretica; 7 pazienti hanno presentato un'orchiepididimite trattata con terapia antibiotica ed antidolorifica; 2 pazienti hanno manifestato macroematuria, trattata con lavaggi vescicali ed acido tranexamico.

Dei 2 pazienti con complicanze di grado 3: un paziente presentava una marcata ematuria subito dopo il termine dell'intervento, trattata con una revisione chirurgica robotica delle suture emostatiche; l'altro paziente presentava ematuria, trattata con DTC endoscopica.

**Tabella III: dettagli delle complicanze osservate negli 87 pazienti trattati con RASP**

<b>Variabile</b>	<b>Dettagli</b>
Complicanze di grado 1: 4 (5%)	2 casi di urine ematiche trattati con irrigazione vescicale; 1 caso di spandimento urinoso trattato con il mantenimento del catetere a dimora; 1 caso di vomito postoperatorio trattato conservativamente
Complicanze di grado 2: 15 (17%)	6 casi di infezioni delle vie urinarie con iperpiressia trattati con terapia antibiotica ed antipiretica; 7 casi di orchiepididimite trattati con terapia antibiotica ed antidolorifica; 2 casi di macroematuria trattati con lavaggi vescicali ed acido tranexamico
Complicanze di grado 3: 2 (2%)	1 caso di marcata ematuria subito dopo il termine dell'intervento trattato con una revisione chirurgica robotica delle suture emostatiche; 1 caso di ematuria trattato con DTC endoscopica

La tabella IV riassume i dati dell'analisi univariata e multivariata per identificare i predittori di complicanze. Solo il BMI è risultato essere una variabile predittiva indipendente del rischio di complicanze in analisi univariata (Tabella IV).

**Tabella IV: analisi univariata e multivariata per identificare i predittori di complicanze postoperatorie**

Variabile	Analisi univariata			Analisi multivariata		
	OR	95% IC di OR	P value	OR	95% IC di OR	P value
Età	1.0	0.9 – 1.1	0.7	-	-	-
BMI	1.3	1.1 – 1.6	0.02	1.2	1.1 – 1.5	0.04
ECOG performance status	1.8	0.9 – 3.8	0.1	1.7	0.7 – 4.1	0.3
Charlson comorbidity index	1.0	0.8 – 1.3	0.8	-	-	-
Classe ASA	1.5	0.6 – 3.3	0.3	-	-	-
Volume prostatico	1.0	0.9 – 1.0	0.4	-	-	-
Precedente biopsia prostatica	0.8	0.4 – 1.8	0.6	-	-	-
Catetere a dimora	2.5	0.8 – 7.6	0.1	2.2	0.6 – 8.1	0.2

### ***Dati patologici***

Il peso mediano dell'adenoma asportato dopo fissazione in formalina è stato di 72 gr (47 – 117). Nel 90% dei casi c'è stata la conferma istologica della sola IPB. Nel 5% dei casi sono state riscontrate neoplasie prostatiche incidentali (Gleason score 6) e nel 5% dei casi è stato riscontrata la presenza di STUMP (stromal tumor of uncertain malignant potential)

### ***Risultati funzionali degli 87 pazienti trattati con RASP***

Il follow-up mediano è stato di 7 mesi (3-14).

La tabella V riassume i risultati funzionali (Tabella V).

Al follow-up: l'IPSS mediano è 6 (IQR 4 – 10), l'IPSS Quality of life score mediano è 0 (IQR 0 – 1) (p value <0.001 rispetto ai valori preoperatori). La figura 15 riassume

l'entità dei disturbi minzionali presenti. Nel dettaglio il 67% dei pazienti presentava disturbi di grado lieve ed il 33% disturbi moderati (Fig. 15).

Valutando i subscore per i disturbi di riempimento e svuotamento, una significativa percentuale di pazienti presentava sintomi di riempimento (Fig. 16).

L'ICIQ-UI score mediano è 0 (IQR 0 – 3) (p value <0.001 rispetto ai valori preoperatori) e l'IIEF-5 mediano è 16 (IQR 4 – 21; p = 0.6).

All'uroflussometria eseguita durante il follow-up il Qmax mediano è 21 (IQR 16 - 36) (p value <0.001 rispetto ai valori preoperatori).

**Tabella V: risultati funzionali al follow-up negli 87 pazienti trattati con RASP**

Variabile	Basale	Follow-up	P values
IPSS mediano (range interquartile)	17 (13 – 21)	6 (4 – 10)	<0.001
IPSS quality of life score mediano (range interquartile)	5 (4 – 5)	0 (0 – 1)	<0.001
ICIQ-UI score mediano (range interquartile)	5 (1 – 10)	0 (0 – 3)	<0.001
IIEF-5 mediano (range interquartile)	16 (10 – 20)	16 (4 – 21)	0.6
Qmax mediano ad uroflussometria (ml/sec) (range interquartile)	11 (8 – 14)	21 (16 – 36)	<0.001

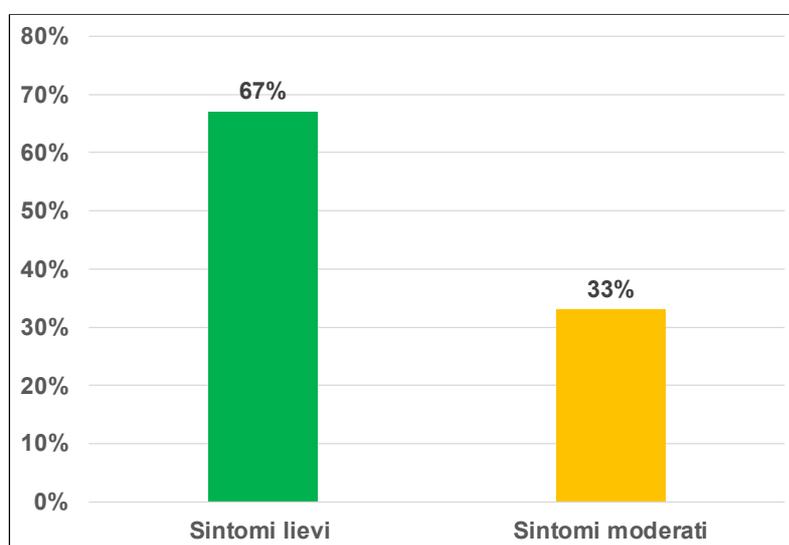


Figura 15: entità dei disturbi postoperatori

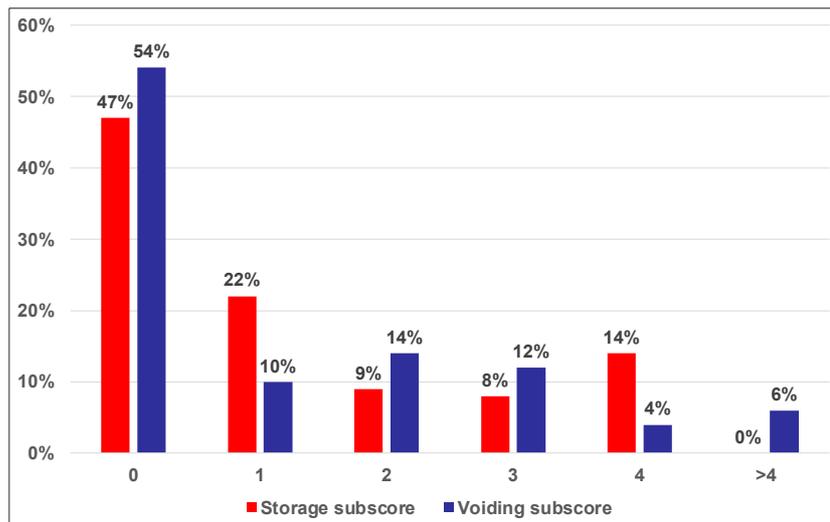


Figura 16: subscore per i disturbi di riempimento e svuotamento postoperatori

La tabella VI riassume i dettagli della continenza urinaria (Tabella VI).

Alla domanda 3 dell'ICIQ-UI *"quanto spesso perde urina?"* 62 pazienti (71%) hanno risposto di non avere alcuna perdita d'urina; dei 25 pazienti che hanno riferito perdite d'urina, invece, 17 (20%) perdono urina meno di una volta a settimana, 5 (6%) una volta al giorno e 3 (3%) più volte al giorno (Fig. 17).

Alla domanda 4 dell'ICIQ-UI *"che quantità di urine perde solitamente?"*, dei 25 pazienti che hanno riferito perdite d'urina, 22 (26%) ne perdono una piccola quantità, 3 (3%) ne perdono una moderata quantità (Fig. 18).

Alla domanda 5 dell'ICIQ-UI *"globalmente, le perdite di urina quanto interferiscono con la sua vita quotidiana?"*, solo 2 pazienti hanno riportato una significativa interferenza.

Alla domanda 6 dell'ICIQ-UI *"in che circostanze perde urina?"*, dei 25 pazienti che hanno riferito perdite d'urina, 12 (14%) hanno un'incontinenza da urgenza poiché perdono urina prima di arrivare al bagno, 9 (11%) hanno un'incontinenza da sforzo poiché 5 (6%) perdono urina quando tossiscono o starnutiscono e 4 (5%) quando fanno attività fisica, 1 paziente (1%) perde urina subito dopo la minzione e 3 pazienti (3%) perdono urina senza ragioni particolari (Fig. 19).

Settantacinque pazienti (86%) non utilizzano nessun pannolino; 12 pazienti invece utilizzano il pannolino: 11 (13%) usano un pannolino al giorno e 1 (1%) usa due o più pannolini al giorno (Fig. 20).

Il punteggio totale dell'ICIQ-UI dimostra che il 70% dei pazienti è completamente continente, il 21% presenta un'incontinenza lieve, il 6% un'incontinenza moderata e il 3% un'incontinenza grave (Fig. 21).

**Tabella VI: dettagli della continenza urinaria**

<b>Variabile</b>	<b>Follow-up</b>
ICIQ-UI domanda 3: quanto spesso perde urina: - mai - meno di una volta a settimana - una volta al giorno - più volte al giorno - continuamente	62 (71%) 17 (20%) 5 (6%) 3 (3%) -
ICIQ-UI domanda 4: che quantità di urine perde solitamente: - nessuna - una piccola quantità - una moderata quantità - una grande quantità	62 (71%) 22 (26%) 3 (3%) -
ICIQ-UI domanda 5: globalmente, le perdite di urina quanto interferiscono con la sua vita quotidiana - 0 - 1 - 2 - 3 - 6 - 7	70 (80%) 11 (13%) 3 (3%) 1 (1%) 1 (1%) 1 (1%)
ICIQ-UI domanda 6: in che circostanze perde urina: - mai - prima di arrivare al bagno - quando tossisce o starnutisce - durante il sonno - quando fa attività fisica - subito dopo il termine della minzione - senza ovvi motivi - continuamente	62 (71%) 12 (14%) 5 (6%) - 4 (5%) 1 (1%) 3 (3%) -
Numero di pannolini utilizzati - 0 - 1 - 2	75 (86%) 11 (13%) 1 (1%)

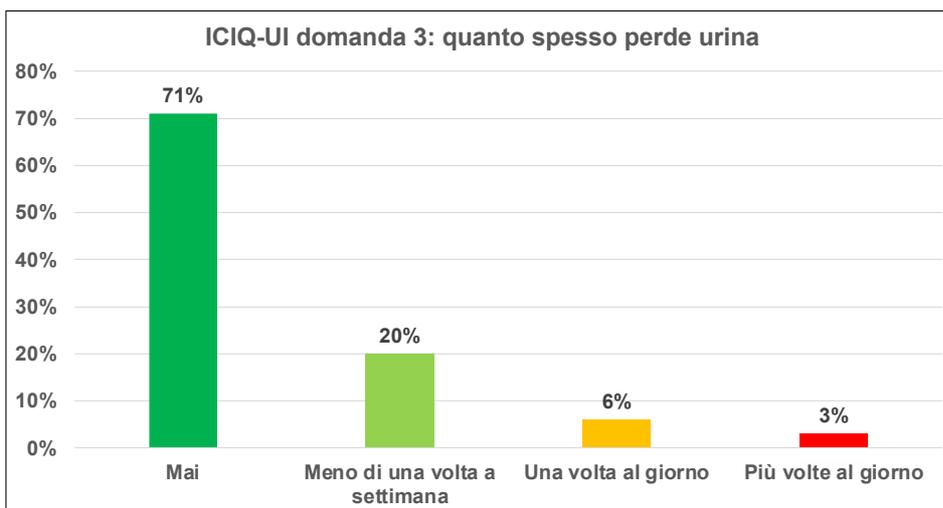


Figura 17: frequenza della perdita d'urina postoperatoria

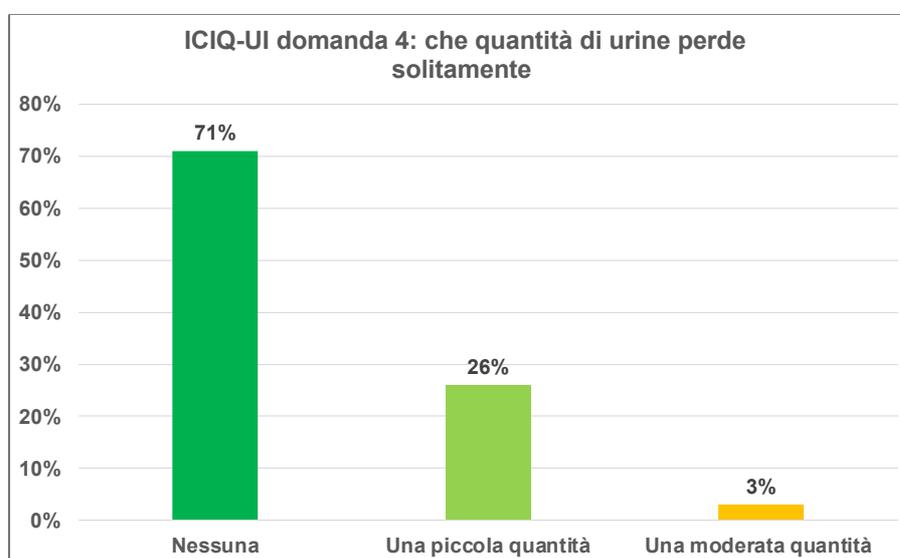


Figura 18: entità perdita d'urina postoperatoria

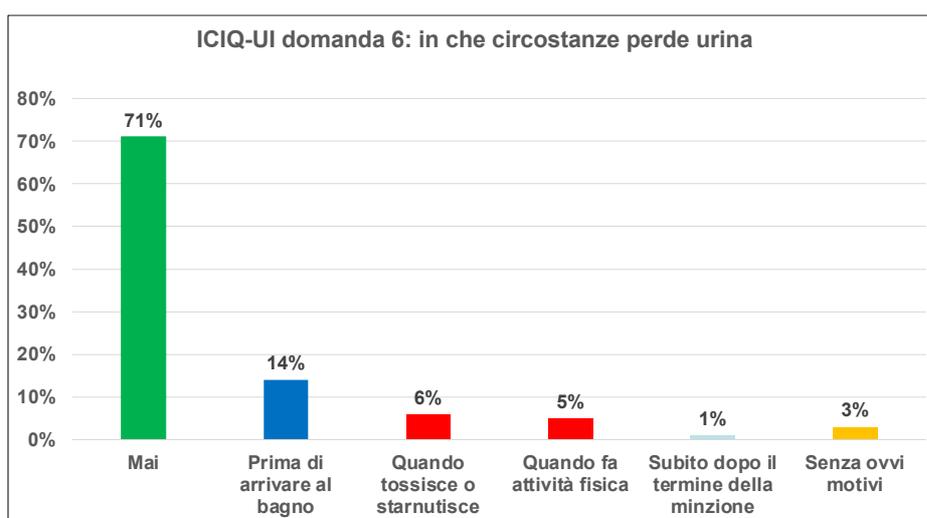


Figura 19: motivo della perdita d'urina postoperatoria

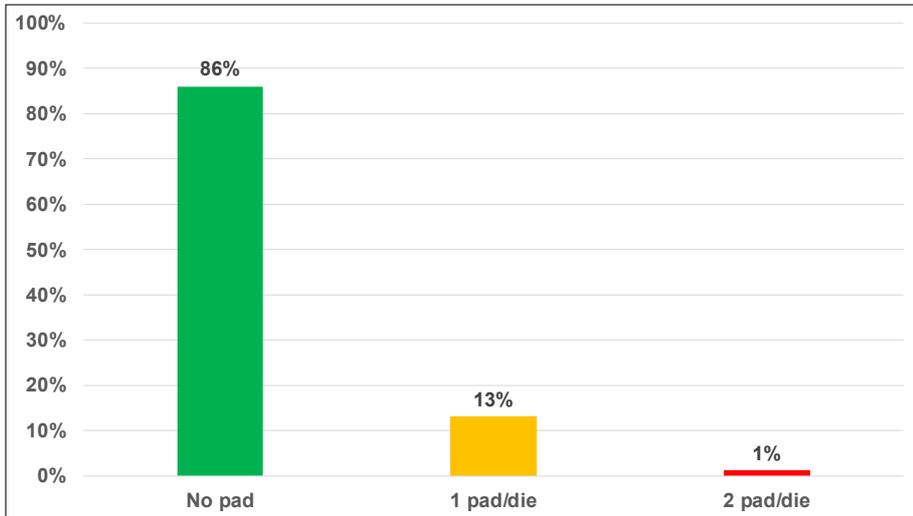


Figura 20: numero di panni utilizzati al giorno

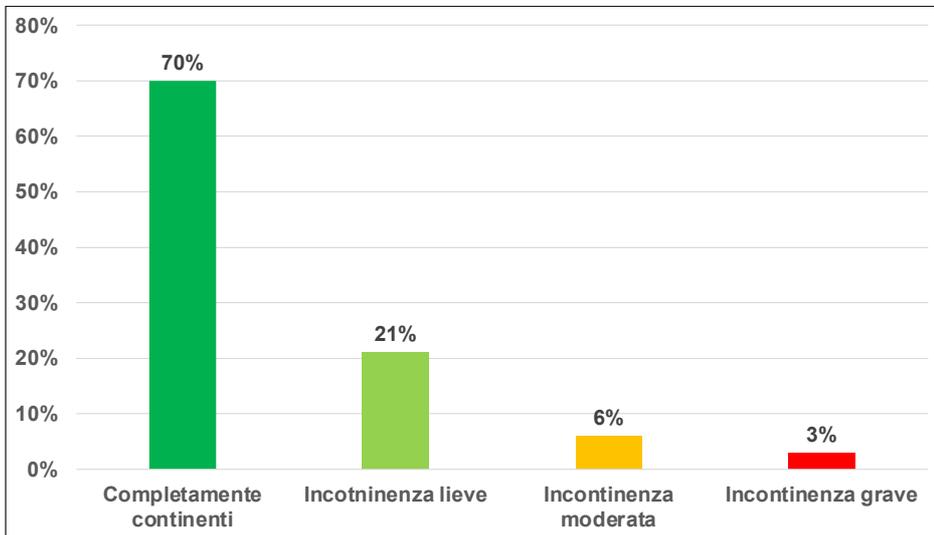


Figura 21: entità dell'incontinenza postoperatoria

Al follow-up, la mediana del PSA è di 0.6 ng/ml (IQR 0.2 – 1.3).

## 8 DISCUSSIONE

L'adenomectomia prostatica open ha rappresentato per decenni il gold standard di trattamento per i pazienti con IPB voluminosa non gestibile per via endoscopica tramite la classica TURP. Negli anni, questo paradigma di trattamento è stato progressivamente modificato dall'introduzione della chirurgia laser, specialmente con l'uso del laser ad Holmio o a Thulio. Tali metodiche offrono il vantaggio di un approccio endoscopico, di un ridotto rischio di sanguinamento e di una elevata efficacia disostruttiva. Tuttavia, si tratta di procedure con una curva di apprendimento estremamente lunga ed il rischio di complicanze funzionali, specialmente in termini di disturbi della fase di riempimento, non è trascurabile durante la curva di apprendimento.

Nell'ottica di ridurre l'invasività e le complicanze della chirurgia open, è stato tentato l'approccio laparoscopico prima, e robotico poi, alla adenomectomia. L'approccio laparoscopico è stato riportato per la prima volta da Mariano et al. nel 2002 (59), mentre l'approccio robotico è stato riportato per la prima volta da Sotelo et al. nel 2008 (60). Sebbene la letteratura non sia molto ampia, l'approccio mini-invasivo alla prostatectomia semplice offre la possibilità di ridurre le perdite ematiche, ridurre l'impatto della chirurgia sul paziente, accelerare il decorso postoperatorio e, potenzialmente, ridurre la curva di apprendimento. Una recente revisione sistematica della letteratura ha infatti dimostrato ottimi risultati in termini di efficacia ed eventi avversi per gli approcci mini-invasivi (57). Un'altra revisione sistematica della letteratura ha valutato, inoltre, l'efficacia della prostatectomia semplice robotica e della chirurgia endoscopica con laser ad Holmio o Thulio. Lo studio ha suggerito che la chirurgia robotica ha una curva di apprendimento più breve della chirurgia laser, che, però, risulterebbe vantaggiosa in termini di cateterizzazione e durata del ricovero (58).

Nel corso degli anni, sono stati descritti numerosi approcci per la realizzazione della prostatectomia semplice robotica. Nel dettaglio, alcune serie hanno riprodotto l'approccio retropubico descritto per la adenomectomia semplice da Millin, mentre altre serie hanno applicato un approccio transvescicale.

Sulla scorta del successo della chirurgia Retzius-sparing per la prostatectomia radicale robotica, un simile approccio è stato riportato anche per la prostatectomia semplice. Nel dettaglio, De Concilio et al. hanno riportato la descrizione per un approccio extravescicale Retzius-sparing alla prostatectomia semplice in un singolo caso (61).

Nel presente studio, noi riportiamo la nostra esperienza con l'approccio transvescicale Retzius-sparing alla prostatectomia semplice, tramite l'adozione di una tecnica originale.

Nella nostra esperienza, abbiamo ottenuto buoni risultati perioperatori, con una bassa percentuale di complicanze, basso rischio di trasfusioni, breve degenza ospedaliera postoperatoria ed ottimi risultati funzionali, valutati con l'utilizzo di questionari validati.

Recentemente, Kordan et al hanno riportato una revisione sistematica della letteratura sugli outcomes della prostatectomia semplice robotica (62). I principali risultati sono riportati in tabella VII, insieme a quelli della nostra serie (Tabella VII).

**Tabella VII: confronto tra gli outcomes della revisione sistematica (62) e della nostra serie**

<b>Variabile</b>	<b>Kordan et al.</b>	<b>Nostra serie</b>
Tempo operatorio (min)	158	175
Perdite intraoperatorie (ml)	250	350
Trasfusioni (%)	3%	1%
Durata della cateterizzazione (giorni)	6.2	9
Durata della degenza (giorni)	2.7	3
Complicanze	17%	24%
Peso dell'adenoma asportato (gr)	80	72
IPSS postoperatorio totale	6	6
IPSS quality of life	1.2	0
Qmax (ml/sec)	24	21

Nel complesso, i nostri risultati risultano sovrapponibili a quelli della revisione sistematica della letteratura, ad eccezione del tasso di complicanze (quasi tutte di basso grado) leggermente più elevato nella nostra serie. Tale dato è spiegabile dalla buona qualità metodologica del nostro studio, che non ha sottodiagnosticato le complicanze di basso grado.

Dal punto di vista funzionale, è per noi importante sottolineare la presenza di significativi disturbi di riempimento al follow-up. Nel dettaglio, una percentuale

non trascurabile di pazienti ha riferito la presenza di incontinenza urinaria da urgenza e, in percentuale minore, anche da sforzo. La stragrande maggioranza dei pazienti con incontinenza ha riferito perdite di una piccola quantità di urina ma il numero di pazienti che, al presente follow-up, richiede l'utilizzo di dispositivi di protezione non è trascurabile (14%).

Il nostro studio è interessante per la buona qualità metodologica (studio prospettico, singolo centro, adozione di questionari validati) e per la tecnica originale riportata. Tuttavia, sono presenti alcune limitazioni, come la numerosità relativamente ridotta, il follow-up ancora breve, lo scarso numero di eventi che non hanno consentito l'esecuzione di analisi predittive.

## **9 CONCLUSIONI**

Nella nostra esperienza, l'intervento RS-RASP è associato a risultati perioperatori e funzionali favorevoli e ad un basso tasso di complicanze. La serie presente include la curva di apprendimento di tutti i chirurghi coinvolti nella procedura.



## 10 BIBLIOGRAFIA

1. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *American Journal of Surgical Pathology*. 1988;12(12):897–906.
2. Egan KB. The Epidemiology of Benign Prostatic Hyperplasia Associated with Lower Urinary Tract Symptoms: Prevalence and Incident Rates [Internet]. Vol. 43, *Urologic Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016 [cited 2020 Jul 1]. p. 289–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0094014316300027>
3. Isaacs JT, Coffey DS. Etiology and disease process of benign prostatic hyperplasia. *The Prostate*. 1989;15(2 S):33–50.
4. Untergasser G, Madersbacher S, Berger P. Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue-remodeling. Vol. 40, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2005. p. 121–8.
5. Carlo De Dominicis. *urologia clinica illustrata*. II. Pharma Project Group, editor. 2007.
6. Isaacs JT. Antagonistic effect of androgen on prostatic cell death. *The Prostate*. 1984;5(5):545–57.
7. McConnell JD. The pathophysiology of benign prostatic hyperplasia. *Journal of andrology* [Internet]. 1991 [cited 2020 Jun 8];12(6):356–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1722791>
8. Gosling JA, Gilpin SA, Dixon JS, Gilpin CJ. Decrease in the autonomic innervation of human detrusor muscle in outflow obstruction. *Journal of Urology*. 1986;136(2):501–4.
9. Christ GJ, Liebert M. Proceedings of the Baltimore Smooth Muscle Meeting: Identifying research frontiers and priorities for the lower urinary tract. *Journal of Urology*. 2005;173(4):1406–9.
10. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. Vol. 61, *Urology*. Elsevier Inc.; 2003. p. 37–49.
11. Martin SA, Haren MT, Marshall VR, Lange K, Wittert GA. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World Journal of Urology*. 2011 Apr;29(2):179–84.
12. Kupelian V, Wei JT, O’Leary MP, Kusek JW, Litman HJ, Link CL, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: The Boston Area Community Health (BACH) survey. Vol. 166, *Archives of Internal Medicine*. *Arch Intern Med*; 2006. p. 2381–7.
13. MJ B, FJ F, MP O, RC B, HL H, WK M, et al. The American Urological Association Symptom Index for Benign Prostatic Hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *The Journal of urology*. 1992;148(5).

14. Homma Y, Yoshida M, Seki N, Yokoyama O, Kakizaki H, Gotoh M, et al. Symptom assessment tool for overactive bladder syndrome-overactive bladder symptom score. *Urology* [Internet]. 2006 Aug [cited 2020 Jun 8];68(2):318–23. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090429506007400>
15. Govindaraju SK, Neilson D, Chapple CR. Re: Bryan NP, Chapple CR. Frequency volume charts in the assessment and evaluation of treatment: How should we use them? *Eur Urol* 2004;46:636-40 [3] (multiple letters). Vol. 48, *European Urology*. *Eur Urol*; 2005. p. 171–2.
16. Bosch JLHR, Bohnen AM, Groeneveld FPMJ. 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. *European urology* [Internet]. 2004 Dec [cited 2020 Jun 9];46(6):753–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15548443>
17. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JLHR. Serum Prostate-Specific Antigen as a Predictor of Prostate Volume in the Community: The Krimpen Study. *European Urology*. 2007 Jun;51(6):1645–53.
18. Gerber GS, Goldfischer ER, Karrison TG, Bales GT. Serum creatinine measurements in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 1997 May;49(5):697–702.
19. Rule AD, Jacobson DJ, Roberts RO, Girman CJ, McGree ME, Lieber MM, et al. The association between benign prostatic hyperplasia and chronic kidney disease in community-dwelling men. *Kidney International*. 2005;67(6):2376–82.
20. Oelke M, Höfner K, Jonas U, de la Rosette JJ, Ubbink DT, Wijkstra H. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Tests to Evaluate Bladder Outlet Obstruction in Men: Detrusor Wall Thickness, Uroflowmetry, Postvoid Residual Urine, and Prostate Volume. *European Urology*. 2007 Sep;52(3):827–35.
21. Rule AD, Jacobson DJ, McGree ME, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in post-void residual and voided volume among community dwelling men. *Journal of Urology*. 2005;174(4 I):1317–22.
22. Kranse R, van Mastrigt R. Causes for variability in repeated pressure-flow measurements. *Urology*. 2003 May 1;61(5):930–4.
23. JØRGENSEN JB, JENSEN KM -E, MOGENSEN P. Age-related Variation in Urinary Flow Variables and Flow Curve Patterns in Elderly Males. *British Journal of Urology*. 1992;69(3):265–71.
24. Oelke M, Baard J, Wijkstra H, de la Rosette JJ, Jonas U, Höfner K. Age and Bladder Outlet Obstruction Are Independently Associated with Detrusor Overactivity in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *European Urology*. 2008 Aug;54(2):419–26.
25. Desai MM. Transrectal ultrasound parameters: Presumed circle area ratio and transitional zone area in the evaluation of patients with lower urinary tract symptoms. *Journal of Endourology* [Internet]. 1999 May [cited 2020 Jun 11];13(4):317–21. Available from: <http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/end.1999.13.317>

26. Tan YH, Foo KT. Intravesical prostatic protrusion predicts the outcome of a trial without catheter following acute urine retention. *Journal of Urology*. 2003;170(6 I):2339–41.
27. Blatt AH, Titus J, Chan L. Ultrasound Measurement of Bladder Wall Thickness in the Assessment of Voiding Dysfunction. *Journal of Urology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2020 Jun 11];179(6):2275–9. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2008.01.118>
28. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, Gontero P, Mostafid AH, Palou J, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. Vol. 76, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2019. p. 639–57.
29. Netto NR, Lopes De Lima M, Netto MR, Levi D’Ancona CA. Evaluation of patients with bladder outlet obstruction and mild international prostate symptom score followed up by watchful waiting. *Urology*. 1999 Feb;53(2):314–6.
30. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Palou-Redorta J, Ponce de Leon X, Salvador-Bayarri J. Re: 5-Year outcome of surgical resection and watchful waiting for men with moderately symptomatic benign prostatic hyperplasia: a Department of Veterans Affairs cooperative study. Vol. 161, *The Journal of urology*. 1999. p. 614.
31. de Mey C.  $\alpha$ 1-Blocker therapy for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction: What are the relevant differences in randomised controlled trials? In: *European Urology* [Internet]. S. Karger AG; 2000 [cited 2020 Jun 29]. p. 25–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11111206/>
32. Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, Emberton M, Gravas S, Michel MC, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *European Urology* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jun 29];64(1):118–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23541338/>
33. Kim EH, Brockman JA, Andriole GL. The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia [Internet]. Vol. 5, *Asian Journal of Urology*. Editorial Office of Asian Journal of Urology; 2018 [cited 2020 Jun 29]. p. 28–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29379733/>
34. Godoy A, Kawinski E, Li Y, Oka D, Alexiev B, Azzouni F, et al. 5 $\alpha$ -reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: A comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Jun 29];71(10):1033–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21557268/>
35. Stoner E. Three-year safety and efficacy data on the use of finasteride in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urology* [Internet]. 1994 [cited 2020 Jun 29];43(3):284–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7510911/>
36. Rittmaster RS. 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer risk reduction [Internet]. Vol. 22, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008 [cited 2020 Jun 29].

- p. 389–402. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X08000286>
37. Dimitropoulos K, Gravas S. Solifenacin/tamsulosin fixed-dose combination therapy to treat lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia [Internet]. Vol. 9, Drug Design, Development and Therapy. Dove Medical Press Ltd.; 2015 [cited 2020 Jun 29]. p. 1707–16. Available from: <http://www.dovepress.com/solifenacintamsulosin-fixed-dose-combination-therapy-to-treat-lower-ur-peer-reviewed-article-DDDT>
  38. Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis [Figure presented]. European Urology [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2020 Jun 29];74(3):324–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030228381830201X>
  39. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of Transurethral Resection of the Prostate (TURP)-Incidence, Management, and Prevention [Internet]. Vol. 50, European Urology. Eur Urol; 2006 [cited 2020 Jun 26]. p. 969–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16469429/>
  40. Gacci M, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Kaplan SA, Maggi M, et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia [Internet]. Vol. 60, European Urology. 2011 [cited 2020 Jun 30]. p. 809–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283811006737>
  41. Kedia GT, Ückert S, Jonas U, Kuczyk MA, Burchardt M. The nitric oxide pathway in the human prostate: Clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. World Journal of Urology [Internet]. 2008 [cited 2020 Jun 30];26(6):603–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18607596/>
  42. McVary KT, Monnig W, Camps JL, Young JM, Tseng LJ, van den Ende G. Sildenafil Citrate Improves Erectile Function and Urinary Symptoms in Men With Erectile Dysfunction and Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Randomized, Double-Blind Trial. Journal of Urology [Internet]. 2007 Mar [cited 2020 Jul 1];177(3):1071–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296414/>
  43. Fawzi A, Kamel M, Salem E, Desoky E, Omran M, Elgalaly H, et al. Sildenafil citrate in combination with tamsulosin versus tamsulosin monotherapy for management of male lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Arab Journal of Urology. 2017 Mar 1;15(1):53–9.
  44. McVary K, Roehborn C, Kaminetsky J, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms (LUTS) secondary to benign prostatic hyperplasia (BPH). J Urol 2007 - Search Results - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jul 1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=McVary+K%2C+Roehborn+C%2C+Kaminetsky+J%2C+et+al.+Tadalafil+relieves+lower+urinary+tract+sympto>

ms+%28LUTS%29+secondary+to+benign+prostatic+hyperplasia+%28BPH%29.+J+Urol+2007

45. Pattanaik S, Sandhu H, Mavuduru R, Singh S, Mandal A. Efficacy of tamsulosin and tadalafil in relieving benign prostatic hyperplasia related symptoms: A randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Indian Journal of Urology* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Jul 1];35(1):25–33. Available from: </pmc/articles/PMC6334578/?report=abstract>
46. Nadeem A, Ahmad H, Rana SM, Mahmood A, Alvi MS, Akmal M. Transurethral incision of prostate (TUIP) for minimally enlarged prostates. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP* [Internet]. 2010 Jan [cited 2020 Jun 27];20(1):51–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20141694>
47. Hueber PA, Zorn KC. Let's not forget about TUIP: A highly underutilized, minimally-invasive and durable technique for men with <30 g prostates. *Journal of the Canadian Urological Association* [Internet]. 2015 Aug 10 [cited 2020 Jun 27];9(7-8 August):255–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316908/>
48. Atlante di chirurgia urologica | Fondazione Vincenzo Pansadoro [Internet]. [cited 2020 Jun 27]. Available from: <https://pansadoro.com/pubblicazioni/atlante-chirurgia-urologica/>
49. Misraï V, Rouprêt M, Guillotreau J, Bordier B, Bruyère F. Traitement de l'hyperplasie bénigne de prostate par photovaporisation au laser GreenLight® : Analyse de la littérature [Internet]. Vol. 23, *Progres en Urologie*. 2013 [cited 2020 Jul 1]. p. 77–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1166708712006252>
50. Reimann M, Fishman N, Lichy I, Wiemer L, Hofbauer S, Almedom Z, et al. Outcome of Photoselective Vaporization of the Prostate with the GreenLight-XPS 180 Watt System Compared to Transurethral Resection of the Prostate. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2020 Jul 1];8(7):1004. Available from: </pmc/articles/PMC6678790/?report=abstract>
51. Goueli R, Meskawi M, Thomas D, Hueber PA, Tholomier C, Valdivieso R, et al. Efficacy, Safety, and Durability of 532 nm Laser Photovaporization of the Prostate with GreenLight 180 W XPS in Men with Acute Urinary Retention. *Journal of Endourology* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2020 Jul 1];31(11):1189–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844169/>
52. Pirola GM, Saredi G, Codas Duarte R, Bernard L, Pacchetti A, Berti L, et al. Holmium laser versus thulium laser enucleation of the prostate: a matched-pair analysis from two centers. *Therapeutic Advances in Urology* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Jul 1];10(8):223–33. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756287218779784>
53. Millin T. RETROPUBIC PROSTATECTOMY A NEW EXTRAVESICAL TECHNIQUE. REPORT ON 20 CASES. *The Lancet* [Internet]. 1945 Dec 1 [cited 2020 Jun 27];246(6379):693–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21007347/>

54. Briant PE, Navarro R, Matillon X, Coste AC, Adam E, Champetier D, et al. L'adénomectomie selon Millin à l'heure de l'énucléation laser : Résultats d'une série de 240 cas. *Progres en Urologie* [Internet]. 2014 [cited 2020 Jun 27];24(6):379–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24821562/>
55. The Clavien-Dindo Classification | AssesSurgery GmbH [Internet]. [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://www.assesurgery.com/clavien-dindo-classification/>
56. Reimann M, Fishman N, Lichy I, Wiemer L, Hofbauer S, Almedom Z, et al. Outcome of Photoselective Vaporization of the Prostate with the GreenLight-XPS 180 Watt System Compared to Transurethral Resection of the Prostate. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2019 Jul 10 [cited 2020 Jul 8];8(7):1004. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31295846/>
57. Li K-P. et al. Laparoscopic simple prostatectomy versus robot-assisted simple prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of comparative trials. *J Robot Surg*. 2023 Apr; 17(2):351-364. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36272059/>
58. Pandolfo et al. Robotic assisted simple prostatectomy versus other treatment modalities for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of over 6500 cases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2022 Nov 19. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36402815/>
59. Mariano MB, Graziottin TM, Tefilli MV. Laparoscopic prostatectomy with vascular control for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002;1 67:2528–9. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11992078/>
60. Sotelo R, Clavijo R, Carmona O, Garcia A, Banda E, Miranda M, Fagin R. Robotic simple prostatectomy. *J Urol*. 2008 Feb; 179(2):513-5. Available form <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18076926/>
61. De Concilio B, Silvestri T, Justich M, Vedovo F, Zeccolini G, Celia A. A Novel Technique for Robotic Simple Prostatectomy: An Evolution of Retzius-sparing Technique. *Urology*. 2018 May; 115:185. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29548871/>
62. Kordan Y, Canda AE, Köseoğlu E, Balbay D, Laguna MP, de la Rosette J. Robotic-Assisted Simple Prostatectomy: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020 Jun 9; 9(6):1798. doi: 10.3390/jcm9061798. Available from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32527020/>