

A. Pagliarulo, G. Albo, A. Bertaccini, G. Breda
A. Brizzi, P. Gontero, S. Cosciani Cunico
G. De Rienzo, V. Serretta, A. Tubaro, G. Zeccolini

Linee Guida

A cura del Comitato SIU Linee Guida





SIU
Società Italiana di Urologia
Largo Rodolfo Lanciani, 1
00198 Roma

COMITATO ESECUTIVO

Vincenzo Mirone, Presidente
Marco Carini, Segretario
Francesco Sasso, Tesoriere
Claudio Ferri, Consigliere
Giuseppe Vespasiani, Consigliere

La pubblicazione e la distribuzione è stata resa possibile grazie alla Società Italiana di Urologia

Tutti i diritti sono riservati. La riproduzione o la duplicazione di questa pubblicazione, o di parte di essa, è vietata.

L'editore non è responsabile dei contenuti scientifici e delle informazioni presenti nel volume.

Foto di copertina: **SIE Photo - Roma**

Stampa: **Tipolitografia TRULLO - Roma**

Editore: **Eventi&Immagine Srl - Roma** • info@eventimmagine.it

Codice ISBN 978-88-901296-3-6

1° edizione settembre 2008



Linee Guida

Comitato SIU Linee Guida

COORDINATORE: **A. Pagliarulo**

A. Bertaccini

G. Breda

G. D'Elia

C. Ferri

P. Gontero

R. Miano



- Giancarlo Albo
Università di Bari
-



- Alessandro Bertaccini
Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum, Università di Bologna
-



- Guglielmo Breda
Ospedale San Bassano, Bassano del Grappa
-



- Agostino Brizzi
Ospedale Privato Accreditato "Santa Maria", Bari
-



- Sergio Cosciani Cunico
Università di Brescia
-



- Gaetano De Rienzo
Università di Bari
-



- Paolo Gontero
Università degli Studi di Torino
-



- Arcangelo Pagliarulo
Università di Bari
-



- Vincenzo Serretta
Università di Palermo
-



- Andrea Tubaro
Ospedale S. Andrea, Università di Roma
-



- Guglielmo Zeccolini
Ospedale San Bassano, Bassano del Grappa
-

CARCINOMA DELLA PROSTATA

Coordinatori

Giancarlo Albo - *Università di Bari*

Arcangelo Pagliarulo - *Università di Bari*

Revisori

Francesco Boccardo - *U.O. Oncologia Medica Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

Giuseppe Martorana - *Clinica Urologica Alma Mater Studiorum, Università di Bologna*

Francesco Paolo Selvaggi - *Università di Bari*

Riccardo Valdagni - *Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano*

CARCINOMA DEL RENE

Coordinatore

Paolo Gontero - *Università degli Studi di Torino*

Revisori

Vincenzo Ficarra - *Università di Padova*

Andrea Minervini - *Università degli Studi di Firenze*

Carlo Terrone - *Università del Piemonte Orientale*

Alessandro Volpe - *Ospedale San Luigi Gonzaga, Orbassano (Torino)*

TUMORE VESCICALE NON MUSCOLO INVASIVO

Coordinatore

Vincenzo Serretta - *Università di Palermo*

Revisori

Pierfrancesco Bassi - *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma*

Giorgio Carmignani - *Università di Genova*

Darwin Melloni - *Università di Palermo*

Giuseppe Morgia - *Università di Catania*

Francesco Rocco - *Università di Milano*

Francesco Paolo Selvaggi - *Università di Bari*

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE

Coordinatore

Alessandro Bertaccini

Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Revisori

Marco Borghesi - *Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Giacomo Cicchetti - *Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Claudio Ferri - *Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Alessandro Franceschelli - *Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Giuseppe Martorana - *Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

Riccardo Schiavina - *Clinica Urologica, Alma Mater Studiorum Università di Bologna*

INCONTINENZA URINARIA

Coordinatori

Gaetano De Rienzo - *Università di Bari*

Arcangelo Pagliarulo - *Università di Bari*

Revisori

Walter Artibani - *Università di Padova*

Paolo Caione - *Ospedale Bambin Gesù, Roma*

Giulio Nicita - *Università di Firenze*

Massimo Porena - *Università di Perugia*

DISFUNZIONE ERETTILE

Coordinatori

Guglielmo Breda - *Ospedale San Bassano, Bassano del Grappa*

Guglielmo Zeccolini - *Ospedale San Bassano, Bassano del Grappa*

Revisori

Antonino Calabrò - *Ospedale di Este*

Nicola Piazza - *Ospedale Umberto I, Mestre*

Andrea Salonia - *Fondazione San Raffaele, Milano*

Ivan Matteo Tavolini - *Ospedale S.S. Giovanni e Paolo, Venezia*

Carlo Trombetta - *Università di Trieste*

TRAUMI DELL'APPARATO URINARIO

Coordinatore

Sergio Cosciani-Cunico - *Università di Brescia*

Revisori

Bruno Frea - *Università di Udine*

Antonio Lembo - *Ospedali Riuniti di Bergamo*

Darwin Melloni - *Università di Palermo*

Alessandro Tizzani - *Università di Torino*

Filiberto Zattoni - *Università di Verona*

TERAPIA DEL DOLORE IN UROLOGIA

Coordinatore

Agostino Brizzi - *Ospedale Privato Accreditato "Santa Maria", Bari*

Revisori

Laura Bertini - *C.T.O. Roma*

Danilo Celleno - *Ospedale Fatebenefratelli S. Giovanni Calibita, Roma*

Michele Dambrosio - *Università di Foggia*

Vincenzo Tagariello - *Ospedale Fatebenefratelli Villa S. Pietro, Roma*

SINTOMI DEL BASSO TRATTO URINARIO (LUTS) NEL MASCHIO ANZIANO: VALUTAZIONE E TRATTAMENTO

Coordinatore

Andrea Tubaro - *Ospedale S. Andrea, Università di Roma*

Revisori

Antonio Carbone - *Università "La Sapienza" di Roma*

Enrico Finazzi Agrò - *Università di Tor Vergata, Roma*

Emanuele Montanari - *Università di Milano*

1. CARCINOMA DELLA PROSTATA	pag	11
2. CARCINOMA DEL RENE	pag	189
3. TUMORE VESCICALE NON MUSCOLO INVASIVO	pag	219
4. INFEZIONI DELLE VIE URINARIE	pag	247
5. INCONTINENZA URINARIA	pag	355
6. DISFUNZIONE ERETTILE	pag	453
7. TRAUMI DELL'APPARATO URINARIO	pag	477
8. TERAPIA DEL DOLORE IN UROLOGIA	pag	507
9. SINTOMI DEL BASSO TRATTO URINARIO (LUTS) NEL MASCHIO ANZIANO: VALUTAZIONE E TRATTAMENTO	pag	527

Capitolo 1

CARCINOMA DELLA PROSTATA

Giancarlo Albo, Arcangelo Pagliarulo

F. Boccardo, G. Martorana, F. P. Selvaggi, R. Valdagni

1. BACKGROUND	pag	17
2. CLASSIFICAZIONE	pag	19
3. FATTORI DI RISCHIO	pag	23
4. SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE	pag	27
5. DIAGNOSI	pag	31
6. STADIAZIONE	pag	43
7. TRATTAMENTO DIFFERITO: VIGILE ATTESA; MONITORAGGIO ATTIVO	pag	55
8. TRATTAMENTO: PROSTATECTOMIA RADICALE	pag	63
9. TRATTAMENTO RADIOTERAPICO CURATIVO	pag	81
10. TRATTAMENTO LOCALE	pag	97
11. TERAPIA ORMONALE	pag	105
12. RIASSUNTO DELLE LINEE GUIDA SUL TRATTAMENTO PRIMARIO	pag	129
13. FOLLOW UP DOPO TRATTAMENTO CON INTENTO CURATIVO	pag	135
14. FOLLOW UP DOPO TRATTAMENTO ORMONALE	pag	143
15. TERAPIA DELLA RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO TRATTAMENTO CON INTENTO CURATIVO	pag	149
16. TUMORE PROSTATICO ORMONO-REFRATTARIO	pag	167

Criteria di utilizzo

Queste linee guida sul tumore della prostata sono costruite seguendo molto da vicino gli algoritmi diagnostici e terapeutici forniti dalle linee guida promulgate dalla Associazione Europea di Urologia e dalla Associazione Americana di Urologia, aggiornate al 2007. Si ritiene che esse siano in gran parte adeguate per la realtà italiana.

Esperti italiani urologi, oncologi e radioterapisti sono stati consultati per la revisione del testo. L'analisi della letteratura è stata condotta utilizzando gli strumenti statistici indicati di seguito.

1) DEFINIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

- 1A: evidenza ottenuta da metanalisi di trials randomizzati;
- 1B: evidenza ottenuta da almeno 1 trial randomizzato;
- 2A: evidenza ottenuta da uno studio caso-controllo ben disegnato, senza randomizzazione;
- 2B: evidenza ottenuta da almeno uno studio scientifico diversamente disegnato;
- 3: evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati, come case report, studi di correlazione e studi comparativi;
- 4: evidenza ottenuta da una commissione di esperti o da opinioni o esperienza clinica di autorità rispettabili.

2) GRADI DI RACCOMANDAZIONE

- A: basato su studi clinici di buona qualità e consistenza che indicano specifiche raccomandazioni e che includono almeno uno studio randomizzato;
- B: basato su studi clinici ben condotti, ma non da trials randomizzati;
- C: raccomandato nonostante l'assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità.

1. Background

Il cancro della prostata (CaP) viene ora riconosciuto come uno dei principali problemi medici cui è sottoposta la popolazione maschile. In Europa, una stima di 2.6 milioni di nuovi casi di cancro sono diagnosticati ogni anno. Il cancro della prostata costituisce circa l'11% di tutti i tumori dei maschi in Europa (1), e costituisce il 9% di tutte le morti per cancro degli uomini all'interno dell'Unione Europea (EU) (2). Nella maggior parte delle nazioni, pur se non nella totalità, è stato osservato un leggero incremento per la mortalità del cancro della prostata sin dal 1985 (3). Il cancro della prostata colpisce più spesso gli uomini anziani ed è così un grande problema di salute attinente alle nazioni sviluppate, in cui circa il 15% dei tumori della popolazione maschile sono tumori della prostata, in contrasto con le nazioni in via di sviluppo in cui il 4% dei tumori maligni maschili sono tumori della prostata (4). E' bene menzionare che ci sono grandi differenze tra regioni messe a confronto. Per esempio, in Svezia, dove c'è una lunga aspettativa di vita e comparativamente una modesta mortalità per malattie collegate al fumo, CaP è il più comune tumore maligno nei maschi, aggirandosi al 36.8% di tutti i nuovi casi di cancro nel 2004 (5).

Bibliografia

1. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38(1):99-166.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11750846
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33(7):1075-1107.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9376190
3. Quinn M, and Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12081758&query_hl=30&itool=pubmed_docsum
4. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001;37(suppl. 8):S4-66
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11602373&query_hl=28&itool=pubmed_docsum
5. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm, 2005.
<http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonlyres/A23BCC9E-23B5-4747-AAA9-23BB9CDF4B75/4753/20054291.pdf>

2. Classificazione

La tabella sottostante mostra la più recente classificazione TNM (Tumor Node Metastasis) del 2002 per il carcinoma prostatico.

Tabella 1: Classificazione Tumor Node Metastasis (TNM) del cancro della prostata

T – Tumore primitivo	
TX	Tumore primitivo non identificabile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
T1	Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini
T1a	Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico nel 5% o meno del tessuto asportato
T1b	Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico in più del 5% del tessuto asportato
T1c	Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (per esempio a causa del PSA elevato)
T2:	Tumore confinato alla prostata*
T2a:	Tumore che interessa metà di un lobo o meno
T2b:	Tumore che interessa più di metà di un lobo, ma non entrambi
T2c:	Tumore che interessa entrambi i lobi
T3:	Tumore che si estende oltre la capsula prostatica**
T3a:	Estensione extracapsulare (mono o bilaterale)
T3b:	Invasione delle vescicole seminali
T4:	Tumore fisso o che invade strutture adiacenti oltre che le vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica
N – Linfonodi loco-regionali***	
Nx:	Linfonodi regionali non valutabili
N0:	Linfonodi regionali liberi da metastasi
N1:	Metastasi nei linfonodi regionali

M – Metastasi a distanza****

MX: Metastasi a distanza non accertabili
M0: Metastasi a distanza assenti
M1: Metastasi a distanza presenti
M1a: Linfonodo(i) non regionale(i)
M1b: Osso(a)
M1c: Altra(e) sede(i)

* Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

** L'invasione dell'apice prostatico o (ma non oltre) delle capsula prostatica non è classificata come T3, ma come T2.

*** Metastasi inferiori agli 0.2 cm possono essere classificati come pN1mi.

**** In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata. pM1c è quella più avanzata.

2.1 LA SCALA DI GLEASON

Il più comune sistema usato per classificare il grado dell'adenocarcinoma della prostata è la scala di Gleason(2), che necessita di materiale biotico (frustoli o esiti di prostatectomia) e non di preparazioni citologiche. Il sistema descrive una scala da 2 a 10, dove per 2 si intende l'architettura istologica meno aggressiva, mentre per 10 la più aggressiva. Questa scala è la somma delle due più comuni strutture (da 1 a 5) di crescita tumorale osservate. Oggi è raccomandata anche l'inclusione del peggior grado osservato, anche se presente in <5% (3).

Bibliografia

1. Sobin LH and Wittekind Ch (eds). TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edn. Wiley-Liss: New York, 2002.
<http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-0471222887.html>
2. Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 1974;111(1):58-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=
3. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand J Urol Nephrol 2005 Suppl; 216: 20-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16019757&query_hl=37&itool=pubmed_docsum

3. Fattori di rischio

I fattori che determinano il rischio dello sviluppo clinico del carcinoma prostatico non sono ben conosciuti; alcuni sono stati identificati. Un importante fattore di rischio sembra essere l'ereditarietà. Se un parente di prima linea ha la malattia, il rischio è almeno doppio. Se 2 o più parenti di prima linea sono interessati, il rischio cresce da 5 a 11 volte (1,2). Una piccola sottopopolazione di individui con CaP (circa 9%) ha una vera ereditarietà del CaP, stabilita come tre o più parenti interessati o almeno due che hanno sviluppato un precoce inizio di malattia, cioè prima di 55 anni (3). Pazienti con cancro ereditario della prostata di solito hanno un'insorgenza precoce, circa 6-7 anni prima dei casi sporadici, ma non differiscono da questi in altri modi (4). La frequenza di cancri stabiliti da autopsia è più o meno la stessa nelle differenti parti del mondo (5). Questa scoperta è in forte contrasto con l'incidenza del carcinoma prostatico clinico, che differisce fortemente tra le varie aree geografiche, essendo alta negli Stati Uniti e nel Nord Europa e bassa nel Sud Est Asiatico (6). Si è osservato che se i maschi giapponesi si spostano dal Giappone alle Hawaii, il loro rischio di carcinoma prostatico cresce, e se essi si trasferiscono in California il loro rischio cresce persino di più e si avvicina a quello dei maschi americani (7). Queste scoperte indicano che fattori esogeni condizionano il rischio di progressione dal cosiddetto carcinoma prostatico latente al carcinoma prostatico clinico. Fattori come il consumo di cibo, schemi di comportamento sessuale, consumo di alcol, esposizione a raggi ultravioletti ed esposizioni occupazionali sono stati considerati essere di importanza eziologica (fattori di causa) (8). L'identità di questi fattori è ancora in discussione, ma un alto contenuto di grasso animale nella dieta può essere importante nella crescita del rischio dello sviluppo del CaP. I pomodori contengono il licopene, un forte antiossidante, che è stato diffusamente studiato come un possibile agente protettivo per lo sviluppo del cancro della prostata. Una metanalisi ha preso in considerazione 11 studi caso-controllo e 10 studi di coorte in cui l'assunzione di pomodori è stata correlata al rischio di cancro della prostata (10). I risultati hanno mostrato un decremento nel rischio relativo a 0.81 (CI 0.71-0.92), per quelli con una più alta assunzione di pomodori. Altri fattori di rischio di crescita includono una bassa assunzione di vitamina E, selenio, lignani e isoflavonoidi (11). In conclusione, i fattori ereditari sono importanti nel determinare il rischio dello sviluppo clinico

del CaP e i fattori esogeni possono avere un impatto importante in questo rischio. La domanda chiave è se ci sia o meno una evidenza sufficiente per raccomandare cambiamenti nello stile di vita (limitata assunzione di grasso animale e aumentata assunzione di frutta, cereali e vegetali) per diminuire i fattori di rischio (12) C'è qualche prova a supporto di ciò, e questa informazione potrebbe essere data ai parenti maschi di malati di CaP (livello di evidenza: 3-4).

Bibliografia

1. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17(4):337-347.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2251225
2. Gronberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996;77(1):138-143.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8630920
3. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89(8):3367-3371.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1565627
4. Bratt O. Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol* 2002;168(3):906-913.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12187189&query_hl=41&itool=pubmed_DocSum
5. Breslow N, Chan CW, Dhom G, Drury RAB, Franks LM, Gellei B, Lee YS, Lundberg S, Sparke B, Sternby NH, Tulinius H. Latent carcinoma of prostate at autopsy in seven areas. The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France. *Int J Cancer* 1977;20(5):680-688.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=924691
6. Quinn M and Babb P. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int* 2002;90(2):162-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12081758&query_hl=30&itool=pubmed_docsum7
7. Zaridze DG, Boyle P, Smans M. International trends in prostatic cancer. *Int J Cancer* 1984;33(2):223-230.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6693200
8. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004;4(7):519-527.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15229477&query_hl=45&itool=pubmed_docsum
9. Meyer F, Bairati I, Shadmani R, Fradet Y, Moore L. Dietary fat and prostate cancer survival. *Cancer Causes Control* 1999;10(4):245-251.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10482482
10. Etmnan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopenes in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(3):340-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15006906&query_hl=47&itool=pubmed_docsum

-
11. Denis L, Morton MS, Griffiths K. Diet and its preventive role in prostatic disease. *Eur Urol* 1999;35(5-6):377-387.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10325492
 12. Schulman CC, Zlotta AR, Dennis L, Schroder FH, Sakr WA. Prevention of prostate cancer. *Scand J. Urol Nephrol* 2000;205(Suppl):50-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11144904

4. Screening e diagnosi precoce

Lo screening di massa o della popolazione è definito come l'esame di uomini asintomatici (a rischio). Di solito lo screening ha luogo nel contesto di una sperimentazione o di uno studio, ed è avviato dal medico sperimentatore. Al contrario, l'esame precoce o lo screening mirato è attivato da colui che si sottopone all'indagine (paziente) e/o dal suo dottore. In entrambi i casi lo scopo è duplice: la riduzione della mortalità specifica del carcinoma prostatico e il miglioramento della qualità della vita.

I trend per mortalità da carcinoma prostatico mostrano una grande varietà da nazione a nazione in tutto il mondo industrializzato(1). Un decremento nel tasso di mortalità dovuto al carcinoma prostatico è correntemente visto negli USA e in Austria, ma anche nel Regno Unito e in Francia, che condividono un simile decremento nel tasso di mortalità per carcinoma prostatico(1). Allo stesso modo in Svezia, il tasso relativo di sopravvivenza a 5 anni è cresciuto nel periodo dal 1960 al 1988; questo dato è stato attribuito alle accresciute attività diagnostiche e alla scoperta di altri tumori non letali (2). Però questo trend non è stato confermato da uno studio simile condotto in Olanda(3).

La riduzione della mortalità vista ultimamente negli USA è spesso attribuita a una politica diagnostica fortemente aggressiva adottata. Però non c'è ancora alcuna prova assoluta che il concetto dell'indagine con l'antigene specifico della prostata (PSA) è la causa per la riduzione della mortalità cancro specifica del carcinoma prostatico (4,5).

Un progetto di screening non randomizzato condotto in Tirolo (Austria) può supportare l'ipotesi che lo screening può essere efficace nella riduzione della mortalità per carcinoma prostatico: nello studio condotto si è osservato un decremento del 33% nel tasso di mortalità per CaP osservato rispetto al resto dell'Austria. La spiegazione data a questa riduzione è stata la disponibilità del programma di prevenzione associato alla disponibilità di trattamento gratuito (6) (livello di evidenza: 2b). In un altro studio, Latrie e coll. dal Quebec (Canada) hanno osservato un tasso di mortalità più basso negli uomini randomizzati per uno screening attivo per carcinoma prostatico, anche se questi risultati sono stati messi in discussione(8). Altri studi hanno contraddetto i dati positivi attribuiti allo screening: Lu-Yao e coll (9) hanno condotto uno studio comparativo tra l'area di Seattle (popolazione fortemente esaminata) e quella del Connecticut (popo-

lazione raramente esaminata). Lo studio ha mostrato che, nonostante la grandissima diversità nei test di PSA e nell'uso di trattamenti curativi, non c'era alcuna differenza nella riduzione del tasso di mortalità per carcinoma prostatico (livello di evidenza: 2b).

Per poter valutare realmente l'efficacia di uno screening per carcinoma prostatico sono necessari studi prospettici randomizzati. In Europa sono state avviate due grandi indagini, l'indagine della PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovary) e quella della ERSPC (European Randomized Screening for Prostate Cancer) (10). I primi risultati di queste indagini, focalizzati sulla differenza di mortalità per carcinoma prostatico sono attesi per il 2008 (livello di evidenza:1b).

Così, ad ora, non ci sono dati scientifici sufficienti per supportare o programmi di screening o la diagnosi precoce del carcinoma prostatico, mirati a tutti i maschi di una determinata popolazione (livello di evidenza: 3).

Meno controverso, e raccomandato in molte linee guida, è l'uso del PSA in combinazione con l'esame digitale del retto (DRE) in quanto è di supporto per un diagnosi precoce(11) (vedi cap.5) (livello di evidenza: 3).

Bibliografia

1. Oliver SE, May MT, Gunnell D. International trends in prostate-cancer mortality in the 'PSA-ERA'. *Int J Cancer* 2001;92(6):893-8.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11351313
2. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1216-1221.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8780631
3. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999;81(4):551-554.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10225443
4. Mettlin C. Impact of screening on prostate cancer rates and trends. *Microsc Res Tech* 2000;51(5):415-418.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11074610
5. Potosky AL, Feuer EJ, Levin DL. Impact of screening on incidence and mortality of prostate cancer in the United States. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):181-186.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11588846
6. Bartsch G, Horninger W, Klocker H, et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostatespecific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria. *Urology* 2001;58(3):417-424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11549491
7. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999;38(2):83-91.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9973093
8. Boer R, Schroeder FH. Quebec randomized controlled trial on prostate cancer screening shows no evidence of mortality reduction. *Prostate* 1999;40(2):130-134.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10386474

-
9. Lu-Yao G, Albertsen PC, Stamford JL, Stukel TA, Walker-Corkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325(7367):740.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12364300
 10. De Koning HJ, Liem MK, Baan CA, Boer R, Schroder FH, Alexander FE. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrolment in the European Randomized Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial. *Int J Cancer*. 2002;98(2):268-273.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11857418
 11. Schmid H-P, Riesen W, Prikler L. Update on screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50(1):71-78.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15094160

5. Diagnosi

Gli strumenti diagnostici principali usati per cercare la presenza di CaP includono l'esplorazione digito-rettale (DRE), il PSA e l'ultrasonografia transrettale (TRUS) (1). La diagnosi dipende dalla presenza di adenocarcinoma in campioni ottenuti da biopsia della prostata. L'esame istopatologico permette anche di stabilire lo stato di avanzamento del tumore. Multiple, sistematiche biopsie guidate dalla ecografia prostatica rileveranno più cancri delle biopsie digitali o di quelle fatte ad ultrasuoni guidati delle aree sospette.(2,3).

5.1 ESAME DIGITALE DELLA PROSTATA (DRE)

L'esplorazione digitorettale della prostata deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica.

Con il DRE si apprezzano il tono dello sfintere, la consistenza, la configurazione della prostata, la persistenza del suo solco mediano, la simmetria fra i due lobi, la dolorabilità della ghiandola e l'eventuale presenza di un nodulo di indurimento o di diversa consistenza ghiandolare. Del nodulo si possono definire i contorni e, soprattutto, una sua estensione extracapsulare. Con la vescica ed il retto vuoti, e' piu' agevole apprezzare la regione periprostatica: la base della vescica, l'angolo prostato-vescicolare ed i solchi laterali.

La maggior parte dei CaPs sono localizzati in zone periferiche della prostata e possono essere rilevate dal DRE quando il volume è di circa 0,2ml o più grande. Il rischio di un DRE positivo che si riveli essere un cancro è fortemente dipendente dal valore del PSA. (tabella 2 eau guidelines)(4-6).

Tabella 2: valore del PSA e rischio di CaP

PSA ng/mL	PPV for cancer
0-1	2.8-5%
1-2.5	10.5-14%
2.5-4	22-30%
4-10	41%
> 10	69%

PPV = valore predittivo positivo; PSA = antigene prostatico specifico.

5.2 ANTIGENE PROSTATICO - SPECIFICO (PSA)

La misurazione del livello del PSA ha rivoluzionato la diagnosi del Carcinoma prostatico (7). Il PSA è una proteasi kallikrein-like serine prodotta quasi esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata. Per scopi pratici, è un marker organo specifico, ma non cancro specifico, e i livelli sierici possono essere elevati in presenza di ipertrofia prostatica benigna, prostatite e altre situazioni non maligne. Il livello del PSA, come una variabile indipendente rappresenta un fattore maggiormente correlato con la presenza di cancro di quanto lo siano il DRE o la TRUS (6).

Attualmente sono disponibili in commercio molti differenti kits per la misurazione del PSA, non essendo ancora definito uno standard internazionale (8). Per la diagnosi del carcinoma prostatico, livelli di altri marcatori tumorali, come la fosfatasi acida prostatica (PAP) non offrono ulteriori informazioni se essi sono misurati in aggiunta al PSA(9). Il rischio cumulativo a 7 anni di essere affetti da carcinoma prostatico in programmi di screening basati sulla misurazione del PSA è del 34% per gli uomini con valori di PSA tra il 3 e il 6ng/mL, 44% per quelli con valori di PSA tra il 6 e il 10ng/mL, e il 71% per quelli con valori di PSA >10ng/mL(11).

Così, il rilevamento di un carcinoma prostatico non evidente, è dipendente dal livello sierico del PSA. Non esiste un valore soglia minimo che possa escludere la presenza di un carcinoma prostatico, sebbene 4 ng/mL sia stato usato in molti studi. Negli uomini più giovani, di età tra i 50 e i 60, il tasso di rilevazione era 13,2% nell'intervallo di PSA 3-4ng/mL; la maggioranza di questi cancri era giudicata essere clinicamente significativa(12). Alcuni autori hanno proposto livelli soglia più bassi, con un tasso di rilevazione relativamente alto(13). Un recente studio statunitense sulla prevenzione ha mostrato che molti uomini possono essere affetti da carcinoma prostatico nonostante bassi livelli di PSA sierico (14). Il tasso di carcinoma prostatico in relazione al PSA sierico per 2950 uomini e valori normali di PSA è presentata nella tabella 3. Il range di età della biopsia era da 62 a 91 anni.

Tabella 3: Rischio di CaP in relazione a bassi livelli di PSA

PSA (ng/mL)	Rischio di CaP
0-0.5	6.6%
0.6-1	10.1%
1.1-2	17.0%
2.1-3	23.9%
3.1-4	26.9%

PSA = antigene prostatico specifico.

Questi dati riguardano la questione dell'abbassamento del livello di soglia per il PSA e cioè evitare di rilevare cancri non significativi la cui storia naturale è ugualmente un pericolo vitale. Non sono ancora disponibili dati a lungo termine per identificare il valore soglia ideale del PSA che sia indicativo di carcinoma prostatico clinicamente significativo (livello dimostrativo: 3).

Le seguenti modifiche nel valore del siero PSA, possono migliorare la specificità del PSA nelle prime rilevazioni del carcinoma prostatico:

- Densità del PSA
- Densità del PSA della zona di transizione
- PSA età correlato
- Isoforme del PSA
- Velocità del PSA
- PSA doubling time

Tutte le su citate modifiche possono aiutare a distinguere tra carcinoma prostatico e problemi benigni della prostata, particolarmente nella banda intermedia di PSA (4-10ng/mL). Un consenso non è stato raggiunto, però, circa l'applicazione di queste modifiche nella pratica routinaria. Nella pratica clinica di routine, una variazione nella cifra totale del PSA < 20% e una velocità > 0,75ng/mL/y sono stati accettati come parametri validi, associati a un rischio più alto di CaP che facilita l'indicazione ad una biopsia della prostata. In un recente studio retrospettivo di 12.078 uomini sottoposti ad una biopsia della prostata(24), sono stati indagati i valori di soglia del PSA e la velocità per migliorare l'accertamento del rischio di carcinoma prostatico negli uomini oltre i 50 anni. La prevalenza del carcinoma prostatico e' stata del 4.4% rispettivamente in uomini oltre i 50 e del 14.2% in uomini sotto i 50. Per il gruppo con il cancro il valore medio del PSA era significativamente più basso in uomini oltre i 50 anni se paragonati a uomini sotto i 50 (1.3 contro 6.3ng/mL). L'analisi delle caratteristiche della curva ROC dimostrava una forbice al livello di PSA di 2.3ng/mL e una velocità del 0.60ng/mL in un anno per identificare uomini con CaP. Basandosi su questi dati, il livello di soglia di un PSA < 2.5ng/mL e un livello di soglia di velocità > 0.60ng/mL in un anno sembrano essere appropriati nella pratica clinica. Lo stadio T1c descrive tumori riconosciuti da biopsie fatte solamente a causa di un elevato livello del PSA, con normale DRE e TRUS. Valutando la rilevanza clinica di questo stadio di tumore si e' dimostrata la presenza di cancri clinicamente non significativi tra l'1% e il 26%, e malattie localmente avanzate tra il 18% e il 49% (25).

5.3 ECOGRAFIA TRANSRETTALE (TRUS)

Differenti carcinomi prostatici appaiono diversamente alla TRUS. Il quadro classico di un'area ipoecogena nella zona periferica della prostata non sempre è identificato (26). Deve essere messo in evidenza che molti cancri sono isoecogeni e solamente rilevabili attraverso una sistematica biopsia. Ellis e i suoi collaboratori hanno notato che il 37,6% dei loro cancri rilevati erano diagnosticati in aree isoecogene della prostata(3). Osservazioni simili sono state riportate da parecchi studi in precedenti rilevazioni.

La TRUS ha due ruoli potenziali nella diagnosi del carcinoma prostatico:

1. Identificare lesioni sospette di malignità.
2. Migliorare l'accuratezza nella biopsia della prostata.

In una popolazione spontaneamente sottoposta alla TRUS, l'ecografia rileva il 50% in più di pazienti con carcinoma prostatico rispetto al solo esame fisico (27,28). Però la rilevazione ultrasonica del carcinoma prostatico è variabile, e sembra che solamente un piccolissimo numero di cancri sarà rilevato se i livelli di DRE e PSA sono normali (3,28,29). Così, il principale ruolo della scala grigia della TRUS è di direzionare le biopsie per ottenere una campionatura sistematica della ghiandola.

5.4 RELAZIONI TRA DRE, PSA, TRUS E CAP

Il valore predittivo positivo di varie combinazioni di procedure diagnostiche usate nello screening di popolazione va dal 20% a l'80% (3,28,29). Se è anormale un risultato nell'uso di una delle tre modalità, il tasso di positività della biopsia è 6-25%; se sono alterati due risultati è del 18-60%; e, se tutte e tre le modalità sono alterate, il tasso di positività è del 56-72%.

Biopsie della prostata

Una biopsia transrettale ecoguidata con ago 18G è diventato lo standard per ottenere materiali per l'esame istopatologico. Prelievi multipli possono essere presi con un basso rischio di complicanze, se viene usata una profilassi antibiotica(31,32).

Biopsie mirate ad aree di sospetto ecografico possono essere valide in casi in cui si veda un nodulo evidente in combinazione con alto livello di PSA. Biopsie mirate dirette, con il mezzo di contrasto degli ultrasuoni Doppler si sono rivelate avere un tasso di attendibilità simile a quello visto con biopsie sistematiche(33), ma il metodo non ha ricevuto una diffusa condivisione (livello di prova: 2b).

Studi precedenti indicano che il tasso di attendibilità decresce quando il numero dei prelievi diminuisce. Solamente pazienti con un PSA>10ng/mL e un nodulo evidente sembravano avere un tasso di attendibilità adeguato con pochi prelievi mirati(34). Per gli altri pazienti è raccomandata una campionatura più estesa (più prelievi). In questa situazione sono indicate biopsie a sestante come descritto da Hodge e al. (2). Recentemente, il modo standard di ottenere biopsie a sestante e' stato sostituito da biopsie a sestante dirette lateralmente per ottimizzare il tasso di rilevamento del CaP(35,36). Prelievi bioptici ottenuti in questo modo includono biopsie dalla parte posterolaterale della zona periferica, che è la parte con la maggiore incidenza di CaP. Il numero ideale dei prelievi bioptici necessari per una rilevazione ottimale del CaP è controverso. Parecchi studi hanno esaminato la sensibilità della biopsia con più prelievi. Quasi tutti hanno mostrato un tasso di positività più alto paragonato con lo standard della tecnica a sestante descritta da Hodge. Per esempio, Eskew e collaboratori hanno dimostrato che il protocollo delle 5 regioni di biopsia da 13 a 18 prelievi accrescevano il tasso di rilevamento al 35%, se paragonato allo standard delle biopsie a sestante medio-lobare(37). Gli studi mostrano chiaramente che la zona di transizione non dovrebbe essere l'area indicata per una prima serie di biopsia alla prostata a causa di una consistente bassa incidenza di cancro, attorno al 2% (38,39). La grande maggioranza degli altri cancri venivano scoperti nella regione laterale estrema e nella regione medio-lobare, un'area ben sperimentata con la tecnica della biopsia a sestante diretta di lato. Sembra che la direzione delle biopsie possa essere tanto importante quanto il numero dei prelievi. Se il primo set di biopsie è negativo, biopsie ripetute possono essere raccomandate. Nella seconda serie di biopsie, un tasso di positività che va da circa il 10% al 35% è stato riscontrato in casi con primo set di biopsie negative (40-42). In casi dove l'alto grado di neoplasia prostatica intraepiteliale (HGPIN) o proliferazione acinale atipica (ASAP) è presente, dal 50 al 100% di prostate albergano un cancro concomitante e una nuova biopsia è indicata(43,44).

Ad oggi, non c'è nessuno schema di biopsia risolutivo che ometta la necessità di una nuova biopsia nel caso di una persistente indicazione (livello dimostrativo: 3). Trattamenti inibitori con 5-alfa-reduttasi possono smascherare un cancro della prostata con la soppressione preferenziale di PSA BPH-derivato. Dopo un anno con finasteride, il rilevamento del cancro della prostata è più verosimile negli uomini con un decremento più piccolo del PSA(46). Questa ipotesi è supportata da un'analisi meticolosa del Centro di prevenzione del cancro della prostata (PCPT), che ha scoperto che un diagnosi accurata del cancro della prostata era più grande nel gruppo trattato a finasteride che in quello con placebo.(14).

Risultati di parecchi studi di fase II e fase III per una diagnosi primaria del cancro della prostata con PET colina/tomografia computerizzata (CT) sono stati osservati(47). Risultati preliminari indicano che sia piuttosto difficile la distinzione tra il cancro della prostata e l'ipertrofia prostatica benigna o la prostatite cronica focale.

Il bisogno dell'analgesia è diventato più importante nella pratica clinica, con un numero cre-

scente di uomini sottoposti a biopsie più approfondite, possibilmente in due o anche più occasioni. Dei vari metodi esaminati, l'uso della iniezione periprostatica di anestetico locale sembra produrre una efficacia migliore con una applicazione facile e un tasso di complicazioni basso. Dei 23 studi, 20 mostrano una buona efficacia se paragonati al placebo o al gel intrarettale con anestesia locale(49-71) (livello dimostrativo: 1).

Bibliografia

1. Gerber GS, Chodak GW. Routine screening for cancer of the prostate. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(5):329-335. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=1704923
2. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;142(1):71-74, discussion 74-75. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2659827
3. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol* 1994;152(5Pt 1):1520-1525. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=7523710
4. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, Catalona WJ. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999;161(3):835-839. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10022696
5. Eastham JA, May R, Robertson JL, Sartor O, Kattan MW. Development of a nomogram that predicts the probability of a positive prostate biopsy in men with an abnormal digital rectal examination and a prostate-specific antigen between 0 and 4 ng/mL. *Urology* 1999;54(4):708-713. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10510933
6. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicentre clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283-1290. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=7512659
7. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery – what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293-306. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10411025
8. Semjonow A, Brandt B, Oberpenning F, Roth S, Hertle L. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl* 1996;7:3-16. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=8950358
9. Wirth MP, Frohmuller HG. Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol* 1992;22(1):27-32. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=1385142
10. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156-1161. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=1707140

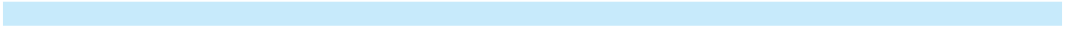
11. Aus G, Becker C, Franzén S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004;45(2):160- 165. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14734000
12. Lodding P, Aus G, Bergdahl S, Frosing R, Lilja H, Pihl CG, Hugosson J. Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/mL. Prostate specific antigen. *J Urol*. 1998;159(3):899-903. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9474178
13. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer* 2000;36(10):1322-1355. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10882875
14. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239-2246. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15163773
15. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, Schmid H-P. Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):933-938. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7679045
16. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):815-816. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1371554
17. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997;157(4):1315-1321. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9120930
18. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, Guess HA, Girman CJ, Panser LA, Lieber MM. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993;270(7):860-864. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7688054
19. Catalona WC, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995;274(15):1214-1220. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7563511
20. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002;167(5):2017-2023, discussion 2023-2024. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11956430
21. Huber PR, Schmid H-P, Mattarelli G, Strittmatter B, van Steenbrugge GJ, Maurer A. Serum free prostate specific antigen: isoenzymes in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Prostate* 1995;27(4):212-219. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7479388
22. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal eva-

- luation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992;267(16):2215-2220.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1372942
23. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 1993;71(6):2031-2040.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7680277
 24. Sun L, Moul JW, Hotaling JM, Rampersaud E, Dahm P, Robertson C, Fitzsimons N, Albala D, Polascik TJ. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged < 50 years. *BJU Int* 2007 Jan 22, Epub ahead of print.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17244286&query_hl=41&itool=pubmed_docsum
 25. Elgamel AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable, invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. *J Urol* 1997;157(1):244-250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8976263
 26. Lee F, Torp-Pedersen ST, Siders DB, Littrup PJ, McLeary RD. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Radiology* 1989;170(3 Pt 1):609-615.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2644656
 27. Gustavsson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR. Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2,400 men. *J Urol* 1992;148(6):1827-1831.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1279225
 28. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77(1):150-159.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8630923
 29. Jones WT, Resnick MI. Prostate ultrasound in screening, diagnosis and staging of prostate cancer. *Probl Urol* 1990;4:343-357.
 30. Esposti PL, Elman A, Norlen H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1975;9(3):208-213.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1108177
 31. Aus G, Ahlgren G, Bergdahl S, Hugosson J. Infection after transrectal core biopsies of the prostate – risk factors and antibiotic prophylaxis. *Br J Urol* 1996;77(6):851-855.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8705220
 32. Collins GN, Lloyd SN, Hehir M, McKelvie GB. Multiple transrectal ultrasound-guided biopsies – true morbidity and patient acceptance. *Br J Urol* 1993;71(4):460-463.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8499991
 33. Frauscher F, Klausner A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H, Bartsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167(4):1648-1652.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11912381
 34. Aus G, Ahlgren G, Hugosson J, Pedersen KV, Rensfeldt K, Soderberg R. Diagnosis of prostate cancer: optimal number of prostate biopsies related to serum prostate-specific antigen and findings on digital rectal examination. *Scand J Urol Nephrol* 1997;31(6):541-544.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9458512
35. Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995;45(1):2-12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7817477
 36. Aus G, Bergdahl S, Hugosson J, Lodding P, Pihl CG, Pileblad E. Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50-66 years. Implications for sampling order. *Eur Urol* 2001;139(6):655-660, discussion 661.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11464054
 37. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systemic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;157(1):199-202, discussion 202-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8976250
 38. Morote J, Lopez M, Encabo G, de Torres I. Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time. *Eur Urol* 1999;35(4):294-297.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10087391
 39. Terris MK, Pham TQ, Issa MM, Kabalin JN. Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J Urol* 1997;157(1):204-206.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8976251
 40. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of the 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002;168(2):500-503.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131297
 41. Roehrborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996;47(3):347-352.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8633400
 42. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1,2,3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001;166(5):1679-1683.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11586201
 43. Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996;30(2):249-255.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8875207
 44. Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997;158(1):12-22.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9186314
 45. Hong YM, Lai FC, Chon CH, McNeal JE, Presti JC Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. *Urol Oncol* 2004;22(1):7-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14969796
 46. Kaplan SA, Ghafar MA, Volpe MA, Lam JS, Fromer D, Te AE. PSA response to finasteride challenge in men with a serum PSA greater than 4 ng/mL and previous negative prostate biopsy: preliminary study. *Urology* 2002;60(3):464-468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12350485&query_hl=23&itool=pubmed_docsum

47. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [Advancement of PET and PET/CT in prostate carcinoma.]. *Urologe A* 2006;45(6):707-714. [German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16788788&query_hl=26&itool=pubmed_docsum
48. Yamaguchi T, Lee J, Uemura H, Sasaki T, Takahashi N, Oka T, Shizukuishi K, Endou H, Kubota Y, Inoue T. Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET an MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32(7):742-748.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16052370&query_hl=30&itool=pubmed_docsum
49. Alavi AS, Soloway MS, Vaidya A, Lynne CM, Gheiler EL. Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods. *J Urol* 2001;166(4):1343-1345.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11547070
50. Lynn NN, Collins GN, Brown SC, O'Reilly PH. Periprostatic nerve block gives better analgesia for prostatic biopsy. *BJU Int* 2002;90(4):424-426.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12175402
51. Rodriguez A, Kyriakou G, Leray E, Lobel B, Guille F. Prospective study comparing two methods of anesthesia for prostate biopsies: apex periprostatic nerve block versus intrarectal lidocaine gel: review of the literature. *Eur Urol* 2003;44(2):195-200.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12875938
52. Adamakis I, Mitropoulos D, Haritopoulos K, Alamanis C, Stravodimos K, Giannopoulos A. Pain during transrectal ultrasonography guided prostate biopsy: a randomized prospective trial comparing periprostatic infiltration with lidocaine with the intrarectal instillation of lidocaine-prilocaine cream. *World J Urol* 2004;22(4):281-284.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14689224
53. Matlaga BR, Lovato JF, Hall MC. Randomized prospective trial of a novel local anesthetic technique for extensive prostate biopsy. *Urology* 2003;61(5):972-976.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12736018
54. Pareek G, Armenakas NA, Fracchia JA. Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a randomized, double blind, placebo controlled study. *J Urol* 2001;166(3):894-897.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11490241
55. Seymour H, Perry MJ, Lee-Elliot C, Dundas D, Patel U. Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anesthesia. *BJU Int* 2001;88(6):540-544.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11678747
56. Leibovici D, Zisman A, Siegel YI, Sella A, Kleinmann J, Lindner A. Local anesthesia for prostate biopsy by periprostatic lidocaine injection: a double-blind placebo controlled study. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):563-565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11792919
57. von Knobloch R, Weber J, Varga Z, Feiber H, Heidenreich A, Hofmann R. Bilateral fine-needle administered local anesthesia nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy. A prospective randomized trial. *Eur Urol* 2002;41(5):508-514.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12074792
58. Jones JS, Ulchaker JC, Nelson D, Kursch ED, Kitay R, Angie S, Horvat M, Klein EA, Zippe CD. Periprostatic local anesthesia eliminates pain of office-based transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6(1):53-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12664066

59. Addla SK, Adeyoju AA, Wemyss-holden GD, Neilson D. Local anesthesia for transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Eur Urol* 2003;43(5):441-443.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12705984
60. Berger AP, Frausher F, Halpern EJ, Spranger R, Steiner H, Bartsch G, Horninger W. Periprostatic administration of local anesthesia during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2003;61(3):585-588.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12639652
61. Walker AE, Schelvan C, Rockall AG, Rickards D, Kellett MJ. Does pericapsular lignocaine reduce pain during transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate? *BJU Int* 2002;90(9):883-886.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12460350
62. Vaidya A, Soloway MS. Periprostatic local anesthesia before ultrasound-guided prostate biopsy: an update of the Miami experience. *Eur Urol* 2001;40(2):135-138.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11528189
63. Bulbul MA, Haddad MC, Khauli RB, Hemady K, Shaar A, Khouzami R, Wazzan W. Periprostatic infiltration with local anesthesia during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy is safe, simple and effective: a pilot study. *Clin Imaging* 2002;26(2):129-132.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11852222
64. Taverna G, Maffezzini M, Benetti A, Seveso M, Giusti G, Graziotti P. A single injection of local anesthesia for ultrasound guided needle biopsy of the prostate. *J Urol* 2002;167(1):222-223.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11743310
65. Ozveri H, Cevik I, Dillioglugil O, Akdas A. Transrectal periprostatic lidocaine injection anesthesia for transrectal prostate biopsy: a prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6(4):311-314.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14663473
66. Kaver I, Mabjeesh NJ, Matzkin H. Randomized prospective study of periprostatic local anesthesia for transrectal ultrasound-guided biopsy. *Urology* 2002;59(3):405-408.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11880081
67. Inal G, Yazici S, Adsan O, Ozturk B, Kosan M, Cetinkaya M. Effect of periprostatic nerve blockade before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy on patient comfort: a randomized placebo controlled study. *Int J Urol* 2004;11(3):148-151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15009362
68. Walsh K, O'Brien T, Salemi A, Popert R. A randomized trial of periprostatic local anaesthetic for transrectal prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6(3):242-244.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12970729
69. Bozlu M, Atici S, Ulusoy E, Campolat B, Akbay E, Schelhammer PF, Oral U. Periprostatic lidocaine injection and/or synthetic opioid (mepiridine or tramadol) administration have no analgesic benefit during prostate biopsy. A prospective randomized double-blind placebo-controlled study comparing different methods. *Urol Int* 2004;72(4):308-311.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15153728
70. Wu CL, Carter HB, Naqibuddin M, Fleischer L. Effect of local anesthetics on patient recovery after transrectal biopsy. *Urology* 2001;57(5):925-929.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11337296



6. Stadiazione

Lo studio della estensione del CaP è basato sui seguenti dati: estensione locale della malattia tramite l'esplorazione rettale, valore del PSA sierico, eventualmente studio dell'apparato osteoscheletrico con scintigrafia ossea, studio della estensione a distanza della malattia con CT o una risonanza magnetica (MRI) e raggi X al torace in situazioni specifiche.

6.1 STADIAZIONE DEL TUMORE

Il primo livello è l'accertamento dello stadio locale di un tumore, dove la distinzione tra malattia intracapsulare (T1-T2) ed estracapsulare (T3-T4) ha il più profondo impatto sulle decisioni del trattamento. L'esplorazione rettale (DRE) spesso sottostima l'estensione del tumore; in uno studio, in meno del 50% di tumori è stata dimostrata una correlazione positiva tra DRE e stadio patologico del tumore (1). Tuttavia, esami più accurati per un'adeguata stadiazione del tumore sono raccomandati solo in casi selezionati, quando queste informazioni più precise possono direttamente condizionare la scelta terapeutica, ad esempio quando il trattamento curativo è una opzione.

I livelli del PSA sierico crescono col progredire dello stadio. Nondimeno, quando è disponibile una singola misurazione del livello del PSA, sembra che abbia una limitata abilità a predire accuratamente il percorso patologico finale. (2-4).

La combinazione del livello del PSA sierico, la scala di Gleason alla biopsia della prostata e la stadiazione clinica del tumore, però ha dimostrato di essere più utile nel predire lo stadio finale patologico meglio dei parametri individuali presi in sé (5). L'abilità delle forme molecolari del PSA a predire la stadiazione del tumore è ancora controversa. Sebbene la ratio del PSA free/total è stato scoperto essere utile per studiare carcinomi prostatici localizzati (6), altri studi hanno dimostrato risultati opposti. Prima che qualsiasi isoforma di PSA possa essere usata a scopo diagnostico, sono necessari studi multicentrici.

Il metodo più comune usato per visualizzare la prostata è la TRUS. Però, solamente il 60% dei tumori sono visibili alla TRUS e il rimanente non sono riconosciuti a causa della loro ecogenicità. La TRUS può rivelare una estensione non sospetta estracapsulare, ma non determina l'e-

stensione del tumore con sufficiente accuratezza da essere raccomandata per un uso di routine nelle indagini. Circa il 60% dei tumori pT3 non saranno rilevati pre-operativamente dalla TRUS(7). I criteri della TRUS per estensioni extracapsulari di carcinoma prostatico includono l'irregolarità, sporgenze e discontinuità nel profilo capsulare. I criteri per un'invasione delle vescicole seminali sono suggeriti dalla pienezza e dalla perdita del normale restringimento vicino alla base della prostata. Però, il riconoscimento di questi reperti è fortemente dipendente dall'operatore. Così differenziazioni tra tumori T2 e T3 non dovrebbero essere basati solamente sulla TRUS(8,9). Inoltre, in un importante studio multicentrico, la TRUS non si è mostrata più precisa nel predire la malattia all'interno dell'organo rispetto alla sola DRE(10). Queste indagini erano supportate da un altro importante studio, che mostrava che non c'era una significativa superiorità della TRUS rispetto al DRE (11).

L'invasione delle vescicole seminali è predittiva di una recidiva locale o di recidiva a distanza. Le biopsie delle vesciche seminali possono essere usate per accrescere l'accuratezza del percorso diagnostico (12). Questo non è raccomandato come un esame di prima linea, dovrebbe essere riservato a pazienti con un forte rischio di invasione delle vescichette seminali in cui una biopsia positiva altererebbe la decisione del trattamento. Vale la pena menzionare che una biopsia negativa delle vescicole non esclude la presenza di una invasione microscopica. In generale, pazienti con una situazione clinica più avanzata di T2 e un livello PSA sierico maggiore di 10ng/mL sono candidati per biopsie vescico-seminali (13,14). Pazienti con positività della zona basale hanno un rischio maggiore di avere biopsie vescico-seminali positive (15).

Ad oggi sono ancora necessari ulteriori miglioramenti nelle indagini pre-trattamento del carcinoma prostatico. In attesa di ulteriori valutazioni, possono rivelarsi di aiuto l'analisi di biopsie più dettagliate e multiple della prostata (il numero, il grado e l'estensione dei focolai del carcinoma prostatico, la perforazione capsulare).(16-19). Inoltre, può essere utile correlare la biopsia con la scala di Gleason o con lo stadio patologico finale; circa il 70% dei pazienti hanno malattia localizzata quando il punteggio di Gleason uguale o inferiore a 6 (20).

Sia la TAC che la Risonanza Magnetica Nucleare (MRI) sono ora uno standard altamente tecnico, ma ne l'una ne l'altra sono sufficientemente affidabili per usarli per accertare una invasione locale di tumore(21-23). L'MRI della prostata appare essere il metodo più accurato e meno invasivo per identificare una malattia localmente avanzata(24). Parecchi studi hanno paragonato i reperti della MRI endorettale e i dati patoistologici dopo una prostatectomia radicale, considerando l'estensione extracapsulare (ECE) e l'invasione delle vescicole seminali (25-27). In uno studio (26), su 573 pazienti con carcinoma prostatico che hanno subito una prostatectomia radicale, e' stata valutata la validità dell'MRI endorettale nel predire l'invasione delle vescicole seminali (SVI). In un'analisi patologica, 28 uomini hanno dimostrato l'SVI. Il nomogramma di Kattan più l'MRI endorettale(0.87) hanno un'AUC significativamente più grande di altre indagini endorettali da sole (AUC 0.76) o il nomogramma di Kattan da solo(80) e perciò aggiunto sostanzialmente alla identificazione preoperatoria di SVI. Però, il suo uso di routine per le situazioni di pre-trattamento di carcinoma prostatico rimane controverso e la MRI non è sempre disponibile. La TAC è più utile nella pianificazione del dosaggio della radioterapia esterna.

6.2 STADIAZIONE DEI LINFONODI (N STAGING)

N-staging dovrebbe essere eseguito solamente quando i rilievi influenzeranno direttamente la decisione per il trattamento. Questo è di solito il caso in pazienti per i quali sono pianificati trattamenti potenzialmente curativi. Elevati valori di PSA, stadi di malattia T2b-T3, tumori scarsamente differenziati e invasione perineurale sono stati associati con un più alto rischio di presenza di metastasi linfonodali(5,28,29). La misura del livello del PSA è inutile nel predire la presenza di metastasi linfonodali.

I nomogrammi (tavole di Partin) possono essere usati per definire un gruppo di pazienti con un basso rischio di metastasi linfonodali(<10%). In tali casi, ai pazienti con un livello di PSA meno di 20ng/mL, stadio T2 o meno e una scala di Gleason di 6 o meno, possono essere risparmiate procedure N-staging prima di un trattamento potenzialmente curativo(5). La presenza del pattern 4 della scala di Gleason in biopsie a sestanti è stata anche usata per definire il rischio di una malattia N1. Nel caso della presenza di almeno un frustolo bioptico con Gleason 4, o più di 3 prelievi con Gleason 4, il rischio di metastasi linfonodali varia dal 20 a 45%. Per i rimanenti pazienti, il rischio è di 2.5%, avallando l'idea che l'analisi dei linfonodi non è necessaria in pazienti selezionati(30). Lo standard principale per N-staging è una efficace linfoadenectomia, con tecniche sia aperte che laparoscopiche. Vale la pena mettere in evidenza che studi recenti su più numerose linfoadenectomie hanno mostrato che la fossa otturatoria non è sempre il posto primario per la presenza di metastasi linfonodali(31,32). Sia il CT che MRI hanno un uso limitato a causa della loro bassa sensibilità, che varia da 0% a 70% (22,33,34), sebbene la precisione di CT accresca quando biopsie aspirate con aghi sottili sono applicate virtualmente a tutti i linfonodi visibili e asimmetrici(35). Persino l'uso combinato di MRI endorettale e la spettroscopia di MRI ha un valore predittivo positivo di solo il 50%(36). In pazienti asintomatici con recente diagnosi di CaP e un livello del siero PSA meno di 20ng/mL, l'attendibilità di riscontro positivo con CT è approssimativamente dell'1%(37). Perciò, l'esplorazione CT può essere garantita in pazienti con un altissimo rischio di avere metastasi ai linfonodi poichè la specificità di un'indagine positiva è alta (93-96%). Ai pazienti con metastasi linfonodali alla CT o con una biopsia positiva con aspirazione può così essere risparmiato un intervento di linfoadenectomia(38). Però, un'analisi retrospettiva recente ha trovato che la misura dei linfonodi potrebbe solamente essere usata con cautela per dimostrare la presenza di metastasi ai linfonodi(39).

La radio-immunoscintigrafia e la PET sono stati esaminati per migliorare la diagnosi di malattie con metastasi ai linfonodi. Entrambi i metodi sono ancora sotto analisi e ulteriori valutazioni sono necessarie prima che esse possano essere raccomandate per un uso di routine nella pratica clinica (40-42) specialmente quando dei risultati di PET negativi dovrebbero essere interpretati con cautela(43).

6.3 STADIAZIONE DELLA METASTASI

Lo scheletro è coinvolto nell'85% dei pazienti che muoiono per CaP(44). Elevati livelli di fosfatasi alcalina ossea possono indicare la presenza di metastasi ossea nel 70% dei pazienti affetti(45). Inoltre, misurazioni di fosfatasi alcalina ossea e del PSA allo stesso tempo accresce l'efficacia con una approssimazione del 98%(46). In uno studio prospettico, multiple analisi di regressione hanno mostrato che l'estensione della malattia ossea è l'unica variabile che influenza il livello del siero fosfatasi alcalina ossea e del PSA.

Però, in contrasto al PSA la fosfatasi alcalina ossea ha dimostrato una correlazione statistica con l'estensione della malattia ossea(47). La scintigrafia ossea rimane il metodo più sensibile nell'accertamento delle metastasi ossee, essendo superiore alle valutazioni cliniche, alle radiografie, alle misurazioni sieriche di fosfatasi alcalina e alla determinazione del PAP(48,49). I technetium difosfanati sono i migliori radiofarmaci correntemente disponibili(50). Oltre alle ossa, il CaP può metastizzare qualsiasi altro organo, ma più comunemente esso attacca linfonodi distanti, polmoni, fegato, cervello e pelle. L'esame clinico, i raggi al torace, gli ultrasuoni, l'indagine CT e MRI sono tutti metodi appropriati di investigazione, ma solo se i sintomi suggeriscono la possibilità di metastasi al tessuto molle.

E' stata da tempo riconosciuta la necessità di affidabili marcatori sierici per migliorare le fasi di pre-trattamento dei pazienti con CaP. Al presente, il PSA è il marcatore migliore. Un livello del PSA sierico pre-trattamento maggiore di 100ng/mL è stato trovato essere il più importante indicatore singolo di malattia metastatica, con un valore di predicibilità positiva del 100%(52). Pazienti con una bassa concentrazione di PSA sierico solo raramente hanno presentato metastasi ossee. E' stata ulteriormente investigata la correlazione tra PSA e scintigrafia ossea nei pazienti con una recente diagnosi di CaP (53-57). I risultati suggeriscono che un'analisi di routine alle ossa può essere superflua se la concentrazione di siero PSA è inferiore a 20ng/mL in pazienti asintomatici con tumori ben differenziati o moderatamente differenziati. Al contrario, in pazienti con tumori poco differenziati e una malattia localmente avanzata, una indagine ossea dovrebbe essere fatta indipendentemente dal valore del PSA sierico (58,59).

6.4 LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E LA STADIAZIONE DEL CAP

1. Un risultato anormale di DRE o un elevato valore del PSA possono essere indicativi di carcinoma prostatico. L'esatto livello soglia del PSA non è stato determinato, ma per uomini più giovani sono spesso usati valori approssimativi di <2-3ng/mL (grado C di raccomandazione).
2. La diagnosi del CaP dipende da conferme istopatologiche (o citologiche) (grado B di raccomandazione). La biopsia o altri modi investigativi sono solamente indicati se essi afferiscono alla gestione del paziente (grado di raccomandazione C).
3. La biopsia sistemica ecoguidata è il metodo raccomandato nella maggior parte dei casi con sospetto di un CaP. Un minimo di prelievi da 6 a 10 è raccomandato, eventualmente con più prelievi nelle ghiandole di maggiori dimensioni (grado B di raccomandazione):
 - a) Biopsie in zone di transizione non sono raccomandate nel primo set di biopsie a causa del basso tasso di positività (grado C di raccomandazione);
 - b) Un set di biopsie ripetute sono una garanzia nei casi di indicazioni persistenti (un DRE anormale, un elevato PSA o risultati istopatologici che inducono al sospetto di malignità in una biopsia iniziale) per la biopsia della prostata (grado B di raccomandazione);
 - c) Ulteriori raccomandazioni per altre (tre o più) biopsie non possono essere fatte; la decisione deve essere fatta basandosi sul singolo paziente (grado C di raccomandazione).
4. Un'iniezione periprostatica transrettale con anestesia locale può essere offerta ai pazienti come analgesico efficace quando sottoposti a biopsie della prostata (grado A di raccomandazione).

5. La stadiazione locale (stadiazione del tumore) del CaP è basata sui risultati del DRE e possibilmente del MRI. Ulteriori informazioni sono fornite dal numero e dai siti delle biopsie positive della prostata, dal grado del tumore e dal livello del siero del PSA (grado C di raccomandazione).
6. Lo stato dei linfonodi (stadiazione dei linfonodi) è importante solamente quando viene pianificato un trattamento potenzialmente curativo. Pazienti con uno stadio T2 o meno, PSA <20ng/mL e una scala Gleason uguale o <6 hanno meno di un 10% di probabilità di avere linfonodi in metastasi e possono essere risparmiate valutazioni dei linfonodi. La più accurata valutazione dei linfonodi è determinata dalla linfadenectomia (grado B di raccomandazione).
7. Le metastasi scheletriche (stadiazione della metastasi) sono studiate da una scansione ossea. Questa può non essere indicata in pazienti asintomatici se il livello del siero del PSA è inferiore a 20ng/mL in presenza di tumori bene o moderatamente differenziati (grado B di raccomandazione).

Bibliografia

1. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA. Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986;136(6):1228-1230.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3773095
2. Hudson MA, Bahnsen RR, Catalona WJ. Clinical use of prostate-specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol* 1989;142(4):1011-1017.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2477559
3. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141(4):873-879.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2467013
4. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC. Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumour differentiation, tumour volume and benign hyperplasia. *J Urol* 1990;143(4):747-752.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1690309
5. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-848.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11744442
6. Anfossi E, Rossi D, Grisoni V, Sauvan R, Bladou F, Serment G. What is the role of the correspondence of free PSA/total PSA in the staging of local prostate cancer? *Prog Urol* 1999;9(3):479-482.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10434321
7. Enlund A, Pedersen K, Boeryd B, Varenhorst E. Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. *Acta Radiol* 1990;31(6):597-600.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2278785
8. Oyen RH. Imaging modalities in diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. In: Brady LW, Heilmann HP, Petrovich Z, Baert L, Brady LW, Skinner DG (eds). *Carcinoma of the Prostate. Innovations & Management*. Springer Verlag: Berlin, 1996, pp. 65-96.
9. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994;73(1):65-69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8298901

10. Smith JA Jr, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective multi-institutional trial. *J Urol* 1997;157(3):902-906.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072596
11. Lieboss RH, Pollack A, Lankford SP, Zagars GK, von Eshenbach AC, Geara FB. Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome. *Cancer* 1999;85(7):1577-1585.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10193949
12. Saliken JC, Gray RR, Donnelly BJ, Owen R, White LJ, Ali-Ridha N, So B, Ting PT. Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer. *Can Assoc Radiol J* 2000;51(2):114-120.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10786920
13. Stone NN, Stock RG, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1995;154(4):1392-1396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7658545
14. Allepuz Losa CA, Sans Velez JI, Gil Sanz MJ, Mas LP, Rioja Sanz LA. Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J Urol* 1995;154(4):1407-1411.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7544842
15. Guillonneau B, Debras B, Veillon B, Bougaran J, Chambon E, Vallancien G. Indications for preoperative seminal vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer. *Eur Urol* 1997;32(2):160-165.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9286646
16. Ackerman DA, Bary JM, Wicklund RA, Olson N, Lowe BA. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic lymph node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150(6):1845-1850.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7693981
17. Hammerer P, Huland H, Sparenberg A. Digital rectal examination, imaging, and systematic sextant biopsy in identifying operable lymph node-negative prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1992;22(4):281-287.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1283372
18. Ravery V, Schmid HP, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1-T2 prostate cancer? *Cancer* 1996;78(5):1079-1084.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8780546
19. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillat JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percentage of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumour stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000;163(1):174-178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10604340
20. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC Jr, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT. The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer. *Urology* 1995;46(2):205-212.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7542823
21. Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff P, Bagiella E, Malyszko B, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients. *Urology* 1999;54(3):490-494.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10475360
22. May F, Treumann T, Dettmar P, Hartnung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2001;87(1):66-69.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11121995
 23. Jager GJ, Severens JL, Thornbury JR, de la Rosette JJ, Ruijs SH, Barentsz JO. Prostate cancer staging: should MR imaging be used? – A decision analytic approach. *Radiology* 2000;215(2):445-451.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10796923
 24. Heenan SD. Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(4):282-288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15592440
 25. Graser A, Heuck A, Sommer B, Massmann J, Scheidler J, Reiser M, Muller-Lisse U. Per sextant localization and staging of prostate cancer: correlation of imaging findings with whole mount step section histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):84-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=17179349&query_hl=45&itool=pubmed_docsum
 26. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Chen HN, Kuroiwa K, Eisenberg HF, Scardino PT. Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram. *Radiology* 2007;242(1):182-188.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=17090712&query_hl=48&itool=pubmed_docsum
 27. Kirkham AP, Emberton M, Allen C. How good is MRI at detection and characterisation of cancer within the prostate? *Eur Urol* 2006;50(6):1163-1174.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16842903&query_hl=51&itool=pubmed_docsum
 28. Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P. Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1998;160(5):1722-1726.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9783940
 29. Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE. Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34(1):33-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12118563
 30. Haese A, Epstein JI, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy-based pathologic algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(5):1016-1021.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12209685
 31. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681-1686.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11912387
 32. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514-518, discussion 518.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12131300
 33. Golimbu M, Morales P, Al-Askari S, Schulman Y. CAT scanning in staging of prostatic cancer. *Urology* 1981;18(3):305-508.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7281403
34. Hricak H, Dooms GC, Jeffrey RB, Avallone A, Jacobs D, Benton WK, Narayan P, Tanagho EA. Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT and MR imaging. *Radiology* 1987;162(2):331-336.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3797645
 35. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostate carcinoma. *J Urol* 1994;151(5):1310-1314.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8158777
 36. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT. Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186(3):743-748.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16498101&query_hl=61&itool=pubmed_docsum
 37. Huncharek M, Muscat J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer. *Abdom Imaging* 1996;21(4):364-367.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8661585
 38. Wolf JS Jr, Cher M, Dall'era M, Presti JC Jr, Hricak H, Carroll PR. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):993-999.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7853590
 39. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999;53(2):367-371.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9933056
 40. Babaian RJ, Sayer J, Podoloff D, Steelhammer L, Bhadkamkar VA, Gulfo JV. Radioimmunoscinigraphy of pelvic lymph nodes with 111indium-labeled monoclonal antibody CYT-356. *J Urol* 1994;152(6 Pt 1):1952-1955.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7966649
 41. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996;155(3):994-998.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8583625
 42. Sanz G, Robles SG, Gimenez M, Arocena J, Sanchez D, Rodriguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berian JM. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999;84(9):1028-1031.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10571628
 43. Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002;41(5):425-429.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12442917
 44. Whitmore WF Jr. Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1984;11(2):205-220.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6375067
 45. Wolff JM, Ittel TH, Borchers H, Boekels O, Jakse G. Metastatic workup of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2653-2655.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10470213
46. Lorente JA, Morote J, Raventos C, Encabo G, Valenzuela H. Clinical efficacy of bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1996;155(4):1348-1351.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=8632571
 47. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med.* 1999;26(6):625-632.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10369948
 48. McGregor B, Tulloch AGS, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978;50(3):178-181.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=753456
 49. O'Donoghue EP, Constable AR, Sherwood T, Stevenson JJ, Chisholm GD. Bone scanning and plasma phosphatases in carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1978;50(3):172-177.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=753455
 50. Buell U, Kleinhans E, Zorn-Bopp E, Reuschel W, Muenzing W, Moser EA, Seiderer M. A comparison of bone imaging with Tc-99m DPD and Tc-99m MDP: concise communication. *J Nucl* 1982;23(3):214-217.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=6460854
 51. Soloway MS, Hardemann SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on the extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61(1):195-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=3334948
 52. Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992;69(3):277-281.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=1373666
 53. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other parameters. *J Urol* 1991;145(2):313-318.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=1703240
 54. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997;79(4):611-614.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9126094
 55. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(5):1443-1446.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11121646
 56. O'Donoghue JM, Rogers E, Grimes H, McCarthy P, Corcoran M, Bredin H, Given HF. A reappraisal of serial isotope bone scans in prostate cancer. *Br J Radiol* 1993;66(788):672-676.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=7536607
 57. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakse G. Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996;56(3):169-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=8860738

-
58. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;33(4):376-381.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9612680
59. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;35(3):223-227.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10072624

7. Trattamento differito: vigile attesa monitoraggio attivo

7.1 INTRODUZIONE

7.1.1 Definizione

Si intende per trattamento rinviato o vigile attesa (WW) la strategia di posporre il trattamento finchè non sia indispensabile. Ciò non significa solamente che i trattamenti, palliativi o ormonali, siano rimandati finchè avvenga una progressione sintomatica (locale o sistemica). In rari, selezionati casi, questo approccio può anche includere pazienti più giovani con malattie localizzate per i quali trattamenti potenzialmente curativi sono ritardati fino a che sopravviene una indicazione di attività tumorale (per esempio l'innalzamento del livello del siero PSA, il deteriorarsi dei fattori istopatologici in biopsie ripetute). I pazienti ai quali è stato offerto un WW devono essere seguiti attentamente, con la opportuna valutazione della sua ansietà che rappresenta un sintomo che potrebbe far pendere per un trattamento attivo.

7.2 TRATTAMENTO RITARDATO DI UN CAP LOCALIZZATO (STADIO T1-T2, NX-NO, MO)

Sono stati condotti diversi studi che riguardano il trattamento ritardato in pazienti con presunti CaP localizzati(1-6), la maggior parte dei quali presentano gli stessi risultati a partire da pazienti con le stesse caratteristiche, ma ciascuno con differenze metodologiche.

Il lavoro di Chodak e collaboratori è una metanalisi di 6 studi non randomizzati, con un totale di 828 pazienti trattati con WW(1) (6-13). I risultati descrivono la sopravvivenza cancro specifica (CSS) e la sopravvivenza libera da metastasi dopo 5 e 10 anni di indagine (livello di evidenza: 2b). Dallo studio emerge l'importanza del grado del tumore, con tassi di sopravvivenza molto bassi per tumori di terzo stadio, una sopravvivenza cancro specifica a 10 anni dell'87% nei tumori di grado 1 e 2. Tuttavia questi ultimi (tumori di grado 2), presentano una progressione significativamente maggiore rispetto al grado 1, con il 42% dei pazienti che hanno sviluppato metastasi (tabella 4).

Tabella 4: Risultati del trattamento tardivo nel CaP localizzato in relazione con il grado di differenziazione del tumore (1)

	Percentuale dei pazienti (95% intervallo di confidenza)	
	5 anni	10 anni
Sopravvivenza malattia-specifica		
Grado 1	98 (96-99)	87 (81-91)
Grado 2	97 (93-98)	87 (80-92)
Grado 3	67 (51-79)	34 (19-50)
Sopravvivenza libera da metastasi		
Grado 1	93 (90-95)	81 (75-86)
Grado 2	84 (79-89)	58 (49-66)
Grado 3	51 (36-64)	26 (13-41)

Un altro studio basato sui database del Surveillance, Epidemiology e End Results (SEER) dell'Istituto Nazionale del Cancro degli USA ha valutato il rapporto tra grado del tumore e sopravvivenza nella gestione conservativa del CaP (livello di evidenza:3) (14). Pazienti con tumore di grado 1,2 e 3 hanno rispettivamente il 92%, il 72% e il 43% di CSS a10 anni, in linea con i risultati pubblicati nelle metanalisi.

Nell'ambito dei soli tumori di stadio T1a, il lavoro di Chodak, stratifica l'outcome in rapporto al grado del tumore: la sopravvivenza cancro specifica a 10 anni, si attesta al 96% per i T1a di grado 1 e al 94% per i T1a di grado 2. Il tasso di sopravvivenza libera da metastasi si attesta al 92% per i T1a grado 1, e al 78% per i T1a di grado 2, indicando un rischio di progressione più alto in individui con tumori moderatamente differenziati. Questa differenza nel tasso di progressione è in accordo con altri studi focalizzati sulla malattia T1a(15,16). Per esaminare accuratamente pazienti e non lasciarsi sfuggire la presenza di tumori più estesi e/o più tumori poco differenziati, sono stati auspicati esami ripetuti con misurazioni di PSA, TRUS e biopsia prostatica, specialmente nei maschi giovani con una lunga aspettativa di vita(17).

L'impatto del grado sul rischio di progressione e di morte cancro specifica è anche descritto in uno scritto di Albertsen e collaboratori (18). Essi hanno riconsiderato tutti i campioni di biopsia usando la scala di Gleason e hanno mostrato che il rischio di morte per CaP è altissimo per i tumori con Gleason da 7 a 10, intermedio per i tumori con Gleason 6, ma basso nei cancri con Gleason 2-5(tabella 5) (18,19)(livello di evidenza: 3).

Tabella 5: Rischio di morte per il CaP a 15 anni in relazione al Gleason score al momento della diagnosi in pazienti di età compresa tra i 55-74 anni (17,18)*

Gleason score	Rischio di morte per il cancro	Mortalità cancro-specifica
2-4	4-7%	8%
5	6-11%	14%
6	18-30%	44%
7	2-70%	76%
8-10	60-87%	93%

**Le percentuali sul rischio di morte per il cancro differiscono tra i vari gruppi di età e rappresentano il reale rischio (tenendo conto della reale possibile mortalità per altre cause) nella popolazione studiata.*

La mortalità cancro specifica compensa le differenze determinate da altre cause di morte e indica il decorso di un paziente con sopravvivenza a 15 anni.

Questo lavoro mostra anche che nella gestione conservativa i tumori con Gleason da 6 a

10 presentano un rischio di morte cancro specifica progressivamente crescente sino a 15 anni di follow up.

Dati che studiano il PSA e la cinetica del PSA sono relativamente diffusi nella letteratura. In una recente review è stato evidenziato che pazienti con un PSA < 3 ng/mL non mostrano mortalità cancro specifica a 10 anni, e la cinetica del PSA non ha una grande importanza nel determinare il rischio di progressione(20).

Tutti i dati elencati indicano un alto rischio di progressione del tumore dopo un trattamento conservativo per alcuni pazienti con tumore apparentemente localizzato. Ciò è stato supportato dai risultati di altri studi in cui i pazienti con una aspettativa di vita superiore ai 10 anni hanno mostrato avere un tasso di mortalità Cancro specifico maggiore se lasciati senza un trattamento curativo(21-23). Un controllo a lungo termine della serie di Johansson ha mostrato lo stesso risultato: c'è un alto rischio di morte cancro specifica da CaP in pazienti che sopravvivono più di 15 anni con tumori bene o moderatamente differenziati alla diagnosi (24)(livello di evidenza: 3). Recentemente, uno studio prospettico caso-controllo che ha paragonato la prostatectomia radicale con una gestione conservativa ha mostrato una significativa riduzione di mortalità cancro specifica per il gruppo assegnato al trattamento (25) (livello di evidenza: 1b).

Per pazienti che scelgono di rinviare il trattamento, il rischio di rimandare una terapia ormonale fino a che appaia una progressione della malattia appare essere modesto, sebbene una minore sopravvivenza cancro specifica è stata osservata nel caso di vigile attesa rispetto alla terapia ormonale immediata in CaP presunti localizzati dopo 15 anni follow up (26). In contraddizione con Lundgren e coll., la recente esperienza del programma EPC (Early Prostate Cancer Trial) ha mostrato una maggiore mortalità nel gruppo di uomini con CaP localizzato, trattato con bicalutamide 150 mg rispetto a coloro trattati con placebo(27).

In sintesi, sembra che la terapia ormonale dovrebbe essere sostenuta fino a che c'è una prova definitiva di malattia attiva (progressiva), ma si può speculare se ci possa essere qualche beneficio a dare questi presidi prima che il paziente sviluppi una malattia metastatica. (vedi sotto).

7.3 TRATTAMENTO RINVIATO PER CAP LOCALMENTE AVANZATO (STADIAZIONE T3-T4, NX-NO, MO)

La letteratura sui trattamenti rinviati per Cap localmente avanzati è scarsa. Non ci sono studi randomizzati che paragonino trattamenti più aggressivi, come la terapia radiante o la chirurgia, eventualmente in combinazione con quella ormonale. La maggior parte dei pazienti in progressione dopo trattamento differito per Cap localmente avanzato sono candidati ad ormonoterapia. Diversi studi non randomizzati mostrano che il trattamento ormonale può essere dilazionato senza pericolo fino alla comparsa di metastasi in quanto non è stato notato nessun vantaggio per la sopravvivenza tra i pazienti immediatamente sottoposti ad orchiectomia rispetto a quelli il cui trattamento viene differito (28,29). Tuttavia, il trial randomizzato condotto dal Medical Research Council che ha confrontato i trattamenti immediati con quelli differiti ha mostrato una maggiore sopravvivenza nel gruppo trattato immediatamente (30); questi dati sono in linea con quelli di Lundgren e coll. Già precedentemente citati (26) (grado di prova: 1b). Inoltre anche nel confronto tra la terapia immediata con bicalutamide 150mg rispetto al placebo dei pazienti con un CaP localmente avanzato, si è osservato che la sopravvivenza libera da progressione (PFS) è migliore nel gruppo trattato (27)(grado di prova: 1b).

In un altro studio sono stati scelti 50 pazienti asintomatici (età media 71 anni) affetti da Cap scar-

samente o moderatamente differenziato stadio T3 MO, e seguiti per 169 mesi(31). Il tasso sopravvivenza cancro specifica è stato del 90% a 5 anni e del 74% a 10 anni. Gli autori hanno concluso che il WW può essere un trattamento opzionale per pazienti selezionati con tumori T3 non scarsamente differenziati con aspettativa di vita inferiore a 10 anni (grado di prova:3).

7.4 TRATTAMENTO DIFFERITO IN PAZIENTI METASTATICI (STADIAZIONE M1)

Ci sono solo pochi scarni dati su questo argomento. Gli unici candidati per tale trattamento dovrebbero essere pazienti asintomatici con forte desiderio di evitare effetti collaterali collegati al trattamento (grado di prova: 4). Poiché il tempo medio di sopravvivenza è di circa 2 anni, il tempo senza trattamento (prima che i sintomi si presentino) è molto breve nella maggior parte dei casi. Il gruppo del Medical Research Council ha messo in forte evidenza il rischio dello sviluppo dei sintomi (fratture patologiche, compressione del midollo spinale) e persino morte per CaP, senza ricevere i possibili benefici dal trattamento ormonale(30,32)(grado di prova:1b). Se viene scelta una politica di trattamento differito per il paziente con un CaP avanzato, ci deve essere la possibilità di uno stretto follow up.

7.5 RIASSUNTO

Indicazioni

In presunti CaP localizzati (Nx-NO,MO):

- a) Stadiazione T1a di tumori bene o moderatamente differenziati. In pazienti più giovani con una aspettativa di vita di >10 anni, è raccomandato ridosaggio del PSA, TRUS e biopsie per la rimanente prostata (grado di prova: 2ax);
- b) Stadiazione T1b-Tb2 per tumori bene o moderatamente differenziati. In pazienti asintomatici con una aspettativa di vita di <10 anni (grado di prova: 2ax).

Opzioni

In presunti CaP localizzati(Nx-NO, MO):

- a) Pazienti con stadiazioneT1b-T2b, che sono bene informati e hanno tumori ben evidenziati, o un Gleason 2-4, aspettativa di vita è da 10 a 15 anni;
- b) Tutti i pazienti non disponibili ad accettare effetti collaterali o trattamenti attivi;
- c) Pazienti ben informati, asintomatici con un alto livello di PSA per il quale la cura è improbabile (grado di prova: 3);

In malattie localmente avanzate (stadiazione T3-T4):

- a) I pazienti asintomatici con un cancro bene o moderatamente differenziato, ed aspettativa di vita breve (grado di prova: 3)

In malattie con metastasi (M1):

- a) Un paziente rarissimo senza alcun sintomo e la possibilità di uno stretto controllo (grado di prova: 4).

Bibliografia

1. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, Chisholm GD, Moskovitz B, Livne PM, Warner J. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330(4):242-248.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8272085&dopt=Abstract
2. Middleton RG, Thompson IM, Austenfeld MS, Cooner WH, Correa RJ, Gibbons RP, Miller HC, Oesterling JE, Resnick MI, Smalley SR, Wasson JH. Prostate Cancer Clinical Guidelines Panel Summary report on the management of clinically localized prostate cancer. The American Urological Association. *J Urol* 1995;154(6):2144-2148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500479&dopt=Abstract
3. Thompson IM. Observation alone in the management of localized prostate cancer: the natural history of untreated disease. *Urology* 1994;43(2 Suppl):41-46.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8116132&dopt=Abstract
4. Schellhammer PF. Contemporary expectant therapy series: a viewpoint. *Urology Symposium* 1994;44(6A):47-52.
5. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159(5):1431-1436.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9554328&dopt=Abstract
6. Adolfsson J, Steineck G, Whitmore WF Jr. Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer* 1993;72(2):310-322.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8319164&dopt=Abstract
7. Moskovitz B, Nitecki A, Richter Levin D. Cancer of the prostate: is there a need for aggressive treatment? *Urol Int* 1987;42(1):49-52.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3590404&dopt=Abstract
8. Goodman CM, Busuttill A, Chisholm GD. Age, and size and grade of tumour predict prognosis in incidentally diagnosed carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1988;62(6):576-580.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3219513&dopt=Abstract
9. Jones GW. Prospective, conservative management of localized prostate cancer. *Cancer* 1992;70(Suppl):307-310.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1600492&dopt=Abstract
10. Whitmore WF Jr, Warner JA, Thompson IM Jr. Expectant management of localized prostate cancer. *Cancer* 1991;67(4):1091-1096.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1991257&dopt=Abstract
11. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. Deferred treatment in clinically localised prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1992;69(2):183-187.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1537031&dopt=Abstract
12. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W. Natural history of localized prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet* 1989;1(8642):799-803.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2564901&dopt=Abstract
13. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992;267(16):2191-2196.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1556796&dopt=Abstract

14. Lu-Yao GL, Yao SL. Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056):906-910.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9093251&do pt=Abstract
15. Lowe BA. Management of stage T1a prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1996;14(3):178-182.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8865481&do pt=Abstract
16. Loughlin KR, Renshaw AA, Kumar S. Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report. *J Surg Oncol* 1999;70(1):49-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9989421&do pt=Abstract
17. Griebbling TL, Williams RD. Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Semin Urol Oncol* 1996;14(3):156-164.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8865478&do pt=Abstract
18. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-980.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9749479&do pt=Abstract
19. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer. *J Urol* 1999;162(2):439-444.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411053&d opt=Abstract
20. Schmid H-P, Adolphson J, Aus G. Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer. A review. *Eur Urol* 2001;40(5):488-494.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11752854&d opt=Abstract
21. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):460-465.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7541864&do pt=Abstract
22. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S. Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis. *J Urol* 1995;154(6):2115-2117.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500471&do pt=Abstract
23. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study. *J Urol* 1999;161(2):524-528.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915440&do pt=Abstract
24. Johansson JE, Andrén O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713-2719.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15187052
25. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami HO, Johansson JE, Norlen BJ; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2002;347(11):781-789.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12226148
26. Lundgren R, Nordle O, Josefsson K. Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in non-metastatic prostate cancer: a randomized multicentre study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995;153(5):1580-1586.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7714978&dopt=Abstract
27. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: Result from the second analysis of the early prostate cancer programme at median follow-up of 5.4 years. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1865-70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15540740
 28. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Rashwan HM, Elton RA. Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1994;74(5):637-641.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7827816&dopt=Abstract
 29. Parker MC, Cook A, Riddle PR, Fryatt I, O'Sullivan J, Shearer RJ. Is delayed treatment justified in carcinoma of the prostate? *Br J Urol* 1985;57(6):724-728.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=4084734&dopt=Abstract
 30. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235-246. [No authors listed]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&dopt=Abstract
 31. Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999;161(2):505-508.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9915436&dopt=Abstract
 32. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997;158(4):1623-1624.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9302187&dopt=Abstract

8. Trattamento: prostatectomia radicale

8.1 INTRODUZIONE

Il trattamento chirurgico del tumore della prostata consiste nella prostatectomia radicale, che vuol dire la rimozione completa della ghiandola prostatica tra l'uretra e la vescica, con la resezione di entrambe le vescicole seminali. La procedura può essere eseguita con approccio retro-pubico, transperineale o laparoscopico (1-3). Negli ultimi 5-7 anni parecchi centri Europei hanno acquisito una esperienza considerevole con la prostatectomia laparoscopica radicale(4). Più recentemente, è stata sviluppata la prostatectomia laparoscopica radicale con assistenza robotica. Nei centri con la maggiore esperienza, i risultati funzionali oncologici a breve termine sembrano paragonabili con la tecnica a cielo aperto. I risultati oncologici a lungo termine non sono ancora disponibili. La prima prostatovesciculetomia radicale fu eseguita all'inizio del 20° secolo da Young(5) che usò un approccio perineale, mentre la prima prostatectomia radicale con approccio retro-pubico fu condotta da Memmelaar e Millin eseguirono(6). Nel 1982, Walsh e Donker descrissero l'anatomia del complesso dorsale venoso e del fascio neurovascolare. Questo studio ha comportato una significativa riduzione della perdita di sangue e il miglioramento della continenza urinaria e della potenza sessuale migliorò.

A oggi, la prostatectomia radicale è l'unico trattamento per CaP localizzati che ha mostrato un beneficio nella sopravvivenza cancro specifica se paragonato alla gestione conservativa in trias randomizzati prospettici (8). L'esperienza chirurgica ha diminuito il tasso di complicanze e ha migliorato la cura del cancro(9). Nelle mani di un urologo esperto, la procedura è associata ad una morbilità minima intra-operatoria e post-operatoria(10-12). L'approccio retro pubico è il più comunemente eseguito rispetto a quello transperineale, poiché esso permette l'esecuzione simultanea della linfadenectomia. E' stato ipotizzato che la prostatectomia radicale perineale possa dar risultati margini positivi più frequentemente rispetto all'approccio retro-pubico(13), ma ciò non è stato confermato(14). E' verosimile che la prostatectomia laparoscopica e la prostatectomia perineale abbiano una più bassa morbilità rispetto alla prostatectomia retro-pubica, anche se ad oggi non sono ancora disponibili studi randomizzati.

In uomini con CaP localizzati e un'aspettativa di vita di 10 anni o più, lo scopo di una prostatec-

tomia radicale radicale con qualsiasi approccio deve essere l'eradicazione della malattia(15). Infatti non c'è alcun limite di età rigido per una prostatectomia radicale ed a un malato non dovrebbe essere negata questa procedura solo basandosi sull'età(16). Però, è bene mettere in evidenza che con il crescere dell'età aumenta la co-morbilità e diminuisce il rischio di morte cancro specifica (17).

8.2 STADIO T1A-T1B

Lo stadio T1a è definito come una diagnosi incidentale di cancro prostatico, in cui nel 5% o meno dei tessuti prostatici resecati (resezione transuretrale della prostata[TURP] o adenomectomia aperta) si è riscontrata la presenza di adenocarcinoma. Lo stadio T1b invece consiste nella presenza di tumore in più del 5% dei frustoli resecati o nel caso il tumore sia scarsamente differenziato. Sebbene il rischio di progressione della malattia di un T1a non trattato dopo 5 anni sia di solo del 5%, questi cancri possono progredire in circa il 50% dei casi dopo 10-13 anni(18). Così, in pazienti più giovani con una aspettativa di vita di 15 anni o più, l'eventualità di progressione della malattia è reale specialmente quando è presente un tumore ad uno stadio più importante.

In contrasto, nella maggior parte dei pazienti con tumori T1b ci si aspetta che mostrino una progressione nella malattia dopo 5 anni e un trattamento aggressivo è spesso giustificato(18). Conseguentemente, è molto importante distinguere tra T1a e tumori T1b e una biopsia sistematica della prostata rimanente dopo 3 mesi dall'operazione è utile. Nel caso di stadio T1b è giustificata l'indicazione alla prostatectomia radicale nei pazienti con una aspettativa di vita di 10 anni o più. Una prostatectomia radicale può diventare molto difficile dopo una TURP quando quasi nessuna parte residua della prostata sia rimasta(19), e una radioterapia esterna può essere una valida alternativa di trattamento.

8.3 STADIO T1C

Il tumore clinicamente non evidente identificato con agobiopsia indicata da PSA sierico elevato è diventato il più frequente stadio clinico nella attuale popolazione sottoposta a prostatectomia radicale. In un singolo paziente, è difficile differenziare tra carcinoma prostatico clinicamente insignificante e quello che mette in pericolo la vita del paziente. La maggior parte degli studi, però, evidenziano che i tumori rilevati a causa del solo PSA sono per lo più significativi e non dovrebbero essere lasciati senza trattamento poiché più del 30% di tumori T1c sono localmente avanzati(20). La proporzione di tumori non significativi rilevata a causa dell'elevato PSA varia tra l'11% e il 16%(21,22). Aumentando il numero delle biopsie (sextant, octant, ecc.) potrebbe produrre il rischio di rilevare più cancri non significativi, ma uno studio recente ha mostrato che il crescente numero di biopsie sino a 12 non accresce il numero di tumori non significativi rilevati (23).

L'incidenza di riscontro di un rilevamento HGPIN usando l'ago nella biopsia è del 5-8%. Il rischio medio di cancro nei controlli di biopsie è del 24.1%, che non è molto più alto del rischio per biopsie ripetute susseguenti ad una diagnosi benigna. L'HGPIN non dovrebbe essere documentata nei resoconti patologici a causa della limitata riproducibilità (interobserver) e il relativo basso rischio di cancro per ripetute biopsie. Il rischio di cancro per biopsie

di controllo dopo la diagnosi di ASAP è del 40%(24). Ripetute biopsie sono raccomandate sia in HGPIN che in ASAP, sebbene il migliore intervallo di tempo tra le biopsie non è chiaro(25). L'occorrenza di PIN o ASAP non è considerata essere un'indicazione per il trattamento.

Il problema maggiore è come riconoscere i tumori prostatici non significativi e che quindi non necessitano di una prostatectomia radicale. I dati forniti dall'agobiopsia e la ratio del PSA free sono di aiuto nel predire la malattia non significativa(26.). L'uso delle tavole di Partin (risalgono al 2001) sarà di grande aiuto nel determinare lo stadio patologico finale per meglio selezionare i pazienti che richiedono un trattamento chirurgico(27). Altri autori hanno suggerito l'incorporazione delle informazioni della biopsia, come il numero dei prelievi o la percentuale dei prelievi interessati(28). Quando solamente uno o alcuni prelievi sono coinvolti dal tumore e la percentuale dell'invasione del prelievo è limitata, l'opportunità di scoprire un cancro prostatico non significativo è più plausibile, certamente quando la lesione è di un livello basso nella scala di Gleason(29). Potrebbe essere ragionevole controllare alcuni pazienti i cui tumori sono molto probabilmente non clinicamente significativi. In generale, però una prostatectomia radicale dovrebbe essere auspicata per pazienti con tumori T1c, tenendo a mente che tumori significativi saranno trovati nella maggior parte di questi individui.

8.4 STADIO T2

La prostatectomia radicale è uno dei trattamenti standard raccomandati per pazienti allo stadio T2 ed una aspettativa di vita con più di 10 anni(30). La prognosi è eccellente quando il tumore è confinato alla prostata all'esame istologico definitivo(31,32). Sebbene un buon numero di tumori poco differenziati si estendano fuori dalla prostata, i pazienti con un tumore ad uno stadio molto avanzato confinato alla prostata all'esame istopatologico avranno ancora una buona prognosi dopo la prostatectomia radicale (33). Una politica WW è stata proposta per tumori T2(34). Se WW è proposto per cancri di basso livello T2, dovrebbe essere ricordato che l'accertamento pre-operatorio del grado del tumore con agobiopsia è spesso inaffidabile(35).

Quando il tumore è palpabile o visibile e clinicamente ancora ben confinato alla prostata, una progressione della malattia la cui si può aspettare nella maggior parte dei sopravvissuti a lungo termine. Il tempo medio di progressione di malattie T2 non trattate è riferito essere da 6 a 10 anni. Ai pazienti T2a con una aspettativa di vita di 10 anni dovrebbe essere indicata una prostatectomia radicale poiché il 35-55% di essi avranno una progressione della malattia dopo 5 anni se non sono trattati. Il cancro T2b ancora confinato alla prostata ma che coinvolge più della metà di un lobo o entrambi i lobi avanzerà in più del 70% dei pazienti nel periodo di 5 anni(36).

Questi dati sono stati confermati da un importante trial randomizzato che ha confrontato la prostatectomia radicale e il WW che includeva per lo più pazienti affetti da carcinoma prostatico T2 mostrando una riduzione significativa nella mortalità per malattia specifica(8).

In pazienti giovani affetti da carcinoma prostatico localizzato che non presentano importanti comorbidità, la rimozione chirurgica totale è una opzione eccellente, e se questa è eseguita da un urologo esperto, la qualità di vita successiva del paziente dovrebbe essere più soddisfacente. Però in un paziente più anziano o in uno con comorbidità clinicamente significative, la terapia con radiazioni potrebbe essere la migliore opzione(37). Gli urologi più esperti presentano tassi più bassi di margini chirurgici positivi suggerendo che un'attenzione accurata per i dettagli chirurgici, adeguata alle caratteristiche del caso trattato, possono far diminuire il tasso di margini chirurgici positivi e migliorare il controllo del cancro con una prostatectomia radicale (38).

8.5 RISULTATI ONCOLOGICI DI PROSTATECTOMIA RADICALE IN MALATTIA CONFINATA ALL'ORGANO

I risultati acquisiti in un numero di studi che implicano una radicale prostatectomia sono mostrati nella tabella 6

Tabella 6: Risultati oncologici della prostatectomia radicale in malattia organo confinata

Studio	No. di	Follow up medio	84	74
Han et al. (2001) (39)	2404*	75	84	74
Catalona & Smith (1994) (40)	925	28	78	65
Hull et al. (2002) (41)	1000	53	–	75
Trapasso et al. (1994) (42)	601	34	69	47
Zincke et al. (1994) (43)	3170	60	70	52

* 15-anni, 66%.

8.6 STADIO T3

Il cancro T3a è definito come il superamento della capsula e il cancro T3b come l'invasione delle vescicole seminali. Nel passato, il carcinoma prostatico localmente avanzato veniva visto in circa il 40% di tutti i tumori clinicamente diagnosticati. Oggi questa cifra è inferiore, ma la sua gestione rimane controversa. Nei tumori estracapsulari, la prostatectomia radicale spesso risulta incompleta nell'estirpazione del tumore. Una morbilità più alta e un rischio sostanzialmente più alto di una ripresa locale della malattia può essere associata a questi tumori quando paragonati ai tumori confinati alla prostata. Un trattamento chirurgico del carcinoma prostatico allo stadio clinico T3 è tradizionalmente scoraggiato(44), soprattutto perché i pazienti hanno un rischio crescente di margini chirurgici positivi e metastasi ai linfonodi e/o una ricaduta nel tempo(45,46). Il trattamento combinato con una terapia ormonale e radiante sta prendendo piede, sebbene non sia stato dimostrato che questo approccio sia superiore al trattamento chirurgico da solo. Uno studio randomizzato sulla radioterapia associata ad ormonoterapia in contrapposizione con la sola radioterapia ha mostrato un chiaro vantaggio per il trattamento combinato, ma esso non ha dimostrato la sua superiorità sulla prostatectomia radicale(47). Un problema nell'analisi degli studi sul trattamento clinico del carcinoma prostatico stadio T3, è la 'contaminazione' dei dati a causa dell'uso sia della radioterapia adiuvante che della terapia ormonale immediata o tardiva. In anni recenti, c'è stato un rinnovato interesse nella chirurgia per cancri della prostata localmente avanzati, e sono state pubblicate diverse serie di casi retrospettivi. Sebbene i dati siano ancora controversi, è sempre più evidente che la chirurgia ha uno spazio nel trattamento di malattie localmente avanzate(48-53). Un overstaging del cancro alla prostata cT3 è relativamente frequente e si presenta nel 13-27% dei casi. Questi pazienti pT2 e pazienti con una malattia localmente pT3 hanno allo stesso modo una buona progressione libera da malattia sia biochimica che clinica(53,53). In circa il 33.5-66% dei pazienti, sono presenti margini di resezione positivi e il 7.9-49% hanno linfonodi positivi(54). Così, il 56-78% dei pazienti precedentemente trattati chirurgicamente in seguito richiedono una radioterapia oppure una terapia ormona-

le(52,53). Non di meno, sono stati pubblicati eccellenti tassi di sopravvivenza globale e cancro specifica a 5, 10 e 15 anni (tabella 7). Queste percentuali sopravvivono la serie con sola radioterapia e non sono differenti dalla radioterapia combinata con l'ormonoterapia adiuvante(47). Una radioterapia adiuvante alla prostatectomia radicale migliora la sopravvivenza biochimica e libera da recidive cliniche, ma non migliora la sopravvivenza globale(OS) e la sopravvivenza cancro specifica(55).

Tabella 7: Sopravvivenza globale e cancro specifica per carcinoma prostatico

Studio	Numero pazienti	Sopravvivenza media/media	OS (%)			CSS (%)			BPFS (%)			CPFS (%)		
			5	10	15	5	10	15	5	10	15	5	10	15
Yamada (48)	57	Mediana, 5.4 anni	91.2 (77.6 a 7.5 anni)	-	-	-	-	-	45.5 (PSA > 0.4)	-	-	81.4	-	-
Gerber (49)	242	Media, 39 mesi	-	-	-	85	57	-	-	-	-	72	32	-
Van den (50)	83	Media, 52 mesi	75	60	-	85	72	-	29 (PSA > 0.1)	-	-	59	31	-
Martinez de la Riva (51)	83	Media 68.7 mesi (solo cT3a)	97.6	94.8	-	100	-	-	-	59.8 (PSA > 0.3)	-	-	-	-
Ward (52)	841	Mediana, 10.3 anni	90	76	53	95	90	79	58	43	38	85	73	67
Hsu (53)	200	Media 70.6 mesi	95.9	77	-	98.7	91.6	-	59.5	51.1	-	95.9	85.4	-

OS: Sopravvivenza globale; CSS: Sopravvivenza Cancro Specifica; BPFS: Sopravvivenza libera da progressione biochimica; CPFS: sopravvivenza libera da progressione clinica

8.6.1 Riassunto dell'indicazione alla prostatectomia radicale nel cancro prostatico localmente avanzato

- a) Una prostatectomia radicale può essere eseguita in pazienti con cancro prostatico localmente avanzato, livelli del siero PSA <20 ng/mL, stadio clinico \leq cT3a, Gleason score biptico \leq 8.
- b) Se viene eseguita una prostatectomia radicale deve essere fatta un'estesa linfadenectomia pelvica.
- c) Il paziente deve essere informato circa una alta probabilità di un approccio multidisciplinare postoperatorio.

Poiché non ci sono trials clinici randomizzati che paragonino trattamenti in questi pazienti, possono essere usati solamente singoli studi multicentrici per definire il ruolo di una prostatectomia radicale. Per cancri clinici T3, il tasso di sopravvivenza globale PSA-free è di circa il 50% dopo 5 anni. La scala Gleason del tumore ha un impatto ben preciso sulla progressione(33), ma non c'è sempre una correlazione affidabile tra Gleason biptico e quello patologico. D'altra parte, l'invasione delle vescicole seminali, l'invasione dei linfonodi, i margini chirurgici positivi e l'alto livello di PSA sono fattori prognostici indipendenti di una sopravvivenza libera da progressione biochimica. Perciò, l'intervento chirurgico deve essere considerato una opzione terapeutica per alcuni pazienti con un carcinoma prostatico cT3a.

Non solo pazienti clinicamente sovrastadiati (che risultano poi pT2), ma anche individui i cui tumori sono pT3a, possono beneficiare di questo trattamento opzionale. Il problema rimane nella selezione dei pazienti che non presentino segni di coinvolgimento dei linfonodi o delle vescicole seminali. Nomogrammi che includono il livello del PSA, lo stadio nella scala di Gleason, possono essere utili nel predire lo stadio patologico della malattia(27,54). In più, lo studio dei linfonodi con scansioni TAC, lo studio delle vescicole seminali con la Risonanza Magnetica Nucleare, o il ricorso ad ago biopsie mirate ai linfonodi o alle vescicole, possono essere di aiuto nel riconoscere quei pazienti non propensi a trarre beneficio da un approccio chirurgico(56). Una prostatectomia radicale per cancri clinici T3 richiedono esperienza chirurgica sufficiente per mantenere il livello della morbidità accettabile. Una accresciuta esperienza chirurgica globale deve contribuire a far diminuire la morbidità nelle operazioni e migliorare i risultati funzionali dopo una prostatectomia radicale per un cancro clinico T3(52,57).

8.7 MALATTIA AI LINFONODI

Le indicazioni per una prostatectomia radicale in tutte le situazioni precedentemente descritte suppongono l'assenza di interessamento linfonodale. Malattie ai linfonodi-positivi(N+) saranno per lo più seguite da una progressione sistemica della malattia e in tutti i pazienti con una significativa malattia N+ il trattamento radicale è destinato a fallire. Non di meno, la combinazione di prostatectomia radicale e il trattamento simultaneo ormonale è stato dimostrato raggiungere un tasso di sopravvivenza cancro specifica (CSS) a 10 anni dell'80%(58). Però, è da chiedersi se questi risultati possano essere ottenuti con il solo trattamento ormonale. La maggior parte degli urologi sono riluttanti a praticare una prostatectomia radicale per una malattia clinica N+ o annullano l'intervento se una sezione congelata mostra una invasione di linfonodi. Dovrebbe essere notato che l'esame definitivo pato-

logico dopo una prostatectomia radicale può mostrare una invasione microscopica di linfonodi. L'incidenza di una progressione del tumore è più bassa in pazienti con pochi linfonodi positivi e in quelli con solo un'invasione microscopica. Pazienti con un N+ clinico di solito hanno un coinvolgimento significativo di linfonodi e saranno trattati solamente con una ormonoterapia.

In pazienti che risultano essere pN+ dopo una prostatectomia radicale, può essere richiesto un'ormonoterapia adiuvante, ma gli effetti benefici dovrebbero essere giudicati alla luce degli effetti collaterali di una terapia ormonale a lungo termine. Il controllo del PSA e il trattamento ormonale nel caso di una crescita del livello del PSA è perciò una opzione accettabile in casi selezionati.

Il metodo più accurato di stadiazione per l'accertamento del coinvolgimento linfonodale è la dissezione chirurgica dei linfonodi pelvici (LND). Questa procedura si è guadagnata interesse negli anni recenti. E' consigliata principalmente in pazienti ad alto rischio per una malattia localmente avanzata, ma permangono delle controversie circa l'indicazione e l'applicazione della LND, il suo ruolo terapeutico e la morbilità.

8.7.1 Indicazione ed estensione della LND

Sebbene sia generalmente accettato che la LND fornisca importanti informazioni per la prognosi (numero di linfonodi implicati, volume del tumore, perforazione capsulare) che non possono essere fornite da nessuna altra procedura, non si è ancora raggiunto un accordo riguardo quando e come eseguire la linfadenectomia. Per prendere queste decisioni, molti urologi si affidano ai nomogrammi basati su marcatori biochimici preoperatori e sui dati biopistici(27). Secondo questi nomogrammi, i pazienti con valori di PSA <10ng/mL e una biopsia con Gleason score <7 hanno un basso rischio di metastasi ai linfonodi e, perciò, LND potrebbe non essere di beneficio. Però, il fatto che questi nomogrammi siano basati su LND poco estese (solo alla fossa otturatoria ed alla vena iliaca esterna) probabilmente offrono una sottostima della reale incidenza del coinvolgimento linfonodale(59). Gli studi di linfografia hanno mostrato che la prostata drena non solamente verso i linfonodi otturatorii ed iliaci esterni, ma anche in quelli iliaci interni e in quelli presacrali. L'esecuzione di una LND estesa (eLND) consiste nella rimozione di tutti i linfonodi in queste regioni anatomiche particolari, con il recupero di circa 20 linfonodi, rispetto agli 8-10 della linfadenectomia limitata. In pazienti con un PSA di valore di <10ng/mL e una Gleason score biopistico maggiore di 7, è stata riportata una incidenza del 25% di interessamento linfonodale (60). Diversi reports, hanno mostrato che dal 19 al 35% dei linfonodi positivi sono riscontrati esclusivamente fuori dall'area tradizionalmente della LND limitata (61,62).

8.7.2 Il ruolo terapeutico di un diffuso LND

Oltre ad essere una procedura di stadiazione, la dissezione estesa dei linfonodi pelvici potrebbe essere curativa, o almeno di beneficio, in un sottogruppo di pazienti con limitate metastasi linfonodali (63,65). Perché una eLND sia rappresentativa, dovrebbe essere rimossa una media di 20 linfonodi (66). In alcune serie, il numero dei linfonodi rimossi durante una linfadenectomia si correlava significativamente con il tempo alla progressione(67). Ad oggi, tuttavia, le metastasi linfonodali sono considerate essere un segno sistemico di malattia. Ogni qual volta sono trovate delle metastasi linfonodali, la prognosi peggiora e viene consigliata una terapia sistemica.

8.7.3 Morbilità

La eLND resta una procedura chirurgica, che aggiunge morbilità al trattamento del cancro della prostata. Confrontando la LND standard vs quella estesa, un cospicuo tasso di importanti com-

plicanze è stato riportato da alcuni autori(68). Le complicanze consistono in linfoceli, linfodema, trombosi venose profonde ed embolia polmonare. Tuttavia, altri autori, riportano tassi di complicanze più accettabili(69,70).

8.7.4 Riassunto della linfoadenectomia estesa.

- a) La LND può giocare un ruolo nel trattamento del CaP in un gruppo selezionato di pazienti.
- b) Il numero dei linfonodi rimossi si correla con il tempo di progressione.
- c) La concomitante morbilità deve essere valutata a fronte degli effetti terapeutici ed una decisione dovrà essere presa valutando i singoli casi.

8.8 ORMONOTERAPIA NEOADIUVANTE E PROSTATECTOMIA RADICALE

Generalmente si definisce terapia neoadiuvante quella terapia somministrata prima del trattamento curativo locale definitivo (per esempio intervento chirurgico o radioterapia). Poiché il carcinoma prostatico è un tumore androgeno dipendente, la terapia ormonale neoadiuvante (NHT) è un concetto accattivante. Tentativi di ridurre le dimensioni della prostata prima di una prostatectomia radicale sono stati riportati da Vallett sin dal 1944 (71).

In una recente review e metanalisi del Cochrane sono stati studiati il ruolo di una terapia neoadiuvante, di una terapia ormonale adiuvante e della prostatectomia (72). I pazienti studiati avevano una malattia localizzata T1 e T2 a basso e medio rischio, con un Gleason score inferiore o uguale a 7, ed un PSA inferiore 20ng/m. Dallo studio del Cochrane sono state dedotte le seguenti osservazioni:

- a) La terapia ormonale neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale non offre un significativo vantaggio sulla sopravvivenza globale rispetto alla sola prostatectomia (odds ratio globale [OR] 1.11; intervallo di confidenza 95% [C] 0.67-1.85).
- b) La terapia ormonale neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale non offre un significativo vantaggio nella sopravvivenza libera da malattia rispetto alla sola prostatectomia (OR globale 1.24; 95% CI 0.97-1.57).
- c) La terapia neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale migliora sostanzialmente le variabili patologiche locali come la percentuale di malattia organo confinata, il downstaging patologico, margini chirurgici positivi e tasso di coinvolgimento dei linfonodi.
- d) La terapia adiuvante dopo la prostatectomia radicale: i dati globali a 5 anni di sopravvivenza globale (OS) hanno mostrato un OR di 1.50 e 95% CI 0.79-2.84. Questo non è statisticamente significativo, sebbene vi sia un trend in favore della terapia ormonale adiuvante. Allo stesso modo, non vi è alcun vantaggio di sopravvivenza a 10 anni.
- e) La terapia ormonale adiuvante dopo prostatectomia radicale: i dati complessivi per una sopravvivenza libera da malattia hanno un OR globale di 3.73 e 95% CI 2.3-6.03.): l'effetto sulla sopravvivenza libera da malattia si è mostrato fortemente significativo dal punto di vista statistico ($p < 0.00001$) nel braccio in terapia ormonale.
- f) E' degno di nota che lo studio EPC non è stato incluso nella review di Cochrane. Il terzo aggiornamento di questo vasto studio randomizzato sull'impiego della bicalutamide,

150mg una volta al giorno, in aggiunta al trattamento standard del carcinoma prostatico localizzato o localmente avanzato non metastatico è stato pubblicato nel Novembre del 2005(73). Il follow up medio è stato di 7.2 anni. C'è stato un significativo miglioramento nella sopravvivenza libera da progressione nel gruppo della prostatectomia radicale. Questo miglioramento è stato statisticamente significativo solo nel gruppo delle malattie localmente avanzate (HR 0.75; 95 CI 0.61-0.91). Non c'è stato alcun miglioramento significativo della sopravvivenza globale sia nel gruppo con malattia localizzata, che in quello con malattia localmente avanzata. Nel gruppo WW, c'è stato un trend di sopravvivenza globale in favore del solo WW nel gruppo della malattia localizzata (HR 1.16; 95% CI 0.99-1.37).

8.8.1 Riassunto del trattamento ormonale neoadiuvante e adiuvante e prostatectomia radicale.

- a) La terapia ormonale neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale non dà un significativo vantaggio sulla sopravvivenza globale rispetto alla sola prostatectomia.
- b) La terapia ormonale neoadiuvante prima di una prostatectomia non fornisce un significativo vantaggio per la sopravvivenza libera da malattia rispetto sola prostatectomia.
- c) La terapia ormonale neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale sostanzialmente migliora le variabili patologiche locali come il tasso di malattia confinata all'organo, il down staging patologico, i margini chirurgici positivi e il tasso di coinvolgimento dei linfonodi.
- d) La terapia ormonale adiuvante che segue una prostatectomia radicale non mostra un vantaggio di sopravvivenza a 10 anni.
- e) Terapia ormonale adiuvante dopo radicale prostatectomia: l'effetto stimato globale è stato statisticamente significativo($p < 0.00001$) in favore del braccio in terapia ormonale.

8.9 COMPLICANZE E RISULTATI FUNZIONALI

Le complicanze postoperatorie di una prostatectomia radicale sono elencate nella tabella 8.

Tabella 8: Complicanze della prostatectomia

Complicanza	Incidenza (%)
• Morte peri-operatoria	0.0-2.1
• Sanguinamento maggiore	1.0-11.5
• Perforazione del retto	0.0-5.4
• Trombosi venosa profonda	0.0-8.3
• Embolia polmonare	0.8-7.7
• Linfocele	1.0-3.0
• Perdita di urine, fistula	0.3-15.4
• Lieve stress incontinenza	4.0-50.0
• Severa stress incontinenza	0.0-15.4
• Impotenza	29.0-100.0
• Stenosi del collo vescicale	0.5-14.6
• Stenosi ureterale	0.0-0.7
• Stenosi uretrale	2.0-9.0

Il tasso di mortalità è di 0-1.5%(74); le fistole urinarie si trovano nell'1.2-4% dei pazienti(75); l'incontinenza urinaria persiste dopo un anno nel 7.7%(76). Negli uomini che si sottopongono alla prostatectomia, il tasso di complicanze postoperatorie generiche ed urologiche è significativamente ridotto se la procedura viene eseguita in un ospedale di elevata specializzazione e da un chirurgo che ha notevole esperienza in questo tipo di chirurgia (77-79).

La disfunzione erettile compare solitamente in quasi tutti i pazienti, ma la tecnica nerve sparing può essere applicata nelle malattie a basso rischio(80). I pazienti che beneficiano di una prostatectomia radicale nerve sparing potrebbero avere un rischio più alto di recidiva locale di malattia e per questo dovrebbero essere attentamente selezionati.

8.10 INDICAZIONI PER LA PROSTATECTOMIA RADICALE NERVE - SPARING

- a) La prostatectomia radicale nerve sparing può essere eseguita nella maggior parte degli uomini che si sottopongono ad una prostatectomia radicale (81,82). Nell'ultimo decennio è stato evidente un drammatico aumento delle diagnosi di tumori a basso stadio. Ma soprattutto gli uomini cui viene posta la diagnosi sono sempre più giovani e quindi sempre più interessati a preservare la funzionalità sessuale. Tuttavia una chiara controindicazione a questo tipo di chirurgia, è rappresentata da quei pazienti che presentano un alto rischio di malattia extracapsulare, come alcuni tumori della prostata cT3, cT2c, con un Gleason score superiore a 7 alla biopsia, o con più di un core biotico maggiore o uguale a 7, dallo lato selezionato per la nerve sparing. Le tavole di Partin costituiscono un'utile guida per prendere una decisione (27).
- b) Se resta qualche dubbio sulla presenza di un tumore residuo, il chirurgo dovrebbe in ogni caso rimuovere il fascio neurovascolare.
- c) In alternativa, l'impiego di un esame istologico intraoperatorio, può essere di aiuto nel prendere una decisione. Il paziente deve essere informato prima dell'intervento riguardo al rischio operatorio che comporta una nerve sparing, e sui dati relativi alla potenza sessuale postoperatoria riportati dal chirurgo, e sulla possibilità che, per assicurare un adeguato controllo della malattia, i nervi possano essere sacrificati, per quanto la valutazione preoperatoria possa essere favorevole ad una ipotesi del loro risparmio.

La precoce terapia con iniezione intracavernosa potrebbe migliorare la percentuale di recupero di potenza sessuale(89), mentre la possibilità di un trapianto del nervo surale necessita di ulteriori studi multicentrici.(90).

8.11 RIASSUNTO

8.11.1 Indicazioni

- a) In pazienti con stadio T1b-T2, Nx-N0, M0 ed una aspettativa di vita superiore a 10 anni (livello di evidenza: 1b). Opzionale.
- b) Pazienti con una lunga prospettiva di vita e stadio del tumore T1a (livello di evidenza:3).

c) Pazienti con una malattia allo stadio T3a, un Gleason score di >8 e un PSA di <20 ng/mL.

8.11.2 Commenti

- a) Terapia neoadiuvante a breve termine (tre mesi), con ormoni che rilasciano sostanze analoghe alla gonadotropina non è raccomandata nel trattamento di malattia con stadio T1-T2 (livello di evidenza: 1a).
- b) La chirurgia nerve sparing può essere tentata in pazienti affetti da una malattia a basso rischio di estensione extracapsulare (T1c, Gleason score inferiore 7 e PSA inferiore a 10 ng/ml oppure far riferimento ai nomogrammi di Partin) e sessualmente attivi prima dell'intervento (livello di evidenza: 3).
- c) La chirurgia nerve sparing monolaterale è opzionale nella malattia T2a (livello di evidenza: 4).
- d) Il ruolo di una prostatectomia radicale in pazienti con caratteristiche ad alto rischio, con coinvolgimento di linfonodi (stadio della malattia N1) o come una parte di un approccio terapeutico pianificato con più trattamenti (terapia ormonale a lungo termine e/o radioterapia adiuvante), non è stato valutato (livello di evidenza: 4).

Bibliografia

1. Lein M, Stibane I, Mansour R, Hege C, Roigas J, Wille A, Jung K, Kristiansen G, Schnorr D, Loening SA, Deger S. Complications, urinary continence, and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies – experience at the Charite Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006;50(6):1278-1282, discussion 1283-1284.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16846677&query_hl=28&itool=pubmed_docsum
2. Goeman L, Salomon L, De La Taille A, Vordos D, Hoznek A, Yiu R, Abbou CC. Long-term functional and oncological results after retroperitoneal laparoscopic prostatectomy according to prospective evaluation of 550 patients. *World J Urol* 2006;4(3):281-288.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16508788&query_hl=30&itool=pubmed_docsum
3. Rassweiler J, Stolzenburg J, Sulser T, Deger S, Zumbe J, Hofmockel G, John H, Janetschek G, Fehr JL, Hatzinger M, Probst M, Rothenberger KH, Poulakis V, Truss M, Popken G, Westphal J, Alles U, Fornara P. Laparoscopic radical prostatectomy – the experience of the German Laparoscopic Working Group. *Eur Urol* 2006;49(1):113-119.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16337330&query_hl=34&itool=pubmed_docsum
4. Rozet F, Galiano M, Catelineau, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol* 2005;174(3):908-911.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16093985&query_hl=37&itool=pubmed_docsum
5. Young H. Radical perineal prostatectomy. *Johns Hopkins Hosp Bull* 1905;16:315-321.
6. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. *J Urol* 1949;62:340-348.
7. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(3):492-497.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=7120554
8. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2005;352(19):1977-1984.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15888698&query_hl=39&itool=pubmed_docsum

9. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999;91(22):1906-1907.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10564667&opt=Abstract
10. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retro-pubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166(5):1729-1733.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11586211&opt=Abstract
11. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single centre between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43(2):113-118.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12565767
12. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61(5):982-986.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12736020
13. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toublanc M, Delmas V. Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol* 1998;160(4):1383-1385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751359&opt=Abstract
14. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995;153(5):1565-1569.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7536268&opt=Abstract
15. Huland H. Treatment of localized disease: treatment of clinically localized prostate cancer (T1/T2). In: *Proceedings of the First International Consultation on Prostate Cancer*. Murphy G, Denis L, Chatelain C, Griffiths K, Khoury S, Cockett AT (eds). Scientific Communication International, Jersey, Channel Islands, 1997, pp. 227-257.
16. Corral DA, Bahnsen RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994;151(5):1326-1329.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158780&opt=Abstract
17. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280(11):975-980.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9749479&opt=Abstract
18. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140(6):1340-1344.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3193495&opt=Abstract
19. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(5):456-462.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1426296&opt=Abstract
20. Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens – a different view. *J Urol* 1997;157(1):244-250.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976263&opt=Abstract
21. Oesterling JE, Suman VJ, Zincke H, Bostwick DG. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumours. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):687-693.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7505977&dopt=Abstract
22. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumours found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C). *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1721-1729.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523719&dopt=Abstract
 23. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. *J Urol* 2004;171(3):1089-1092.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14767277
 24. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):820-834.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16469560&query_hl=45&itool=pubmed_docsum
 25. Schlesinger C, Bostwick D and Iczkowski K. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol* 2005;29(9):1201-1207.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16096410&query_hl=48&itool=pubmed_docsum
 26. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, Walsh PC, Cox JL, Rittenhouse H, Wolfert R, Carter HB. Non-palpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160(6 Pt 2):2407-2411
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9817393&dopt=Abstract
 27. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843-848.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11744442
 28. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A. Combination of preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies and MRI T-stage to predict early failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology* 2000;55(4):572-577.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10736506
 29. Epstein JI. Gleason score 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000;24(4):477-478.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=
 30. Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
 31. Gibbons RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI Monogr* 1988;(7):123-126.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3173498&dopt=Abstract
 32. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24(2):395-406.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9126237&dopt=Abstract
 33. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1843-1849.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523732&dopt=Abstract
 34. Johansson JE, Andersson SO. Deferred treatment in localized prostatic cancer. *Acta Oncol* 1991;30(2):221-223.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2029410&dopt=Abstract

35. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumour grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumour. *Cancer* 1990;66(9):1927-1932.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1699655&do pt=Abstract
36. Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36(6):493-498.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2247914&do pt=Abstract
37. Walsh, PC. Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer. *New Engl J Med* 2002;347:839-840.
38. Eastham JA, Kattan MW, Riedel E, Begg CB, Wheeler TM, Gerigk C, Gonen M, Reuter V, Scardino PT. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(6 Pt 1):2292-2295.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14634399
39. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11590814&d opt=Abstract
40. Catalona WJ, Smith DJ. 5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1837-1842.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523731&do pt=Abstract
41. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167(2 Pt 1):528-534.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11792912&d opt=Abstract
42. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821-1825.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523728&do pt=Abstract
43. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1850-1857.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523733&do pt=Abstract
44. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3-12.
45. Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17(4):853-866.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2219582&do pt=Abstract
46. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Hoeltl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187-194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12723722
47. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Bernard Dubois J, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-106.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=12126818&query_hl=70&itool=pubmed_docsum
48. Yamada AH, Lieskovsky G, Petrovich Z, Chen SC, Groshen S, Skinner DG. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage TC, prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1994;17(4):277-285.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=8048388&query_hl=51&itool=pubmed_DocSum
49. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Ruktalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institution pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32(4):385-390.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=9412793&query_hl=54&itool=pubmed_docsum
50. Van den Ouden D, Hop WC, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160(4):1392-1397.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=9751362&query_hl=56&itool=pubmed_DocSum
51. Isorna Martinez de la Riva S, Lopez-Tomasety J, Marrero Dominguez R, Alvarez Cruz E, Santamaria Blanco P. [Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years follow-up.] *Arch Esp Urol* 2004;57(7):679-692. [Spanish]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15536949&query_hl=58&itool=pubmed_docsum
52. Ward JF, Slezak JM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. *BJU Int* 2005;95(6):751-756.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15794776&query_hl=61&itool=pubmed_docsum
53. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. *Eur Urol* 2007;51(1):121-128, discussion 128-129.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16797831&query_hl=63&itool=pubmed_docsum
54. Joniau S, Hsu CY, Lerut E, Van Baelen A, Haustermans K, Roskams T, Oyen R, Van Poppel H. A pretreatment table for the prediction of final histopathology after radical prostatectomy in clinical unilateral T3a prostate cancer. *Eur Urol*. 2007;51(2):388-396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16901622&query_hl=68&itool=pubmed_docsum
55. Bolla M, Van Poppel H, Collette L, Van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572-578.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16099293&query_hl=73&itool=pubmed_docsum
56. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, Van de Voorde W, Baert L. Accuracy of combined computerized tomography and fine needle aspiration cytology in lymph node staging of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1994;151(5):1310-1314.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8158777&dopt=Abstract
57. Van Poppel H, Vekemans K, Da Pozzo L, Bono A, Kliment J, Montironi R, Debois M, Collette L. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: results of a feasibility study (EORTC 30001). *Eur J Cancer* 2006;42(8):1062-1067.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16624554&query_hl=80&itool=pubmed_docsum
58. Ghavamian R, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak J, Zincke H. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161(4):1223-1227, discussion 1277-1228.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10081874&dopt=Abstract
59. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006;98(4):788-793. Epub ahead of print Jun 26, 2006.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16796698&query_hl=3&itool=pubmed_DocSum
 60. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN, Fleischmann A, Studer UE. Is pelvic lymph node dissection necessary in patients with a serum PSA < 10ng/mL undergoing radical prostatectomy for prostate cancer? *Eur Urol* 2006;50(2):272-279. Epub ahead of print Feb 28, 2006.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16632187&query_hl=6&itool=pubmed_docsum
 61. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 2002;167(4):1681-1686.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11912387&query_hl=9&itool=pubmed_docsum
 62. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol* 2003;169(3):849-854.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12576797&query_hl=11&itool=pubmed_DocSum
 63. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-1597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=10235151&query_hl=14&itool=pubmed_docsum
 64. Aus G, Nordenskjold K, Robinson D, Rosell J, Varenhorst E. Prognostic factors and survival in node-positive (N1) prostate cancer – a prospective study based on data from a Swedish population-based cohort. *Eur Urol* 2003;43(6):627-631.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12767363&query_hl=16&itool=pubmed_docsum
 65. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstrahl EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91(1):66-73.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=11148561&query_hl=18&itool=pubmed_docsum
 66. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Voge D, Riedmiller H. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156(6):1969-1971.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=8911367&query_hl=21&itool=pubmed_docsum
 67. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol* 2002;168(2):514-518.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131300
 68. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2006;50(5):1006-1013. Epub ahead of print Aug 31, 2006.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16959399&query_hl=24&itool=pubmed_docsum
 69. Heidenreich A et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) – an update on > 300 cases. *J Urol* 2004;171: a312.
 70. Burkhard FC, Schumacher M, Studer UE. The role of lymphadenectomy in prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2005;2(7):336-342.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16474786&query_hl=32&itool=pubmed_docsum
71. Vallett BS. Radical perineal prostatectomy subsequent to bilateral orchiectomy. *Delaware Med J* 1944;16:19-20.
 72. Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006019.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=17054269&dopt=Citation
 73. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006;97(2):247-254.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16430622&query_hl=35&itool=pubmed_docsum
 74. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996;29(2):168-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8647142&dopt=Abstract
 75. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;43(2 Suppl):47-51.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8116133&dopt=Abstract
 76. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1817-1819.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523727&dopt=Abstract
 77. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346(15):1138-1144.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11948274
 78. Lotosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: Results from the Prostate Cancer Outcome Study. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(19):1582-1592.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11018094
 79. Van Poppel H, Collette L, Kirkali Z, Brausi M, Hoekstra W, Newling DW, Decoster M and members of the EORTC GU Group. Quality control of radical prostatectomy: a feasibility study. *Eur J Cancer* 2001;37(7):884-891.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11313177&dopt=Abstract
 80. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1831-1836.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523730&dopt=Abstract
 81. Gontero P, Kirby RS. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8(2):133-139.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15711608&query_hl=38&itool=pubmed_docsum
 82. Sokoloff MH, Brendler CB. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):535-543.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=11590812&query_hl=41&itool=pubmed_docsum

9. Trattamento radioterapico curativo

9.1 INTRODUZIONE

Non ci sono studi randomizzati che confrontino la prostatectomia radicale con la radioterapia a fasci esterni o la brachiterapia per il carcinoma prostatico localizzato, ma la conferenza del National Institutes of Health (NIH) tenutasi nel 1988(1) rimane tutt'oggi valida: la radioterapia esterna offre gli stessi risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine della chirurgia; inoltre, la radioterapia esterna garantisce una buona qualità di vita quanto quella offerta dall'intervento chirurgico(2). La radioterapia conformazionale a tre dimensioni (3D-CRT) è stata introdotta in Europa negli anni '90, insieme ad un crescente interesse nella brachiterapia transperineale. All'alba del terzo millennio, la radioterapia ad intensità modulata (IMRT), una forma ottimizzata di 3D-CRT, sta gradualmente guadagnando terreno in centri di eccellenza.

Dopo un accurato studio sull'estensione del tumore, la scelta del trattamento deve essere basata su di un approccio multidisciplinare, prendendo in considerazione la classificazione TNM del 2002, il Gleason score, il valore iniziale di PSA, l'età del paziente, le comorbidità, l'aspettativa e la qualità di vita. Ottenere il consenso del paziente è essenziale dopo avergli fornito esaurienti informazioni riguardo alla diagnosi, alle modalità del trattamento ed alle morbilità ad esso correlate.

9.2 ASPETTI TECNICI

I dati anatomici acquisiti tramite scansione del paziente in posizione per il trattamento, sono trasferiti ad un sistema di trattamento pianificato 3D, dove si visualizza il volume dell'obiettivo clinico, seguendo il quale, si aggiunge un margine (circoscritto) di salvezza. Al momento dell'irraggiamento un collimatore multifasce, automaticamente e continuamente, mette in evidenza i contorni del volume dell'obiettivo visto da ciascun raggio. Il tempo reale di verifica del campo irradiato per mezzo della rappresentazione portale permette il confronto dei campi trattati e di quelli simulati e la correzione di deviazioni dove lo spostamento sia maggiore di 5 mm.

La 3 DCRT è una tecnica di alta precisione che migliora il controllo locale attraverso una scala di

dosaggio, senza accrescere il rischio di morbidità. L'uso della IMRT è possibile grazie all'impiego di acceleratori lineari equipaggiati con collimatori multifasce e specifici software di ultima generazione. Il movimento dei fasci durante al momento dell'irraggiamento permette l'adattamento del dosaggio che deve essere rilasciato all'interno del campo di trattamento e fornisce curve di isodose concave.

Qualsiasi sia la tecnica e la sua distinzione, la qualità della sicurezza gioca un ruolo maggiore nella gestione della radioterapia, dovuta al coinvolgimento di medici, radioterapisti, fisici, dosimetristi, radiologi ed esperti di computer.

9.3 CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO T1-2C NO, MO.

9.3.1 T1a-T2a, N0, M0 e Gleason score inferiore o uguale a 6 e PSA inferiore a 10ng/mL (gruppo a basso rischio).

Per la radioterapia esterna si raccomanda un dosaggio di almeno 72 Gy, considerato che è stato dimostrato che la sopravvivenza libera da recidiva biochimica è significativamente più alta con una dose di radiazioni ≥ 72 Gy rispetto a dosi inferiori a 72 Gy (69% vs 63%, $p=0.046$)(4).

9.3.2 T2b o PSA 10-20ng/mL, o Gleason score 7 (gruppo a rischio intermedio).

Molti studi hanno dimostrato un significativo impatto dell'aumento della dose sulla sopravvivenza a 5 anni senza recidiva biochimica, per i pazienti classificati come cT1c-T3, con un range di dosaggio da 76 a 81 Gy, senza riscontro di tossicità tardiva di valore 3 o 4 (4-6). Questa è la ragione per cui i gruppi di pazienti a rischio intermedio possono trarre beneficio da un aumento del dosaggio, come si evince da due studi randomizzati. Lo studio randomizzato dell'Anderson Cancer Centre MD ha confrontato la 3D-CRT con un dosaggio di 78 Gy, con la radioterapia convenzionale a 70 Gy, includendo 305 pazienti affetti da malattie con stadio T1-3 e con un livello di PSA prima del trattamento superiore ai 10ng/mL (follow-up medio di 40 mesi). Un tasso significativamente più alto di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è stato riscontrato nel 75% dei pazienti sottoposti al trattamento con 78 Gy vs il 48% di quelli sottoposti ad un dosaggio di 70 Gy ($p=0.01$) (7). Questo studio è stato confermato dall'analisi ad interim del PROG 95-09, che ha valutato 393 pazienti con stadio T1b-T2b, dei quali il 75% aveva un Gleason score inferiore o uguale a 6 ed un PSA <15 ng/mL. I pazienti randomizzati per un iniziale trattamento della sola prostata usando protoni conformazionali sia di 19.8 che 28.8GyE, sono poi stati sottoposti ad un dosaggio di 50.4 Gy su di una più ampia zona. Con un follow-up medio di 4 anni, è stato riscontrato un decremento significativo del tasso di recidiva biochimica a 5 anni ($p=0.00001$) in favore dei pazienti ai quali si era dato un dosaggio più alto (79.2GyE) vs quelli sottoposti ad un dosaggio convenzionale (70.2GyE). Nella pratica quotidiana, sebbene non sia stato ancora raggiunto un accordo sull'appropriato livello di scala del dosaggio, 78 Gy sembra rappresentare un buon compromesso.

9.3.3 T2c, o Gleason score >7 o PSA >20 ng/mL (gruppo ad alto rischio)

La radioterapia esterna con graduale aumento del dosaggio migliora la sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni (7), ma sembra insufficiente per prevenire il rischio di recidiva al di fuori della pelvi. Numerosi studi si sono proposti di valutare l'adeguato dosaggio, con o senza la terapia ormonale adiuvante, inclusi:

- a) Lo studio MRC che paragonava la terapia ormonale neoadiuvante con la radioterapia convenzionale da 64 Gy e la radioterapia radicale e conformazionale ad alto dosaggio (74Gy) (9)
- b) Lo studio della Fédération Nationale des Centres de Lutta Contre le Cancer (FNCLCC) che mette a confronto le dosi di 70 e di 80 Gy senza terapia ormonale(10).
- c) Lo studio dell'Organizzazione Europea per la Ricerca ed il Trattamento del cancro (EORTC) in cui viene paragonato il dosaggio stratificato (70, 74 e 78 Gy), con o senza la terapia neoadiuvante e la terapia ormonale concomitante (11).

Uno studio prospettico randomizzato, su 206 pazienti con un PSA di almeno 10 ng/mL (massimo 40ng/mL), un Gleason score di almeno 7 (range 5-10), o evidenza radiologica di una malattia extra-prostatica, ha confrontato la 3D-CRT da sola o in combinazione con una terapia di deprivazione androgenica di 6 mesi (ADT). Dopo un follow-up medio di 4.5 anni, i pazienti randomizzati nel gruppo della 3D CRT associata all'ADT mostravano un tasso di sopravvivenza significativamente più alto ($p=0.04$), un tasso di mortalità dovuto al carcinoma prostatico più basso ($p=0.02$) ed un tasso di sopravvivenza più alto senza ricorrere alla ADT ($p=0.002$)(12).

9.3.4 Irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici nel carcinoma della prostata localizzato ad intermedio o ad alto rischio.

L'invasione dei linfonodi pelvici è un indicatore prognostico negativo (13). Studi randomizzati condotti negli anni 70 e 80 non sono mai riusciti a dimostrare se i pazienti traevano beneficio dalla irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici nei casi ad alto rischio. Lo studio randomizzato del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (1978-1986) su 484 pazienti con stadio T1b-T2, ha dimostrato che l'irradiazione della catena dei linfonodi pelvici non migliora né il tasso di recidiva locale né quello di sopravvivenza (14) ottenendo risultati simili a quelli di uno studio di Stanford (1970-1986) su solo 91 pazienti (15).

Oggi, grazie allo screening individuale, livelli superiori di work-up e nuove possibilità di imaging, il rischio di coinvolgimento dei linfonodi pelvici, può essere calcolato sulle tavole di Partin (16) o con la formula di Roach (17). La formula Roach stima il rischio di coinvolgimento dei linfonodi pelvici come superiore al 15%: linfonodi positivi = $2/3 \text{ PSA} + (\text{GS} - 6) \times 10$, dove il PSA è l'antigene specifico della prostata e GS è il Gleason score. Campioni prelevati con la laparoscopia (18) o con mini-laparotomie sono un'altra modalità usata per decidere i trattamenti.

9.4 TECNICHE INNOVATIVE

9.4.1 Radioterapia ad intensità modulata (IMRT)

La IMRT consente ai radioterapisti di aumentare omogeneamente la dose sino a 80 Gy, all'interno della banda stabilita, sempre rispettando le dosi soglia negli organi a rischio. Il Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre ha la più ampia esperienza con questa tecnica, ovvero 772 pazienti trattati tra il 1996 e il 2001, con dosi che andavano da 81 a 86.4 Gy, usando un piano di approccio inverso. Con un follow-up medio a 24 mesi (6-60 mesi), la probabilità reale a 3 anni di tossicità rettale di grado avanzato ≥ 2 è stata del 4%; la probabilità reale a tre anni di tossicità urinaria ≥ 2 è stata del 15%; ed il reale tasso di sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 3 anni nei gruppi di pazienti a basso rischio, a rischio intermedio e ad alto rischio era del 92%, 86% e 81%, rispettivamente(19). L'uso della IMRT sta aprendo la strada ad un trattamento frazionato, con una durata più breve per il tempo globale del tratta-

mento, somministrando 70 Gy in 28 frazioni nel periodo di 5 settimane, con 2.5 Gy per frazione(20).

9.4.2 Brachiterapia transperineale

La brachiterapia transperineale è una tecnica efficiente e sicura, che generalmente richiede meno di 2 giorni di ricovero. C'è consenso nel seguire i seguenti criteri di inclusione: stadio cT1b-T2a NO, MO; un Gleason score ≥ 6 su un numero sufficiente di biopsie randomizzate, un livello iniziale di PSA ≥ 10 ng/mL, una percentuale $\leq 50\%$ di positività al cancro del core biptico ed un volume della prostata <50 cm ed un buon punteggio all'International Prostatic Symptom Score(IPSS)(21). I pazienti con un carcinoma prostatico a basso rischio sono i candidati più indicati per una brachiterapia a basso dosaggio (LDR).

Nel 1983, Holm e altri descrissero il metodo transperineale con ecografia transrettale in cui il paziente è sistemato decubito dorsale, in posizione ginecologica (22). L'impianto è eseguito in anestesia generale o in spinale e richiede una curva di apprendimento da parte della intera equipe: il medico per la delineaazione della prostata e per il posizionamento degli aghi, il fisico per la dosimetria in tempo reale ed il radioterapista per il carico della fonte. La sonda dell'ecografo introdotta nel retto è fissata in una posizione stabile.

I risultati su impianti permanenti sono stati riportati da differenti istituzioni con un range medio di follow-up tra i 36 e i 120 mesi (23). La sopravvivenza libera da recidiva riportata dopo 5 e 10 anni è stata dal 71% al 93% e dal 65% all'85%, rispettivamente (24-30). Una significativa correlazione è stata mostrata tra la dose impiantata ed il tasso di recidiva (31). I pazienti sottoposti ad un D90, >140 Gy, hanno mostrato un tasso di controllo biochimico significativamente più alto (PSA <1.0 ng/mL) a 4 anni rispetto ai pazienti che hanno ricevuto meno di 140 Gy (92% vs 68%). Non è stato dimostrato alcun beneficio dall'aggiunta di terapie con deprivazioni androgeniche neoadiuvanti o adiuvanti alla brachiterapia LDR (23). La maggior parte dei pazienti avvertono sintomi urinari acuti subito dopo l'impianto, come la ritenzione urinaria (1.5-22%), TURP dopo l'impianto (sino all'8.7%), incontinenza (0-19%). Una morbidità urinaria cronica può presentarsi fino al 20% dei pazienti, tale percentuale dipende dalla severità dei sintomi precedenti alla brachiterapia. Una preventiva TURP per l'iperplasia prostatica benigna, accresce sia il rischio di incontinenza dopo l'impianto sia la morbidità urinaria. La morbidità rettale, ovvero proctiti di II/III grado, indotte da brachiterapia, hanno un'incidenza dal 5 al 21%. La disfunzione erettile si sviluppa in circa il 40% dei pazienti dopo 3-5 anni. In una recente analisi retrospettiva di 5,621 uomini sottoposti a brachiterapia LDR, il tasso di morbidità urinaria, intestinale e della funzione erettile è stato stimato intorno al 33.8%, 21% e 16.7%, rispettivamente, con un tasso di ricorsi a terapie invasive del 10.3%, 0.8% e del 4%, rispettivamente.

In caso di impianti permanenti, lo iodio-125 in forma granulare è il radio-isotopo di riferimento, mentre il palladio-103 può essere usato per tumori meno differenziati, con un più alto valore del doubling-time del PSA. La dose impostata per il volume pianificato dall'obiettivo è di 150 Gy per lo iodio-125 e 120Gy per il palladio-103. Un Gleason score di 7 rimane "una zona grigia", ma i pazienti con uno score di 4+3 non mostrano alcuna differenza nell'outcome (33).

Nei casi di carcinoma della prostata localizzato a rischio intermedio o alto, l'associazione con l'irradiazione esterna (34) o con il trattamento ormonale neoadiuvante (35) può essere considerato, ma il potenziale impatto positivo di questi trattamenti necessita di essere accertato con studi randomizzati. Una brachiterapia prostatica transperineale, interstiziale, non permanente con un alto dosaggio di iridio-192 con una tecnica che gradui la fonte ed un

ricaricamento remoto può essere applicata con un dosaggio totale che va dai 12 ai 20 Gy da 2 a 4 frazioni combinate con una radioterapia esterna e frazionata di 45 Gy (36). Recenti studi suggeriscono un risultato equivalente, in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica, in confronto con la radioterapia esterna a forti dosi (HD EBRT) (37). In un'analisi retrospettiva di un recente studio (38,39) i tassi di sopravvivenza libera da recidiva biochimica sono risultati dell'85.8%, 80.3% e del 67.8% negli uomini, rispettivamente con un carcinoma prostatico a basso, intermedio ed alto rischio: questi dati sono riportati dopo un follow-up medio di 9.43 anni. I cambiamenti nella qualità di vita sono simili tra l'HD EBRT e la brachiterapia HDR in termini di comparsa di diarrea ed insonnia (40). Però la frequenza di disfunzione erettile è significativamente maggiore con la brachiterapia HDR (86% vs 34%).

Per gli stadi T1-2 NO MO, il tasso di fallimento biochimico a 5 anni è simile a quello dell'impianto permanente di semi, dell'irradiazione esterna ad alto dosaggio (>Gy), della combinazione tra irradiazione a semi ed esterna e della prostatectomia radicale. Questi sono stati i risultati di uno studio su 2,991 pazienti affetti da carcinoma della prostata localizzato T1-2 consecutivi, trattati tra il 1990 e il 1998 al Cleveland Clinic Foundation ed al Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre con un follow-up medio di un anno (37).

9.5 TOSSICITÀ RITARDATA

I pazienti dovrebbero essere informati circa la potenziale tossicità ritardata sull'apparato genito-urinario ed intestinale che può subentrare, come pure sull'impatto dell'irraggiamento sulla funzione erettile. La tossicità ritardata è stata analizzata usando un dosaggio di 70 Gy nello studio randomizzato prospettico dell'EORTC 22863 (1987-1995) (41), in cui il 90% dei pazienti furono diagnosticati come stadio T3-4. Un totale di 377 pazienti (91%) su 415 erano eleggibili per una tossicità a lungo termine, secondo la scala di valutazione RTOG modificata. Ottantasei (22.8%) pazienti ebbero complicanze urinarie ≥ 2 , complicanze intestinali o edema alle gambe, di questi, 72 ebbero un secondo grado di tossicità (moderata), 10 ebbero una tossicità di grado 3 (forte), e 4 morirono a causa del grado 4 (fatale) di tossicità. Sebbene 4 decessi (1%) siano avvenuti per motivi strettamente correlati con il trattamento, la tossicità a lungo termine è considerata come limitata, con una percentuale riportata di incidenza di grado 3 o 4, inferiore al 5% (tavola 9). Questi dati possono essere usati per un iniziale confronto tra tecniche di radioterapia correntemente in uso, come 3D-CRT o la IMRT. La radioterapia influisce sulla funzione erettile in misura inferiore rispetto alla chirurgia, stando ai dati riportati da uno studio retrospettivo (2). Una recente meta-analisi ha mostrato che il tasso di probabilità di mantenere una funzione erettile ad un anno è dello 0.76 dopo la brachiterapia, 0.60 dopo la brachiterapia associata alla radioterapia esterna, 0.55 dopo la radioterapia, 0.34 dopo una prostatectomia radicale nerve-sparing e dello 0.25 dopo una prostatectomia radicale standard. Quando si selezionarono studi con più di 2 anni di follow-up (quindi escludendo la brachiterapia), i tassi divennero 0.60, 0.52, 0.25, rispettivamente con una maggiore distribuzione tra le tecniche di radioterapia e l'approccio chirurgico (42).

Studi recenti hanno dimostrato una crescita significativa del rischio di sviluppare tumori maligni secondari del retto e della vescica dopo EBRT (43,44). In una valutazione retrospettiva di 30,552 e 55,263 uomini sottoposti sia all'ERBT sia alla prostatectomia radicale, il rischio di cancro al retto è di 1.7 volte superiore se paragonato a quello del gruppo chirurgico (43). Un'altra analisi (44) ha mostrato che il relativo rischio di sviluppare un cancro alla vescica è di 2.34 volte maggiore se paragonato ad un controllo della popolazione in salute.

Tabella 9: Incidenza di tossicità tardiva secondo il grado dell'RTOG (dal trial EORTC 22863)

Tossicità	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Di qualunque entità (grado 2)
	N° (%)	N° (%)	N° (%)	N° (%)
Cistite	18 (4.7)	2 (0.5)	0 (0)	20 (5.3)
Ematuria	18 (4.7)	0	0	18 (4.7)
Stenosi urinaria	18 (4.7)	5 (1.3)	4 (1)	27 (7.1)
Incontinenza	18 (4.7)	2 (0.5)	0 (0)	20 (5.3)
Tossicità generale apparato urinario	47 (12.4)	9 (2.3)	4 (1)**	60 (15.9)
Proctite	31 (8.2)	0	0	31 (8.2)
Diarrea cronica	14 (3.7)	0	0	14 (3.7)
Ostruzione del tenue	1 (0.2)	1 (0.2)	0	2 (0.5)
Tossicità generale dell'apparato gastro-enterico	36 (9.5)	1 (0.2)	0	37 (9.8)
Edema arti inferiori	6 (1.5)	0	0	6 (1.5)
Tossicità generale	72 (19)	10 (2.7)	4 (1)	86 (22.8)

* La tossicità complessiva include la tossicità dell'apparato gastroenterico, quella dell'apparato urinario, e l'edema degli arti inferiori. Poiché la maggior parte dei pazienti hanno avuto più di un tipo di tossicità, questo valore non deriva dalla semplice addizione.

** Due dei pazienti con tossicità di grado 4 sono stati irradiati con cobalto-60.

Nota: Non si sono osservate altre tossicità rilevanti (> grado 2) tra i pazienti irradiati con cobalto-60. (n = 15, esclusi due pazienti, con tossicità GU di grado 4 ed uno con tossicità GI di grado 2).

9.6 RADIOTERAPIA ESTERNA PRECOCE POST-OPERATORIA PER NEOPLASIE IN STADIO PT3N0M0

L'invasione extracapsulare pT3 è gravata da un rischio di ripresa locale di malattia che può arrivare fino al 30% (45). In una analisi multifattoriale i predittori di ripresa biochimica sono:

- Livello di PSA (p=0.005)
- Gleason Score sul pezzo operatorio (p=0.002)
- Margini chirurgici positivi (p<0.001) (46).

Un solo studio prospettico randomizzato ha valutato il ruolo della radioterapia precoce post-operatoria; lo studio EORTC 22911 ha confrontato una radioterapia post-operatoria precoce (60Gy) con la radioterapia ritardata fino alla recidiva locale (70Gy) in pazienti classificati come pT3 N0 dopo prostatectomia radicale retropubica. La radioterapia post-operatoria precoce si è dimostrata ben tollerata con un rischio di tossicità urinaria di grado 3-4 inferiore al 3.5% (47), senza differenze significative riguardanti il tasso di incontinenza e/o stenosi dell'anastomosi (48) Lo studio conclude che la radioterapia precoce dopo chirurgia migliora significativamente la sopravvivenza clinica o biologica: 72.2% vs 51.8% ($p < 0.0001$) (49).

Tuttavia non è stato dimostrato che la radioterapia precoce migliori la sopravvivenza libera da metastasi e la sopravvivenza cancro-specifica in questo gruppo di pazienti. I pazienti più adatti per una terapia radiante precoce potrebbero essere quelli con margini chirurgici positivi multifocali e un Gleason Score > 7 .

Quindi, per pazienti classificati come T1-2 N0 (o T3N0 con fattori prognostici selezionati), pT3 pN0 con un elevato rischio di recidiva locale dopo prostatectomia radicale dovuto ad apertura della capsula, con margini positivi e/o invasione delle vescicole seminali, in cui il livello di PSA sia < 0.12 mg/ml un mese dopo la chirurgia, potrebbero essere raccomandate le seguenti opzioni:

- Radioterapia immediata dopo il recupero funzionale urinario, o
- Monitoraggio clinico e biologico seguito da radioterapia di salvataggio, quando il PSA superi 0.5 ng/ml (50); 1.0 ng/ml sembra essere il cut-off al di là del quale la probabilità di un controllo locale della malattia è significativamente ridotto (51).

9.7 CARCINOMA DELLA PROSTATA LOCALMENTE AVANZATO: T3-4 N0, M0, T1-4 N1 M0

L'incidenza del carcinoma della prostata localmente avanzato si è ridotta come risultato degli screening individuali o di massa. L'irradiazione dei linfonodi pelvici è opzionale per i pazienti N0 per la probabilità di malattia subclinica e per i pazienti N1 (linfonodi interiliaci). Tuttavia i risultati della sola radioterapia sono molto scarsi (52). In seguito alla ormonodipendenza del carcinoma della prostata (53), la ADT è stata utilizzata in associazione con la radioterapia esterna allo scopo di:

- ridurre il rischio di metastasi a distanza per mezzo di una potenziale eliminazione delle micrometastasi già presenti al momento della diagnosi;
- ridurre il rischio di non eliminazione e/o recidiva locale quale fonte di metastasi secondarie (54) attraverso l'effetto della apoptosi radiazione-indotta (55, 56).

Numerosi studi clinici randomizzati hanno stabilito il valore di tale associazione terapeutica.

9.7.1 Ormonoterapia neoadiuvante

Lo studio RTOG 86-10 includeva 471 pazienti in stadio T2-4 N0-X M0. La terapia di deprivazione androgenica veniva somministrata due mesi prima della terapia radiante e durante la terapia, oppure, nel braccio di controllo, in caso di recidiva. Il 32% dei pazienti erano stati classificati come T2, il 70% come T3-4 e il 91% N0. Il trattamento ormonale era costituito da Eulexine somministrato per via orale in una dose di 250 mg per tre volte al giorno, e Goserelin acetato (Zoladex) in una dose di 3.6 mg ogni 4 settimane per via sottocutanea. Il volume target pelvico veniva irradiato con 45 Gy e il volume target prostatico con 20-25 Gy. Dopo 8 anni veniva associata la ADT con un miglioramento del controllo locale della malattia (42% vs 30%, $p = 0.016$), della sopravvivenza libera da malattia (33% vs 21% $p = 0.004$) e della sopravviven-

za libera da malattia biochimica (PSA<1.5 ng/ml, 24% vs 10% (p<0.0001)). In pazienti con Gleason Score tra 2 e 6, vi era un miglioramento significativo della sopravvivenza del 70% vs 52% (p=0.015) (57).

9.7.2 Ormonoterapia concomitante ed adiuvante

Lo studio EORTC 22863 ha reclutato 415 pazienti con una malattia in stadio T1-2 di grado 3 WHO (World Health Organization), T3-4, NOMO e qualsiasi grado istologico e ha confrontato la radioterapia associata a ADT adiuvante con la sola radioterapia.

La terapia di deprivazione androgenica era indicata in casi di recidiva. L'82% dei pazienti avevano diagnosi di T3, il 10% di T4 e l'89% di N0. Il trattamento ormonale utilizzava ciproterone acetato alla dose di 50 mg tre volte al giorno per un mese a partire da una settimana prima dell'inizio della radioterapia e Goserelin acetato (CPA) alla dose di 3.6 mg somministrati sotto cute ogni 4 settimane per tre anni a partire dal primo giorno di radioterapia.

Il volume target pelvico veniva irradiato con 50 Gy e il volume target prostatico con 20 Gy. Con un follow up mediano di 66 mesi, la terapia di associazione confrontata con la sola radioterapia risultava significativamente migliore sia in termini di sopravvivenza (78% vs 62%, p=0.001) sia in termini di sopravvivenza senza recidiva clinica (78% vs 40%, p<0.001) (58). L'incidenza cumulativa di recidiva loco-regionale a 5 anni era pari a 1,7% vs 16.4% nel braccio sottoposto alla sola radioterapia (p<0.0001) mentre la sopravvivenza senza recidiva clinica o biochimica (nadir pari a 1.5 ng/ml) era dell'81% nel braccio con trattamento combinato vs 43% nel braccio sottoposto a sola radioterapia (p<0.001).

9.7.3 Terapia ormonale adiuvante

Lo studio RTOG 85-31 ha reclutato 977 pazienti con diagnosi T3-4 N0-1 M0, o pT3 dopo prostatectomia radicale. La ADT veniva avviata l'ultima settimana di irradiazione e proseguiva fino alla comparsa di recidiva (gruppo 1) oppure veniva avviata alla comparsa di recidiva (gruppo 2). Un totale del 15% dei pazienti nel gruppo 1 e del 29% nel gruppo 2 erano stati sottoposti a prostatectomia radicale, mentre il 14% dei pazienti nel gruppo 1 ed il 26% nel gruppo 2 erano pN1. Ogni 4 settimane veniva somministrato Goserelin acetato alla dose di 3,6 mg sottocute, la pelvi veniva irradiata con 45 Gy ed il letto prostatico con 20-25 Gy. Nei pazienti in stadio pT3 venivano utilizzati 60-65 Gy. Con un follow up mediano di 7.3 anni la OS era superiore in modo statisticamente significativo nel braccio sottoposto a terapia ormonale adiuvante con il 76 vs 71% e 53 vs 38% rispettivamente a 5 e 10 anni (59). In questo studio, 95 dei 173 pazienti pN1 sottoposti a radioterapia pelvica associata a terapia ormonale precoce raggiungevano un tasso di sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni (PSA< 15.5ng/ml) significativamente migliore rispetto ai pazienti sottoposti a terapia ormonale ritardata (p=0.0001) (60).

Lo studio del National Cancer Institute del Canada che includeva pazienti in stadio cT3-4 NOMO, confrontava il solo blocco androgenico completo (CAB) (Goserelin Acetato 3.6 mg sottocute ogni 4 settimane e Flutamide 750 mg/die) con la combinazione con la terapia radiante alla dose di 65-69 Gy (61). I risultati sono attualmente attesi.

9.7.4 Terapia ormonale neoadiuvante, concomitante e adiuvante

Lo studio RTOG 92-02 si è concluso nel 1995 dopo il reclutamento di 1554 pazienti. Sono stati osservati miglioramenti statisticamente significativi nel controllo della bNED (actuarial Biochemical freedom of disease), nella comparsa di metastasi a distanza, nel controllo loca-

le della malattia, e nella sopravvivenza libera da malattia nei pazienti sottoposti a terapia di deprivazione androgenica a lungo termine (prima durante e due anni dopo la radioterapia) rispetto ai pazienti sottoposti a deprivazione androgenica a breve termine (due mesi prima e durante radioterapia). Con un follow up mediano di 5.8 anni il braccio sottoposto a deprivazione androgenica a lungo termine ha ottenuto, rispetto a quello sottoposto a deprivazione androgenica a breve termine, un miglioramento significativo di tutti gli end-points di efficacia eccetto la OS a 5 anni che è stata rispettivamente dell'80% vs 78.5% ($p=0.73$). In un sottogruppo di pazienti che non facevano parte del disegno originario dello studio, affetti da malattia con G.S. compreso tra 8 e 10, il braccio sottoposto a deprivazione androgenica a lungo termine, ha mostrato una OS a 5 anni significativamente migliore rispetto a quella del braccio a breve termine, rispettivamente dell'81% vs 70.7% ($p=0.04$) (62).

Bibliografia

1. Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed). NCI Monogr 1988(7):3-6.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3050539
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, Wasson JH, Bin L. Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas. J Clin Oncol 1996;14(8):2258-2265.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8708715
3. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004;43(4):316-381.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15303499
4. Kupelian P, Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(2):415-419.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15667961&query_hl=86&itool=pubmed_docsum
5. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. Semin Oncol 1994;21(5):580-597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7939749
6. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41(3):491-500.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9635694
7. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. J Clin Oncol 2000;18(23):3904-3911.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11099319
8. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. A randomized trial comparing conventional dose (70.2 GyE) and high-dose (79.2 GyE) conformal radiation in early stage adenocarcinoma of the prostate: results of an interim analysis of PROG 95-09. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:S131 (abstract 4).

9. MRC Radiotherapy Working Party. RT01. A randomized trial of high dose therapy in localised cancer of the prostate using conformal radiotherapy techniques. London: Medical Research Council, October 1997.
UPDATE MARCH 2007 49
10. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdin S, Bachaud JM, Maingon P, Lagrange JL, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay MH, Dubray B, Luporsi E, Bey P. The GETUG 70 Gy vs 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1056-1065.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15519775
11. Bolla M. Three dimensional conformal radiotherapy alone vs three dimensional conformal therapy plus adjuvant hormonal therapy in localized T1b-c, T2a, N0, M0 prostatic carcinoma. A phase III randomized study. EORTC protocol 22991. Brussels : EORTC Data Centre, 1999.
<http://www.radio-onkologie.unispital.ch/NR/rdonlyres/D142AB43-4C56-47E3-8E30-8747834A1718/0/EORTC22991.pdf> (access date February 2007).
12. D'Amico A, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer; a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(7):821-827.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15315996
13. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):7-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8270461
14. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, Baerwald H, Sause WT, Hanks GE, Perez CA. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77 06. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1988;15(6):1307-1316.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3058656
15. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:133 (abstract 36).
16. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD. Combination of prostate -specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA* 1997;227(18):1445-1451.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9145716
17. Roach M, Marquez C, Yuo H, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navwab Z, Carroll PR. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;28(1):33-37.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7505775
18. Rukstalis DB, Gerber GS, Vogelzang NJ, Haraf DJ, Straus FH 2nd, Chodack GW. Laparoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 103 consecutive cases. *J Urol* 1994;152(4):670-674.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7508525
19. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1111-1116.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12128109
20. Kupelian MD, Reddy MS, Carlson MD, Altzman KA, Willoughby TR. Preliminary observations on biochemical relapse free survival rates after short-course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(4):904-912.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12095556
21. Ash D, Flynn A, Batterman J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;57(3):315-321.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11104892
50 UPDATE MARCH 2007
 22. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Stroyer I. Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol* 1983;130(2):283-286.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=6876274
 23. Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol* 2006;24(3):289-295.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16645877&query_hl=103&itool=pubmed_docsum
 24. Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W. 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with (125)I brachytherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2001;51(1):31-40.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=11516848&query_hl=105&itool=pubmed_docsum
 25. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 2004;71(1):29-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15066293&query_hl=109&itool=pubmed_docsum
 26. Sylvester JE, Blasko JC, Grimm R, Meier R, Spiegel JF, Malmgren JA. Fifteen year follow-up of the first cohort of localized prostate cancer patients treated with brachytherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:4567.
http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/22/14_suppl/4567
 27. Potters C, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn R, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2005;173(5):1562-1566.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15821486&query_hl=46&itool=pubmed_docsum
 28. Stone NN, Stock RG, Unger P. Intermediate term biochemical-free progression and local control following 125iodine brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173(3):803-807.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15711273&query_hl=52&itool=pubmed_docsum
 29. Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Pisansky TM, Elshaiikh M, Horwitz EM. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(2):327-333.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=17084558&query_hl=56&itool=pubmed_docsum
 30. Lawton CA, DeSilvio M, Lee WR, Gomelia L, Grignon D, Gillin M, Morton G, Pisansky T, Sandler H. Results of a phase II trial of transrectal ultrasound-guided permanent radioactive implantation of the prostate for definitive management of localized adenocarcinoma of the prostate (RTOG 98-05). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):39-47.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=17084551&query_hl=58&itool=pubmed_docsum
 31. Stock RG, Stone NN. Importance of post-implant dosimetry in permanent brachytherapy. *Eur Urol* 2002;41(4):434-439.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=12074816&query_hl=62&itool=pubmed_docsum
 32. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, Earle CC. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5298-5304.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17114664&query_hl=66&itool=pubmed_docsum
33. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Biochemical outcome for hormone naive patients with Gleason score 3+4 versus 4+3 prostate cancer undergoing permanent prostate brachytherapy. *Urology* 2002;60(1):98-103.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12100932
 34. Potters L, Cha C, Ashley R, Barbaris H, Leibel S. Is pelvic radiation necessary in patients undergoing prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:300 (abstract 2146).
UPDATE MARCH 2007 51
 35. Lee LN, Stock RC, Stone NN. Role of neoadjuvant hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(2):444-452.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11872291
 36. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long term outcome after elective irradiation on the pelvic lymphatics and local dose escalation using high dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):81-90.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11777625
 37. Kupelian PA, Potters L, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(1):25-33.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=14697417&query_hl=73&itool=pubmed_docsum
 38. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF 3rd, Skoglund S, Galbreath RW, Merrick G. 15-year biochemical relapse free survival in clinical stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):57-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17084544&query_hl=79&itool=pubmed_docsum
 39. Phan TP, Syed AM, Puthawala A, Sharma A, Khan F. High dose rate brachytherapy as a boost for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2007;177(1):123-127.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=17162020&query_hl=84&itool=pubmed_docsum
 40. Vordermark D, Wulf J, Markert K, Baier K, Kolbi O, Bekcman G, Bratengeier K, Noe M, Schon G, Flentje M. 3D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs high dose rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality of life survey. *Acta Oncol* 2006;45(6):708-716.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16938814&query_hl=91&itool=pubmed_docsum
 41. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven G, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40(11):1674-1681.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15251156
 42. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;54(4):1063-1068.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12419432
 43. Baxter NN, Trepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Vimig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* 2005;128(4):819-824.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15825064&query_hl=95&itool=pubmed_docsum

44. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(3):669-673.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16887293&query_hl=98&itool=pubmed_docsum
45. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: patterns of care studies in the United States. *NCI Monogr*;1988;(7):75-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=3050542
46. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein EA. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1043-1052.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9169811
47. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh PJ et al. Acute and late toxicity of post operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(Suppl 2): S62 (abstract 103).
48. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159(1):164-166.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9400462
49. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P et al. Does postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression free-survival in pT3N0 prostate cancer? Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2004;23:382 (abstract 4504).
50. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10561174
51. Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, Earle JD, de Vere White R. Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy. *Am J Clin Oncol* 2000;23(2):176-180.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10776980
52. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. *NCI Monogr* 1988; (7):47-60.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=3173503
53. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;168(1):9-12.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12050481
54. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Whitmore WF Jr. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(1):7-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=8270461
55. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Park JJ. Androgen deprivation and radiation therapy: sequencing studies using the Shionogi in vivo tumour system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1067-1070.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9276373

56. Joon DL, Hasegawa M, Sikes C, Khoo VS, Terry NHA, Zagars GK, Meistrich M, Pollack A. Supraadditive apoptotic response of R3327-G rat prostate tumours to androgen ablation and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):1071-1077.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9276374
57. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1243-1252.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11483335
58. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-106.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12126818
59. Pilepich MV, Winter K, Lawton C et al. Phase III trial of androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy. Long term results of RTOG study 85-31. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 2003. *J Clin Oncol* 2003;22:381 (abstract 1530).
http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002636-00_18-0023-00_19-00101094,00.asp
UPDATE MARCH 2007 53
60. Lawton CA, Winter K, Byhardt R, Sause WT, Hanks GE, Russell AH, Rotman M, Porter A, McGowan DG, DelRowe JD, Pilepich MV. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(5):931-939.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9276357
61. Warde P. Phase III randomized trial comparing total androgen blockade versus total androgen blockade plus pelvic irradiation in clinical stage T3-4, N0, M0 adenocarcinoma of the prostate. Intergroup (NCIC CTG, CUOG, ECOG, CALGB, SWOG). National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group, 1995.
62. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial of long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972-3978.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14581419

10. Trattamento locale

10.1 BACKGROUND

Oltre la prostatectomia radicale, la radioterapia esterna e/o la brachiterapia, la crioablazione della prostata (CSAP) e l'HIFU sono emerse come opzioni terapeutiche alternative nei pazienti con carcinoma della prostata localizzato. Mentre l'HIFU è ancora considerato come un trattamento sperimentale, la CSAP è stata considerata una valida alternativa terapeutica, come raccomandato dalle Linee Guida della AUA. Entrambe le tecniche sono nate come mininvasive, dando risultati in termini di efficacia terapeutica paragonabili alle opzioni chirurgiche e non chirurgiche, con una riduzione della morbilità terapia-associata.

10.2 CRIOCHIRURGIA DELLA PROSTATA (CSAP)

La criochirurgia utilizza tecniche di congelamento per indurre la apoptosi atterverso:

- 1) Disidratazione con il risultato di una denaturazione proteica;
- 2) Rottura diretta della membrana cellulare indotta dal ghiaccio;
- 3) Stasi vascolare e microtrombi dando luogo a stasi del microcircolo con consecutiva ischemia e apoptosi (1-4).

Il congelamento della prostata è assicurato dal posizionamento di criocelle di 12-15 17G attraverso guida ecografica transrettale, posizionamento di termo sensori a livello dello sfintere esterno e del collo vescicale e l'inserzione di un warmer uretrale. Vengono utilizzati due cicli di congelamento/scongelo con guida TRUS con il risultato di una temperatura di -40°C nel mezzo della ghiandola e del fascio-neuroscolorare.

10.2.1 Indicazioni della CSAP

I pazienti in cui la indicazione risulta più appropriata sono quelli con carcinoma della prostata organo-confinato e quelli con minima estensione extraprostatica. Il volume della prostata

dovrebbe essere < 40 ml. Le prostate di volume superiore dovrebbero essere ridotte attraverso terapia ormonale in modo da prevenire difficoltà tecniche nel posizionamento delle criocelle al di sotto dell'arco pubico. I livelli del PSA sierico dovrebbero essere < 20 ng/ml ed il Gleason Score biptico < 7 . Ad oggi ci sono scarsi dati a lungo termine sul controllo della malattia a 10 e 15 anni, pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni ne dovrebbero essere informati.

10.2.2 Risultati della moderna criochirurgia per il carcinoma della prostata.

Quando si paragonano le diverse modalità di trattamento, è importante considerare che nel gruppo di pazienti trattati con prostatectomia radicale, il rischio di mortalità cancro correlata è di circa il 2,4%. I risultati terapeutici sono migliorati nel corso del tempo con l'avanzare delle tecniche in termini di dispositivi gas-driven e posizionamento delle criocelle per via transperineale utilizzate nella criochirurgia di terza generazione (6-12). La obiettiva valutazione delle variazioni del PSA non può essere eseguita facilmente in quanto alcuni centri hanno utilizzato valori di $PSA < 0,1$ ng/ml come un indicatore di successo terapeutico, mentre altri hanno utilizzato i criteri dell'ASTRO con tre aumenti del PSA consecutivi. Considerando la criochirurgia di seconda generazione, utilizzando un Nadir di $PSA < 0,5$ ng/ml, la sopravvivenza libera da progressione biochimica per i pazienti a basso ed alto rischio a 5 anni è rispettivamente del 60% e del 36% (6,7). Comunque, se vengono utilizzati i criteri ASTRO, la sopravvivenza libera da progressione biochimica a 7 anni è del 92%. Long et al (6) analizzarono rispettivamente l'insieme dei risultati multicentrici di 975 pazienti che erano stati stratificati in tre gruppi di rischio. Utilizzando valori soglia del PSA di 1 ng/ml e $< 0,5$ ng/ml, con un follow up medio di 24 mesi, il valore di sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni era rispettivamente del 76% e del 60% rispettivamente per i pazienti a basso rischio, 71% e 45% per i pazienti ad intermedio rischio e 61% e 36% per il gruppo di pazienti ad alto rischio. Comunque una recente metanalisi su 566 pubblicazioni riguardanti la criochirurgia ha dimostrato che nessun trial controllato era valido per una analisi, così come nessun dato di sopravvivenza o di end points surrogato di progressione biochimica (13). La criochirurgia ha dimostrato un valore di sopravvivenza libera da progressione di 36-92% (dati osservati a 1-7 anni) dipendenti dal gruppo di rischio e dalla definizione del fallimento terapeutico. Le biopsie negative sono state osservate nel 72-87% ma nessun dato di biopsia era valido per l'analisi della criochirurgia di terza generazione attualmente utilizzata.

Riguardo la criochirurgia di terza generazione, il follow up clinico risulta troppo breve poiché soltanto 110/175 (63%) dei pazienti dispongono di un follow-up del PSA a 12 mesi (6-12). Un totale di 80 pazienti (73%) mostrava un nadir del $PSA < 0,4$ ng/ml e 42/65 (76%) dei pazienti a basso rischio restavano liberi da progressione biochimica utilizzando il cut-off di 0,4 ng/ml. Un follow up più lungo è stato riportato da Bahn (9), che analizzava i risultati terapeutici su 590 pazienti trattati con criochirurgia per cancro della prostata localizzato e localmente avanzato. Utilizzando un cut-off di $PSA < 0,5$ ng/ml, il valore di sopravvivenza libera da progressione biochimica a 7 anni per i pazienti a basso, medio ed alto rischio era rispettivamente del 61%, 68% e 61%.

La criochirurgia nerve-sparing, recentemente riportata (14) deve essere ancora considerata come una opzione terapeutica sperimentale. La tecnica nerve sparing è stata eseguita in nove pazienti con tumore della prostata in un solo lobo, confermato su una biopsia ripetuta, con la criochirurgia eseguita sul lato della biopsia positiva mentre il lato risultato negativo alla indagine biptica, era risparmiato dal congelamento.

10.2.3 Complicanze della CSAP per il trattamento primario del carcinoma della prostata

La disfunzione erettile compare nell'80% dei pazienti e resta una delle principali complicanze della criochirurgia, indipendentemente dalla generazione della tecnica utilizzata. Le percentuali di complicanze descritte con la criochirurgia includono il tissue sloughing in circa il 3% dei pazienti, incontinenza nel 4,4%, dolore pelvico nell'1,4% e ritenzione urinaria nel 2% circa (6-12). La comparsa di fistole è generalmente rara essendo <0,2% nelle tecniche moderne. Circa nel 5% dei pazienti è stata necessaria una chirurgia disostruttiva transuretrale della prostata.

La qualità di vita e la condizione sessuale dopo criochirurgia sono state valutate in un trial clinico di fase II che considerava 75 pazienti. L'analisi della qualità della vita valutata con questionario FACT-P ha messo in evidenza che molti subscales ritornavano a livelli pre-trattamento circa 12 mesi dopo il CSAP. Inoltre non vi era nessun significativo cambiamento nel confronto dei dati a 12 e 36 mesi. Riguardo la sessualità, il 37% dei pazienti erano capaci di avere rapporti dopo tre anni dal CSAP.

10.2.4. Sommario

- I potenziali candidati per la CSAP sono i pazienti con cancro della prostata a basso rischio (PSA<10 ng/ml, \leq T2a, Gleason Score \leq 6) o pazienti a rischio intermedio (PSA>10 ng/ml, \geq T2b, Gleason Score \geq 7);
- Il volume prostatico al momento del trattamento dovrebbe essere < 40 ml;
- Mancano risultati a lungo termine ed i valori a 5 anni di sopravvivenza libera da progressione biochimica sono inferiori di quelli valutati per pazienti a basso rischio trattati con prostatectomia radicale. I pazienti devono essere informati.

10.3 HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) DELLA PROSTATA

L'HIFU si avvale di onde ultrasoniche focalizzate emesse da un trasduttore che determinano un danno tissutale con meccanismi meccanici e termici o attraverso cavitazione (16). L'obiettivo dell'HIFU è la distruzione del tessuto neoplastico attraverso un meccanismo di necrosi coagulativa aumentando la temperatura del tessuto al di sopra dei 65°C. L'HIFU viene eseguita dopo anestesia generale o spinale con il paziente in posizione laterale; durante la procedura circa 10 gr di prostata vengono trattati in un'ora. In una recente review, sono state valutate 150 pubblicazioni sulla HIFU prestando attenzione all'outcome di alcuni parametri oncologici e funzionali. Non è disponibile alcun trial controllato e non sono stati pubblicati dati relativi alla sopravvivenza. Nessun end point surrogato biochimico è disponibile per l'HIFU.

10.3.1 Risultati dell'HIFU per il cancro della prostata

Così come per la CSAP, appare difficile interpretare l'outcome oncologico in pazienti trattati con HIFU da quando sono stati definiti valori soglia del PSA e non esiste alcun consenso internazionale sui criteri di risposta obiettiva.

I risultati della HIFU sono limitati poiché sono stati pubblicati in letteratura soltanto dati di outcome su meno di 1000 casi di carcinoma della prostata. Secondo una recente review (13) mostra per l'HIFU una sopravvivenza libera da progressione (basata su dati di PSA +/- biopsia) del 63-87% (dati a 3 e 5 anni). Comunque il follow up medio di questi studi era solo di 12-24 mesi. In uno studio pubblicato da unico centro con un campione più alto ana-

lizza 227 pazienti con cancro della prostata organo-confinato trattati con HIFU ed i dati sono stati valutati con un follow up medio di 27 mesi (12-121). La sopravvivenza libera da progressione biochimica era del 66%, e solo il 57% dei pazienti avevano valori di PSA pre-trattamento di 4-10 ng/ml. L'incontinenza e la sclerosi del collo vescicale nel corso del tempo diminuivano rispettivamente dal 28% e 31% al 9% e 6%. In uno studio (18) è stato osservato un significativo decremento del valore del PSA da 12 ng/ml pretrattamento a 2,4 ng/ml. Comunque il 50% dei 14 pazienti durante il follow up mostravano una biopsia prostatica positiva. In un altro studio (19) è stata osservata nel 56% dei pazienti una completa risposta al trattamento, definendo valori di PSA < 4 ng/ml e sei biopsie della prostata negative.

Sintetizzando i risultati in termini di efficacia di uno studio multicentrico europeo che analizza i dati di 559 pazienti con cancro della prostata a basso ed intermedio rischio, Thuroff (19) riportava un valore di biopsie negative dell'87,2% in 288 pazienti con un follow up di almeno sei mesi. Il nadir del PSA dopo sei mesi di follow up si è osservato in 212 pazienti con valore di 1,8 ng/ml. Comunque si potrebbe dimostrare che il nadir del PSA si osserva intorno a 12-18 mesi dopo il trattamento. Blana (20) riporta dati su 146 pazienti trattati con HIFU con un follow up medio di 22,5 mesi. I livelli medi del PSA pretrattamento erano di 7,6 ng/ml, mentre il nadir del PSA osservato dopo tre mesi era di 0,07ng/ml. Comunque, dopo 22 mesi, i livelli medi del PSA erano di 0,15 ng/ml. Dei 137 pazienti disponibili per l'analisi, il 93,4% dimostrava una biopsia di controllo negativa. Il nadir del PSA sembra essere associato con il fallimento del trattamento ($p<0.001$) (21). Pazienti con un nadir del PSA di 0.0-0,2 ng/ml presentavano una percentuale di fallimento del trattamento solo nell'11%, paragonati al 46% nei pazienti con un PSA nadir di 0,21-1,00 ng/ml e al 48% dei pazienti con un nadir del PSA > 1,0 ng/ml.

10.3.2 Complicanze dell'HIFU

La ritenzione urinaria sembra essere l'effetto indesiderato più comune dell'HIFU, sviluppandosi fondamentalmente in tutti i pazienti, con un intervallo medio per la caterizzazione sovrapubica di 12-35 giorni (16-18). La stress urinary incontinence di grado I e II si verifica in circa il 12% dei pazienti. È frequente il ricorso a TURP o incisione del collo vescicale per il trattamento dell'ostruzione del basso tratto urinario, alcune volte eseguita anche al momento del trattamento con HIFU. La disfunzione erettile post-trattamento si osserva approssimativamente nel 55-70% dei pazienti.

10.4 RADIOFREQUENCY INTERSTITIAL TUMOR ABLATION (RITA)

L'ablazione tumorale con radiofrequenze è una opzione terapeutica mininvasiva sviluppata di recente. Si basa sulla liberazione di radiofrequenze da parte di un elettrodo ad ago posizionato all'interno della prostata, con il risultato di una necrosi coagulativa portando il tessuto a temperature di 100°C. La applicazione clinica è stata limitata a due piccoli studi che dimostrano la praticabilità e la sicurezza della tecnica. Ci sono comunque dati affidabili riguardo il controllo oncologico del carcinoma della prostata.

10.5 SOMMARIO DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE SPERIMENTALI PER IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA CLINICAMENTE LOCALIZZATO

1. La criochirurgia è evoluta da una terapia sperimentale ad un possibile trattamento alternativo per i pazienti con cancro della prostata non eleggibili per chirurgia radicale o con aspettativa di vita <10 anni.
2. Tutte le altre opzioni terapeutiche mininvasive, HIFU, RITA, microonde ed elettrochirurgia, sono ancora in fase sperimentale. Per tutte queste procedure, un follow up più lungo è fondamentale per valutare il loro vero ruolo nel management del carcinoma della prostata.

Bibliografia

1. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl 2003;49(5):397-407.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12893518
2. Rees J, Patel B, Macdonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. BJU Int 2004;93(6):710-714.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15049977
3. Han KR, Beldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int 2004;93(1):14-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=14678360
4. Beerlage HP, Thuroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJMCH. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. Eur Urol 2000;37(1):2-13.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10671777
5. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 2002;167(2 Pt 1):528-534.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11792912
6. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multiinstitutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. Urology 2001;57(3):518-523.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11248631
7. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PMA, Robinson JW, Rewcastle JC. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. Urology 2002;60(4):645-649.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12385926
8. Han K, Cohen J, Miller R, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jayson MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Beldegrun AS. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience. J Urol 2003;170(4 Pt 1):1126-1130.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=14501706
9. Bahn DK, Lee F, Baldalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. Urology 2002;60(2 Suppl 1):3-11.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12206842

10. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999;162(2):427-432. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10411051
11. De La Taille, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000;85(3):281-266. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10671882
12. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(Suppl 2A):3-11. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12206842
13. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer - a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927-934, discussion 934. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16971038&query_hl=170&itool=pubmed_docsum
14. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002;60(1):109-114. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12100934
15. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002;60 (2 Suppl 1):12-18. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=12206843&query_hl=17&itool=pubmed_docsum
16. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003;17(8):667-672. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14622487
17. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51(2):381-387. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16857310&query_hl=176&itool=pubmed_docsum
18. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999;161(1):156-162. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10037389
UPDATE MARCH 2007 57
19. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandschamps F, de la Rosette JJMCH, Gelet A. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17(8):673-677. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14622488
20. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland W. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004;63(2):297-300. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14972475
21. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006;98(3):537-539. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16925749&query_hl=181&itool=pubmed_docsum
22. Zlotta AR, Djavan B, Matis C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, Marberger M, Schulman CC. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998;81(2):265-275.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9488071

23. Djavan B, Zlotta AR, Susani M, Heinz G, Shariat S, Silverman DE, Schulman CC, Marberger M. Transperineal radiofrequency interstitial tumour ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology* 1997;50(6):986-992, discussion 992-993.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9426739

11. Terapia Ormonale

11.1 INTRODUZIONE

Nel 1941, Huggins e Hodges hanno per la prima volta dimostrato la responsività del CaP alla deprivazione androgenica, attraverso gli effetti positivi ottenuti sul CaP metastatico dopo castrazione chirurgica e somministrazione di estrogeni (1,2).

A partire dai loro studi seminali, le strategie di soppressione androgenica sono diventate il mainstay nella gestione del CaP avanzato. Recentemente, si è verificata una tendenza a trattare soggetti più giovani in fasi più precoci di malattia o di recidiva di malattia dopo trattamento definitivo, sia come trattamento primario o in associazione ad altri farmaci (3).

Anche se il trattamento ormonale è un palliativo dei sintomi della malattia avanzata, a tutt'oggi non vi è nessuna evidenza conclusiva che possa allungare la vita.

11.2 PRINCIPI DI BASE DEL CONTROLLO ORMONALE DELLA PROSTATA

Le cellule della prostata fisiologicamente dipendono dagli androgeni per crescere, funzionare e per proliferare. Il testosterone, anche se non tumorigenico, è essenziale per la crescita delle cellule tumorali (4). I testicoli sono la sorgente della maggior parte degli androgeni, mentre solo il 5-10% (androstenedione, diidroepiandrosterone e diidroepiandrosterone solfato) derivano dalla biosintesi surrenalica.

La secrezione del testosterone è regolata dall'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. L'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH) stimola l'ipofisi anteriore a rilasciare ormone luteinizzante (LH) e follicolo stimolante (FSH). LH stimola le cellule del Leydig dei testicoli a secernere testosterone. Nelle cellule prostatiche, il testosterone è convertito a 5- α -diidrotestosterone (DHT) dall'enzima 5-alfareduttasi, che produce uno stimolo androgenico 10 volte più forte del testosterone (5). Il testosterone circolante è perifericamente convertito ad estrogeni che, assieme agli altri androgeni circolanti, esercitano un feedback negativo sulla secrezione ipotalamica di LH.

Se le cellule prostatiche sono deprivate della stimolazione androgenica, vanno incontro ad apoptosi. Ogni trattamento che va sotto il nome di deprivazione androgenica (DA) ha come fine ultimo quello di sopprimere l'attività androgenica.

11.2.1 diversi tipi di terapia ormonale.

La deprivazione androgenica può essere ottenuta sia sopprimendo la secrezione testicolare di androgeni mediante castrazione chirurgica o medica, o inibendo l'azione degli androgeni circolanti a livello dei loro recettori nella prostata, usando degli antagonisti chiamati antiandrogeni. In alternativa, queste due modalità possono essere usate in combinazione, così da ottenere ciò che comunemente si chiama blocco androgenico completo (o massimale o totale).

11.2.1 Castrazione

11.2.1.1 Orchiectomia bilaterale

La castrazione chirurgica è ancora considerata la forma di DA standard cui tutte le altre devono confrontarsi. Rimuovendo la fonte testicolare di androgeni viene indotta una condizione di ipogonadismo, benché un minimo livello di testosterone persiste. L'orchiectomia bilaterale, mediante tecnica totale o sottocapsulare (preservazione della tunica albuginea e dell'epididimo), è una procedura semplice e virtualmente priva di complicanze chirurgiche, che può essere facilmente eseguita in anestesia locale (6).

Il maggior difetto della orchiectomia bilaterale è che può indurre un effetto psicologico negativo; alcuni uomini la considerano un inaccettabile insulto alla loro mascolinità. Più recentemente, il ricorso a questa modalità di trattamento è in declino anche grazie alla migrazione di stadio e all'introduzione di trattamenti alternativi, ugualmente efficaci (7).

11.2.1.2 Estrogeni.

Il meccanismo d'azione è vario: inibizione della secrezione di LHRH, in attivazione androgenica, soppressione diretta della funzione delle cellule del Leydig, e citotossicità diretta sulle cellule prostatiche (dimostrata solo in vitro) (8). L'estrogeno più comunemente utilizzato è il dietilstilbestrolo (DES). Negli studi condotti dal Veterans Administration Co-operative Urological Research Group (VACURG) (9), venne testata dapprima la somministrazione orale di DES ad una dose di 5 mg/die, ma lo studio era gravato da elevata morbilità e mortalità cardiovascolare, legate alla metabolizzazione epatica e alla formazione di metaboliti trombogenerici. Di conseguenza, studi successivi hanno dimostrato che ad un dosaggio di 3 mg/die e 1 mg/die producevano un effetto terapeutico sovrapponibile a quello della orchiectomia bilaterale, benché il primo dosaggio era ancora gravato da grave cardiotoxicità. Anche nel caso di 1 mg/die, benché gli effetti fossero decisamente inferiori rispetto ai 5 mg/die, erano significativamente maggiori rispetto alla sola castrazione. A causa di queste perplessità, l'avvento di agonisti LHRH e degli antiandrogeni e di DES, è stato rimandato sino agli anni recenti. Un rinnovo dell'interesse verso gli estrogeni può ascrivere a tre ragioni:

- In risposta ai numerosi effetti collaterali e costi elevati della terapie di DA a lungo termine: il DES non sembra avere effetto deleterio sull'osso e sulle funzioni cognitive (11) (livello di evidenza 3).
- Molecole estrogeniche (DES, DES-difosfato, e il supplemento PC SPES) hanno dimostrato di produrre risposte PSA correlate fino all'86% dei casi in Trials di fase II per malattia androgeno insensibile.
- È stato scoperto un nuovo recettore estrogenico beta (ER-β) possibilmente coinvolto nella tumorigenesi prostatica (8).

Due strategie diverse sono state usate nel tentativo di bypassare la cardiotossicità, che è il principale problema della terapia estrogenica. Queste strategie utilizzano una via parenterale di somministrazione che evita il metabolismo di primo passaggio epatico, oltre all'aggiunta di agenti cardioprotettori. L'analisi finale dello Scandinavian Prostatic Cancer Group Study 5 (uno studio prospettico randomizzato su 900 uomini con CaP metastatico) che ha confrontato un estrogenico (polyestradiol phosphate) vs il blocco androgenico totale (orchietomia o LHRH in associazione a flutamide) ha dimostrato nessuna differenza sia in termini di mortalità cancro specifica o totale, sia in termini di cardiotossicità, anche se gli eventi cardiovascolari non fatali erano significativamente più alti nei soggetti in trattamento con estrogeni (12). D'altra parte, tre trials di fase II recenti su pazienti con CaP avanzato od ormono refrattario, benchè più piccoli hanno studiato la combinazione di DES 1 o 3 mg/die, in associazione a warfarin sodico a basso dosaggio (1 mg/die) oppure in associazione ad una bassa dose di aspirina (75-100 mg/die), nella prevenzione di tossicità cardiovascolare, dimostrando una persistenza del rischio di complicanze tromboemboliche (13-15).

In conclusione, DES è una delle classiche forme di terapia ormonale. Anche se la sua efficacia è stata dimostrata diversi anni fa e riconfermata recentemente in una meta analisi (livello di evidenza 1a) la significatività delle complicanze cardiovascolari è un motivo di perplessità.

11.2.1.3 Agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH)

Gli agonisti LHRH a lungo termine (buserelina, goserelina, leuprorelina e triptorelina) sono utilizzati per il trattamento del CaP avanzato da oltre 15 anni e sono attualmente la più comune forma di DA (3, 17).

Sono dei sintetici analoghi del LHRH, generalmente prodotti in formulazione depot da 1, 2 o 3 mesi, che interferiscono con l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi. Inizialmente stimolano i recettori ipofisari di LHRH, inducendo un transiente incremento di LH e FSH, aumentando di conseguenza i livelli di testosterone (fenomeno noto col nome di "flare up"), che inizia approssimativamente 2 o 3 giorni dopo la prima iniezione e dura circa la prima settimana di terapia (18). L'esposizione cronica agli agonisti LHRH risulta in una inibizione dei recettori di LHRH, e conseguente soppressione della produzione pituitaria di LH e FSH e di testosterone. Il testosterone scende a livelli di castrazione generalmente dopo 2-4 settimane (19, 20). Tuttavia, circa il 10 % dei pazienti sottoposti a questa terapia non raggiunge mai livelli di testosterone pari a castrazione (21).

In una recente metanalisi...

11.2.1.4 Antagonisti degli LHRH

Contrariamente agli agonisti, gli antagonisti degli LHRH si legano immediatamente e competitivamente ai recettori di LHRH nella ipofisi. L'effetto è un rapido calo dei livelli di LH FSH e testosterone, senza alcun fenomeno di flare. Questo meccanismo d'azione apparentemente più desiderabile ha reso gli antagonisti degli LHRH molto attraenti sin dalla loro introduzione, ma alcuni problemi pratici hanno limitato la realizzazione di trials clinici. Quindi, molti di questi farmaci sono stati associati ad effetti collaterali istamina mediati seri e talora fatali; inoltre, nessuna formulazione depot è attualmente disponibile.

Due studi randomizzati multicentrici di fase II sono stati recentemente pubblicati. Essi confrontano l'antagonista LHRH abarelix con l'agonista leuprorelina acetato (23) e con il blocco androgenico totale (24) in pazienti con CaP metastatico o recidivo, dimostrando nessuna differenza nel raggiungere e mantenere livelli di testosterone pari alla castrazione, così come nel ridurre il PSA. Il fenomeno biochimico del "flare up" non è stato riportato nei pazienti trattati con abare-

lix, e complessivamente, l'incidenza di reazioni avverse (comprese reazioni allergiche) era sovrapponibile nei vari gruppi di trattamento. I dati di sopravvivenza e tossicità a lungo termine non sono ancora disponibili. Abarelix è stato recentemente approvato dalla United States Food and Drug Administration per l'uso clinico, ma il suo uso è limitato a quei pazienti con CaP metastatico o sintomatico, per i quali nessun altro trattamento è disponibile (25).

11.2.2 Antiandrogeni

Gli antiandrogeni competono con il DHT per i siti di legame sui recettori nel nucleo delle cellule prostatiche promuovendo così l'apoptosi e inibendo la crescita del tumore (26). Questi, somministrati per via orale, sono classificati secondo la loro struttura chimica come steroidei (esempio Ciproterone acetato, megesterololo acetato e metrossiprogesterone acetato) e non steroidei o puri (esempio nilutamida, flutamida e bicalutamida). Entrambe le classi agiscono come competitori degli androgeni a livello recettoriale, ma mentre questa è la sola azione degli antiandrogeni non steroidei, per quelli steroidei si associano proprietà progestiniche con inibizione centrale dell'ipofisi. Di conseguenza, gli antiandrogeni non steroidei non abbassano i livelli di testosterone che rimangono normali o addirittura leggermente aumentati.

11.2.2.1 Antiandrogeni steroidei

Questi composti sono derivati sintetici del diidrotestosterone. Oltre a bloccare perifericamente i recettori androgenici, hanno proprietà progestiniche, inibiscono il rilascio di gonadotropine (FSH e LH) e inibiscono l'attività surrenalica. Ad alte dosi il megesterololo acetato è citotossico. Dato che gli antiandrogeni steroidei abbassano i livelli di testosterone, i principali effetti collaterali sono riduzione della libido e disfunzione erettile; la ginecomastia è piuttosto rara. Gli effetti collaterali non farmacologici sono tossicità cardiovascolare (4-40%) e epatotossicità.

Ciproterone Acetato

Il ciproterone acetato (CPA) è stato il primo antiandrogeno in commercio ed il più utilizzato. Esiste solo un trial randomizzato (27) che paragona il CPA alla terapia ormonale standard (castrazione chimica): i pazienti nel braccio A (nessuna controindicazione al DES) erano stati randomizzati e assegnati al CPA, Goserelin o DES, mentre i pazienti del braccio B (controindicazioni al DES) erano stati assegnati a CPA o Goserelin. Nel braccio A, il trattamento con CPA era associato ad una sopravvivenza globale media più bassa: stratificando per caratteristiche basali non si è avuta nessuna spiegazione per questa differenza.

Sono stati condotti altri due studi sul CPA in monoterapia, ma uno non ha riportato valori di sopravvivenza (28) mentre l'altro ha utilizzato la combinazione di trattamenti non standard (DES e medrossiprogesterone acetato (29)). Risulta pertanto difficile tracciare qualunque conclusione da questi dati circa l'efficacia del CPA e castrazione. Dato che non è stato condotto alcuno studio circa le dosi del CPA in monoterapia, questa risulta ancora ignota. Sebbene CPA possiede un'emivita relativamente lunga (30-40 ore), viene normalmente somministrata in due o tre dosi frazionarie di 100 mg ciascuna.

L'unico studio comparativo sugli antiandrogeni in monoterapia è stato recentemente pubblicato dallo studio 30892 della EORTC (un trial randomizzato di 310 pazienti che paragonava CPA a flutamida nel cancro della prostata metastatico), che non mostrava alcuna differenza in termini di sopravvivenza cancro specifica e sopravvivenza globale con un follow up medio di 8,6 anni sebbene lo studio fosse sottostimato (31) (livello di evidenza: 1b).

Megestrol acetato e medrossiprogesterone acetato

Ci sono informazioni molto limitate circa questi due composti.

Studi iniziali con megestrol acetato hanno dimostrato benefici sintomatici e parziali miglioramenti clinici in pazienti con cancro della prostata metastatico non trattato (32-34) e in una minore percentuale nel cancro della prostata ormono refrattario (35). In un recente trial (36) non si è mostrata alcuna correlazione dose-risposta. La bassa efficacia complessiva ha escluso megestrol acetato e diidroprogesterone acetato come trattamento primario o di seconda linea.

L'unico trial prospettico randomizzato che valutava il medrossiprogesterone acetato come terapia primaria nel carcinoma della prostata metastatico (M0-1) è il 30761 della EORTC sopra menzionato (28) in cui 236 pazienti ricevettero CPA, DES o medrossiprogesterone acetato: mentre non è stata osservata alcuna differenza in termini di sopravvivenza cancro specifica e sopravvivenza globale, il trattamento con medrossiprogesterone acetato mostrava un tempo di sopravvivenza e tempo alla progressione minore degli altri due composti.

11.2.2.2 Antiandrogeni non steroidei

Gli antiandrogeni non steroidei sono stati proposti in monoterapia per i benefici rispetto alla castrazione in termini di qualità di vita e compliance, non inibendo la produzione di testosterone; si può affermare che la libido, la performance fisica globale e la densità minerale ossea sono preservate (37). Sebbene nessun diretto paragone sia stato eseguito nella monoterapia, i tre farmaci disponibili non sembrano differenti in termini di effetti collaterali rappresentati dalla ginecomastia, mastodinia e vampate di calore. Tuttavia ci sono differenze sugli effetti collaterali non farmacologici, con la bicalutamide che mostra profili di tollerabilità e sicurezza maggiori rispetto alla nilutamide e flutamide (38).

Nilutamide

Non ci sono trials che paragonano la nilutamide in monoterapia rispetto alla castrazione o alla terapia con altri antiandrogeni (39). Un unico studio non comparativo è stato eseguito, includendo 26 pazienti con cancro della prostata M1 in cui fu somministrata nilutamide alla dose di 100 mg tre volte al giorno. I risultati hanno dimostrato che meno del 38.5% dei pazienti dimostrò una risposta obiettiva al trattamento; il tempo di sopravvivenza libera da progressione era di 9 mesi e la sopravvivenza media globale era di 23 mesi (40).

Un grosso trial controllato di 457 pazienti con malattia M, in cui si paragonava la orchietomia più nilutamide alla dose di 300 mg al giorno verso orchietomia più placebo, ha mostrato un significativo beneficio in termini di sopravvivenza cancro-specifica e sopravvivenza globale a favore della terapia combinata (41).

Recentemente la nilutamide è stata valutata come terapia ormonale di seconda linea nel cancro della prostata ormono-refrattario con risultati incoraggianti. Gli effetti collaterali non farmacologici sono disturbi della visione, intolleranza all'alcool, nausea, epatotossicità e polmonite interstiziale. La nilutamide non è approvata come monoterapia.

Flutamide

La Flutamide è stato il primo antiandrogeno non steroideo disponibile a scopo clinico, ed è stato utilizzato come monoterapia per più di 20 anni, anche se non sono mai stati condotti studi dose-effetto che abbiano risposto a end-point definiti (es. risposta al PSA). La flutamide è un pro-farmaco e l'emivita del suo metabolita attivo è di 5-6 ore, per cui viene somministrata tre volte al giorno per mantenere i livelli sierici terapeutici; la dose giornaliera raccomandata è di 750 mg (30).

Trials di fase II hanno dimostrato che la flutamide è efficace nel trattamento del carcinoma prostatico avanzato, anche se i parametri utilizzati per la valutazione della risposta non sono tra gli end-

points raccomandati. Il maggior vantaggio mostrato in questi studi è stata la conservazione della funzione sessuale, che viene conservata nell'80% dei pazienti che non avevano disfunzione erettile pre-trattamento (44-47). Questi risultati non sono però stati confermati nel trial EORTC 30892 (31), in cui poco meno del 20% dei pazienti trattati con flutamide hanno mantenuto attività sessuale dopo 7 anni di trattamento.

Nonostante siano stati condotti diversi trials di fase III, i risultati sono difficilmente valutabili a causa di diversi svantaggi, come l'uso di combinazioni non standardizzate, follow up brevi e dimensioni degli studi non adeguate. Di questi studi, solo due trials randomizzati di fase III in cui sono stati confrontati la flutamide in monoterapia rispetto alla terapia standard (orchiectomia (48) oppure Blocco androgenico Completo (CAB) (49)) per il trattamento del carcinoma prostatico avanzato hanno riportato dati di sopravvivenza; entrambi gli studi non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza globale con l'utilizzo della flutamide piuttosto che con la castrazione. Sono ancora attesi i risultati di un importante studio svedese, in cui 700 pazienti affetti da malattia metastatica sono stati randomizzati per terapia con flutamide 250 mg 3 volte al dì piuttosto che con CAB (37).

Gli effetti collaterali non farmacologici sono la diarrea e l'epatossicità (occasionalmente fatale).

Bicalutamide

I primi studi sulla bicalutamide in monoterapia sono stati condotti con il dosaggio di 50 mg al giorno, in quanto questo era il dosaggio già autorizzato per il CAB. L'analisi complessiva di questi studi ha mostrato che, nonostante la bicalutamide 50 mg/die abbia mostrato beneficio clinico, si è mostrata inferiore alla castrazione in termini di sopravvivenza globale (differenza mediana di 97 giorni) (50). Successivi studi di dose, hanno dimostrato che il dosaggio di 150 mg di bicalutamide una volta al dì raggiunga una risposta biochimica analoga a quella della castrazione, mantenendo un accettabile profilo di tollerabilità (51). Sulla base di questo studio, il dosaggio di 150 mg è stato scelto per ulteriori valutazioni sia per la terapia primaria che per la monoterapia adiuvante.

Due grandi trials randomizzati prospettici, con identico disegno dello studio che hanno arruolato in totale 1435 pazienti con tumore localmente avanzato M0 o M1, hanno confrontato la bicalutamide 150 mg/die come monoterapia primaria, rispetto al trattamento medico e alla castrazione chirurgica (51).

L'analisi combinata ha mostrato:

- a) Nei pazienti M1, la castrazione ha comportato un vantaggio nella sopravvivenza globale, con una differenza tra i due gruppi di 6 settimane (52); una successiva analisi ha mostrato che il beneficio si limita ai pazienti con valori di PSA più elevati (>400 ng/ml) al momento dell'arruolamento (53).
- b) Nei pazienti M0, non sono state evidenziate differenze statisticamente significative nella sopravvivenza globale (54, 55).

Due piccoli trials randomizzati hanno confrontato il CAB con alte dosi di bicalutamide. Nel primo (251 pazienti prevalentemente M1) non sono state riscontrate differenze nella sopravvivenza globale (56). Nel secondo (220 pazienti M0 e M1) non si è rilevata differenza statisticamente significativa per tumori moderatamente o ben differenziati (57) (livello di evidenza: 1b). Entrambi gli studi tuttavia non hanno le dimensioni adeguate.

Per quanto riguarda la bicalutamide come terapia adiuvante, è stato disegnato un trial ancora in corso da parte dell'EPCP (Early Prostate Cancer Programme) che riunisce tre differenti trials clinici, con disegni simili che includono un numero totale di 8113 reclutati in tutto il mondo; in

pazienti affetti da carcinoma prostatico locale o localmente avanzato, sono state valutate la efficacia e la tollerabilità a dose elevata (150 mg/die) della bicalutamide rispetto al placebo somministrati in adiuvante rispetto al trattamento primario (prostatectomia radicale, radioterapia, WW).

I primi dati a 3 anni di follow up hanno mostrato una riduzione del 42% del rischio obiettivo di progressione di malattia rispetto alla sola terapia primaria (58). Dopo un follow up di 5.4 anni, l'effetto benefico della bicalutamide è risultato evidente per i pazienti con malattia localmente avanzata (stadio M0), ma per i pazienti con malattia localizzata il gruppo con bicalutamide ha presentato una sopravvivenza ridotta rispetto al gruppo placebo (59). Comunque i risultati ottenuti dopo un follow up medio di 7.4 anni non ha mostrato alcun vantaggio nella sopravvivenza libera da progressione nel gruppo con bicalutamide rispetto a quello con terapia standard per i pazienti con carcinoma prostatico localizzato, e si è apprezzato un trend (HR 1.16, 95% CI 0.99-1.37, $p=0.07$) verso la diminuzione della sopravvivenza rispetto ai pazienti con solo WW. Comunque, nella malattia localmente avanzata, la bicalutamide ha migliorato significativamente la sopravvivenza libera da malattia rispetto al trattamento standard. La bicalutamide ha migliorato la sopravvivenza globale dei pazienti trattati con radioterapia (HR 0.81, 95% CI 0.66-1.01, $p = 0.06$). Nessuna differenza nella sopravvivenza si è osservata nel gruppo trattato con prostatectomia.

In conclusione, la bicalutamide ad alto dosaggio è emersa come alternativa alla castrazione per pazienti con malattia localmente avanzata (M0), in pazienti M1, ma non dovrebbe essere raccomandata per pazienti con carcinoma prostatico localizzato.

11.2.3 Terapie di associazione

11.2.3.1 Blocco Androgenico Completo (Complete Androgen Blockade: CAB)

Nonostante il livello circolante di testosterone sia ridotto del 95% dalla castrazione, lo stimolo androgenico intraprostatico è sostenuto dalla conversione degli androgeni circolanti di origine surrenalica nel DiidroTestosterone (DHT) da parte delle cellule prostatiche. Secondo il concetto noto come blocco androgenico completo o massimale, l'azione di questi androgeni surrenalici è bloccata dalla associazione della terapia con antiandrogeni sia alla castrazione chirurgica che a quella farmacologica.

Sono stati condotti molti studi che hanno confrontato il blocco androgenico completo rispetto alla monoterapia, con risultati contrastanti. Dalle review e dalle metanalisi più recenti sembra che con un follow up di 5 anni il CAB comporti un piccolo vantaggio per la sopravvivenza (meno del 5%) rispetto alla monoterapia (60-64, livello di evidenza 1a), anche se i trials più grandi sono metodologicamente difettosi (65). Rimane discutibile se questo vantaggio, pur se minimo, possa essere significativo quando applicato alla pratica clinica. Il vantaggio sembra limitato ai pazienti che assumono antiandrogeni non steroidei, e appare dopo 5 anni di follow up. Gli effetti collaterali, gastrointestinali, oftalmologici ed ematologici, sono peggiori nel gruppo con CAB. Gli LHRH analoghi e gli antiandrogeni non steroidei, hanno la più alta sopravvivenza pesata per la qualità della vita, ma comportano un costo aggiuntivo di più di 1 milione di \$ per anno rispetto alla sola orchietomia.

11.2.3.2 Blocco androgenico minimo (o blocco androgenico periferico)

Si intende per la combinazione della finasteride con anti-androgeni non steroidei. Il razionale di questa associazione è che mentre la finasteride riduce i livelli intraprostatici di DHT inibendo la 5 α -reduttasi, l'antiandrogeno compete con il legame del DHT sul suo recettore. Il risultato finale è il mantenimento del testosterone entro livelli di normalità con conseguente accettabile funzione sessuale e ragionevole qualità della vita.

In diversi trials di fase II (66-70) condotti su pazienti con malattia avanzata o recidiva biochimica, è stata valutata la risposta del PSA alla terapia di associazione della finasteride alla flutamide.

Nonostante il campione di piccole dimensioni e il breve follow up, quasi tutti i pazienti hanno mostrato una riduzione del PSA (maggiore del 96% rispetto ai livelli di partenza). L'update di uno di questi studi, con un follow up più lungo, ha riportato end point più rilevanti come sopravvivenza libera da castrazione (mediana 37 mesi), sopravvivenza libera da Cap androgeno indipendente (mediana 48.6 mesi) e sopravvivenza globale (65% a 5 anni). Si è concluso che la terapia di combinazione può indurre un periodo di malattia ormonosensibile maggiore di 4 anni (71). In tutti questi studi, la funzione sessuale è stata conservata nella maggioranza dei pazienti (55-86%).

I dati preliminari rendono questa opzione terapeutica molto attraente nella gestione dei pazienti per i quali la qualità della vita appare mandatoria. Comunque, in attesa di risultati da studi con un maggior numero di pazienti e follow up più lunghi, questo trattamento deve essere limitato nell'ambito di specifici studi.

11.2.3.3 Deprivazione androgenica intermittente (IAD) vs continua (ADT)

Per motivi non noti il CAB a lungo termine, che comporta apoptosi delle cellule prostatiche, non è efficace nella completa eradicazione delle cellule neoplastiche, così che, dopo un periodo variabile (di circa 24 mesi) il tumore inevitabilmente ricidiva, acquisendo lo stato di crescita androgeno-indipendente. Dati sperimentali indicano che la progressione ad androgeno-indipendenza possa iniziare molto precocemente, dopo la somministrazione della terapia ormonale, al momento della cessazione della differenziazione delle cellule staminali indotta dagli androgeni (72). E' quindi possibile che se la deprivazione androgenica viene interrotta prima della progressione allo stato di androgeno indipendenza, la successiva crescita tumorale sarà sostenuta dalla proliferazione delle cellule staminali androgeno dipendenti, che saranno ancora suscettibili alla deprivazione androgenica stessa. In questo modo la ADT ciclica dovrebbe ritardare l'insorgenza di malattia androgeno-idipendente. Inoltre, l'ADT può essere associata ad altri due benefici, tra cui la preservazione della qualità della vita nel periodo di assenza della terapia e la riduzione dei costi.

Diversi trials di fase II hanno dimostrato la fattibilità del blocco androgenico intermittente (IAB) nella malattia metastatica o nella recidiva biochimica, con riduzione del PSA e miglioramento dei sintomi paragonabili a quelli del CAB; è ancora in corso uno studio randomizzato prospettico di fase III che dovrà dare i risultati relativi alla sopravvivenza e alla qualità della vita (73). Recenti trials clinici di fase III hanno dimostrato eguale efficacia dell'ADT intermittente rispetto al continuo in uomini con progressione biochimica dopo prostatectomia radicale e nella malattia metastatica (74-76). Il trial SWOG 9346 ha randomizzato 1124 uomini con CaP stadio D2 in un braccio trattato con ADT intermittente ed uno con ADT continua dopo 7 mesi di ADT di induzione con una riduzione del PSA < 4 ng/ml. Non sono state evidenziate differenze significative tra i due gruppi nei confronti della sopravvivenza (74). Una riduzione del PSA <0.2 ng/ml, <4 ng/ml e >4ng/ml raggiunta rispettivamente a 13 mesi, 33 mesi e 75 mesi è stata identificata come un fattore prognostico correlato alla sopravvivenza.

In altri trials, sono stati arruolati 75 pazienti per IAD; il criterio di inclusione è stato la presenza di un livello di PSA < 4 ng/ml o almeno del 90% inferiore rispetto al valore pretrattamento dopo 9 mesi di terapia con ADT (75). I pazienti in IAD sono stati quindi senza terapia fino ad un PSA > 20 ng/ml, al quale è stato ripetuto un altro ciclo della durata di 9 mesi di ADT. L'86% dei pazienti era vivo ad una mediana di 134 mesi, con una sopravvivenza media di 95 mesi dal primo ciclo di ADT. Una sopravvivenza rispettivamente del 100% e del 70% a 5 anni è stata osservata per i pazienti con malattia localmente avanzata e metastatica all'arruolamento.

Infine, sono stati riportati i risultati di un trial prospettico randomizzato multicentrico che ha

arruolato 68 pazienti con un follow up medio di 31 mesi (76). Nel gruppo con IAD la lunghezza media di trattamento è stata di 9.5 mesi e la percentuale media di sospensione dal trattamento è stata del 59.5%. Il tasso medio a 3 anni di progressione 3 anni è stato significativamente minore nel gruppo trattato con terapia intermittente (7%) rispetto a quello trattato con terapia continua (38.9%); questo dato suggerisce che la terapia intermittente conserva lo stato di androgeno dipendenza del carcinoma prostatico avanzato almeno più a lungo rispetto alla terapia continuativa. In conclusione, la terapia intermittente è ampiamente indicata ai pazienti con CaP in diverse condizioni cliniche, e non dovrebbe più essere limitata all'ambito scientifico.

11.2.3.4 ADT immediata vs differita

Il momento più adatto per iniziare la terapia ormonale in pazienti con Carcinoma della prostata avanzato è ancora controverso. In particolare, se l'ADT, somministrata al momento della diagnosi di una malattia localmente avanzata o di una malattia metastatica asintomatica, sembra influenzare favorevolmente la sopravvivenza e l'indice di QoL, se confrontata all'ADT differita, il suo ruolo sui segni e sui sintomi della progressione clinica della malattia resta tuttora una questione dibattuta.

La disputa deriva dall'assenza di trials clinici randomizzati, controllati e correttamente condotti, essendo nella maggior parte dei casi metodologicamente non attendibili per lo scarso numero e per l'eterogeneità dei pazienti con carcinoma della prostata avanzato arruolati (per esempio malattia localmente avanzata, malattia linfonodale o metastatica), così come la variabilità nel trattamento ormonale somministrato e nei tempi e nelle modalità di follow-up impiegati.

Tenendo presente questi bias, informazioni sull'ADT immediata vs quella differita sono fornite da tre review della letteratura (di cui una è una meta-analisi). Un report dell'Agency for Health Care Policy and Research ha mostrato che un possibile vantaggio sulla sopravvivenza nella ADT precoce esiste nei soli studi dove il trattamento ormonale era la terapia primaria mentre l'analisi combinata non ha mostrato alcun beneficio significativo. Inoltre, la soppressione androgenica si è mostrata essere il trattamento con il miglior rapporto costo-beneficio se iniziato dopo la manifestazione di sintomi da malattia metastatica (60,77). La review della Cochrane Library ha preso in esame quattro studi randomizzati, controllati, ben condotti (vale a dire, gli studi VACURG I & II (9,10), il trial MRC (78) e lo studio dell'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 7887 (79)), tutti condotti nell'era pre-PSA e con l'inclusione di pazienti affetti da carcinoma della prostata avanzato in trattamento con ADT precoce vs differita, o come terapia primaria o come terapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, ma non dopo radioterapia. Secondo questa analisi, la precoce soppressione androgenica riduce significativamente la progressione della malattia ed il tasso di complicanze ad essa correlate, ma non offre alcun miglioramento sulla CSS. Il beneficio sulla OS si è mostrato relativamente piccolo con una riduzione del rischio assoluto del 5.5% che si evidenzia dopo 10 anni (80).

Basandosi su di una sistematica revisione della letteratura, la American Society of Clinical Oncology ha recentemente pubblicato delle linee guida sull'iniziale trattamento ormonale per una malattia metastatica androgeno-sensibile, per un carcinoma della prostata in progressione o per una sua recidiva, concludendo che nessuna raccomandazione può essere fatta sui tempi di inizio della terapia ormonale in uno stadio avanzato, seppur asintomatico, di carcinoma della prostata, almeno fino a quando non saranno disponibili i dati relativi ai più moderni studi che utilizzano sistemi diagnostici e biochimici più accurati ed hanno follow-up standardizzati (81). Facendo riferimento ai dati della meta-analisi, il trattamento risultava più conveniente in termini di costo-beneficio, costeffectiveness se cominciato dopo la comparsa dei sintomi. Basandosi, invece, su un'analisi esplorativa, il monotrattamento con antiandrogeni non comporta alcun effettivo beneficio sulla sopravvivenza, negli uomini affetti da carcinoma della prostata localizzato, mai trattato con terapia definitiva.

In tutti quei pazienti asintomatici, affetti da carcinoma della prostata localmente o regionalmente

avanzato, che si sottopongono alla radioterapia, esiste un buon livello di evidenza, che deriva da una serie di trials controllati e randomizzati, che la terapia ormonale concomitante e/o adiuvante, allunga i tempi di progressione e/o la OS, rispetto alla sola radioterapia seguita dalla soppressione androgenica (82-85) (livello di evidenza: 1b).

11.3 INDICAZIONI PER LA TERAPIA ORMONALE

Tabella 10: Indicazioni alla terapia ormonale

<i>Castrazione</i>	<i>Indicazioni</i>
<ul style="list-style-type: none"> M1 sintomatici 	Per palliare i sintomi, e ridurre sequele potenzialmente gravi (Compressione midollare, fratture patologiche, stenosi uretrali, metastasi extrascheletriche) (livello di evidenza: 3)
<ul style="list-style-type: none"> M1 sintomatici 	Castrazione immediata per ritardare la progressione allo stato sintomatico e prevenire complicanze correlate alla progressione (78) (livello di evidenza: 1b)
<ul style="list-style-type: none"> N+ La castrazione immediata, prolunga il PFS prolunga l'OS 	Ref. 79,82 (livello di evidenza:1b) Ref. 86 (livello di evidenza: 3)
<ul style="list-style-type: none"> M0 Localmente avanzato 	Castrazione immediata migliora la sopravvivenza libera da malattia (79) (livello di evidenza: 1b)
<ul style="list-style-type: none"> Malattia sintomatica localmente avanzata 	Ref. 87 (livello di evidenza: 4)
<ul style="list-style-type: none"> Malattia localmente avanzata non idonea per trattamento locale definitivo 	Ref. 88
<i>Antiandrogeni</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Somministrazione 	Per ridurre il rischio di "flare up" nei pazienti con per brevi periodi malattia metastatica avanzata che devono essere trattati con LHRH analoghi (89,90) (livello di evidenza: 1b)
<ul style="list-style-type: none"> Antiandrogeni non steroidei 	Monoterapia primaria come alternativa alla castrazione in pazienti con carcinoma della prostata localmente avanzato (55,91,92) (livello di evidenza: 1b)

11.4 CONTROINDICAZIONI ALLE VARIE TERAPIE

Tabella 11: Controindicazioni alle varie terapie

<i>Terapie</i>	<i>Controindicazioni</i>
Orchiectomia bilaterale	Perplessità del paziente alla chirurgia
Estrogeni	Tossicità cardiovascolare
LHRH	Fenomeno del "flare up" nei pazienti metastatici
Antiandrogeni	Nel tumore localizzato, come terapia primaria, tossicità epatica

11.5 OUTCOME

L'outcome dipende dallo stadio e dal grado della malattia al momento della diagnosi. Nello stadio M1, il range medio di OS oscilla tra i 28 e 53 mesi (60); solo il 7% dei pazienti con malattia metastatica in trattamento ormonale ha una sopravvivenza pari o superiore ai 10 anni (93). La sopravvivenza sembra dipendere dai livelli di PSA alla diagnosi, dal Gleason score, dall'estensione della malattia metastatica e dalla presenza di sintomi ossei. Nei pazienti con malattia M0 localmente avanzata, la OS media sembra più frequentemente superare i 10 anni (61).

11.6 EFFETTI COLLATERALI, QOL E COSTO DELLA TERAPIA ORMONALE

Molti pazienti affetti da carcinoma della prostata per i quali è indicata la ADT a lungo termine sono ancora giovani e attivi sia fisicamente che sessualmente, quindi la valutazione della QoL è un problema di notevole importanza da considerare al momento della scelta del trattamento ormonale da prescrivere. In virtù di questo, in alcuni, selezionati pazienti, la monoterapia con un antiandrogeno non-steroidico (per esempio la bicalutamide) sta guadagnando sempre più interesse grazie sia alla sua capacità di mantenere normali (o persino più elevati) i valori sierici di testosterone, sia grazie al suo elevato profilo di tollerabilità.

11.6.1 Effetti collaterali

Il numero di effetti collaterali seri durante la ADT a lungo termine è ben noto da anni (Tabella 12). Alcuni di questi hanno un effetto dannoso sulla QoL, specialmente nei pazienti più giovani mentre altri possono contribuire ad aumentare l'incidenza di patologie serie associate all'età.

Tabella 12: Effetti Collaterali della terapia ormonale

Effetto collaterale della terapia	Trattamento/profilassi
Castrazione	
Perdita della libido	Nessuno
Disfunzione erettile	Inibitori della fosfodiesterasi, Iniezione intracavernosa, Dispositivi vacuum
Vampate di calore (55-80% dei pazienti deprivazione androgenica)	Dietilstilbestrolo (DES), Ciproterone Acetato (CPA), Venlafaxina, Clonidina
Ginecomastia e Mastodinia (49-80% DES, 50% blocco androgenico totale (CAB), 10-20% castrazione)	Radioterapia profilattica, mastectomia, tamoxifene, inibitori delle aromatasi
Aumento della massa grassa	Esercizio fisico
Diminuzione della massa muscolare	Esercizio fisico
Anemia (severa nel 13% del CAB)	Eritropoietina
Riduzione della massa ossea (non nel DES)	Esercizio fisico, Calcio + vitamina D, bifosfonati
Declino cognitivo (non nel DES)	nessuno
Estrogeni	
Tossicità cardiovascolare (infarto acuto del miocardio, insufficienza cardiaca congestizia, accidente cerebrovascolare, trombosi venosa profonda, embolia polmonare)	Somministrazione parenterale di anticoagulanti
Antiandrogeni Steroidei	
Effetti collaterali farmacologici: calo della libido, disfunzione erettile, raramente ginecomastia	
Effetti collaterali non farmacologici: vedere farmaci individuali	
Antiandrogeni Non Steroidei	
Effetti collaterali farmacologici: ginecomastia (49-66%), mastodinia (40-72%), vampate di calore (9-13%)	Radioterapia profilattica, mastectomia, tamoxifene, inibitori delle aromatasi
Effetti collaterali non farmacologici: vedere farmaci individuali	

11.6.2 Qualità di vita (QoL)

I dati sulla QoL in corso di trattamento ormonale sono scarsi a causa dell'assenza di una concreta evidenza in proposito. L'unico ampio studio prospettico, randomizzato è un trial in doppio cieco, placebo-controllo, che ha incluso 739 pazienti con carcinoma della prostata di stadio M1, che metteva a confronto l'orchiectomia in associazione alla flutamide vs orchiectomia associata al placebo. L'indice della QoL è stato stimato nei primi 6 mesi di trattamento. Nella terapia combinata si è ottenuto un indice di QoL più basso, con differenze statisticamente significative in due parametri della QoL, vale a dire più frequenti episodi di diarrea e peggioramento dello stato emotivo rispetto alla sola castrazione (95).

Uno studio osservazionale, prospettico, non randomizzato, su 144 pazienti affetti da carcinoma della prostata localmente avanzato o con fallimento nell'azzeramento del PSA dopo trattamento locale, definitivo, ha mostrato che pazienti che riceverono una ADT immediata (per mezzo di una orchiectomia bilaterale, terapia con LHRH analoghi o CAB) riportano un più basso indice complessivo di QoL (maggiore affaticamento, depressione e decadimento funzionale fisico) rispetto ai pazienti inseriti nel braccio di trattamento ormonale differito (96) (livello di evidenza: 2a).

Uno studio retrospettivo, non randomizzato, su 431 pazienti con carcinoma della prostata sottoposti come terapia primaria ad orchiectomia o a terapia con LHRH analoghi entro 12 mesi dalla diagnosi iniziale, ha valutato lo stato di salute correlato alla qualità di vita (HRQoL) in un follow-up di 12 mesi. Gli uomini in terapia con gli LHRH analoghi mostravano una maggiore ansia e preoccupazione, un più evidente disagio fisico, uno stato di salute complessivo più compromesso e si sentivano sempre meno liberi dalla malattia rispetto ai pazienti sottoposti ad orchiectomia; lo stadio al momento della diagnosi non aveva alcun effetto significativo sull'outcome dello stato di salute. Tuttavia, lo studio è stato valutato come scarsamente significativo (97) (livello dell'evidenza: 2b).

Un recente, piccolo trial, controllato, randomizzato ha valutato la HRQoL di pazienti con carcinoma della prostata non-localizzato in terapia con leuprorelina, goserelina, CPA e nessun trattamento per un follow-up di 1 anno; si è osservato un significativo calo sia delle funzioni sessuali che di quelle cognitive negli uomini in trattamento con qualsiasi forma di deprivazione androgenica, mentre l'angoscia emotiva aumentava significativamente in quelli assegnati al trattamento con CPA o senza nessun trattamento (98) (livello dell'evidenza: 1b).

Come per la monoterapia con gli antiandrogeni, la QoL è stata valutata negli stessi studi precedentemente citati sulla monoterapia con la bicalutamide attraverso la somministrazione di un questionario validato, che indaga su 10 domini (interesse sessuale, funzione sessuale, capacità fisica, benessere emotivo, vitalità, funzione sociale, limitazione nelle attività, dolore, allettamento e stato di salute generale). L'analisi separata dei dati per i pazienti allo stadio M0 ed M1 è stata condotta per un follow-up di 12 mesi, ed in entrambi i gruppi la bicalutamide ha mostrato un significativo vantaggio rispetto alla castrazione nel dominio della capacità fisica e dell'interesse sessuale (55) (livello dell'evidenza: 1b). Una ulteriore analisi mirata, in cui sono stati inclusi solo pazienti che al momento dell'arruolamento mostravano un interesse sessuale, ha mostrato come un numero significativamente superiore di pazienti in terapia con bicalutamide 150 mg/giorno mantenevano il loro interesse nel sesso e si sentivano ancora sessualmente attraenti rispetto ai pazienti randomizzati nella castrazione (99,100). Dati sulla QoL sono anche disponibili dal primo rapporto sullo studio di Boccardo et al.(101) in cui sono sostenute le scoperte dei due più ampi trials, in cui più uomini nel gruppo in trattamento con la bicalutamide rispetto al gruppo della castrazione, avevano una libido ed una funzione erettile conservata. Inoltre, un recente, piccolo, studio randomizzato, su 103 pazienti affetti da carcinoma della prostata localizzato o localmente avanzato in terapia con bicalutamide 150 mg/giorno o con la castrazione medica, ha valutato le variazioni nella densità minerale dell'osso dopo 96 settimane di trattamento ed ha mostrato che la densità minerale

dell'osso è mantenuta nella terapia con la bicalutamide (92) (livello dell'evidenza: 1b). Gli effetti collaterali più comuni durante il trattamento con antiandrogeni non steroidei in monoterapia sono la ginecomastia ed il dolore al seno, causati da uno squilibrio del rapporto tra androgeni-estrogeni all'interno del tessuto mammario; negli studi sulla bicalutamide, questi eventi sono stati riportati rispettivamente nel 66% e nel 73% di pazienti, ma generalmente ben tollerati, hanno mostrato un basso tasso di interruzione del trattamento (58).

11.6.3 Costo-beneficio delle diverse terapie ormonali

Una recente meta-analisi ed una completa revisione della letteratura hanno valutato il rapporto costo-beneficio nelle diverse opzioni terapeutiche di soppressione androgenica a lungo termine nel carcinoma della prostata avanzato (ovvero orchietomia bilaterale, DES, analoghi LHRH, monoterapia con antiandrogeni non steroidei, CAB con antiandrogeni non steroidei). Per l'analisi, è stato applicato un sofisticato modello statistico, supponendo che il caso-tipo di paziente arruolato sia un uomo di 65 anni con una recidiva locale di Carcinoma della prostata, clinicamente evidente, ma senza alcuna metastasi a distanza, seguito per un arco di tempo pari a 20 anni. Lo studio conclude che, per uomini che possono accettarlo, l'orchietomia bilaterale è la forma più economica di ADT, offrendo una elevata sopravvivenza di buona qualità, mentre il CAB è la scelta economicamente meno attraente, offrendo un basso guadagno in termini di salute rispetto ad un costo relativamente elevato. Inoltre, i migliori guadagni sulla QoL ed i minimi costi possono essere ottenuti iniziando una ADT alla comparsa (77) dei sintomi da metastasi a distanza (livello dell'evidenza: 1a).

11.7 RIASSUNTO

1. Nel carcinoma della prostata avanzato, ADT ritarda la progressione, previene potenziali complicanze catastrofiche ed attenua efficacemente i sintomi, ma non prolunga la sopravvivenza (livello dell'evidenza: 1b);
2. Nel carcinoma della prostata avanzato, tutte le forme di castrazione in monoterapia (orchietomia, LHRH e DES) hanno un'equivalente efficacia terapeutica (livello dell'evidenza: 1b);
3. La monoterapia con antiandrogeni non steroidei (ad esempio la bicalutamide) è un'alternativa valida alla castrazione in pazienti con malattia localmente avanzata (livello dell'evidenza: 1b);
4. Nel carcinoma della prostata avanzato, l'associazione di un antiandrogeno non steroideo alla castrazione (CAB) offre un piccolo vantaggio in termini di OS rispetto alla sola castrazione, ma è associata con l'aumento degli eventi avversi, ridotta QoL ed elevati costi (livello dell'evidenza: 1a);
5. L'ADT intermittente e "di minima" dovrebbe essere ancora considerata come una terapia sperimentale (livello dell'evidenza: 3);
6. Nel carcinoma della prostata avanzato, l'immediata soppressione degli androgeni (sommministrata al momento della diagnosi) riduce significativamente la progressione della malattia e la percentuale di complicanze legate alla stessa progressione se confrontata alla deprivazione androgenica ritardata (sommministrata all'insorgenza della progressione dei sintomi) (livello dell'evidenza: 1b);
7. L'orchietomia bilaterale può considerarsi come la forma più economica di ADT, specialmente se realizzata dopo la comparsa di sintomi da malattia metastatica (livello dell'evidenza: 3).

Bibliografia

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):948-951, discussion 952.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11905923
2. Huggins C, Stevens RE Jr, Hodges CV. Studies on prostate cancer. II. The effect of castration on Advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941;43:209-223.
3. McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):3-7.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12667881
4. Walsh PC. Physiologic basis for hormonal therapy in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1975;2(1):125-140.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=48206
5. Silver RI, Wiley EL, Davis DL, Thigpen AE, Russell DW, McConnell JD. Expression and regulation of steroid 5-a-reductase 2 in prostate disease. *J Urol* 1994;152(2 Pt 1):433-437.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=7516976&query_hl=32&itool=pubmed_docsum
6. Desmond AD, Arnold AJ, Hastie KJ. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol* 1988;61(2):143-145.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=3349279
7. Melton LJ 3rd, Alothman KI, Achenbach SJ, O'Fallon WM, Zincke H. Decline in bilateral orchiectomy for prostate cancer in Olmsted county, Minnesota, 1956-2000. *Mayo Clinic Proc* 2001;76(12):1199-1203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11761500
8. Oh WK. The evolving role of estrogen therapy in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(2):81-89.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15046698
9. Jordan WP Jr, Blackard CE, Byar DP. Reconsideration of orchiectomy in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *South Med J* 1977;70(12):1411-1413.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=594790
10. Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32(5):1126-1130.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=4585929
11. Scherr DS, Pitts WR Jr. The non-steroidal effects of diethylstilbestrol: the rationale for androgen deprivation therapy without estrogen deprivation in the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2003;170(5):1703-1708.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=14532759
12. Hedlund PO, Ala-Opas M, Brekkan E, Damber JE, Damber L, Hagerman I, Haukaas S, Henriksson P, Iversen P, Pousette A, Rasmussen F, Salo J, Vaage S, Varenhorst E; Scandinavian Prostatic Cancer Group. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer - Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36(6):405-413.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12623503
13. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169-172.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10037391
14. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chingwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU Int* 2000;85(9):1069-1073.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10848697
15. Rosenbaum E, Wygoda M, Gips M et al. Diethylstilbestrol is an active agent in prostate cancer patients after failure to complete androgen blockade. Proc ASCO 2000. J Clin Oncol 2000; 349:1372A.
http://www.asco.org/ac/1,1003,_12-002636-00_18-002-00_19-00201964,00.asp
 16. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2000;132(7):566-577.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10744594
 17. Oefelein MG, Resnick MI. Effective testosterone suppression for patients with prostate cancer: is there a best castration? Urology 2003;62(2):207-213.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12893320
 18. Agarwal DK, Costello AJ, Peters J, Sikaris K, Crowe H. Differential response of prostate specific antigen to testosterone surge after luteinizing hormone-releasing hormone analogue in prostate cancer and benign prostatic hypertrophy. BJU Int 2000;85(6):690-695.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10759667
 19. Schally AV. Luteinizing hormone-releasing hormone analogs: their impact on the control of tumorigenesis. Peptides 1999;20(10):1247-1262.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10573298
 20. Limonta P, Montagnani MM, Moretti RM. LHRH analogues as anticancer agents: pituitary and extrapituitary sites of action. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(4):709-720.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11281820
 21. Oefelein MG, Cornum R. Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment decision algorithm. J Urol 2000;164(3 Pt 1):726-729.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10953134
 22. Bublely GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? Urology 2001;58(2 Suppl 1):5-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11502435
 23. McLeod DG, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open-label, randomized study of abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. Urology 2001;58(5):756-761.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11711355
 24. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicentre, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. J Urol 2002;167(4):1670-1674.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11912385
 25. FDA/CDER. FDA approves new drug for advanced prostate cancer. November 25, 2003.
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2003/ANS01268.html>. Access date February 2007.
 26. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. BJU Int 2003;91(5):455-461.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12603397
 27. Moffat LE. Comparison of Zoladex, diethylstilboestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. Eur Urol 1990;18(Suppl 3):26-27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2151272

28. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ. A prospective, randomized study to compare goserelin acetate (Zoladex) versus cyproterone acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol* 1996;29(1):47-54.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=8821690
29. Pavone Macaluso M, de Voogt HJ, Viggiano G, Barasolo E, Lardennois B, de Pauw M, Sylvester R. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol* 1986;136(3):624-631.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2942707
30. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(5):405-417.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9592622
31. Schroder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone Macaluso M, Mattelaer J, van Velthoven RF, Debois M, Collette L. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45(4):457-464.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15041109
32. Johnson DE, Kaesler KE, Ayala AG. Megestrol acetate for treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1975;7(1):9-15.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=1177459
33. Geller J, Albert J, Yen SSC. Treatment of advanced cancer of the prostate with megestrol acetate. *Urology* 1978;12(5):537-541.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=153029
34. Bonomi P, Pessis D, Bunting N, Block M, Anderson K, Wolter J, Rossof A, Slayton R, Harris J. Megestrol acetate use as primary hormonal therapy in stage D prostatic cancer. *Semin Oncol* 1985;12(1 Suppl 1):36-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=3975650
35. Patel SR, Kvols LK, Hahn RG, Windshil H, Levitt R, Therneau T. A phase II randomized trial of megestrol acetate or dexamethasone in treatment of hormonally refractory advanced carcinoma of the prostate. *Cancer* 1990;66(4):655-658.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=2201425
36. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer and Leukemia Group B Study 9181. Cancer* 2000;88(4):825-834.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10679652
37. Iversen P. Antiandrogen monotherapy: indications and results. *Urology* 2002;60 (3 Suppl 1):64-71.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12231053
38. McLeod DG. Tolerability of non-steroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *Oncologist* 1997;2(1):18-27.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10388026
39. Dole EJ, Holdsworth MT. Nilutamide: an antiandrogen for the treatment of prostate cancer. *Ann Pharmacother* 1997;31(12):66-75.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=8997470

40. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L. Monotherapy with nilutamide, a pure non-steroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project. *J Urol* 1991;146(2):377-381.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1856935
41. Dijkman GA, Janknegt RA, de Reijke TM, Debruyne FMJ. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. International Anandron Study Group. *J Urol* 1997;158(1):160-163.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9186345
42. Desai A, Stadler WM, Vogelzang N. Nilutamide: possible utility as a second-line hormonal agent. *Urology* 2001;58(6):1016-1020.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11744479
43. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol* 2003;169(5):1742-1744.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12686822
44. Narayana AS, Loening SA, Culp DA. Flutamide in the treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1981;53(2):152-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7237048
45. Sogani, Vagaiwala MR, Whitmore WF Jr. Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 1984;54(4):744-750.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6378356
46. Lundgren R. Flutamide as primary treatment for metastatic prostatic cancer. *Br J Urol* 1987;59(2):156-158.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3828712
47. Delaere KP, Van Thillo EL. Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1991;18(5 Suppl 6):13-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1948117
48. Pavone Macaluso M. Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicentre, randomized study. *SIU 23rd Congress* 1994:354A.
49. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, Hubert J, Soret JY, Mangin P, Mallo C, Frayse CE. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32(4):391-395.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9412794
50. Tyrell CJ, Denis L, Newling DWW, Soloway M, Channer K, Cockshott ID. Casodex 10-200 mg daily, used as monotherapy for patients with advanced prostate cancer. An overview of the efficacy, tolerability and pharmacokinetics from three phase II dose-ranging studies. Casodex Study Group. *Eur Urol* 1998;33(1):39-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9471040
51. Kolvenbag GJ, Nash A. Bicalutamide dosages used in the treatment of prostate cancer. *Prostate* 1999;39(1):47-53.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10221266
52. Tyrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(5):447-456.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9643663
53. Kaisary AV, Iversen P, Tyrrell CJ, Carroll K, Morris T. Is there a role for antiandrogen monotherapy in patients with metastatic prostate cancer? *Prost Cancer Prost Dis* 1999;4(4):196-203.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12497018
 54. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith K, Blackledge GR. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non-metastatic prostate cancer: results from two multicentre randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998;51(3):389-396.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9510340
 55. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow up. *J Urol* 2000;164(5):1579-1582.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11025708
 56. Fourcade RO, Chatelain C, Poterre M et al. An open multicentre randomized study to compare the effect and safety of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy with castration plus nilutamide in metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33(Suppl 1):88, 349A.
 57. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002;42(5):481-490.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12429158
 58. Wirth MP, See WA, McLeod DG, Iversen P, Morris T, Carroll K; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer programme at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):1865-1870.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15540740
 59. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int* 2006 Feb;97(2):247-254.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16430622&query_hl=35&itool=pubmed_docsum
 60. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, Brown A, Garber A, Gere M, Hasselblad V, Wilt T, Ziegler K. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Evidence Report/Technology Assessment NO. 4. AHCPR Publication No. 99-E0012. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, May 1999.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.5028>
 61. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355(9214):1491-1498. [No authors listed]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10801170
 62. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:D001526.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=10796804&query_hl=67&itool=pubmed_docsum
 63. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, De Masi V, Sartor O, Crawford ED, Bennett CL. Combined androgen blockade with non-steroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review. *Urology* 2001;57(4):727-732.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11306391

64. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ, Aronson N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95(2):361-376.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12124837
65. Collette L, Studer UE, Schroder FH, Denis LJ, Sylvester RJ. Why phase III trials of maximal androgen blockade versus castration in M1 prostate cancer rarely show statistically significant differences. *Prostate* 2001;48(1):29-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11391684
66. Fleshner NE, Trachtenberg J. Combination finasteride and flutamide in advanced carcinoma of the prostate: effective therapy with minimal side-effects. *J Urol* 1995;154(5):1645-1646.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7563310
67. Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996;78(6):907-910.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9014718
68. Ornstein DK, Rao GS, Johnson B, Charlton ET, Andriole GL. Combined finasteride and flutamide therapy in men with advanced prostate cancer. *Urology* 1996;48(6):901-905.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8973674
69. Brufsky A, Fontaine-Rothe P, Berlane K, Rieker P, Jiroutek M, Kaplan I, Kaufman D, Kantoff P. Finasteride and flutamide as potency-sparing androgen-ablative therapy for advanced adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1997;49(6):913-920.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9187700
70. Kirby R, Robertson C, Turkes A, Griffiths K, Denis LJ, Boyle P, Altwein J, Schroder F. Finasteride in association with either flutamide or goserelin as combination hormonal therapy in patients with stage M1 carcinoma of the prostate gland. International Prostate Health Council (IPHC) Trial Study Group. *Prostate* 1999;40(2):105-114.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10386471
71. Oh WK, Manola J, Bittman L, Brufsky A, Kaplan ID, Smith MR, Kaufman DS, Kantoff PW. Finasteride and flutamide therapy in patients with advanced prostate cancer: response to subsequent castration and long-term follow-up. *Urology* 2003;62(1):99-104.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12837431
72. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50(8):2275-2282.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2317815
73. Pether M, Goldenberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004;93(3):258-261.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14764118
74. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford ED, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D; Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-3990.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16921051&query_hl=83&itool=pubmed_docsum
75. Lane TM, Ansell W, Farrugia D, Wilson P, Williams G, Chinegwundoh F, Philp T, Hines J, Oliver RT. Long-term outcomes in patients with prostate cancer managed with intermittent androgen suppression. *Urol Int* 2004;73(2):117-122.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15331894&query_hl=85&itool=pubmed_docsum
76. de Leval J, Boca P, Yousef E, Nicolas H, Jeukenne M, Seidel L, Bouffieux C, Coppens L, Bonnet P, Andrienne R, Wlatregny D. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naive prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1(3):163-171.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15046691&query_hl=89&itool=pubmed_docsum
 77. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(21):1731-1739.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11058616
 78. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235-246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9052476
 79. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-1788.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10588962
 80. Nair B, Wilt T, MacDonald R, Rutks I. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD003506.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11869665
 81. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI: American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(14):2927-2941.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15184404
 82. Granfors T, Modig H, Damber J, Tomic R. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non-metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study. *J Urol* 1998;159(6):2030-2034.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=9598512
 83. Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV. Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):937-946.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11240234
 84. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff R, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Torecilla JL, Pfeffer JR, Cutajar CL, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial. *Lancet* 2002;360(9327):103-106.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12126818
 85. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-102. *J Clin Oncol* 2003;21(21):3972-3978.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14581419
86. Zincke H, Lau W, Bergstralh E, Blute ML. Role of early adjuvant hormonal therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2001;166(6):2208-2215.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11696737
 87. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Holtl W, Mottet N. Management of locally advanced prostate cancer. A European consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57(3):187-194.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12723722
 88. Studer UE, Hauri D, Dietrich D. Immediate versus deferred hormonal therapy for prostate cancer patients not suitable for curative local treatment. *J Urol* 2002;167:303A.
 89. Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, Moulouguet A, Fiet J, Grise P, Louis JF, Costa P, Husson JM, Dahan R. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (busarelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide). *N Engl J Med* 1989;321(7):413-418.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2503723
 90. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321(7):419-424.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2503724
 91. Tyrrell CJ, Blake GM, Iversen P, Kaisary AV, Melezinek I. The non-steroidal antiandrogen, bicalutamide ('Casodex'), may preserve bone mineral density as compared with castration: results of a preliminary study. *World J Urol* 2003;21(1):37-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12756493
 92. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2004;171(6 Pt 1):2272-2276.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15126801
 93. Tangen CM, Faulkner JR, Crawford ED, Thompson IM, Hirano D, Eisenberger M, Hussain M. Ten-year survival in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2003;2(1):41-45.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15046683
 94. Higano CS. Side-effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity. *Urology* 2003;61(2 Suppl 1):32-38.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12667885
 95. Scherr D, Pitts WR Jr, Vaughan ED Jr. Diethylstilbesterol revisited: androgen deprivation, osteoporosis and prostate cancer. *J Urol* 2002;167(4 Pt 1):535-538.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11792913
 96. Moynour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(20):1537-1544.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9790546
 97. Herr HW, O'Sullivan M. Quality of life of asymptomatic men with non-metastatic prostate cancer on androgen deprivation therapy. *J Urol* 2000;163(6):1743-1746.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10799173

98. Potoski AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley W, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001;19(17):3750-3757.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11533098
99. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2004;93(7):975-979.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15142146
100. Iversen P, Melezinek I, Schmidt A. Non-steroidal antiandrogens: a therapeutic option for patients with advanced prostate cancer who wish to retain sexual interest and function. *BJU Int* 2001;87(1):47-56.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11121992
101. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditonno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2027-2038.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10561254

12. Riassunto delle linee guida sul trattamento primario

Stadio	Trattamento	Commento
T1a	Watchful waiting	Trattamento standard per una malattia moderatamente e ben differenziata con aspettativa di vita <10 anni. In pazienti con aspettativa di vita >10 anni è consigliata una nuova stadiazione con TRUS e biopsia (raccomandazione di grado B).
	Prostatectomia radicale	Opzionale in pazienti giovani con una lunga aspettativa di vita, specie se affetti da tumori scarsamente differenziati (raccomandazione di grado B).
	Radioterapia	Opzionale in pazienti giovani con una lunga aspettativa di vita, specie se affetti da tumori scarsamente differenziati. Rischio elevato di complicanze dopo TURP, specie con radioterapia.

Stadio	Trattamento	Commento
		interstiziale (raccomandazione di grado B).
	Terapia ormonale	Non indicata (raccomandazione di grado A).
	Terapia Combinata	Non indicata (raccomandazione di grado C).
T1b-T2b	Watchful waiting	Pazienti asintomatici, con malattia bene e moderatamente differenziata, aspettativa di vita < 10 anni. Pazienti che non accettano le complicanze correlate con il trattamento (Grado B di raccomandazione).
	Prostatectomia radicale	Trattamento standard per i pazienti con aspettativa di vita > 10 anni, che siano disposti ad accettare le complicanze correlate con il trattamento (Grado A di raccomandazione).
	Radioterapia	Pazienti con aspettativa di vita > a 10 anni che vogliano accettare le complicanze correlate con il trattamento. Pazienti non eleggibili per la chirurgia. Non idonea per pazienti con aspettativa di vita di 5-10 anni e malattia scarsamente differenziata (in cui è indicata terapia di combinazione, come indicato sotto) (Grado B di raccomandazione).

Stadio	Trattamento	Commento
	Ormonoterapia	Pazienti sintomatici, che richiedono la palliazione dei sintomi. Non rappresenta un trattamento curativo (Grado C di raccomandazione). Gli antiandrogeni comportano un decorso peggiore rispetto al WW e non sono raccomandati (Grado A di raccomandazione).
	Combinazione	Ormonoterapia neoadiuvante (NHT) + prostatectomia radicale: nessun vantaggio dimostrato. Ormonoterapia neoadiuvante (NHT) + radioterapia: migliore controllo locale, Nessun vantaggio sulla sopravvivenza (Grado B di raccomandazione). Terapia Ormonale (per 3 anni) + radioterapia: più efficace della sola radioterapia per malattie scarsamente differenziate (grado A di raccomandazione).
T3-T4	WW	Opzionale in pazienti con T3 bene o moderatamente differenziati, e aspettativa di vita < 10 anni (grado C di raccomandazione).
	Prostatectomia Radicale	Opzionale per pazienti selezionati con T3a, aspettativa di vita > 10 anni (Grado C di raccomandazione).
	Radioterapia	T3 con 5-10 anni di aspettativa di vita. Dosaggio > 70 Gy sembra essere effi-

Stadio	Trattamento	Commento
		cace. Se non disponibile, è indicata la terapia di combinazione con ormoni (Grado A di raccomandazione).
	Ormonoterapia	Pazienti sintomatici, con T3-T4 estesi, valori elevati di PSA (>25 ng/ml). Più efficace di WW (Grado A di raccomandazione).
	Combinazione	Radioterapia + ormonoterapia sembra essere più efficace di radioterapia da sola (Grado A di raccomandazione). NHT + prostatectomia radicale: nessun vantaggio dimostrato (Grado B di raccomandazione).
N+, MO	WW	Pazienti asintomatici. Scelta del paziente. Possono avere prognosi peggiore (Grado C di raccomandazione).
	Prostatectomia Radicale	Non trattamento standard (Grado C di raccomandazione).
	Radioterapia	Non trattamento standard (Grado C di raccomandazione).
	Terapia Ormonale	Trattamento standard (Grado A di raccomandazione).
	Combinazione	Non trattamento standard. Scelta del paziente (Grado B di raccomandazione).

Stadio	Trattamento	Commento
M+	WW	Non trattamento standard. Può presentare prognosi peggiore/maggiori complicanze rispetto alla terapia ormonale immediata (Grado B di raccomandazione).
	Prostatectomia Radicale	Non rappresenta una opzione terapeutica (Grado C di raccomandazione).
	Radioterapia	Non rappresenta una opzione terapeutica (a scopo curativo) (Grado C di raccomandazione).
	Ormonoterapia	Trattamento standard. Pazienti sintomatici non dovrebbero rifiutare questa terapia (Grado B di raccomandazione).
	Combinazione	Non rappresenta una opzione terapeutica (Grado C di raccomandazione).

13. Follow-up dopo trattamento con intento curativo

13.1 DEFINIZIONE

Con la definizione di trattamento curativo si intende identificare la prostatectomia radicale o la radioterapia, sia esterna che con tecnica interstiziale, o qualsivoglia combinazione tra queste tecniche. Scelte alternative di trattamento, non ancora pienamente codificate, come la CSAP e l'HIFU, non hanno un validato, definito cut-off di PSA che possa identificare il fallimento biochimico, ma seguono generalmente le linee guida elencate sotto.

13.2 PERCHÉ INDICARE UN FOLLOW-UP?

La prima domanda a cui bisogna dare una risposta è: "Se il fallimento dopo un trattamento curativo è così comune, sono utili gli sforzi per il follow-up?" La risposta alla prima domanda è decisamente "Sì"; le recidive si verificano in un sostanziale numero di pazienti sottoposti ad un trattamento iniziale con intento curativo in vari momenti dopo la terapia primaria.

La seconda domanda a cui bisogna dare una risposta è: "A cosa serve il follow-up?" Le ragioni possono variare a seconda del trattamento prescritto, dell'età del paziente, delle comorbilità e della volontà del paziente. In generale, pazienti che si sottopongono ad una terapia curativa possono poi essere seguiti per alcune delle seguenti ragioni:

- Senso di responsabilità nel prendersi cura del paziente.
- Possibilità di un trattamento di seconda linea con intento curativo.
- Possibilità di una precoce terapia ormonale dopo fallimento.
- Come parte di un protocollo di studio.

La sezione 15 discute le scelte di trattamento dopo il fallimento della terapia primaria.

13.3 COME PROGRAMMARE IL FOLLOW-UP?

Le procedure indicate nelle visite di follow-up variano a seconda della situazione clinica. Gli esami di cui si discute qui di seguito, sono quelli comunemente usati per la diagnosi di progressione di carcinoma della prostata o di malattia residua. Il livello di PSA, ed eventualmente il DRE, sono le uniche prove che devono essere eseguite ad ogni visita. Una dettagliata anamnesi malattia-specifica deve essere obbligatoria ad ogni visita di follow-up e dovrebbe includere gli aspetti psicologici, i segni di progressione di malattia e le complicanze correlate al trattamento. Gli esami impiegati per la valutazione delle complicanze correlate al trattamento, devono essere individualizzate e vanno oltre la portata di queste linee-guida di riferimento. Gli esami più spesso impiegati per il follow-up oncologico dopo una chirurgia curativa o un trattamento radioterapico sono discussi sotto.

13.3.1 Monitoraggio del PSA

Il dosaggio del livello sierico di PSA è una pietra miliare nel follow-up dopo trattamento curativo. C'è una differenza in quello che ci si può aspettare dopo prostatectomia radicale rispetto alla radioterapia, ma la risalita del PSA quasi sempre precede, in alcuni casi anche di parecchi anni, la recidiva clinica di malattia dopo entrambi i trattamenti (1-5). È raccomandato che la scoperta di un singolo, elevato, valore sierico di PSA sia ri-confermato, prima di cominciare una terapia di seconda-linea solamente basata sull'elevazione del PSA.

13.3.2 Definizione della progressione del PSA

Il valore di PSA con il quale definire il fallimento del trattamento differisce tra i casi sottoposti a prostatectomia radicale e quelli invece trattati con la radioterapia. Nel follow-up dopo prostatectomia radicale retropubica, due valori consecutivi di 0.2 ng/mL o maggiore, sembrano rappresentare una recidiva di malattia, seguendo quello che è il consenso comune internazionale (6,7). Alcuni autori hanno discusso per cercare di elevare questo cut-off ad un valore di 0.4 ng/mL per definire meglio quei pazienti con un elevato rischio di progressione clinica (5). È stato dimostrato che pazienti con un livello di PSA tra 0.1 ng/mL e 0.2 ng/mL dopo prostatectomia radicale non avevano alcuna progressione di malattia, né clinica, né biochimica (8). Dunque, l'impiego di un kit estremamente sensibile per il dosaggio del PSA, non è giustificato per il follow-up di routine dopo prostatectomia radicale (4). Se, in futuro, gli studi randomizzati attualmente in corso, dovessero mostrare che il precoce trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale (sommministrato prima che il valore di PSA > 0.2 ng/mL) migliora la sopravvivenza, questo problema sarà riconsiderato.

Nel follow-up dopo radioterapia, sino a poco tempo fa, la definizione di recidiva biochimica era data da tre valori consecutivi in aumento secondo le raccomandazioni dell'ASTRO del 1996 (9). Recentemente, una nuova Consensus Conference del RTOG-ASTRO ha stilato una nuova definizione di fallimento della radioterapia, con lo scopo principale di allontanarsi dalla definizione del 1996 e cercando anche una migliore correlazione tra la definizione e l'outcome clinico. La nuova definizione di fallimento dopo radioterapia è un aumento di 2 ng/mL del valore post-operatorio del PSA-nadir (valore più basso) (10). Questa definizione è applicabile per i pazienti trattati con o senza la terapia ormonale.

Nel follow-up dopo l'high intensity focused ultrasound (HIFU) o la crioterapia, sono state impiegate una varietà di definizioni per definire la recidiva del PSA (11). La maggior parte di loro sono basate su di un cut-off di circa 1 ng/mL, eventualmente associato ad un' biopsia post-trattamento negativa. Nessuno di questi end-points è stato ad oggi validato riguar-

do la progressione clinica o la sopravvivenza, dunque non è possibile dare delle sicure raccomandazioni sulla definizione di recidiva biochimica.

13.3.3 Monitoraggio del PSA dopo prostatectomia radicale

Il PSA dovrebbe essere indosabile già a 3 settimane dopo una prostatectomia radicale ben eseguita (12). Un livello di PSA ancora elevato vuol dire che del tessuto prostatico, che continua a produrlo, è rimasto in sede. Nei pazienti trattati con prostatectomia radicale, generalmente si pensa che questo sia legato alla presenza di tumore residuo, o a causa di micrometastasi che non sono sfuggite o che non erano identificabili al momento della chirurgia, o a malattia residua nella pelvi, magari a causa di margini chirurgici positivi.

Un rapido incremento del livello sierico di PSA (elevata PSA-velocity, breve PSA-doubling time) indica la presenza di metastasi a distanza, mentre un più lento e tardivo incremento del valore di PSA è molto probabile che indichi una recidiva locale di malattia. Il tempo necessario per l'incremento del PSA ed il grado di differenziazione del tumore sono importanti fattori predittivi per distinguere tra recidiva locale e sistemica (13,14). Sia il fallimento del trattamento locale, che le metastasi a distanza, possono verificarsi anche con un livello indosabile di PSA. Questa è una condizione molto rara, che si verifica quasi solamente in pazienti con malattia a prognosi sfavorevole (tumori indifferenziati) (15,16).

Questo vuole dire che, in pazienti con una patologia a prognosi relativamente buona (< pT3, pN0, Gleason score < 8), il dosaggio del PSA, insieme con la storia malattia-specifica, potrebbe costituire l'unico test per il follow-up dopo prostatectomia radicale.

13.3.4 Monitoraggio del PSA dopo radioterapia

Il valore del PSA scende lentamente dopo la radioterapia rispetto al rapido azzeramento dopo la prostatectomia radicale. Il valore ottimale di cut-off da considerare come PSA nadir dopo radioterapia è piuttosto controverso. Il raggiungimento di un nadir di PSA inferiore a 0.5 ng/mL sembra essere associato ad una prognosi favorevole (17). L'intervallo di tempo per arrivare al PSA nadir può essere molto lungo e qualche volta impiegare anche 3 anni o più. Un valore di PSA che aumenti per più di 2 ng/mL al di sopra del valore del PSA nadir è la attuale definizione di recidiva biochimica dopo radioterapia (10). Anche, dopo radioterapia, è stata dimostrata una correlazione tra il PSA-doubling time e la sede di recidiva; pazienti con recidiva locale hanno un tempo di raddoppiamento di circa 13 mesi, mentre per quelli con localizzazioni a distanza, questo tempo è di circa 3 mesi (18).

13.3.5 Esplorazione digito-rettale (DRE)

Il DRE si esegue per valutare la presenza o meno di una recidiva locale di malattia. È molto difficile interpretare i reperti del DRE dopo la terapia curativa, specialmente dopo radioterapia. La scoperta di un nuovo nodulo, mai repertato prima, dovrebbe far crescere il sospetto di una recidiva locale di malattia.

Come prima menzionato, una recidiva locale di malattia, dopo trattamento curativo, è possibile anche senza un consensuale aumento del livello sierico di PSA (15,16). Tuttavia, questo è stato provato, solo, in pazienti con patologie a prognosi sfavorevole, ovvero quelli con tumori indifferenziati. Dunque, la misurazione del PSA e l'esecuzione di un DRE costituiscono la combinazione più utile di prove come esami di prima linea nel follow-up dopo radioterapia o prostatectomia radicale, anche se la sola misurazione del PSA può essere l'unico test eseguibile in quei casi con patologia a prognosi favorevole (19).

13.3.6 Ecografia transrettale (TRUS) e biopsia

La TRUS e la biopsia non si eseguono di routine nel follow-up dei pazienti asintomatici ed oggi, solo raramente, dopo la comparsa di una recidiva biochimica. La sola TRUS non può essere considerata come un mezzo diagnostico isolato, ma deve essere associata con la biopsia per stabilire la presenza di una recidiva locale di malattia. Lo scopo di queste indagini è di confermare con una diagnosi istologica la recidiva locale di malattia. È indicata solo se il riscontro di tale reperto influenza il successivo trattamento (si veda la Sezione 15 per una discussione più approfondita).

13.3.7 Scintigrafia ossea

Lo scopo della scintigrafia ossea è la diagnosi di metastasi scheletriche. Non è raccomandata nel follow-up di routine dei pazienti asintomatici, ma può essere indicata in individui con livelli di PSA elevati, per i quali l'esito può cambiare le decisioni terapeutiche. È anche indicata in pazienti con crescente sintomatologia da dolori ossei, considerato che la malattia metastatica può svilupparsi anche se il valore di PSA è indosabile (15,16).

13.3.8 Tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica nucleare (RMN)

La TC o la RMN non si eseguono di routine nel follow-up dei pazienti di asintomatici. Possono essere indicate nella valutazione dopo recidiva biochimica prima di prendere ulteriori decisioni terapeutiche (si veda Sezione 15).

13.4 QUANDO COMINCIARE IL FOLLOW-UP?

La maggior parte dei pazienti, in cui il trattamento per il carcinoma della prostata fallisce cominciano subito, anche se il fallimento diviene clinicamente evidente solo dopo alcuni anni. Il paziente dovrebbe essere perciò sottoposto ad un follow-up più ravvicinato nei primi anni dopo il trattamento, quando il rischio di ricomparsa della malattia è più alto. Il dosaggio sierico del PSA, la storia naturale della malattia ed il DRE sono raccomandati ai seguenti intervalli di tempo: 3, 6 e 12 mesi post-operatoriamente, poi ogni 6 mesi fino a 3 anni, e poi annualmente.

Lo scopo della prima visita clinica è quello di indagare principalmente sulle possibili complicanze correlate al trattamento ed assistere il paziente nell'affrontare la nuova situazione. Le caratteristiche del tumore o del paziente possono rendere necessarie delle modifiche a questo schema di follow-up. Per esempio, pazienti con malattia scarsamente differenziata e tumore localmente avanzato o con margini positivi devono essere seguiti più da vicino rispetto a quelli con un tumore ben differenziato, intracapsulare o comunque confinato all'organo. Ovviamente, l'età avanzata o le associate comorbidità possono richiedere un ulteriore follow-up in pazienti asintomatici, che sarebbe altrimenti superfluo.

13.5 LINEE GUIDA PER IL FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO CON INTENTO CURATIVO

1. In pazienti asintomatici, una anamnesi specifica per la malattia, un dosaggio sierico del PSA completato con un DRE, costituiscono i tests raccomandati nel follow-up routinario.

- Questi dovrebbero essere eseguiti a 3, 6 e 12 mesi dopo il trattamento, poi ogni 6 mesi fino a 3 anni, e poi annualmente (raccomandazione di grado B).
2. Dopo prostatectomia radicale, un valore sierico del PSA superiore ai 0.2 ng/mL può essere associato con persistenza o recidiva di malattia (raccomandazione di grado B).
 3. Dopo radioterapia, un valore di PSA in crescita al di sopra dei 2 ng/mL rispetto al nadir, piuttosto che uno specifico valore soglia, è il segnale più affidabile di persistenza o recidiva di malattia (raccomandazione di grado B).
 4. Sia un nodulo palpabile, che un valore sierico di PSA in salita, possono considerarsi come segnali di recidiva di malattia locale (raccomandazione di grado B).
 6. Le metastasi possono essere rilevate dalla TAC/RMN pelvica o dalla scintigrafia ossea. In pazienti asintomatici, questi esami possono essere evitati se il valore sierico di PSA è inferiore ai 30 ng/mL, ma i dati su questo argomento non sono molto chiari (raccomandazione di grado C).
 7. La scintigrafia ossea e gli altri studi di imaging non sono raccomandati di routine in pazienti asintomatici. Se un paziente lamenta dolore osseo, una scintigrafia ossea dovrebbe essere considerata indipendentemente dal valore sierico del PSA (raccomandazione di grado B).

Bibliografia

1. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11590814&opt=Abstract
2. Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation. *J Urol* 2002;168(2):536-541.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12131304&opt=Abstract
3. Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol* 2005;173(3):797-802.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15711272&query_hl=16&itool=pubmed_docsum
4. Taylor JA III, Koff SG, Dauser DA, McLeod DG. The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;98(3):540-543.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16925750&query_hl=2&itool=pubmed_docsum
5. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco Jr FJ, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol* 2006;24(24):3973-3978.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16921049&query_hl=2&itool=pubmed_docsum
6. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58(4):382-390.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=15161124&query_hl=34&itool=pubmed_docsum

7. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163(6):1632-1642
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&d_opt=Abstract
8. Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott Imx PSA assay. *Urology* 1996;47(6):878-881.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8677580&do_pt=Abstract
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1041.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9169810&do_pt=Abstract
10. Roach III M, Hanks G, Thames jr H, Schelhammer P, Shipley WU, Sokol GE, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16798415&query_hl=37&itool=pubmed_docsum
11. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer - a review. *Eur Urol* 2006;50(5):927-934.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16971038&query_hl=1&itool=pubmed_docsum
12. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141(5):1076-1083.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2468795&do_pt=Abstract
13. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649-659.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&do_pt=Abstract
14. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821-1825.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7523728
15. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A. The incidence of prostate cancer progression with undetectable serum prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol* 1995;154(6):2128-2131.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7500474&do_pt=Abstract
16. Leibman BD, Dilliougugli O, Wheeler TM, Scardino PT. Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer* 1995;76(12):2530-2534.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8625081&do_pt=Abstract
17. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL, Kuban DA. PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1140-1150.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16198506&query_hl=21&itool=pubmed_docsum
18. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154(4):1412-1417.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7544843&dopt=Abstract

19. Chaplin BM, Wildhagen MF, Schroder FH, Kirkels WJ, Bangma CH. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for follow-up. *Eur Urol* 2005;48(6):906-910.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16126322&query_hl=43&itool=pubmed_docsum

14. Follow-up dopo trattamento ormonale

14.1 INTRODUZIONE

Una buona quota di pazienti in trattamento con terapia ormonale ha già, al momento della diagnosi, metastasi o comunque una malattia localmente avanzata. Questo complica lo schema del follow-up perché il fallimento biochimico spesso è associato alla rapida progressione della sintomatologia.

14.2 PERCHÉ INDICARE UN FOLLOW-UP?

Gli obiettivi principali del follow-up in questi pazienti sono:

- Valutare la risposta al trattamento.
- Assicurarsi della compliance del paziente con il trattamento.
- Diagnosticare eventuali complicanze legate alla terapia ormonale.
- Indicare un trattamento sintomatologico palliativo al momento della comparsa di ormono-resistenza.

Tuttavia, l'utilità di indagini complementari ai vari stadi della malattia deve essere ben definita, così da evitare esami inutili ed un'eccessiva spesa alla comunità. D'altro canto, rigide indicazioni sulle procedure da eseguirsi in corso di follow-up, sono utili solo se, poi, possono essere proposte al paziente delle concrete strategie terapeutiche, in caso di progressione di malattia. Attualmente, il problema della somministrazione di un trattamento non ormonale precoce vs tardivo, in un tumore della prostata ormono-refrattario, non è ancora stato risolto, per tale motivo il follow-up dovrebbe essere programmato caso per caso. Sulla base delle attuali conoscenze, non possono essere formulate delle linee guida sul follow-up dopo terapia ormonale.

14.3 COME PROGRAMMARE IL FOLLOW-UP?

14.3.1 Monitoraggio del PSA

L'antigene prostatico-specifico è un buon marcatore con cui seguire il corso del carcinoma della prostata metastatico. Il valore prognostico del PSA (predittivo per la durata di risposta al trattamento ormonale) basato sia sul valore iniziale pre-trattamento che sulla sua progressiva riduzione nei primi 3-6 mesi, è stato usato per monitorare l'evoluzione del cancro della prostata durante le ultime decadi (1,2). Il livello iniziale di PSA può essere considerato un indice dell'estensione di malattia metastatica, anche se alcuni tumori scarsamente differenziati non producono PSA. Il valore prognostico del PSA pre-trattamento è scarsamente considerato in letteratura e non dovrebbe essere il solo indice usato per monitorare la durata di risposta al trattamento (3).

La risposta al trattamento può essere valutata utilizzando le variazioni del valore sierico del PSA come end-point surrogato per la sopravvivenza, in pazienti con carcinoma della prostata metastatico di recente diagnosi dopo l'inizio del trattamento ormonale. I pazienti con il valore più basso di PSA (< 0.2 ng / mL) hanno mostrato avere la migliore sopravvivenza se confrontati a quelli con un valore di $0.2-4$ ng/mL o > 4 ng/mL (4). Risultati simili sono stati osservati anche in altri studi sul carcinoma della prostata localmente avanzato e metastatico (5,6). Anche in pazienti avviati alla terapia ormonale per un incremento del PSA dopo trattamento con intenzione curativa (prostatectomia radicale, radioterapia), è stata documentata la stessa importanza della risposta del PSA. I pazienti con la migliore risposta avevano anche la migliore sopravvivenza (7,8).

Anche se utile nel determinare la risposta al trattamento in alcuni specifici pazienti, il ruolo del PSA come end-point surrogato nei trials clinici è ancora molto controverso (9).

Dopo la fase iniziale di risposta al trattamento ormonale, i pazienti dovrebbero essere seguiti regolarmente così da poter diagnosticare e trattare qualsiasi complicanza legata alla eventuale comparsa dell'ormono-resistenza, considerato che la progressione clinica di malattia si verifica dopo un intervallo medio di circa 12-18 mesi di trattamento in pazienti con stadio di malattia M1. È ormai chiaramente definito che il regolare controllo del PSA in pazienti asintomatici, permette la precoce scoperta di eventuale recidiva biochimica, considerato che, solitamente, l'incremento dei valori di PSA precede di molti mesi la comparsa dei sintomi clinici. Comunque, bisogna ancora sottolineare come, il PSA, non possa essere considerato un marcatore affidabile di recidiva e non possa essere il solo test eseguito in corso di follow-up. Sono stati riportati casi di progressione clinica di malattia (di solito comparsa di dolore osseo) con livelli di PSA normali.

14.3.2 Monitoraggio della creatinina, dell'emoglobina e della funzionalità epatica

Il monitoraggio della creatinina ha valore perché può consentire la diagnosi di una ostruzione dell'alto tratto urinario in tutti quei casi di tumore avanzato, nei quali si rende necessario un trattamento come, ad esempio, il posizionamento di una nefrostomia percutanea o di uno stent doppio J. L'emoglobina e le prove di funzionalità epatica potrebbero essere indici di progressione della malattia e/o della tossicità del trattamento ormonale, tali da comportare l'interruzione del trattamento ormonale stesso (ovvero tossicità epatica da antiandrogeni non-steroidi).

Un dato da non trascurare, è che i livelli di emoglobina si riducono di circa il 20% in corso di privazione androgenica (10).

La fosfatasi alcalina ed i suoi isoenzimi osso-specifici possono essere usati per monitorare i pazienti con stadio M1b. Questi marcatori hanno il vantaggio di non essere direttamente influenzati dalla terapia ormonale, rispetto al PSA. Va ricordato che incrementi nella concentrazione sierica della fosfatasi alcalina potrebbero anche essere legati a fenomeni di osteoporosi provocati dalla privazione androgenica (11). In tale situazione, potrebbe essere utile il dosaggio della fosfatasi alcalina osso-specifica.

14.3.3 Scintigrafia ossea, ecografia e radiografia del torace

Nella pratica clinica di routine, pazienti asintomatici, con un livello di PSA normale non dovrebbero eseguire una scintigrafia ossea ad intervalli regolari, essendo il monitoraggio del PSA più affidabile, quale indice di progressione di malattia, che per giunta ha anche un costo più basso (12-14). Inoltre, a volte, l'interpretazione della scintigrafia ossea può risultare difficile e la comparsa di una nuova area di uptake o il deterioramento di pregresse lesioni, in un paziente asintomatico non cambia l'approccio terapeutico.

Nei casi in cui vi sia un sospetto clinico o di laboratorio, di progressione di malattia, può essere posta l'indicazione ad eseguire una radiografia del torace o un'ecografia renale o epatica, così come una TRUS. Tuttavia, questi esami non sono raccomandati di routine per pazienti asintomatici. Nei casi di malattia ormono-refrattaria, gli esami di follow-up dovrebbero essere programmati individualmente con lo scopo di mantenere una buona qualità di vita al paziente.

14.4 QUANDO INIZIARE IL FOLLOW-UP?

Dopo l'inizio di un trattamento ormonale, è raccomandato, che i pazienti siano seguiti ogni 3-6 mesi.

14.4.1 Pazienti con stadio M0

Se c'è una buona risposta di trattamento, ovvero un miglioramento sintomatologico, una buona reattività psicologica, una buona compliance al trattamento ed un livello di PSA inferiore ai 4 ng/mL, le visite di follow-up sono programmate ogni 6 mesi.

14.4.2 Pazienti con stadio M1

Se c'è una buona risposta di trattamento, ovvero un miglioramento sintomatologico, una buona reattività psicologica, una buona compliance al trattamento ed un livello di PSA inferiore ai 4 ng/mL, le visite di follow-up sono programmate ogni 3-6 mesi. Pazienti in trattamento con antiandrogeni possono aver bisogno di un follow-up più ravvicinato, essendo possibile che debbano sospendere tale trattamento in caso di progressione della malattia.

14.4.3 Pazienti con malattia ormono-refrattaria

Pazienti la cui malattia avanza, o che non risponde ai criteri sopra elencati, necessita di uno schema di follow-up individuale.

14.5 LINEE GUIDA PER IL FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO ORMONALE

1. I pazienti dovrebbero essere valutati a 3 e a 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. I tests da eseguire dovrebbero includere almeno un dosaggio sierico del PSA, un DRE e un'accurata

- valutazione dei sintomi, così da stimare la risposta al trattamento ed i suoi eventuali effetti collaterali (raccomandazione di grado B).
2. Il follow-up dovrebbe essere fatto su misura per ciascun paziente, a seconda della sua sintomatologia, dei fattori prognostici e del trattamento prescritto (raccomandazione di grado C).
 3. In pazienti con stadio di malattia M0 con una buona risposta al trattamento, il follow-up è programmato ogni 6 mesi, e dovrebbe includere almeno una accurata anamnesi malattia-specifica, un DRE ed un dosaggio sierico del PSA (raccomandazione di grado C).
 4. In pazienti con stadio di malattia M1 con una buona risposta al trattamento, il follow-up è programmato ogni 3-6 mesi. Un minimo follow-up dovrebbe includere una accurata anamnesi malattia-specifica, un DRE ed un dosaggio sierico del PSA, frequentemente completata con una valutazione dell'emoglobina, della creatinina e della fosfatasi alcalina (raccomandazione di grado C).
 5. In presenza di una progressione di malattia o se il paziente non risponde al trattamento prescritto, è necessario stilare uno schema di follow-up individuale (raccomandazione di grado C).
 6. La diagnostica per immagini in pazienti stabili non è raccomandata (raccomandazione di grado B).

Bibliografia

1. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL. Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1987;138(5):1181-1184.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2444720&do pt=Abstract
2. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatic specific antigen (PSA) levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumour Marker Oncol* 1989;4:323-328.
3. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North Am* 1993;20(4):749-756.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7505983&do pt=Abstract
4. Hussain M, Tangen CM, Higano C, Schelhammer PF, Faulkner J, Crawford DE, Wilding G, Akdas A, Small EJ, Donnelly B, MacVicar G, Raghavan D. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-3990.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_ui ds=16921051&query_hl=18&itool=pubmed_docsum
5. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormone therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;168(3):995-1000.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_ui ds=12187207&query_hl=18&itool=pubmed_docsum
6. Collette L, de Reijke TM, Schroder FH; EORTC Genito-Urinary Group. Prostate specific antigen: a prognostic marker of survival in good prognosis metastatic prostate cancer? (EORTC 30892). *Eur Urol* 2003;44(2):182-189.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_ui ds=12875936&query_hl=18&itool=pubmed_docsum

7. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, Cote K, Sun L, Lubeck D, Renshaw AA, Loffredo M, Chen M. Intermediate end point for prostate cancer-specific mortality following salvage hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(7):509-515.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15069112&query_hl=18&itool=pubmed_docsum
8. Stewart AJ, Scher HI, Chen MH, McLeod DG, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Prostate-specific antigen nadir and cancer-specific mortality following hormonal therapy for prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23(27):6556-6560.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16170163&query_hl=18&itool=pubmed_docsum
9. Collette L, Burzykowski T, Carroll KJ, Newling D, Morris T and Schroder FH. Is prostate antigen a valid surrogate end point for survival in hormonally treated patients with metastatic prostate cancer? Joint research of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, the Limburgs Universitair Centrum, and AstraZeneca Pharmaceuticals. *J Clin Oncol* 2005;23(25):6139-6148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=16135480&query_hl=23&itool=pubmed_docsum
10. Strum SB, McDermed JE, Scholz MC, Johnson H, Tisman G. Anaemia associated with androgen deprivation in patients with prostate cancer receiving combined hormone blockade. *Br J Urol* 1997;79(6):933-941.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9202563&dopt=Abstract
11. Daniell HW. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):101-107.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11502461&dopt=Abstract
12. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol* 1992;70(3):295-298.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1384920&dopt=Abstract
13. Oesterling JE. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumour marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1991;145(5):907-923.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1707989&dopt=Abstract
14. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate-specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992;65(778):861-864.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1384917&dopt=Abstract

15. Terapia della recidiva biochimica dopo trattamento con intento curativo

15.1 BACKGROUND

Le terapie più note per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato sono rappresentate dalla prostatectomia radicale e dalla radioterapia. Progressi tecnici sia in chirurgia che in radioterapia hanno migliorato l'efficacia e diminuito la morbilità e la tossicità dei trattamenti. Nonostante questi progressi, il rischio di recidiva di malattia dopo terapia con intento curativo è del 27-53% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale o a radioterapia. A 10 anni dalla terapia primaria, il 16-35% dei pazienti sviluppano recidiva locale o a distanza, e il 16-35% ricevono un trattamento di seconda linea a 5 anni dalla terapia primaria (1-6).

15.2 DEFINIZIONI

15.2.1 Definizione di fallimento di trattamento

Negli anni passati, è stato definito come fallimento di trattamento la recidiva di malattia riscontrata con l'esplorazione digito rettale o lo sviluppo di metastasi a distanza. Attualmente, il fallimento di trattamento è definito come l'aumento del livello di PSA sulla base di un studio di Pound (7) che ha dimostrato che nessun paziente con un follow up maggiore di 5 anni ha presentato recidiva di malattia senza un concomitante aumento del livello di PSA. Il livello di PSA al quale definire fallimento di trattamento differisce tra i casi sottoposti a prostatectomia radicale piuttosto che a radioterapia. Per quanto riguarda la prostatectomia radicale la definizione meglio condivisa al livello internazionale è il riscontro di due valori consecutivi di PSA > 0.2 ng/ml (6,8). Comunque, la definizione più appropriata di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale è ancora incerta. Amling (9) in uno studio retrospettivo su 2,782 uomini sottoposti a prostatectomia radicale per carcinoma della prostata clinicamente localizzato, ha determinato il valore soglia del PSA per la definizione di recidiva biochimica. Gli autori hanno dimostrato che si osserva un incremento del valore del PSA rispettivamente nel 49%, 62% e 72% di pazienti con un PSA del valore di 0.2

ng/ml, 0.3 ng/ml, e 0.4 ng/ml. Questi dati indicano che solamente la metà di pazienti con un PSA di 0.2 ng/mL va in progressione, e può quindi essere gestito con un atteggiamento di sorveglianza. Comunque, un valore soglia di 0.2 ng/mL può essere utilizzato per la definizione di progressione di malattia di rilievo clinico, che giustifica una terapia di salvataggio. Sulla base dei dati su elencati, può essere considerata l'opzione di monitorare i pazienti con un valore di PSA di 0,2 ng/ml ed attendere fino al valore di 1 ng/ml, per iniziare la radioterapia di salvataggio.

La definizione di recidiva biochimica di malattia dopo radioterapia, è definita dalla ASTRO come tre consecutivi aumenti del valore del PSA (10). La nuova definizione indica la recidiva biochimica come l'incremento del PSA di almeno 2 ng / mL rispetto al valore del PSA nadir indipendentemente dal suo valore assoluto (11).

15.2.2 Definizione di recidiva

- Nei pazienti sottoposti a Prostatectomia Radicale, un valore di PSA > 0.4 ng / mL rappresenta cancro ricorrente.
- Nei pazienti sottoposti a Radioterapia, un valore di PSA 2 ng / mL al di sopra del nadir rappresenta cancro ricorrente.

15.3 RECIDIVA LOCALE O SISTEMICA

Una volta diagnosticata la recidiva biochimica, si deve comprendere se questa sia dovuta da recidiva locale o a distanza. Circa il 50% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale retropubica presentano recidiva locale, mentre i rimanenti presentano solo recidiva a distanza oppure sia recidiva a distanza che locale (10). I parametri che aiutano a distinguere tra recidiva locale o a distanza sono (tabella 13): tempo alla progressione biochimica, PSA velocity, PSA doubling time (PSA DT) stadio patoistologico e scala di Gleason del pezzo operatorio. La progressione biochimica entro 2 anni dalla chirurgia è indice di recidiva a distanza (12). Un PSADT mediano di 4.3 mesi è associato a recidiva a distanza, mentre un PSADT mediano di 11.7 mesi è indicativo di recidiva locale (13). Secondo un recente studio (14), una PSA velocity < 0.75 ng / mL / anno è osservata nel 94% di pazienti con recidiva locale, mentre il 56% di pazienti con metastasi a distanza hanno presentato una PSA velocity > 0.75 ng / mL / anno.

Nel caso della terapia radiante, qualunque aumento progressivo del PSA al di sopra del valore minimo raggiunto dopo la terapia (nadir) è suggestivo di recidiva locale, a distanza o entrambe (15-18). Comunque la definizione di recidiva biochimica secondo l'ASTRO, è l'incremento progressivo per 3 misurazioni consecutive del PSA al di sopra del nadir. Dopo radioterapia, un lento e progressivo incremento del PSA è solamente un segnale di recidiva locale. La recidiva locale è definita da una biopsia prostatica che dimostra cellule maligne dopo almeno 18 mesi dalla radioterapia, associata ad un aumento di PSA e nessuna evidenza di malattia metastatica documentata dalla TAC/RMN e dalla scintigrafia ossea.

Tabella 13: Fattori pato-istologici che predicono la recidiva locale o a distanza dopo prostatectomia radicale.

Parametri	Recidiva locale	Recidiva a distanza
Tempo alla recidiva biochimica		
1 anno	7%	93%
1-2 anni	10%	90%
> 2 anni	61%	39%
> 3 anni	74%	26%
PSA doubling time	11.7 mesi	4.3 mesi
Gleason score		
2-4	0%	0%
5-6	55%	45%
7	39%	61%
8-10	11%	89%
Stadio pato-istologico		
Organo confinato (\leq pT2b)	40%	60%
pT3a, Margini negativi	54%	46%
pT3a, Margini positivi	48%	52%
pT3b	16%	84%
pTxpN1	7%	93%

15.3.1 Definizione di fallimento locale e sistemico

- La recidiva locale dopo prostatectomia radicale è predetta con una probabilità dell'80% nel caso di incremento del PSA a più di 3 anni dopo la prostatectomia radicale, dal PSA DT > 11 mesi, dal Gleason score < 6, e da uno stadio < pT3a, oppure pN0pTxR1.
- La recidiva a distanza dopo prostatectomia radicale, è predetta con una probabilità > dell'80% da un incremento del PSA a meno di 1 anno dopo la chirurgia, dal un PSADT di 4-6 mesi, da un Gleason score 8-10, da uno stadio pT3b, pTxpN1.
- Fallimento locale dopo che terapia radiante è documentata una biopsia di prostatica positiva e diagnostica per immagini negativa.
- La biopsia prostatica dopo radioterapia è indicata esclusivamente nel caso in cui il paziente sia candidato ad una prostatectomia di salvataggio.

15.4 VALUTAZIONE DELLA RECIDIVA BIOCHIMICA

Negli ultimi anni, molti pazienti con una progressione biochimica dopo terapia con intento curativo sono stati sottoposti ad esami fisici, ultrasonografici, studi radiologici, biopsie della fossa prostatica o dell'anastomosi vescico-uretrale con lo scopo di confermare la presenza della recidiva di malattia suggerita dall'incremento del PSA. Nei pazienti con il solo incremento del PSA, asintomatici, i riscontri positivi sono stati molto pochi, come mostrato da uno studio di Lange (14) in cui la progressione biochimica precede quella clinica di 6-48 mesi. L'esplorazione digito ret-

tale non è risultata molto utile in uomini con PSA indosabile o molto basso. In un recente studio di Öbek. (19), solo 4 pazienti su 72 osservati (5.5%) con progressione biochimica dopo prostatectomia radicale hanno presentato un DRE anormale. Tradizionalmente, nel caso di progressione biochimica viene indicata la scintigrafia ossea e la TAC addominale. Tuttavia entrambe gli esami presentano una bassa sensibilità e specificità e possono essere omessi nella routine dei pazienti con recidiva biochimica. In un recente lavoro di Cher (20) sono state eseguite 144 scintigrafie su 93 pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale. 122 pazienti erano stati sottoposti a sola prostatectomia, mentre 22 hanno eseguito terapia ormonale neo o adiuvante. Il 4.1% e il 27% rispettivamente delle scintigrafie ossee, sono risultate positive per malattia metastatica. Nel gruppo non trattato con ormonoterapia il PSA più basso associato a scintigrafia positiva è stato 46 ng / mL, mentre nel gruppo trattato con ormonoterapia il valore più basso di PSA è stato di 15.47 ng / mL. La probabilità di scintigrafia positiva rimane inferiore al 5% con valori di PSA inferiore a 40 ng/ml. Dati simili sono stati pubblicati da altri gruppi (21,22) con una scintigrafia ossea positiva associata ad un PSA maggiore di 60 ng/ml e una PSA velocity maggiore di 22 ng / mL / anno. Alla regressione statistica il valore del PSA e della PSA velocity si correlano positivamente con la scintigrafia ossea positiva, mentre la sola PSA velocity si correla positivamente con la positività alla TAC. La probabilità di una scintigrafia ossea positiva e di una TAC positiva è stata del 9.4% e 14%, rispettivamente fra i 132 pazienti con recidiva biochimica. Johnstone (23) e coll. hanno dimostrato una differenza tra pazienti sottoposti a prostatectomia radicale rispetto a quelli sottoposti a radioterapia che hanno mostrato rispettivamente il 5% e il 30% di scintigrafia ossea positiva.

Riassumendo, la scintigrafia ossea e la TAC non sono di alcun supporto diagnostico se non in pazienti con PSA sierico maggiore di 20 ng / mL o la PSA velocity maggiore di 20 ng / mL / anno.

E' stata descritta l'utilità della bobina endorettale per la diagnosi di recidive locali dopo prostatectomia (24). In una studio condotto su 48 pazienti, è stata diagnosticata la recidiva locale nel 81% dei pazienti, con un valore di PSA alla diagnosi 2 ng / mL.

La tomografia ad emissione di positroni (PET) è stata applicata con successo per la diagnosi precoce di recidive locali o a distanza in molte malattie neoplastiche. Attualmente sono stati pubblicati pochi ma promettenti studi sul suo utilizzo nella diagnosi precoce di recidiva locale dopo prostatectomia radicale (25,26). Va comunque considerato che l'uptake della ^{11}C Colina non è specifico per tumore prostatico, ma può essere indicativo anche di lesione infiammatoria intraprostata. In una studio condotto su 31 pazienti con progressione biochimica dopo prostatectomia radicale, la PET colina ha dimostrato una buona sensibilità e specificità per la diagnosi di recidiva locale con valori di PSA maggiore di 1 ng/mL. In un altro studio condotto su 43 pazienti con cancro di prostata recentemente diagnosticato, si è osservata una correlazione significativa tra l'uptake della ^{11}C -colina e la presenza intraprostata di carcinoma prostatico come poi osservato dall'analisi istologica del pezzo operatorio (26). Risultati simili sono stati riportati per la diagnosi di recidiva locale di malattia dopo radioterapia (26). La PET ha mostrato una sensibilità paragonabile alla RMN nella diagnosi di recidiva locale. La sua sensibilità e specificità per la diagnosi di interessamento linfonodale è meno affidabile. Per questo l'uso di routine di ^{11}C -PET non può essere raccomandato, specialmente nei pazienti con valori di PSA < 1 ng / mL.

L'immunoscintigrafia con anticorpo monoclonale radiomarcato specifico per l'antigene di membrana prostatico specifico per l'RNA messaggero (PSMA) chiamato capromab indium penetide può rappresentare un approccio diagnostico innovativo con una accuratezza com-

plessiva che supera l'81% nell'identificazione del sito di recidiva nei pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (27-30). Indipendentemente dalla concentrazione sierica di PSA, l'immunoscintigrafia ha una resa diagnostica del 60% - 80% e può essere utile nella scelta terapeutica sulla base della sede della recidiva. Il ubicazione di luoghi positivi. In un recente lavoro (30), sono stati studiati con immunoscintigrafia 255 pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale e PSA < 4.0 ng / mL. L'esame è risultato positivo nel 72% dei pazienti, indipendentemente dal loro valore di PSA (compreso tra 0.1-4.0 ng/mL).

Rispettivamente il 31%, 42% e 25% dei pazienti hanno mostrato un uptake locale, un uptake locoregionale ed uptake a distanza, consentendo la scelta della terapia idonea per la recidiva locale o quella sistemica.

Per escludere la recidiva locale dopo prostatectomia radicale o terapia radiante, è stata pratica comune l'esecuzione di biopsie TRUS-guidate della fossa prostatica, dell'anastomosi vescica-uretrale o della ghiandola prostatica. Comunque, a causa del basso tasso di sensibilità che si attesta attorno al 54%, la biopsia di routine dell'anastomosi vesicouretrale sembra non essere giustificata (31-35). Nel caso invece della presenza di una lesione palpabile, o di una lesione ipoeogena allo studio ecografico, la sensibilità della biopsia sale all'80%. C'è inoltre, una forte correlazione tra la percentuale di biopsia positiva e concentrazione sierica del PSA (31-35). La positività della biopsia sale dal 28% al 70% con valori di PSA rispettivamente inferiori a 0.5 ng/mL o maggiori di 2.0 ng / mL. Attualmente la biopsia di routine dell'anastomosi non è indicata, mentre l'uso del PSA e del PSADT è sufficiente per pratica clinica.

Per quanto riguarda la radioterapia, secondo l'ASTRO la biopsia prostatica non è consigliata in caso di sola recidiva biochimica di malattia (16). Comunque la biopsia positiva dopo recidiva biochimica rappresenta il solo dato che indichi una prostatectomia radicale di salvataggio dopo radioterapia (36-38). È raccomandato attendere approssimativamente 18 mesi dopo radioterapia, e 3 mesi dopo brachiterapia, crioterapia o HIFU.

15.5 PROCEDURE DIAGNOSTICHE IN PAZIENTI CON RICADUTA DI PSA

1. Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, con livelli di PSA < 20 ng / mL o una PSA velocity < 20 ng / mL / anno, la sensibilità e la specificità della TAC addomino pelvica è bassa.
2. La risonanza magnetica con bobina endorettale o la PET colina possono essere utili in caso di recidiva di malattia con PSA > 1 - 2.0 ng / mL. Tuttavia non sono ancora di routine nella pratica clinica.
3. Se disponibile, l'immunoscintigrafia mostra una resa diagnostica del 60% a 80% indipendente dal livello del PSA sierico.
4. Dopo radioterapia, la recidiva locale è documentata da una biopsia positiva da eseguirsi almeno 18 mesi dopo la terapia.

15.6 TRATTAMENTO DELLA RECIDIVA BIOCHIMICA

La tempistica e la modalità di trattamento della recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale o radioterapia rimane un argomento controverso. Le scelte terapeutiche nel caso di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale sono l'osservazione, la radioterapia del letto prostatico, il blocco androgenico completo, la deprivazione androgenica intermittente (IAD), la combinazio-

ne di antiandrogeni con inibitori della 5_α-reduttasi, e gli approcci chemio-ormonali. Anche nel caso della recidiva biochimica dopo radioterapia, si può ricorrere alle stesse scelte terapeutiche, cui si aggiungono la prostatectomia di salvataggio, la crioterapia e la brachiterapia.

15.6.1 Radioterapia nella recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale.

Sono sempre maggiori gli studi che testano l'utilizzo della radioterapia come terapia della recidiva locale di malattia dopo prostatectomia radicale; da questi lavori si sta ricavando una crescente mole di parametri utili per stratificare i pazienti tra coloro cui è più opportuno suggerire l'osservazione, la radioterapia o la terapia ormonale. Il livello di PSA pre-radioterapia risulta essere di notevole importanza per ottenere i migliori risultati (39-47). I lavori di Wu (39) e di Schild (40) hanno osservato che con un cut off di PSA < 2.5 ng / mL, si ottiene una percentuale di sopravvivenza libera da malattia nel 53% - 76%, mentre con cut off di PSA > 2.5 ng / mL la sopravvivenza libera da malattia è stata dell'8% e 26%. Lo studio di Forman (41) ha attestato una percentuale di sopravvivenza libera da malattia nell'83% dei pazienti con recidiva biochimica e PSA < 2 ng/ml, e del 33% dei pazienti con PSA > 2 ng/ml. Nudell (42) ha osservato una percentuale libera da progressione (FBS) nel 58% e nel 21% rispettivamente dei pazienti sottoposti a radioterapia di salvataggio con PSA inferiore o superiore ad 1 ng/ml. Sulla base di questi dati, in caso di recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale, e PSA < 1.5 ng/ml, l'ASTRO raccomanda una dose di almeno 64 Gy (16). Questi dati sulla precoce radioterapia di salvataggio sono sostenuti da una recente pubblicazione (48) che dimostra una differenza statisticamente significativa sia nella sopravvivenza libera da progressione biochimica che nella sopravvivenza globale nei pazienti con sola recidiva biochimica rispetto a quelli recidiva locale clinica. La percentuale di sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni, e di sopravvivenza globale è stata rispettivamente del 69% e 96% nei pazienti con sola recidiva biochimica, e del 45% e 78% in quelli con malattia palpabile. Comunque, attualmente mancano dati da trials prospettici randomizzati, e gli studi disponibili non mostrano i dati di follow up a lungo termine, per cui l'impatto sulla sopravvivenza non è noto.

15.6.2 Terapia ormonale

In pazienti con un PSA preoperatorio > 20 ng / mL, un Gleason score patologico > 7, un esteso margine di resezione chirurgica, una malattia extracapsulare (pT3b, pT4) è indicata l'immediata ormonoterapia (43-47). Tuttavia l'impatto di una terapia ormonale immediata sulla sopravvivenza a lungo termine è ignoto. In uno studio multicentrico retrospettivo osservazionale che ha incluso 1,352 pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale (49,50), l'ormonoterapia immediata ha mostrato una riduzione significativa dello sviluppo di metastasi cliniche rispetto alla ormonoterapia ritardata. Tuttavia non si è osservato alcun effetto sulla sopravvivenza a lungo termine. Questi dati sono supportati da un recente studio (51) che dimostra che nessuno dei pazienti con un Gleason score 8, pT3b o Carcinoma della prostata pT4 sono rimasti liberi da malattia dopo radioterapia adiuvante eseguita al momento della recidiva biochimica di malattia. Non ci sono trials prospettici randomizzati sulla terapia della recidiva biochimica di malattia dopo prostatectomia radicale o radioterapia. Pochi studi analizzano l'utilità clinica della terapia ormonale precoce nella malattia localmente avanzata (M0) e metastatica (51,52).

Al momento della recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale con malattia M0 pT4 si ritiene che l'ormonoterapia possa essere utile nei pazienti con elevata probabilità di sviluppare metastasi. Infatti ci sono alcune evidenze che il blocco androgenico completo (CAB)

comporti un vantaggio nella sopravvivenza di pazienti con malattia metastatica, per cui un effetto simile si può ipotizzare anche in questi pazienti con sola recidiva biochimica (53,54). Tuttavia, essendo i benefici al momento solo teorici, non vanno sottovalutati gli effetti collaterali della terapia ormonale tra cui le vampate di calore, la perdita di libido, l'impotenza, la riduzione della massa muscolo scheletrica, l'osteoporosi.

L'uso dei soli antiandrogeni rispetto agli LHRH analoghi o al blocco androgenico completo (CAB), può ridurre l'incidenza delle vampate di calore, di perdita di libido e di impotenza, a fronte della comparsa di ginecomastia e mastodinia (55). Il rischio obiettivo di progressione di malattia è ridotto significativamente in pazienti che assumono bicalutamide 150 mg (56). Gli antiandrogeni possono rappresentare una valida alternativa alle altre terapie ormonali per la terapia della recidiva biochimica in pazienti giovani.

Modalità non tradizionali di usare la terapia ormonale per la recidiva biochimica di malattia includono il blocco androgenico intermittente (IAD), e la combinazione di antiandrogeni con inibitori di 5 α -riduttasi (57-64). Tuttavia attualmente non sono disponibili sufficienti studi che giustifichino il IAD nonostante i suoi vantaggi teorici. Gli studi condotti per la terapia intermittente della recidiva biochimica, differiscono sia per il valore soglia di PSA cui iniziare la terapia, sia per il valore soglia cui interromperla (57-61). Solamente lo studio di Tunn (61) che ha reclutato 150 pazienti è stato disegnato nel modo più idoneo per poter ottenere delle decisioni cliniche. I pazienti hanno iniziato il IAD per 9 mesi quando il PSA post prostatectomia radicale ha raggiunto o superato il valore di 3.0 ng / mL e hanno sospeso la terapia quando il PSA è stato inferiore 0.5 ng / mL. Il IAD è stato nuovamente iniziato quando il PSA ha raggiunto o superato il valore di 3.0 ng / mL; dopo un follow up medio di 48 mesi ed terapia ormonale media di 26.6 mesi nessuno dei pazienti ha presentato malattia ormono-refrattaria.

In alcuni studi, sono state combinate finasteride e flutamide nella terapia della recidiva biochimica, in quanto i due farmaci agiscono in maniera sinergica sia bloccando la conversione del testosterone in diidro-testosterone (DHT), che impedendo il legame del DHT al suo recettore citoplasmatico (62-64). Nell'ultimo studio (64), sono stati arruolati 73 pazienti che hanno assunto finasteride (10 mg / giorno) e flutamide (250 mg / giorno) e hanno mostrato un PSA nadir di 1.35 ng / mL a 6 mesi. Tuttavia, solamente il 62% dei pazienti hanno raggiunto un PSA nadir di < 0.2 ng / mL. Dopo un follow up medio di 15 mesi, nessuno dei pazienti ha assunto terapia ormonale e tradizionale. Comunque, sono necessari ulteriori trials randomizzati, con l'utilizzo di antiandrogeni più moderni con minori effetti collaterali gastrici ed epatici.

15.6.3 Osservazione

L'osservazione della recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale, fino allo sviluppo della malattia metastatica rappresenta una opzione per i pazienti con un Gleason score < 7, recidiva biochimica dopo 2 anni dopo chirurgia ed un PSADT più lungo di 10 mesi. In questi pazienti, il tempo medio per lo sviluppo di metastasi è di 8 anni e il tempo mediano di morte dalla comparsa delle metastasi è di altri 5 anni.

15.6.4 Gestione della recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale

1. Recidive locali e un PSA < 1.5 ng / mL sono meglio trattate da terapia radiante di salvataggio con 64-66 Gy (grado B di raccomandazione).
2. L'osservazione è una scelta per pazienti con recidiva locale e impossibilità o volontà del paziente ad evitare terapia radiante (grado B di raccomandazione).
3. Recidiva biochimica indicativa di recidiva sistemica di malattia è trattata meglio con terapia

ormonale precoce, associata a minore frequenza di metastasi cliniche (grado B di raccomandazione).

4. Nel caso ci sia una indicazione alla terapia ormonale, la terapia con LHRH, l'orchiectomia e la bicalutamide 150 mg hanno uguale efficacia (grado A di raccomandazione).

15.7 GESTIONE DELLA RECIDIVA BIOCHIMICA DOPO RADIOTERAPIA

In un recente studio del CaPSURE pubblicato da Grossfeld (65) di 2,336 pazienti affetti da Carcinoma della prostata sottoposti a radioterapia, il 92% hanno assunto ormonoterapia per il trattamento della recidiva biochimica. L'intervallo medio tra progressione biochimica a progressione clinica, in assenza di terapia medica è stato di 3 anni. Le opzioni terapeutiche in questi pazienti sono la terapia ormonale, o procedure locali, come la prostatectomia radicale di salvataggio, la crioterapia e la radioterapia interstiziale (66-71). La prostatectomia di salvataggio non ha guadagnato molto successo a causa della importante morbidità associata, tra cui l'incontinenza, recidive locali e lesioni rettili. Comunque la prostatectomia radicale trova indicazione in pazienti bene selezionati. Si deve infatti considerare che la maggior parte degli studi sulla prostatectomia di salvataggio dopo radioterapia, sono stati condotti in era pre-PSA senza l'utilizzo di tecniche radioterapeutiche moderne e quando le recidive locali erano identificate solo ad uno stadio avanzato.

In questa serie di studi, le complicanze associate alla procedura chirurgica si sono attestate al 65%. Più del 60% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale di salvataggio, hanno dovuto subire una exenteratio anteriore o taltale per malattia localmente estesa; il tempo medio di progressione è stato di 1,3 anni (46-49). Gli studi pubblicati negli ultimi 10 anni, hanno descritto un esito molto più rassicurante. Nella serie di Gheiler (71), 40 pazienti con PSA di 14 ng / mL sono stati sottoposti a prostatectomia radicale di salvataggio. Stratificando i dati sulla base del PSA, la sopravvivenza libera da malattia a 3 anni è stata del 68% e 26%, rispettivamente per i pazienti con un PSA minore o maggiore di 10 ng/ml. Nella serie riportata da Garzotto e Wajsman (70), 24 pazienti hanno subito una cistoprostatectomia radicale o una prostatectomia radicale con ormonoterapia neoadiuvante. L'ormonoterapia neoadiuvante, è associata ad una percentuale più bassa di margini positivi (21%) rispetto ai pazienti in cui la deprivazione androgenica è fallita che hanno mostrato margini chirurgici positivi nell'80%. Gli autori hanno dimostrato che la sopravvivenza malattia-specifica si correla fortemente con l'interessamento del margine chirurgico. Con un follow up medio di 5 anni la percentuale di sopravvivenza malattia-specifica è stata rispettivamente del 95% e del 44% per i pazienti con margini chirurgici e negativi e positivi. Vaidya e Soloway (72) hanno dimostrato un minimo tasso di complicanze, una buona continenza postoperatoria e solamente una recidiva biochimica, a 36 mesi di distanza dalla prostatectomia radicale di salvataggio. Dati simili sono stati realizzati da Stephenson. (73).

Il tasso di sopravvivenza libera da malattia (PFS) a 5 anni, è migliorato e i risultati della sono simili a quelli di prostatectomia radicale. In recenti studi la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza complessiva a 10 anni, è del 70% - 75% e 60% - 66%. In diversi recenti studi, la malattia organo confinata, i margini chirurgici e negativi e l'assenza del coinvolgimento delle vescicole seminali e/o di metastasi linfonodali, sono fattori prognostici positivi associati con una migliore sopravvivenza libera da malattia di circa il 70-80% rispetto al 40-60% in pazienti con Carcinoma della prostata localmente avanzato (74). In generale, la prostatectomia di salvataggio deve essere considerata in pazienti con minima comorbidità, un'a-

spettativa di vita di almeno 10 anni, un carcinoma della prostata organo-confinato < T2, Gleason score < 7, e PSA preoperatorio < 10 ng / mL. In tutti gli altri pazienti, essendo la stadiazione prechirurgica non accurata dopo radioterapia, aumenta il rischio di ricorrere ad exenteratio, di morbilità e decresce la sopravvivenza malattia-specifica ed a lungo termine.

15.7.1 Crioterapia di salvataggio (CSAP)

La crioterapia di salvataggio è stata proposta come un'alternativa alla prostatectomia radicale di salvataggio con il vantaggio potenziale della minore morbilità ed efficacia sovrapponibile. Gli studi disponibili sono molto pochi, non molto incoraggianti. Lo studio di Pfisters (75) su 150 pazienti che hanno subito CSAP recidiva biochimica dopo radioterapia (n = 110) o altro pre-trattamento esteso (n = 40). Dopo un follow up medio di 13.5 mesi, il 58% di pazienti ha mostrato recidiva biochimica, mentre solo il 31% ha mostrato livelli indosabili di PSA. Le complicanze associate alla CSAP sono state significative, tra cui l'incontinenza urinaria (73%), sintomi ostruttivi (67%) l'impotenza (72%) e dolore perineale (8%). Dopo un follow up di 1 anno, l'incontinenza persiste nel 22% dei pazienti (53%). Secondo un recente studio di Cespedes (75), il rischio a 12 mesi post CSAP di incontinenza urinaria ed impotenza è del 28% e 90%, rispettivamente. Inoltre dall'8% al 40% dei pazienti hanno presentato algia perineale, e il 4% hanno fatto ricorso a procedure chirurgiche supplementari per il trattamento di complicanze associate al trattamento.

15.7.2 Brachiterapia di salvataggio per fallimenti di radioterapia

L'esperienza della brachiterapia di salvataggio per i fallimenti della radioterapia, è limitata ad uno studio che include un numero rappresentativo di pazienti ed un follow up di 64 mesi (77-80). Grado (79) ha trattato 49 pazienti con brachiterapia TRUS guidata e ha riportato percentuali di sopravvivenza libera da malattia a 3 e 5 anni rispettivamente del 48% e 43%. Beyer (80) ha riportato una sopravvivenza libera da recidiva biochimica a 5 anni nel 34% a 53% di pazienti, con controllo locale nel 98% di pazienti. Tuttavia, la percentuale di complicazione in questa serie di pazienti è stata piuttosto severa con il 27% dei pazienti incontinenti, il 14% che ha fatto ricorso a TURP a causa di ritenzione acuta di urine e il 4% - 2% hanno presentato ulcere rettali e fatto ricorso a colostomia permanente.

15.7.3 HIFU di salvataggio per fallimenti di radioterapia

Gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità rappresentano un'altra scelta di trattamento potenziale per pazienti con Carcinoma della prostata ricorrente dopo la terapia radiante. Comunque, gli studi pubblicati hanno reclutato un numero troppo esiguo di pazienti, ed un follow up troppo breve per trarre conclusioni riguardanti l'efficacia clinica. Uno studio di Gelet (81) ha reclutato 71 pazienti con un follow up di 14.8 mesi; il 56% dei pazienti ha presentato progressione biochimica. Le complicanze hanno incluso fistole retto-uretrali nel 6%, incontinenza di grado 3 nel 7% e stenosi di collo vescicale nel 17%.

15.7.4 Osservazione

Pazienti con segni di sola recidiva locale (pazienti a basso rischio con la tardiva recidiva di malattia e lenta cinetica del PSA) e che non vogliono optare per terapia di seconda linea, sono gestiti con la osservazione.

In uno studio retrospettivo che ha confrontato 248 uomini con recidiva biochimica dopo radioterapia, non si è riscontrato alcun vantaggio a favore della terapia ormonale rispetto alla sola osservazione per i pazienti con un PSADT di > 12 mesi dopo radioterapia. La percentuale di

sopravvivenza libera da metastasi a 5 anni è stata dell'88% nel gruppo con terapia ormonale, e del 92% per quello in vigile attesa ($p=0.74$) (82).

15.7.5 Gestione della recidiva biochimica di malattia dopo radioterapia

1. Le recidive locali possono essere trattate con prostatectomia radicale di salvataggio in un gruppo altamente selezionato di pazienti (grado C di raccomandazione).
2. CSAP e brachiterapia interstiziale sono procedure sperimentali ed alternative in pazienti non appropriati per chirurgia (grado C di raccomandazione).
3. La terapia ormonale è una opzione per pazienti con presunta recidiva sistemica di malattia (grado B di raccomandazione).

15.8 LINEE GUIDA PER LA TERAPIA DI SECONDA LINEA DOPO TRATTAMENTO CURATIVO

1. Presunta recidiva locale dopo prostatectomia radicale. Pazienti con presunta recidiva locale possono essere candidati a radioterapia. Questa dovrebbe essere fatta con almeno 64 Gy e preferibilmente prima che il PSA superi 1.5 ng / mL. Per gli altri pazienti è indicata la vigile attesa con possibile ricorso successivo a terapia ormonale (grado B di raccomandazione).
2. Presunta recidiva locale dopo radioterapia. Pazienti selezionati possono essere candidati ad una prostatectomia radicale, previa adeguata informazione riguardo l'alto rischio di complicanze. Gli altri pazienti sono candidati alla vigile attesa, con possibile ricorso successivo a terapia ormonale (grado C di raccomandazione).
3. Presunta malattia a distanza; N+/N-. Esistono alcune evidenze che la terapia ormonale precoce possa comportare un vantaggio rispetto alla tardiva, sia nel ritardare la progressione di malattia, che nella sopravvivenza globale. I risultati non sono esenti da controversie. La terapia locale non è indicata se non a scopo palliativo (grado B di raccomandazione).

Bibliografia

1. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Warolin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. *J Urol* 1998;160(4):1398-1404.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751363&do pt=Abstract
2. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3-4):166-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8632490&do pt=Abstract
3. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. *The National Medicare Experience: 1988-1990 (updated June 1993)*. *Urology* 1993;42(6):622-629.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8256394&do pt=Abstract
4. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation

- of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994;43(5):649-659.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513108&dopt=Abstract
5. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7(3):211-216.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15278094
 6. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162(2):293-306.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10411025&dopt=Abstract
 7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591-1597.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10235151&dopt=Abstract
 8. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000;163(6):1632-1642.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10799151&dopt=Abstract
 9. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001;65(4):1146-1151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11257657
 10. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1041. [No authors listed]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9169810&dopt=Abstract
 11. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965-974.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16798415&query_hl=16&itool=pubmed_docsum
 12. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152(5 Pt 1):1358-1368.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523702&dopt=Abstract
 13. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1821-1825.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523728&dopt=Abstract
 14. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989;141(4):873-879.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2467013&dopt=Abstract
 15. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1043. [No authors listed].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9169810
 16. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1155.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10561174
17. Taylor JM, Griffith KA, Sandler HM. Definitions of biochemical failure in prostate cancer following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1212-1219.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11483331
 18. Perez CA, Michalski JM, Lockett MA. Chemical disease-free survival in localized carcinoma of prostate treated with external beam irradiation: comparison of American Society of Therapeutic Radiology and Oncology Consensus or 1 ng/mL as endpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1287-1296.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11286836
 19. Obek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy. *J Urol* 1999;162(3 Pt 1):762-764.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10458361
 20. Cher ML, Bianco FJ Jr, Lam JS, Davis LP, Grignon DJ, Sakr WA, Banerjee M, Pontes JE, Wood DP Jr. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160(4):1387-1391.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751361&do_pt=Abstract
 21. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PAS, Pak N, Lance RS, Thrasher B, Foley JP, Riffenburgh RH, Moul JW. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61(3):607-611.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12639656
 22. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int* 2004;94(3):299-302.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15291855
 23. Johnstone PAS, Tarman GJ, Riffenburgh R. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urol Oncol* 1997;3:108-114.
 24. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231(2):279-385.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15064380
 25. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN. Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):1380-1384.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12271422
 26. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stiober F, Gruy B, Haim S, Langsteger W. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/mL? *Mol Imaging Biol* 2006;8(1):43-48.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16315004&query_hl=37&itool=pubmed_docsum
 27. Hinkle GH, Burgers JK, Neal CE, Texter JH, Kahn D, Williams RD, Maguire R, Rogers B, Olsen JO, Badalament RA. Multicentre radioimmunoscintigraphic evaluation of patients with prostate carcinoma using indium-111 capromab pendetide. *Cancer* 1998;83(4):739-747.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9708939
 28. Levesque PE, Nieh PT, Zinman LN, Seldin DW, Libertino JA. Radiolabelled monoclonal antibody indium 111-labeled CYT-356 localizes extraprostatic recurrent carcinoma after prostatectomy. *Urology* 1998;51(6):978-984.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9609636&do_pt=Abstract

29. Kahn D, Williams RD, Manyak MJ, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT. 111Indium capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The ProstScint Study Group. *J Urol* 1998;159(6):2041-2046, discussion 2046-2047.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9598514&dopt=Abstract
30. Raj GV, Partin AW, Polascik TJ. Clinical utility of Indium 111-capromab pendetide immunoscintigraphy in the detection of early, recurrent prostate carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer* 2002;94(4):987-996.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11920467
31. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P. The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1995;149(5):1024-1028.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7683341&dopt=Abstract
32. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE. Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1995;153(3 Pt 2):1011-1014.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7531783
33. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR. Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 1996;47(2):225-231.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8607239&dopt=Abstract
34. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR. Is anastomotic biopsy necessary prior to radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001;166(1):111-115.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11435834&dopt=Abstract
35. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, Freschi M, Rigatti P. Multiple velico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and pathological stage. *Eur Urol* 2003;44(4):407-414.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14499673
36. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164(6):1998-2001.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11061900&dopt=Abstract
37. Shekarriz B, Upadhyay J, Pontes JE. Salvage radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):545-553.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11590813
38. Eastham JA, DiBlasio CJ, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy for recurrence of prostate cancer radiation therapy. *Curr Urol Rep* 2003;4(3):211-215.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12756084
39. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS. The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(2):317-323.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7538500
40. Schild SE, Buskirk SJ, Wong WW, Halyard MY, Swanson SK, Novicki DE, Ferrigni RG. The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156(5):1725-1729.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8863580&dopt=Abstract

41. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP Jr, Shamsa F, Rana T, Porter AT. Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1997;158(4): 1436-1439, discussion 1439-1440.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9302138&do pt=Abstract
42. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, Roach M 3rd, Carroll PR. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999;54(6):1049-1057.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10604707&d opt=Abstract
43. Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):9-16.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11684859&d opt=Abstract
44. Cadeddu JA, Partin AW, DeWeese TL, Walsh PC. Long-term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998;159(1):173-177, discussion 177-178.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400465&do pt=Abstract
45. Haab F, Meulemans A, Boccon-Gibbod L, Dauge MC, Delmas V, Hennequin C, Benbunan D, Boccon-Gibbod L. Effect of radiation therapy after radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay. *Urology* 1995;45(6):1022-1027.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7539559&do pt=Abstract
46. Egewa S, Matsumoto K, Suyama K, Soh S, Kuwao S, Iwamura M. Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. *Urology* 1999;53(1):148-155.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9886604
47. Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, Brabbins DS, Stromberg JS, Gonzalez JA, Martinez AA. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999;54(1):111-117.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10414736&d opt=Abstract
48. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004;64(4):760-764.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15491716
49. Moul JW, Wu H, Sun L, McLeod DG, Amling CL, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(3):1141-1147.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14767288
50. Heidenreich A. Multimodality treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2004 (Suppl 3):51-57.
51. The MRC Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Br J Urol* 1997;79(2):235-246.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9052476&do pt=Abstract
52. Messing E, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New Engl J Med* 1999;341(24):1781-1788.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10588962&d opt=Abstract
53. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989;321(7):419-424.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2503724&dopt=Abstract
54. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and EORTC Data Cancer. *Eur Urol* 1998;33(2):144-151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9519355&dopt=Abstract
 55. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, Delaere KP, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Hetherington J, Pina F, Heynes CF, Borchers TM, Morris T, Stone A. Bicalutamide (Casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001;58(2):146-151.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11489683&dopt=Abstract
 56. Wirth M. Delaying/reducing the risk of clinical tumour progression after primary curative procedures. *Eur Urol* 2001;40(Suppl 2):17-23.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11684860&dopt=Abstract
 57. Goldenberg SL, Gleave ME, Taylor D, Bruchofsky N. Clinical experience with intermittent androgen suppression in prostate cancer: minimum of 3 years' follow-up. *Mol Urol* 1999;3(3):287-292.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10851335&dopt=Abstract
 58. Higano CS, Ellis W, Russell K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48(5):800-804.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8911533&dopt=Abstract
 59. Tunn UW. Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30(Suppl 1):22-25, discussion 38-39.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8977986&dopt=Abstract
 60. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. *Urology* 1998;51(1):137-144.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9457309&dopt=Abstract
 61. Tunn U, Eckhart O, Kienle E, Hillger H. Intermittent androgen deprivation in patients with PSA-relapse after radical prostatectomy - first results of a randomized prospective phase III clinical trial (AUO study AP06/95). *Eur Urol (Suppl)* 2003;1:24, no. 86.
 62. Ziada AM, Crawford ED. Advanced prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999;2(S1):21-26.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12496853&dopt=Abstract
 63. Harding P, Moul JW, McLeod DG. Combination flutamide and finasteride in PSA-only recurrence after prior local prostate cancer therapy. *J Urol* 1998;159(Suppl):130 (abstract).
 64. Lisle T, Makenzie S, Ziada AM, Harding P, Rosenblum M, Stenner J, Moul JW, Crawford ED. Androgen deprivation therapy using finasteride and low-dose flutamide to treat PSA failure following therapy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1999;161(Suppl):299 (abstract).
 65. Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002;168(2):530-535.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12131303
 66. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG. Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic carcinoma. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):900-902.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538492&dopt=Abstract
 67. Zincke H. Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992;147(3 Pt 2):894-899.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1538491&do pt=Abstract
68. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995;154(3):1103-1109.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7543608&do pt=Abstract
69. Rogers E, Ohori M, Kassabian S, Wheeler TM, Scardino PT. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995;153(1):104-110.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7526002&do pt=Abstract
70. Garzotto M, Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of a 5-year follow-up. *J Urol* 1998;59(3):950-954, discussion 954-955.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9474190&do pt=Abstract
71. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, Grignon D, Cher ML, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;51(5):789-795.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9610593&do pt=Abstract
72. Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164(6):1998-2001.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11061900&do pt=Abstract
73. Stephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ, DiBlasio CJ, Feam PA, Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004;172(6 Pt 1):2239-2243.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15538239
74. Heidenreich A, Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann UH. [Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy.] *Urol A* 2006;45(4):474-481. [German]
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=16465521&query hl=86&itool=pubmed_docum
75. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPM, Pettaway CA, Babaian RJ. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157(3):921-925.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9072600
76. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ. Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol* 1997;157(1):237-240.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8976261&do pt=Abstract
77. Wallner KE, Nori D, Morse MJ, Sogani PC, Whitmore WF, Fuks Z. 125iodine reimplantation for locally progressive prostatic carcinoma. *J Urol* 1990;144(3):704-706.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2388332&do pt=Abstract
78. Parker CC, Dearnaley DP. The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998;49(2):103-110.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10052875&d opt=Abstract
79. Grado GL, Collins JM, Kriegshauser JS, Balch CS, Grado MM, Swandon GP, Larson TR, Wilkes MM, Navickis RJ. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53(1):2-10.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9886580&do pt=Abstract

-
80. Beyer DC. Permanent brachytherapy as salvage treatment for recurrent prostate cancer. *Urology* 1999; 54(5):880-883.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10565751
 81. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouviere O, Curiel L, Janier M, Vallancien G. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63(4):625-629.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15072864&query_hl=6&itool=pubmed_docsum
 82. Pinover WH, Horwitz EM, Hanlon AL, Uzzo RG, Hanks GE. Validation of a treatment policy for patients with prostate specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy. *Cancer* 2003;97(4):1127-1133.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12569615

16. Tumore prostatico ormono-refrattario (HRPC)

16.1 BACKGROUND

Il cancro della prostata è una malattia eterogenea e la nostra comprensione del meccanismo di androgeno indipendenza rimane incompleta (1-5). La deprivazione androgenica offre un vantaggio selettivo per le cellule androgeno indipendenti, che diventano progressivamente la maggioranza delle cellule del tumore. L'alterazione del normale segnale androgenico probabilmente ha un ruolo chiave nella patogenesi del carcinoma della prostata androgeno-indipendente. L'androgeno indipendenza può essere determinata da alterazioni del gene che codifica per il recettore androgenico, con alterazione della sua espressione o della sua sensibilità agli androgeni. (3-5). Il fatto che le mutazioni del recettore degli androgeni siano state riscontrate solamente in sottopopolazioni di cellule nell'ambito del tumore, suggerisce che queste mutazioni non sono sufficienti per spiegare pienamente l'intero spettro dello stato di androgeno-indipendenza (6). Molti studi si sono concentrati sulla alterazione della regolazione dell'apoptosi nello sviluppo della malattia androgeno indipendente. Con la progressione del tumore prostatico, si repertano alti livelli di espressione di bcl-2, che potrebbe esercitare il proprio effetto antiapoptotico attraverso la conservazione dei microtubuli (7-9). Il fatto che i chemioterapici maggiormente efficaci nel tumore prostatico ormono refrattario siano efficaci sui microtubuli, supporta questa ipotesi. Il gene soppressore della tumorigenesi p53 è spesso mutato nel carcinoma prostatico androgeno-indipendente. Si è osservato che l'iperespressione di bcl-2 e p53 in tessuto proveniente da prostatectomia radicale ne predice il decorso clinico aggressivo (10-12).

I fattori di crescita peptidici possono avere un ruolo importante nella progressione del carcinoma prostatico. Il Fattore di Crescita Epidermico (EGF) è un potente mitogeno dello stroma e delle cellule epiteliali prostatiche. È localmente prodotto in grandi quantità, ed agisce con azione paracrina. Nel tumore androgeno-indipendente, la stimolazione autocrina da parte dell'EGF può giocare un ruolo chiave (13).

16.2 DEFINIZIONE DI HRPC

Il cancro della prostata ormono-refrattario è una malattia molto eterogenea che include pazienti assai differenti tra di loro, con differenti sopravvivenze medie (Tabella 14).

Tabella 14: Sopravvivenza media stimata in pazienti con HRPC in diversi scenari clinici

Caratteristiche dei pazienti	Sopravvivenza media
Asintomatici, PSA crescente	
Assenza di metastasi	24-27 mesi
Minime metastasi	16-18 mesi
Metastasi estese	9-12 mesi
Sintomatici, PSA crescente	
Minime metastasi	14-16 mesi
Metastasi estese	9-12 mesi

Per la descrizione di neoplasie che recidivano dopo il trattamento primario, sono stati utilizzati differenti termini, tra cui carcinoma prostatico ormonorefrattario (HRPC), cancro androgeno indipendente, e cancro ormono indipendente (1). La precisa definizione di carcinoma della prostata ricorrente o recidivo rimane controversa. Recentemente, diversi gruppi hanno pubblicato raccomandazioni pratiche alle quali ci si dovrebbe ispirare quando si definisce il HRPC (14-16). Il carcinoma della prostata androgeno-indipendente, ma ormono-sensibile, deve essere distinto dall'HRPC. Mentre il primo gruppo ancora risponde a manipolazioni ormonali e secondarie, come la sospensione dell'antiandrogeno, gli estrogeni e i corticosteroidi, il secondo è resistente a tutte le manipolazioni ormonali (17,18). La tabella 15 elenca gli elementi chiave dell'HRPC.

Tabella 15: Definizione di Tumore prostatico ormono refrattario (HRPC)

1. Livelli di castrazione del testosterone
2. Tre aumenti consecutivi di PSA, a 2 settimane di distanza, con un incremento superiore del 50% rispetto al nadir
3. Sospensione dell'Antiandrogeno almeno per 4 settimane*
4. Progressione biochimica nonostante manipolazioni ormonali di seconda linea*
5. Progressione di lesioni ossee o di tessuti molli (3)

* Sia la sospensione dell'antiandrogeno che una terapia ormonale di secondo livello, dovrebbero essere eseguite prima di definire l'HRPC.

16.3 DEFINIZIONE DEL SUCCESSO DI TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA ANDROGENO-INDIPENDENTE

In generale, il risultato terapeutico dovrebbe essere stimato secondo gli orientamenti per la valutazione di risposta a trattamento dei tumori solidi recentemente pubblicato dal gruppo di RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (19). Comunque l'80-90% dei pazien-

ti non hanno malattia misurabile. Pazienti con tumore dei tessuti molli hanno una prognosi diversa da quelli con metastasi ossee. Le metastasi osteoblastiche sono difficilmente quantificabili. In questi casi non sussiste un accordo generale riguardo alla metodologia da applicare per quantificare la risposta alla terapia (20-25). La determinazione della causa di morte in pazienti affetti da carcinoma della prostata è spesso inattendibile, e in questi casi si preferisce utilizzare come end point la sopravvivenza generale piuttosto che quella cancro specifica (24).

Molti studi utilizzano il PSA come marcatore di risposta, pur non sussistendo un consenso generale riguardo l'entità e la durata del declino del livello del PSA in questi pazienti. Il più diffuso utilizzo del PSA in questo contesto è nel caso della valutazione di nuovi farmaci. Tuttavia sta emergendo un valore contraddittorio del ruolo del PSA come un marcatore per risposta, in quanto le sue fluttuazioni sono notevoli e spesso indicano solo un effetto transitorio del farmaco sulla produzione del PSA. La conoscenza degli effetti di un farmaco sulla espressione del PSA è perciò da mettere in relazione con gli altri dati clinici (25-32). Nonostante queste considerazioni, è stato dimostrato, che riduzioni di più del 50% del valore del PSA rispetto al suo valore pre-trattamento sono associate ad un significativo vantaggio di sopravvivenza (26,33). Nello studio di Kelly (26) è stato riportato un vantaggio statisticamente significativo della sopravvivenza in 110 pazienti nel caso di una riduzione del PSA pre-trattamento maggiore del 50% rispetto al valore di partenza (8.6 mesi rispetto a 25 mesi, rispettivamente). Nello studio di Smith (33) è stato dimostrato un aumento della sopravvivenza nel caso la riduzione di più del 50% del PSA sia mantenuta per almeno 8 settimane, con una sopravvivenza di 91 settimane rispetto alle 38 dei pazienti che non hanno mostrato questa riduzione.

In questo ambito deve essere testato l'utilizzo di markers molecolari. In un promettente studio, l'utilizzo di RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) è stato correlato con la scarsa sopravvivenza dei pazienti(34); tuttavia, non essendo questi dati ancora confermati da ulteriori trials, non possono ancora essere utilizzati nella pratica clinica.

In pazienti con lesioni di ossee sintomatiche, un altro termine per stimare l'entità della risposta di un farmaco palliativo è la riduzione o la risoluzione del dolore (35).

Un numero sempre crescente di autori utilizza end point soggettivi per la valutazione dei propri studi. Infatti, poiché nell'HRPC la sopravvivenza globale non viene sostanzialmente migliorata dalla chemioterapia, l'efficacia di un trattamento si può definire anche su obiettivi differenti (15,24,36). Attualmente gli autori possono valutare end-points ben definiti, che siano sufficientemente potenti per rispondere alle ipotesi iniziali dello studio, rispondere ad ogni quesito singolarmente (piuttosto che in termini generici di "risposta completa" o "risposta parziale"), utilizzare il PSA solamente in relazione con altri parametri clinici di risposta e considerare l'end-point della qualità della vita nei pazienti sintomatici.

16.4 RACCOMANDAZIONI PER LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA

1. La riduzione del PSA > 50% per almeno otto settimane è associata ad un decorso significativamente migliore rispetto ad una riduzione del PSA < 50% (livello di evidenza: 1a)
2. Nei pazienti con metastasi non ossee da HRPC, la valutazione terapeutica dovrebbe essere condotta secondo i criteri del RECIST (livello di evidenza: 1b)
3. In pazienti con carcinoma metastatico sintomatico ed avanzato ormono resistente, la risposta terapeutica può essere stimata dal miglioramento di sintomi (livello di evidenza: 1b).

16.5 DEPRIVAZIONE ANDROGENICA NEL CARCINOMA PROSTATICO ANDROGENO-INDIPENDENTE

Il Carcinoma della prostata androgeno-indipendente implica la progressione della malattia nonostante la castrazione. Perché si possa definire una malattia androgeno indipendente, devono essere documentati livelli di castrazione del testosterone. Un livello di testosterone sierico < 20 a 50 ng / mL dovrebbe essere rilevato al momento della recidiva di malattia durante ormono-terapia (15,37). L'effetto vantaggioso complessivo della costante soppressione del testosterone testicolare nell'HRPC è minimo. La raccomandazione di proseguire la deprivazione androgenica con LHRH nonostante la progressione del PSA è basata sui dati dello studio di Manni (38) che ha dimostrato un tasso di sopravvivenza significativamente minore nei pazienti che hanno interrotto il blocco androgenico. Questi dati, tuttavia, non sono stati confermati da due recenti trials che hanno studiato le terapie di seconda e terza linea (39,40). Comunque, non essendo ad oggi disponibili studi prospettici, sulla base dei modesti potenziali benefici, rispetto al minimo rischio correlato al trattamento, sembra opportuno in questi pazienti proseguire indefinitamente la terapia androgeno soppressiva.

16.6 TERAPIA ORMONALE SECONDARIA

Per pazienti con malattia progressiva dopo deprivazione androgenica, sono disponibili diverse scelte terapeutiche. Queste includono la sospensione dell'antiandrogeno, la somministrazione di un nuovo antiandrogeno, l'utilizzo di estrogeni, di corticosteroidi e di terapie innovative (41). L'algoritmo terapeutico in Figura 1 riassume le varie opzioni terapeutiche e le risposte attese per ciascuna di esse.

Figura 1: Flow-chart delle possibili opzioni terapeutiche in caso di progressione del PSA dopo l'iniziale terapia ormonale

Riduzione del PSA > 50%	Carcinoma prostatico metastatico			Durata media della risposta
100%	LH-RH analoghi	Orchiectomia subcapsulare	CAB o monoterapia con antiandrogeni	36 mesi
60-80%	Aggiunta dell'antiandrogeno	Aggiunta dell'antiandrogeno o dell'RH-LH analogo	Aggiunta dell'antiandrogeno in monoterapia	4-6 mesi
25-40%	Sostituzione della flutamide con alti dosaggi di bicalutamide			4-6 mesi
30-40%	Sospensione dell'antiandrogeno			5-6 mesi
40-60%	Manipolazione ormonale secondaria, come inibitori del testosterone surrenalico, basse dosi di DES, steroidi			4-8 mesi
50-70%	Terapia non ormonale, come la chemioterapia			10-12 mesi

16.7 SINDROME DA SOSPENSIONE DELL'ANTIANDROGENO

Nel 1993, Kelly e Scher (42) hanno riportato una risposta clinica e biochimica alla sospensione della flutamide in pazienti affetti da carcinoma prostatico progressivo. La sindrome della sospensione dell'antiandrogeno rappresenta una scoperta critica sia per la comprensione del meccanismo biologico della androgeno insensibilità, che per la interpretazione di trials clinici e per la terapia di questi pazienti (42-46).

Circa un terzo di pazienti rispondono alla sospensione dell'antiandrogeno, con una riduzione del PSA maggiore del 50% e una durata di risposta di circa 4 mesi (Tabella 16).

Tabella 16: Frequenza e durata della risposta del PSA dopo la sospensione dell'antiandrogeno

Antiandrogeno	No. di pazienti	> 50% riduzione del PSA	Durata (mesi) No. di pazienti (%)
• Flutamide	57	16 (28%)	4.0
• Flutamide	82	12 (15%)	3.5
• Flutamide	39	11 (28%)	3.7
• Flutamide	21	7 (33%)	3.7
• Bicalutamide	17	5 (29%)	5.0

La sindrome da sospensione di antiandrogeno è stata riportata anche nel caso della sospensione della bicalutamide e del megestrolo acetato (47-53). La disponibilità di terapie ormonali secondarie dal profilo tossicologico favorevole, permettono l'utilizzo di queste terapie in pazienti asintomatici, con progressione biochimica per i quali la chemioterapia è difficilmente giustificabile, ma che desiderano un trattamento al di fuori di trials clinici. Va ribadito, comunque, che per questa categoria di pazienti, la vigile attesa rimane una valida opzione.

16.8 TRATTAMENTI ALTERNATIVI DOPO TERAPIA ORMONALE DI PRIMA LINEA

Esclusi i pazienti con livello di testosterone superiore a quello di castrazione, rimane difficile predire quali pazienti risponderanno alle terapie ormonali di secondo livello (46). La bicalutamide è un antiandrogeno non steroideo, che presenta un effetto dose-risposta, nel senso che 200 mg di bicalutamide normalizzano il PSA più efficacemente di quanto non lo facciano 50 mg per i pazienti affetti da carcinoma prostatico ormono-dipendente (54). I benefici che si ottengono somministrando l'antiandrogeno periferico, come la bicalutamide o la flutamide, all'LHRH al momento della progressione biochimica, sembrano risultare in una diminuzione del livello del PSA in alcuni pazienti (55-57).

Circa il 10% di androgeni in circolo sono prodotti dai surreni. In tumori androgeno indipendenti, alcune cellule tumorali possono persistere nel loro stato di ormono sensibilità, giustificando una riduzione degli androgeni in circolo che si può ottenere sia da una surrenectomia bilaterale che dall'utilizzo di farmaci che ne inibiscono la produzione da parte degli stessi surreni. L'aminoglutetimide, il ketoconazolo, i corticosteroidi agiscono principalmente attraverso questo meccanismo (58-62) dando luogo ad una risposta biochimica nel circa il 25% dei pazienti trat-

tati per almeno 4 mesi. La somministrazione combinata del ketoconazolo e della sospensione dell'antiandrogeno risulta in una risposta biochimica significativa (32% vs 11%) e un maggiore tempo alla progressione (8.6 vs 5.9 mesi) rispetto alla sola sospensione dell'antiandrogeno (62), come recentemente pubblicato da un trial prospettico randomizzato di fase III che ha reclutato 260 pazienti con carcinoma prostatico androgeno indipendente. Il cancro della prostata normalmente esprime recettori estrogenici che, in modelli animali, sono sovraespressi durante l'ablazione androgenica. Da studi in-vitro su cellule androgeno indipendenti di carcinoma prostatico, si è visto che gli estrogeni possono attivare recettori androgenici mutati. Gli antiestrogeni nel tumore prostatico comportano una risposta nel 0-10% dei casi (63). Gli estrogeni ad alte dosi, invece, comportano una risposta più evidente. Si pensa che in questo caso il meccanismo sia una diretta azione citotossica sulle cellule, probabilmente attraverso l'induzione dell'apoptosi (64,65). Recentemente, il DES è stato valutato in due studi (66,67) che includono rispettivamente 21 e 32 pazienti, con una risposta biochimica rispettivamente del 43% e 80%; la sopravvivenza stimata a 2 anni è stata del 63%. Comunque, anche a basse dosi, il 31% dei pazienti ha sviluppato trombosi venosa profonda e il 7% infarto acuto del miocardio. In un altro trial randomizzato prospettico di fase II, è stata testata la progressione biochimica dopo terapia ormonale di prima linea in 90 pazienti trattati con l'estratto vegetale PC-SPES (68). Il 40% dei pazienti trattati con PC-SPES associato a DES hanno mostrato una riduzione del PSA maggiore del 50 % rispetto al 24% dei pazienti trattati con solo DES. Il tempo medio alla progressione è stato di 5.5 mesi nel gruppo trattato con PC-SPES, rispetto a quello trattato con solo; le differenze tra i due gruppi non sono risultate statisticamente significative.

16.9 TERAPIA NON-ORMONALE (AGENTI CITOTOSSICI)

Attualmente sono disponibili diverse opzioni chemioterapiche per la gestione di pazienti affetti da carcinoma prostatico ormono-refrattario metastatico, testate in trials prospettici randomizzati di fase III (tabella 17). In due recenti trials di fase III, si è osservato un miglioramento nella sopravvivenza mediana di circa 2 mesi nei pazienti trattati con docetaxel rispetto a quelli trattati con mitoxantrone e prednisone (69,70). Nello studio TAX 327 (70), sono stati arruolati 1,006 pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattario, e randomizzati per un braccio in trattamento con mitoxantrone a 12 mg/m² ogni 3 settimane, docetaxel a 75 mg/m² ogni 3 settimane, o docetaxel a 30 mg/m² ogni settimana per 5 di 6 settimane. La sopravvivenza mediana è stata di 16.5 mesi nel gruppo con mitoxantrone, 18.9 mesi nel gruppo con docetaxel 75 mg/m² ogni 3 settimane, e 17.4 mesi nel gruppo di docetaxel 30 mg/m² ogni settimana per 5 di 6 settimane ($p < 0.001$). La riduzione del PSA maggiore del 50% è stata raggiunta nel 45% e nel 48% dei pazienti trattati con docetaxel rispetto al 32% dei pazienti trattati con mitoxantrone ($p < 0.001$). La significativa riduzione del dolore è stata raggiunta nel 22% dei pazienti trattati con mitoxantrone, rispetto al 35% ($p = 0.01$) e 31% ($p = 0.08$) dei pazienti trattati con docetaxel. Gli eventi avversi sono risultati simili nei diversi gruppi. La qualità della vita è risultata migliore nei pazienti trattati con docetaxel. Nel trial SWOG 99-16 (69), sono stati arruolati 674 pazienti affetti da HRPC metastatico, e randomizzati per un braccio trattato con mitoxantrone a 12 mg/m² ogni 3 settimane ed un braccio trattato con docetaxel ed estramustina a 60 mg/m² ogni 3 settimane. Nell'analisi con intenzione di trattamento, la sopravvivenza media è stata di 17.5 mesi e 15.6 mesi ($p = 0.02$) rispettivamente nel gruppo trattato con docetaxel e in quello trattato con mitoxan-

trone. Anche il tempo mediano alla progressione è stato significativamente più lungo nel gruppo docetaxel (6.3 mesi) rispetto a quello con mitoxantrone (3.2 mesi) ($p < 0.001$). La riduzione del PSA maggiore del 50% è stata raggiunta nel 50% dei pazienti trattati con docetaxel rispetto al 27% dei pazienti trattati con mitoxantrone. La riduzione del dolore è stata simile nei due gruppi, mentre gli effetti collaterali sono risultati maggiori nel gruppo trattato con docetaxel.

Tabella 17: Percentuale di risposta del PSA, sopravvivenza media e tempi di progressione, riduzione del dolore valutati nei più ampi studi prospettici, randomizzati, di fase III, sull'efficacia clinica della chemioterapia in pazienti affetti da HRPC

Studio	NR	Riduzione del PSA > 50%	Riduzione del dolore	Sopravvivenza	TTP
Tax 327					
Mitoxantrone	—	32%	22%	16.5 mesi	—
Docetaxel, 75 mg/m ²	—	45%	35%	18.9 mesi ¹	—
Docetaxel, 30 mg/m ²	—	48%	31%	17.4 mesi	—
SWOG 99-16					
Mitoxantrone	336	50%	—	17.5 mesi ²	6.3 mesi ¹
Docetaxel/EMP	338	27%	—	15.6 mesi	3.2 mesi
CALGB 9182					
Idrocortisone	123	38%	—	12.3 mesi	2.3 mesi
Mitoxantrone/HC	119	22%	—	12.6 mesi	3.7 mesi ⁴
Tannock et al.					
Prednisone	81	22%	—	12%	43 sett. ¹
Mitoxantrone/Pred	80	33%	—	29% ²	18 sett.

TTP = tempo medio alla progressione; EMP = estramustina; HC = idrocortisone; Pred = prednisone. 1p < 0.0001, 2p=0.001, 3p=0.01, 4p < 0.03.

Nonostante questi risultati incoraggianti, il momento in cui indicare una terapia citotossica nei pazienti con tumore prostatico ormono refrattario metastatici rimane controverso. Nonostante appaia evidente che la terapia debba essere iniziata in pazienti con HRPC metastatico, non ci sono dati disponibili riguardo l'efficacia terapeutica della chemioterapia precoce nei pazienti con la sola progressione biochimica. La raccomandazione minima è quella di aspettare almeno due incrementi consecutivi del PSA con un valore di partenza almeno superiore a 5 ng/ml (15). Per questo motivo, l'indicazione ad un trattamento chemioterapico rimane soggettiva.

Con lo scopo di migliorare i risultati terapeutici, sono stati condotti alcuni trials di fase I e di fase II in cui ai taxani sono stati associati farmaci anti bcl-2, il calcitriolo, l'exisulid e la thalidomide, con una risposta biochimica di circa il 60% (71-74). In un trial randomizzato di fase II (71), sono

stati arruolati 75 uomini con HRPC mai trattati con chemioterapia e randomizzati per ricevere solo docetaxel a 30 mg/m² per 5 di 6 settimane o docetaxel alla stessa dose associato a thalidomide 200 mg per os ogni giorno. Una riduzione del PSA maggiore del 50% è stata maggiore nel gruppo trattato con la combinazione (53%) rispetto a quello con solo docetaxel (37%); tale risultato, tuttavia non ha significatività statistica. La sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale è stata di 5.9 mesi e 68% a 18 mesi nel gruppo con la combinazione rispetto a 3.7 mesi e 43% nel gruppo trattato con solo docetaxel; anche in questo caso i dati non sono stati statisticamente significativi. Comunque, gli effetti collaterali sono risultati significativi, con la comparsa di eventi trombo-embolici nel 28% nel braccio di combinazione rispetto alla assenza di eventi nel braccio con solo docetaxel.

L'associazione del mitoxantrone con i corticosteroidi (30,75) è stata studiata principalmente nei pazienti con lesioni ossee sintomatiche da HRPC. Nello studio CALGB 9182 (75), sono stati arruolati 244 pazienti con HRPC sintomatico metastatico, e randomizzati per un braccio trattato con mitoxantrone con idrocortisone a 12 mg/m² ogni 3 settimane e un braccio trattato con solo idrocortisone. Nonostante non siano state osservate differenze relative alla sopravvivenza, alla risposta al PSA, e al tempo medio alla progressione di malattia, la qualità della vita è stata significativamente superiore nel braccio di combinazione. In un altro trial (30), sono stati randomizzati 161 uomini HRPC sintomatico metastatico in un gruppo con mitoxantrone più prednisone uno con prednisone da solo. È stato osservato un significativo beneficio in termini di riduzione del dolore nel gruppo di combinazione (29%) rispetto a quello trattato con solo prednisone (12%, $p = 0.01$); inoltre, la durata della palliazione è stata più lunga in pazienti trattati con mitoxantrone (43 vs 18 settimane, $p < 0.0001$). Non si sono evidenziate differenze significative relativamente alla risposta del PSA e al tempo mediano di sopravvivenza. Anche se nessuno degli studi hanno dimostrato alcun beneficio nella sopravvivenza, la qualità della vita è risultata significativamente migliore, grazie alla palliazione dal dolore.

Altri trattamenti sono stati valutati in trials clinici di fase II; tra questi risultati incoraggianti sono stati forniti dalla doxorubicina, da una combinazione del paclitaxel, del carboplatino e della estramustina, da una combinazione della vinblastina, della doxorubicina e dei radionuclidi, e da una combinazione di docetaxel con mitoxantrone (76-81). Tuttavia al momento mancano studi randomizzati di fase III e non si conoscono i risultati di efficacia a lungo termine.

Sono stati pubblicati studi prospettici promettenti in cui l'estramustina viene combinata con altri farmaci efficaci sui microtubuli (82). La combinazione maggiormente studiata è stata quella tra estramustina e vinblastina. Anche se sono state usate dosi differenti dei due farmaci, in tre studi differenti si è osservata una significativa risposta clinica e una riduzione del PSA. Anche se il tempo alla progressione e la frequenza di riduzione del PSA maggiore del 50% è risultata maggiore nel gruppo di combinazione, la sopravvivenza mediana non è migliorata (83).

La somministrazione endovenosa di ciclofosfamide è stata testata in diversi trials. Attualmente si è prestato maggiore interesse riguardo alla somministrazione orale di ciclofosfamide, che sembra essere meno tossica rispetto alla somministrazione endovenosa, e presentare una maggiore attività (84,85). Un altro studio incoraggiante ha testato in 20 pazienti l'utilizzo della combinazione della ciclofosfamide orale con etoposide orale (86,87). Sia il cisplatino che il carboplatino sono efficaci come singoli agenti nei confronti del carcinoma della prostata, e in vitro loro sinergia con etoposide o paclitaxel è ben documentata nel trattamento di altre malattie, come il tumore polmonare ed ovarico. Essendo anche l'estramu-

stina sinergistica con questi agenti, attualmente sono in corso studi di combinazioni di tre farmaci. La combinazione di estramustina, etoposide e cisplatino (o carboplatino) ha una significativa attività nel HRPC scarsamente differenziato, così come la combinazione di estramustina, etoposide e paclitaxel (77).

L'attività della suramina nel HRPC è probabilmente mediata dall'inibizione di fattori di crescita, come il TGF, ai loro recettori. Recenti studi hanno rinnovato le iniziali aspettative nei confronti di questo farmaco (78-80).

Recenti trials clinici di fase II e di fase III hanno valutato l'utilizzo di chemioterapici a base di platino nei pazienti con HRPC. Il Satraplatin è un complesso orale di platino (IV) con attività nel HRPC. In un piccolo trial clinico di fase III, la sopravvivenza globale media è stata di 14.9 mesi per il braccio trattato con satraplatin più prednisone e 11.9 mesi nel braccio trattato con solo prednisone. La sopravvivenza libera da progressione è stata di 5.2 mesi nel braccio combinato rispetto a 2.5 mesi nel braccio con solo prednisone ($p = 0.023$).

Il ruolo della chemioterapia a base di docetaxel è ancora discusso in trials di fase II e III in quanto i pazienti trattati con questa chemioterapia, affetti da HRPC, vanno in progressione entro 6-8 mesi. Gli approcci che sembrano essere i più idonei nella pratica clinica sono la chemioterapia intermittente con docetaxel (82,83), la terapia (84,85) e la terapia di seconda linea con satraplatin (86). La terapia di seconda linea intermittente con docetaxel è stata usata da molti autori (82,83). In generale, nel 60% dei pazienti si osserva una riduzione del tempo medio alla progressione di 6 mesi; la tossicità associata al trattamento è minima ed è simile ai dati di tossicità del docetaxel di prima-linea. La terapia con target molecolari rappresenta un altro approccio promettente (82,85). Comunque, al momento non sono disponibili dati riguardo un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della CSS. Nello studio SPARC, sono stati arruolati 950 pazienti con progressione biochimica dopo almeno un trattamento citotossico e randomizzati per un braccio in cui sono stati trattati con satraplatino e prednisone, ed un braccio in cui sono stati trattati con prednisone e placebo. Si è osservata una riduzione del 40% nel rischio di progressione nel gruppo con satraplatino, con un beneficio di 1.3 settimane al cinquantesimo percentile e di 17 settimane al settantacinquesimo percentile.

16.10 TERAPIA PALLIATIVA

La maggior parte di pazienti con HRPC hanno metastasi ossee dolorose. I due radioisotopi beta-emettenti, lo stronzio-89 e il samario-153, possono ridurre parzialmente o completamente il dolore osseo in più del 70% dei pazienti. L'utilizzo precoce di questi radiofarmaci può rendere difficoltosa la somministrazione di chemioterapici a causa della mielosoppressione da essi prodotta (87,90). Altri aspetti della palliazione devono essere considerati durante il trattamento sistemico, tra cui il dolore, la stipsi, l'anoressia, la nausea, la fatica e depressione. Complicanze comuni determinate dalle metastasi ossee includono il dolore di osso, il crollo vertebrale o fratture patologiche e compressione midollare. Recentemente, l'uso di bifosfonati che inibiscono il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e l'attività dei precursori degli osteoclasti, ha dimostrato un effetto clinicamente evidente sia in termini di prevenzione degli eventi scheletrici che di riduzione del dolore o sua completa remissione. Nel trial di fase III più importante (94), 643 pazienti affetti da HRPC con metastasi ossee sono stati randomizzati in due gruppi, di cui uno di trattamento con acido zoledronico a 8 mg o 4 mg ogni 3 settimane per 15 mesi consecutivi e l'altro con placebo. A 15 mesi ed a 24 mesi di follow up, si è osservata una riduzione significativa di eventi scheletrici nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al gruppo

placebo (vs 33% del 44%, $p = 0.021$). La frequenza di fratture patologiche è stata significativamente minore nel gruppo trattato con acido zoledronico rispetto al gruppo di placebo (vs 22.1% del 13.1%, $p = 0.015$).

Il tempo al primo evento scheletrico è stato maggiore nel gruppo con acido zoledronico, con un miglioramento conseguente della qualità di vita. Attualmente, i bifosfonati possono essere indicati nei pazienti con metastasi ossee da HRPC per prevenire eventi scheletrici.

Il dolore da metastasi ossee, è una delle complicanze maggiormente debilitanti del HRPC. I bifosfonati sono altamente efficaci, con una percentuale di risposta del 70-80%; questo dato, assieme alla scarsa presenza di effetti collaterali, rende i bifosfonati la terapia medica palliativa ideale nel HRPC avanzato (35,95). I bifosfonati dovrebbero essere considerati precocemente nella gestione del HRPC sintomatico. Il Carcinoma della prostata ormono refrattario è una malattia debilitante, che interessa spesso il paziente anziano. Questa patologia richiede un approccio multidisciplinare con il contributo dell'oncologo, del radioterapista, dell'urologo, del personale infermieristico e dell'assistente sociale (96).

16.11 RIASSUNTO DEL TRATTAMENTO DI SECONDA LINEA

1. È raccomandata la sospensione dell'antiandrogeno al momento della progressione biochimica (grado B di raccomandazione).
2. L'effetto della sospensione dell'antiandrogeno (sia flutamide che bicalutamide), diventa evidente dopo 4-6 settimane (grado B di raccomandazione).
3. Non può essere fatta nessuna raccomandazione riguardo al farmaco più efficace nel trattamento ormonale di seconda linea, in quanto i dati provenienti da studi randomizzati sono scarsi (grado C di raccomandazione).

16.12 LINEE GUIDA E RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA CITOTOSSICA NEL CARCINOMA PROSTATICO ORMONO RESISTENTE

1. In pazienti in progressione biochimica devono essere documentati almeno due aumenti consecutivi del valore del PSA al di sopra rispetto ad un precedente valore di riferimento (grado B di raccomandazione).
2. Il valore di PSA sierico prima del trattamento deve essere superiore a 5 ng / mL, per assicurare una corretta interpretazione dell'efficacia terapeutica (grado B di raccomandazione).
3. Sia i potenziali benefici che i possibili effetti collaterali della terapia citotossica devono essere discussi attentamente con ciascun paziente (grado C di raccomandazione).
4. In pazienti con HRPC metastatico, candidati a chemioterapia citotossica, il docetaxel 75 mg/m² ogni 3 settimane ha mostrato un significativo aumento della sopravvivenza (grado A di raccomandazione).
5. In pazienti con metastasi ossee sintomatiche da HRPC, sia docetaxel o mitoxantrone con prednisone o l'idrocortisone sono valide opzioni terapeutiche (grado A di raccomandazione).

16.13 LINEE GUIDA PER LA TERAPIA PALLIATIVA DEL CARCINOMA PROSTATICO ORMONO RESISTENTE

1. Pazienti con metastasi ossee sintomatiche ed estese non possono trarre giovamento da trattamenti medici che abbiano lo scopo di prolungare la sopravvivenza
2. La gestione di questi pazienti deve essere rivolta al miglioramento della qualità di vita e alla riduzione del dolore.
3. Il principale scopo della terapia è l'efficace gestione medica con la maggiore efficacia e la minima incidenza degli effetti collaterali.

16.14 RACCOMANDAZIONI PER LA TERAPIA PALLIATIVA DEL CARCINOMA PROSTATICO ORMONO RESISTENTE

1. I bifosfonati (l'acido zoledronico è il farmaco maggiormente studiato) possono essere consigliati in pazienti con metastasi ossee, con lo scopo di prevenire eventi scheletrici (grado A di raccomandazione).
2. Trattamenti palliativi come radionuclidi, radioterapia esterna, l'uso adeguato di analgesici deve essere considerato precocemente nella gestione di metastasi ossee dolorose (grado B di raccomandazione).

Bibliografia

1. Isaacs JT, Coffey DS. Adaptation vs selection as the mechanism responsible for the relapse of prostatic cancer to androgen ablation therapy as studied in the Dunning R-3327-H adenocarcinoma. *Cancer Res* 1981;41(12 Pt 1):5070-5075.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=730700&do_pt=Abstract
2. Horoszewicz JS, Leong SS, Kawinski E, Karr JP, Rosenthal H, Chu TM, Mirand EA, Murphy GP. LNCaP model of human prostatic carcinoma. *Cancer Res* 1983;43(4):1809-1818.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=6831420&do_pt=Abstract
3. Taplin ME, Bublej GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995;332(21):1393-1398.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7723794&do_pt=Abstract
4. Elo JP, Kvist L, Leinonen K, Isomaa V, Henttu P, Lukkarinen O, Vihko P. Mutated human androgen receptor gene detected in a prostatic cancer patient is also activated by estradiol. *J Clin Endocr Metab* 1995;80(12):3494-3500.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8530589&do_pt=Abstract
5. Visakorpi T, Hyytinen E, Kovisto P, Tanner M, Palmberg C, Keinanen R, Tammela T, Isola J, Kalloniemi OP. Amplification of the androgen receptor gene is common in recurrent prostate cancer from patients treated with androgen withdrawal. *J Urol* 1995;153:379A (abstract 603).
6. Furuya Y, Krajewski S, Epstein JI, Reed JC, Isaacs TJ. Expression of bcl-2 and the progression of human and rodent prostate cancers. *Clin Cancer Res* 1996;2(2):389-398.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9816182&do_pt=Abstract
7. Halder S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57:229-233.
8. Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Goodrow TL, Palmer JL, Nichols WW, von Eschenbach AC, Conti CJ. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 1993;85(20):1657-1669.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7692074&do_pt=Abstract
9. Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, Li QF, Tobon AA, Kattan MW, Slawin KM, Wheeler TM, Scardino PT, Thompson TC. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997;3(8):1389-1397.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9815823&do_pt=Abstract
10. Bauer JJ, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod DG, Srivastava S, Moul JW. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1996;156(4):1511-1516.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8808919&do_pt=Abstract
11. Theodorescu D, Broder SR, Boyd JC, Mills SE, Frierson HF Jr. p53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158(1):131-137.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9186339&do_pt=Abstract
12. MacGrogan D, Bookstein R. Tumour suppressor genes in prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 1997;8(1):11-19.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9299577&do_pt=Abstract
13. Kim IY, Ahn HJ, Zelner DJ, Shaw JW, Lang S, Kato M, Oefelein MG, Miyazono K, Nemeth JA, Kozlowski

- JM, Lee C. Loss of expression of transforming growth factor beta type I and type II receptors correlates with tumour grade in human prostate cancer tissues. *Clin Cancer Res* 1996;2(8):1255-1261.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9816295&dopt=Abstract
14. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol* 1998;160(4):1220-1229.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9751323&dopt=Abstract
 15. Bublej CJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3461-3467.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10550143&dopt=Abstract
 16. Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39(2):121-130.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11223670&dopt=Abstract
 17. Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. *Oncology (Huntingt)* 1997;11(10):1551-1560; discussion 1560-1563, 1567-1568.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9348559&dopt=Abstract
 18. Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol* 1994;21(5):620-629.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7524155&dopt=Abstract
 19. Therasse P, Arbus SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, von Oosterom AT, Christina MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-216.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10655437
 20. Figg WD, Ammerman K, Patronas N, Steinberg SM, Walls RG, Dawson N, Reed E, Sartor O. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest* 1996;14(6):513-517.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8951355&dopt=Abstract
 21. Di Sant'Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70(1 Suppl):254-268.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1350941&dopt=Abstract
 22. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson P, Sylvester R, Armitage TG. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostate cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. *Cancer* 1990;66(5 Suppl):1009-1016.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2144203&dopt=Abstract
 23. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988;61(1):195-202.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=3334948&query_hl=44&itool=pubmed_docsum

24. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(22):1623-1634.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8931606&do pt=Abstract
25. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer* 1997;33(4):560-565.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9274435&do pt=Abstract
26. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(4):607-615.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7683043&do pt=Abstract
27. Sella A, Kilbourn R, Amato R, Bui C, Zukiwski AA, Ellerhorst J, Logothetis CJ. Phase II study of ketocozazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1994;12(4):683-688.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7512126&do pt=Abstract
28. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994;12(10):2005-2012.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7523606&do pt=Abstract
29. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, Fox S, Scher R, Litwin S, Watts P, Speicher L, Tew K, Comis R. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(11):1754-1761.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1383436&do pt=Abstract
30. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14(6):1756-1764.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8656243&do pt=Abstract
31. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1999;26(2):303-310, viii.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10361553&do pt=Abstract
32. Scher HI, Curley T, Geller N, Engstrom C, Dershaw DD, Lin SY, Fitzpatrick K, Nisselbaum J, Schwartz M, Bezirdjian L, Eisenberger M. Trimetrexate in prostatic cancer: preliminary observations on the use of prostate-specific antigen and acid phosphatase as a marker in measurable hormone-refractory disease. *J Clin Oncol* 1990;8(11):1830-1838.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=1700078&do pt=Abstract
33. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(5): 1835-1843.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9586898&do pt=Abstract
34. Ghossein RA, Rosai J, Scher HI, Seiden M, Zhang ZF, Sun M, Chang G, Berlane K, Krithivas K, Kantoff PW. Prognostic significance of detection of prostate-specific antigen transcripts in the peripheral blood of patients with metastatic androgen-independent prostatic carcinoma. *Urology* 1997;50(1):100-105.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9218026&dopt=Abstract
35. Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann UH. The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001;165(1):136-140.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11125382&dopt=Abstract
 36. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, Kattan MW, Roach M, Kanthoff P, Pienta KJ, Carducci MA, Agus D, Slovin SF, Heller G, Kelly WK, Lange PH, Petrylak D, Berg W, Higano C, Wilding G, Moul JW, Partin AN, Logothetis C, Soule HR. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004;22(3):537-556.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14752077
 37. Klugo RC, Farah RN, Cerny JC. Bilateral orchiectomy for carcinoma of the prostate. Response of serum testosterone and clinical response to subsequent estrogen therapy. *Urology* 1981;17(1):49-50.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7456197&dopt=Abstract
 38. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, Boucher A, Santen R, Lipton A, Harvey H, Simmonds M, White-Hersey D, Gordon R et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6(9):1456-1466.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3047336&dopt=Abstract
 39. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-2172.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8229130&dopt=Abstract
 40. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12(9):1868-1875.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8083710&dopt=Abstract
 41. Ryan CJ, Small EJ. Role of secondary hormonal therapy in the management of recurrent disease. *Urology* 2003;62(Suppl 1):87-94.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14747046
 42. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149(3):607-609.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7679759&dopt=Abstract
 43. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(8):1566-1572.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7687666&dopt=Abstract
 44. Small EJ, Carroll PR. Prostate-specific antigen decline after casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;43(3):408-410.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7510915&dopt=Abstract
 45. Dawson NA, McLeod DG. Dramatic prostate specific antigen decline in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome. *J Urol* 1995;153(6):1946-1947.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7538601&dopt=Abstract

46. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15(1):382-388.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8996165&do pt=Abstract
47. Blackledge GRP, Lowery K. Role of prostate-specific antigen as a predictor of outcome in prostate cancer. *Prostate Suppl* 1994;5:34-38.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7513530&do pt=Abstract
48. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, Kolvenbag G, Shapiro L, Schwartz M. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2928-2938.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9256137&do pt=Abstract
49. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G, DeWolf W, Balk S, Taplin ME, Bublely GJ. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol* 1998;159(1):149-153.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9400459&do pt=Abstract
50. Kucuk O, Blumenstein B, Moynour C, et al. Phase II trial of Casodex in advanced prostate cancer (CaP) patients who failed conventional hormonal manipulations: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Proc Am Soc Clin Oncol (ASCO)* 1996;15:245 (abstract).
51. Osborn JL, Smith DC, Trump DL. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. *Am J Clin Oncol* 1997;20(3):308-310.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9167760&do pt=Abstract
52. Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomized trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. *Br J Cancer* 1996;73(12):1576-1580.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8664133&do pt=Abstract
53. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winter EP, Small EJ, Lake D, Vogelzang NJ. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukaemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88(4):825-834.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10679652
54. McLeod DG. Antiandrogenic drugs. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1046-1049.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428326&do pt=Abstract
55. Wilding G. Endocrine control of prostate cancer. *Cancer Surv* 1995;23:43-62.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7621473&do pt=Abstract
56. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer (published erratum of serious dosage error appears in *Oncology (Huntingt)* 1993 Jun;7(6):2.] *Oncology* 1993;7(5):17-24,27; discussion 27-29.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8512779&do pt=Abstract
57. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal deferred flutamide treatment. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):448-453.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7541862
58. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of 'hormone refractory' prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(3):222-227.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7506794&dopt=Abstract
59. Dupont A, Gomez JL, Cusan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993;150(3):908-913.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7688437&dopt=Abstract
 60. Rochlitz CF, Damon LE, Russi MB, Geddes A, Cadman EC. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;21(4):319-322.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3370740&dopt=Abstract
 61. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cancer* 1993;71(3 Suppl):1068-1073.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8428329&dopt=Abstract
 62. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang N. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgenindependent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22(6):1025-1033.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15020604
 63. Horton J, Rosenbaum C, Cummings FJ. Tamoxifen in advanced prostate cancer: an ECOG pilot study. *Prostate* 1988;12(2):173-177.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=3368405&dopt=Abstract
 64. Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology* 1989;34(3):134-138.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2476882&dopt=Abstract
 65. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, Fine RL. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(13):908-917.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8656443&dopt=Abstract
 66. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52(2):257-260.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9697791&dopt=Abstract
 67. Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169-172.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov:80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10037391&dopt=Abstract
 68. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bublely GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective, multicentre, randomized phase II trial of the herbal supplement PC-SPE5 and diethylbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3705-3712.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15289492
 69. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin M, Burch PA, Berry D, Mounpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1513-1520.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15470214
 70. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Ourdard S, Theodore C, James ND, Turesson

- I, Rosenthal MA, Eisenberger M, and TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *New Engl J Med* 2004;351(15):1502-1512.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15470213
71. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Lineham WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(13):2532-2539.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15226321
 72. Tolcher AW. Preliminary phase I results of G3139 (bcl-2 antisense oligonucleotide) therapy in combination with docetaxel in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):67-70.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11685732
 73. Beer TM, Hough KM, Garzotto M, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in advanced prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):49-55.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685729&dopt=Abstract
 74. Ryan CW, Stadler WM, Vogelzang NJ. Docetaxel and exisulind in hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4 Suppl 15):56-61.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11685730&dopt=Abstract
 75. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2506-2513.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10561316
 76. Savarese DM, Halabi S, Hars V, Akerley WL, Taplin ME, Godley PA, Hussain A, Small EJ, Vogelzang NJ. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001;19(9):2509-2516.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11331330&dopt=Abstract
 77. Smith DC, Chay CH, Dunn RL, Fardig J, Esper P, Olson K, Pienta KJ. Phase II trial of paclitaxel, estramustine, etoposide and carboplatin in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2003;98(2):269-276.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12872344
 78. Dawson NA, Cooper MR, Figg WD, Headlee DJ, Thibault A, Bergan RC, Steinberg SM, Sausville EA, Myers CE, Sartor O. Antitumor activity of suramin in hormone-refractory prostate cancer controlling for hydrocortisone treatment and flutamide withdrawal as potentially confounding variables. *Cancer* 1995;76(3):453-462.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8625127&dopt=Abstract
 79. Kelly WK, Curley T, Liebrecht C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(9):2208-2213.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7545218&dopt=Abstract
 80. Small EJ, Halabi S, Ratain MJ, Rosner G, Stadler W, Palchak D, Marshall E, Rago R, Hars V, Wilding G, Petrylak D, Vogelzang NJ. Randomized study of three different doses of suramin administered with a fixed dosing schedule in patients with advanced prostate cancer: results of intergroup 0159, cancer and leukaemia group B 9480. *J Clin Oncol* 2002;20(16):3369-3375.

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=12177096
81. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, Van Erps P, Theodore C, Koriakine O, Oliver T, Leibold D, Debois M, Zurlo A, Collette L; Genitourinary Tract Group of the EORTC. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005; 68(1):2-9.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15741753&query_hl=172&itool=pubmed_docsum
 82. Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U, Heidenreich A. Molecular triggered therapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract 281.
 83. Beer TM, Garzotto M, Henner WD, Eilers KM, Wersinger EM. Multiple cycles of intermittent chemotherapy in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;91(8):1425-1427.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15467765&query_hl=178&itool=pubmed_docsum
 84. Ohlmann C, Ozgur E, Wille S, Engelmann U, Heidenreich A. Second-line chemotherapy with docetaxel for prostate-specific antigen relapse in men with hormone refractory prostate cancer previously treated with docetaxel based chemotherapy. *Eur Urol Suppl* 2006;5(2):93, abstract 289.
 85. Lara PN Jr, Twardowski P, Quinn DI. Angiogenesis-targeted therapies in prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004;3(3): 165-173.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt= AbstractPlus&list_uids=15636683&query_hl=180&itool=pubmed_docsum
 86. Sternberg CN, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PHTJ., Collette L, Debois M, Zurlo A. Randomized phase III trial of a new oral platinum, satraplatin (JM-216) plus prednisone or prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: 2003 (abstract 1586).
http://www.asco.org/portal/site/ASCO/menuitem.34d60f5624ba07fd506fe310ee37a01d/?vgnextoid=76f8201eb61a7010VgnVCM100000ed730ad1RCRD&vmview=abst_detail_view&confID=23&index=y&a_bstractID=100833
 87. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, Crook J, Gulenchyn KY, Hong KE, Wesolowski C, Yardlye J. Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25(5):805-813.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/80/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8478230&dopt=Abstract
 88. Tu SM, Milikan RE, Mengistu B, Delpassand ES, Amato RJ, Pagliani S, Daliano D, Papandreou CN, Smith TL, Kim J, Podoloff DA, Logothetis C. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomized phase II trial. *Lancet* 2001;357(9253):336-341.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=11210994
 89. Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, Sprandio J, Entmacher M, Dugan W, Ansari R, Monaco F, Hanna M, Roth B. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3160-3166.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=10506613
 90. Heidenreich A, Sommer F, Ohlmann CH, Schrader AJ, Olbert P, Goecke J, Engelmann UH. Prospective randomized phase II trial of pegylated doxorubicin in the management of symptomatic hormonerefractory prostate carcinoma. *Cancer* 2004;101(5):948-956.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt= Abstract&list_uids=15329902
 91. Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhard D, Ezzidin S, Joe A, Roedel R, Fimmers R, Knapp FF Jr, Guhlke S, Biersack HJ. Repeated bone-targeted therapy for hormonerefractory prostate car-

- cinoma: randomized phase II trial with the new high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol* 2003;21(15):2869-2875.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12885803
92. Raghavan D, Cox K, Pearson BS, Coorey GJ, Rogers J, Watt WH, Coates AS, McNeil E, Grygiel JJ. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993;72(5 Pt 1):625-628.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10071550
93. Meulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin C, Chretien Y, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996;77(6):1144-1148.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8635136
94. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goad JA, Chen B. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(19):1458-1468.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12359855
95. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5(3):231-235.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12496987
96. Esper PS, Pienta KJ. Supportive care in the patient with hormone refractory prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1997;15(1): 56-64.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9050140

Capitolo 2

CARCINOMA DEL RENE

Paolo Gontero

V. Ficarra, A. Minervini, C. Terrone, A. Volpe

1. FONTI UTILIZZATE	pag 193
2. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI	pag 193
3. DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CCR	pag 194
4. CLASSIFICAZIONE E FATTORI PROGNOSTICI	pag 195
5. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALIZZATA	pag 197
6. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA	pag 200
7. TERAPIA SISTEMICA DEL CCR METASTATICO	pag 201
8. FOLLOW DOPO CHIRURGIA RADICALE	pag 203
BIBLIOGRAFIA	pag 208

Carcinoma del rene

1. FONTI UTILIZZATE

La struttura portante di queste linee guida si ispira principalmente alle linee guida dell'EAU aggiornate a Marzo 2007 (Ljungberg B, 2007). Queste sono state integrate, ove necessario, con le linee guida del National Cancer Center Network (NCCN).

I livelli di evidenza ed i gradi di raccomandazione vengono riportati solo quando abbiano chiare implicazioni pratiche (scelta di un esame diagnostico od una terapia) con relativa citazione delle fonti (essenzialmente EAU o NCCN).

2. EPIDEMIOLOGIA ED EZIOLOGIA DEL CARCINOMA A CELLULE RENALI

Il carcinoma a cellule renali (CCR) rappresenta il 2-3% di tutte le neoplasie (European Network of Cancer Registries, 2001) e la più elevata incidenza si verifica nei paesi sviluppati. L'incremento di incidenza annuale nel mondo come in Europa è di circa il 2%. Nel 1998 in Europa sono stati diagnosticati circa 30.000 pazienti con carcinoma renale e 15.000 sono morti a causa della malattia.

Il CCR è la più frequente lesione solida del rene e comprende diversi istotipi con specifici caratteristiche genetiche (Kovacs G, 1997). Vi è una predominanza degli uomini sulle donne con un rapporto di 1.5:1 con un picco di incidenza tra i 60 ed i 70 anni di età.

Costituiscono fattori eziologici il fumo, l'obesità e la terapia antiipertensiva (livello di evidenza sec. EAU 2a) (Bergstrom A, 2001; Pischon T, 2006). Evitare il fumo di sigaretta e l'obesità costituisce oggi la più efficace misura di profilassi (grado di raccomandazione B). A motivo dell'aumentato riscontro di tumori con tecniche di imaging quali l'ecografia e la tomografia computerizzata (TC) è aumentato il numero di CCR incidentali. Questi ultimi sono spesso lesioni più piccole e di stadio più basso (Patard JJ, 2002; Kato M, 2004). Nonostante l'aumentata frequenza di forme incidentali, la mortalità per CCR è rimasta invariata e proporzionale alla sua incidenza.

3. DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CCR

Sintomi

La maggior parte delle masse renali possono rimanere asintomatiche e non palpabili per lungo tempo (Novick AC, 2002). Attualmente più del 50% dei CCR sono diagnosticati incidentalmente nel corso di metodiche non invasive di imaging (Novick AC, 2002). E' raro (6-10%) al giorno d'oggi riscontrare in un paziente la classica triade sintomatologica composta da dolore al fianco, ematuria macroscopica e massa addominale palpabile (Lee CT, 2002; Patard JJ, 2003). Nel 30% dei pazienti con CCR sintomatico è possibile riscontrare sindromi paraneoplastiche. Le più comuni sono rappresentate da: ipertensione, cachessia, perdita di peso, piressia, neuromiopia, amiloidosi, policitemia, VES elevata, anemia, funzione epatica alterata, ipercalcemia, ecc (Novick AC, 2002). Un numero minore di pazienti si presenta invece con sintomi direttamente correlati alla malattia metastatica, quali dolore osseo oppure tosse persistente (Novick AC, 2002). Ciononostante, ancora il 25-30% delle diagnosi si verificano a causa di sintomi associati a malattia metastatica.

CCR in soggetti giovani potrebbero indicare una sindrome di von Hippel Lindau e pertanto questi pazienti dovrebbero essere riferiti ad un centro per lo studio delle neoplasie ereditarie per ulteriori valutazioni (linee guida NCCN).

Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha un ruolo diagnostico limitato nel CCR, ma potrebbe essere utile in alcuni casi quando siano presenti una massa palpabile, una linfadenopatia cervicale, un varicocele che non si riduce oppure un edema bilaterale agli arti inferiori, suggestivo di un coinvolgimento. Questi riscontri dovrebbero indurre ad approfondimenti radiologici.

Esami di laboratorio

Parametri di laboratorio che devono essere indagati in presenza di CCR comprendono l'emoglobina, la VES, la fosfatasi alcalina e la calcemia (Sufirin G, 1989) (livello di evidenza sec EAU: 4).

Accertamenti radiologici

La maggior parte dei tumori renali vengono diagnosticati mediante un'ecografia addominale od una TC eseguite per varie ragioni. Il riscontro di una massa renale solida all'ecografia dovrebbe essere ulteriormente indagata con una TC di alta qualità con mezzo di contrasto. Quest'ultima ha lo scopo di verificare la diagnosi ecografia e di fornire indicazioni circa la funzione e la morfologia del rene (Bechtold RE, 1997) (livello di evidenza sec. EAU: 3). Una TC addominale valuta l'estensione del tumore primario con l'eventuale estensione extrarenale e fornisce informazioni circa il coinvolgimento venoso, l'incremento volumetrico dei linfonodi locoregionali, lo stato del surrene e del fegato. La TC del torace costituisce l'accertamento più accurato per la stadiazione del torace (Heidenreich A, 2004; Sheth S, 2001 6-13) (livello di evidenza sec EAU: 3), ma viene raccomandata almeno l'esecuzione di un'Rx diretta del torace per escludere la presenza di metastasi toraciche (livello di evidenza sec. EAU: 3).

La risonanza magnetica (MRI) viene riservata in primo luogo ai pazienti con malattia localmente avanzata, un sospetto di coinvolgimento venoso, una insufficienza renale oppure un'allergia al mezzo di contrasto (Janus CL, 1991; Krestin GP, 1992; Kabala JE, 1991) (livello di evidenza sec EAU: 3). La MRI è anche un'opzione per la valutazione dei trombi neo-

plastici estesi alla vena cava inferiore e delle masse renali di incerta attribuzione (livello di evidenza sec EAU: 3). La valutazione del trombo neoplastico può anche essere condotta mediante l'ecodoppler in questi casi (Gupta NP, 2004) (livello di evidenza sec EAU: 3).

Vi è accordo sul fatto che le metastasi ossee e cerebrali sono usualmente sintomatiche al momento della diagnosi e che pertanto la scintigrafia ossea o la TC cerebrale non sono indicate di routine (Hendriksson C, 1992; Marshall ME, 1990) ma solo in presenza di segni e sintomi di (livello di evidenza sec EAU: 3). L'arteriografia renale, la cavografia e la biopsia con ago sottile (Brierly RD, 2000; Dechet CB, 2003) hanno un ruolo limitato nella diagnostica del CCR ma possono essere prese in considerazione in casi selezionati (livello di evidenza sec EAU: 3).

Conclusioni

In un paziente che presenti uno o più segni clinici o alterazioni dei parametri di laboratorio sopra menzionati deve essere sospettato un CCR. L'RX diretta del torace può essere sufficiente come valutazione dei polmoni nei casi a basso rischio anche se la TC toracica ha una sensibilità maggiore. La TC addominale e/o la MRI sono raccomandate nel work-up diagnostico dei CCR e rappresentano le metodiche più appropriate per la definizione preoperatoria del TNM prima della chirurgia. Nei pazienti ad alto rischio di metastasi ossee (aumento della fosfatasi alcalina ossea o dolore osseo) (Seaman E, 1996) sono indicati ulteriori accertamenti con tecniche di imaging (grado A di raccomandazione).

4. CLASSIFICAZIONE E FATTORI PROGNOSTICI

Classificazione

Sia per scopi clinici che scientifici attualmente viene raccomandata la classificazione in stadi TNM 2002 come riportata nella tabella 3 (Sobin LH, 2002). E' poco chiaro se questa classificazione sia ottimale per predire la sopravvivenza nei pazienti con CCR. La sottostratificazione dei pT1, introdotta nel 2002, è stata valicata da un certo numero di studi (Frank I, 2005; Salama ME, 2005; Ficarra V, 2005) (livello di evidenza sec. EAU: 3).

Al contrario, le sottocategorie dei T3 necessitano di alcune modifiche. Ad esempio, per quel che riguarda l'invasione isolata del grasso del seno renale, non è ancora stato stabilito se questa possieda una prognosi comparabile all'invasione del grasso (Bonsib SM, 2004; Thompson RH, 2005). Inoltre diversi studi concordano sul fatto che l'invasione del surrene identifichi un sottogruppo di patologia a pessima prognosi, suggerendo di considerare questi ultimi come di stadio T4 (Han KR, 2003; Thompson RH, 2005). Non è poi ancora chiaro quanto possa essere accurata la stratificazione dei CCR con invasione venosa in T3b. Sono necessari ulteriori studi per valutare il valore prognostico indipendente dell'invasione della vena cava in confronto all'invasione della sola vena renale (Thompson RH, 2005). Di recente è stata anche messa in discussione la sottoclassificazione N1-N2 dell'invasione linfonodale (Terrone C, 2006). Al fine dell'attribuzione dello stadio M nei CCR è essenziale un'accurata valutazione preoperatoria con tecniche di imaging, attualmente rappresentate dalla TC dell'addome e del torace (Heidenreich A, 2004).

Fattori prognostici

I fattori prognostici che influenzano la prognosi possono essere distinti in anatomici, istologici, clinici e molecolari (Lam JS, 2005).

Fattori prognostici anatomici

Comprendono il volume della neoplasia, l'invasione venosa, l'invasione della capsula renale, il coinvolgimento del surrene, dei linfonodi e le metastasi a distanza. Tutti questi fattori vengono presi in considerazione nel sistema di classificazione TNM 2002.

Fattori prognostici istologici

I fattori prognostici istologici comprendono il grado di Fuhrman, il sottotipo istologico, la presenza di aspetti sarcomatoidi, l'invasione microvascolare, la necrosi tumorale e l'invasione del sistema collettore. Il grado nucleare di Fuhrman è attualmente il sistema di attribuzione del grado più accettato per i CCR (Fuhrman SA, 1982). Benché soggetto a variazioni intra- ed inter-osservatore, rimane comunque un fattore prognostico indipendente (Lang H, 2005) (livello di evidenza sec EAU: 3). La classificazione WHO (Eble JN, 2004) distingue 3 sottotipi istologici di CCR: l'istotipo a cellule chiare (80-90%), quello papillifero (10-15%) e quello cromofobo (4-5%) (livello di evidenza sec EAU: 4). Sebbene molti studi abbiano osservato un trend verso una prognosi progressivamente peggiore nei pazienti con istotipo rispettivamente cromofobo, papillifero ed a cellule chiare (Cheville JC, 2003; Patard JJ, 2005), il valore prognostico dell'istotipo viene perso quando i CCR vengano stratificati per stadio. I CCR papilliferi vengono a loro volta suddivisi in 2 sottogruppi a diversa prognosi: quelli di tipo I con citoplasma cromofilo ed a prognosi più favorevole e quelli di tipo II, a citoplasma eosinofilo, spesso di alto grado e con spiccata propensione alla metastatizzazione (Delahunt B, 2001) (livello di evidenza sec EAU: 3). La validità della classificazione istologica dei CCR è stata confermata a livello molecolare mediante analisi genetiche (Furge KA, 2004; Yang XJ, 2005).

Fattori prognostici di tipo clinico

Sono essenzialmente rappresentati dal performance status, dalla sintomatologia, dalla cachessia, dall'anemia, dalla conta piastrinica (Kim HL, 2003; Kim HL, 2004; Patard JJ, 2004; Bensalah K, 2004) (livello di evidenza sec EAU: 3).

Fattori prognostici molecolari

Numerosi marcatori tumorali sono attualmente oggetto di studio nei CCR, tra i quali il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF), il fattore inducibile dall'ipossia (HIF), il marcatore di proliferazione Ki67, la p53, la proteina regolatrice del ciclo cellulare PTEN, le molecole di adesione caderina E e CD44 (Delahunt B, 2001; Furge KA, 2004) (livello di evidenza sec EAU: 3). Tuttavia nessuno di questi marcatori è ancora entrato nell'utilizzo clinico routinario.

Nomogrammi

Recentemente sono stati approntati dei sistemi di valutazione prognostica sotto forma di nomogrammi ottenuti dalla combinazione di fattori prognostici indipendenti di più recente identificazione. Sembra che questi sistemi siano più accurati del TNM o del grado di Fuhrman considerati da soli nel predire la sopravvivenza (Kattan MW, 2001; Zisman A, 2001; Frank I, 2002) (livello di evidenza sec EAU: 3).

Conclusioni

Nei pazienti con CCR è importante che vengano definiti il TNM, il grado nucleare secondo Fuhrman e la tipizzazione istologica della neoplasia (WHO 2004) poiché forniscono importanti informazioni prognostiche (livello di evidenza sec EAU: 2). I sistemi prognostici integrati ed i marcatori molecolari non sono attualmente raccomandati per l'utilizzo clinico routinario. I nomogrammi possono però essere utili per stratificare i pazienti da arruolare nei trials clinici (livello di evidenza sec EAU: 2). Queste affermazioni possiedono un grado B di raccomandazione sec. EAU.

5. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALIZZATA

Chirurgia

Chirurgia radicale

La **nefrectomia radicale**, cioè la completa rimozione del rene interessato dalla neoplasia, rimane il gold standard terapeutico nei pazienti con CCR localizzato e consente una probabilità di cura ragionevolmente elevata (Robson CJ, 1969). Non esiste evidenza a favore di uno specifico accesso chirurgico. La terapia chirurgia è l'unico approccio terapeutico curativo per il trattamento del CCR.

Non esiste evidenza a favore della **surrenalectomia** di routine in corso di nefrectomia radicale (quando le indagini diagnostiche di stadiazione preoperatoria sono negative) ad eccezione di un voluminoso tumore del polo superiore (che si associa ad un rischio di invasione diretta del surrene) oppure in presenza di un tumore di diametro superiore a 7 cm (che si accompagna ad un più elevato rischio di disseminazione metastatica al surrene) (Kuczyk M, 2002; von Knobloch R, 1999). Circa la metà delle metastasi surrenaliche si sviluppano a partire da voluminosi tumori polari superiori (livello di evidenza sec EAU: 3). La surrenalectomia può essere evitata nella maggior parte dei casi tranne in presenza di estesi tumori del polo superiore (raccomandazione di tipo B).

La **linfadenectomia** dovrebbe essere limitata alla zona ilare ed avere intento puramente studiante visto che non influenza la sopravvivenza (livello di evidenza sec EAU: 2b). In alcuni casi selezionati con malattia linfonodale limitata al retroperitoneo, una linfadenectomia estesa potrebbe migliorare la prognosi clinica. In generale, una linfadenectomia estesa non può essere considerata lo standard terapeutico.

I CCR con **trombi neoplastici** sono di grado e stadio più elevato (livello di evidenza sec EAU: 2b) ed hanno una probabilità doppia di dare metastasi linfonodali o a distanza. La loro prognosi clinica è influenzata più dall'aggressività biologica intrinseca che dall'estensione craniale della trombosi intracavale (livello di evidenza sec EAU: 3) (Kozak W, 1996; Kuczyk M, 2002 9-22; Zisman A, 2003; Bissada NK, 2003; Skinner DG, 1989).

Embolizzazione. I pazienti con una massa renale di importanti dimensioni giudicati non idonei all'intervento chirurgico oppure prima di una resezione di estese metastasi paravertebrali costituiscono indicazioni all'embolizzazione del tumore. L'embolizzazione preoperatoria di routine non ha dimostrato alcun vantaggio (livello di evidenza sec EAU: 3) (Bakal CW, 1993; Hom D, 1999; Zielinski H, 2000). Un'embolizzazione palliativa può essere utile nei pazienti non idonei alla chirurgia con ematuria massiva o marcato dolore locale (grado di raccomandazione C).

Chirurgia Nephron-sparing

Costituiscono indicazioni alla chirurgia nephron-sparing le seguenti categorie di pazienti:

- indicazioni assolute: monorene anatomico o funzionale
- indicazioni relative: rene controlaterale funzionante ma affetto da una patologia che potrebbe compromettere in futuro la sua funzione (ivi comprese le forme ereditarie di CCR che sono a rischio elevato di sviluppare in futuro un tumore controlaterale)
- indicazioni elettive: CCR monolaterale localizzato in presenza di un rene controlaterale sano

La chirurgia nephron-sparing, se effettuata in lesioni singole inferiori a 4 cm di diametro massimo, consente livelli di sopravvivenza libera da recidiva ed a lungo termine simili a quelli osservati con la nefrectomia (livello di evidenza sec EAU: 2b) (Lee CT, 2000; Delakas D, 2002).

Dopo chirurgia nephron-sparing eseguita per indicazioni assolute il rischio di complicazioni e di recidiva locale sembra essere più elevato rispetto alla stessa chirurgia effettuata in elezione pro-

babilmente a motivo delle più elevate dimensioni tumorali (livello di evidenza sec EAU: 3) (Kural AR, 2003). Esiste una qualche evidenza che i pazienti sottoposti a nefrectomia radicale per CCR abbiano un rischio maggiore di sviluppare una insufficienza renale cronica rispetto a quelli trattati con chirurgia nephron-sparing (livello di evidenza sec EAU: 3) (Lau WK, 2000; Matin SF, 2006). In poche casistiche sono stati sottoposti a nefrectomia parziale tumori di dimensioni sino a 7 cm con risultati oncologici equivalenti a quelli osservati dopo un approccio radicale. Se il tumore è stato completamente asportato, lo spessore del margine chirurgico non influenza la probabilità di recidiva locale (livello di evidenza sec EAU: 3).

Considerazioni conclusive sulla chirurgia Nephron-sparing

La chirurgia nephron-sparing è un approccio curativo riconosciuto per il trattamento dei CCR con diametro massimo di 4-7 cm, da effettuarsi in pazienti selezionati ed in centri specializzati. Occorre che venga lasciato almeno un minimo margine chirurgico privo di neoplasia dopo l'escissione della neoplasia al fine di evitare l'aumentato rischio di recidiva locale. Qualora vengano trattati con chirurgia nephron-sparing tumori di dimensioni maggiori, è opportuno intensificare il follow up a motivo del rischio maggiore di recidiva intrarenale (grado di raccomandazione B).

Nefrectomia laparoscopica

La nefrectomia laparoscopica è ormai diventata una procedura diffusamente adottata in tutto il mondo per il trattamento del CCR. Sia che si utilizzi l'approccio transperitoneale o quello retroperitoneale (Desai MM, 2005), i tempi chirurgici devono rispettare i principi oncologici dell'approccio chirurgico a cielo aperto, in particolare il controllo precoce del peduncolo vascolare prima di manipolare il rene, un'ampia mobilitazione del pezzo chirurgico all'esterno della fascia di Gerota, accuratezza nell'evitare i traumatismi o la rottura del pezzo chirurgico e l'estrazione del pezzo chirurgico intatto.

Nelle mani di chirurghi esperti in laparoscopia urologica e nel rispetto dei principi della nefrectomia radicale a cielo aperto sopra esposti, la nefrectomia radicale laparoscopica può oggi essere considerata una procedura standard per i pazienti con un CCR in stadio clinico T1-T2 (Ono Y, 2005). I risultati ad un follow up intermedio indicano sopravvivenze libere da malattia equivalenti alla nefrectomia radicale a cielo aperto. La nefrectomia radicale laparoscopica ha una morbilità più bassa rispetto alla chirurgia a cielo aperto (Link RE, 2005) (livello di evidenza:3), con percentuali equivalenti di controllo di malattia nei T1-2 e probabilmente anche nei T3a in mani esperte (livello di evidenza: 3).

Considerazioni conclusive sulla nefrectomia laparoscopica

La nefrectomia laparoscopica per neoplasia dovrebbe essere eseguita in centri con esperienza laparoscopica. Esistono tutti i presupposti perché la nefrectomia radicale laparoscopica possa diventare una modalità di trattamento largamente diffusa e pertanto dovrebbe essere incentivata nei centri specializzati nel trattamento dei tumori renali (grado di raccomandazione B).

Nefrectomia parziale laparoscopica

In mani esperte, la nefrectomia parziale laparoscopica può rappresentare un'alternativa alla chirurgia nephron-sparing a cielo aperto (Link RE, 2005; Novick AC, 2004). L'indicazione ottimale per la nefrectomia parziale laparoscopica è un tumore renale relativamente piccolo e periferico. Anche se i risultati oncologici della nefrectomia parziale laparoscopica sembrano essere sovrapponibili a quelli della chirurgia nephron-sparing a cielo aperto (Porpiglia F, 2005; Matin SF, 2002), non sono al momento disponibili studi su casistiche numerose

che dimostrino risultati a lungo termine equivalenti. In confronto alla chirurgia a cielo aperto, l'approccio laparoscopico è gravato da tempi di ischemia calda più lunghi e da più elevate complicanze intra e post-operatorie (Rassweiler J, 2003; Makhoul B, 2004; Wille AH, 2004). In conclusione la nefrectomia parziale laparoscopica è tecnicamente fattibile (livello di evidenza: 2b) ma dovrebbe essere limitata a centri con esperienza specifica. La nefrectomia parziale a cielo aperto resta attualmente la metodica standard (grado C di raccomandazione).

Terapie ablative

Tecniche mini-invasive di ablazione sono state proposte per la terapia di piccole lesioni renali solide come alternativa all'intervento chirurgico (livello di evidenza: 2b). Queste comprendono le radiofrequenze (RF) (Lui KW, 2004; Lewin JS, 2004), la crioablazione (Gill IS, 2005) e gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU) (Lin CH, 2004). L'approccio preferito per la crioterapia è quello laparoscopico. Al momento stanno maturando i primi risultati oncologici a 5 anni sulla crioterapia che non differiscono in modo significativo rispetto alla chirurgia nephron sparing laparoscopica ma con il vantaggio di una morbilità notevolmente ridotta rispetto a quest'ultima (tasso di complicanze globale del 6% dopo crioterapia versus 30% dopo enucleoresezione laparoscopica) (Hegarty NJ, 2006; Davol 2006; Cestari A 2007).

Il vantaggio delle tecniche ablative renali è la possibilità di utilizzo dell'approccio percutaneo che consente di eseguire la procedura in anestesia locale e quindi attuabile nei pazienti ad alto rischio (livello di evidenza: 2b). Tale approccio è stato utilizzato sia con la crioterapia (Permpongkosol S, 2006) che con le RF utilizzando tecniche di imaging ultrasonografiche o TC guidate (Gupta A, 2006; Goeman L, 2005). Con le tecniche percutanee è stato riportato un rischio di ablazioni incomplete che richiedeva uno o più trattamenti sino al 15% dei casi (Traver MA, 2006). Tumori di diametro superiore ai 3 cm ed a localizzazione ilare presentano un più elevato rischio di incompleta ablazione (Gervais DA, 2005). L'applicazione di radiofrequenze su lesioni renali in situ poco prima dell'exeresi chirurgica ha dimostrato la persistenza di isole neoplastiche vitali anche con le apparecchiature di ultima generazione (Klingler HC, 2007). L'HIFU contiene le premesse per porsi come un interessante approccio mini-invasivo grazie alla possibilità di un approccio extracorporeo. L'attuale tecnologia non ha sinora consentito di dimostrare livelli accettabili di attività nell'ablazione di masse renali di piccole dimensioni e pertanto la procedura deve essere al momento considerata come altamente sperimentale (Marberger M, 2007). Con la possibile eccezione della tecnica di crioablazione laparoscopica per la quale i risultati oncologici a 5 anni non differiscono significativamente rispetto alla chirurgia nephron sparing laparoscopica, le attuali indicazioni per l'applicazione delle tecniche di ablazione renale mini-invasive (crioterapia e RF percutanea) devono riguardare pazienti altamente selezionati ed in particolare la presenza di piccole lesioni renali corticali scoperte incidentalmente, in pazienti anziani oppure in pazienti con predisposizione genetica a tumori renali multifocali, oppure pazienti monorene o con tumori bilaterali (livello di evidenza: 2b). Una scarsa aspettativa di vita (inferiore ad 1 anno), la presenza di metastasi multiple oppure la difficoltà ad effettuare un efficace trattamento a motivo del volume o della posizione della lesione rappresentano controindicazioni alle procedure sopra esposte. In generale, tumori di diametro superiore ai 5 cm o tumori ilari, oppure in contiguità con l'uretere prossimale o con la via escretrice non rappresentano indicazioni ottimali per la RF (Hines-Peralta A, 2004). La presenza di coagulopatie e di sepsi rappresentano controindicazioni assolute all'esecuzione di queste procedure. Sebbene il tasso di complicanze sia risultato molto basso anche nei pazienti ad alto rischio, i risultati oncologici della crioterapia percutanea e delle RF non sono ancora maturi per poter definire queste tecniche ablative come un'alternativa alla chirurgia a cielo aperto o laparoscopica.

Conclusioni sulle terapie ablative

Le tecniche di ablazione delle masse renali cosiddette “mini-invasive” devono al momento essere considerate come opzioni sperimentali nel trattamento del tumore renale. La loro efficacia necessita di ulteriore valutazione ad opera di studi clinici. Uno degli svantaggi principali è l'impossibilità di eseguire una valutazione istopatologica. Il vantaggio è quello di una minore invasività che permette il trattamento di pazienti in scarse condizioni generali che non sarebbero altrimenti idonei per la chirurgia convenzionale (livello di evidenza sec EAU: 3). Attualmente i pazienti con tumori renali periferici e di piccole dimensioni che a motivo di uno scarso performance status non risultino candidabili alla chirurgia open o laparoscopica possono essere avviati alle procedure ablative sopra esposte (grado B di raccomandazione sec EAU).

Terapie adiuvanti

L'evidenza attuale secondo cui una immunoterapia adiuvante potrebbe aumentare la durata della sopravvivenza libera da malattia in pazienti selezionati con malattia in stadio T3 sottoposti a nefrectomia necessita di ulteriori studi volti a determinare l'effettivo impatto sulla sopravvivenza complessiva (livello di evidenza sec EAU: 1b) (Galligioni E, 1996; Figlin RA, 1999; Clark JI, 2003; Atzpodien J, 2005; Jocham D, 2004). L'utilizzo di algoritmi prognostici potrebbe essere utile per selezionare i pazienti più idonei a beneficiare di una vaccinoterapia adiuvante. Allo stato attuale delle conoscenze non vi è prova che una terapia adiuvante con citochine sia in grado di migliorare la sopravvivenza dopo nefrectomia. Pertanto non vi è alcuna indicazione a terapie adiuvanti dopo chirurgia al di fuori di studi clinici controllati (grado di raccomandazione A).

6. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Terapia chirurgica del CCR metastatico (nefrectomia del tumore primario)

La nefrectomia è curativa solo se è in grado di estirpare tutti i depositi neoplastici. Per la maggior parte dei pazienti con malattia metastatica, la sola nefrectomia riveste un ruolo palliativo e si rendono quindi necessari altri trattamenti sistemici. In una meta-analisi di 2 studi randomizzati che confrontavano l'associazione di nefrectomia con immunoterapia versus immunoterapia da sola, è stato osservato un aumento nella sopravvivenza a lungo termine nei pazienti sottoposti a nefrectomia del tumore primario (Flanigan RC, 2004). La nefrectomia nei pazienti con malattia metastatica è pertanto indicata in tutti i pazienti che sono idonei per la chirurgia e con un buon performance status (Ljungberg B, 2000).

In conclusione, poichè la nefrectomia associata all' interferone alfa (IFN- α) migliora la sopravvivenza dei pazienti con CCR metastatico che abbiano un buon performance status (livello di evidenza sec EAU: 1b), questo tipo di approccio viene fortemente raccomandato (grado A di raccomandazione sec EAU) in questa tipologia clinica di pazienti. Le linee guida Canadesi (Fleshner N, 2006) suggeriscono l'utilizzo della nefrectomia a scopo “citoriduttivo”, limitatamente ai pazienti con un performance status di 0-1, in tutti i casi di CCR metastatico in cui siano state escluse metastasi cerebrali e raccomandano l'esecuzione della biopsia del sito primario o di un sito metastatico.

Resezione delle metastasi

L'asportazione completa delle lesioni metastatiche contribuisce a migliorare la prognosi clinica. L'immunoterapia, ove vi sia stata una resezione completa delle lesioni metastatiche o di isolate recidive locali, non contribuisce al miglioramento della prognosi clinica (livello di evidenza sec EAU: 2b) (Tongaonkar HB, 1992; Ljungberg B, 2000; van der Poel HG, 1999; Jackson RJ, 2001). La metastasectomia riveste quindi un ruolo ben definito nella terapia del CCR in quanto in grado di migliorare la prognosi clinica (livello di evidenza sec EAU: 3).

In pazienti con metastasi sincrone, la metastasectomia dovrebbe essere attuata ogniqualvolta la malattia sia resecabile ed il paziente abbia un buon performance status. Se la chirurgia viene attuata su metastasi metacrone, la prognosi è peggiore. Anche in questi casi la metastasectomia dovrebbe essere attuata sia in presenza di siti metastatici residui e resecabili dopo una precedente risposta all'immunoterapia oppure in presenza di un numero limitato di metastasi metacrone al fine di migliorare la prognosi del paziente (grado di raccomandazione B sec EAU).

Radioterapia delle metastasi nel CCR

La radioterapia può essere utilizzata in casi selezionati di pazienti sintomatici con metastasi ossee o cerebrali non resecabili che non rispondano ad altri approcci terapeutici conservativi (Fossa SD, 1982; Gez E, 2002) con un significativo miglioramento della sintomatologia algica (livello di evidenza sec EAU: 2b).

Pertanto, in casi selezionati, la radioterapia di metastasi cerebrali (mediante irradiazione cerebrale totale o con approccio stereotassico) e di lesioni ossee può essere consigliata (grado di raccomandazione B) con l'obiettivo di alleviare i sintomi da CCR metastatico (Andrews DW, 2004; Kavolius JP, 1998).

7. TERAPIA SISTEMICA DEL CCR METASTATICO

Chemioterapia

I CCR esprimono elevati livelli della proteina "multidrug resistance", la glicoproteina-P, e pertanto sono resistenti alla maggior parte dei chemioterapici. L'unica forma di chemioterapia che sembra essere efficace è il 5-fluorouracile (5FU) se associato ad agenti immunoterapici (Stadler WM, 2003) (livello di evidenza sec EAU: 3). La chemioterapia in monoterapia non è invece considerata una terapia efficace nel CCR metastatico (grado di raccomandazione sec EAU B).

Immunoterapia

Interferone alfa

Studi randomizzati hanno dimostrato che l'IFN-alfa conferisce un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla terapia ormonale nei pazienti con CCR metastatico (Medical Research Council Renal Cancer Collaborators, 1999). Lo schema ha ottenuto però un tasso di risposte di solo il 6-15% insieme ad una riduzione nel rischio di progressione del 25% ed un modesto beneficio di sopravvivenza di 3-5 mesi rispetto al placebo (Motzer RJ, 2002; Coppin C, 2005). L'immunoterapia con IFN-alfa è efficace nei pazienti con CCR metastatico che abbiano un buon performance status, una sopravvivenza libera da progressione superiore ad 1 anno e possibilmente la presenza di metastasi polmonari come unico sito metastatico (livello di evidenza sec EAU: 1b).

Interleuchina-2

L'interleuchina-2 (IL-2) è stata utilizzata nel CCR metastatico a partire dal 1985. Diversi studi hanno mostrato risposte variabili dal 7 al 27% (Rosenberg SA, 1993; Fyfe G, 1995; McDermott DF, 2005). Lo schema ottimale per l'IL-2 non è chiaro anche se risposte complete della durata di più di 10 anni sono state ottenute con elevate dosi a bolo (Yang JC, 2003). IL-2 possiede una tossicità sostanzialmente più elevata dell'IFN-alfa. Inoltre l'IL-2 non è mai stata validata con studi randomizzati controllati di confronto con trattamento standard (Coppin C, 2005). Finora non vi è dimostrazione di superiorità del trattamento con IFN-alfa rispetto ad IL-2 nel CCR metastatico (livello di evidenza sec EAU: 1b).

Associazione di citochine

Sono stati condotti diversi studi randomizzati per testare l'utilità della terapia di combinazione con più citochine. A fronte di un modesto miglioramento del tasso di risposte e della sopravvivenza libera da progressione, la sopravvivenza globale non è stata influenzata significativamente rispetto ai regimi di monoterapia (Negrier S, 1998). Inoltre non è stato evidenziato alcun impatto sulla sopravvivenza complessiva rispetto al placebo, almeno nei pazienti a rischio intermedio (Negrier S, 2005). Neppure altri schemi di combinazione con acido cis-retinoico o 5 fluorouracile (5FU) hanno dimostrato un significativo beneficio clinico anche se è stato osservato un qualche vantaggio di sopravvivenza (Aass N, 2005; Atzpodien J, 2004). Nel complesso, sino ad oggi, la terapia di combinazione non ha dimostrato un chiaro beneficio clinico nei CCR metastatici (livello di evidenza: 1b) e non presenta alcun vantaggio rispetto alla monoterapia. In conclusione, l'IFN-alfa può essere preso in considerazione nel braccio di controllo di studi sull'efficacia di nuove molecole per il CCR metastatico (grado di raccomandazione A sec EAU). Pazienti selezionati con CCR metastatico con un buon profilo di rischio ed un'istologia a cellule chiare potrebbero beneficiare dell'immunoterapia con IL2 o IFN-alfa (grado di raccomandazione B).

Farmaci inibitori dell'angiogenesi

I recenti progressi nell'ambito della biologia molecolare hanno portato allo sviluppo di diverse terapie molecolari per il trattamento del CCR metastatico. Nel CCR a cellule chiare sporadico, l'accumulo del fattore inducibile di ipossia (HIF) a seguito dell'inattivazione del gene VHL (von Hippel-Lindau) è in grado di indurre l'iperespressione di VEGF e PDGF (fattore di crescita di derivazione piastrinica), entrambi potenti stimolatori della neoangiogenesi (Patel PH, 2006; Yang JC, 2003). Questo processo è in grado di contribuire in modo sostanziale allo sviluppo ed alla progressione del CCR. Recentemente due molecole ad azione antiangiogenetica, il sorafenib (Nexavar®) ed il sunitinib (Sutent®) hanno ottenuto l'approvazione per il trattamento del CCR metastatico in USA ed in Europa. Attualmente non è ancora ben definita la loro posizione in termini di trattamento primario o secondario del CCR metastatico come pure il potenziale utilizzo in associazione con le citochine.

Sorafenib

Sorafenib è un inibitore orale di molecole con funzione protein-cinasi, attivo contro serina/treonina cinasi Raf-1, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR (il recettore del fattore di crescita di derivazione piastrinica), FLT-3 e c-KIT. In uno studio di fase III che confrontava Sorafenib con placebo dopo fallimento dell'immunoterapia, il trattamento attivo ha determinato un miglioramento a 3 mesi della sopravvivenza libera da progressione (Escudier B, 2007). Non sono al momento disponibili dati relativi alla sopravvivenza.

Sunitinib

Sunitinib è un inibitore delle molecole ad azione tirosina cinesica in grado di inibire selettivamente PDGFR, VEGFR, KIT e FLT-3. Due studi multicentrici di fase II che hanno impiegato Sunitinib come monoterapia di II linea in pazienti con CCR metastatico hanno dimostrato un 34-40% di risposte parziali ed un 27-29% di pazienti con stabilità di malattia ad un follow up maggiore di 3 mesi (Motzer RJ, 2006). Uno studio di fase III che confrontava Sunitinib con IFN-alfa in monoterapia di prima linea ha dimostrato una mediana di sopravvivenza libera da progressione significativamente maggiore con Sunitinib (11 mesi) rispetto ad IFN-alfa (5 mesi) (Motzer RJ, 2007). Anche per Sunitinib si è in attesa dei risultati sulla sopravvivenza.

Temsirolimus

Il Temsirolimus è un inibitore specifico del bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) (Larkin JM, 2006). Recentemente uno studio di fase III di confronto tra Temsirolimus, IFN-alfa e la loro associazione come terapia di prima linea ha dimostrato come Temsirolimus in monoterapia sia in grado di aumentare la sopravvivenza complessiva nei pazienti con CCR metastatico ad alto rischio rispetto all'IFN-alfa in monoterapia o alla combinazione di IFN-alfa e temsirolimus (Hudes G, 2006).

Conclusioni e raccomandazioni sulle terapie molecolari nel CCR metastatico

Gli inibitori della tiroxina-cinasi aumentano la sopravvivenza libera da progressione del CCR metastatico sia quando impiegati come terapia di prima linea che di seconda linea (livello di evidenza sec EAU: 1b). Sorafenib ha una dimostrata efficacia come terapia di seconda linea dopo il fallimento delle citochine (livello di evidenza: 1b). Il Sunitinib sembra più efficace dell'interferone nelle neoplasie mai trattate con citochine a rischio basso ed intermedio (livello di evidenza: 1b). La monoterapia con Temsirolimus è più efficace di IFN alfa e dell'associazione IFN alfa + Temsirolimus nei pazienti a pessima prognosi (livello di evidenza: 1b). Queste molecole sono al momento ancora oggetto di intensi studi e sembra che abbiano un ruolo nella stabilizzazione della malattia.

Allo stato attuale delle conoscenze si possono formulare le seguenti affermazioni:

- Sorafenib è consigliato come terapia di seconda linea nel CCR metastatico (grado di raccomandazione A).
- Sunitinib è consigliato come terapia di prima linea nei pazienti a rischio basso ed intermedio (grado di raccomandazione A).
- Temsirolimus dovrebbe essere considerato l'opzione di prima linea nei pazienti a pessima prognosi (grado di raccomandazione A).

8. FOLLOW DOPO CHIRURGIA RADICALE

Introduzione

Il follow up dopo chirurgia radicale del rene si pone i seguenti obiettivi:

- identificare le complicanze postoperatorie;
- monitorizzare la funzione renale;
- identificare le recidive locali, la comparsa di malattia nel rene controlaterale o lo sviluppo di metastasi.

Non esiste consenso sulla modalità più appropriata di follow up dopo chirurgia renale radicale. Le complicanze postoperatorie e la funzione renale sono facilmente valutabili mediante l'anamnesi, l'esame obiettivo e la determinazione della creatininemia sierica. Controlli ripetuti nel

tempo dei livelli di creatininemia sono indicati in caso di alterata funzione renale preoperatoria o di un significativo incremento dei valori di creatininemia nel postoperatorio (Lau WK, 2000).

Le recidive locali sono rare (1.8%) ma una loro identificazione precoce è essenziale visto che la terapia più efficace è l'escissione chirurgica (Sandhu SS, 2005). Anche la recidiva nel rene controlaterale è rara (1.2%) ed è correlata ai margini positivi, alla multifocalità ed al grado (Bani-Hani AH, 2005).

L'identificazione precoce delle metastasi è altresì un punto chiave della sorveglianza dato che metastasi estese possono ridurre le possibilità di una loro escissione chirurgica, attualmente la terapia standard nei casi di lesioni metastatiche reseccabili e preferibilmente singole. Inoltre una diagnosi precoce di recidiva neoplastica potrebbe favorire l'efficacia terapeutica di un trattamento sistemico.

Fattori prognostici su cui basare il follow up

Un follow up radiologico frequente non è sempre necessario in tutti i pazienti perché, ad esempio, la prognosi postoperatoria di tumori piccoli e ben differenziati è quasi sempre eccellente. Pertanto è ragionevole adattare il follow up in base al rischio di sviluppare recidive o metastasi. Pur mancando un'evidenza suffragata da studi randomizzati, sono disponibili studi su ampie casistiche con un follow up molto lungo che consentono di trarre alcune conclusioni (livello di evidenza: 4). I fattori che influenzano la prognosi possono essere classificati in anatomici, istologici, clinici e molecolari (Lam JS, 2005; Patard JJ, 2005). Sono considerati fattori prognostici anatomici il volume tumorale, lo stadio, l'invasione venosa, il coinvolgimento surrenalico e lo status linfonodale. Costituiscono fattori prognostici istologici il grado, la variante sarcomatoide, la necrosi e l'invasione del sistema collettore. Fattori clinici in grado di influenzare la prognosi sono il performance status, l'anemia, la conta piastrinica e la cachessia. Sono al momento allo studio anche marcatori prognostici molecolari che però al momento non sono adottati nella pratica clinica comune.

Tecniche di imaging nel follow up

Se vi è un basso rischio di recidiva, sono sufficienti una Rx del torace ed una Ecografia come indagini radiologiche di follow up. Se invece il rischio è intermedio od alto, è opportuno ricorrere alla TC del torace e dell'addome. La frequenza del follow up è variabile e dipende anche dalla disponibilità di nuovi trattamenti efficaci. Altro problema è la durata del follow up. I rapporti costi-benefici di un follow up con tecniche di imaging dopo i 5 anni potrebbero non essere favorevoli (Montie J, 1994). Occorre però considerare che esiste la rara evenienza di metastasi tardive, di solito singole ed aggredibili chirurgicamente, anche a 10 anni dalla nefrectomia. Inoltre è essenziale identificare precocemente tumori controlaterali al fine di poter adottare una chirurgia nephron-sparing (Ljungberg B, 1999).

Il gruppo della Mayo Clinic ha elaborato un sistema di punteggio basato sulla presenza o meno di una o più delle variabili sopra esposte al fine di poter stratificare i pazienti in gruppi di rischio rispettivamente basso, intermedio ed alto di sviluppare recidiva tumorale o metastasi (Leibovich BC, 2003) come esemplificato nella tabella 4. Per ogni gruppo di rischio è stata calcolata la probabilità di sviluppare metastasi a vari intervalli di follow up (tabella 5). Tale sistema può essere molto utile per guidare l'urologo nel valutare il tipo, la frequenza e la durata del follow up da adottare ad ogni singolo paziente.

Indicazioni per il follow up

In presenza di un tumore a basso rischio di recidiva locale o di metastatizzazione, la TC di routine può essere omessa. Nei pazienti a rischio intermedio ed elevato il follow up dovrebbe invece prevedere la TC ad intervalli di tempo definiti (livello di evidenza: 4). Le tabelle di rischio sopra esposte (tabella 4 e 5) rappresentano un ottimo spunto per determinare l'intensità del follow up cui sottoporre un determinato paziente.

Tabella 1 - Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione delle linee guida secondo EAU

Livello di evidenza

1a	Evidenza ottenuta da metanalisi di studi randomizzati
1b	Evidenza ottenuta da almeno uno studio randomizzato
2a	Evidenza ottenuta da uno studio controllato ben disegnato senza randomizzazione
2b	Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio ben disegnato quasi-sperimentale
3	Evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati, come gli studi comparativi di correlazione ed i case report
4	Evidenza ottenuta da report di commissioni di esperti del settore oppure da opinioni od esperienza clinica di persone autorevoli nel settore

Grado di raccomandazione

- A Basata su studi clinici di buona qualità e consistenza che affrontino specifiche raccomandazioni e che includano almeno uno studio randomizzato
- B Basata su studi clinici ben condotti ma senza la presenza di studi randomizzati
- C Emessa nonostante l'assenza di studi clinici di buona qualità cui ispirarsi

Tabella 2 - Categorie di consenso NCCN

Categoria 1:	Vi è consenso unanime, basato su evidenza di alto livello, che la raccomandazione sia appropriata.
Categoria 2:	Vi è consenso unanime, basato su un basso livello di evidenza compresa l'esperienza clinica, che la raccomandazione sia appropriata.
Categoria 2b:	Non vi è consenso unanime (ma neppure significativo disaccordo), basato su un basso livello di evidenza compresa l'esperienza clinica, che la raccomandazione sia appropriata.
Categoria 3:	Vi è significativo disaccordo circa l'appropriatezza della raccomandazione.

Tabella 3 - Sistema di classificazione TNM 2002

T - Tumore primario	
TX	Tumore primario non determinabile
T0	Nessuna evidenza del tumore primario
T1	Tumore < 7 cm nel suo diametro maggiore, limitato al rene
T1a	Tumore < 4 cm nel suo diametro maggiore, limitato al rene
T1b	Tumore > 4 cm ma < 7 cm nel suo diametro maggiore
T2	Tumore > 7 cm nel suo diametro maggiore, limitato al rene
T3	Tumore che si estende alle vene maggiori o che invade direttamente il surrene omolaterale oppure il grasso perirenale (incluso il grasso del seno renale) ma non oltre la fascia di Gerota
T3a	Il tumore invade direttamente il surrene omolaterale oppure il grasso perirenale ma non oltre la fascia di Gerota
T3b	Il tumore si estende macroscopicamente nella vena renale o nei suoi bracci segmentari oppure nella vena cava sottodiaframmatica
T3c	Il tumore si estende macroscopicamente nella vena cava o nella sua parete al di sopra del diaframma
T4	Il tumore si estende direttamente oltre la fascia di Gerota
N - Linfonodi regionali	
NX	I linfonodi regionali non sono valutabili
N0	Non sono documentabili metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo regionale
N2	Metastasi in più di un linfonodo regionale
M - Metastasi a distanza	
MX	Le metastasi a distanza non sono valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza documentabili
M1	Presenza di metastasi a distanza
Raggruppamento in stadi secondo il TNM	
Stadio I:	T1 N0 M0
Stadio II:	T2 N0 M0
Stadio III:	T3 N0 M0 T1, T2, T3 N1 M0
Stadio IV:	T4 N0, N1 M0, Qualsiasi T N2 M0, Qualsiasi T, Qualsiasi N M1

Tabella 4 - Sistema di punteggio per predire il rischio di metastasi dopo nefrectomia (Proposta della Mayo Clinic)

Stadio del tumore primario	T1a 0 pT1b 2 pT2 3 pT3 - pT4 4
Volume tumorale	<10cm 0 >10cm 1
Status linfonodale	pNx/pN0 0 pN1 - pN2 2
Grado nucleare	Grade 1-2 0 Grade 3 1 Grade 4 3
Necrosi tumorale	No necrosis 0 Necrosis 1 Gruppi d rischio in base al punteggio ottenuto: basso rischio: 0-2 rischio intermedio: 3-5 alto rischio: >6

Tabella 5 - Rischio cumulative di sviluppare metastasi (%) dopo nefrectomia in base alle categorie di rischio della Mayo Clinic (Leibovich BC, 2003)

Gruppo di rischio	1 anno	3 anni	5 anni	10 anni
basso	0.5	2.1	2.9	7.5
intermedio	9.6	20.2	26.2	35.7
alto	42.3	62.9	68.8	76.4

Bibliografia

Aass N, De Mulder PH, Mickisch GH, Mulders P, Van Oostrom AT, Van Poppel H, Fossa SD, De Prijck L, Sylvester RJ. Randomized phase II/III trial of interferon alfa-2a with and without 13-cis-retinoic acid in patients with progressive metastatic renal cell carcinoma: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC 30951) *J Clin Oncol* 2005;23(18):4172-4178.

Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryj J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004;363(9422):1665-1672.

Atzpodien J, Kirchner H, Jonas U, Bergmann L, Schott H, Heynemann H, Fornara P, Loening SA, Roigas J, Muller SC, Bodenstern H, Pomer S, Metzner B, Rebmann U, Oberneder R, Siebels M, Wandert T, Puchberger T, Reitz M. Interleukin-2- and interferon alfa-2a-based immunochemotherapy in advanced renal cell carcinoma: a prospectively randomized trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *J Clin Oncol* 2004;22(7):1188-1194.

Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo- Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2abased chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92(5):843-846. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363(9409):594-599.

Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1993;4(6):727-731.

Bani-Hani AH, Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005;173(2):391-394.

Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24(3):507-522.

Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;175(3 Pt 1):859-863.

Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer - a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85(7):984-990.

Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gunham M, Hull GW, Chaudhary UB. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology* 2003;61(1):89-92.

Bonsib SM. The renal sinus is the principal invasive pathway: a prospective study of 100 renal cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1594-1600.

Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000;85(1):14-18.

Cestari A, Guazzoni G, Buffi NM *Eur Urol suppl* 2007

Chevillat JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27(5):612-624.

Clark JI, Atkins MB, Urban WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3133-3140.

Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD001425.

Davol PE, Fulmer BR, Rukstalis DB *Urology (Suppl)* 2006

Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003;169(1):71-74.

Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001;32(6):590-595.

Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephron-sparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002;60(6):998-1002.

Desai MM, Strzempkowski B, Matin SF, Steinberg AP, Ng C, Meraney AM, Kaouk JH, Gill IS. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005;173(1):38-41.

Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. In: *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours*. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-134.

European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.

Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, Cindolo N, Novara G, Zigeuner RE, Bratti E, Tostain J, Altieri V, Abbou CC, Artibani W, Patard JJ. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;104(5):968-974.

Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, Steinberg GD, Belldegrun AS. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2521-2529.

Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171(3): 1071-1076.

Fleshner N, Waldron T, Winquist E, Lukka H, and Members of the Genitourinary Cancer Disease Site Group. *The Role of Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Cancer: A Clinical Practice Guideline. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO)*. Developed by the Genitourinary Cancer Disease Site Group. Report Date: April 10, 2006.

Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982; 8(6):340-342.

Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168(6):2395-2400.

Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005;173(6):1889-1892.

Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-663.

Furge KA, Lucas KA, Takahashi M, Sugimura J, Kort EJ, Kanayama HO, Kagawa S, Hoekstra P, Curry J, Yang XJ, Teh BT. Robust classification of renal cell carcinoma based on gene expression data and predicted cytogenetic profiles. *Cancer Res* 2004;64(12):4117-4121.

Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Szoln M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13(3):688-696.

Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarossa M, Sacco C, Talamini R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996; 77(12):2560-2566.

Gervais DA, Arellano RS, McGovern FJ...*Am J Roentgenol* 2005.

Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002;88(6):500-502.

Gill IS, Remer EM, Hasan WA, Strzempkowski B, Spaliviero M, Steinberg AP, Kaouk JH, Desai MM, Novick AC. Renal cryoablation: outcome at 3 years. *J Urol* 2005;173(6):1903-1907.

Goeman L, Joniau S, Valcke A et al. Percutaneous radiofrequency ablation (RFA) of primary malignant renal epithelial neoplasms: intermediate results in 22 patients. *J Endourol* 2005. p. A209.

Gupta A, Allaf ME, Kavoussi LR, Jarrett TW, Chan DY, Su LM, Solomon SB. Computerized tomography guided percutaneous renal cryoablation with the patient under conscious sedation: initial clinical experience. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):447-52

Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 2004;72(2):129-134.

Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukoyama H, Figlin RA, Belldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003;169(3):899-903; discussion 903-904.

Hegarty NJ, Kaouk JH, Remer EM et al. Laparoscopic renal cryoablation: oncological outcomes at 5 years (Abstract). *J Endourol* 2006; 20 (Suppl 1): A12.

Heidenreich A, Ravary V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307-315.

Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-366.

Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6328S-6334S.

Hom D, Eiley D, Lumerman JH, Siegel DN, Goldfischer ER, Smith AD. Complete renal embolization as an alternative to nephrectomy. *J Urol* 1999;161(1):24-27.

Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. A phase 3, randomized, 3-arm study of temsirolimus (TEMSR) or interferon-alpha (IFN) or the combination of TEMSR + IFN in the treatment of first-line, poor-risk patients with advanced renal cell carcinoma (adv RCC). 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S):LBA4.

Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001;94(1 Suppl):18-24.

Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Cri Rev Diagn Imaging* 1991;32(2):69-118.

Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 1991;64(764):683-689.

Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172(3):863-866.

Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001;166(1):63-67.

Kim HL, Belldegrün AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003;170(5):1742-1746.

Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16(6):2261-2266.

Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Belldegrün AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;171(5):1810-1813.

Klingler HC, Marberger M, Mauermann J *BJU Int* 2007.

Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol* 1997;183(2):131-133.

Kozak W, Holtl W, Pummer K, Maier U, Jeschke K, Bucher A. Adrenalectomy-still a must in radical renal surgery? *Br J Urol* 1996;77(1):27-31.

Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992;32(3):121-126. [German].

Kuczyk M, Munch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, Kollmannsberger C, Kondo M, Jonas U. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002;89(6):517-522.

Kural AR, Demirkesen O, Onal B, Obek C, Tunc B, Onder AU, Yalcin V, Solok V. Outcome of nephronsparing surgery: elective versus imperative indications. *Urol Int* 2003;71(2):190-196.

Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173(6):1853-1862.

Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103(3):625-629.

Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 60(3):216-226.

Lau WK, Blute ML, Weaver AL, Torres VE, Zincke H. Matched comparison of radical nephrectomy vs nephron-sparing surgery in patients with unilateral renal cell carcinoma and a normal contralateral kidney. *Mayo Clin Proc* 2000;75(12):1236-1242.

Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002;7(4):135-140.

Lee CT, Katz J, Shi W, Thaler HT, Reuter VE, Russo P. Surgical management of renal tumors 4 cm or less in a contemporary cohort. *J Urol* 2000;163(3):730-736.

Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97(7):1663-1671.

Lewin JS, Nour SG, Connell CF, Sulman A, Duerk JL, Resnick MI, Haaga JR. Phase II clinical trial of interactive MR imaging-guided interstitial radiofrequency thermal ablation of primary kidney tumors: initial experience. *Radiology* 2004;232(3):835-845.

Lin CH, Moinzadeh A, Ramani AP, Gill IS. Histopathologic confirmation of complete cancer-cell kill in excised specimens after renal cryotherapy. *Urology* 2004;64(3):590.

Link RE, Bhayani SB, Allaf ME, Varkarakis I, Inagaki T, Rogers C, Su LM, Jarrett TW, Kavoussi LR. Exploring the learning curve, pathological outcomes and perioperative morbidity of laparoscopic partial nephrectomy performed for renal mass. *J Urol* 2005;173(5):1690-1694.

Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84(4): 405-411.

Ljungberg B, Hanbury DC, Kuczyk MA et al. Renal cell carcinoma guideline. *Eur Urol* 2007; 51: 1502-10.

Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000;34(4):246-251.

Lui KW, Gervais DA, Mueller PR. Radiofrequency ablation: an alternative treatment method of renal cell carcinoma. *Chang Gung Med J* 2004;27(8):618-623.

Makhoul B, De La Taille A, Vordos D, Salomon L, Sebe P, Audet JF, Ruiz L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Yiou R, Chopin D, Abbou CC. Laparoscopic radical nephrectomy for T1 renal cancer: the gold standard? A comparison of laparoscopic vs open nephrectomy. *BJU Int* 2004;93(1):67-70.

Marberger M. Ablation of renal tumours with extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2007;99 (5 Pt B):1273-6

Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology* 1990;36(4):300-302.

Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002; 168(4 Pt 1):1356-1359; discussion 1359-1360.

McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(1):133-141.

Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999;353(9146):14-17.

Montie J. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994;21(4):589-592.

Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-296.

Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczyluk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-124.

Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(1):16-24.

Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;92(3):240-4

NCCN. Practice guidelines in Oncology-v.1.2008.

Negrier S, Escudier B, Lasset C, Douillard JY, Savary J, Chevreau C, Ravaud A, Mercatello A, Peny J, Mousseau M, Philip T, Tursz T. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa- 2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Francais d'Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998;338(18):1272-1278.

Negrier S, Perol D, Ravaud A, Chevreau C, Bay JO, Delva R, Sevin E, Caty A, Tubiana-Mathieu N, Escudier B., and the French Immunotherapy Intergroup. Do cytokines improve survival in patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC) of intermediate prognosis? Results of the prospective randomized PERCY Quattro trial. 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol* 2005;23(16S):4511.

Novick AC, Campbell SC. Renal tumours. In: Walsh PC, Retik, AB, Vaughan ED, Wein AJ, eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia: WB Saunders, 2002, pp. 2672-2731.

Novick AC. Laparoscopic and partial nephrectomy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6322S-6327S.

Ono Y, Hattori R, Gotoh M, Yoshino Y, Yoshikawa Y, Kamihira O. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: the standard of care already? *Curr Opin Urol* 2005;15(2):75-78.

Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guille F, Chopin DK, Lobel B. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172(3):858-862.

Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De LaTaille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23(12):2763-2771.

Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003;44(2):226-232.

Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90(4):358-363.

Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(24):7215-7220.

Permpongkosol S, Nielsen ME, Solomon SB. Percutaneous renal cryoablation. *Urology*. 2006 Jul;68(1 Suppl):19-25.

Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorransoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728-738.

Porpiglia F, Fiori C, Terrone C, Bollito E, Fontana D, Scarpa RM. Assessment of surgical margins in renal cell carcinoma after nephron sparing: a comparative study: laparoscopy vs open surgery. *J Urol* 2005;173(4):1098-1101.

Rassweiler J, Tsvian A, Kumar AV, Lymberakis C, Schulze M, Seeman O, Frede T. Oncological safety of laparoscopic surgery for urological malignancy: experience with more than 1,000 operations. *J Urol* 2003;169(6):2072-2075.

Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101(3):297-301.

Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang A E, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;21(85):622-632.

Salama ME, Guru K, Stricker H, Peterson E, Peabody J, Menon M, Amin MB, De Peralta-Venturina M. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 2005;173(5):1492-1495.

Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, Sohaib SA, Eisen T, Gore M, Christmas TJ. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005;95(4):522-525.

Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and seru alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-695.

Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT *Radiographics* 2001;21:S237-S254.

Skinner DG, Pritchett TR, Lieskovsky G, Boyd SD, Stiles QR. Vena caval involvement by renal cell carcinoma. Surgical resection provides meaningful long-term survival. *Ann Surg* 1989;210(3):387-392.

Sobin LH, Wittekind CH, eds. International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002, pp. 193-195.

Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1141-1145.

Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989;7(3):158-171.

Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, Berutti A, Ragni F, Cossu M, Scarpa RM, Rosetti SR. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006;49(2):324-331.

Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005;104(1):53-60.

Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005;173(3):918-921.

Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Webster WS, Lohse CM, Kwon ED, Frank I, Zincke H, Blute ML. Is renal sinus fat invasion the same as perinephric fat invasion for pT3a renal cell carcinoma? *J Urol* 2005;174(4 Pt 1):1218-1221.

Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992;49(1):45-48.

Traver MA, Werle DM, Clark PE, Zagoria PJ, Heilbrun ME, Hall MG. Oncological efficacy and factors influencing the success of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation (RFA) on renal neoplasms. *J Urol* 2006; 175 (Suppl): 360.

Van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: a multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35(3):197-203.

Von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, Grone HJ, Walthers EM, Kalble T. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur Urol* 1999;36(4):303-308.

Wille AH, Roigas J, Deger S, Tullmann M, Turk I, Loening SA. Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur Urol* 2004;45(4):483-488; discussion 488-489.

Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(5):427-434.

Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3127-3132.

Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, Kort EJ, Futami K, Furge KA, Takahashi M, Kanayama HO, Tan PH, Teh BS, Luan C, Wang K, Pins M, Tretiakova M, Anema J, Kahnoski R, Nicol T, Stadler W, Vogelzang NG, Amato R, Seligson D, Figlin R, Belldegrun A, Rogers CG, Teh BT. A molecular classification of papillary renal cell



carcinoma. *Cancer Res* 2005;65(13):5628-5637.

Zielinski H, Szmigielski S, Petrovich Z. Comparison of preoperative embolization followed by radical nephrectomy with radical nephrectomy alone for renal cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2000; 23(1):6-12.

Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19(6):1649-1657.

Zisman A, Wieder JA, Pantuck AJ, Chao DH, Dorey F, Said JW, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Renal cell carcinoma with tumor thrombus extension: biology, role of nephrectomy and response to immunotherapy. *J Urol* 2003;169(3):909-916.

Capitolo 3

TUMORE VESCICALE NON MUSCOLO INVASIVO

Vincenzo Serretta

P. Bassi, G. Carmignani, D. Melloni, G. Morgia,
F. Rocco, F. P. Selvaggi

1. MATERIALI E METODOLOGIA	pag 223
2. INTRODUZIONE	pag 224
3. NOTE EPIDEMIOLOGICHE	pag 224
4. ANATOMIA PATOLOGICA	pag 225
5. CLASSIFICAZIONE	pag 225
6. DIAGNOSI	pag 228
7. TERAPIA	pag 230
8. FATTORI PROGNOSTICI	pag 232
9. TERAPIA MEDICA ENDOCAVITARIA	pag 233
10. FOLLOW-UP	pag 236
11. CISTECTOMIA AB INITIO E TRATTAMENTO DOPO FALLIMENTO DELLA TERAPIA ADIUVANTE	pag 237
BIBLIOGRAFIA	pag 238

Tumore vescicale non muscolo invasivo

1. MATERIALI E METODOLOGIA

Per la stesura delle linee guida (LG) sono state innanzitutto considerate le linee guida già esistenti:

1. Linee Guida della Associazione Americana di Urologia (AUA), aggiornamento 2007 (1) e precedente edizione 1999 (2);
2. Linee Guida della Associazione Europea di Urologia (EAU) aggiornamenti del 2008 (3) e del 2006 (4) e precedenti edizioni pubblicate nel 2005 (5) nel 2004 (6) e 2002 (7);
3. Linee guida della Associazione Urologi Ospedalieri Italiani (AUrO.it) 2001 (8);
4. Basi Scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico CNR/MIUR 2005 (9).

E' stata inoltre condotta una ricerca bibliografica con PubMed e MedLine con la voce *"bladder cancer"* **published in the last 2 years, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Consensus Development Conference, Controlled Clinical Trial, English**, limitando la ricerca agli ultimi due anni (dal gennaio 2006 al dicembre 2007), agli articoli in lingua inglese.

Sono state così identificate 431 pubblicazioni.

Sono state quindi escluse le seguenti pubblicazioni:

- pubblicazioni inerenti il tumore vescicale muscolo-invasivo e non rilevanti per la stesura;
- pubblicazioni di carattere sperimentale e di laboratorio di non immediata rilevanza;
- gli studi clinici di fase I;
- gli studi clinici di fase II di limitata rilevanza clinica;
- tutte le pubblicazioni ripetute su riviste diverse con casistica ed analisi dei risultati identici.

Non sono stati esclusi né studi randomizzati né reviews.

Sono risultate pertanto selezionate 115 pubblicazioni così suddivise:

- studi randomizzati multicentrici: 9
- reviews: 68
- articoli inerenti linee guida: 2
- metanalisi: 1
- altro: 35

Di queste 115 pubblicazioni è stato analizzato l'abstract.

Sono state quindi selezionate per l'analisi dell'intero testo 55 pubblicazioni così suddivise:

- studi randomizzati multicentrici: 9
- reviews: 38
- articoli inerenti linee guida: 2
- metanalisi: 1
- altro: 5

Ai suddetti studi sono state anche aggiunte 135 pubblicazioni di anni precedenti al 2006 ritenute rilevanti per la stesura delle linee guida. Particolare attenzione nella ricerca bibliografica è stata riposta ai seguenti aspetti:

- Metodologia diagnostica
- Terapia e profilassi della recidiva dei tumori a basso rischio
- Terapia dei tumori ad alto rischio di progressione
- Profilassi della recidiva
- Effetti collaterali e tossicità delle terapie oggi adottate e relativa prevenzione

Sono state pertanto selezionate ed analizzate per esteso 190 pubblicazioni.

2. INTRODUZIONE

Nel 1999 venivano pubblicate le linee guida della Società Americana di Urologia (AUA) aggiornate nel 2007 (1,2). Le prime linee guida della Associazione Europea di Urologia (EAU) sono state pubblicate nel 2002 ed aggiornate e completate dal 2004 al 2008 (3-7). In questi anni sono state infatti pubblicate ed aggiornate dall'EAU (<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online>) linee guida per le diverse categorie di uroteliomi vescicali non-muscolo invasivo (NMI) ovvero per i tumori di categoria Ta-T1 e per il carcinoma in situ, nonché linee guida per gli uroteliomi dell'alta via escrettrice e per il carcinoma vescicale avanzato. In Italia sono state redatte linee guida sull'urotelioma vescicale "superficiale", nel 2001 dalla Associazione degli Urologi Ospedalieri Italiani (8) e, nel 2005 sono state pubblicate le "Basi Scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico" sotto l'egida del CNR, del MIUR e della Società Italiana di Urologia Oncologica (SIUrO) (9). Il presente testo vuole condensare le raccomandazioni emergenti dalle suddette pubblicazioni aggiornandole in relazione alla realtà clinica italiana e rappresenta un ausilio per la diagnosi ed il trattamento dei pazienti affetti dal urotelioma vescicale NMI fondato, ove possibile, sulla evidenza clinica.

3. NOTE EPIDEMIOLOGICHE

In Italia, la stima della incidenza del carcinoma vescicale è di 14.000 nuovi casi negli uomini e 3.000 nelle donne (10). L'incidenza di circa 4 volte più elevata negli uomini rispetto alle donne può essere in parte spiegata con la maggiore diffusione del fumo di sigaretta nel sesso maschile e con la più frequente esposizione a rischio professionale (11). L'associazione tra fumo di sigaretta ed urotelioma vescicale è stato confermato da numerosi studi caso-controllo ed il rischio sembra incrementarsi con l'intensità e la durata di esposizione (12-14). Il fumo di sigaretta rappresenta in Italia la principale causa di tumore vescicale (11,15). Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è riportato prossimo a

3:1 (14,15) (livello di evidenza 3). Non definitivamente provato rimane il ruolo della tintura per capelli (16). Il caffè non sembra invece svolgere alcun ruolo predisponente (17,18). Un fattore ambientale da tempo sospettato ma ancora oggi non definitivamente confermato è la contaminazione delle acque, dimostratasi rilevante fattore di rischio per i tumori del tratto digerente (19, 20).

RACCOMANDAZIONE

Esposizione professionale e fumo sono fattori di rischio riconosciuti per l'urotelioma vescicale. Raccomandazione di forza A.

4. ANATOMIA PATOLOGICA

Il tumore vescicale più frequente è la neoplasia uroteliale o urotelioma. Il termine "carcinoma a cellule transizionali o carcinoma transizionale" malgrado ancora largamente adottato, soprattutto dalla letteratura anglosassone con il suo acronimo "TCC", non è consigliato in quanto non specifico della vescica: carcinomi transizionali sono istotipi neoplastici anche delle cavità paranasali e dell'ovaio.

L'urotelioma è l'istotipo più frequente e rappresenta oltre il 90% di tutti i carcinomi vescicali. Istotipi meno frequenti sono il carcinoma squamoso (5%) e l'adenocarcinoma (1%) (21-24). Componenti istotipiche diverse possono essere presenti in seno all'urotelioma ed è verosimile rivestano significato prognostico e terapeutico. La distribuzione degli istotipi varia nelle diverse popolazioni: l'urotelioma è più frequente in Europa e Nord America, in Egitto ed in alcune aree dell'Africa e dell'Asia prevale l'istotipo squamoso secondario alla infezione endemica da schistosoma. Anche istotipi rari devono essere considerati nella diagnostica differenziale, quali carcinomi neuroendocrini a piccole cellule, tumori mesenchimali, linfomi e lesioni metastatiche.

5. CLASSIFICAZIONE

5.1 TNM (UICC 2002)

La versione 2002 della stadiazione TNM è quella ad oggi più adottata (25).

Tabella I - TNM (UICC 2002)

Categoria T - Tumore primitivo
T0 Non evidenza di malattia
Tx Materiale non sufficiente
Tis Carcinoma in situ
Ta Non infiltrante la tonaca sottomucosa
T1 Infiltrante la tonaca sottomucosa
T2a Infiltrante la metà interna della tonaca muscolare
T2b Infiltrante la metà esterna della tonaca muscolare
T3a Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale
T3b Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale (massa extravescicale)
T4a Infiltrazione organi vicini (prostata, utero, vagina)
T4b Infiltrazione parete pelvica e/o addominale

Categoria N (linfonodi locoregionali)

Nx Il coinvolgimento linfonodale non può essere definito

N0 Assenza di metastasi linfonodali

N1 Metastasi in un singolo linfonodo di diametro massimo inferiore a 2 cm

N2 Metastasi in un singolo linfonodo di diametro massimo superiore a 2 cm ma inferiore a 5 cm o multiple metastasi linfonodali nessuna della quali di diametro superiore ai 5 cm

N3 Metastasi linfonodale di diametro massimo superiore ai 5 cm

Categoria M - Metastasi a distanza

Mx La diffusione metastatica non può essere accertata

Mo Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

Il termine "superficiale" è ancora oggi adoperato per riferirsi ai tumori vescicali di categoria Ta, T1 e Tis, ovvero limitati alla sottomucosa e non infiltranti la tonaca muscolare. Il termine però comprende neoplasie assai diverse da un punto di vista biologico e prognostico e sottostima le potenzialità di progressione che possono avere tumori di alto grado compresi in questa categoria. È emerso recentemente un accordo unanime nell'indicare queste categorie nel loro insieme come uroteliomi non-muscolo invasivi (NMI), limitandosi ovvero a descrivere la loro estensione anatomica in seno alla parete vescicale, comprendendo neoplasie di diversa prognosi che possono comunque essere trattate endoscopicamente (26-28). Altro termine utilizzato impropriamente è quello di "ricidiva". Nella maggior parte dei casi, le neoplasie che insorgono durante il follow-up dopo resezione endoscopica dell'urotelioma vescicale MNI si manifestano in sedi diverse da quella iniziale. Esse sono perciò "nuovi tumori". La "ricidiva vera" è quella che si presenta nella stessa sede del tumore primario e può anche essere secondaria ad una incompleta asportazione endoscopica. Ciò malgrado, il termine "ricidiva" è comunemente accettato per indicare tumori vescicali che si presentano durante il follow-up sia nella stessa sede che in sedi diverse da quella del tumore primario.

5.2 Classificazione e Grading

Nel 1998, il WHO (World Health Organization) e l'ISUP (International Society of Urological Pathology) hanno proposto una nuova classificazione per gli uroteliomi NMI (29-31). La nuova classificazione (Tabella 2) adottando criteri sia citologici che istologici distingue neoplasie papillari uroteliali di bassa potenzialità neoplastica (papillary urothelial neoplasms of low malignant potential), PUNLMP dagli uroteliomi di basso (LG, low-grade) ed alto grado (HG, high grade). Le tabelle 3 e 4 riportano il grading 2004 rispetto al grading 1973 ancora adottato da molti. La classificazione 2004 introduce il nuovo termine neoplasie papillari uroteliali di bassa potenzialità neoplastica (PUNLMP), indicando lesioni neoplastiche caratterizzate da bassa atipia. Il nuovo termine ha il vantaggio di non allarmare eccessivamente il paziente rispetto al termine "carcinoma di grado I", precedentemente adoperato, ma non deve tuttavia far trascurare un adeguato follow-up, in quanto sia pure in una limitata percentuale di casi, è stata descritta una progressione di grado e/o stadio alla recidiva (32). Nella valutazione del referto istologico occorre considerare la variabilità di classificazione tra diversi patologi e da parte dello stesso patologo ad una successiva revisione (33, 34). La maggior parte delle casistiche e dei lavori scientifici ad oggi pubblicati hanno adottato la classificazione WHO 1973. È pertanto consigliato che oggi le neo-

plasie vescicali vengano indicate con entrambe le classificazioni 1973 e 2004, almeno fin quando quest'ultima non sia definitivamente validata (35).

RACCOMANDAZIONE

*E' preferibile che vengano utilizzate entrambe le classificazioni WHO 1973 e 2004
Raccomandazione di forza C.*

**Tabella 2 - World Health Organization/ International Society of Urologic Pathologists 2004
Classificazione degli neoplasie uroteliali non muscolo invasive**

Iperplasia (piatta e papillare) Atipia reattiva Atipia di significato non noto Displasia uroteliale Carcinoma in situ Papilloma Neoplasia uroteliale papillare di basso potenziale di malignità Carcinoma papillare di basso grado Carcinoma papillare di alto grado
--

Tabella 3 - Grading WHO nel 1973 e nel 2004

1973 WHO grading
Papilloma uroteliale Grado 1: carcinoma ben differenziato Grado 2: carcinoma moderatamente differenziato Grado 3: carcinoma scarsamente differenziato
2004 WHO grading
Papilloma uroteliale Neoplasia papillare uroteliale a basso potenziale di malignità (PUNLMP) Urotelioma papillare di basso grado (LG) Urotelioma papillare di alto grado (HG)

Tabella 4 - Relazione tra classificazioni WHO del 1973 e del 2004

WHO 1973	WHO 2004
papilloma uroteliale	papilloma uroteliale
carcinoma G1	PUNLMP
carcinoma G2	urotelioma papillare LG
carcinoma G3	urotelioma papillare HG

6. DIAGNOSI

L'algoritmo diagnostico dei tumori vescicali NMI è illustrato nella Tabella 5.

6.1 Sintomatologia

L'ematuria è il principale, e spesso unico, sintomo delle neoplasie uroteliali della vescica di prima diagnosi. Può associarsi a disuria, pollachiuria, stranguria e ritenzione urinaria secondaria a coaguli. Pollachiuria, urgenza minzionale e disuria sono anche sintomi del carcinoma vescicale in situ. Neoplasie voluminose, anche se non infiltranti, possono essere raramente responsabili di coliche renali ed idronefrosi, quando insorgenti in immediata prossimità degli osti ureterali, o di ritenzione urinaria se in prossimità del collo vescicale o coinvolgenti l'uretra.

6.2 Esame obiettivo

L'esame obiettivo è negativo nei pazienti con NMI vescicale.

6.3 Diagnostica per immagine

Malgrado la diagnosi dei tumori vescicali NMI sia essenzialmente affidata all'esame endoscopico, l'ecografia oggi rappresenta non raramente il primo approccio diagnostico al paziente con ematuria. L'ecografia addominale costituisce inoltre un completamento dell'iter diagnostico consentendo una valutazione preliminare dell'alta via escretrice. Non è dimostrato alcun vantaggio dall'utilizzo dell'ecocolordoppler (36). L'esplorazione per immagine dell'alta via escretrice potrebbe non essere necessaria in tutti i casi di prima diagnosi di urotelioma vescicale (37) (livello di evidenza 3) e non è definito quando debba essere eseguita nel follow-up (38), considerando che l'incidenza di urotelioma dell'alto apparato urinario è inferiore in genere al 2% e non supera l'8% nei tumori a sede trigonale.

L'urografia trova oggi un impiego più limitato rispetto al passato. L'uso del mezzo di contrasto per una più accurata stadiazione e per una più precisa visualizzazione della via escretrice trova forse più utile impiego con la TC (livello di evidenza 4) o può essere evitato con il ricorso alla RM (39,40). L'uro-TC consente di studiare l'alta via escretrice fornendo informazioni sullo stato del parenchima renale, sul volume linfonodale e sulle possibili cause non neoplastiche di ematuria di tipo intrinseco o ab estrinseco. Malgrado i continui progressi tecnologici nella diagnostica per immagine (41-44), essa rimane comunque ancillare all'endoscopia nella diagnostica dei tumori vescicali NMI.

6.4 Citologia urinaria

L'esame citologico delle urine è indicato nei pazienti con sospetto clinico di tumore vescicale primitivo e nei pazienti con sintomi urinari irritativi non altrimenti giustificati (sospetto Tis).

La negatività dell'esame citologico non esclude la possibilità di carcinomi di basso grado, mentre la sua positività è più spesso indicativa di un tumore di alto grado, con una specificità prossima al 90%. L'accuratezza diagnostica della citologia è alterata dalla coesistenza di processi infiammatori o patologia non neoplastica dell'apparato urinario.

La citologia urinaria è utile nel follow-up dei tumori uroteliali di medio ed alto grado. Ad oggi, rappresenta lo standard di riferimento malgrado sia fortemente operatore-dipendente, difficilmente standardizzabile e di scarsa utilità per i tumori di basso grado (Livello di evidenza 3) (45, 46).

E' consigliato che la citologia venga eseguita su 3 campioni di urine appena emesse, per ridurre la citolisi ed aumentare la sensibilità incrementando il numero di cellule esfoliate

sulle quali esprimere il giudizio citologico. La sensibilità della citologia può essere incrementata anche ricorrendo al barbotage o eseguendo la raccolta del liquido di lavaggio dopo esame endoscopico. E' consigliato che la metodica adoperata venga scelta in accordo al patologo e specificata sul campione inviato per l'esame.

6.5 Markers urinari

Negli ultimi anni sono stati introdotti nella pratica clinica numerosi markers urinari per la diagnosi delle neoplasie vescicali, sia di facile e rapida esecuzione, quali il BTA-stat (bladder tumor antigen), l'UBC (urinary bladder cancer), l'NMP22 BladderChek (nuclear matrix protein 22), FDP (fibrinogen degradation products), sia test che richiedono l'invio del campione di urine in laboratorio, quali l'NMP22 test, il BTA-TRAK test, la FISH (fluorescent in situ hybridization- Urovysion), la telomerasi, il Quanticyt e l'Immunocyt (47-51).

Nei confronti della citologia, alcuni test hanno dimostrato una sensibilità più elevata per i tumori di basso grado ma la loro specificità è bassa (48-52) (livello di evidenza 2). Ancora oggi, malgrado siano stati condotti numerosi ed ampi studi multicentrici, mancano i risultati di studi randomizzati che confermino un riscontro favorevole dall'uso di questi test nella diagnosi e monitoraggio dei tumori vescicali NMI e la citologia rimane lo standard di riferimento. Non è definitivamente provato che loro adozione possa dilazionare l'intervallo tra gli esami cistoscopici nel follow-up dell'urotelioma vescicale NMI (52, 53).

Non tutti i test sono attualmente distribuiti in Italia ed il costo di alcuni di essi è elevato. Molti markers promettenti sono ancora in fase di sperimentazione (54-57). E' verosimile che nei prossimi anni aumenti il numero di markers disponibili ma deve sempre esser provato che il loro uso si traduca in un beneficio nell'iter diagnostico del paziente rispetto allo standard rappresentato dalla citologia e dall'esame endoscopico.

6.6 Uretrocistoscopia

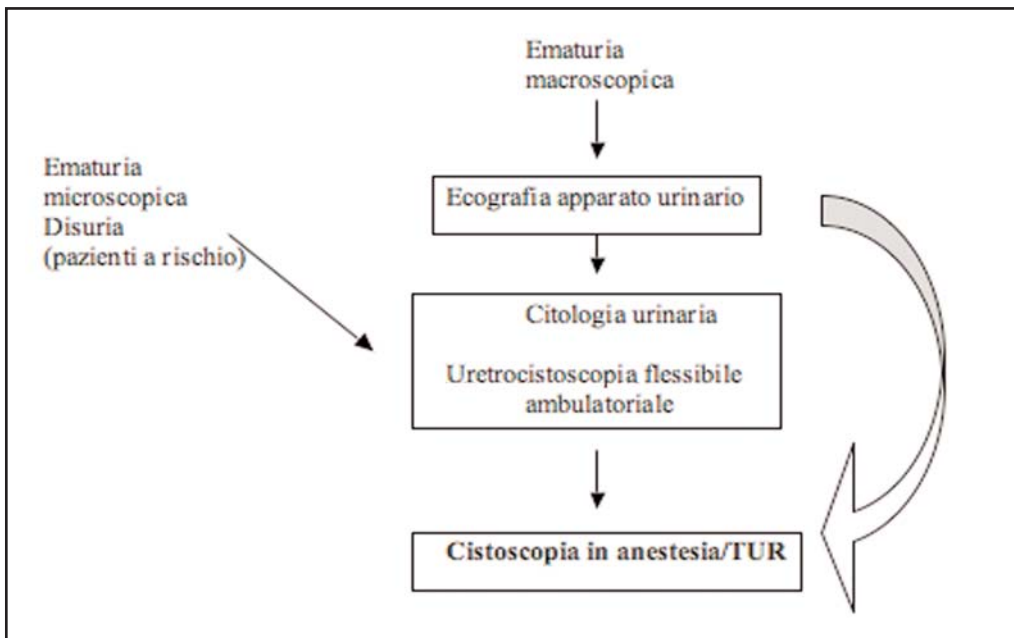
L'esame principale nella diagnostica delle neoplasie superficiali è l'uretrocistoscopia. E' auspicabile che essa venga eseguita ambulatoriamente con l'ausilio di uno strumento flessibile che non richieda il ricorso all'anestesia, se non di contatto, in quanto manovra di breve durata e generalmente ben tollerata.

E' suggerito che vengano indicate le sedi delle neoplasie e delle lesioni sospette meritevoli di biopsia su uno schema predisposto che sia disponibile all'atto dell'intervento endoscopico.

Se la lesione vescicale è stata dimostrata in maniera non equivoca da una precedente diagnostica per immagini o in presenza di una citologia positiva, l'endoscopia ambulatoriale può essere omessa rinviando l'esame endoscopico al momento dell'intervento.

La cistoscopia a fluorescenza utilizzando una fonte di luce violetta e un fotosensibilizzatore (hexi)- acido aminolevulinico (5-ALA o HAL) tissutale, consente di identificare piccole neoplasie o aree di Tis, non evidenti all'esame standard con luce bianca. Numerosi studi confermano l'efficacia della metodica nell'incrementare l'accuratezza diagnostica della cistoscopia nei confronti degli uroteliomi vescicali NMI (58-61) ed in particolare del Tis (62, 63) malgrado fenomeni flogistici concomitanti possano comportare una ridotta specificità della metodica (livello 2-3). Diversi studi, alcuni dei quali randomizzati, suggeriscono che l'uso routinario della cistoscopia a fluorescenza può tradursi in una riduzione del tasso di recidiva a medio e lungo termine (64-67) (livello di evidenza 3) con un rapporto costo/beneficio favorevole (68). Ciò malgrado, l'adozione della cistoscopia a fluorescenza, non può ancora essere considerato uno standard nella pratica clinica.

Tabella 5 - Algoritmo diagnostico



RACCOMANDAZIONI

L'esame principale nella diagnostica delle neoplasie superficiali è l'uretrocistoscopia (raccomandazione di forza A).

Alcuni markers urinari oggi disponibili dimostrano, rispetto alla citologia, una sensibilità più elevata per i tumori di basso grado ma una specificità è più bassa (raccomandazione di forza B).

La citologia è lo standard di riferimento (raccomandazione di forza B).

L'esplorazione per immagine dell'alta via escretrice non è necessaria in tutti i casi di prima diagnosi di urotelioma vescicale (raccomandazione di forza C).

7. TERAPIA

7.1 Resezione transuretrale (TUR)

E' preferibile che la resezione di un urotelioma vescicale, per quanto di aspetto non infiltrante, avvenga per strati, distinguendo la porzione esofitica dalla base di impianto, per facilitare l'esame da parte del patologo. La base di impianto deve comprendere la tonaca muscolare sottostante (t. muscularis propria). In sua assenza il patologo non può definire il grado di infiltrazione parietale (categoria Tx). Nei casi di assenza della tonaca muscolare è necessaria la resezione di ulteriori strati della base della neoplasia, soprattutto se il tumore infiltra la lamina propria.

L'elettrocoagulazione a scopo emostatico della area di resezione deve essere effettuata solo al termine della stessa onde evitare che estesi fenomeni necrotici impediscano una adeguata lettura del campione da parte del patologo. E' consigliabile, in caso di estese neoplasie, effettuare prelievi lungo i margini della lesione per evidenziare eventuali aree di Tis conco-

mitante. In casi di lesioni di dimensioni particolarmente ridotte (<10 mm) è possibile asportare l'intera neoplasia (sia porzione esofitica che base di impianto) in un unico frammento, sia con ansa diatermica che con pinza a freddo, provvedendo alla successiva diatermocoagulazione (DTC) del letto di resezione. Non è consigliata la semplice diatermocoagulazione di una lesione vescicale, malgrado alcuni Autori sostengano la legittimità della metodica (69) (livello di evidenza 5), in quanto si rinuncia ad un reperto clinico importante quale l'esame istologico. La completezza e la corretta esecuzione della TUR di un tumore vescicale non muscolo invasivo riveste rilevante importanza prognostica (70-72).

7.2 Biopsie vescicali multiple (mapping)

Biopsie vescicali multiple sono indicate in caso di positività citologica e negatività cistoscopica per sospetto di carcinoma in situ ("biopsie random di mucosa apparentemente sana o mapping") ed in presenza di aree endoscopicamente sospette (biopsie mirate). I prelievi per il mapping vescicale vanno eseguiti con pinze a freddo.

L'esecuzione di biopsie multiple non è indicata in pazienti con lesioni papillari singole o in scarso numero e primitive, negatività citologica e mucosa vescicale di aspetto normale, in quanto in tali casi la probabilità di diagnosticare un Tis è inferiore al 3% (livello di evidenza 2) (73,74) e di modificare l'approccio terapeutico in relazione all'esito inferiore al 7% (75) (livello di evidenza 3). Il mapping su mucosa di aspetto normale deve comprendere prelievi del trigono, parete posteriore, entrambe le pareti vescicali, parete anteriore e collo vescicale. Prelievi dell'uretra prostatica, e prelievi con resettore su ambedue i lobi laterali della prostata, sono indicati in presenza di neoplasie multiple e/o voluminose, di aspetto solido, con coinvolgimento del trigono o del collo vescicale, nei casi di carcinoma in situ e/o di neoplasie papillari multifocali ad alto rischio (Livello di evidenza 3). Il mapping vescicale è indicato nella valutazione della risposta del Tis al BCG, malgrado un ruolo preminente sia svolto dalla citologia (76,77).

E' preferibile che in pazienti sottoposti a chemioterapia endovesicale o BCG, la citologia ed il mapping vengano effettuati ad un sufficiente intervallo temporale per limitare la presenza di fenomeni regressivi che possano mimare atipia citologica e creare difficoltà diagnostiche al patologo. Come già detto, il ricorso alla cistoscopia a fluorescenza incrementa l'efficacia del mapping consentendo di "mirare" le aree da biopsiare (63, 64, 78, 79).

7.3 RE-TUR (TUR di ristadiatione)

La ripetizione della TUR entro 6 settimane dalla precedente è necessaria in tutti i casi in cui l'urologo è incerto sulla completezza dell'atto endoscopico o quando l'esito istologico non assicuri una corretta stadiazione, ad esempio per l'assenza di tonaca muscolare nella base di impianto.

In caso di tumori voluminosi con larga base o ad alto rischio è indicata la re-TUR.

Un tumore di categoria Ta-T1 e di alto grado risulta sottostadiato alla prima resezione endoscopica, in diverse casistiche, tra il 10% ed il 40% (80-83).

Recenti esperienze attribuiscono alla re-TUR un valore terapeutico in termini di recidiva e progressione, anche dopo terapia endovesicale adiuvante (84-86) (livello di evidenza 2) e un valore prognostico al fine di identificare quali pazienti siano candidati alla cistectomia ab initio senza alcun tentativo di preservazione vescicale (87, 88).

RACCOMANDAZIONI

La resezione di un urotelioma vescicale deve avvenire per strati. Le lesioni di diametro inferiore a 10 mm possono essere asportate (sia porzione esofitica che base di impianto) in un unico frammento (Forza di Raccomandazione B).

Il referto istologico deve riportare la presenza della lamina propria e della tonaca muscolare sottostanti indicandone l'eventuale infiltrazione (Forza di Raccomandazione B).

Il mapping vescicale (biopsie multiple random) non è indicato in caso di lesioni papillari a basso rischio, negatività citologica e mucosa vescicale di aspetto normale (Forza di Raccomandazione C).

Prelievi dell'uretra prostatica e di ambedue i lobi laterali della prostata sono indicati in presenza di neoplasie multifocali ad alto rischio con coinvolgimento del trigono o del collo vescicale (Forza di Raccomandazione C).

La re-TUR entro 6 settimane è indicata nei tumori di categoria T1 ed alto grado (Forza di Raccomandazione B).

8. FATTORI PROGNOSTICI

Il carcinoma vescicale NMI presenta un comportamento ed una aggressività biologica variabili. Per predire la recidiva e la progressione devono essere considerati fattori clinici e patologici che consentano di identificare delle classi di rischio. Ad oggi non è possibile una caratterizzazione biomolecolare e genetica che abbia sufficiente affidabilità prognostica. Le linee guida europee includono tavole che consentono di identificare il rischio di recidiva a breve e medio termine ed il rischio di progressione in pazienti affetti da carcinoma vescicale NMI (89). I fattori considerati sono: molteplicità, dimensioni del tumore, precedente tasso di recidiva, categoria T, coesistenza di Tis, grado G. In relazione a questi fattori, il rischio di recidiva e progressione variano rispettivamente ad un anno dal 15% al 61% e dallo 0.2% al 17% e a 5 anni dal 31% al 78% e dallo 0.8% al 45%. Malgrado queste tavole (Tabelle 6-8) siano di grande ausilio per l'urologo, occorre considerare che la meta-analisi da cui sono tratte comprende prevalentemente studi di chemioterapia endovesicale (solo uno con BCG, senza mantenimento). Inoltre il 20% dei pazienti non ha ricevuto alcun trattamento dopo TUR, solo il 4% dei pazienti presentava carcinoma in situ e solo il 10% uroteliomi T1G3.

RACCOMANDAZIONI

I fattori prognostici considerati per determinare il rischio di recidiva e progressione degli uroteliomi vescicali NMI sono: molteplicità, precedente tasso di recidiva, grado G, dimensioni del tumore, categoria T e coesistenza di Tis (Forza di Raccomandazione A).

Tabella 6

Fattori prognostici dei tumori NMI e relativo score per l'attribuzione del rischio di recidiva e progressione (modificato da Sylvester 2006)

Fattore		Recidiva	Progressione
Numero	Singolo	0	0
	Multipli	4	
Size	< 3 cm	0	0
	> 3 cm	3	3
Tasso di recidiva	Primitivo	0	0
	< 1/yr	2	2
	> 1/yr	4	2

Fattore		Recidiva	Progressione
Categoria T	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	No	0	0
	SI	0	6
Grado	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Score Totale		0 – 14	0 – 23

Tabella 7

Rischio di recidiva ad 1 e 5 anni in relazione allo score ottenuto (modificato da Sylvester 2006)

Score Recidiva	Rischio ad 1 anno	Rischio a 5 anni
0	16% (11-21)	34% (27-41)
1 - 4	24% (22-27)	49% (46-53)
5 - 7	34% (30-38)	63% (58-68)
8 - 11	51% (47-55)	74% (70-78)
12 - 14	84% (69-98)	---

Tabella 8

Rischio di progressione a 1 e 5 anni in relazione allo score ottenuto (modificato da Sylvester 2006)

Score progressione	Rischio ad 1 anno	Rischio a 5 anni
0	0.25% (0-0.7)	1% (0-2)
2 – 6	1% (0.5-2)	7% (5-9)
7 – 11	5% (3-7)	18% (14-21)
12 – 16	10% (6-15)	39% (30-47)
17 – 23	32% (12-51)	75% (53-97)

9. TERAPIA MEDICA ENDOCAVITARIA

La terapia medica endocavitaria degli uroteliomi NMI è effettuata mediante l'instillazione endovescicale di un chemioterapico o di un immunoterapico. La terapia può essere condotta a scopo profilattico (adiuvante) nei confronti delle recidive degli uroteliomi dopo intervento di resezione endoscopica, o a scopo terapeutico, sia esso radicale o citoriduttivo, nei confronti di uroteliomi superficiali multipli diffusi o del carcinoma in situ (chemioterapia endovescicale ablattiva o "chemioresezione").

La terapia ablativa (o citoriduttiva) nei confronti delle lesioni papillari è in genere impiegata nell'ambito di studi clinici controllati di fase II per valutare l'attività di nuovi agenti su una lesione marker. Gli studi condotti con gli agenti antitumorali disponibili in Italia (mitomicina C, doxorubicina, epirubicina, gemcitabina) hanno mostrato una percentuale di ablazione completa della neoplasia compresa tra il 30% ed il 60% (90-94). Raramente, l'azione ablativa è utilizzata nella pratica clinica in pazienti con lesioni estese e diffuse, di aspetto non invasivo, non asportabili endoscopicamente in maniera completa.

9.1 Terapia adiuvante dopo TUR

9.1.1 Chemioterapia

La chemioterapia endovesicale riduce il rischio di recidiva dei tumori vescicali NMI dopo resezione endoscopica (livello di evidenza 1). Questo dato è stato confermato da numerosi studi multicentrici randomizzati e da diverse metanalisi (95-97). Il beneficio non è solo di breve durata ma si protrae nel tempo (98, 99). Non è però emerso un beneficio in termini di progressione e sopravvivenza (96, 97, 100) (livello di evidenza 2). Non è dimostrata una differenza di efficacia tra gli antitumorali disponibili (livello di evidenza 1).

9.1.1.1 Chemioterapia adiuvante precoce (early treatment)

Le linee guida europee indicano che tutti i pazienti con lesioni di aspetto NMI, ove non sussistano controindicazioni, vengano sottoposti ad una instillazione di antitumorale entro 24 ore dalla TUR (3). La chemioterapia endovesicale precoce presenta il vantaggio teorico di penetrare in profondità nel letto di resezione e di ridurre le recidive attribuibili al possibile impianto di cellule neoplastiche. Una meta-analisi ha confermato una riduzione della percentuale di recidiva dal 48.4% al 36.7% nei confronti della sola TUR (101) (livello di evidenza 1). L'efficacia profilattica della singola instillazione precoce è ridotta se effettuata oltre le 24 ore dalla TUR (livello di evidenza 2) (102). La presenza di una perforazione vescicale misconosciuta può essere causa di complicanze gravi. L'instillazione endovesicale precoce non va mai attuata se sussiste un simile dubbio (103, 104).

9.1.1.2 Schemi e dosi

Empiricamente, nei decenni trascorsi, è stato adottato uno schema di terapia endovesicale che prevedeva un inizio da 7 a 21 gg dopo la TUR con un trattamento settimanale per 4-6 settimane seguito, nei pazienti a maggior rischio di recidiva, da uno schema di mantenimento con instillazioni mensili per 6-12 mesi. Malgrado questo schema terapeutico sia ancora oggi adottato, negli anni recenti è emersa la maggiore efficacia profilattica della terapia endovesicale attuata precocemente, anche con una singola instillazione (101, 105). Questo rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti affetti da tumori a basso rischio (livello di evidenza 1). È verosimile che una singola instillazione precoce sia un trattamento sub-ottimale per i pazienti a medio rischio di recidiva (106, 107). Diversi studi randomizzati (livello di evidenza 2) dimostrano che l'efficacia della singola instillazione precoce, viene incrementata da successive instillazioni eseguite a ritmo settimanale per un periodo complessivo di 4-8 settimane (108-111) ("schema di induzione"). L'effetto profilattico del trattamento precoce nei confronti della recidiva, malgrado non si esaurisca a breve termine, si riduce sensibilmente dopo i primi due anni (99, 112). Il valore di un regime di mantenimento per un anno o più, soprattutto in pazienti che hanno ricevuto una instillazione precoce dopo TUR, non è ancora chiarito con un sufficiente livello di evidenza clinica (109-114).

La scelta dello schema di chemioterapia deve essere dettata sia da fattori di rischio propri

del tumore che del paziente e anche dalla compliance di quest'ultimo alla terapia. Per i tumori a basso rischio, in pazienti non fumatori e non esposti a rischio professionale, è sufficiente un'unica instillazione precoce. Nelle neoplasie a medio rischio, caratterizzate da elevata recidività ma basso rischio di progressione o nei pazienti fumatori o esposti a rischio professionale, sembra più efficace, dopo l'instillazione precoce, il ricorso ad un regime di induzione con instillazioni a ritmo settimanale, seguito, eventualmente da un regime di mantenimento mensile. Nei tumori ad alto rischio è indicata l'immunoterapia con BCG ove si eccettuino casi selezionati e condizioni che ne controindichino l'uso.

9.1.2 Immunoterapia - BCG

L'immunoterapia con BCG è indicata nei tumori a maggior rischio di progressione.

Il BCG è anche l'agente di prima scelta per il Tis vescicale, con percentuali di risposta superiori a quelle ottenute dalla chemioterapia antiblastica (livello di evidenza 2). Una risposta completa, ovvero negatività citologica ed istologica, è ottenuta nel 70-80% dei pazienti dopo un primo ciclo di 6 settimane e questa percentuale è incrementata da un secondo ciclo nei non-responders (115, 116). Ciò malgrado, entro 5 anni, il 50% dei pazienti mostra progressione ed il 20% decede per carcinoma vescicale (117-121).

Il BCG è efficace nel prevenire sia la recidiva che, a differenza della chemioterapia (96), la progressione (livello di evidenza 1) (122, 123). La capacità di prevenire la progressione è stata evidenziata solo con un regime di mantenimento di almeno un anno (122) (livello di evidenza 1). Il BCG non è indicato e deve essere considerato un overtreatment nei tumori papillari a basso rischio, in considerazione della maggiore tossicità rispetto alla chemioterapia e dal momento che non è dimostrato che possa modificare l'evoluzione di lesioni a basso rischio.

La riduzione di dose (ad un terzo) nei pazienti con lesioni papillari si è dimostrata di pari efficacia rispetto alla piena dose nella profilassi delle recidive (livello di evidenza 2). Non è noto se l'efficacia nei confronti della progressione risulti ridotta. Non è altresì noto se dosi ridotte di BCG mantengono la stessa percentuale di risposta nel Tis (124-126).

L'adozione di dosi ridotte di BCG è pertanto raccomandata solo in pazienti con lesioni papillari a rischio intermedio (raccomandazione di forza B).

La scelta della terapia adiuvante nei tumori vescicali a rischio intermedio è ancora oggetto di controversia, in quanto non è definitivamente provata la superiorità del BCG rispetto alla chemioterapia nel prevenire la recidiva in questa categoria di pazienti (97, 127), caratterizzata da un basso rischio di progressione.

L'urologo deve conoscere e gestire al meglio le possibili complicanze della chemioterapia e della immunoterapia endovesicale. La terapia endovesicale è responsabile di tossicità topica, con una frequenza del 5-50% dei casi con la chemioterapia e del 30-90% con il BCG. Manifestazioni sistemiche di tipo granulomatoso possono, seppur raramente, essere causate dal BCG. La sepsi da BCG è un evento raro, grave, raramente fatale, riportato in circa lo 0.5% dei pazienti (107, 128, 129). L'instillazione endovesicale di BCG deve essere eseguita almeno 7 gg dopo la TUR e deve essere assolutamente evitata in situazioni che facilitino il passaggio in circolo di un'elevata carica quali, ad esempio, ematuria o cateterismo traumatico. L'urologo deve essere consapevole che la dose di BCG inoculata in vescica è potenzialmente mortale se introdotta in circolo.

RACCOMANDAZIONI

In tutti i pazienti con lesioni di aspetto NMI, ove non sussistano controindicazioni, è indicata una instillazione di antiblastico entro 24 ore dalla TUR (Grado di Raccomandazione A).

L'instillazione endovesicale precoce dopo TUR non va mai attuata se sussiste un dubbio di perforazione parietale (Grado di Raccomandazione A).

L'instillazione endovesicale di BCG deve essere assolutamente evitata in situazioni che facilitano il passaggio in circolo di un'elevata carica (Grado di Raccomandazione A). L'adozione di dosi ridotte di BCG è consigliata solo in pazienti con lesioni papillari a rischio intermedio (Grado di Raccomandazione B).

9.1.3 (Raccomandazioni sulla) Scelta della terapia adiuvante dopo resezione endoscopica

L'instillazione di un agente antiblastico entro 24 ore dalla TUR è indicata in tutti i pazienti con lesioni di aspetto superficiale.

- Pazienti a basso rischio di recidiva e progressione: non necessitano di ulteriore terapia (Grado di Raccomandazione A).
- Pazienti a medio rischio di recidiva e rischio di progressione basso o moderato:
 - chemioterapia precoce seguita da instillazioni a ritmo settimanale per 6-8 settimane e schema di mantenimento per un anno (Grado di Raccomandazione B).
 - BCG per 6 settimane seguito da mantenimento per almeno un anno (Grado di Raccomandazione B).
- Pazienti ad alto rischio di progressione
 - BCG per 6 settimane, ciclo eventualmente ripetibile alla recidiva a 3 mesi, seguito da mantenimento per almeno un anno (Grado di Raccomandazione A).

10. FOLLOW-UP

Non sono disponibili ad oggi studi prospettici sulla frequenza più corretta del follow-up dei tumori vescicali NMI, in relazione alla diversa categoria di rischio. Tutte le raccomandazioni riportate qui di seguito hanno perciò un debole livello di evidenza, basato in genere su studi retrospettici e su consensus conferences.

La cistoscopia rimane il gold standard nel follow-up dopo la TUR. Il cistoscopio flessibile offre una maggiore tollerabilità dell'esame eseguito ambulatoriamente in anestesia da contatto.

L'esecuzione della prima cistoscopia è consigliata dopo 3 mesi dalla TUR in tutti i pazienti. La presenza di un tumore vescicale a 3 mesi dalla TUR costituisce un rilevante fattore prognostico (130). Dubbi persistono sulla frequenza delle successive cistoscopie. E' verosimile che per i tumori a basso rischio di recidiva e progressione, un ritardo diagnostico, seppur di diversi mesi, non si traduca in un'alterazione della prognosi (131) (livello di Evidenza 3). In questa categoria di pazienti la seconda cistoscopia è suggerita a 9 mesi dalla TUR e poi a ritmo annuale, per almeno 5 anni. Nei tumori ad alto rischio, lo schema più seguito è quello di una cistoscopia ogni 3 mesi per il primi 2 anni, ogni 4 mesi per il 3° anno, quindi ogni 6 mesi fino al 5° anno ed infine ad intervalli annuali. I pazienti affetti da tumori ad alto rischio dovranno comunque sottoporsi a controlli cistoscopici per tutta la vita. Nei tumori a rischio intermedio si segue un comportamento variabile a seconda dei fattori prognostici considerati.

La citologia rimane l'esame di follow-up più utile da associare alla cistoscopia, di primaria importanza per il carcinoma in situ e per i tumori di alto grado.

Non è provata con sufficiente evidenza clinica, malgrado suggerito da molti Autori (48), la possibilità di incrementare gli intervalli tra due esami endoscopici ricorrendo ai nuovi markers oggi disponibili. In atto non si dispone di markers urinari di sufficiente accuratezza diagnostica da poter sostituire la cistoscopia nel follow-up di pazienti con progresso urotelioma vescicale (132-134).

RACCOMANDAZIONI

La prima cistoscopia è indicata dopo 3 mesi dalla TUR in tutti i pazienti (Grado di Raccomandazione B).

Nei tumori a basso rischio la seconda cistoscopia è suggerita a 9 mesi dalla TUR e poi a ritmo annuale, per almeno 5 anni. Nei tumori ad alto rischio, lo schema più seguito è quello di una cistoscopia ogni 3 mesi per il primi 2 anni, ogni 4 mesi per il 3° anno, quindi ogni 6 mesi fino al 5° anno ed infine ad intervalli annuali (Grado di Raccomandazione B).

Lo stesso schema di follow-up, ma adattandolo alla compliance del paziente può essere usato nelle neoplasie a rischio intermedio, anticipando ove possibile il ritmo semestrale dei controlli (Grado di Raccomandazione B).

Nei pazienti ad alto rischio è indicata un'esplorazione diagnostica dell'alta via escretrice a ritmo annuale (Grado di Raccomandazione B).

11. CISTECTOMIA AB INITIO E TRATTAMENTO DOPO FALLIMENTO DELLA TERAPIA ADIUVANTE

La cattiva prognosi dell'urotelioma NMI ad alto rischio impone che al paziente venga prospettata la possibilità di un intervento radicale ab initio e vengano esposti i rischi di un trattamento conservativo.

Indicazioni comunemente accettate per la cistectomia ab initio nei tumori vescicali NMI sono uroteliomi di alto grado, di categoria T1, multipli e/o di cospicue dimensioni e/o con Tis associato e/o coinvolgenti l'uretra (83,134-136).

La cistectomia può anche rendersi necessaria per forme diffuse di uroteliomi vescicali NMI non asportabili endoscopicamente in maniera completa, seppur in più tempi.

I pazienti con recidiva NMI dopo chemioterapia possono trarre beneficio dalla terapia endocavitaria con BCG. La terapia standard del tumore vescicale che dimostra progressione ed infiltrazione della tonaca muscolare dopo TUR e terapia endovesicale adiuvante è la cistoprostatovesiclectomia radicale.

Il fallimento della terapia adiuvante con BCG nei tumori ad alto rischio, ovvero la recidiva a 3 e, dopo un secondo ciclo, a 6 mesi, la presenza di Tis persistente, la recidiva o la diffusione all'uretra prostatica con infiltrazione dei dotti prostatici, la progressione nel numero delle lesioni, nella frequenza delle recidive, o nella categoria T sono indicazioni alla cistectomia anche in considerazione dei risultati ancora preliminari e comunque deludenti della terapia endovesicale di seconda linea.

Non esiste ancor oggi consenso unanime se il ritardo nell'attuare la cistectomia possa rivestire un impatto prognostico negativo per questi pazienti (87, 137-138).

I risultati promettenti di nuove metodiche di somministrazione endovesicale di chemioterapici, in particolare la mitomicina C, quali la termochemioterapia (Synergo) e l'EMDA (Electro Motive Drug Administration), che ottengono una maggiore penetrazione transmurale del farmaco, sono ancora preliminari e prive di un sufficiente livello di evidenza clinica (139-141).

1. Hall MC, Chang SS, Dalbagni G, Pruthi RS, Seigne JD, Skinner EC, Wolf JS Jr, Schellhammer PF: Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1, and Tis): 2007 update. *J Urol.* 178:2314-30;2007.
2. Smith JA, Labasky RF, Cockett ATK, Fracchia JA, Montie JE, Rowland RG: Bladder cancer clinical guidelines panel summary report on the management of nonmuscle invasive bladder cancer (stages Ta, T1 and TIS). *J. Urol.* 162:1697-1701;1999.
3. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou J: Guidelines on Ta-T1 (non muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology 2008.
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online>
4. Oosterlinck W, van der Meijden A, Sylvester R, Böhle A, Rintala E, Solsona Narvón E, Lobel B: Guidelines on Ta-T1 (non muscle invasive) bladder cancer. European Association of Urology 2006.
<http://www.uroweb.org/nc/professional-resources/guidelines/online>
5. van der Meijden APM, Sylvester R, Oosterlinck W, Solsona E, Boehle A, Lobel B, Rintala E; for the EAU Working Party on Non Muscle Invasive Bladder Cancer. EAU guidelines on the diagnosis and treatment of urothelial carcinoma in situ. *Eur Urol* 48:363-371;2005.
6. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmstrom PU, Stockle M, Sternberg C; European Association of Urology (EAU) Working Group on Oncological Urology. Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* 2002;24:105-112.
7. Oosterlinck W, Solsona E, van der Meijden APM, Sylvester R, Boehle A, Rintala E, Lobel B; European Association of Urology. EAU guidelines on diagnosis and treatment of upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Eur Urol* 46:147-154;2004.
8. Associazione Urologi Ospedalieri Italiani. Auroline 5: Linee guida per il tumore vescicale superficiale.
<http://www.auro.it/new/wp-content/uploads/2007/09/lg5.pdf>
9. CNR/MIUR Progetto strategico oncologia. Boccardo F, Silvestrini R. (Eds). Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori della vescica.
<http://progettooncologia.cnr.it/strategici/vescica/pref-ve.html>. 2005
10. Olfert SM, Felknor SA, Deldos GL: An updated review of the literature: risk factors for bladder cancer with focus on occupational exposures. *South Med J.* 99:1256-63;2006.
11. Negri E, La Vecchia C: Epidemiology and prevention of bladder cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 10:7-14;2001.
12. Aveyard P, Adab P, Cheng K, Wallace D, Hey K, Murphy M. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int* 90:228-239;2002.
13. Leppert JT, Shvarts O, Kawaoka K, Lieberman R, Belldgrun AS, Pantuck AJ: Prevention of Bladder Cancer: A Review. *Eur Urol.*49:226-234;2006.
14. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT: Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 96:99-106;2004.
15. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S: Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. *Preventive Medicine* 35:114-120;2002.
16. Nohynek GJ, Fautz R, Benech-Kieffer F, Toutain H: Toxicity and human health risk of hair dyes. *Food and Chemical Toxicology* 42:517-543;2004.
17. Donato F, Moffetta P, Fazioli R, Aulenti V, Gelatti U, Porru S: Bladder cancer, tobacco smoking, coffee and alcohol drinking in Brescia, northern Italy. *European Journal of Epidemiology* 13:795-800;1997.
18. La Vecchia C, Tavani A: Coffee and cancer risk: an update. *Eur J Cancer Prev.* 16:385-9;2007.
19. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, Van Den Brandt PA: The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. *World J Urol.* 21:392-401;2004.
20. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Marcos R, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M: Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing, showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol.* 15, 165:148-56;2007.
21. Kantor AF, Hartge P, Hoover RN and Fraumeni JF Jr: Epidemiological characteristics of squamous cell

- carcinoma and adenocarcinoma of the bladder. *Cancer Res* 48:3853-59;1988.
22. Mostafa MH, Sheweita SA and O'Connor PJ: Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol.* 1:97-102;1999.
 23. Chan TY, Epstein JI. In Situ Adenocarcinoma of the Bladder. *Am J Surg Pathol* 25:892-899;2001.
 24. Siefker-Radtke A: Urachal carcinoma: surgical and chemotherapeutic options. *Expert Rev Anticancer Ther.* 6:1715-21;2006.
 25. Sobin DH, Wittekind Ch., eds. pp. 199-202 In: TNM classification of malignant tumours. 6th edn. New York: Wiley-Liss, 2002.
 26. Pavone-Macaluso M, Lopez-Beltran A, Aragona F, Bassi P, Fitzpatrick JM: The pathology of bladder cancer: An update on selected issues. *BJU Int.* 98:1161-5;2006.
 27. MacLennan GT, Kirkali Z, Cheng L: Histologic grading of noninvasive papillary urothelial neoplasms. *Eur Urol.* 51:889-97;2007.
 28. Catto JW, Yates DR, Rehman I, Azzouzi AR, Patterson J, Sibony M, Cussenot O, Hamdy FC: Behavior of urothelial carcinoma with respect to anatomical location. *J Urol.*177:1715-20;2007.
 29. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol.* 22:1435-48;1998.
 30. Sauter G, Algaba F, Amin M, Busch C, Chevillet J, Gasser T, Grignon DJ, Hofstadter F, Lopez-Beltran A, Epstein JI. Tumours of the urinary system: non-invasive urothelial neoplasias. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I, eds. WHO classification of classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARCC Press, 2004.
 31. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. Histological typing of urinary bladder tumours. In: World Health Organization international histologic classification of tumours. 2nd edn. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999.
 32. Jones TD, Cheng : Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential: evolving terminology and concepts. *J Urol.* 175:1995-2003;2006.
 33. Gonul I, Poyraz A, Unsal C, Acar C, Alkibay T. Comparison of 1998 WHO/ISUP and 1973 WHO classifications for interobserver variability in grading of papillary urothelial neoplasms of the bladder. *Pathological evaluation of 258 cases.* *Urol Int.* 78:338-44;2007.
 34. Witjes JA, Moonen PMJ, Van Der Heijden AG: Review pathology in a diagnostic bladder cancer trial: effect of patient risk category. *Urol.* 67:751-755, 2006.
 35. Lopez-Beltran A, Montironi R. Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *Eur Urol* 46:170-176;2004.
 36. Karahan OL, Yikilmaz A, Ekmekcioglu O, Ozturk F, Seviinc H: Color doppler ultrasonography findings of bladder tumors: correlation with stage and histopathologic grade. *Acta Radiol.* 45:481-6;2004.
 37. Goessel C, Knispel HH, Millar K, Klan R. Is routine excretory urography necessary at first diagnosis of bladder cancer? *J Urol.*157:480-481;1997.
 38. Holmang S, Hedelin H, Anderstrom C, Holmberg E, Johansson SL. Long-term follow-up of a bladder carcinoma cohort: routine followup urography is not necessary. *J Urol.*160:45-48;1998.
 39. Multidetector computed tomography urography (MDCTU) for diagnosing urothelial malignancy. *Clin Radiol.* 62:324-32;2007.
 40. Setty BN, Holalkere NS, Sahani DV, Uppot RN, Harisinghani M, Blake MA. State-of-the-art cross-sectional imaging in bladder cancer. *Curr Probl Diagn Radiol.* 36:83-96;2007.
 41. Suleyman E, Yekeler E, Dursun M, Zorba UO, Tunc M, Tunaci A, Acunas B: Bladder tumors: virtual MR cystoscopy. *Abdom Imaging* 31:483-9;2006.
 42. Saksena MA, Dahl DM, Harisinghani MG: New imaging modalities in bladder cancer. *World J Urol.* 24:473-80;2006.
 43. Zhang J, Gerst S, Lefkowitz RA, Bach A: Imaging of bladder cancer. *Radiol Clin North Am.* 45:183-205;2007.
 44. Powles T, Murray I, Brock C, Oliver T, Avril N: Molecular positron emission tomography and PET/CT imaging in urological malignancies. *Eur Urol.* 51:1511-20;2007.
 45. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analysis. *Urology* 61:109-118;2003.
 46. Lokeshwar VB, Habuchi T, Grossman HB, Murphy WM, Hautmann SH, Hemstreet GP 3rd, Bono AV, Getzenberg RH, Goebell P, Schmitz-Dräger BJ, Schalken JA, Fradet Y, Marberger M, Messing E, Droller MJ. Bladder tumor markers beyond cytology: international consensus panel on bladder tumor markers.

- Urology 66:35-63;2005.
47. Sarosdy MF, Schellhammer P, Bokinsky G, Kahn P, Chao R, Yore L, Zadra J, Burzon D, Osher G, Bridge JA, Anderson S, Johansson SL, Lieber M, Soloway M, Flom K: Clinical evaluation of a multitarget fluorescent in situ hybridization assay for detection of bladder cancer. *J Urol* 168:1950-54;2002.
 48. Grossman HB, Soloway M, Messing E, Katz G, Stein B, Kassabian V, Shen Y: Surveillance for recurrent bladder cancer using a point-of-care proteomic assay. *JAMA*. 295:299-305;2006.
 49. Shariat SF, Marberger MJ, Lotan Y, Sanchez-Carbayo M, Zippe C, Lüdecke G, Boman H, Sawczuk I, Friedrich MG, Casella R, Mian C, Eissa S, Akaza H, Serretta V, Huland H, Hedelin H, Raina R, Miyanaga N, Sagalowsky AI, Roehrborn CG, Karakiewicz PI: Variability in the performance of nuclear matrix protein 22 for the detection of bladder cancer. *J Urol*. 176:919-26;2006.
 50. Arentsen HC, de la Rosette JJ, de Reijke TM, Langbein S : Fluorescence in situ hybridization: a multi-target approach in diagnosis and management of urothelial cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 7:11-9;2007.
 51. May M, Hakenberg OW, Gunia S, Pohling P, Helke C, Lübke L, Nowack R, Siegsmond M, Hoschke B: Comparative diagnostic value of urine cytology, UBC-ELISA, and fluorescence in situ hybridization for detection of transitional cell carcinoma of urinary bladder in routine clinical practice. *Urology* 70:449-53;2007.
 52. Van Rhijn BW, van der Poel HG, van der Kwast TH. Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol* 47:736-748;2005.
 53. Messing E: Markers of detection. *Urol Oncol*. 25:344-7;2007.
 54. Black PC, Brown GA, Dinney CP: Molecular markers of urothelial cancer and their use in the monitoring of superficial urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 24:5528-35;2006.
 55. Luis NM, López-Knowles E, Real FX: Molecular biology of bladder cancer. *Clin Transl Oncol*. 9:5-12;2007.
 56. Duffy MJ, O'Donovan N, Brennan DJ, Gallagher WM, Ryan BM: Survivin: a promising tumor biomarker. *Cancer Lett*. 249:49-60;2007.
 57. Alvarez A, Lokeshwar VB: Bladder cancer biomarkers: current developments and future implementation. *Curr Opin Urol*. 17:341-6;2007.
 58. Zaak D, Kriegmair M, Stepp H, Baumgartner R, Oberneder R, Schneede P, Corvin S, Frimberger D, Knuchel R, Hofstetter A. Endoscopic detection of transitional cell carcinoma with 5- aminolevulinic acid: results of 1012 fluoroscopic endoscopies. *Urology* 57:690-694;2001.
 59. Zaak D, Karl A, Knuchel R, Stepp H, Hartmann A, Reich O et al: Diagnosis of urothelial carcinoma of the bladder using fluorescence endoscopy. *BJU Int* 96:217;2005.
 60. Jocham D, Witjes F, Wagner S, Zeylemaker B, van Moorselaar J, Grimm MO et al: Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinic acid imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol* 174:862;2005.
 61. Grossman HB, Gomella L, Fradet Y, Morales A, Presti J, Ritenour C, Nseyo U, Droller MJ; PC B302/01 Study Group: A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*. 178:62-7;2007.
 62. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N, Donat R, Susani M, Marberger M; Hexvix PCB301/01 Study Group. Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy. *J Urol* 171:135-138;2004.
 63. Fradet Y, Grossman HB, Gomella L, Lerner S, Cookson M, Albala D, Droller MJ; PC B302/01 Study Group. A comparison of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of carcinoma in situ in patients with bladder cancer: a phase III, multicenter study. *J Urol*. 178:68-73; 2007.
 64. Schmidbauer J, Marberger M: Recent developments in fluorescence cystoscopy: do novel agents bring a benefit? *Curr Opin Urol*. 17:347-51;2007.
 65. Witjes JA, Douglass J: The role of hexaminolevulinic acid fluorescence cystoscopy in bladder cancer. *Nat Clin Pract Urol*. 4:542-9;2007.
 66. Babjuk M, Soukup V, Oetrik R, Jirsa M and Dvoracek J: 5-aminolaevulinic acid-induced fluorescence cystoscopy during transurethral resection reduces the risk of recurrence in stage Ta/T1 bladder cancer. *BJU Int* 96:798-782;2005.

67. Daniltchenko DI, Riedl CR, Sachs MD, Koenig F, Daha KL, Pflueger H et al: Long-term benefit of 5-aminolevulinic acid fluorescence assisted transurethral resection of superficial bladder cancer: 5-year results of a prospective randomized study. *J Urol* 174:2129-34;2005.
68. Burger M, Zaak D, Stief CG, Filbeck T, Wieland WF, Roessler W, Denzinger S. Photodynamic diagnostics and noninvasive bladder cancer: is it cost-effective in long-term application? A Germany-based cost analysis. *Eur Urol*. 52:142-7;2007.
69. Donat SM, North A, Dalbagni G, Herr HW: Efficacy of Office Fulguration for Recurrent Low Grade Papillary Bladder Tumors Less Than 0.5 cm. *J Urol* 171:636-639; 2004.
70. Brausi M, Collette L, Kurth K, van der Meijden A, Oosterlinck W, Witjes JA, Newling D, Bouffoux C, Sylvester R; EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol* 41:523-31;2002.
71. Carmack AJ, Soloway MS: The diagnosis and staging of bladder cancer: from RBCs to TURs. *Urology* 67:3-8; 2006.
72. Nieder AM, Manoharan M: The role of the surgeon and transurethral resection in the treatment of superficial bladder cancer. *Scientific World Journal*. 6:2626-31;2006.
73. van der Meijden A, Oosterlinck W, Brausi M, Kurth KH, Sylvester R, de Balincourt C, Members of the EORTC GU Group Superficial Bladder Committee. Significance of bladder biopsies in Ta, T1 bladder tumors: a report from the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group. *Eur Urol*35:267-71;1999.
74. Fujimoto N, Harada S, Terado M, Sato H, Matsumoto T: Multiple biopsies of normal-looking urothelium in patients with superficial bladder cancer: Are they necessary? *Int J Urol*. 10:631-5;2003.
75. May F, Treiber U, Hartung R, Schwaibold H: Significance of Random Bladder Biopsies in Superficial Bladder Cancer *European Urology* 44: 47-50; 2003.
76. Guy L, Savareux L, Molinié V, Botto H, Boiteux JP, Lebret T : Should bladder biopsies be performed routinely after bacillus Calmette-Guérin treatment for high-risk superficial transitional cell cancer of the bladder? *Eur Urol*. 50:516-20;2006.
77. Highshaw RA, Tanaka ST, Evans CP, deVere White RW: Is bladder biopsy necessary at three or six months post BCG therapy? *Seminars and Original Investigations* 21:207-209;2003.
78. Landry JL, Gelet A, Bouvier R, Dubernard JM, Martin X, Colombel M. Detection of bladder dysplasia using 5-aminolaevulinic acid-induced porphyrin fluorescence. *BJU Int*. 91:623-6;2003.
79. Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P, Stepp H, Frimberger D, Corvin S, Schmeller N, Kriegmair M, Hofstetter A, Knuechel R, Knochel R. Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer* 95:2580;2002.
80. Miladi M, Peyromaure M, Zerbib M, Saighi D, Debre B. The value of a second transurethral resection in evaluating patients with bladder tumours. *Eur Urol* 43:241-245;2003.
81. Jakse G, Algaba F, Malmstrom PU, Oosterlinck W. A second-look TUR in T1 transitional cell carcinoma: why? *Eur Urol* 45:539-546;2004.
82. Divrik T, Yildirim U, Ero_lu AS, Zorlu F, Ozen H: Is a second transurethral resection necessary for newly diagnosed pT1 bladder cancer? *J Urol*. 175:1258-61;2006.
83. Nieder AM, Brausi M, Lamm D, O'Donnel M, Tomita K, Woo H, Jewett AS: Management of stage T1 tumors of the bladder: international consensus panel. *Urol*. 66: 108-125;2005.
84. Divrik RT, Yildirim U, Zorlu F, Ozen H: The effect of repeat transurethral resection on recurrence and progression rates in patients with T1 tumors of the bladder who received intravesical mitomycin: a prospective, randomized clinical trial. *J Urol*. 175:1641-4;2006.
85. Herr HW: Restaging transurethral resection of high risk superficial bladder cancer improves the initial response to bacillus calmette-guerin therapy *J. Urol*. 174:2134-40;2005.
86. Oosterlinck W: Repeat transurethral resection lowers recurrence rates in T1 bladder tumors, even after intravesical mitomycin C. *Nat Clin Pract Urol*. 3:582-3;2006.
87. Herr HW, Donat SM; Dalbagni G: Can restaging transurethral resection of T1 bladder cancer select patients for immediate cystectomy? *J Urol*, 177:75-79;2007.
88. Jahnson S, Wiklund F, Duchek M, Mestad O, Rintala E, Hellsten S, Malmström PU. Results of second-look resection after primary resection of T1 tumour of the urinary bladder. *Scand J Urol Nephrol* 39:206-210;2005.
89. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Oosterlinck W, Witjes JA, Bouffoux C, Denis L, Donald WW, Newling DWW, Kurth KH: Predicting Recurrence and Progression in Individual Patients with Stage Ta T1 bladder can-

- cer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur. Urol.* 49:466-477;2006.
90. Bono AV, Hall RR, Denis L, Lovisollo JA, Sylvester R: Chemoresection in Ta-T1 bladder cancer. Members of the EORTC Genito-Urinary Group. *Eur Urol* 29:385-90;1996.
 91. Witjes J.A., Mungan N.A., Debruyne F.M.J.: Management of superficial bladder cancer with Intravesical chemotherapy: an update. *Urology* 56:19-21;2000.
 92. van der Heijden AG, Moonen PM, Cornel EB, Vergunst H, de Reijke TM, van Boven E, Barten EJ, Puri R, van Kalken CK, Witjes JA: Phase II marker lesion study with intravesical instillation of apaziquone for superficial bladder cancer: toxicity and marker response. *J Urol.*176:1349-53;2006.
 93. Maffezzini M, Campodonico F, Canepa G, Capponi G, Fontana V: Short-schedule intravesical gemcitabine with ablative intent in recurrent Ta-T1, G1-G2, low- or intermediate-risk, transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 51:956-61;2007.
 94. Serretta V, Galuffo A, Pavone C, Allegro R, Pavone-Macaluso M: Gemcitabine in intravesical treatment of Ta-T1 transitional cell carcinoma of the bladder: Phase III study on marker lesions. *Urology* 65:65-69;2005.
 95. Kurth K, Tunn U, Schroeder FH, Pavone-Macaluso M, Debruyne F, Ten Kate F, de Pauw M, Sylvester R and members of the EORTC Genitourinary Group: Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: long-term results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized trial comparing doxorubicin, ethoglucid and transurethral resection alone. *J.Urol.* 158: 378-84;1997.
 96. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, Bouffieux C, van der Meijden A, Parmar MKB, Bijmens L: A combined analysis of EORTC and MRC clinical trials for the prophylactic treatment of stage Ta T1 bladder cancer. *J. Urol.* 156:1934-40;1996.
 97. Huncharek M., Geschwind J.F., Whitterspoon B., Mc Garry R., Adcock D.: Intravesical chemotherapy prophylaxis in primary superficial bladder cancer:a meta-analysis of 3703 patients from 11 randomized trials. *J.Clin. Epid.* 53: 676-680;2000.
 98. Josephson D, Pasin E, Stein JP: Superficial bladder cancer: part 2. Management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 7:567-81;2007.
 99. Solsona E, Iborra I, Riccs IV, Maruas IL, Casanova I, Dumont R.: Effectiveness of a single immediate MMC instillation in patients with low risk superficial bladder cancer: short and long term followup. *J Urol* 161:1120-3;1999.
 100. Gårdmark T, Jahson S, Wahlquist R, Wijkström H, Malmström PU: Analysis of progression and survival after 10 years of a randomized prospective study comparing mitomycin-C and bacillus Calmette-Guérin in patients with high-risk bladder cancer. *BJU Int.* 99:817-20;2007.
 101. Sylvester RJ, Oosterlinck W, van der Meijden APM: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials *J. Urol.* 171:2186-90, 2004.
 102. Kaasinen E, Rintala E, Hellstrom P, Viitanen J, Jusela H, Rajala P, Korhonen H, Liukkonen P, and the Finbladder Group: Factors explaining recurrence in patients undergoing chemoimmunotherapy regimens for frequently recurring superficial bladder carcinoma. *Eur. Urol.* 42:167-74;2002.
 103. Shapiro O, Jones K, Wang C, Landas S, Haas GP: Risk of post-operative intravesical mitomycin C instillation following transurethral bladder tumor resection. *Can J Urol.* 13:3317-20;2006.
 104. Oddens JR., van der Meijden APM, Sylvester R: One Immediate Postoperative Instillation of Chemotherapy in low risk Ta,T1 bladder cancer patients. Is it always safe? *Eur Urol* 46:336-338;2004.
 105. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroeder F H, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R: A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol,* 149: 749, 1993.
 106. Sylvester RJ: Intravesical Chemotherapy in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: What Schedule and Duration of Treatment? *Eur Urol* 52:951-955;2007.
 107. Witjes AJ, Hendricksen K: Intravesical pharmacotherapy for non-muscle-invasive bladder cancer: a critical analysis of currently available drugs, treatment schedules, and long-term results. *Eur. Urol.* 53:45-52;2008.
 108. Tolley DA, Parmar MKB, Grigor KM, Lallemand G, Benyon LL, Fellows J, Freedman LS. The effect of intravesical mitomycin C on recurrence of newly diagnosed superficial bladder cancer: a further report

- with 7 years of follow-up. *J Urol* 155:1233-38;1996.
109. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y, Tsuneyoshi M, Naito S: A randomized controlled trial of short-term versus long-term prophylactic intravesical instillation chemotherapy for recurrence after transurethral resection of Ta/T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol*. 171:153-157, 2004.
 110. Bouffloux Ch, Kurth KH, Bono A, Oosterlinck W, Kruger CB, De Pauw M, Sylvester R: Intravesical Adjuvant Chemotherapy for Superficial Transitional Cell Bladder Carcinoma: Results of 2 European Organization for Research and Treatment of Cancer Randomized Trials With Mitomycin C and Doxorubicin Comparing Early Versus Delayed Instillations and Short-Term Versus Long-Term Treatment. *J. Urol*. 153:934-941;1995.
 111. Nomata K, Noguchi M, Kanetake M, Tsuda N, Hayashi M, Yamashita S, Sakuragi T, Kusaba Y, Shindo K; Nagasaki Clinical Research Group for Bladder Cancer: Intravesical adjuvant chemotherapy for superficial transitional bladder cancer: results of a randomised trial with epirubicin comparing short and long-term maintenance treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 50:266-270;2002.
 112. Hinotsu S, Akaza H, Ohashi Y, Kotake T. Intravesical chemotherapy for maximum prophylaxis of new early phase superficial bladder carcinoma treated by transurethral resection: a combined analysis of trials by the Japanese Urological Cancer Research Group using smoothed hazard function. *Cancer* 86:1818-1826;1999.
 113. Friedrich MG, Pichlmeier U, Schwaibold H, Conrad S, Huland H : Long-term intravesical adjuvant chemotherapy further reduces recurrence rate compared with short-term intravesical chemotherapy and short-term therapy with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) in patients with non-muscle-invasive bladder carcinoma. *Eur Urol*. 52:1123-29;2007.
 114. Hendricksen K, Witjes JA: Current strategies for first and second line intravesical therapy for non muscle invasive bladder cancer. *Curr Opin Urol*. 17:352-7;2007.
 115. Alexandroff, A. B., Jackson, A. M., O'Donnell, M. A. et al: BCG immunotherapy of bladder cancer: 20 years on. *Lancet*, 353: 1689, 1999.
 116. Lamm DL: BCG immunotherapy for transitional-cell carcinoma in situ of the bladder. *Oncology* 9: 947, 1995.
 117. De Jager, R., Guinan, P., Lamm, D. et al: Long-term complete remission in bladder carcinoma in situ with intravesical TICE bacillus Calmette Guerin. Overview analysis of six phase II clinical trials. *Urology*, 38: 507, 1991.
 118. Nadler, R. B., Catalona, W. J., Hudson, M. A. et al: Durability of the tumor-free response for intravesical bacillus Calmette- Guerin therapy. *J Urol*, 152: 367, 1994.
 119. Jakse G, Hall R, Bono A, Holtl W, Carpentier P, Spaander JP, van Der Meijden AP, Sylvester R Intravesical BCG in Patients with Carcinoma in situ of the Urinary Bladder: Long-Term Results of EORTC GU Group Phase II Protocol 30861. *Eur Urol*. 40:144-50;2001.
 120. Shelley MD, Wilt TJ, Court J, Coles B, Kynaston H, Mason MD. Intravesical bacillus Calmette-Guerin is superior to mitomycin C in reducing tumour recurrence in high-risk superficial bladder cancer: a meta-analysis of randomized trials. *BJU Int* 93:485-490;2004.
 121. Huncharek, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy versus BCG immunotherapy on recurrence of superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol*;26:402-407; 2003.
 122. Sylvester RJ, van der Meijden APM, Lamm DL: Intravesical bacillus Calmette-Guerin reduces the risk of progression in patients with superficial bladder cancer: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials. *J. Urol*.168:1964-70;2002.
 123. Bohle A, Bock PR: Intravesical bacille calmette-guerin versus mitomycin c in superficial bladder cancer: formal meta-analysis of comparative studies on tumor progression *Urol* 63:682-687,2004.
 124. Bassi P, Nicola P, Spinadin R, Carando R, Pagano F, Papagallo GL: Low dose vs standard dose BCG therapy of superficial bladder cancer: final results of a phase 3 randomized trial. *Eur Urol. suppl.* 35: abstr 152;1999.
 125. Pagano F, Bassi PF, Dilani C, Meneghini A, Maruzzi D, Garbeglio A: A low dose bacillus Calmette-Guérin regimen in superficial bladder cancer therapy: is it effective? *J Urol* 146:32-5;1991.
 126. Martinez-Pineiro JA, Martinez-Pineiro L, Solsona E, Rodriguez RH, Gomez JM, Martin MG, Molina JR, Collado AG, Flores N, Isorna S, Pertusa C, Rabadan M, Astobieta A, Camacho JE, Arribas S, Madero R; Club Urologico Espanol de Tratamiento Oncologico (CUETO). Has a 3-fold decreased dose of bacillus Calmette-Guerin the same efficacy against recurrences and progression of T1G3 and Tis bladder tumors than the standard dose? Results of a prospective randomized trial. *J Urol* 174:1242-1247;2005.

127. Millan-Rodriguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J, Palou J, Vicente-Rodriguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol.* 163:73-78;2000.
128. Thrasher JB, Crawford ED: Complications of intravesical chemotherapy. *Urol. Clin North Am* 19:529-39;1992.
129. Koya MP, Simon MA, Soloway MS: Complications of intravesical therapy for urothelial cancer of the bladder. *J Urol.* 175:2004-10;2006.
130. Solsona E, Iborra I, Dumont R, Rubio-Briones J, Casanova J, Almenar S: The 3-month clinical response to intravesical therapy as a predictive factor for progression in patients with high risk superficial bladder cancer *J Urol* 164:685-689;2000.
131. Soloway MS, Bruck DS, Kim SS: Expectant management of small, recurrent, non invasive papillary bladder tumors. *J Urol.* 170:438-441;2003.
132. Serretta V, Pomara G, Rizzo I, Esposito E: Urinary BTA-Stat, BTA-Trak and NMP22 in surveillance after TUR of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Eur Urol* 38:419-425;2000.
133. Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J; Quintero A, Merlo F, Carrasco JC et al: Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, cyclinD1 and cyclin D3) and proliferation index (K167-Mib1) *Eur. Urol.* 45:606;2004.
134. Moonen PMJ, van Balken-Ory B, Kiemeny LALM, Schalcken JA, Witjes JA: Prognostic value of p53 for high risk superficial bladder cancer with long term followup. *J. Urol.* 177:80;2007.
135. Gattegno B: T1G3 bladder cancer: Conservative Management or Cystectomy? *Eur Urol* 45:399;2004.
136. Malavaud B: T1G3 Bladder Tumours: The Case for Radical Cystectomy. *Eur Urol* 45:406;2004.
137. Nieder AM, Simon MA, Kim SS, Manoharan M, Soloway MS: Radical cystectomy after Bacillus Calmette-Guerin for High risk Ta, T1 and carcinoma in situ: defining the risk of initial bladder preservation. *Urol.* 67:737;2006.
138. Denzinger S, Fritsche HS, Otto W, Blana A, Wieland WF, Burger M: Early versus deferred cystectomy for initial high-risk pT1G3 urothelial carcinoma of the bladder: do risk factors define feasibility of bladder-sparing approach? *Eur Urol* 53 :146; 2008.
139. Giannantoni A, Di Stasi SM, Chancellor MB, Costantini E, Porena M.: New frontiers in intravesical therapies and drug delivery. *Eur Urol.* 50:1183-93;2006.
140. Di Stasi SM, Giannantoni A, Giurioli A, Valenti M, Zampa G, Storti L, Attisani F, De Carolis A, Capelli G, Vespasiani G, Stephen RL: Sequential BCG and electromotive mitomycin versus BCG alone for high-risk superficial bladder cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*7:43-51;2006.
141. Gofrit ON, Shapiro A, Pode D, Sidi A, Nativ O, Leib Z, Witjes JA, van der Heijden AG, Naspro R, Colombo R: Combined local bladder hyperthermia and intravesical chemotherapy for the treatment of high-grade superficial bladder cancer. *Urology* 63:466-71;2004.

Capitolo 4

INFEZIONI DELLE VIE URINARIE*

Alessandro Bertaccini

M. Borghesi, G. Cicchetti, C. Ferri,
A. Franceschelli, G. Martorana, R. Schiavina

*Si consiglia la consultazione in lingua originale (EAU Guidelines 2007)

1. UTI - URINARY TRACT INFECTION	pag 251
2. UTI NELL'INSUFFICIENZA RENALE, NEI PAZIENTI TRAPIANTATI, DIABETICI E IMMUNODEPRESSI	pag 281
3. UTI COMPLICATE DA ANOMALIE UROLOGICHE	pag 295
4. UTI ASSOCIATE A CATETERE	pag 303
5. LA SINDROME SETTICA IN UROLOGIA (UROSEPSI)	pag 317
6. URETRITI	pag 325
7. PROSTATITI E SINDROME DA DOLORE PELVICO CRONICO	pag 329
8. EPIDIDIMITI ED ORCHITI	pag 341
9. PROFILASSI BATTERICA PERIOPERATORIA IN UROLOGIA	pag 345

1. Infezioni delle vie urinarie

1. SOMMARIO E RACCOMANDAZIONI

Definizione

Le infezioni acute non complicate delle vie urinarie comprendono episodi di cistite e pielonefrite acuta in pazienti altrimenti in buona salute. Queste UTI (Urinary Tract Infection) sono prevalenti nelle donne che non hanno nessuno dei fattori di rischio che sono noti incrementare il rischio di complicanze o di fallimento della terapia.

Spettro eziologico

Lo spettro di agenti eziologici è sovrapponibile per le UTI non complicate del tratto urinario superiore ed inferiore, con *E. Coli* come patogeno responsabile del 70-95% dei casi e *Staphylococcus saprophyticus* in circa il 10-15%. Occasionalmente vengono isolati altri patogeni come *Proteus mirabilis* e *Klebsiella* spp. (IIB)

Cistiti acute non complicate in donne in età fertile, non gravide

Oltre all'esame obiettivo, l'esame urine (ad es. con dipstick) con valutazione di leucociti, eritrociti e nitriti, è raccomandato per la diagnosi routinaria (B). Una conta di colonie $>10^3$ /mL viene considerata una batteriuria rilevante (IIB).

Cicli brevi di antibiotici sono altamente efficaci e sono consigliabili per la maggiore compliance che inducono, il minor costo e la minore frequenza di eventi avversi. La single-dose therapy (con alcune eccezioni) è generalmente meno efficace della terapia con il medesimo antibiotico usato per tempi più lunghi. Comunque, con gli antibiotici più utilizzati, ci sono pochi vantaggi da un trattamento somministrato per più di 3 giorni e il rischio di eventi avversi è più elevato.

Il trimetoprim (TMP) o il trimetoprim-sulfametossazolo (SMX) può essere raccomandato come trattamento empirico di prima linea solamente nelle comunità in cui il tasso di resistenza al TMP sia $< 20\%$ (IbA). Altrimenti i fluorchinolonici, la fosfomicina, la pivmecillina e la nitrofurantoina sono raccomandati come farmaci orali alternativi per la terapia empirica. Va comunque tenuto presente che il tasso di *E. Coli* resistenti ai fluorchinolonici si sta alzando.

L'esame urine, compreso il dipstick, è sufficiente per un follow-up di routine. Le culture post-trattamento in pazienti asintomatici possono non essere indicate. Nelle donne in cui non c'è risoluzione della sintomatologia o in cui la sintomatologia si risolve ma ricorre nel giro di 2 settimane, si devono effettuare urinocoltura ed antibiogramma (IVC).

Pielonefriti acute non complicate in donne in età fertile non gravide

La pielonefrite acuta è caratterizzata da dolore al fianco, nausea, vomito, febbre (>38°C) o fastidio nell'angolo costo-vertebrale. Può verificarsi in assenza di sintomatologia cistitica (disuria, pollachiuria). Oltre all'esame obiettivo, l'esame urine (ad es. con dipstick) con misurazione di leucociti, eritrociti e nitriti, è raccomandato per la diagnosi routinaria (C). Una conta di colonie >10⁴/mL viene considerata una batteriuria rilevante (IIB).

Una valutazione ecografia del tratto urinario superiore dovrebbe essere fatta per escludere ostruzioni delle vie urinarie o calcoli renali (C). Esami aggiuntivi, come la TAC, l'urografia o la scintigrafia con acido dimercaptosuccinico, vanno presi in considerazione solo se il paziente rimane febbrile dopo 72 ore di terapia per escludere ulteriori fattori complicanti come litiasi, ascessi renali o perinefrici (C).

Come terapia di prima linea nei casi lievi, un fluorochinolone per os per 7 giorni è raccomandato nelle aree in cui la resistenza ai chinolonici è ancora bassa (<10%) (IbA). Se viene individuato un microrganismo GRAM+, potrebbe essere raccomandato un aminopenicillina + inibitore delle beta-lattamasi (BLI) (IIB). I casi più severi di pielonefriti acute non complicate dovrebbero essere ospedalizzati e trattati, compatibilmente con le condizioni generali del paziente, con fluorochinoloni, cefalosporine di IIIa generazione o aminopenicillina + BLI e.v., in base alla sensibilità locale (IIB). Man mano che il paziente migliora, si può passare al trattamento per os con chinolonici o TMP-SMX (se attivo contro il patogeno responsabile) per completare il trattamento di 1 o 2 settimane rispettivamente (IIB). In zone ad alta resistenza dell' E. Coli per i chinolonici e in situazioni in cui i chinolonici sono controindicati (gravidanza, allattamento, adolescenza) è raccomandata una cefalosporina di IIIa generazione (IIB). Le colture post-trattamento in pazienti asintomatici possono non essere indicate; l'esame urine di routine con dipstick è sufficiente (IIB). Nelle donne in cui la sintomatologia si risolve ma presentano ricadute nel giro di 2 settimane, è importante ripetere l'urinocoltura, eseguire l'antibiogramma ed un appropriato esame per escludere anomalie delle vie urinarie (C).

UTI ricorrenti (non complicate) nelle donne

Le UTI ricorrenti sono diffuse nelle donne giovani, in buona salute, che generalmente hanno vie urinarie fisiologicamente e anatomicamente normali. I seguenti regimi di profilassi antibiotica sono raccomandati:

- Antibiotici a basso dosaggio, a lungo termine, assunti alla sera (IaA);
- Profilassi post-attività sessuale nelle donne in cui gli episodi di infezione sono associati ad attività sessuale (IbA);
- Un trattamento autogestito dalla paziente può essere praticabile per la gestione delle UTI resistenti in donne giovani e ben informate (IIaB).

Metodi profilattici alternativi includono l'immunoterapia (IaB) e la terapia pro-biotica (IIaC), l'acidificazione (IIaC) e il succo di mirtillo (IIaC). Questi regimi non sono ancora efficaci come la profilassi antibiotica, sebbene studi comparativi mirati non siano ancora stati fatti.

UTI in gravidanza

Le UTI sono comuni in gravidanza. La maggior parte delle donne contraggono l'infezione prima della gravidanza, mentre il 20-40% delle donne con batteriuria asintomatica svilupperanno pielonefriti durante la gravidanza. Il trattamento della batteriuria asintomatica diminuisce questo rischio (IIa). La maggior parte delle UTI sintomatiche nelle gravide si presenta come cistite acuta. La short-term therapy non è così ben codificata come nelle non gravide. Per le UTI ricorrenti, la cefalexina a basso dosaggio (125-250 mg) o la nitrofurantoina (50 mg) alla sera sono raccomandate per la profilassi delle re-infezioni (IbA). La profilassi post-coitale può essere un approccio alternativo (IbA). Per le pielonefriti acute, cefalosporine di 2° o 3° generazione, aminoglicosidi o ampicillina + BLI possono essere antibiotici raccomandati (IIbB). Durante la gravidanza, i chinolonici, le tetracicline e il TMP sono controindicati nel 1° trimestre, mentre i sulfamidici nell'ultimo (IIbB). In caso di ritardata defervescenza o dilatazione delle alte vie urinarie può essere indicato stentare l'uretere e la profilassi antibiotica dovrebbe essere presa in considerazione fino al momento del parto (IIbB).

UTI in menopausa

Nelle cistiti acute, il trattamento antimicrobico nelle donne in menopausa è simile a quello nelle donne in età fertile. Comunque, l'utilizzo della short-term therapy nelle donne in menopausa non è così standardizzato come nelle donne più giovani. In caso di UTI ricorrenti, una valutazione urologica e ginecologica dovrebbe essere eseguita per escludere tumori, problemi ostruttivi, deficit del detrusore o infezioni delle vie genitali (IIIB).

Nelle donne in menopausa con UTI ricorrenti, la terapia con estriolo per via vaginale è in grado di ridurre significativamente il tasso di recidiva (IbA). Per il resto dei pazienti, un regime profilattico antimicrobico dovrebbe essere raccomandato in aggiunta al trattamento ormonale (IIIB).

Per le pielonefriti acute, sono raccomandate le stesse modalità di trattamento delle donne in età fertile non gravide.

UTI acute non complicate nei giovani maschi

Soltanto un piccolo numero di uomini tra i 15 e i 50 anni soffre di UTI acute non complicate. Questi soggetti dovrebbero ricevere, come minimo, un regime di 7 giorni di antibiotico (IIaB). La maggior parte degli uomini con UTI e febbre hanno una concomitante infezione della prostata, come testimoniato dai transitori incrementi del PSA e del volume della ghiandola (IIa). Una valutazione urologica dovrebbe essere fatta di routine negli adolescenti e negli uomini con UTI febbrili, pielonefriti, infezioni ricorrenti od ogniqualvolta si sospetti un fattore complicante (IIIB). Viene raccomandato un trattamento della durata minima di 2 settimane (IIIB) preferibilmente con un chinolonico, dato il frequente coinvolgimento prostatico.

Batteriuria asintomatica

La batteriuria asintomatica è comune. La popolazione con anomalie anatomiche o funzionali del tratto genito-urinario può avere un'alta prevalenza di batteriuria, ma anche individui sani spesso hanno urinocolture positive. La batteriuria asintomatica è di rado associata ad esiti avversi.

Lo screening o il trattamento della batteriuria asintomatica non è raccomandato nei seguenti soggetti:

- Donne in età fertile, non gravide (IbA)
- Donne diabetiche (IbA)
- Persone anziane che vivono in comunità (IIIB)
- Anziani istituzionalizzati (IIaB)

- Soggetti con danni alla spina dorsale (IIaB)
- Pazienti cateterizzati finché il catetere rimane in situ (IbA)

Lo screening e il trattamento della batteriuria sono raccomandati solo in gruppi selezionati in cui il beneficio è stato dimostrato:

- donne gravide (IbA);
- prima di intervento di TURP (IbA) e altre manovre urologiche traumatiche (IIIB); la terapia antimicrobica andrebbe iniziata prima della procedura (IIIB).

2. PREMESSE

Le UTI acute non complicate dell'adulto si riferiscono ad episodi di cistite e pielonefrite acuta in individui altrimenti sani. Questo tipo di UTI sono frequenti soprattutto in donne senza fattori di rischio, cioè anomalie strutturali o funzionali del rene e delle vie urinarie o malattie sottostanti che aumentino il rischio di acquisire infezioni o di fallimento della terapia (1). Le UTI non complicate sono infezioni molto comuni. Circa il 25-35% delle donne tra i 20 e i 40 anni hanno sperimentato almeno un episodio descritto dal loro medico di base come UTI non complicata (2).

3. DEFINIZIONE

La distinzione tra UTI non complicate e UTI complicate è importante perché ha implicazioni sulla valutazione del trattamento pre e post-operatorio, il tipo e la durata della terapia antibiotica e sull'eventuale studio delle vie urinarie. A differenza delle non complicate, le UTI complicate sono infezioni associate a condizioni che aumentano il rischio di contrarre un'infezione o il rischio di fallimento della terapia. Nel momento della presentazione con insorgenza acuta dei sintomi delle vie urinarie, non è solitamente possibile classificare l'UTI come complicata o non complicata. Sono stati comunque identificati molti fattori indicatori di una UTI potenzialmente complicata:

- Sesso maschile
- Età avanzata
- Infezioni nosocomiali
- Gravidanza
- Catetere a dimora
- Recente intervento sulle vie urinarie
- Anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie
- Recente uso di antibiotici
- Sintomatologia > 7 giorni
- Diabete
- Immunodepressione

Questi fattori danno solo un orientamento al medico, il quale deve decidere, basandosi su limitate informazioni cliniche, se intraprendere una più approfondita valutazione diagnostica e terapeutica. E' solitamente fondato ritenere che una donna in età fertile, non gravida, con insorgenza acuta di disuria, pollachiuria ed urgenza minzionale, che non abbia di recente subito manovre invasive o sia stata trattata con antibiotici e che non abbia in anamnesi una

storia di anomalie dell'apparato genito-urinario abbia una UTI non complicata del tratto urinario inferiore (cistite) o superiore (pielonefrite) (1). Le UTI ricorrenti sono comuni tra le donne in età fertile e sessualmente attive, anche se generalmente non presentano anomalie delle vie urinarie. Rimane dibattuto se considerare di per se stessa una UTI in gravidanza come UTI complicata. Sebbene i dati sulle UTI nelle donne in menopausa, in buono stato di salute e senza anomalie delle vie urinarie siano limitati, è probabile che la maggior parte di queste UTI siano non complicate. I dati sulle UTI nei maschi adulti sono scarsi e si conosce molto meno a proposito dell'approccio diagnostico e terapeutico ottimale alle UTI in questi pazienti.

4. SPETTRO EZIOLOGICO

Lo spettro degli agenti eziologici è simile per le UTI non complicate del tratto superiore ed inferiore, con *E. Coli* responsabile in circa il 70-95% dei casi e *S. Saprophyticus* nel 5-19% (più spesso isolato nelle cistiti che nelle pielonefriti). Occasionalmente altre Enterobacteriacee come *P. Mirabilis* e *Klebsiella* spp. o gli enterococchi (soprattutto nelle colture positive a più microrganismi, segno di contaminazione) vengono isolati da questi pazienti. In almeno il 15% dei pazienti sintomatici la presenza di batteri nelle urine può non essere rilevata con i metodi di routine (1,3).

5. CISTITI ACUTE NON COMPLICATE IN DONNE IN ETÀ FERTILE NON GRAVIDE

In questa età l'incidenza di cistiti acute non complicate è alta e questa infezione si associa a considerevole morbilità. Pertanto anche piccoli miglioramenti nella diagnostica, terapia o profilassi hanno un grosso impatto sulla salute pubblica.

Incidenza, fattori di rischio, morbilità

Uno studio prospettico condotto presso un centro universitario ha rilevato un'incidenza di 0.7 episodi per persona-anno, mentre uno studio condotto da una HMO (Health Maintenance Organization) un'incidenza di 0.5 (4). Gli studi di coorte e caso-controllo nelle giovani donne mostrano che il rischio è decisamente ed in maniera indipendente associato ad una recente attività sessuale, uso di diaframma + spermicida, pregressa batteriuria asintomatica, un'anamnesi di UTI ricorrenti, l'età della prima UTI e un'anamnesi di UTI della madre (4-6). In media, ciascun episodio di questo tipo di UTI nelle donne in età fertile è stato dimostrato essere associato con 6.1 giorni di sintomatologia, 2.4 giorni di limitazione delle attività, 1.2 giorni di assenza scolastica o dal lavoro e 0.4 giorni di allettamento (7).

Diagnosi

Una donna in età fertile e non incinta che si presenta con disuria acuta ha solitamente uno di questi tre tipi di infezione (1):

- Cistite acuta
- Uretrite acuta da *Chlamidia Trachomatis*, *Neisseria Gonorrhoeae* o *Herpes simplex*
- Vaginiti da *Candida* o *Trichomonas vaginalis*

Una distinzione tra queste tre entità può essere fatta con un alto grado di sicurezza tramite l'anamnesi e l'esame obiettivo (1).

La cistite acuta è più probabile se la donna lamenta urgenza e dolore sovrapubico; se ha fastidio sovrapubico; se utilizza diaframma e spermicida; se ha sintomi che ricalcano quelli di pregresse cistiti; se ha subito una recente manovra invasiva uretrale. Sebbene circa il 40% delle donne con cistite abbiano ematuria, questo non è un predittore di una infezione complicata. L'uretrite da *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* è relativamente più frequente se la donna ha avuto un nuovo partner sessuale nelle ultime settimane; se il suo partner ha sintomi uretrali; se c'è un'anamnesi positiva per malattie sessualmente trasmesse; se i sintomi sono insorti gradualmente nel giro di parecchie settimane e sono accompagnati da sintomi vaginali come secrezioni.

La vaginite è suggerita dalla presenza di secrezioni vaginali, prurito, dispareunia, disuria "esterna" ed assenza di pollachiuria e urgenza.

L'esame urine (tramite dipstick, ad es,) per la ricerca di piuria, ematuria e nitriti è indicata se si sospetta una UTI. La piuria è presente in quasi tutte le donne con sintomatologia da UTI insorta acutamente e nella maggior parte delle donne con uretriti da *Chlamidia Trachomatis* o *Neisseria Gonorrhoeae*; l'assenza di piuria suggerisce decisamente una diagnosi alternativa. La diagnosi definitiva di UTI viene posta sulla base della presenza di batteriuria significativa, la cui definizione rimane in qualche maniera controversa. Lo standard tradizionale per parlare di batteriuria "significativa" è $> 10^4$ batteri/ml, standard che si basa su studi condotti su donne con pielonefriti acute e batteriuria asintomatica condotti 40 anni fa (8). Parecchi studi più recenti hanno dimostrato che questo è uno standard poco sensibile quando applicato a donne con sintomatologia acuta e che circa un caso su due/tre di cistite acuta hanno una batteriuria $< 10^4$ cfu/ml (9). Nella pratica, le colonie con più di 10^4 cfu/ml dovrebbero essere usate per porre diagnosi di cistite acuta non complicata (10,11). L'urinocoltura è solitamente non necessaria nelle donne con cistiti non complicate perché gli organismi patogeni ed il loro profilo di suscettibilità agli anticorpi sono prevedibili. Inoltre, la coltura risulta disponibile solo dopo che i sintomi della paziente si sono risolti o considerevolmente migliorati. Una urinocoltura dovrebbe essere fatta se i sintomi non sono caratteristici di una UTI. Il laboratorio dovrebbe essere indirizzato a cercare basse cariche microbiche se bisogna diagnosticare una UTI di tali caratteristiche.

Un esame obiettivo pelvico è indicato se è presente qualcuno dei fattori sopra indicati suggestivi per uretriti o vaginiti o se sussiste un dubbio diagnostico. Un esame della pelvi dovrebbe includere una attenta ricerca di segni di vaginite, secrezione uretrale o ulcerazioni da herpes, un esame della cervice per segni di cervicite e colture cervicali ed uretrali per *Chlamidia Trachomatis* o *Neisseria Gonorrhoeae* (o altri test sensibili e specifici sul mitto iniziale della prima minzione del mattino, come la PCR).

Terapia

Sembra che non ci siano effetti avversi a lungo termine per quanto riguarda la funzione renale o un eventuale aumento della mortalità nel caso delle cistiti acute non complicate, anche nelle donne che presentano frequenti recidive e nella popolazione non gravida. Le cistiti anche se non trattate raramente progrediscono verso un'infezione sintomatica delle alte vie. Pertanto il significato di un'infezione delle basse vie in donne non gravide sembra essere limitato alla morbilità dei sintomi causati dall'infezione, sintomi che possono portare una sostanziale alterazione della vita delle persone affette. Infatti la maggior parte delle UTI delle basse vie (50-70%) si risolvono spontaneamente anche se non trattate, sebbene i sintomi possano persistere per parecchi mesi. In uno studio prospettico (12) (1b) 288 pazienti sono stati trattati con placebo per 7 giorni, il 39% dei quali sono usciti dallo studio dopo

la prima visita di follow up (8-10 giorni). Il tasso di guarigione spontanea dei sintomi è stato del 28% dopo la prima settimana, mentre il 37% non aveva sintomi né batteriuria dopo 5-7 settimane. In un altro studio (13) (1b) miglioramento dei sintomi e guarigione si sono verificati nell'arco di una settimana nel 52% di 33 pazienti trattati con placebo e che avevano un'infezione delle vie urinarie batteriologicamente dimostrata, ma solo il 20% di questi hanno mostrato anche una eradicazione batterica. Entrambi i parametri erano significativamente più bassi di quelli di un gruppo di pazienti trattati con nitrofurantoina (100 mg 4 volte al giorno per 3 giorni). La conoscenza del profilo di suscettibilità antibiotica dei patogeni che causano UTI non complicate in comunità dovrebbe guidare le decisioni terapeutiche, sebbene l'abitudine di non fare colture di routine in questi pazienti può portare la mancanza di tali dati. Il pattern di resistenza di E.coli che causano UTI non complicate, comunque, può variare considerevolmente nei vari paesi europei, cosicché non esistono raccomandazioni utilizzabili in tutta Europa. In uno studio internazionale della suscettibilità antibiotica degli uropatogeni causa di UTI non complicate, il tasso di resistenza complessivo risultava più basso nei paesi nordici e in Austria e più alto in Portogallo e Spagna (3,14)(11b).

Cicli brevi di antibiotici sono molto efficaci nel trattamento delle cistiti acute non complicate nelle donne in età fertile (15,16)(1a). I cicli brevi si fanno preferire per la migliore compliance, il loro basso costo e la bassa frequenza di effetti indesiderati. In ogni caso nel valutare i potenziali vantaggi economici dei regimi "short term" è necessario considerare la potenziale spesa aggiuntiva dovuta a fallimenti della terapia o recidive dopo terapia. E' anche importante considerare i potenziali aspetti psicologici della "single dose therapy"; dal momento che i sintomi possono non regredire per i primi 2-3 giorni, il paziente può avere dubbi di non essere stato sufficientemente trattato durante questo periodo. Tutto questo può portare a visite o consulti con il proprio medico non necessari.

Un'ampia varietà di regimi antibiotici comprendenti differenti farmaci, dosi, schemi di somministrazione e durate sono stati usati per trattare queste comuni infezioni batteriche. Soltanto pochi di questi regimi sono stati confrontati direttamente in studi adeguatamente disegnati. Per sviluppare linee guida basate sull'evidenza per la terapia antibiotica delle cistiti e pielonefriti acute non complicate nelle donne, un comitato della IDSA (Infectious Disease Society of America) ha revisionato sistematicamente la letteratura medica inglese dal 1997 e ha sviluppato le linee guida (16). L'UTI "working group" dell'"EAU guidelines office" ha usato questo database e le più recenti pubblicazioni per sviluppare le seguenti aggiornate linee guida sulla terapia antibiotica.

I seguenti antibiotici sono stati presi in esame dall'UTI working group: trimethoprim (TMP), trimethoprim-sulfametossazolo (TMP-SMX), fluorochinoloni (ciprofloxacina, enoxacina, fleroxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina e rufloxacina), betalattamici (amoxicillina, ampicillina, cefadrossile, cefuroxime acetile, cefpodoxina proxetile, cefotibutene, pivmecillina, ritipenem acetile, fosfomicina trometamolo, nitrofurantoina).

Si possono trarre le seguenti conclusioni sulla terapia antimicrobica:

1) Durata del trattamento

In donne adulte non gravide con cistiti acute non complicate la "single dose therapy" (con alcune eccezioni) è significativamente meno efficace nell'eradicare la batteriuria di quanto non siano trattamenti per periodi più lunghi con gli antibiotici testati in questo senso, come ad esempio TMP-SMX, TMP, norfloxacina, ciprofloxacina, fleroxacina e il gruppo dei betalattamici. Comunque TMP-SMX, TMP, norfloxacina, ciprofloxacina e fleroxacina somministrati per 3 giorni sono altrettanto efficaci rispetto a somministrazioni di più lunga durata. Trattamenti prolungati solitamente mostrano un alto tasso di eventi avversi (1b). Sebbene

non esaminati in studi controllati, le cistiti da *S. saprophyticus* possono rispondere meglio a trattamenti di lunga durata, ad esempio 7 giorni (16)(IIIb).

2) *Trimethoprim, cotrimossazolo*

TMP-SMX è stato il farmaco più studiato (30 studi). Un regime di tre giorni con TMP-SMX può quindi essere considerato lo standard terapeutico (IaA). Il TMP da solo è equivalente al TMP-SMX per quanto riguarda l'eradicazione e gli effetti avversi. Un recente studio su più di 10000 donne olandesi ha mostrato che i risultati migliori si ottenevano con TMP prescritto per 5-7 giorni piuttosto che per 3 (17)(IIaB). Considerando i possibili effetti avversi, rari ma gravi, causati dai sulfamidici il TMP da solo può essere considerato il farmaco preferito rispetto al TMP-SMX (IIIC). TMP o TMP-SMX possono essere raccomandati come farmaci di prima linea per la terapia empirica ma solo in comunità dove il tasso di resistenza al TMP è < 10-20% perché c'è una stretta correlazione tra la sensibilità e l'eradicazione di *E.coli* da una parte e tra la resistenza e la persistenza del patogeno dall'altra (18,19)(Ib). Il rischio dell'insorgenza di patogeni resistenti in caso di recidiva era inoltre molto maggiore quando veniva usato il TMP come farmaco di prima linea rispetto a pivmecillina o ciprofloxacina (20)(III), che aveva il più basso rischio fra i farmaci indagati.

3) *Fluorquinolonici*

I fluorquinolonici (ciprofloxacina, fleroxacin, norfloxacina e ofloxacina) sono equivalenti al TMP-SMX quando dati per 3 giorni (IbA). La pefloxacina e la rufloxacina, ognuno come single dose therapy, sono opzioni interessanti e possono essere equivalenti al TMP-SMX nell'eradicazione della batteriuria e nelle sue recidive. Rimane aperta la questione sulla possibile maggiore incidenza di effetti avversi con questi agenti rispetto ad altre terapie raccomandate (21-24)(IbB). Due recenti studi hanno indagato la "short term therapy" con levofloxacina e con ciprofloxacina a lento rilascio (ciproXR). Un regime di tre giorni con levofloxacina (250 mg al giorno) aveva la stessa efficacia di un regime di tre giorni con ofloxacina 200 mg due volte al giorno, ma con levofloxacina c'era un trend ad avere minori effetti avversi (25)(IbA). Un ciclo di tre giorni con ciproXR (500 mg) una volta al giorno era equivalente per efficacia e sicurezza a un trattamento con ciprofloxacina convenzionale (250 mg due volte al giorno) (26)(IbA). I fluorquinolonici sono più costosi rispetto a TMP e TMP-SMX, e non sono quindi raccomandati come farmaci di prima linea per la terapia empirica ad eccezione delle comunità in cui il tasso di resistenza al TMP è > 10-20%. La preoccupazione sulle resistenze ai fluorquinolonici porta i medici ad essere giustamente esitanti riguardo all'uso indiscriminato di questi farmaci per il trattamento di routine delle UTI non complicate, sebbene non ci siano studi che dimostrino che la short term con fluorquinolonici per le cistiti acute risulti in una selezione di flora resistente ai chinolonici (27-29) (III). In alcuni paesi comunque la resistenza di *E.coli* ai chinolonici è cresciuta fino a più del 10%. In questa situazione altri farmaci per os dovrebbero essere considerati per la terapia empirica. Il trattamento con qualunque di questi agenti dovrebbe ottenere in più del 90% dei casi una eradicazione della batteriuria.

4) *Betalattamici*

In generale il gruppo dei betalattamici è meno efficace dei farmaci menzionati finora (III). Non sono disponibili studi comparativi sufficientemente ampi per l'analisi della IDSA (Infectious Disease Society of America) tra uno dei regimi sopra menzionati (terapia per 3 giorni con TMP, TMP-SMX o un chinolonico) e una cefalosporina di seconda o terza generazione o un'aminopenicillina + BLI (16). Soltanto uno studio di dimensioni adeguate

guate ha confrontato una terapia di 3 giorni con betalattamico (pivmecillina) con un trattamento di durata più lunga (30)(Ib). Lo studio ha dimostrato che la terapia di 3 giorni è equivalente alla terapia di 7 giorni per quanto riguarda l'eradicazione della batteriuria iniziale, sebbene fosse associato ad un aumentato numero di recidive. Risultati batteriologici da studi più recenti hanno mostrato che 7 giorni di pivmecillina, 200mg 2 volte al dì, e 3 giorni di norfloxacin, 400mg due volte al dì, danno risultati simili (31,32)(IbA). Con la pivmecillina, comunque, il tasso di candidosi vaginale era significativamente più basso che con la norfloxacin (33)(Ib). La pivmecillina inoltre mostra bassi tassi di resistenza per E. coli e altre enterobatteriacee, senza resistenze crociate nei confronti di altri antibiotici usati per il trattamento delle UTI (14,34)(Ib).

In generale, le cefalosporine di prima e seconda generazione non sono raccomandate come farmaci di prima linea per un trattamento di 3 giorni di UTI non complicate (16,35,36)(IbA). In ogni caso, tra le cefalosporine di terza generazione, un trattamento di 3 giorni con cefpodoxime proxetile (200mg 2 volte al giorno) era sicuro ed efficace tanto quanto il TMP-SMX in 133 pazienti valutati (IbA). Al contrario, un più recente studio su 370 donne (38) ha mostrato che un regime di 3 giorni di amoxicillina-clavulanato (500mg/125mg due volte al giorno) non era così efficace come un regime di 3 giorni con ciprofloxacina (250 mg due volte al giorno), anche in donne infette da ceppi sensibili (Ib). Questa differenza può essere dovuta alla minore capacità di amoxicillina-clavulanato di eradicare E.coli vaginale, facilitando precoci re-infezioni.

5) Fosfomicina

La fosfomicina trometamolo è stata valutata come single dose therapy (3g) in una metaanalisi comprendente 15 studi comparativi su 2048 pazienti (39)(IaA), nei quali una eradicazione batteriologica short term veniva identificata in 1540 pazienti con UTI confermata, e veniva ottenuta con fosfomicina trometamolo nell' 85.6% dei casi e con altri trattamenti (single dose o regimi di 3-7 giorni) nell'86.7% dei casi. Nei pazienti che hanno completato un follow up a lungo termine, il tasso di eradicazione complessivo con fosfomicina trometamolo (84.6%) era significativamente ($p < 0.05$) più alto che con gli altri trattamenti (79.6%). In uno studio più recente (18)(IbA) su 547 pazienti donne una single dose di fosfomicina trometamolo e un ciclo di 5 giorni con trimethoprim (200mg due volte al giorno) mostravano tassi di guarigione microbiologica equivalenti (83% per entrambi i farmaci). In quanto a sicurezza, nella metaanalisi la single dose therapy e i regimi di 3-7 giorni sono risultati simili per quanto riguarda il numero di eventi avversi. Se si considera che fosfomicina trometamolo è stata estesamente utilizzata in molti Paesi europei come single dose therapy delle UTI non complicate a partire dal 1988, il tasso di resistenza di E. coli è rimasto molto basso in assenza di resistenze crociate verso altri farmaci utilizzati nel trattamento delle UTI (14,34,40)(Ib).

6) Nitrofurantoina

La nitrofurantoina (50-100mg 4 volte al giorno o la formulazione a rilascio prolungato da 100 mg due volte al dì) non può essere considerato un farmaco consigliabile per la short term therapy (fino a 3 giorni) delle cistiti acute non complicate. Un ciclo di 5-7 giorni è raccomandato se la nitrofurantoina è usata con questa indicazione (17)(IbA). A dispetto dell'uso clinico di nitrofurantoina per molti anni, il tasso di resistenza di E.coli e S. saprophyticus è ancora basso in Europa (3) (Ib), sebbene in alcune aree un aumento di circa il doppio nella resistenza a nitrofurantoina da parte di E. coli sia stato osservato nel corso degli ultimi 10 anni (40). La nitrofurantoina, comunque, non è attiva contro P. mirabilis e Klebsiella spp., il secondo e il terzo più frequentemente isolati patogeni GRAM- (3)(Ib). Ci sono inoltre preoccupa-

zioni relativamente alla sicurezza della nitrofurantoina, specialmente per le sindromi polmonari acute e croniche che sono comuni nell'anziano (43,44). Questi gravi eventi avversi, comunque, non sono stati osservati quando la nitrofurantoina è stata utilizzata per le profilassi di lunga durata e a basse dosi delle UTI ricorrenti nelle ragazze e nelle donne. (III).

Regimi antibiotici raccomandati per il trattamento delle cistiti batteriche acute non complicate nelle donne adulte, non gravide ed in età fertile

FARMACO	DOSAGGIO	DURATA
Cefpodoxime	100 mg 2 volte/die	3 giorni
Ciprofloxacina*	250 mg 2 volte/die	3 giorni
CiproXR*	500 mg 1 volta/die	3 giorni
Fosfomicina trometamolo	3 g single dose	1 giorno
Levofloxacina*	250 mg 1 volta/die	3 giorni
Nitrofurantoina	50-100 mg 4 volte/die	5-7 giorni
Norfloxacina*	400 mg 2 volte/die	3 giorni
Ofloxacina*	200 mg 2 volte/die	3 giorni
Pivmecillina	200 mg 2 volte/die	7 giorni
TMP*	200 mg/die	5-7 giorni
TMP-SMX*	160/800 mg/die	3 giorni

*I tassi di resistenza di *E. coli* variano considerevolmente tra i vari Paesi; questi farmaci sono pertanto raccomandati per la terapia empirica solo se il tasso di resistenza è < 10-20%

7) Altre modalità di trattamento

Gli analgesici urinari come fenazopiridina 200 mg 3 volte al dì possono essere somministrati ai pazienti con severa disuria per 1 o 2 giorni. Le donne con cistite, comprese quelle con severa disuria ed urgenza, di solito mostrano risoluzione o marcato miglioramento dei sintomi entro 2-3 giorni dall'inizio della terapia. Questo dovrebbe essere spiegato ai pazienti. Quindi la necessità e la durata della terapia analgesica nelle donne con UTI deve essere valutata caso per caso.

Sebbene venga solitamente raccomandato ai pazienti con UTI di aumentare l'introito di liquidi, rimane poco chiaro se questo rappresenti un beneficio o un danno (2).

Follow up post-trattamento

L'esame urine è sufficiente per il follow up di routine. Le colture post trattamento in pazienti asintomatici possono invece non essere indicate di routine perché il beneficio dato dall'individuazione e dal trattamento di batteriuria asintomatica in donne sane è stato dimostrato solo in gravidanza o prima di manovre endoscopiche o chirurgiche. Nelle donne in cui i sintomi non si risolvono prima della fine del trattamento o in cui i sintomi si risolvono ma si ripresentano nel giro di 2 settimane, devono essere fatti urinocoltura ed antibiogramma. Per la terapia in queste situazioni, bisogna desumere che l'agente infettivo non sia sensibile al farmaco utilizzato e va considerato un trattamento di 7 giorni con un altro antibiotico.

6. PIELONEFRITI ACUTE NON COMPLICATE IN DONNE IN ETA' FERTILE NON GRAVIDE

Diagnosi

La diagnosi di pielonefrite acuta è suggerita da dolore al fianco, nausea e vomito, febbre ($>38^{\circ}\text{C}$) o fastidio all'angolo costo-vertebrale, e può presentarsi con o senza sintomi cistitici. La presentazione di una pielonefrite acuta non complicata solitamente varia da un malore lieve a moderato. Una condizione che mette in pericolo la sopravvivenza con multi-organ failure (compresa l'insufficienza renale, evidentemente), sindrome settica con o senza shock deve essere considerato un caso complicato.

L'esame urine è indicato per la ricerca di piuria ed ematuria. A differenza della cistite, l'85-90% degli episodi di pielonefrite sono associati a > 105 uropatogeni cfu/ml (62). Per la diagnosi di routine può essere raccomandato un cut-off di 103 cfu/ml (10,11). Bisognerebbe fare una valutazione ultrasonografica (63) delle alte vie urinarie per escludere la presenza di ostruzione. Esami aggiuntivi, come la TAC (64) (per escludere la litiasi), una urografia o un DMSA SCAN (di mercapto succinic acid test scan) dovrebbero essere presi in considerazione, sulla base della situazione clinica del paziente, se la febbre non regredisce dopo 72 ore di terapia, questo per escludere altri fattori complicanti come urolitiasi, ascessi renali o perinefrici. Una urografia di routine in pazienti con pielonefrite acuta non complicata ha scarso valore perché la maggior parte degli adulti con pielonefrite acuta non complicata ha vie escrettrici alte normali.

Trattamento

Su parecchie centinaia di articoli valutati dal gruppo IDSA (Infectious Disease Society of America) (16), solo 5 erano studi prospettici randomizzato e controllati (8,64-68) e dall'analisi di questi si possono trarre le seguenti conclusioni sulla terapia iniziale (69-72).

- 1) TMP-SMX è preferibile alla ampicillina (IbA) (non ci sono studi controllati sul TMP da solo).
- 2) Due settimane di terapia con TMP-SMX per pielonefrite acuta non complicata sembrano essere adeguati per la maggior parte delle donne (IbA). In alcuni studi (ma nessuno sufficientemente ampio) con vari antibiotici, ad es gli aminoglicosidi, viene raccomandata anche una durata più breve di trattamento, ad es di 5-7 giorni (IIIB).
- 3) In comunità in cui la resistenza a E. coli al TMP è $> 10\%$, si raccomanda un fluorchinolonico come farmaco di scelta per la terapia empirica. E' dimostrato che un regime di 7 giorni con ciprofloxacina 500 mg 2 volte al dì mostra un tasso di eradicazione batterica significativamente più alto e un tasso di eventi avversi più basso rispetto ad un regime di 14 giorni con TMP-SMX 960 mg due volte al dì (69)(IbA). La maggiore efficacia della ciprofloxacina è principalmente dovuta ai ceppi di E. coli resistenti al TMP. In trial clinici, i seguenti fluorchinolonici sono paragonabili alla ciprofloxacina 500 mg due volte al dì: ciprofloxacina a rilascio ritardato (1000 mg una volta al dì), gatifloxacina 400 mg una volta al dì, levofloxacina 250 mg due volte al dì e lomefloxacina 400 mg una volta al dì (70-72)(IbA).
- 4) Per l'aminopenicillina + BLI, così come per la maggior parte delle cefalosporine di seconda e terza generazione, non esistono studi comparativi sufficientemente ampi rispetto a fluor-

chinolonici o TMP-SMX. In uno studio prospettico randomizzato, una terapia di 10 giorni con cefpodoxime proxetile 200 mg due volte al giorno ha mostrato un'efficacia clinica equivalente alla ciprofloxacina 500 mg due volte al dì (73)(IbA).

- 5) In aree con un tasso di resistenza di E. coli ai fluorchinolonici > 10% e in situazioni in cui i chinolonici sono controindicati (gravidanza, allattamento, adolescenza) un aminopenicillina + BLI o una cefalosporina di terza generazione è raccomandata, sia per l'utilizzo dall'inizio sia se la terapia deve essere passata ad un regime per os (IIIB).

In base a questa analisi l'UTI working group dell' EAU Guidelines Office raccomanda nei casi lievi e moderati un fluorchinolonico per os per 7 giorni come terapia di prima linea. In situazioni in cui il chinolonico non è indicato, una cefalosporina di terza generazione, ad es. cefpodoxime proxetile, può essere un'alternativa come terapia empirica (B). Se si riscontra un GRAM+ all'iniziale esame microscopico, viene raccomandata una penicillina + BLI (B). I casi più severi di pielonefrite acuta non complicata dovrebbero essere ospedalizzati e, se il paziente non può assumere farmaci per os, trattati per via parenterale con un fluorchinolonico, un' aminopenicillina + BLI, una cefalosporina di terza generazione o un aminoglicoside (B). Se migliora, si può passare ad una terapia per os con uno degli antibiotici sopra menzionati (se attivi contro il microrganismo infettante) per completare il ciclo di terapia di 1-2 settimane (B).

Sebbene circa il 12% dei pazienti ospedalizzati con pielonefrite acuta non complicata abbiano batteriemia (74), è pratica comune eseguire emoculture solo se il paziente appare in condizioni così scadute da giustificare una ospedalizzazione. Non c'è evidenza che la batteriemia abbia un significato prognostico o che giustifichi una terapia più prolungata in pazienti con pielonefrite ed altrimenti sani.

Follow up post trattamento

Le colture post trattamento in pazienti asintomatici possono non essere indicati di routine; l'esame urine di routine con dipstick è sufficiente. In donne in cui i sintomi di pielonefrite non migliorano entro 3 giorni, oppure si risolvono e recidivano entro 2 settimane, bisogna ripetere un' urinocoltura con antibiogramma ed eseguire esami appropriati come un'ecografia renale. Nel paziente privo di anomalie urologiche, bisogna dedurre che il microrganismo non è sensibile all'antibiotico usato inizialmente e va considerato un secondo trattamento di due settimane con un altro farmaco. Per quei pazienti che recidivano con lo stesso patogeno, un regime di 6 settimane è solitamente curativo.

Gestione clinica della pielonefrite acuta

Sintomi e segni di pielonefrite (febbre, dolore al fianco, piuria, leucocitosi, nausea, vomito o sindrome settica)	
NO	SI'
Es. urine + urinocoltura US Trattamento a domicilio Terapia orale: 7-14 giorni <ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinolonic • Aminopenicillina+BLI • Cefalosporina (3° gen.) • TMP-SMX, solo se il patogeno è sensibile 	Es. urine, urino ed emocolture US Terapia in ospedale Terapia parenterale: 1-3 settimane <ul style="list-style-type: none"> • Fluorchinolonic • Aminopenicillina+BLI • Cefalosporina (3° gen) • Aminoglicoside Durata totale della terapia: 14-21 giorni

Miglioramento entro 72 ore	No miglioramento o peggioramento
<ul style="list-style-type: none"> • Terapia orale • Urinocoltura 4 e 10 giorni dopo la fine della terapia • Valutazione urologica se indicato 	<ul style="list-style-type: none"> • Ospedalizzazione • Rivalutare colture e sensibilità • Valutazione urologica per fattori complicanti • Drenaggio dell'ostruzione o dell'ascesso

7. UTI RICORRENTI (NON COMPLICATE) NELLE DONNE

Background

Le infezioni ricorrenti delle vie urinarie (RUTI) vengono definite in letteratura come tre episodi di UTI nel corso degli ultimi 12 mesi o come due episodi negli ultimi 6 mesi. I fattori di rischio per RUTI sono genetici e comportamentali (75)(IIa). Alcuni studi stimano che il 20-30% delle donne che hanno una UTI avranno RUTI (76). Le donne che sono non secretici di antigeni del gruppo sanguigno hanno un'aumentata frequenza di RUTI (77)(IIa). Un soggetto secretore è colui che secerne i propri antigeni sanguigni nei fluidi corporei e nelle secrezioni come saliva ecc. Un individuo non secretore ne secerne invece pochi o nulla. Negli USA circa il 20% della

popolazione è non secretore. Le donne con RUTI hanno un' aumentata frequenza di infezioni urinarie nelle parenti femmine di primo grado (78)(IIa). Inoltre E. coli, il più comune uropatogeno, aderisce più facilmente alle cellule epiteliali di donne che hanno avuto RUTI (79,80)(IIb). I fattori comportamentali associati a RUTI comprendono l'attività sessuale, con un rischio particolarmente alto nelle donne che usano spermicidi (81,82)(IIa). In base agli studi di coorte e caso-controllo (4,6)(IIa), i fattori di rischio associati a RUTI in donne in età fertile sessualmente attive sono la frequenza dei rapporti, l'uso di spermicidi, l'età della prima UTI (se a meno di 15 anni c'è un aumentato rischio di RUTI) e un'anamnesi di UTI nella madre, cosa che suggerisce il ruolo di fattori genetici e/o di esposizioni ambientali a lungo termine. Dopo la menopausa i fattori di rischio fortemente associati a RUTI sono prolasso vescicale, incontinenza e presenza di residuo post-minzionale; altri fattori di rischio come lo stato di non secretore di sostanza del gruppo sanguigno o una storia di UTI premenopausale devono essere confermate da ulteriori studi (83).

Le RUTI risultano in un significativo disagio per le donne ed hanno un alto impatto sui costi ambulatoriali come esito di visite, test diagnostici e prescrizioni. Per la prevenzione delle RUTI sono stati proposti diversi approcci, comprese terapie non farmacologiche, come la minzione subito dopo il rapporto sessuale o il succo di mirtillo e l'uso di antibiotici come terapia preventiva somministrati regolarmente o come profilassi post-coitale nelle donne sessualmente attive.

Riguardo alla profilassi antibiotica non è chiaro quale schema sia il migliore in quanto a durata, incidenza di eventi avversi, recidive dopo la sospensione della profilassi o compliance al trattamento.

Regimi di profilassi antibiotica

Un approccio efficace per la gestione delle RUTI non complicate è la prevenzione dell'infezione tramite l'uso a lungo termine di profilassi antibiotica assunta regolarmente prima di coricarsi (85-87)(Ib) o dopo il rapporto sessuale (88)(Ib). In una Cochrane review (89)(Ia) è stato analizzato ogni studio randomizzato controllato pubblicato dal 1966 all'aprile del 2004 nel quale gli antibiotici fossero stati usati come strategia preventiva per le RUTI e somministrati per almeno 6 mesi. 19 dei 108 studi, coinvolgenti in tutto 1120 donne sono stati considerati eleggibili. In 9 di questi studi un regime antibiotico veniva paragonato al placebo. In altri 7, differenti regimi antibiotici venivano paragonati per quanto riguarda gli esiti microbiologici, mentre in altri 3 studi venivano paragonati regimi antibiotici e regimi non antibiotici (90-107).

Durante la profilassi attiva il tasso di recidiva microbiologica per paziente-anno è stato dello 0-0.9 per paziente-anno nel gruppo degli antibiotici, dato significativamente più basso dello 0.8-3.6 per paziente-anno nel gruppo del placebo. Il rischio relativo di avere una recidiva microbiologica era 0.21, significativamente a vantaggio dell'antibiotico-profilassi. Per le recidive cliniche il RR era 0.15, sempre a favore del gruppo della profilassi. Il RR per effetti avversi di grado severo era 1.58 e per effetti avversi di altre gravità 1.78, questa volta a favore del placebo. Gli effetti avversi comprendono candidosi orale o vaginale e sintomi gastrointestinali. In generale il numero di pazienti con RUTI è diminuito di 8 volte rispetto al periodo prima di cominciare la profilassi e di 5 volte rispetto a prima di cominciare il placebo. Gli episodi di UTI per paziente-anno si sono ridotti in generale del 95% durante la profilassi antibiotica rispetto al periodo di tempo prima dell'inizio della stessa. La durata iniziale della terapia profilattica era solitamente 6 mesi o un anno. In ogni caso per il cotrimossazolo (TMP-SMX) la profilassi prolungata per 2 (86) o 5 anni rimaneva efficace (85). La profilas-

si sembra non influenzare la storia naturale delle RUTI. Quando sospesa, anche dopo lunghi periodi, circa il 60% delle donne viene reinfeettata nel giro di 3-4 mesi. Pertanto la profilassi non sembra esercitare un effetto a lungo termine sul tasso basale di infezione (108) (III).

Le raccomandazioni per i regimi antibiotici per la prevenzione (profilassi) delle RUTI nelle donne in età fertile sono elencate in tabella.

FARMACO*	DOSAGGIO
REGIME STANDARD	
Nitrofurantoina	50 mg/die
Nitrofurantoina macrocristalli	100 mg/die
TMP-SMX	40/200 mg/die o 3 volte/sett
TMP	100 mg/die
Fosfomicina trometamolo	3 g ogni 10 giorni
INFEZIONI INTERCORRENTI	
Ciprofloxacina	125 mg/die
Norfloxacina	200-400 mg/die
Pefloxacina	800 mg/sett
IN GRAVIDANZA	
Cefalexina	125 mg/die
Cefaclor	250 mg/die

* assunto al momento di coricarsi

Trimethoprim, cotrimossazolo o nitrofurantoina possono tuttora essere considerati regimi standard. La fosfomicina trometamolo, 3 g ogni 10 giorni per 6 mesi, può essere considerata un'alternativa, come mostra un recente studio controllato su 302 donne in età fertile affette da RUTI (109)(Ib). Gli episodi di UTI per paziente-anno (0.14 vs 2.97), il tempo intercorrente tra l'episodio e la prima recidiva (38 vs 6 giorni), la percentuale di pazienti con almeno una recidiva (7 vs 75%) e il numero di episodi di UTI per paziente nel corso dei 6 mesi di trattamento (0.07 vs 1.44) e nei primi 6 mesi di follow up (0.55 vs 1.54) sono tutti statisticamente in favore del gruppo trattato con fosfomicina trometamolo. In caso di infezione intercorrente dovuta a patogeni resistenti si possono usare anche chinolonici a basse dosi. Non è stato documentato un aumento delle resistenze (109,105). In gravidanza è raccomandata una cefalosporina di prima generazione per os.

Un approccio profilattico alternativo è la profilassi post-coitale per le donne in cui gli episodi di infezione si associano all'attività sessuale (88,89,105)(IbA). In generale vengono usati gli stessi antibiotici allo stesso dosaggio di quello raccomandato per la profilassi continua. Un trattamento gestito dalla paziente può essere indicato nelle giovani donne, adeguatamente informate, in cui la frequenza di episodi ricorrenti non è troppo alta (112). Questo, in ogni caso, non è profilassi ma trattamento precoce.

Metodi profilattici alternativi

Metodi alternativi come la acidificazione delle urine (113), il succo di mirtillo (83), l'estratto di uva ursina e l'applicazione vaginale di lactobacilli (114,115) mostrano effetti variabili. Una

metaanalisi di 5 studi in doppio cieco controllati con placebo che utilizzavano frazioni orali immunoattive di *E. coli* (UroVaxom) hanno dato una significativa riduzione delle RUTI rispetto al placebo (116)(1a). In uno studio in doppio cieco pubblicato di recente (117)(1b) sono stati inclusi un totale di 453 pazienti che hanno ricevuto UroVaxom o placebo. Dopo aver ricevuto una capsula al giorno per 90 giorni, i pazienti sono stati per 3 mesi senza trattamento prima di ricevere una capsula per i primi 10 giorni del mese per altri 3 mesi. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi dopo l'inizio del trattamento. Il tasso medio di episodi di UTI era significativamente più basso nel gruppo attivo rispetto al gruppo del placebo (0.84 vs 1.28, $p < 0.003$), corrispondente ad una riduzione del 34% nei pazienti trattati. Nel gruppo dell' UroVaxom 93 pazienti (40.3%) hanno avuto 185 episodi di UTI, rispetto ai 276 episodi in 122 pazienti (55%) del gruppo placebo ($p=0.001$). Il profilo di sicurezza dell' UroVaxom è buono; l'evento avverso più frequente è il mal di testa, seguito da effetti gastrointestinali rispettivamente nel 17% e nel 15% dei pazienti in entrambi i gruppi (118)(1b).

Un altro metodo di profilassi immunoattiva è l'immunizzazione intramuscolare e intravaginale con batteri uropatogeni uccisi dal calore. In un piccolo studio, 27 donne con cistiti ricorrenti sono state immunizzate con 3 iniezioni i.m. a intervalli bisettimanali e sono state confrontate con un gruppo di controllo di 26 pazienti senza immunizzazione. Nell'arco di 6 mesi 16/27 (59%) delle immunizzate sono risultate significativamente libere dalla cistiti ricorrenti rispetto a solo 1/26 (4%) del gruppo di controllo (119) (1b).

In un trial di fase 2 in doppio cieco che utilizzava un vaccino vaginale, 54 donne hanno ricevuto o 3 dosi come vaccinazione primaria o, in aggiunta, tre immunizzazioni booster oppure placebo. Le donne che ricevevano 6 immunizzazioni rimanevano libere da infezioni per un periodo significativamente più lungo rispetto a chi riceveva solo l'immunizzazione iniziale o solo il placebo (1b).

Sfortunatamente, non ci sono studi che mettano a confronto direttamente la profilassi antibiotica con la profilassi immunoattiva. Comunque, dai risultati riportati, sembra che l'efficacia della profilassi antibiotica sia superiore a quella dei regimi di immunizzazione attualmente disponibili.

L'aumento della diuresi può essere efficace in alcune donne con cistiti non complicate, ma spesso ritarda i provvedimenti più efficaci. Ci sono poi evidenze troppo deboli per raccomandare cambiamenti nelle abitudini personali, nella gestione del ciclo mestruale o nel vuotamento vescicale dopo rapporti sessuali.

8. UTI IN GRAVIDANZA

Le UTI sono comuni in gravidanza. E' dibattuto se queste infezioni possano essere classificate come non complicate, anche nei casi in cui non ci siano altri fattori di rischio oltre alla gravidanza stessa. In questa sessione vengono discusse tre entità (batteriuria asintomatica, cistite acuta e pielonefrite) riferite al periodo della gravidanza ed in assenza di altri fattori di rischio. I fattori che predispongono alle UTI in gravidanza sono correlati ai cambiamenti anatomici e fisiologici del rene e delle vie urinarie. L'uretere si dilata al di sopra del tratto pelvico e la vescica viene dislocata anteriormente e superiormente dall'ingrossamento dell'utero. Il flusso plasmatico renale e la velocità di filtrazione glomerulare aumentano di circa il 30-40% e il rene diventa più grande ed iperemico. Il flusso urinario può essere lento e il vuotamento vescicale incompleto.

Epidemiologia

La prevalenza di batteriuria asintomatica negli studi americani, europei e australiani varia del 4 al 7% (120). L'incidenza è legata all'attività sessuale e aumenta con l'aumento dell'età e con l'avanzare della gravidanza. E' inoltre più alta nelle pazienti provenienti da gruppi socio-economici bassi. Infezioni sintomatiche si verificano nell'1-2% delle donne gravide.

La maggior parte delle donne sviluppa batteriuria prima della gravidanza. Ad un primo esame, i tassi di batteriuria nelle donne gravide sono simili a quelli delle donne non gravide con gli stessi fattori di rischio. Circa il 37-57% delle ragazze che hanno batteriuria nel periodo scolastico svilupperanno UTI durante la gravidanza. Un'addizionale 1% di infezioni si presenta durante la gravidanza (121)(III). In uno studio condotto in Svezia, il rischio di sviluppare batteriuria aumenta con l'avanzare della gravidanza, raggiungendo un massimo tra la nona e la diciassettesima settimana (122)(III). La batteriuria in gravidanza è associata con un aumento significativo del numero di bambini con basso peso alla nascita (<2500g), bassa età gestazionale (<37 settimane) e mortalità neonatale. Le donne con infezione persistente nonostante il trattamento o con evidenza di "invasione tissutale" sono a più alto rischio di partorire bambini prematuri. Comunque la vaginosi batterica è un importante fattore di rischio indipendente per la nascita prematura; pertanto il suo trattamento è raccomandato.

Batteriuria asintomatica

Recenti studi (121) hanno dimostrato che il 20-40% delle donne con batteriuria asintomatica sviluppano pielonefrite in gravidanza. Il trattamento della batteriuria diminuisce questo rischio (123)(IIa). È quindi generalmente raccomandato che le donne gravide siano screenate per batteriuria almeno una volta all'inizio della gravidanza e che vengano trattate se risultate positive. (124)(IaA). Wadland e Plante (125) hanno dimostrato che lo screening è efficace da un punto di vista economico se la prevalenza della batteriuria è >2%. In popolazioni socialmente stabili con bassa prevalenza di batteriuria asintomatica, i programmi di screening possono risultare non necessari (125)(IIIB). D'altro canto una netta riduzione dell'incidenza annuale delle pielonefriti può essere ottenuta seguendo un programma per diagnosticare e trattare la batteriuria asintomatica tra le pazienti gravide (123)(IIaB). Per evitare trattamenti non necessari, la batteriuria asintomatica è definita come due colture consecutive positive per lo stesso patogeno. Il tasso di falsi positivi per un singolo campione di urine del mitto intermedio può arrivare fino al 40% (IIb). Pertanto, alle donne con una urinocoltura positiva si dovrebbe chiedere di tornare nel giro di 1-2 settimane, momento in cui, dopo aver ribadito l'importanza di una attenta pulizia della vulva prima della minzione, bisognerebbe eseguire una coltura da mitto spontaneo o meglio da catetere (IIaB).

Il trattamento dovrebbe essere basato sulla sensibilità all'antibiotico e solitamente comprende un ciclo di 5-7 giorni (IIIB); in ogni caso, alcuni autori raccomandano la short term come per le cistiti acute (126)(IIaB). Colture di follow up dovrebbero essere ripetute 1-4 settimane dopo il trattamento ed almeno un'altra volta prima del parto (IIIB). Una analisi su 8 studi coinvolgenti 400 pazienti è stato eseguito riguardo la durata del trattamento della batteriuria asintomatica in gravidanza (127). Tutti gli studi confrontavano una terapia single-dose con un ciclo di 5-7 giorni, sebbene sia stato notato che si trattava in tutti i casi di studi di bassa qualità. L'analisi non ha mostrato differenze tra i due protocolli (risultati comunque molto eterogenei). Non sono state rimarcate differenze tra i parti prematuri e le pielonefrite ma i trial riguardavano sempre un numero basso di pazienti. Trattamenti di più lunga durata sono associati con aumentato rischio di eventi avversi. Nel complesso, non c'è quindi una evidenza così forte a favore della single dose o dei trattamenti più lunghi per la batteriuria asintomatica in gravidanza (C). Dal momen-

to che la single-dose costa meno e induce una compliance migliore, questo confronto dovrebbe essere analizzato in uno studio randomizzato adeguatamente numeroso.

Cistite acuta in gravidanza

La maggior parte delle UTI in gravidanza si presenta come cistite acuta, così come nelle donne non gravide. Solitamente si raccomanda un ciclo di 7 giorni ad es con pivmecillina (128)(IbA). La short term therapy non è così ben codificata come per le donne non gravide, ma viene raccomandata da piccoli studi e da opinioni di esperti (126)(IIaB). La fosfomicina trometamolo (3g in single dose) o una cefalosporina di seconda o terza generazione (ad es, cefitbutene 400mg una volta al dì) possono essere considerati scelte efficaci per una short term therapy (129)(IIaB). Anche la terapia convenzionale con amoxicillina, cefalexina o nitrofurantoina può essere indicata (IVC).

Urinocolture di follow up dovrebbero essere ottenute dopo la terapia per dimostrare l'eradicazione della batteriuria. Come nelle donne non gravide, non c'è vantaggio dall'uso di profilassi a lungo termine ad eccezione delle infezioni ricorrenti. Cefalexina a basse dosi (125-250 mg) o nitrofurantoina (50 mg) alla sera sono raccomandate per la profilassi contro le reinfezioni ove indicato, proseguendo fino a comprendere il puerperio. La profilassi postcoitale può essere considerato un approccio alternativo (130,131)(IIaB).

Pielonefrite acuta in gravidanza

La pielonefrite acuta tende a presentarsi nell'ultimo periodo della gravidanza, solitamente nell'ultimo trimestre. Una review (132) ha riscontrato pielonefrite acuta nel 2% di 24000 pazienti ostetriche. L'incidenza aumenta nel puerperio. Caratteristicamente, la paziente si ammala in maniera brusca, con febbre alta, leucocitosi e dolore all'angolo costo-vertebrale. La batteriemia è comune ma la mortalità e le complicanze sono basse quando la paziente viene trattata con terapia efficace. La maggior fonte di preoccupazione è la presenza di sottostanti anomalie urologiche e di rischi associati per la madre e il feto come tossiemia, ipertensione, prematurità e mortalità perinatale.

Attualmente la terapia antibiotica è così efficace che, anche in caso di batteriemia, quasi tutte le pazienti con pielonefrite non complicata stanno bene e diventano apiretiche in pochi giorni. Gli antibiotici consigliati comprendono cefalosporine di seconda o terza generazione, aminopenicillina+BLI o un aminoglicoside. In gravidanza i chinolonici, le tetracicline e il TMP non dovrebbero essere usati nel primo trimestre, mentre i sulfamidici nell'ultimo (133,134). In caso di ritardata defervescenza e dilatazione delle alte vie può essere indicato posizionare stent ureterali e bisogna considerare la profilassi antibiotica fino al parto e durante il puerperio (C). In una analisi Cochrane sulla terapia delle UTI sintomatiche in gravidanza sono stati inclusi 8 studi coinvolgenti un totale di 905 donne gravide. Nella maggior parte dei confronti non c'erano significative differenze tra i trattamenti riguardo a tassi di cure, recidive delle infezioni, incidenza di parto prematuro o rottura prematura delle membrane, ricoveri in terapia intensiva neonatale, necessità di cambiare antibiotico o incidenza di iperpiressia prolungata. Sebbene la terapia antibiotica sia efficace nel trattamento delle UTI (A), non ci sono dati sufficienti per raccomandare uno specifico regime di trattamento per le UTI sintomatiche in gravidanza. Le complicanze erano molto rare. Gli studi futuri dovranno valutare gli antibiotici più promettenti in termini di classe, tempi, dosi, accettabilità, prognosi materna e neonatale e costi (135).

9. UTI NELLE DONNE IN MENOPAUSA

La vagina contiene normalmente solo un basso numero di batteri intestinali GRAM- per la competizione della flora batterica residente. I lactobacilli sono responsabili del basso pH vaginale. Questi tendono ad essere meno abbondanti nella menopausa e dopo terapia antibiotica. Si suppone che gli estrogeni esercitino una funzione protettiva contro le UTI ricorrenti nella menopausa perché stimolano la crescita dei lactobacilli e quindi il calo del pH vaginale (136)(Ib). I batteri intestinali GRAM- solitamente non colonizzano la vagina nella menopausa a meno che la paziente non sia predisposta alla UTI ricorrenti (137) (Ib). Nelle donne in menopausa con UTI ricorrenti la terapia con estriolo per via orale (138,139) o per uso topico (136) riduce significativamente il tasso di recidiva (IbA). Per altre pazienti, un regime di profilassi antibiotica dovrebbe essere raccomandato in aggiunta al trattamento ormonale.

Nel caso di una UTI acuta il trattamento antimicrobico è simile a quello delle donne in età fertile. La short term therapy, comunque, non è così ben documentata come nelle donne giovani. Raz (140)(Ib) ha pubblicato uno studio sulle donne in menopausa (età media 65 anni) con UTI non complicate in cui ofloxacina 200 mg una volta al dì per 3 giorni era significativamente più efficace sia al follow up a breve che a lungo termine rispetto a un ciclo di cefalexina 500 mg 4 volte al dì, anche se tutti gli uropatogeni erano sensibili ai due agenti. In un altro studio in doppio cieco (46)(Ib) comprendente un totale di 183 donne in menopausa di almeno 65 anni con UTI acute non complicate, si ottenevano risultati simili sia con un trattamento di 3 che di 7 giorni con ciprofloxacina 250 mg 2 volte al dì (eradicazione batterica dopo trattamento del 98 vs 93%, $p=0.16$), ma il ciclo più breve era meglio tollerato. Il tasso di eradicazione batterica in questo studio era in generale alto ed il tasso di resistenza alla ciprofloxacina basso. Comunque, questi risultati non devono essere estesi alla fragile popolazione anziana con significative comorbidità, che frequentemente presenta UTI causate da GRAM- o micorganismi resistenti.

In caso di RUTI si dovrebbe fare una valutazione urologica o ginecologica per escludere tumori, problematiche ostruttive, deficit del detrusore o infezione genitale (IVC).

10. UTI ACUTE NON COMPLICATE NEL GIOVANE MASCHIO

Patogenesi e fattori di rischio

E' convenzionale considerare tutte le UTI nell'uomo come complicate perché la maggior parte di esse si verificano in concomitanza con anomalie urologiche, ostruzione al vuotamento vescicale o manovre strumentali. Una UTI in un maschio sano tra i 15 e i 50 anni è molto rara. In Norvegia è stato riportato un tasso di 6-8 UTI per anno per 10.000 uomini tra i 15 e i 50 anni (141).

La grande differenza di prevalenza tra le UTI tra uomo e donna si pensa derivi da vari fattori, compresa la maggior distanza rispetto alla abituale fonte di uropatogeni (l'ano e il meato uretrale), l'ambiente più secco che circonda l'uretra maschile, la maggior lunghezza dell'uretra maschile e l'attività antibatterica del secreto prostatico. In ogni caso un piccolo numero di uomini tra i 15 e 50 anni soffre di UTI acute non complicate. La ragione esatta di queste infezioni non è chiara, ma tra i fattori di rischio ci sono rapporti sessuali con partner infetta, i rapporti anali e la non circoncisione (142); questi fattori peraltro non sono sempre presenti. Più del 90% degli uomini con UTI febbrile, con o senza sintomi di pielonefrite, hanno una concomitante infezione della prostata come dimostrato dal transitorio aumento del PSA e del volume prostatico (143), indipendentemente dalla congestione della ghiandola.

Diagnosi

I sintomi di UTI non complicata negli uomini sono simili a quelli delle donne. L'uretrite deve essere esclusa con un tampone uretrale o analizzando il mitto iniziale in cerca di leucocitosi uretrale. Un tampone uretrale che mostri leucociti e batteri gram negativi suggerisce una uretrite da E.coli, che può precedere o concomitare con una UTI. La disuria è comune sia all'UTI che all'uretrite. Anche gli agenti eziologici sono simili a quelli delle donne. Krieger et al. (144) hanno dimostrato che il 93% di 40 UTI non complicate nell'uomo erano causate da E.coli.

Trattamento

Data la rarità dei casi di UTI in questo gruppo di uomini non esistono dati da studi controllati. Viene raccomandato l'utilizzo empirico degli agenti precedentemente discussi per le UTI non complicate delle donne (III B). Non si dovrebbe usare nitrofurantoina dal momento che non raggiunge adeguate concentrazioni tissutali (IV C). Per le pielonefriti acute non complicate viene raccomandato per il trattamento empirico iniziale un fluorochinolone nelle aree in cui il tasso di resistenza di E.coli è basso (< 10%) (IIaB). In alternativa si possono considerare altri farmaci. Dal momento che nella maggior parte degli uomini con UTI febbrile bisogna anche considerare il coinvolgimento prostatico, l'obiettivo del trattamento non è solo sterilizzare le urine ma anche eradicare l'infezione prostatica. Pertanto sono preferibili gli antibiotici con buona penetrazione del tessuto e del secreto prostatico, ad esempio i chinolonici (143)(IIbB). Sebbene sia possibile che la short-term sia efficace negli uomini con cistiti non complicate non ci sono studi che supportino questa scelta. Si raccomanda comunque di trattare per un minimo di 7 giorni data la relativamente alta probabilità di un fattore complicante non noto negli uomini rispetto alle donne (III B). Inoltre un trattamento prolungato può ridurre la probabilità di infezione prostatica persistente. Non ci sono comunque differenze statisticamente significative tra un trattamento di 2 o di 4 settimane con ciprofloxacina 500 mg 2 volte al dì, ma questo studio non aveva sufficiente forza statistica per dimostrare l'equivalenza (IIaB) (145). Il PSA non dovrebbe essere analizzato in concomitanza o prima di 6 mesi dopo un episodio di UTI febbrile, a meno che non si sospetti per altri motivi un carcinoma prostatico (143)(IIbB).

L'opportunità di una valutazione urologica in uomini con un singolo episodio di UTI non complicata non è stato determinato. Questa valutazione dovrebbe essere fatta di routine negli adolescenti o negli uomini con UTI febbrile, pielonefriti o infezioni ricorrenti oppure tutte le volte che è presente un fattore complicante (III B).

11. BATTERIURIA ASINTOMATICA

La batteriuria asintomatica è un evento comune (146-150). La popolazione con anomalie strutturali o funzionali delle vie genito-urinarie può avere un'alta prevalenza di batteriuria, ma spesso anche gli individui sani hanno urinocolture positive. La batteriuria asintomatica è raramente associata a prognosi avversa. Le donne gravide e i soggetti sottoposti ad interventi genito-urinari sono a rischio per le complicanze da batteriuria e mostrano beneficio dai programmi di screening e di trattamento (124)(IbA). Sebbene alcuni esperti (151) raccomandino lo screening per i pazienti trapiantati di rene, in questi casi il beneficio è meno chiaro e non possono essere date raccomandazioni (124).

Per le altre popolazioni, compresi gli individui che più spesso presentano batteriuria, non

sono state descritte sequele negative attribuibili alla batteriuria asintomatica. Lo screening o il trattamento della batteriuria asintomatica non è raccomandato per le seguenti persone (124):

- Donne in età fertile non gravide (I bA)
- Donne diabetiche (I bA)
- Persone anziane che vivono in comunità (II aB)
- Pazienti anziani istituzionalizzati (I bA)
- Persone con danno spinale (II aB)
- Pazienti cateterizzati finchè il catetere rimane in situ (I aA).

Nella pratica il trattamento della batteriuria può essere associato a sequele dannose come una aumentata frequenza di infezioni sintomatiche a breve termine, effetti avversi da farmaci e reinfezioni con microrganismi dalla aumentata resistenza antibiotica. Lo screening e il trattamento della batteriuria asintomatica è raccomandato solo per gruppi selezionati per cui è stato dimostrato il beneficio (124):

- Donne gravide (I bA)
- Prima di eseguire TURP (I bA) o altri interventi urologici traumatici (IIaB).

La terapia antibiotica deve essere iniziata prima della procedura (II aB). Il trattamento short-term delle donne asintomatiche con batteriuria da catetere che persiste 48 ore dopo la rimozione del catetere a dimora può essere preso in considerazione (124,152)(IIaB).

Bibliografia

1. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551-581.
2. Kunin CM. Detection, prevention and management of UTIs. 5th edition. Lea & Febiger: Philadelphia,1997.
3. Kahlmeter G; ECO.SENS. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO.SENS Project. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:69-76.
4. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, Stergachis A, Stamm WE. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med* 1996;335:468-474.
5. Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis* 2000;182:1177-1182.
6. Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K, Samadpour M, Stamm WE. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med* 2000;343:992-997.
7. Foxman B, Frerichs RR. Epidemiology of urinary tract infection: I. Diaphragm use and sexual intercourse. *Am J Public Health* 1985;75:1308-1313.
8. Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-64.
9. Stamm WE, Counts GW, Running KR, Fihn S, Turck M, Holmes KK. Diagnosis of coliform infection in acutely dysuric women. *N Engl J Med* 1982;307:463-468.
10. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl 1):216-227.
11. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE, with modifications by a European Working Party. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993;240-310.
12. Ferry SA, Holm SE, Stenlund H, Lundholm R, Monsen TJ. The natural course of uncomplicated lower urinary tract infection in women illustrated by a randomized placebo controlled study. *Scand J Infect Dis* 2004;36:296-301.
13. Christiaens TC, De Meyere M, Verschraegen G, Peersman W, Heytens S, De Maeseneer JM. Randomised

- controlled trial of nitrofurantoin versus placebo in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in adult women. *Br J Gen Pract* 2002;52:729-734.
14. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):49-52.
 15. Naber KG. Short-term therapy of acute uncomplicated cystitis. *Curr Opin Urol* 1999;9:57-64.
 16. Warren JW, Abrutyn E, Hebel JR, Johnson JR, Schaeffer AJ, Stamm WE. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Clin Infect Dis* 1999;29:745-758.
 17. Goettsch WG, Janknegt R, Herings RM. Increased treatment failure after 3-days' courses of nitrofurantoin and trimethoprim for urinary tract infections in women: a population-based retrospective cohort study using the PHARMO database. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:184-189.
 18. Minassian MA, Lewis DA, Chattopadhyay D, Bovill B, Duckworth GJ, Williams JD. A comparison between single-dose fosfomycin trometamol (Monuril) and a 5-day course of trimethoprim in the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:39-47.
 19. Raz R, Chazan B, Kennes Y, Colodner R, Rottensterich E, Dan M, Lavi I, Stamm W; Israeli Urinary Tract Infection Group. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis* 2002;34:1165-1169.
 20. Henning C, Bengtsson L. [Treatment of acute urinary disorders. Simple tests and questions make the diagnosis and therapeutic choices easier.] *Lakartidningen* 1997;94:2387-2390. [Swedish]
 21. Petersen EE, Wingen F, Fairschild KL, Halfhide A, Hendrischk A, Links M, Schad M, Scholz HR, Schurmann N, Siegmann S et al. Single dose pefloxacin compared with multiple dose co-trimoxazole in cystitis. *J Antimicrob Chemother* 1990;26(Suppl B):147-152.
 22. Dubois J, St-Pierre C, Auger P, Phillips R, Perrier A. Single-dose pefloxacin vs. seven days of trimethoprim-sulfamethoxazole in uncomplicated infection of the lower urinary tract in women. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 5):S1343-S1344.
 23. Jardin A, Cesana M. Randomized, double-blind comparison of single-dose regimens of rifloxacin and pefloxacin for acute uncomplicated cystitis in women. French Multicenter Urinary Tract Infection-Rifloxacin Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:215-220.
 24. Del Rio G, Dalet F, Aguilar L, Caffaratti J, Dal-Re R. Single-dose rifloxacin versus 3-day norfloxacin treatment of uncomplicated cystitis: clinical evaluation and pharmacodynamic considerations. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:408-412.
 25. Richard G, deAbate C, Ruoff G, Corrado M, Fowler C. Short-course levofloxacin (250 mg qid) vs ofloxacin (200 mg bid) in uncomplicated UTI: a double-blind, randomized trial. Abstract. 6th Int Symp New Quinolones, Denver, Colorado, USA, Nov 15-17, 1998.
 26. Henry DC Jr, Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, Hamed KA, Church DA. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther* 2002;24:2088-2104.
 27. Schaeffer AJ, Sisney GA. Efficacy of norfloxacin in urinary tract infection biological effects on vaginal and fecal flora. *J Urol* 1985;133:628-630.
 28. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1308-1312.
 29. Hooton TM. Fluoroquinolones and resistance in the treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):65-72.
 30. Pitkajarvi T, Pyykonen ML, Kannisto K, Piippo T, Viita P. Pivmecillinam treatment in acute cystitis. Three versus seven days study. *Arzneimittelforschung* 1990;40:1156-1158.
 31. Nicolle LE. Pivmecillinam in the treatment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000;46(Suppl 1):35-39.
 32. Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO, Blochlinger E, Borrild N, Bru JP, McKinnon C, O'Doherty B, Spiegel W, Van Balen FAM, Menday P. Three days of pivmecillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. *Scand J Infect Dis* 2002;34:487-492.
 33. Menday AP. Symptomatic vaginal candidiasis after pivmecillinam and norfloxacin treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:297-300.

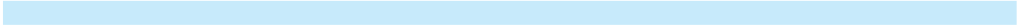
34. Kahlmeter G, Munday P. Cross-resistance and associated resistance in 2478 *Escherichia coli* isolates from the Pan-European ECO.SENS Project surveying the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:128-131.
35. Naber KG, Koch EM. Cefuroxime axetil versus ofloxacin for short-term therapy of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women. *Infection* 1993;21:34-39.
36. Hooton TM, Winter C, Tiu F, Stamm WE. Randomized comparative trial and cost analysis of 3-day antimicrobial regimens for treatment of acute cystitis in women. *JAMA* 1995;273:41-45.
37. Kavatha D, Giamarellou H, Alexiou Z, Vlachogiannis N, Pentea S, Gozadinos T, Poulakou G, Hatzipapas A, Koratzanis G. Cefpodoxime-proxetil versus trimethoprim-sulfamethoxazole for short-term therapy of uncomplicated acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:897-900.
38. Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapelton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicillin-clavulanate vs ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated cystitis in women: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:949-955.
39. Lecomte F, Allaert FA. Single-dose treatment of cystitis with fosfomycin trometamol (Monuril): analysis of 15 comparative trials on 2,048 patients. *Giorn It Ost Gin* 1997;19:399-404.
40. Schito GC. Why fosfomycin trometamol as first line therapy for uncomplicated UTI? *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 20):79-83.
41. Guay DR. An update on the role of nitrofurans in the management of urinary tract infections. *Drugs* 2001;61:353-364.
42. Cunha BA. Antibiotic side effects. *Med Clin North Am* 2001;85:149-185.
43. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. Efficacy and safety profile of long-term nitrofurantoin in urinary tract infections: 18 years' experience. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:363-371.
44. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol* 2004;172:448-453.
45. Irvani A, Tice AD, McCarty J, Sikes DH, Nolen T, Gallis HA, Whalen EP, Tosiello RL, Heyd A, Kowalsky SF et al. Short-course ciprofloxacin treatment of acute uncomplicated urinary tract infection in women. The minimum effective dose. The Urinary Tract Infection Study Group. *Arch Intern Med* 1995;155:485-495. Erratum in: *Arch Intern Med* 1995;155:871.
46. Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L, Rochette L. Optimal duration of antibiotic therapy for uncomplicated urinary tract infection in older women: a double-blind randomized trial. *CMAJ* 2004;170:469-473.
47. Backhouse CI, Matthews JA. Single-dose enoxacin compared with 3-day treatment of urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:77-80.
48. Irvani A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med* 1993;94(Suppl 3A):89-96.
49. Irvani A, Clair PS, Maladorno D. Fleroxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Vienna, Austria, March 26-30, 1995. Abstract no. 727.
50. Richard GA, Mathew CP, Kirstein JM, Orchard D, Yang JY. Single-dose fluoroquinolone therapy of acute uncomplicated urinary tract infection in women: results from a randomized, double-blind, multicenter trial comparing single-dose to 3-day fluoroquinolone regimens. *Urology* 2002;59:334-339.
51. Naber KG, Allin DM, Claysse L, Haworth DA, James IG, Raini C, Schneider H, Wall A, Weitz P, Hopkins G, Ankel-Fuchs D. Gatifloxacin 400 mg as a single shot or 200 mg once daily for 3 days is as effective as ciprofloxacin 250 mg twice daily for the treatment of patients with uncomplicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;23:596-605.
52. Neringer R, Forsgren A, Hansson C, Ode B. Lomefloxacin versus norfloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections: three-day versus seven-day treatment. The South Swedish Loxex Study Group. *Scand J Infect Dis* 1992;24:773-780.
53. Nicolle LE, DuBois J, Martel AY, Harding GK, Shafran SD, Conly JM. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infections with 3 days of lomefloxacin compared with treatment with 3 days of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:574-579.
54. Spencer RC, Moseley DJ, Greensmith MJ. Nitrofurantoin modified release versus trimethoprim or cotrimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in general practice. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(Suppl A):121-129.

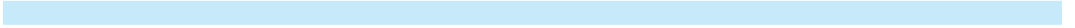
55. Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. Double-blind comparison of 3-day versus 7-day treatment with norfloxacin in symptomatic urinary tract infections. The Inter-Nordic Urinary Tract Infection Study Group. *Scand J Infect Dis* 1988;20:619-624.
56. Piipo T, Pitkääjärvi T, Salo SA. Three-day versus seven-day treatment with norfloxacin in acute cystitis. *Curr Ther Res* 1990;47:644-653.
57. Block JM, Walstad RA, Bjertnaes A, Hafstad PE, Holte M, Ottemo I, Svarva PL, Rolstad T, Peterson LE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulphamethoxazole in acute cystitis. *Drugs* 1987; 34(Suppl 1):100-106.
58. Hooton TM, Latham RH, Wong ES, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of acute cystitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1308-1312.
59. Hooton TM, Johnson C, Winter C, Kuwamura L, Rogers ME, Roberts PL, Stamm WE. Single-dose and three-day regimens of ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for acute cystitis in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1479-1483.
60. Naber KG, Baurecht W, Fischer M, Kresken M. Pefloxacin single-dose in the treatment of acute uncomplicated lower urinary tract infections in women: a meta-analysis of seven clinical trials. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:197-202.
61. Gossius G, Vorland L. The treatment of acute dysuria-frequency syndrome in adult women: double-blind, randomized comparison of three-day vs ten-day trimethoprim therapy. *Curr Ther Res* 1985;37:34-42.
62. Roberts FJ. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. *Am J Clin Pathol* 1986;85:616-618.
63. Weidner W, Ludwig M, Weimar B, Rau W. Rational diagnostic steps in acute pyelonephritis with special reference to ultrasonography and computed tomography scan. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:257-259.
64. Hamm M, Wawroschek F, Weckermann D, Knopfle E, Hackel T, Hauser H, Krawczak G, Harzmann R. Unenhanced helical computed tomography in the evaluation of acute flank pain. *Eur Urol* 2001;39:460-465.
65. Gleckman R, Bradley P, Roth R, Hibert D, Pelletier C. Therapy of symptomatic pyelonephritis in women. *J Urol* 1985;133:176-178.
66. Jernelius H, Zbornik J, Bauer CA. One or three weeks' treatment of acute pyelonephritis? A double-blind comparison, using a fixed combination of pivampicillin plus pivmecillinam. *Acta Med Scand* 1988;223:469-477.
67. Ode B, Broms M, Walder M, Cronberg S. Failure of excessive doses of ampicillin to prevent bacterial relapse in the treatment of acute pyelonephritis. *Acta Med Scand* 1980;207:305-307.
68. Stamm WE, McKeivitt M, Counts GW. Acute renal infection in women: treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole or ampicillin for two or six weeks. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1987;106:341-345.
69. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* 2000;283:1583-1590.
70. Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. *J Urol* 2004;171:734-739.
71. Naber KG, Bartnicki A, Bischoff W, Hanus M, Milutinovic S, van Belle F, Schonwald S, Weitz P, Ankel-Fuchs D. Gatifloxacin 200 mg or 400 mg once daily is as effective as ciprofloxacin 500 mg twice daily for the treatment of patients with acute pyelonephritis or complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl 1):41-53.
72. Richard GA, Klimberg IN, Fowler CL, Callery-D'Amico S, Kim SS. Levofloxacin versus ciprofloxacin versus lomefloxacin in acute pyelonephritis. *Urology* 1998;52:51-55.
73. Naber KG, Schoenwald S, Hauke W. [Cefpodoxime proxetil in patients with acute uncomplicated pyelonephritis. International, prospective, randomized comparative study versus ciprofloxacin in general practice.] *Chemotherapie Journal* 2001;10:29-34. [German]
74. Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P. Community-acquired urinary tract infection in adults: a hospital viewpoint. *J Hosp Infect* 1998;38:193-202.

75. Engel JD, Schaeffer AJ. Evaluation of and antimicrobial therapy for recurrent urinary tract infections in women. *Urol Clin North Am* 1998;25:685-701.
76. Sanford JP. Urinary tract symptoms and infection. *Ann Rev Med* 1975;26:485-498.
77. Kinane DF, Blackwell CC, Brettle RP, Weir DM, Winstanley FP, Eltor RA. ABO blood group, secretor state and susceptibility to recurrent urinary tract infection in women. *Br Med J* 1982;285:7-9.
78. Fennell RS, Wilson SG, Garin EH, Pryor ND, Sorgen CD, Walker RD, Richard GA. Bacteriuria in families of girls with recurrent bacteriuria. A survey of 112 family members showed similar infections in 14% of the female siblings. *Clin Pediatr* 1977;16:1132-1135.
79. Schaeffer AJ, Jones J, Dunn JK. Association of *in vitro* Escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. *N Engl J Med* 1981;304:1062-1066.
80. Kozody NL, Harding GKM, Nicolle LD, Kelly K, Ronald AR. Adherence of Escherichia coli to epithelial cells in the pathogenesis of urinary tract infection. *Clin Invest Med* 1985;8:121-125.
81. Nicolle LE, Harding GK, Preiksaitis J, Ronald AR. The association of urinary tract infection with sexual intercourse. *J Infect Dis* 1982;146:579-583.
82. Fihn SD, Latham RH, Roberts P, Running K, Stamm WE. Association between diaphragm use and urinary tract infection. *JAMA* 1985;254:240-245.
83. Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottensterich E, Stamm WE. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis*. 2000;30:152-156.
84. Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001321.
85. Nicolle LE, Ronald AR. Recurrent urinary tract infection in adult women: diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 1987;1:793-806.
86. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-443.
87. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988;157:1239-1242.
88. Vosti KL. Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse. *JAMA* 1975;231:934-940.
89. Albert X, Huertas I, Pereiro II, Sanfelix J, Gosalbes V, Perrota C. Antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001209.
90. Stapleton A, Latham RH, Johnson C, Stamm WE. Postcoital antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1990;264:703-706.
91. Martens MG, Richards GA. Cinoxacin prophylaxis for urinary tract infections in young women: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Advances in Therapy* 1995; 12:255-260.
92. Martorana G, Giberti C, Damonte P. [Preventive treatment of recurrent cystitis in women. Double-blind randomized study using cinoxacin and placebo.] *Minerva Urol Nefrol* 1984;36:43-49. [Italian]
93. Schaeffer AJ, Jones JM, Flynn SS. Prophylactic efficacy of cinoxacin in recurrent urinary tract infection: biologic effects on the vaginal and fecal flora. *J Urol* 1982;127:1128-1131.
94. Scheckler WE, Burt RA, Paulson DF. Comparison of low-dose cinoxacin therapy and placebo in the prevention of recurrent urinary tract infections. *J Fam Pract* 1982;15:901-904.
95. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Prospective, randomized, placebo-controlled trial of norfloxacin for the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:1032-1035.
96. Rugendorff E, Haralambie E. Low-dose norfloxacin versus placebo for long-term prophylaxis of recurrent uncomplicated urinary tract infection. *Chemioterapia* 1987;6(Suppl 2):533-535.
97. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R, Alexander ER, Turck M, Counts GW, Holmes KK. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980;303:409-415.
98. Bailey RR, Roberts AP, Gower PE, De Wardener HE. Prevention of urinary-tract infection with low-dose nitrofurantoin. *Lancet* 1971;2:1112-1114.
99. Gower PE. The use of small doses of cephalexin (125 mg) in the management of recurrent urinary tract infection in women. *J Antimicrob Chemother* 1975;1(Suppl 3):93-98.
100. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM. A comparative trial of low dose cefaclor and macrocrystalline nitrofurantoin in the prevention of recurrent urinary tract infection. *Infection* 1995;23:98-102.

101. Nunez U, Solis Z. Macrocrystalline nitrofurantoin versus norfloxacin as treatment and prophylaxis in uncomplicated recurrent urinary tract infection. *Curr Therap Res Clin Exp* 1990;48:234-245.
102. Brumfitt W, Smith GW, Hamilton-Miller JM, Gargan RA. A clinical comparison between Macrochantin and trimethoprim for prophylaxis in women with recurrent urinary infections. *J Antimicrob Chemother* 1985;16:111-120.
103. Seppanen J. Cinoxacin vs trimethoprim-safety and efficacy in the prophylaxis of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs Exp Clin Res* 1988;14:669-671.
104. Guibert J, Humbert G, Meyrier A, Jardin A, Vallancien G, Piccoli S, Delavault P. [Antibioprevention of recurrent cystitis.] A randomized double-blind comparative trial of 2 dosages of pefloxacin.] *Presse Med* 1995;24:213-216. [French]
105. Melekos MD, Asbach HW, Gerharz E, Zarakovitis IE, Weingaertner K, Naber KG. Post-intercourse versus daily ciprofloxacin prophylaxis for recurrent urinary tract infections in premenopausal women. *J Urol* 1997;157:935-939.
106. Brumfitt W, Cooper J, Hamilton-Miller JM. Prevention of recurrent urinary infections in women: a comparative trial between nitrofurantoin and methenamine hippurate. *J Urol* 1981;126:71-74.
107. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Gargan RA, Cooper J, Smith GW. Long-term prophylaxis of urinary infections in women: comparative trial of trimethoprim, methenamine hippurate and topical povidone-iodine. *J Urol* 1983;130:1110-1114.
108. Harding GK, Ronald AR, Nicolle LE, Thomson MJ, Gray GJ. Long-term antimicrobial prophylaxis for recurrent urinary tract infection in women. *Rev Infect Dis* 1982;4:438-443.
109. Rudenko N, Dorofeyev A. Prevention of recurrent lower urinary tract infections by long-term administration of fosfomycin trometamol *Drug Research* 2005;55:420-427.
110. Brumfitt W, Hamilton-Miller JM, Smith GW, al-Wali W. Comparative trial of norfloxacin and macrocrystalline nitrofurantoin (Macrochantin) in the prophylaxis of recurrent urinary tract infection in women. *Q J Med* 1991;81:811-820.
111. Stamm WE, Counts GW, McKeivitt M, Turck M, Holmes KK. Urinary prophylaxis with trimethoprim and trimethoprim-sulfamethoxazole: efficacy, influence on the natural history of recurrent bacteriuria, and cost control. *Rev Infect Dis* 1982;4:450-455.
112. Gupta K, Hooton TM, Roberts PL, Stamm WE. Patient-initiated treatment of uncomplicated recurrent urinary tract infections in young women. *Ann Intern Med* 2001;135:9-16.
113. Fünfstück R, Straube E, Schildbach O, Tietz U. [Reinfection prophylaxis with L-mehionine in patients with recurrent urinary tract infections.] *Med Klinik* 1997;92:57-64. [German]
114. Reid G. Probiotic therapy and functional food for prevention of urinary tract infections: state of the art and science. *Curr Infect Dis Rep* 2000;2:518-522.
115. Baerheim A, Larsen E, Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in the prophylaxis of recurrent lower urinary tract infection in women. *Scand J Prim Health Care* 1994;12:239-243.
116. Bauer HW, Rahlfs VW, Lauener PA, Blessmann GSS. Prevention of recurrent urinary tract infections with immuno-active *E. coli* fractions: a meta-analysis of five placebo-controlled double-blind studies. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:451-456.
117. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blumlein HM, Cozma G, Schulman CC. A long-term, multicenter, double-blind study of an *Escherichia coli* extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol* 2005;47:542-548.
118. Riedasch G, Möhring K. [Immunotherapy in women with recurrent urinary tract infections.] *Therapiewoche* 1986;6:896-900. [German]
119. Uehling DT, Hopkins WJ, Elkahwaji JE, Schmidt DM, Levenson GE. Phase 2 clinical trial of a vaginal mucosal vaccine for urinary tract infections. *J Urol* 2003;170:867-869.
120. MacLean AB. Urinary tract infection in pregnancy. *Br J Urol* 1997;80(Suppl 1):10-13.
121. Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med* 1960;105:194-198.
122. Stenqvist K, Dahlen-Nilsson I, Lidin-Janson G, Lincoln K, Oden A, Rignell S, Svanborg-Eden C. Bacteriuria in pregnancy. Frequency and risk of acquisition. *Am J Epidemiol* 1989;129:372-379.
123. Gratacos E, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Inf Dis* 1994;169:1390-1392.
124. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of

- America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-654.
125. Wadland WC, Plante DA. Screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. A decision and cost analysis. *J Fam Pract* 1989;29:372-376.
 126. Bailey RR. Single-dose/short-term therapy in children and in pregnant women. *Infection* 1994; 22(Suppl 1):47-48.
 127. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gulmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000491.
 128. Nicolle LE. Pivmecillinam for the treatment of acute uncomplicated urinary infection. *Int J Clin Pract* 1999;53:612-617.
 129. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:279-282.
 130. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992;14:810-814.
 131. Pfau A. Recurrent UTI in pregnancy. *Infection* 1994;22(Suppl 1):49.
 132. Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, Whalley PJ. Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study. *Obstet Gynecol* 1981;57:409-413.
 133. Kämmerer W, Mutschler E. [Drugs in pregnancy – an overview.] In: Freise K, Melchert F (eds):*Arzneimitteltherapie in der Frauenheilkunde*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2002. [German]
 134. Anonymous. Antimicrobials in pregnancy. FDA pregnancy categories.
 135. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002256.
 136. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-756.
 137. Pfau A, Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in the normal premenopausal woman. *J Urol* 1977;118:292-295.
 138. Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1988;50:24-27.
 139. Kirkengen AL, Andersen P, Gjersoe E, Johannessen GR, Johnsen N, Bodd E. Oestriol in the prophylactic treatment of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Scand J Prim Health Care* 1992;10:139-142.
 140. Raz R, Rozenfeld S. 3-day course of ofloxacin versus cefalexin in the treatment of urinary tract infections in postmenopausal women. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2200-2201.
 141. Vorland LH, Carlson K, Aalen O. An epidemiological survey of urinary tract infections among outpatients in Northern Norway. *Scand J Infect Dis* 1985;17:277-283.
 142. Stamm WE. Urinary tract infections in young men. In: Bergan T (ed). *Urinary tract infections*. Basel: Karger, 1997;46-47.
 143. Ulleryd P. Febrile urinary tract infection in men. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):89-93.
 144. Krieger JN, Ross SO, Simonsen JM. Urinary tract infections in healthy university men. *J Urol* 1993;149:1046-1048.
 145. Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1 year follow-up. *Scand J Infect Dis* 2003;35:34-39.
 146. Raz R, Gronich D, Ben-Israel Y, Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria in institutionalized elders in Israel. *J Am Med Dir Assoc* 2001;2:275-278.
 147. de Oliveira LC, Lucon AM, Nahas WC, Ianhez LE, Arap S. Catheter-associated urinary infection in kidney post-transplant patients. *Sao Paulo Med J* 2001;119:165-168.
 148. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment in diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Engl J Med* 2002;347:1576-1583.
 149. Raz R. Asymptomatic bacteriuria. Clinical significance and management. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22(Suppl 2):45-47.
 150. Nicolle LE. Asymptomatic bacteriuria: when to screen and when to treat. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:367-394.

- 
151. Snyderman DR. Posttransplant microbiological surveillance. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):22-25.
 152. Harding GK, Nicolle LE, Ronald AR, Preiksaitis JK, Forward KR, Low DE, Cheang M. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:713-719.



2. UTI nell'insufficienza renale, nei pazienti trapiantati, diabetici e immunodepressi

1. RIASSUNTO

Effetti acuti delle UTI sul rene

Nella pielonefrite acuta avvengono drammatici cambiamenti, con riduzione focale della perfusione all'imaging e corrispondente disfunzione tubulare. Nell'adulto, comunque, se il rene è sano prima dell'infezione, un danno renale cronico è molto improbabile. Non c'è evidenza che un trattamento antibiotico più prolungato o più intenso nella pielonefrite acuta possa ridurre la durata dell'episodio o prevenire le complicanze.

Nel diabete, infezioni molto intense possono predisporre ad infezioni piogeniche con formazione di ascessi renali, pielonefriti enfisematose e, molto di rado, una forma specifica di nefropatia interstiziale infettiva. La necrosi papillare è una conseguenza comune nei diabetici. Le donne sono più predisposte alla batteriuria asintomatica rispetto agli uomini diabetici, ma in entrambi i casi la progressione in pielonefrite clinica è più frequente rispetto agli individui normali. I fattori di rischio per sviluppare batteriuria asintomatica differiscono tra diabete di tipo I e II.

E' in dubbio se i pazienti diabetici siano soggetti ad una rapida progressione dell'infezione parenchimale. In ogni modo la eliminazione di una batteriuria asintomatica non dovrebbe essere tentata se l'intenzione è prevenire le complicanze, in questo caso la pielonefrite acuta (A).

Insufficienza renale cronica e UTI

Ci sono parecchi fattori predisponenti alle infezioni in corso di uremia, compresa la perdita di molti meccanismi di difesa urinari e un certo grado di immunosoppressione. Tipicamente la policistosi renale dell'adulto, un massivo reflusso vescico-ureterale e l'uropatia ostruttiva in stato avanzato favoriscono i focolai infettivi o promuovono la risalita delle infezioni, ma ciò non si verifica sempre. Ovviamente una UTI severa con concomitante batteriemia può accelerare la progressione dell'insufficienza renale, ma c'è poca evidenza che un trattamento aggressivo delle infezioni di grado più lieve o la profilassi possano rallentare l'insufficienza renale una volta che essa si sia instaurata (C). Nei pazienti con reflusso vescico-ureterale e UTI in insufficienza renale bilaterale allo stadio finale, bisognerebbe considerare la nefroureterectomia solo come ultima spiaggia (B).

Malattia policistica renale dell'adulto

In pazienti con pielonefrite e infezione delle cisti (che si presenta come batteriemia ricorrente o "sepsi locale") il trattamento richiede un lungo ciclo di chinolonici ad alte dosi, seguito da cicli di profilassi. Nefrectomia bilaterale come ultima spiaggia (B).

Calcoli e UTI

La gestione è simile a quella dei pazienti con insufficienza renale, cioè rimuovere i calcoli se possibile e ridurre al minimo il trattamento antibiotico nel caso il calcolo non possa essere rimosso. Nefrectomia come ultima spiaggia, ma anche una piccola funzione renale residua può essere di vitale importanza (B).

Ostruzione e UTI

Come in tutte le altre situazioni, la combinazione di ostruzione e infezione è pericolosa e va trattata con decisione. L'ostruzione può essere silente e richiedere specifici test diagnostici come la video-urodinamica o lo studio pressione-flusso delle alte vie.

Uti nei trapiantati renali e negli immunodepressi

La necessità di correggere l'uropatia o rimuovere il focolaio infettivo in un rene gravemente compromesso è più pressante se il paziente è in lista per un trapianto renale. Anche così il risultato di una nefrectomia per rene grinzoso o idronefrotico può risultare deludente.

L'immunosoppressione è di secondaria importanza, anche se questa dovesse essere molto marcata, e al massimo può promuovere batteriuria persistente che può diventare sintomatica. Nell'ambito dei pazienti trapiantati di rene le UTI sono molto comuni, ma l'immunosoppressione è solo uno dei fattori, che sono più che altro classificati come "chirurgici".

L'infezione da HIV è associata con l'insufficienza renale acuta e cronica, probabilmente attraverso meccanismi di microangiopatia trombotica e glomerulonefrite immunomediata. Gli steroidi, gli ACE-inibitori e la terapia antiretrovirale sembrano poter ridurre la progressione verso lo stadio terminale dell'insufficienza renale.

Trattamento antibiotico delle UTI in insufficienza renale e pazienti trapiantati

I principi di trattamento antibiotico delle UTI in presenza di danno renale, durante la dialisi e dopo trapianto renale saranno discusse più avanti.

2. PREMESSE

Quando una UTI si presenta in pazienti con insufficienza renale, sorgono problemi sia per il trattamento dell'infezione che per la gestione della malattia renale. Ci sono poi problemi scientifici da considerare a proposito della causa, specifiche sensibilità, effetti e complicanze dell'infezione del parenchima renale, particolarmente nel paziente immunodepresso.

Questa parte delle linee guida può essere suddivisa in 4 sezioni:

- Quali sono gli effetti acuti delle UTI sul rene? Le lesioni possono diventare croniche?
- La malattia renale progredisce più rapidamente come esito dell'infezione? Ci sono particolari malattie renali che predispongono alle UTI?
- I pazienti immunosoppressi sono suscettibili alle UTI in modo particolare in caso di rene trapiantato? Le UTI sono una causa rilevante di fallimento del trapianto?
- Quali problemi sorgono nella terapia antibiotica dei pazienti con insufficienza renale e in caso di trapianto?

3. EFFETTI ACUTI SUL RENE

Alcuni autori ritengono le pielonefriti acute infezioni complicate perché possono causare raggrinzimento di un rene precedentemente sano (1,2)(IIa). Dal punto di vista anatomopatologico un processo simile può verificarsi in situazioni completamente differenti come le nefropatie ostruttive e da reflusso, sebbene la distribuzione e l'estensione delle lesioni possa essere differente (3,5)(IIa).

Reflusso vescicoureterale e intrarenale

Gli effetti del reflusso vescicoureterale e del reflusso intrarenale sul parenchima e il contributo dato dall'ascesa delle infezioni non sono ancora stati del tutto chiariti. Il raggrinzimento renale può sicuramente essere il risultato di questi 3 fattori, sebbene in quasi tutti i casi questo avvenga tipicamente molto precocemente nella vita. In questo periodo la displasia renale da sviluppo deve essere l'elemento più tenuto in considerazione nella patogenesi delle pielonefriti croniche. Sebbene l'infezione acuta sia importante negli stadi iniziali della malattia, il ruolo specifico nel processo di raggrinzimento delle infezioni urinarie ricorrenti o della batteriuria asintomatica è debole. La profilassi antibiotica pertanto offre piccoli benefici nel proteggere il tessuto renale nella nefropatia da reflusso nel bambino e nell'adulto, anche se il reflusso non è stato comunque trattato con successo (6)(A).

Nefropatia ostruttiva

L'ostruzione che si crea come disordine dello svuotamento o a livello sopravescicale causa perdita della funzione tubulare e in ultima istanza danno renale, soprattutto tramite processi di apoptosi. L'infezione amplifica il processo di perdita del parenchima. In casi estremi si possono sviluppare pionefrosi, ascessi perinefrici e sepsi. Bisogna risolvere l'ostruzione se si vuole eradicare l'infezione (7)(A).

Una discussione dettagliata della nefropatia ostruttiva non è appropriata qui, ma il rene che viene danneggiato per qualunque motivo in modo permanente avrà una minore riserva per resistere agli effetti del reflusso, dell'ostruzione o dell'infezione. In ogni caso, la combinazione di ostruzione e infezione è una emergenza chirurgica ed entrambe devono essere risolte senza indugio. E' a volte difficile escludere un elemento di ostruzione quando si analizza la patogenesi di un presunto danno infettivo in un rene sano. I calcoli e la gravidanza possono causare stasi urinaria ed aumenti intermittenti della pressione nelle alte vie, cosa che può causare danni impercettibili e persistenti.

Effetti sul rene di una UTI severa

Un'infezione severa può portare a perdita della funzione renale tramite sepsi, tossiemia, ipotensione o scarsa perfusione renale come parte di un processo di multi-organ failure. La presenza di calcoli renali e diabete riduce ulteriormente le difese dell'ospite (8).

Effetti acuti delle UTI sul rene normale

Gli effetti acuti delle UTI sul rene sano sono complessi. E.coli è il più comune GRAM- isolato nei pazienti con pielonefrite acuta. La percentuale di infezioni da E. coli è più bassa negli adulti (69%) che nei bambini (80%) (9)(IIb).

Gli organismi virulenti causano danni cellulari diretti, solitamente dopo aver colonizzato la pelvi renale. Il danno può anche verificarsi indirettamente tramite gli effetti dei mediatori di flogosi. L'infezione metastatica causa raramente infezione del rene, e si presenta come ascessi corticali

solitamente solo in individui suscettibili (vedi il paragrafo su immunodepressione e diabete)(10). L'infezione batterica delle vie urinarie può provocare febbre ed aumento delle proteine di fase acuta, come la PCR e la VES, inoltre stimola la produzione di IgA e di citochine (11)(IIb). In particolare il livello sierico di IL-6 e IL-8 sono elevati (12-13)(IIb). Il danno tissutale si evidenzia in una secrezione tubulare di proteine ed enzimi come alfa-2-macroglobulina, beta-2-microglobulina e N-acetil-beta-D- glucosaminidasi. In termini funzionali, ci può essere una perdita del potere concentrante che può persistere a lungo (14,15)(IIb). Il fatto che ci sia una risposta immune sierologica e che i batteri vengano ricoperti di anticorpi contro vari componenti antigenici viene visto come evidenza di risposta immunitaria e quindi dell'esposizione ai microrganismi che sono potenzialmente dannosi per il parenchima renale (16)(IIb).

Ci sono molti fattori identificabili legati alla virulenza dei batteri e alla loro capacità di aderire alla mucosa (17). Ad es., i pili di tipo 1 o le fimbrie si legano ai recettori del mannosio dell'uromucoide, che è una parte dello strato protettivo mucopolisaccaridico dell'epitelio uroteliale. I pili di tipo 2 o le fimbrie P si legano ai glicolipidi degli antigeni del gruppo sanguigno che sono secreti dall'urotelio. In pratica, gli E.coli che sono patogeni per il rene esprimono le fimbrie di tipo 2 o P (pyelonephritis-associated), almeno nei bambini dove il 90% dei soggetti con pielonefrite acuta ha questi microrganismi, con una percentuale molto più piccola di quelli che hanno cistiti o batteriuria asintomatica (18)(IIb).

L'adesione batterica può essere un'arma a doppio taglio per i batteri poiché il loro fissaggio può rendere più facile ai meccanismi di difesa dell'ospite localizzarli ed eliminarli (19). La risposta infiammatoria cellulare ed umorale è un momento critico della difesa dell'ospite. Varie citochine (IL-6, IL-8) sono responsabile della migrazione dei leucociti e possono essere congenitamente assenti in quelle colonizzazioni batteriche asintomatiche che evolvono in infezioni cliniche.

Paradossalmente una ridotta adesività può facilitare una penetrazione silente nel parenchima renale. In uno studio svedese un gruppo di 160 pazienti recentemente affetti da UTI acuta hanno tutti sviluppato un ridotto potere di concentrare le urine, anche se una percentuale rilevante (40%) non ha sviluppato malattia febbrile. Nella maggioranza di questi, i batteri che si sono infiltrati hanno ridotto le proprietà adesive, facilitando forse così la loro penetrazione nel parenchima renale e di conseguenza un danno funzionale e strutturale permanente. (15)(IIb).

Cicatrici renali

Il possibile sviluppo di cicatrici renali come risultato di una UTI in assenza di reflusso, ostruzione o calcoli è controverso (20)(IIa). E' chiaro che la drammatica riduzione della perfusione del parenchima e dell'escrezione possa insorgere acutamente e che la cosiddetta "nefrite lobare" è stata dimostrata con i nuovi metodi di imaging come TC o DMSA (dimercaptosuccinico) scanning, ma non con l' urografia e.v.

Uno studio ha mostrato che il 55% dei pazienti con assenza di lesioni pre-esistenti ha sviluppato lesioni parenchimali acute durante un episodio di pielonefrite acuta (2)(IIa). Queste lesioni persistevano per 3-6 mesi al follow up nel 77% dei pazienti (9)(III).

Uno studio più recente (21) ha descritto 29 donne seguite per 20-30 anni con un danno renale progressivo e pielonefrite cronica alla biopsia (III); dal momento che questo studio ha utilizzato tecniche diagnostiche invasive che potrebbero non avere identificato lesioni preesistenti, i pazienti potrebbero anche avere avuto un danno renale iniziale. Dopo un così lungo periodo è impossibile escludere altre cause di danno renale o nefropatia interstiziale,

come ad es. l'abuso di analgesici. Questa importante considerazione è sottolineata da un recente studio più critico che prevede il DMSA (dimercaptosuccinico) scanning durante un episodio di pielonefrite acuta. In questo studio 37 degli 81 pazienti avevano uno o più difetti di perfusione, la maggior parte dei quali si risolvevano nell'arco di 3 mesi. Nelle lesioni che persistevano, ulteriori immagini dimostravano invariabilmente l'evidenza di reflusso o di nefropatia ostruttiva che doveva essere precedente all'episodio di infezione acuta (22)(IIa).

Riassumendo, piccole cicatrici parenchimali evidenziate dalle moderne tecniche di imaging si possono sviluppare come risultato di una pielonefrite acuta non ostruttiva. In ogni caso questi pazienti non sviluppano IRC e la cicatrice è molto differente dalle lesioni della nefropatia da reflusso. Questo si riflette anche nella pratica clinica. Pertanto nella pielonefrite acuta l'urografia o il DMSA durante una infezione urinaria acuta possono dare risposte allarmanti e drammatiche, ma in pratica i cambiamenti che si osservano per la maggior parte si risolvono.

La scarsa correlazione tra la severità dei sintomi in un episodio di pielonefrite acuta e il rischio di danno permanente, che è molto piccolo, dovrebbe scoraggiare il clinico dal prescrivere un trattamento antibiotico spropositato oltre a quello necessario per risolvere la reazione infiammatoria acuta (A).

In futuro i rari casi di danno renale apparentemente dovuti a UTI non complicate acute o ricorrenti potranno essere prevenuti pianificando trattamenti a lungo termine per pazienti selezionati. Questi pazienti verranno identificati come portatori di difetti genetici intrinseci nel rilascio di citochine in risposta all'infezione. Tale difetto genetico dovrebbe essere ancor più importante se il paziente ha anche anomalie anatomiche che rendono complicata l'UTI.

Condizioni specifiche in cui una UTI acuta causa danno renale

Diabete

La batteriuria asintomatica è comune nelle donne diabetiche. In uno studio prospettico su donne non gravide con diabete mellito, il 26% aveva una batteriuria significativa (>105 cfu/ml) rispetto al 6% dei controlli. Le donne con diabete di tipo 1 sono particolarmente a rischio se hanno il diabete da lungo tempo o se hanno sviluppato complicanze, in particolare la neuropatia periferica e la proteinuria. I fattori di rischio in pazienti con diabete di tipo 2 erano l'età avanzata, la proteinuria, un basso body mass index e una anamnesi positiva per UTI ricorrenti (23)(IIa). Il diabete mellito aumenta il rischio di pielonefrite acuta da enterobatteriacee; l'infezione da *Klebsiella* è molto comune (25% rispetto al 12% dei non diabetici).

La batteriuria asintomatica è comune nelle donne diabetiche (ma non nei maschi). Se non trattata, può portare alla perdita della funzionalità renale (24). Il meccanismo è sconosciuto e, come nelle pielonefrite acute non complicate, un diretto nesso causale è in dubbio. Altri fattori sconosciuti possono essere presenti, come una sottostante nefropatia diabetica (25) e una neuropatia autonoma che causano problemi di svuotamento vescicale. La diminuita resistenza dell'ospite può predisporre alla persistenza degli organismi nefropatogeni, ma una specifica evidenza di come questo porti a complicanze renali manca. La glicosuria inibisce la fagocitosi e probabilmente l'immunità cellulare e potenzia l'adesività batterica. Le donne diabetiche con batteriuria sintomatica possono avere un buon controllo glicemico, ma mostrano comunque una ridotta concentrazione urinaria di citochine e leucociti. Da notare che uno scarso controllo della glicemia non sembra aumentare il rischio di batteriuria (26).

E' noto da tempo che i pazienti diabetici sono particolarmente suscettibili ad una rapida progressione dell'infezione del parenchima renale e pertanto alle complicanze. Fino a poco tempo fa non c'era accordo sul ruolo dello screening preventivo, sul trattamento e sulla profilassi della batteriuria asintomatica. Queste domande sono state arruolate in uno studio randomizzato in dop-

pio cieco controllato con placebo (27)(Ib) che ha concluso che il trattamento non riduce le complicanze e il diabete non dovrebbe quindi essere considerato come una indicazione allo screening e al trattamento della batteriuria asintomatica (28).

I pazienti diabetici sono inoltre predisposti ad una sottostimata e probabilmente inusuale forma di nefrite infettiva interstiziale, che è a volte sostenuta da microrganismi gas-produttori, con alta mortalità (pielonefrite enfisematosa). Questa si caratterizza istologicamente per un infiltrato acuto piogenico con microascessi e sviluppo di IRA. L'origine dei microrganismi potrebbe essere ematogena. Anche in assenza di ostruzione l'infezione parenchimale acuta può progredire insidiosamente e formare un ascesso renale con frattura del parenchima che portano a raccolte perinefriche e ascessi dello psoas. La presentazione può occasionalmente essere indolente.

La necrosi papillare è comune nei diabetici, soprattutto in associazione con la pielonefrite. È sicuramente associata con retrazione parenchimale permanente, sebbene sia difficile escludere l'ostruzione delle papille come causa della nefropatia. È probabilmente indicata la profilassi antibiotica come trattamento della batteriuria asintomatica (C).

Tubercolosi

La tubercolosi può causare danno renale acuto o cronico tramite infiltrazione renale bilaterale. Di rado questo conduce all'insufficienza renale terminale. Può verificarsi una più subdola forma di malattia granulomatosa interstiziale che è in grado di causare l'insufficienza renale in assenza di fibrosi, calcificazioni o ostruzioni (30,31)(III).

La tubercolosi e la lebbra possono causare danno renale attraverso lo sviluppo di amiloide e anche tramite una forma di glomerulonefrite proliferativa (32,33)(IIb).

UTI e insufficienza renale cronica

Ci sono valide spiegazioni per cui tutti i pazienti uremici sono suscettibili alle UTI e per cui le UTI aumentano il tasso di deterioramento della funzione. Le proprietà antibatteriche delle urine normali, dovute all'urea, al basso pH e all'alta osmolarità possono venire meno (35). I pazienti uremici sono inoltre lievemente immunodepressi e la formazione di muco uroepiteliale protettivo può risultare inibita (36-38)(IIb). A parte poche eccezioni, ci sono scarse evidenze di una relazione causale tra IRC preesistente e UTI persistenti (7). I risultati dell'asportazione di un rene grinzoso o idronefrotico nella speranza di eradicare l'infezione sono spesso deludenti. Le poche eccezioni sono le seguenti.

Malattia policistica renale dominante dell'adulto

L'infezione urinaria è una delle tipiche complicanze della malattia policistica renale dominante dell'adulto, essendo le UTI sintomatiche il sintomo d'esordio nel 23-42% dei pazienti, che spesso sono femmine (39). Può essere difficile ottenere una coltura positiva sui terreni standard, ma la piuria è comune, soprattutto negli stadi più avanzati della malattia. La pielonefrite acuta è comune e può originare da una infezione piogenica delle cisti (40)(III).

L'efficacia del trattamento antibiotico può dipendere dal fatto che le cisti vengano drenate dai tubuli prossimali (secrezione attiva) o distali (diffusione passiva) o dalla liposolubilità del farmaco utilizzato. Cefalosporine, gentamicina e ampicillina, che sono i trattamenti standard della pielonefrite e richiedono un trasporto attivo, sono spesso inefficaci (41)(IIb). I chinolonici sono generalmente i più efficaci (A).

Dopo trapianto i tassi di sopravvivenza complessivi del trapianto e del paziente non differiscono tra i pazienti con malattia policistica renale dominante dell'adulto e i gruppi di controllo (42)(IIa). Comunque, a dispetto dello stretto monitoraggio dei pazienti, le UTI e gli

episodi setticemici sono ancora una causa significativa di morbidità, cosicché la nefrectomia bilaterale può rappresentare l'unica opzione. La malattia policistica non va confusa con la malattia multicistica renale in stadio avanzato, che non predispone alle UTI.

La questione se le complicanze urologiche, e tra queste le UTI, influiscano sulla progressione dell'insufficienza renale nella malattia policistica o in altre patologie renali è dibattuta. UTI severe e sintomatiche possono indicare una prognosi infausta, particolarmente se gli affetti da malattia policistica renale sono maschi.

Calcoli renali

La nefrolitiasi, soprattutto da calcoli infetti di struvite, l'uropatia ostruttiva e i reflussi massivi chiaramente favoriscono le infezioni, sebbene non sempre. È dubbio se un trattamento aggressivo della batteriuria asintomatica o anche di una UTI clinicamente lieve possano influenzare la progressione della malattia renale (43)(III).

È deludente il fatto che, ancora oggi, ci siano pochi studi che forniscano dati a lungo termine sull'identificazione del danno renale e sulle relazioni causali con l'infezione. A tal proposito, è interessante che uno studio di 100 pazienti sottoposti a chirurgia per reflusso almeno 20 anni prima sia stato pubblicato solo di recente (44). È stato concluso che anche i pazienti trattati chirurgicamente con successo sono predisposti alle UTI ricorrenti, ipertensione e complicanze, che occasionalmente comprendono anche il progressivo raggrinzimento del rene. Queste considerazioni devono essere sottoposte al paziente per decidere tra un trattamento medico o chirurgico del reflusso.

UTI nel trapianto renale

Le UTI sono comuni dopo il trapianto renale. La batteriuria è presente nel 35-80% dei pazienti, sebbene il rischio si sia ridotto per i miglioramenti della tecnica chirurgica, che ha portato ad una diminuzione della dose di terapia immunosoppressiva e di profilassi antibiotica (45).

Infezione dell'organo trapiantato

Fattori che predispongono alle UTI includono le infezioni del rene trapiantato. Ovviamente il rene viene screenato per molte infezioni batteriche e virali. Deve essere noto che le vie urinarie del cadavere raramente vengono indagate, anche se le colture da mitto intermedio sono positive. Gli antibiotici vengono dati in maniera empirica, ma occasionalmente il primo sospetto di anomalia delle vie urinarie viene ravvisato durante le manovre di espianto. In queste circostanze vengono notate solo le più grossolane anomalie del rene o dell'uretere. Molto raramente la donazione dell'organo viene abbandonata in questo stadio così avanzato.

Dopo che il rene è stato rimosso dal suo storage box, il sangue refluo dalla vena renale ed il fluido circostante contenuto nella sacca sterile che avvolge il rene dovrebbero essere analizzati e fatte delle colture, data la possibilità che dei microrganismo possano colonizzare l'organo durante le manovre di donazione. I cateteri vescicali e gli stent ureterali causano una perdita dello strato di GAG dall'urotelio ed inoltre forniscono una fonte di batteri attraverso il biofilm mucoso che ricopre i corpi estranei. Una infezione del rene nativo può peggiorare considerevolmente come espressione di una grave immunosoppressione.

In pazienti trapiantati i seguenti aspetti sono i più problematici: necrosi papillare, soprattutto nei diabetici (46), reflusso infetto vescico-ureterale massivo, malattia policistica e calcolosi infetta. Ci sono inoltre problemi circa l'aumentato numero di bambini con uropatie congenite, spesso associate a disfunzioni neurologiche della vescica e alla sfavorevole associazione di ostruzione intravescicale, scarsa compliance vescicale, residuo postminzionale e reflusso vescico-ureterale. Bisogna fare una valutazione urodinamica completa, stabilendo una routinaria autocateterizza-

zione intermittente ed eventualmente una chirurgia vescicale prima del trapianto. Una derivazione urinaria e un ampliamento/sostituzione vescicale sono stati eseguiti con successo in pazienti in dialisi e dopo il trapianto, sebbene la batteriuria sia comune e possa richiedere un trattamento antibiotico (47).

Nei primi 3 mesi l'UTI è più probabilmente sintomatica con un alto tasso di recidive. Più avanti il tasso di pielonefriti e di batteriemia si riduce e migliora la risposta agli antibiotici a condizione che non ci siano complicanze urologiche (fistole, ostruzione). L'infarto di tutto il rene o di un suo segmento dovuto ad un danno arterioso può favorire le UTI tramite la colonizzazione batterica del tessuto necrotico. Questo è causato spesso da batteri commensali. L'infezione può essere impossibile da eradicare finché il rene o almeno il tessuto necrotico non viene rimosso.

Fallimento del trapianto

Ci sono molti potenziali meccanismi con cui le UTI possono causare il fallimento del trapianto. Secondo una vecchia idea il reflusso all'interno del rene trapiantato poteva portare alla pielonefrite e al raggrinzimento del parenchima. Questi dati non sono stati comunque confermati e la maggior parte dei chirurghi non fa sforzi particolari per confezionare una anastomosi antireflusso.

L'infezione può teoricamente indurre fallimento del trapianto attraverso 3 altri meccanismi, cioè il diretto effetto delle citochine, dei fattori di crescita (ad es. il TNF) e dei radicali liberi come parte della cascata infiammatoria. Le UTI possono inoltre riattivare le infezioni da citomegalovirus, che possono portare ad un rigetto acuto del trapianto. A volte può essere veramente difficile distinguere l'infezione dal rigetto (48)(IIb).

Per molti anni il poliovirus tipo BK è stato considerato un possibile responsabile delle stenosi ureterali nei trapianti. Miglioramenti nella ricerca delle cosiddette "decoy-cells" nelle urine e del DNA del virus tramite PCR hanno confermato la relazione causale tra infezione e ostruzione, ma anche la relazione tra infezione e la nefropatia interstiziale che progredisce verso la perdita del trapianto teoricamente nel 5% dei riceventi. Il virus è sensibile al trattamento con antivirali (cidofovir) (49)(IIa).

Trapianto di rene e pancreas

Un trapianto simultaneo di rene e di pancreas può presentare specifiche complicazioni urologiche quando la vescica viene scelta come drenaggio delle secrezioni esogene. Queste comprendono UTI ricorrenti, uretriti chimiche o litiasi vescicale di severità tale da giustificare una conversione cistoenterica. Il rischio di tali complicanze è minimo se le anomalie urodinamiche, ad es. l'ostruzione, vengono riconosciute e trattate adeguatamente prima del trapianto (50)(III).

Terapia antibiotica nell'insufficienza renale/trapianto

Molte informazioni dettagliate sulla prescrizione di antibiotici nell'insufficienza renale sono riassunte nelle successive tabelle. È importante sottolineare che la dialisi peritoneale e l'emodialisi filtrano certi antibiotici, che pertanto sarebbe meglio evitare o somministrare a dosaggio molto maggiore. In secondo luogo ci sono importanti interazioni da considerare tra farmaci immunosoppressori ed antibiotici.

Uso degli antibiotici per UTI nell'insufficienza renale

- La maggior parte degli antibiotici ha un vasto range terapeutico. Non sono necessari aggiustamenti di dose finché la GFR < 20 ml/min, ad eccezione degli antibiotici potenzialmente nefrotossici come gli aminoglicosidi

- I farmaci filtrati dalla dialisi dovrebbero essere somministrati dopo la seduta dialitica
- La combinazione di diuretici dell'ansa e cefalosporine è nefrotossica
- La nitrofurantoina e le tetraciline, ma non la doxiciclina, sono controindicate

Clearance degli antibiotici in emodialisi:

- Dializzati: amoxicillina/ampicillina, carbenicillina, cefalosporine*, aminoglicosidi*, trimetoprim, metronidazolo, aztreonam*, fluconazolo*
- Poco dializzati: fluochinolonici*, cotrimossazolo, eritromicina, vancomicina
- Non dializzati: amfotericina, meticillina, teicoplanina

**farmaci filtrati dalla dialisi peritoneale*

Trattamento della TBC nell'insufficienza renale

- Rifampicina e isoniazide non sono filtrate dalla dialisi. Somministrare piridossina
- Etambutolo non dializzato. Ridurre la dose se GFR < 30 ml/min
- Evitare la rifampicina con la ciclosporina

Raccomandazioni per la prevenzione e il trattamento delle UTI nei trapiantati renali

- Trattare le infezioni del ricevente prima del trapianto
- Effettuare colture dai tessuti del donatore
- Profilassi antibiotica perioperatoria
- TMP-SMX a basso dosaggio per 6 mesi (IbA)
- Terapia empirica per le infezioni OVERT (chinolonici, TMP-SMX per 10-14 giorni)

Interazioni dei farmaci con ciclosporina e tacrolimus

- Rifampicina
- Eritromicina
- Aminoglicosidi
- TMP-SMX
- Amfotericina B

Terapia delle UTI nei riceventi di trapianto renale

Il trattamento di una UTI sintomatica è simile a quello per i non trapiantati. L'efficacia di un trattamento short term deve essere ancora stabilita e nella maggior parte dei casi viene dato un ciclo di 10-14 giorni. La scelta dell'antibiotico è dettata dalla particolare necessità di penetrare all'interno del parenchima renale piuttosto che dal bisogno di un mero antibiotico "mucoso". I chinolonici sembrano particolarmente efficaci.

C'è una buona evidenza dei benefici effetti derivanti dal trattamento della batteriuria nei primi 6 mesi dopo il trapianto (51)(IIa). I pazienti vanno valutati per le complicanze chirurgiche.

Nella maggior parte dei reparti, la combinazione TMP-SNX è efficace nel prevenire le UTI (52)(Ib). Previene anche la polmonite da *Pneumocystis carinii* e le infezioni con altri rari e fastidiosi microrganismi. La profilassi antibiotica a basso dosaggio con cotrimossazolo viene raccomandata per 6 mesi dopo il trapianto. Questo copre il periodo ad alto rischio in cui l'infezione ha più probabilità di essere sintomatica e associata con insufficienza acuta del trapianto. A basso dosaggio le interazioni con la ciclosporina non si verificano, mentre le dosi più alte utilizzate in certi reparti esitano in nefrotossicità sinergica con il trimetoprim.

Vanno considerate altre interazioni farmacologiche, ad es la gentamicina, TMP-SMX e l'anfotericina B promuovono la tossicità della ciclosporina e del tacrolimus. Rifampicina e eritromicina interagiscono con gli inibitori della calcineurina aumentando la cit p450-sintetasi ed inibendo il metabolismo epatico della ciclosporina A.

In alcuni pazienti con infezioni recidivanti deve essere considerata e trattata aggressivamente una eventuale causa anatomica come una complicazione urologica del trapianto o una disfunzione del serbatoio vescicale.

Infezioni fungine

Le candidosi possono verificarsi nei pazienti immunodepressi, ma sono più comuni nei diabetici, in quelli con residuo post-minzionale cronico o dove ci sia un catetere a dimora o uno stent. È saggio trattare tutti i pazienti anche se asintomatici con farmaci antifungini (fluconazolo, anfotericina B + flucitosina). La rimozione del catetere o dello stent è solitamente necessaria (B).

Schistosomiasi

La schistosomiasi è un problema familiare per i pazienti trattati per insufficienza renale in stadio avanzato dove la malattia è endemica. Il trapianto è possibile anche se il donatore vivente e il ricevente hanno lesioni attive a condizione che vengano trattati. Un trattamento combinato (praziquantil + oxaminocina) è raccomandato per un mese. In uno studio che confrontava i pazienti affetti da schistosomiasi e quelli sani, non c'erano differenze significative tra le incidenze di rigetti acuti e cronici. Comunque le UTI e le complicanze urologiche si verificavano nel gruppo degli infetti e veniva richiesto un dosaggio maggior di ciclospolina. Nonostante ciò, comunque, si concludeva che la schistosomiasi attiva non precludeva il trapianto (53)(III). Per ulteriori dettagli relativi alla schistosomiasi nell'ambito delle UTI vedi Bichler et al. (54).

Immunodepressione

L'infezione da HIV può portare a IRA tramite grave malattia sistemica non specifica, e a IRC attraverso una varietà di nefropatie, tra cui la microangiopatia trombotica HIV-indotta, la glomerulonefrite immunomediata e la nefropatia da danno cellulare, soprattutto alle celle glomerulari. La terapia combinata con corticosteroidi, ACE-inibitori e terapia antiretrovirale ad alte dosi sembra ritardare e prevenire la progressione della nefropatia, sebbene non ci siano evidenze da studi randomizzati (55). L'infezione da HIV non è più pertanto una controindicazione al trapianto renale.

Il ruolo dell'immuno-depressione di per sé nello sviluppo di UTI rimane irrisolto (56). I pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale non sono di solito particolarmente sensibili ai comuni patogeni urinari GRAM-, sebbene essi possano contrarre inusuali infezioni granulomatose. Questi pazienti hanno una riduzione dell'immunità cellulare ed umorale.

La situazione è leggermente più chiara nei pazienti maschi con HIV e AIDS dove c'è una stretta relazione tra la conta dei CD4 e il rischio di batteriuria, soprattutto nei pazienti in cui la conta è < 200 cellule/ml (57). Circa il 40% dei pazienti con batteriuria sono asintomatici. In questi la profilassi come quella usata nei pazienti trapiantati può non ridurre il tasso di batteriuria, forse per il precedente sviluppo di microrganismi resistenti.

Bibliografia

1. Kincaid-Smith P, Fairley KF. Complicated urinary tract infection in adults. In: Cattell WR, ed. *Infections of the kidney and urinary tract*. Oxford: Oxford Medical Publications (Oxford University Press), 1996, pp. 186-205.
2. Meyrier A, Condamine MC, Fernet M, Labigne-Roussel A, Simon P, Callard P, Rianfray M, Soilleux M, Groc A. Frequency of development of early cortical scarring in acute primary pyelonephritis. *Kidney Int* 1989;35:696-793.
3. Matz LR, Hodson CJ, Craven JD. Experimental obstructive nephropathy in the pig. 3. Renal artery changes in experimental hydronephrosis, with special reference to renal artery stenosis due to fibromuscular hyperplasia. *Br J Urol* 1969;41(Suppl):36-41.
4. Hodson CJ, Maling TM, McManamon PJ, Lewis MG. The pathogenesis of reflux nephropathy (chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 1975;(Suppl 13):1-26.
5. Bishop MC. Obstructive uropathy. In: Mundy AR, ed. *Scientific basis of urology*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1987, pp. 115-151.
6. Bailey RR. Vesico-ureteric reflux and reflux nephropathy. In: Cameron S et al., eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1992, pp. 1983-2002.
7. Bishop MC. Urosurgical management of urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1994;33(Suppl A):74-91.
8. Roberts JA. Management of pyelonephritis and upper urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:753-763.
9. Fraser IR, Birch D, Fairley KF, Lichtenstein JS, Tress B, Kincaid-Smith PS. A prospective study of cortical scarring in acute febrile pyelonephritis in adults: clinical and bacteriological characteristics. *Clin Nephrol* 1995;43:159-164.
10. George NJ. Urinary tract infection. In: Mundy AR, George NJ, Fitzpatrick JM, Neill DE, eds. *Scientific basis of urology*. 2nd edition. ISIS Medical Media, 1998, pp. 143-173.
11. Svanborg C, de Man P, Sandberg T. Renal involvement in urinary tract infection. *Kidney Int* 1991;39:541-549.
12. Hedges S, Stenqvist K, Lidin-Janson G, Martinell J, Sandberg T, Svanborg C. Comparison of urine and serum concentrations of interleukin-6 in women with acute pyelonephritis in asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1992;166:653-656.
13. Jacobson SH, Hylander B, Wretling B, Brauner A. Interleukin-6 and interleukin-8 in serum and urine in patients with acute pyelonephritis in relation to bacterial virulence-associated traits and renal function. *Nephron* 1994;67:172-179.
14. Ronald AR, Cutler RE, Turck M. Effect of bacteriuria on renal concentrating mechanisms. *Ann Int Med*;70:723-733.
15. de Man P, Claeson I, Johnson IM, Jodal U, Svanborg Edén C. Bacterial attachment as a predictor of renal abnormalities in boys with urinary tract infection. *J Pediatr* 1989;115:915-922.
16. Percival A, Birumfitt W, Delouvois J. Serum antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis. *Lancet* 1964;18:1027-1033.
17. Wullt B, Bergsten G, Fischer H. Application of laboratory research in UTI. *European Urology EAU Update Series* 2, 2004, pp. 116-124.
18. Kallenius G, Mollby R, Svenson SB, Helin L, Hultberg H, Cedergren B, Winberg J. Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet* 1981;2:1369-1372.
19. Mulvey MA, Schilling JD, Martinez JJ, Hultgren SJ. Bad bugs and beleaguered bladders: interplay between uropathogenic *Escherichia coli* and innate host defences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:8829-8835.
20. Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, Cole TJ, Woolf AS. Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: a systematic review and metaanalysis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:739-744.
21. Alwall N. On controversial and open questions about the course and complications of non-obstructive urinary tract infection in adult women. Follow-up for up to 80 months of 707 participants in a population study and evaluation of a clinical series of 36 selected women with a history of urinary tract infection for up to 40 years. *Acta Med Scand* 1978;203:369-377.
22. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA, Smith AH, Maling TM, Turner JG. DMSA renal scans in adults with acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996;46:99-104.
23. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter PK, Bravenboer B, Collet JT, Jansz AR,

- Hoepelman AM. Asymptomatic bacteriuria may be considered a complication in women with diabetes. *Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group*. *Diabetes Care* 2000;23:744-749.
24. Ooi BS, Chen BT, Yu M. Prevalence and site of bacteriuria in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1974; 50:497-499.
 25. Korzeniowski OM. Urinary tract infection in the impaired host. *Med Clin North Am* 1991;75:391-404.
 26. Mackie AD, Drury PL. Urinary tract infection in diabetes mellitus. In: Cattell WR, ed. *Infections of the kidney and urinary tract*. Oxford: Oxford, Medical Publications (Oxford University Press), 1996, pp. 218-233.
 27. Harding GK, Zhanel GG, Nicolle LE, Cheang M; Manitoba Diabetes Urinary Tract Infection Study Group. Antimicrobial treatment of diabetic women with asymptomatic bacteriuria. *N Eng J Med* 2002;347:1576-1583.
 28. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM; Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005;40:643-654.
 29. Cattell WR. Urinary tract infection and acute renal failure. In: Raine AE, ed. *Advanced renal medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1992, pp. 302-313.
 30. Mallinson WJ, Fuller RW, Levison DA, Baker LR, Cattell WR. Diffuse interstitial renal tuberculosis – an unusual cause of renal failure. *Q J Med* 1981;50:137-148.
 31. Morgan SH, Eastwood JB, Baker LR. Tuberculous interstitial nephritis - the tip of an iceberg? *Tubercle* 1990;71:5-6.
 32. McAdam KP, Anders RF, Smith SR, Russell DA, Price MA. Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reactions and recurrent neutrophil leucocytosis in leprosy. *Lancet* 1975;2:572-573.
 33. Ng WL, Scollard DM, Hua A. Glomerulonephritis in leprosy. *Am J Clin Pathol* 1981;76:321-329.
 34. Cek M, Lenk S, Naber KG, Bishop MC, Johansen TE, Botto H, Grabe M, Lobel B, Redorta JP, Tenke P; Members of the Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the European Association of Urology (EAU) Guidelines Office. EAU guidelines for the management of genitourinary tuberculosis. *European Urology* 2005;48:353-362.
 35. Neal DE Jr. Host defence mechanisms in urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1999;26:677-686, vii.
 36. Khan I H, Catto GR. Long-term complications of dialysis: infection. *Kidney Int Suppl* 1993; 41:S143-148.
 37. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993;64:95-100.
 38. Saitoh H, Nakamura K, Hida M, Saitoh T. Urinary tract infection in oliguric patients with chronic renal failure. *J Urol* 1985;133:990-993.
 39. Elzinga LW, Bennett WM. Miscellaneous renal and systemic complications of autosomal dominant polycystic kidney disease including infection. In: Watson ML and Torres VE, eds. *Polycystic kidney disease*. Oxford: Oxford Clinical Nephrology series (Oxford University Press), 1996, pp. 483-499
 40. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987;10:81-88.
 41. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987;82:714-718.
 42. Stiasny B, Ziebell D, Graf S, Hauser IA, Schulze BD. Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2002;58:16-24.
 43. Gower PE. A prospective study of patients with radiological pyelonephritis, papillary necrosis and obstructive atrophy. *Q J Med* 1976;45:315-349.
 44. Mor Y, Leibovitch I, Zalts R, Lotan D, Jonas P, Ramon J. Analysis of the long term outcome of surgically corrected vesico-ureteric reflux. *BJU Int* 2003;92:97-100.
 45. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the renal transplant recipient. In: Bergan T, ed. *Urinary tract infections*. Basel: Karger 1997, pp. 27-33.
 46. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. The infectious disease problems of the diabetic renal transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995;9:117-130.

47. Muller T, Arbeiter K, Aufricht C. Renal function in meningomyelocele: risk factors, chronic renal failure, renal replacement therapy and transplantation. *Curr Opin Urol* 2002;12:479-484.
48. Steinhoff J, Einecke G, Niederstadt C, de Groot K, Fricke L, Machnik H, Sack K. Renal graft rejection or urinary tract infection? The value of myeloperoxidase, C-reactive protein, and alpha2-macroglobulin in the urine. *Transplantation* 1997;64:443-447.
49. Keller LS, Peh CA, Nolan J, Bannister KM, Clarkson AR, Faull RJ. BK transplant nephropathy successfully treated with cidofovir. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1013-1014.
50. Blanchet P, Drupy S, Eschwege P, Hammoudi Y, Charpentier B, Benoit G. Urodynamic testing predicts long term urological complications following simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2003;17:26-31.
51. Snyderman DR. Posttransplant microbiological surveillance. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 1):S22-25.
52. Fox BC, Sollinger HW, Belzer FO, Maki DG. A prospective, randomised double-blind study of trimethoprim-sulfamethoxazole for prophylaxis of infection in renal transplantation: clinical efficacy, absorption of trimethoprim-sulphamethoxazole, effects on the microflora, and the cost-benefit of prophylaxis. *Am J Med* 1990;89:255-274.
53. Mahmoud KM, Sobh MA, El-Agroudy AE, Mostafa FE, Baz ME, Shokeir AA, Ghoneim MA. Impact of schistosomiasis on patient and graft outcome after renal transplantation: 10 years' follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2214-2221.
54. Bichler K-H, Savatovsky I, Naber KG, Bishop MC, Bjerklund Johansen TE, Botto H, Cek M, Grabe M, Lobel B, Palou Redorta J, Tenke P. EAU guidelines for the management of urogenital schistosomiasis. (*Eur Urol* in press)
55. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 2003;139:214-226.
56. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Urinary tract infection in the immunocompromised host. Lessons from kidney transplantation and the AIDS epidemic. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:707-717.
57. Van Dooyeweert DA, Schneider MM, Borleffs JC, Hoepelman AI. Bacteriuria in male patients infected with human immunodeficiency virus type 1. In: Bergan T, ed. *Urinary tract infections*. Basel: Karger, 1997, pp 37-45.

3. UTI complicate da anomalie urologiche

1. RIASSUNTO E RACCOMANDAZIONI

Una UTI complicata è una infezione associata a condizioni come anomalie anatomiche o funzionali del tratto genito-urinario o alla presenza di una malattia sottostante che interferisce con i meccanismi di difesa ed in grado quindi di aumentare il rischio di contrarre l'infezione o di portare al fallimento della terapia.

Un largo spettro di batteri può causare una UTI complicata; tale spettro è più ampio di quello delle UTI non complicate ed i batteri sono più frequentemente resistenti agli antibiotici, specialmente nelle UTI complicate dovute ad errori terapeutici.

Le enterobatteriacee sono i patogeni predominanti, soprattutto E. Coli. Comunque batteri non fermentatori (ad es. *Pseudomonas Aeruginosa*) e cocchi GRAM + (stafilococchi ed enterococchi) possono ricoprire un ruolo importante, a seconda delle condizioni sottostanti.

La strategia di trattamento dipende dalla severità della malattia. Il trattamento punta a 3 obiettivi: gestione dell'anomalia urologica, terapia antimicrobica e terapia di supporto dove necessaria. L'ospedalizzazione è spesso obbligatoria. Per evitare l'insorgenza di ceppi resistenti, la terapia dovrebbe essere impostata, se possibile, sulla base dell'urinocoltura.

Se la terapia empirica è necessaria, lo spettro antimicrobico dell'antibiotico dovrebbe includere i patogeni più comuni (A). Un chinolonico ad eliminazione prevalentemente renale, un'amminopenicillina + BLI, una cefalosporina di 2° o 3° generazione o, in caso di terapia parenterale, un aminoglicoside, sono le alternative raccomandate (IbB).

In caso di fallimento della terapia iniziale o in caso di infezione clinicamente severa, si dovrebbe optare per un antibiotico a spettro ancora più ampio, attivo anche contro lo *Pseudomonas*; ad es. un chinolonico (se non utilizzato nella terapia di prima linea), un'acilaminopenicillina (piperacillina) + BLI, una cefalosporina di 3° generazione o i carbapenemi, associati o meno ad un aminoglicoside (IbB). La durata della terapia è solitamente 7-14 giorni (IbA), ma a volte deve essere prolungata per più di 21 giorni (IbA).

Finchè i fattori predisponenti non vengono completamente rimossi, una vera cura senza ricadute di solito non è possibile. Comunque, bisognerebbe effettuare un'urinocoltura 5-9 giorni e 4-6 settimane dopo la fine della terapia (B).

2. DEFINIZIONI E CLASSIFICAZIONE

Una UTI complicata è un'infezione associata ad una condizione come le anomalie anatomiche o funzionali delle vie genitourinarie o alla presenza di malattie sottostanti che aumentano il rischio di contrarre l'infezione o di portare al fallimento della terapia (1-3). Due sono i criteri obbligatori per definire complicata una UTI: una urinocoltura positiva e uno o più dei seguenti fattori:

- Presenza di catetere a dimora, stent o splint (ureterale, uretrale o renale) o la pratica del cateterismo intermittente;
- Un RPM > 100 ml;
- Una uropatia ostruttiva di qualunque tipo come l'ostruzione allo svuotamento vescicale (compresa la vescica neurologica), i calcoli o i tumori;
- Reflusso vescico-ureterale o altre anomalie funzionali;
- Modificazioni delle vie urinarie, come un'ansa ileale o una pouch;
- Danni chimici o da radiazioni all'urotelio;
- UTI peri o post-operatorie;
- Insufficienza renale + trapianto, diabete o immunodeficienza.

Le UTI complicate possono presentarsi in un'ampia varietà di pazienti, ma né l'età né il sesso del paziente entrano a far parte della definizione di UTI complicata. Riguardo alla prognosi è consigliabile suddividere le UTI da cause urologiche in almeno 2 gruppi (4):

1. pazienti in cui i fattori complicanti possono essere eliminati con la terapia, come ad es. la rimozione di calcoli urinari o del catetere a dimora;
2. pazienti in cui non possono essere risolti in maniera soddisfacente con la terapia, ad es. il cateterismo permanente, calcoli residui dopo trattamento o vescica neurologica.

Presentazione clinica

Una UTI complicata può essere o meno sintomatica (disuria, urgenza, pollachiuria, dolore al fianco o all'angolo costovertebrale o sovrapubico, febbre). La presentazione clinica può variare da una pielonefrite acuta severa ostruttiva con rischio imminente di urosepsi ad una UTI post-operatoria associata al catetere, che può risolversi spontaneamente con la rimozione del catetere. Bisogna poi sottolineare che i sintomi, specialmente i LUTS, non sono esclusivi delle UTI, ma anche di altre patologie urologiche come IPB, TURP, ecc.

A parte le anomalie urologiche, condizioni mediche concomitanti come il diabete (10%) e l'insufficienza renale, che comunque possono essere collegate ad anomalie urologiche (5), sono spesso presenti nelle UTI complicate (vedi capitolo precedente).

Urinocolture

Una batteriuria significativa nelle UTI complicate è definita come un numero > 105 cfu/ml nelle donne e > 103 negli uomini (1,2). Se l'urina è prelevata direttamente da catetere, un numero > 103 è comunque rilevante. In un paziente asintomatico sono richieste 2 colture consecutive (a distanza di almeno 24 ore) con una conta > 104 cfu/ml dello stesso microrganismo. Il criterio per parlare di piuria è > 10 leucociti per campo ad alto ingrandimento (x400) nel sedimento centrifugato. Per la valutazione di routine si può usare anche un dipstick che valuti le esterasi leucocitarie, l'emoglobina e i nitriti.

3. MICROBIOLOGIA

Spettro e antibioticoresistenza

I pazienti con UTI complicate, acquisite in comunità o nosocomiali, mostrano diversi microrganismi con alta prevalenza di patogeni resistenti ai farmaci e alti tassi di fallimento della terapia se l'anomalia sottostante non riesce ad essere corretta.

La presenza di un ceppo resistente non è sufficiente di per se stessa per definire una UTI complicata, ma sono necessarie anomalie urinarie (anatomiche o funzionali) o la presenza di una malattia sottostante che predispone alla UTI.

Un vasto spettro di batteri può causare UTI complicate, molto più vasto che per le UTI non complicate ed i batteri sono più spesso resistenti agli antibiotici (specialmente nelle UTI complicate dovute ad errori terapeutici). *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* e gli *Enterococchi* sono i ceppi solitamente isolati. Predominano le enterobatteriacee (60-75%) (6-8), con *E. coli* al primo posto, particolarmente nei primi episodi di infezione. D'altra parte lo spettro può variare nel tempo e da un ospedale a un altro.

UTI complicate associate a calcoli urinari

In questo ambito *E. coli* e gli enterococchi sembrano meno importanti degli altri patogeni; si isolano infatti spesso *Proteus* e *Pseudomonas* (9). Fra gli ureasi-produttori predominano *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* e *Corynebacterium urealyticum*, ma occupano un certo spazio anche *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* e gli *Stafilococchi*. Tra i pazienti con calcoli a stampo l'88% ha una UTI al momento della diagnosi, e l'82% dei responsabili sono organismi ureasi-produttori (10). L'ureasi scinde l'urea in ammonio e diossido di carbonio, e questo aumento di ammonio nelle urine danneggia lo strato di GAG, che si traduce in un aumento della adesività batterica (11) e favorisce la formazione di cristalli di struvite. Questi aggregati formano i calcoli e le incrostazioni sui cateteri (12). Il potenziale ruolo patogenetico degli stafilococchi coagulasi-negativi e degli streptococchi di gruppo non D è controverso (13,14). In certe circostanze, come la presenza di calcoli da corpo estraneo, gli stafilococchi possono assumere un ruolo rilevante. D'altra parte gli stafilococchi non sono così comuni nelle UTI complicate (0-11%) (6,15).

UTI complicate associate a catetere urinario

Nelle UTI associate a catetere, la distribuzione dei microrganismi è simile (16) e bisogna considerare il biofilm (15). La terapia antibiotica può essere efficace solo negli stadi precoci dell'infezione.

4. TRATTAMENTO

La strategia dipende dalla severità della malattia. Sono obbligatorie una appropriata terapia antibiotica e la gestione del problema urologico. Se necessario viene somministrata terapia di supporto. In base alla severità spesso è obbligatoria l'ospedalizzazione.

Il trattamento empirico delle UTI complicate sintomatiche richiede la conoscenza del possibile spettro dei patogeni e le resistenze locali degli stessi agli antibiotici, così come la valutazione della severità della anomalia urologica sottostante (incluso una valutazione della funzionalità renale). La batteriemia viene rilevata solitamente troppo tardi per influenzare la scelta dell'antibiotico; in ogni caso il sospetto di batteriemia deve influenzare il trattamento empirico. I fat-

tori più importanti per la prognosi sono la severità della malattia e della condizione urologica sottostante. Molti studi terapeutici sono stati pubblicati sull'uso di specifici antibiotici nelle UTI complicate. Sfortunatamente la maggior parte ha una utilità limitata per la gestione quotidiana del paziente, a causa di:

- scarsa caratterizzazione della popolazione in esame;
- valutazione non chiara della severità della malattia;
- le infezioni nosocomiali ed acquisite in comunità non sono accuratamente distinte;
- la prognosi urologica viene di rado presa in considerazione.

L'uso intensivo di antibiotici, specialmente se in terapia empirica, in questo gruppo di pazienti con alta probabilità di recidiva dell'infezione, porterà all'insorgenza di resistenze batteriche nelle successive infezioni. Quando possibile bisognerebbe sostituire la terapia empirica con una mirata sulla base delle colture. Pertanto bisogna ottenere un campione di urine prima di iniziare la terapia e rivalutare la scelta dell'antibiotico quando le colture sono disponibili (7). Nei casi in cui il microorganismo sia sensibile al farmaco somministrato, non ci sono differenze in termini di superiorità di un farmaco o di una classe di farmaci rispetto al altri. Nei pazienti con insufficienza renale bisogna aggiustare la dose del farmaco.

Se si rende necessario un trattamento empirico, si raccomandano i chinolonici ad escrezione prevalentemente renale per via del loro ampio spettro che copre la maggior parte dei patogeni attesi e perché raggiungono alte concentrazioni nelle urine e nei tessuti urogenitali. Possono essere somministrati per os o per via parenterale. Le alternative sono aminopenicillina+BLI, cefalosporine di seconda o terza generazione o, in caso di terapia parenterale, aminoglicosidi. Un nuovo gruppo di carbapenemi per os, l'ertapenem, si è dimostrato della stessa efficacia del ceftriaxone in uno studio prospettico randomizzato (17).

Nella maggior parte dei Paesi, *E. coli* è molto resistente a TMP-SMX (18% nell'ultima valutazione negli Stati Uniti) e dovrebbe quindi essere evitato nella terapia di prima linea. La fosfomicina trometamolo ha indicazione solo come single dose therapy delle cistiti non complicate (18). Aminopenicillina, ampicillina e amoxicillina non sono più sufficientemente attive contro *E. coli*.

Se fallisce la terapia iniziale o se i risultati microbiologici non sono ancora disponibili, oppure come terapia iniziale nei casi clinicamente gravi, bisognerebbe cambiare la terapia scegliendo un antibiotico a più ampio spettro che sia attivo anche contro lo *Pseudomonas*, come un chinolonico (se non utilizzato per la terapia iniziale), una acilaminopenicillina (piperacillina) + BLI, una cefalosporina di terza generazione o un carbapenem, eventualmente in combinazione con un aminoglicoside. Molti esperti concordano sul fatto che la terapia empirica per i pazienti istituzionalizzati o ospedalizzati con una UTI grave dovrebbe comprendere un farmaco antipseudomonas per via parenterale, dato l'aumentato rischio di urosepsi (19).

I pazienti possono essere generalmente trattati in day hospital. Nei casi più gravi (pazienti ospedalizzati) bisogna dare gli antibiotici per via parenterale. Una combinazione di aminoglicoside + BLI o un fluorchinolonico sono ampiamente usati per la terapia empirica. Dopo pochi giorni di terapia e.v. e se c'è un miglioramento clinico del paziente si può passare alla terapia per os. La terapia va rivalutata alla luce dell'identificazione del microorganismo e della sua sensibilità agli antibiotici.

Un trattamento con esito positivo di una UTI complicata combina sempre terapia antibiotica efficace, gestione ottimale dell'anomalia urologica sottostante o di altre patologie ed adeguate terapie di supporto.

Durata della terapia antibiotica

Si raccomanda di solito un trattamento di 7-14 giorni, ma la durata dovrebbe essere strettamente correlata al trattamento dell'anomalia urologica (1). A volte è necessario un prolungamento fino a 21 giorni, in base alla situazione clinica (21).

UTI complicate associate a calcoli urinari

Se rimane un frammento litiasico o un focus infettivo il calcolo si riformerà. Sono pertanto necessarie la completa rimozione del calcolo ed una adeguata terapia antibiotica. L'eradicazione dell'infezione probabilmente elimina la crescita dei calcoli di struvite (20). Se non si riesce ad ottenere una rimozione completa dei calcoli, va valutata una terapia antibiotica a lungo termine (21).

UTI complicate associate a catetere a dimora

I dati attuali non supportano il trattamento della batteriuria asintomatica, sia per cateterizzazioni a breve termine (<30 giorni) che a lungo termine perché favorisce l'emergenza di ceppi resistenti (22,23). Nei cateterismi di breve durata l'antibiotico può ritardare l'insorgere della batteriuria ma non riduce le complicanze (24).

Una UTI complicata sintomatica associata a catetere a dimora viene trattata con un antibiotico dal più ristretto spettro possibile, sulla base dell'urinocoltura e dell'antibiogramma. La durata ottimale non è ben chiara e sia trattamenti troppo brevi che troppo lunghi possono favorire l'insorgenza di resistenze. Un ciclo di 7 giorni può essere un compromesso ragionevole.

UTI complicate in pazienti mielolesi

La batteriuria asintomatica in questi pazienti non va trattata (25), anche in caso di cateterismo intermittente. Per episodi sintomatici di infezione ci sono solo pochi studi che hanno investigato quale sia il farmaco più appropriato e la corretta durata della terapia. Attualmente si mette in pratica un ciclo di 7-10 giorni. Non c'è un farmaco superiore agli altri in questo tipo di pazienti

5. OPZIONI TERAPEUTICHE PER LA TERAPIA EMPIRICA

Antibiotici raccomandati per la terapia iniziale

- Chinolonici
- Aminopenicillina + BLI
- Cefalosporine (2° o 3° generazione)
- Aminoglicosidici

Antibiotici raccomandati in caso di fallimento iniziale o nei casi gravi

- Chinolonici (se non usati come terapia iniziale)
- Piperacillina + BLI
- Cefalosporina (3° generazione)
- Carbapenemi
- Terapia combinata: aminoglicoside + BLI / chinolonico

Antibiotici non raccomandati

- Aminopenicilline (ad es amoxicillina, ampicillina)
- TMP-SMX (utilizzabili solo se il batterio è sensibile)
- Fosfomicina trometamolo

Follow up dopo trattamento

La grande probabilità di coinvolgimento di microrganismi resistenti nelle UTI complicate è un altro elemento tipico di queste infezioni. Questo non è correlato a priori all'anomalia urinaria, ma al fatto che i pazienti con UTI complicate tendono ad avere delle infezioni ricorrenti (7). Per tale motivo, prima e dopo il trattamento, bisogna fare delle urinocolture e degli antibiogrammi.

6. CONCLUSIONI

Finchè non vengono rimossi completamente i fattori predisponenti non si può ottenere una vera cura (cioè l'assenza di recidive). La correzione di queste anomalie va pertanto considerata una parte essenziale del trattamento. Le UTI ricorrenti sono la norma quando questo non avviene, in termini sia di recidive (stesso microrganismo) che di re-infezioni (ceppo diverso). Pertanto va fatta una urinocoltura 5-9 giorni e 4-6 settimane dopo la fine della terapia.

Bibliografia

1. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15(Suppl 1):216-227.
2. Rubin RH, Shapiro ED, Andriole VT, Davis RJ, Stamm WE, with modifications by a European Working Party. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993, pp. 240-310.
3. Kumazawa J, Matsumoto T. Complicated UTIs. In: Bergan T, ed. UTIs. Infectiology. Vol 1. Basel: Karger, 1997, pp. 19-26.
4. Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:189-196.
5. Sharifi R, Geckler R, Childs S. Treatment of urinary tract infections: selecting an appropriate broad-spectrum antibiotic for nosocomial infections. *Am J Med* 1996;100(Suppl 6A):76-82.
6. Frankenschmidt A, Naber KG, Bischoff W, Kullmann K. Once-daily fleroxacin versus twice-daily ciprofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections. *J Urol* 1997;158:1494-1499.
7. Nicolle LE. A practical guide to the management of complicated urinary tract infection. *Drugs* 1997;53:583-592.
8. Cox CE, Holloway WJ, Geckler RW. A multicenter comparative study of meropenem and imipenem/cilastatin in the treatment of complicated urinary tract infections in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 1995;21:86-92.
9. Dobardzic AM, Dobardzic R. Epidemiological features of complicated UTI in a district hospital of Kuwait. *Eur J Epidemiol* 1997;13:465-470.
10. Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:428-442.
11. Parsons CL, Stauffer C, Mulholland SF, Griffith DP. Effect of ammonium on bacterial adherence in bladder transitional epithelium. *J Urol* 1984;132:365-366.
12. Dumanski AJ, Hedelin H, Edin-Liljergren A, Beauchemin D, McLean RJ. Unique ability of the *Proteus mirabilis* capsule to enhance mineral growth in infectious urinary calculi. *Infect Immun* 1994;62:2998-3003.
13. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328-1334.

14. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Complicated urinary tract infections and pyelonephritis-developing antimicrobial drugs for treatment. Clin-Anti. Rockville, MD: Drug Information Branch. Division of Communications Management, 1998.
15. Reid G. Biofilms in infectious disease and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 11:223-226.
16. Sahm DF, Vaughan D, Thornsberry C. Antimicrobial resistance profiles among *Escherichia* (EC) urinary tract isolates in the United States: a current view. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), San Francisco, CA, USA, 1999: Abstract 611.
17. Wells WG, Woods GL, Jiang Q, Gesser RM. Treatment of complicated urinary tract infection in adults: combined analysis of two randomized, double-blind, multicentre trials comparing ertapenem and ceftriaxone followed by an appropriate oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2004;53(Suppl 2):67-74.
18. Lerner SA, Price S, Kulkarni S. Microbiological studies of fosfomycin trometamol against urinary isolates in vitro. In: *New trends in urinary tract infections*. Williams N, ed. Basel: Karger, 1988, pp. 121-129.
19. Carson C, Naber KG. Role of fluoroquinolones in the treatment of serious bacterial urinary tract infections. *Drugs* 2004;64:1359-1373.
20. Griffith DP, Osborne CA. Infection (urease) stones. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:278-285.
21. Beck EM, Riehle RA Jr. The fate of residual fragments after extracorporeal shock wave lithotripsy monotherapy of infection stones. *J Urol* 1991;145:6-9.
22. Alling B, Brandberg A, Seeberg S, Svanborg A. Effect of consecutive antibacterial therapy on bacteriuria in hospitalized geriatric patients. *Scand J Infect Dis* 1975;7:201-207.
23. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454-458.
24. Yoshikawa TT, Nicolle LE, Norman DC. Management of complicated urinary tract infection in older patients. *JAGS* 1996;44:1235-1241.
25. National Institute on Disability and Rehabilitation Research. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries. National Institute on Disability and Rehabilitation Research Consensus Statement. January 27-29, 1992. *J Am Paraplegia Soc* 1992;15:194-204.

4. UTI associate a catetere

1. RIASSUNTO E RACCOMANDAZIONI

Le vie urinarie sono la fonte più comune di infezioni nosocomiali, soprattutto quando la vescica è cateterizzata (IIa). La maggior parte delle UTI associate a catetere derivano dalla flora batterica stessa del paziente (IIb).

Il fattore di rischio principale è la durata della cateterizzazione (IIa), con il 5% dei pazienti colonizzati ogni giorno. Pertanto la maggior parte dei pazienti diventeranno batteriurici dopo 30 giorni, un cut-off appropriato per distinguere tra una cateterizzazione di breve e una di lunga durata (IIa).

La maggior parte degli episodi di UTI associate a cateterizzazione di breve durata sono asintomatici e causati da un solo ceppo microbico (IIa). Nei pazienti cateterizzati da più di 30 giorni tendono ad aggregarsi diversi ceppi. Il clinico dovrebbe avere 2 priorità: il sistema di cateterizzazione deve rimanere chiuso e la durata della cateterizzazione va ridotta al minimo. (A).

Finchè il catetere è in situ non sono raccomandati trattamenti sistemici della batteriuria asintomatica (A). Queste le eccezioni: 1) pazienti a rischio di progressione verso gravi complicanze infettive 2) pazienti da sottoporre a chirurgia urologica 3) impianto di protesi 4) pazienti infettati da batteri che possono causare batteriemie (B) 5) infezioni sintomatiche specifiche (pielonefrite, epididimiti) 6) malattia febbrile non specifica presumibilmente dovuta alla batteriemia uropatogenica, dopo aver escluso altre cause di infezione.

La terapia antibiotica definitiva dovrebbe essere guidata dall'antibiogramma, pertanto bisogna fare un'urinocoltura prima di iniziare qualunque terapia antibiotica.

Se il rischio di batteriemia è basso, è sufficiente un ciclo short term (5-7 giorni) (B), ma se si sospetta un'infezione sistemica viene richiesto un trattamento più prolungato (B). La profilassi antibiotica a lungo termine è virtualmente controindicata (A). L'instillazione di antibiotico non ha valore (A).

Dove possibile, quando l'antibiotico viene somministrato per una UTI associata a catetere sintomatica, bisognerebbe fare una coltura e cambiare il catetere. Allo stesso modo quando la cateterizzazione non è continua bisognerebbe fare sempre le colture (A). Una single dose o una short term therapy dovrebbero essere somministrate quando il catetere viene cambiato o rimos-

so (B). Le colture di routine nei pazienti cateterizzati asintomatici non sono raccomandate (C). I curanti dovrebbero essere consapevoli del rischio di infezioni crociate tra i pazienti cateterizzati e dovrebbero osservare protocolli di lavaggio delle mani e di utilizzo di guanti monouso (B).

I clinici dovrebbero prendere in considerazione le alternative alla cateterizzazione, alternative che meno facilmente predispongono alle infezioni sintomatiche come il catetere sovrapubico, urocontrol, cateterizzazione intermittente (A).

Una minoranza di pazienti può essere gestita con l'uso di valvole anti-reflusso per evitare il sacchetto di drenaggio chiuso. Questi pazienti scambiano la comodità dello svuotamento a domanda e il beneficio dell'espansione intermittente della vescica con un aumentato rischio di infezioni.

I pazienti con catetere uretrale a dimora per più di 5 anni dovrebbero essere valutati annualmente per lo screening del cancro della vescica (B).

2. PREMESSE

Il 40 % delle infezioni nosocomiali originano dalle vie urinarie. La maggioranza dei pazienti hanno un catetere vescicale a dimora (80%) (1-5)(III).

Nel 1920 Foley introdusse il catetere autostatico; inizialmente veniva usato con un drenaggio aperto e la batteriuria era quindi la regola a partire dal quarto giorno. Con l'introduzione e lo sviluppo della tecnologia della plastica e il disegno di forme più anatomiche, i sistemi di drenaggio chiuso presero piede. Lo sviluppo della batteriuria veniva così ritardato, ma rimaneva pressoché inevitabile dopo 30 giorni (1,6,7)(IIa,III). Uno studio comparativo tra sistema aperto e chiuso non è mai stato fatto perché si capì subito che il sistema chiuso era migliore. Recentemente il sistema chiuso ha perso un po' della sua egemonia per l'introduzione del sistema a valvole che permette al paziente di vuotare la vescica in maniera intermittente.

3. RISCHI DELLA BATTERIURIA

Un catetere a dimora by-passa le normali difese uretrali, permettendo così il continuo accesso dei microrganismi alle vie urinarie. Analisi multivariate hanno enfatizzato che la durata della cateterizzazione è il fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di batteriuria associata a catetere (8,12)(IIa,III). Tale durata è influenzata dalle indicazioni:

- 1) chirurgia addominale di routine (1-7 giorni);
- 2) monitoraggio della diuresi in terapia intensiva (7-30 giorni);
- 3) ritenzione urinaria acuta o cronica (1- >30 giorni);
- 4) incontinenza urinaria (> 30 giorni).

Fattori di rischio aggiuntivi (11,13-15)(IIa):

- 1) colonizzazione batterica del sacchetto di drenaggio, del catetere o dell'area permeatale;
- 2) diabete;
- 3) paziente femmina;
- 4) insufficienza renale;
- 5) gestione non buona del catetere.

4. PATOGENESI

Il catetere può inibire o by-passare alcuni meccanismi di difesa che normalmente prevencono o riducono al minimo le interazioni batteri-epitelio (strato di GAG, formazione di biofilm). I batteri possono penetrare nelle vie urinarie da una di queste vie:

1. al momento del posizionamento del catetere

Questo può essere una conseguenza dell'inadeguata pulizia del meato, dell'uretra distale e del perineo. È improbabile che ci siano conseguenze in un individuo sano. Questo dovrebbe rendere conto della batteriuria dei pazienti che praticano il cateterismo intermittente quando si fanno pochi tentativi di pulire il punto di ingresso prima del posizionamento del catetere. Non è chiaro se questa pulizia sia di qualche beneficio, ma l'introduzione per questa via di batteri nel paziente ospedalizzato è critica. Fino al 20% degli individui vengono colonizzati immediatamente dopo la cateterizzazione (9,11)(IIa, III).

2. dopo il posizionamento

La cateterizzazione a lungo termine favorisce lo sviluppo di una guaina mucosa che si crea più o meno tra il catetere e la mucosa uretrale. Questo fornisce un ottimo pabulum per l'invasione e la penetrazione batterica. È discutibile, ma sembra che questo sia responsabile di un numero di batteriurie maggiore nelle donne (70-80%) che nei maschi (20-30%) (13-15)(III). Nei maschi la via preferenziale è attraverso il lume del catetere per via retrograda, cioè le infezioni ascendenti contro il flusso delle urine. I rubinetti delle sacche di drenaggio si contaminano facilmente e la loro regolare apertura, così come i punti di raccordo che possono staccarsi, per lo svuotamento della vescica o la raccolta delle urine può favorire l'ingresso di batteri nel sistema.

3. infezione del biofilm

Il biofilm è un accumulo di microrganismi e dei loro frammenti di acidi nucleici in un mezzo mucopolisaccaridico, che insieme formano una colonia strutturata su una superficie solida. I biofilm sono ubiquitari. Nell'ambito della pratica urologica si possono documentare sui cateteri, sacchetti di drenaggio, protesi ed altri corpi estranei (16). Si possono altresì trovare nelle cicatrici renali o nelle sedi di infezione cronica (prostatiti, epididimiti) (IIb). Il biofilm è composto da 3 strati: 1) il film di ancoraggio, adeso alla superficie del tessuto o del biomateriale 2) la base 3) il film di superficie adiacente al lume in cui possono essere rilasciati i microrganismi. Questi derivano frequentemente da frammenti subcellulari che crescono nello strato basale (16-19)(IIb). Gli organismi all'interno del biofilm appaiono ben protetti dal flusso meccanico delle urine, dalle altre difese dell'ospite e dagli antibiotici. I convenzionali test di laboratorio possono facilmente identificare i batteri che galleggiano nelle urine o che si trovano occasionalmente nei tessuti, ma i frammenti batterici che si annidano all'interno del biofilm non crescono nei terreni standard (16,17,20-24)(IIa,III).

5. METODO DI CATETERIZZAZIONE E RISCHIO DI UTI

1. Cateterizzazione singola "in-out"

La batteriuria si sviluppa nell' 1-5% dei pazienti (7,13,14)(III). Il rischio aumenta nelle donne, nei pazienti in ritenzione, nella cateterizzazione peripartum, nell'ostruzione prostatica, nei pazienti diabetici, debilitati o anziani (25)(III).

2. Cateterizzazione a breve termine

Si fa per monitorare i pazienti in condizioni critiche, o nei pazienti che non riescono a svuotare la vescica o nei pazienti incontinenti. Tra il 15 e il 25% dei pazienti ammessi in ospedale vengono cateterizzati tra il secondo e il quarto giorno di degenza (7,14)(III). Il 10-30% di questi svilupperà batteriuria (3,26,27)(IIa,III). La maggior parte degli episodi di batteriuria associata a cateterizzazioni a breve termine sono asintomatici e sono causati da un singolo microrganismo. Il 15% possono essere polimicrobiche (5)(III), in base alla flora prevalente nell'ospedale o nell'ambiente della comunità. Pertanto le specie più comuni sono *E. coli*, *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococchi e *Candida* (7,13,14)(IIb). La maggior parte di queste batteriurie sono associate a piuria.

L'incidenza di batteriemia è significativamente alta nei pazienti con catetere a lungo termine che vanno incontro a manovre endoscopiche come la TURP (28)(IIb). A dispetto dell'alto numero di batteriurie nei pazienti con catetere a lungo termine, manifestazioni sintomatiche a seguito di infezioni ascendenti o di batteriemia sono sorprendentemente inusuali. Studi sui cateterizzati a lungo termine identificano le UTI come causa di meno del 10% degli episodi febbrili (14)(III). Pertanto se verifica la febbre in un paziente cateterizzato è fondamentale escludere altre cause.

La batteriemia transitoria asintomatica è comune nel periodo iniziale di posizionamento del catetere o durante i cambi nei portatori di catetere a dimora (29)(III). Piuttosto a sorpresa il rischio di batteriemia durante l'iniziale cateterizzazione è simile sia che sia presente una UTI sia che le urine siano sterili (7% vs 8.2%) (30,31)(IIa). La relativamente bassa incidenza delle febbri da UTI e della batteriemia può essere dovuta alla bassa virulenza dei microrganismi colonizzanti. Ad es in una infezione associata a catetere da *E. coli*, il microrganismo può essere privo di fimbrie P (32)(IIb).

L'evidenza del cateterismo a dimora come un fattore di rischio per seria morbilità o morte è sorprendentemente non univoca. Sembrano esserci pochi dubbi sul fatto che il tasso di mortalità dopo TURP e interventi simili sia circa raddoppiato nei pazienti cateterizzati; inoltre dati recenti indicano che le infezioni associate a catetere hanno un basso rischio di mortalità anche nei pazienti più anziani (33-36)(IIa,III). Studi incentrati sulla batteriemia nosocomiale associata al catetere indicano che la mortalità attribuibile a questa varia dal 9 al 13% (37,38). Altri fattori di rischio includono la gravità delle comorbidità, la presenza di infezioni in altre sedi e la possibile non riconosciuta presenza di anomalie urologiche (39)(III).

3. Cateterismo a lungo termine

La batteriuria prevede sempre almeno un ceppo infettante, mentre la maggior parte dei pazienti sono infettati da 2 o più ceppi (40,41)(IIb). Il patogeno più comune è *E. coli*. La persistenza è correlata alla presenza di pili di tipo 1, un'adesina per l'epitelio e per la proteina di Tamm-Horsfall. Un altro organismo che raramente si incontra al di fuori delle vie urinarie catteterizzate è la *Providencia Stuartii* (40,42)(IIb,III). Per questo organismo sono più comuni la adesine MR/K (38,43)(IIb). Altri batteri sono *Pseudomonas*, *Proteus*, *Morganella* e *Acinetobacter*. La batteriuria è polimicrobica fino al 95% dei casi (7,13,14,42)(IIb,III). Un quarto degli organismi presenti nelle urine da catetere non si ritrovano nelle urine simultaneamente ottenute da puntura sovrapubica, suggerendo che alcuni organismi colonizzano solamente il catetere (44)(IIb).

È evidente che la cateterizzazione a lungo termine può portare a lunghi periodi di ostruzione delle basse vie urinarie per il bloccaggio da parte del catetere, calcoli urinari, epi-

didimiti, prostatiti e ascessi scrotali (7,13,14,45-48)(IIa,III). Nondimeno, più del 30% dei pazienti che muoiono con catetere in situ, apiretici al momento del decesso, avevano all'autopsia una pielonefrite acuta (49-51)(III). Fino al 50% dei pazienti sottoposti a cateterizzazione per più di 28 giorni manifestano incrostazioni ricorrenti e ostruzioni del catetere (45-48)(IIa). La ritenzione urinaria intermittente può portare al reflusso vescico-ureterale e ad infezioni ascendenti complicate. Spesso l'organismo infettante è *Proteus* a motivo della sua alta capacità di produrre ureasi che facilita la formazione di calcoli di struvite favorendo l'idrolisi dell'urea in ammonio (7,13,14,45-48)(IIb,III). La cateterizzazione per più di 10 anni in pazienti mielolesi suggerisce che c'è un aumentato rischio di neoplasia vescicale (52,53)(IIa).

6. METODI ALTERNATIVI DI DRENAGGIO DELLE URINE

1. Cateterizzazione intermittente

È diventato popolare nella gestione della difficoltà allo svuotamento vescicale dovuto a varie cause, tra cui la vescica neurologica. Si acquisisce batteriuria ad un tasso di circa 1-3% per cateterizzazione. Si arriva al 100% verso la fine della terza settimana (54-57)(III). Intuitivamente ci si aspetterebbe che l'infezione locale periuretrale, gli episodi febbrili, i calcoli e il deterioramento della funzione renale fossero tutte situazioni meno comuni rispetto ai pazienti cateterizzati permanentemente, ma non esistono studi comparativi validi. Le complicanze sono le seguenti: sanguinamento, stenosi uretrali post-infiammatorie, false strade, epididimiti, calcoli ed idronefrosi.

Uno studio randomizzato non ha dimostrato differenze a livello di UTI sintomatiche tra cateterizzazione intermittente sterile e pulita, sebbene ovviamente la seconda sia associata a costi minori (58)(Ib). In pazienti non mielolesi, comunque, l'incidenza di UTI è meno frequente con la cateterizzazione sterile piuttosto che non sterile (59)(Ib). Le linee guida EAU raccomandano una procedura asettica come metodo di scelta nei pazienti con disfunzione neurologica del tratto urinario inferiore. I benefici della profilassi antibiotica e le sostanze ad azione antimicrobica come la metenammina e le instillazioni con betadine e clorexidina non sono stati mai stabiliti.

2. Cateterizzazione sovrapubica

Si usa soprattutto nei pazienti da sottoporre a procedure urologiche o ginecologiche. Offre molti vantaggi rispetto alla cateterizzazione uretrale, soprattutto in termini di confort del paziente. Se si clampa il drenaggio sovrapubico si può testare la capacità di svuotamento transuretrale. Si associa ad una minore incidenza di batteriuria e, ovviamente, di stenosi uretrali e dolore (60-64)(III). Ancora comunque non ci sono studi randomizzati convincenti.

3. Cateteri-condom

Può essere utile nei pazienti maschi senza ostruzione al flusso. Può essere insoddisfacente nei pazienti confusi e non collaboranti o nei casi di obesità o di pene corto. Possono verificarsi macerazioni e ulcerazioni della pelle. L'evidenza suggerisce che il condom offre una incidenza di batteriuria sostanzialmente più bassa rispetto alla cateterizzazione uretrale a lungo termine (65-66)(III).

4. Stent uretrali/protesi

Sorprendentemente c'è una bassa evidenza di significativi aumenti della batteriuria o di UTI con l'utilizzo di inserti o stent uretrali. Spesso vengono inseriti a livello della prostata per molti

motivi, compresa la vescica neurologica, la prevenzione delle stenosi e il trattamento della ritenzione urinaria. La batteriuria, che solitamente è asintomatica, si verifica nel 10-35% dei pazienti (67-74)(III). Gli stent uretrali vengono inoltre utilizzati come presidi occlusivi nel trattamento della stress incontinenza pura, e circa il 50% dei pazienti ottiene un controllo soddisfacente (67)(III).

5. Derivazione urinaria

Occasionalmente viene presentata al paziente come alternativa alla cateterizzazione la creazione di un reservoir, continente o meno, utilizzando segmenti intestinali. Il tasso di batteriuria è variabile, ma in alcune varietà di ricostruzione, soprattutto nelle derivazioni incontinenti tramite conduit, può presentarsi invariabilmente (75,76)(III).

7. PREVENZIONE DELLA BATTERIURIA ASSOCIATA AL CATETERE

1. Cura del catetere

Le raccomandazioni fatte di seguito sono note a tutti (7,77,78)(III). Il catetere va introdotto in asepsi. Il trauma uretrale dovrebbe essere minimizzato con adeguata lubrificazione ed usando un catetere di calibro minore possibile. Evidenze di scarso peso indicano che l'utilizzo di una tecnica sterile o di un gel antisettico non fa differenza rispetto al rischio di batteriuria (79,80)(IIa). Un sistema di drenaggio chiuso viene ritenuto obbligatorio. Sembra comunque esserci un ritorno dell'interesse per l'uso dei sistemi a valvola in sostituzione del sacchetto di raccolta durante il giorno. Sebbene le valvole non siano state formalmente studiate, ci si aspetta che il rischio di colonizzazione di questi presidi sia valutabile, sebbene forse vanificato dalla convenienza del facilitare uno svuotamento intermittente. È evidente che bisogna assicurare un adeguato flusso di urina (preferibilmente tramite fluidi introdotti per os) per mantenere un output di almeno 100 ml/ora. La batteriemia non viene prevenuta da antisettici topici o da antibiotici applicati sul catetere, sull'uretra o sul meato. Non c'è consenso su ogni quanto tempo cambiare il catetere; questo può essere dettato dalle indicazioni del produttore o dalle condizioni di indennità: possono essere necessari intervalli più corti se c'è un malfunzionamento o una perdita dal catetere. Il cambio dovrebbe sempre avvenire sotto copertura antibiotica parenterale ad alte dosi, la stessa copertura che viene data in caso di infezione febbrile (7,15,25)(III). Una volta rimosso il catetere, bisognerebbe fare una urinocoltura di follow up.

2. Metodi aggiuntivi di prevenzione

Studiatori dei materiali hanno cambiato la composizione fisica e chimica e i rivestimenti dei cateteri e degli stent. L'obiettivo è chiaramente ritardare l'insorgere di batteriuria e prevenire l'adesione e la crescita batterica. La risposta infiammatoria locale e la necrosi tissutale associata all'uso del catetere sono maggiori con la gomma naturale, minori con il lattice e minimi col silicone (81)(IIa). I cateteri di lattice sono i meno costosi ma possono creare irritazioni e reazioni allergiche (46)(IIa). Il silicone non offre vantaggi rispetto al lattice ma è più confortevole e quindi preferibile per il lungo termine. Il silicone è meno soggetto ad incrostazioni rispetto al lattice. Il teflon o il latex ricoperto di silicone sono ancora più predisposti alle incrostazioni (82-88)(IIa). Altre strategie hanno contemplato l'incorporazione di battericidi o antibiotici nel materiale del catetere o lo sviluppo di materiali con superfici in grado di prevenire l'adesione batterica. Un sottile strato di matri-

ce polimerica che riveste la superficie del biomateriale può facilitare il lento rilascio di farmaco nelle urine. Sfortunatamente qualunque sia il farmaco, questi speciali cateteri sembrano non offrire vantaggi nella prevenzione a lungo termine della batteriuria (84-88)(IIa), ma possono essere efficaci nella cateterizzazione a breve termine, soprattutto nei reparti di terapia intensiva (84-88)(IIa). I rivestimenti di ossido d'argento possono ritardare la batteriuria nel breve termine, ma i cateteri rivestiti di lega d'argento sembrano essere più efficaci grazie alla precipitazione delle proteine di membrana dei batteri superficie-associati e inibendo la colonizzazione. Gli ioni d'argento legati alla mureina sono batteriostatici, mentre a più alte concentrazione possono essere battericidi (89-90)(IIb). I rivestimenti di fosforilcolina e di eparina possono inibire l'incrostazione e la formazione del biofilm (46,91-94)(II a). Infine ci possono essere alcune applicazioni dell'uso della corrente elettrica applicata alla superficie del catetere (dissociazione elettromeccanica) anche se fino ad ora non sono stati sviluppati dispositivi per l'utilizzo clinico.

8. TERAPIA

1. Trattamento della batteriuria asintomatica

La batteriuria asintomatica non andrebbe trattata perché potrebbe selezionare microrganismi resistenti. Ovviamente ci sono eccezioni (7,25,95-97):

- Il trattamento può essere parte di una strategia di controllo delle infezioni nosocomiali da parte di organismi particolarmente virulenti;
- I Pazienti ad alto rischio di complicanze gravi (granulocitopenia);
- I Pazienti da sottoporre a chirurgia urologica o impianto di protesi;
- I Pazienti con ostruzioni ricorrenti del catetere e infezione persistente da *Proteus*;
- I Pazienti infettati da ceppi ad alta incidenza di batteriemia, ad esempio *Serratia*.

Solitamente dopo la rimozione del catetere la via urinaria rimuove spontaneamente i batteri (97,98)(III). Tuttavia le donne anziane possono aver bisogno di terapie poiché la batteriuria in queste pazienti può non risolversi spontaneamente (99)(II a).

2. Trattamento delle UTI sintomatiche

Bisognerebbe somministrare antibiotici per via parenterale ai pazienti in stato febbrile, soprattutto se l'emocoltura è positiva, anche se il risultato della coltura può non essere disponibile in tempo per influenzare le scelte terapeutiche. Ovviamente bisogna considerare altre cause di iperpiressia. La rimozione del catetere va considerata come parte del trattamento della batteriuria asintomatica associata al catetere con il rationale che i batteri vengono sequestrati nel biofilm che riveste le superfici interna ed esterna del catetere (99-102)(IIb,III). Dopo la somministrazione iniziale di terapia empirica, la scelta dell'antibiotico va fatta sulla base dei risultati della coltura dalle urine e dal catetere stesso. Pertanto prima di qualunque terapia va preso un campione di urine per la coltura.

In generale gli antibiotici a largo spettro sono preferibili. Se l'esame microscopico delle urine non mostra cocchi GRAM + può essere usato un aminoglicoside da solo. Appena disponibili i risultati della coltura bisogna aggiornare la terapia sulla base dell'antibiogramma. Viene solitamente richiesto un trattamento di 10-14 giorni (99)(Ib).

Quando le colture sono negative o i sintomi scarsi, il paziente può essere trattato con cicli short term di antibiotici orali (3-5 giorni). Questo solitamente sterilizza le urine senza favorire l'emergenza di ceppi resistenti (7,99)(IIa,III). Occasionalmente le colture possono mostrare un'infezione da candida, che è solitamente asintomatica e si risolve senza necessità di trat-

tamento; se l'infezione è complicata può essere indicata una terapia sistemica con anfotericina B o fluconazolo (103,104)(IIa). Il trattamento antibiotico a lungo termine non è efficace perchè il catetere si comporta come un corpo estraneo e le urine non possono venire sterilizzate in modo permanente (7,99-102)(IIa,III).

3. Prevenzione delle infezioni crociate

La flora batterica periuretrale nella guaina mucosa, sulla superficie del catetere e del sistema di drenaggio, la sacca di urine contaminate dai precedenti e la pelle del paziente sono una fonte di infezione che si può trasmettere prontamente alle mani del medico o delle infermiere (95-97,106)(IIb,III). Questo si può ridurre trattando il tratto urinario cateterizzato come una ferita aperta, e quindi utilizzando i guanti dopo essersi lavati le mani con soluzione antisettica (100,105,106)(IIa,III). L'aggiunta di antibiotici al sacchetto di drenaggio urine o l'uso di metenamina per os, che teoricamente dovrebbe portare al rilascio di formaldeide nelle urine, dovrebbe essere rivisto (7)(IV).

Bibliografia

1. Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG. The nationwide nosocomial infection rate. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985;121:159-167.
2. Stamm WE, Martin SM, Bennett JV. Epidemiology of nosocomial infections due to Gram-negative bacilli: aspects relevant to development and use of vaccines. *J Infect Dis* 1977;136(Suppl):151-160.
3. Haley RW, Hooton TM, Culver DH, Stanley RC, Emori TG, Hardison CD, Quade D, Shachtman RH, Shah BV, Schatz GD. Nosocomial infections in U.S. hospitals, 1975-1976: estimated frequency by selected characteristics of patients. *Am J Med* 1981;70:947-959.
4. Krieger JN, Kaiser DL, Wenzel RP. Urinary tract etiology of bloodstream infections in hospitalized patients. *J Infect Dis* 1983;148:57-62.
5. Asher EF, Oliver BC, Fry DE. Urinary tract infections in the surgical patient. *Am Surg* 1988;54:466-469.
6. Warren JW, Tenney JH, Hoopes JM, Muncie HL, Anthony WC. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. *J Infect Dis* 1982;146:719-723.
7. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:299-303.
8. Jain P, Parada JP, David A, Smith LG. Overuse of the indwelling urinary tract catheters in hospitalized medical patients. *Arch Intern Med* 1995;155:1425-1429.
9. Garibaldi RA, Burke JP, Britt MR, Miller MA, Smith CB. Meatal colonization and catheter-associated bacteriuria. *N Engl J Med* 1980;303:316-318.
10. Hooton TH, Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Carroll RJ. The joint association of multiple risk factors with the occurrence of nosocomial infection. *Am J Med* 1981;70:960-970.
11. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Risk factors for nosocomial urinary tract infection. *Am J Epidemiol* 1986;124:977-985.
12. Shapiro M, Simchen E, Izraeli S, Sacks TG. A multivariate analysis of risk factors for acquiring bacteriuria in patients with indwelling urinary catheters for longer than 24 hours. *Infect Control* 1984;5:525-532.
13. Sedor J, Mulholland SG. Hospital-acquired urinary tract infections associated with the indwelling catheter. *Urol Clin of North Am* 1999;26:821-828.
14. Warren J, Bakke A, Desgranchamps F, Johnson JR, Kumon H, Shah J, Tambyah P. Catheter-associated bacteriuria and the role of biomaterial in prevention. In: Naber KG, Pechere JC, Kumazawa J, Khoury S, Gerberding IL, Schaeffer AJ, eds. *Nosocomial and health care associated infections in urology*. Plymouth: Health Publications Ltd, 2001, pp. 153-176.
15. Stamm WE, Hooton TM, Johnson RT, Johnson C, Stapleton A, Roberts PL, Moseley SL, Fihn SD. Urinary tract infections: from pathogenesis to treatment. *J Infect Dis* 1989;159:400-406.
16. Costerton JW. Introduction to biofilm. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:217-221.
17. Biering-Sorensen F. Urinary tract infection in individuals with spinal cord lesion. *Curr Opin Urol* 2002;12:45-49.

18. Choong S, Whitfield H. Biofilms and their role in infections in urology. *BJU Int* 2000;86:935-941.
19. Reid G. Biofilms in infectious diseases and on medical devices. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:223-226.
20. Habash M, Reid G. Microbial biofilms: their development and significance for medical device-related infections. *J Clin Pharmacol* 1999;39:887-898.
21. Goto T, Nakame Y, Nishida M, Ohi Y. In vitro bactericidal activities of beta-lactamases, amikacin and fluoroquinolones against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm in artificial urine. *Urology* 1999;53:1058-1062.
22. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis* 2001;33:1387-1392.
23. Kunin CM. Urinary tract infections: detection, prevention and management. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1997, pp. 226-278.
24. Kumon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract. *J Infect Chemother* 1996;2:18-28.
25. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-622.
26. Kunin CM, McCormack RC. Prevention of catheter-induced urinary-tract infections by sterile closet drainage. *N Engl J Med* 1966;274:1155-1161.
27. Garibaldi RA, Burke JP, Dickman ML, Smith CB. Factors predisposing to bacteriuria during indwelling urethral catheterization. *N Engl J Med* 1974;291:215-219.
28. Ibrahim AI. Hospital acquired pre-prostatectomy bacteriuria: risk factors and implications. *East Afr Med J* 1996;73:107-110.
29. Jewes LA, Gillespie WA, Leadbetter A, Myers B, Simpson RA, Stower MJ, Viant AC. Bacteriuria and bacteraemia in patients with long-term indwelling catheters - a domiciliary study. *J Med Microbiol* 1988;26:61-65.
30. Sullivan NM, Sutter VL, Mims MM, Marsh VH, Finegold SM. Clinical aspects of bacteremia after manipulation of the genitourinary tract. *J Infect Dis* 1973;127:49-55.
31. Bregenzer T, Frei R, Widmer AF, Seiler W, Probst W, Mattarelli G, Zimmerli W. Low risk of bacteremia during catheter replacement in patients with long-term urinary catheters. *Arch Intern Med* 1997; 157:521-525.
32. Ikaheimo R, Siitonen A, Karkkainen U, Makela PH. Virulence characteristics of *Escherichia coli* in nosocomial urinary tract infection. *Clin Infect Dis* 1993;16:785-791.
33. Tambyah PA, Maki DG. Catheter-associated UTI is rarely symptomatic. A prospective study of 1,497 catheterized patients. *Arch Intern Med* 2000;160:678-682.
34. Gross PA, Van Antwerpen C. Nosocomial infections and hospital deaths. A case-control study. *Am J Med* 1983;75:658-662.
35. Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R. Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 1994; 22:55-60.
36. Emori TG, Barnerjee SN, Culver DH, Gaynes RP, Horan TC, Edwards JR, Jarvis WR, Tolson JS, Henderson TS, Martone WJ et al. Nosocomial infections in elderly patients in the United States, 1986-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):289-293.
37. Platt R, Polk BF, Murdock B, Rosner B. Mortality associated with nosocomial urinary-tract infection. *N Engl J Med* 1982;307:637-642.
38. Warren JW. *Providencia stuartii*: a common cause of antibiotic-resistant bacteriuria in patients with long-term indwelling catheters. *Rev Infect Dis* 1986;8:61-67.
39. Bryan CS, Reynolds KL. Hospital-acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol* 1984;132:494-498.
40. Warren JW, Damron D, Tenney JH, Hoopes JM, Deforge B, Muncie HL Jr. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. *J Infect Dis* 1987;155:1151-1158.
41. Steward DK, Wood GL, Cohen RL, Smith JW, Mackowiak PA. Failure of the urinalysis and quantitative urine culture in diagnosing symptomatic urinary tract infections in patients with long-term urinary catheters. *Am J Infect Control* 1985;13:154-160.
42. Rahav G, Pinco E, Silbaq F, Bercovier H. Molecular epidemiology of catheter-associated bacteriuria in nursing home patients. *J Clin Microbiol* 1994;32:1031-1034.
43. Tenney JH, Warren JW. Bacteriuria in women with long-term catheters: paired comparison of the indwelling and replacement catheter. *J Infect Dis* 1998;157:199-202.
44. Bergqvist D, Bronnestam R, Hedelin H, Stahl A. The relevance of urinary sampling methods in patients with indwelling Foley catheters. *Br J Urol* 1980;52:92-95.

45. Kunin CM, Chin QF, Chambers S. Formation of encrustations on indwelling urinary catheters in the elderly: comparison of different types of catheter materials in 'blockers' and 'nonblockers'. *J Urol* 1987;138:899-902.
46. Stickler DJ, Evans A, Morris N, Hughes G. Strategies for the control of catheter encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:499-506.
47. Choong S, Wood S, Fry C, Whitfield H. Catheter associated urinary tract infection and encrustation. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:305-310.
48. Ouslander J, Greengold B, Chen S. External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:1063-1070.
49. Kunin CM, Chin QF, Chambers S. Morbidity and mortality associated with indwelling urinary catheters in elderly patients in a nursing home - confounding due to the presence of associated diseases. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:1001-1006.
50. Warren JW, Muncie HL Jr, Hebel JR, Hall-Craggs M. Long-term urethral catheterization increases risk of chronic pyelonephritis and renal inflammation. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:1286-1290.
51. Warren JW, Muncie HL Jr, Hall-Craggs M. Acute pyelonephritis associated with bacteriuria during long-term catheterization: a prospective clinicopathological study. *J Infect Dis* 1988;158:1341-1346.
52. Delnay KM, Stonehill WH, Goldman H, Jukkola AF, Dmochowski RR. Bladder histological changes associated with chronic indwelling urinary catheter. *J Urol* 1999;161:1106-1109.
53. West DA, Cummings JM, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Parra RO. Role of chronic catheterization in the development of bladder cancer in patients with spinal cord injury. *Urology* 1999;53:292-297.
54. Bakke A. Clean intermittent catheterization - physical and psychological complications. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1993;150:1-69.
55. Pearman JW. Urological follow-up of 99 spinal cord injured patients initially managed by intermittent catheterization. *Br J Urol* 1976;48(5):297-310.
56. Wyndaele JJ, Maes D. Clean intermittent self-catheterisation: a 12-year followup. *J Urol* 1990;143:906-908.
57. Diokno AC, Sonda LP, Hollander JB, Lapides J. Fate of patients started on clean intermittent selfcatheterization therapy 10 years ago. *J Urol* 1983;129:1120-1122.
58. Duffy LM, Cleary J, Ahern S, Kuskowski MA, West M, Wheeler L, Mortimer JA. Clean intermittent catheterization: safe, cost-effective bladder management for male residents of VA nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:865-870.
59. Prieto-Fingerhut T, Banovac K, Lynne CM. A study comparing sterile and nonsterile urethral catheterization in patients with spinal cord injury. *Rehabil Nurs* 1997;22:299-302.
60. Andersen JT, Heisterberg L, Hebjorn S, Petersen K, Stampe Sorensen S, Fischer-Ramussen W, Molsted Pedersen L, Nielsen NC. Suprapubic versus transurethral bladder drainage after colposuspension/vaginal repair. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:139-143.
61. Hammarsten J, Lindqvist K, Sunzel H. Urethral strictures following transurethral resection of the prostate. The role of the catheter. *Br J Urol* 1989;63:397-400.
62. Hammarsten J, Lindqvist K. Suprapubic catheter following transurethral resection of the prostate: a way to decrease the number of urethral strictures and improve the outcome of operations. *J Urol* 1992;147:648-652.
63. Schiøtz HA, Malme PA, Tanbo TG. Urinary tract infections and asymptomatic bacteriuria after vaginal plastic surgery. A comparison of suprapubic and transurethral catheters. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:453-455.
64. O'Kelly TJ, Mathew A, Ross S, Munro A. Optimum method for urinary drainage in major abdominal surgery: a prospective randomized trial of suprapubic versus urethral catheterization. *Br J Surg* 1995;82:1367-1368.
65. Ouslander JG, Greengold B, Chen S. Complications of chronic indwelling urinary catheters among male nursing home patients: a prospective study. *J Urol* 1987;138:1191-1195.
66. Ouslander J, Greengold B, Chen S. External catheter use and urinary tract infections among incontinent male nursing home patients. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:1063-1070.
67. Elliott DS, Boone TB. Urethral devices for managing stress urinary incontinence. *J Endourol* 2000; 14:79-83.
68. Nielsen KK, Walter S, Maegaard E, Kromann-Andersen B. [The urethral plug - an alternative treatment of women with urinary stress incontinence.] *Ugeskr Leager* 1995;157:3194-3197. [Danish]

69. Miller JL, Bavendam T. Treatment with the Reliance urinary control insert: one-year experience. *J Endourol* 1996;10:287-292.
70. Sassine AM, Schulman CC. Intraurethral catheter in high-risk patients with urinary retention: 3 years of experience. *Eur Urol* 1994;25:131-134.
71. Williams G, Coulange C, Milroy EJ, Saramon JP, Rubben H. The urolume, a permanently implanted prostatic stent for patients at high risk of surgery. Results from 5 collaborative centers. *Br J Urol* 1993;72:335-340.
72. Nordling J, Ovesen H, Poulsen AL. The intraprostatic spiral: clinical results in 150 consecutive patients. *J Urol* 1992;147:645-647.
73. Petas A, Talja M, Tammela TL, Taari K, Valimaa T, Tormala P. The biodegradable self-reinforced poly-DL-lactic acid spiral stent compared with a suprapubic catheter in the treatment of post-operative urinary retention after visual laser ablation of the prostate. *Br J Urol* 1997;80:439-443.
74. Nissenkorn I, Slutzker D. The intraurethral catheter: long-term follow-up in patients with urinary retention due to intravesical obstruction. *Br J Urol* 1991;68:277-279.
75. Mansson W, Colleen S, Mardh PA. The microbial flora of the continent cecal urinary reservoir, its stoma and the peristomal skin. *J Urol* 1986;135:247-250.
76. Hill MJ, Hudson MJ, Stewart M. The urinary bacterial flora in patients with three types of urinary tract diversion. *J Med Microbiol* 1983;16:221-226.
77. Nicolle LE. The chronic indwelling catheter and urinary infection in long-term-care facility residents. *Infect Control Hosp Epidem* 2001;22:316-321.
78. Hartstein AI, Garber SB, Ward TT, Jones SR, Morthland VH. Nosocomial urinary tract infection: a prospective evaluation of 108 catheterized patients. *Infect Control* 1981;2:380-386.
79. Carapeti EA, Andrews SM, Bentley PG. Randomized study of sterile versus non-sterile urethral catheterization. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;78:59-60.
80. Schiøtz HA. Antiseptic catheter gel and urinary tract infection after short-term postoperative catheterization in women. *Arch Gynecol Obstet* 1996;258:97-100.
81. Edwards LE, Lock R, Powell C, Jones P. Post-catheterization urethral strictures. A clinical and experimental study. *Br J Urol* 1983;55:53-56.
82. Morris NS, Stickler DJ, Winters C. Which indwelling urethral catheters resist encrustation by *Proteus mirabilis* biofilms? *Br J Urol* 1997;80:58-63.
83. Sofer M, Denstedt JD. Encrustation of biomaterials in the urinary tract. *Curr Opin Urol* 2000; 10:563-569.
84. Stickler DJ. Biomaterials to prevent nosocomial infections: is silver the gold standard? *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:389-393.
85. Schierholz JM, König DP, Beuth J, Pulverer G. The myth of encrustation inhibiting materials. *J Hosp Infect* 199;42:162-163.
86. Johnson JR, Delavari P, Azar M. Activities of a nitro-furazone-containing urinary catheter and a Silver hydrogel catheter against multidrug-resistant bacteria characteristic of catheter-associated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2990-2995.
87. Leclair J, Cysan K, Munster A, Neste C, Murphy P. Effect of a nitrofurazone-impregnated urinary catheter on the incidence of catheter-associated urinary tract infection in burnt patients. In: 4th Decennial International Conference on Nosocomial and Healthcare-Associated Infections. Atlanta, GA: 2000.
88. Darouiche RO, Smith JA Jr, Hanna H, Dhabuwala CB, Steiner MS, Babaian RJ, Boone TB, Scardino PT, Thornby JJ, Raad II. Efficacy of antimicrobial-impregnated bladder catheters in reducing catheter-associated bacteriuria: a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *Urol* 1999;54:976-981.
89. Liedberg HL. Prospective study of incidence of urinary tract infection in patients catheterized with BARD hydrogel and silver-coated catheters or Bard hydrogel-coated catheters. *J Urol* 1993;149:405A.
90. Lundeborg T. Prevention of catheter-associated urinary-tract infections by use of silver-impregnated catheters. *Lancet* 1986;2:1031.
91. Ruggieri MR, Hanno PM, Levin RM. Reduction of bacterial adherence to catheter surfaces with heparin. *J Urol* 1987;138:423-426.
92. Hildebrandt P, Rzany A, Bolz A, Schaldach M. [Immobilized heparin as an incrustation-resistant layer on urologic implants.] *Biomed Tech (Berl)* 1997;42(Suppl):123-124. [German]
93. Riedl CR, Witkowski M, Plas E, Pflueger H. Heparin coating reduces encrustation of ureteral stents: a preliminary report. *Int J Antimicrob Agents* 2002;19:507-510.

94. Tenke P, Riedl CR, Jones GL, Williams GJ, Stickler D, Nagy E. Bacterial biofilm formation on urologic devices and heparin coating as preventive strategy. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl 1):S67-74.
95. Rutala WA, Kennedy VA, Loflin HB, Sarubbi FA Jr. *Serratia marcescens* nosocomial infections of the urinary tract associated with urine measuring containers and urinometers. *Am J Med* 1981; 70:659-663.
96. Maki DG, Hennekens CG, Phillips CW, Shaw WV, Bennett JV. Nosocomial urinary tract infection with *Serratia marcescens*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1973;128:579-587.
97. Schaberg DR, Weinstein RA, Stamm WE. Epidemics of nosocomial urinary tract infection caused by multiply resistant gram-negative bacilli: epidemiology and control. *J Infect Dis* 1976;133:363-366.
98. Bjork DT, Pelletier LL, Tight R. Urinary tract infections with antibiotic resistant organisms in catheterized nursing home patients. *Infect Control* 1984;5:173-176.
99. Harding CK, Nicolle LE, Ronald AR, Preiksatis JK, Forward KR, Low DE, Cheang M. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1991;114:713-719.
100. Zimakoff JD, Pontoppidan B, Larsen SO, Poulsen KB, Stickler DJ. The management of urinary catheters: compliance of practice in Danish hospitals, nursing homes and home care, to national guidelines. *Scand J Urol Nephrol* 1995;29:299-309.
101. Peloquin CA, Cumbo TJ, Schentag JJ. Kinetics and dynamics of tobramycin action in patients with bacteriuria given single doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1191-1195.
102. Warren JW, Anthony WC, Hoopes JM, Muncie HL Jr. Cephalexin for susceptible bacteriuria in afebrile, long-term catheterized patients. *JAMA* 1982;248:454-458.
103. Jacobs LG, Sidmore EA, Freeman K, Lipschultz D, Fox N. Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin B for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin Infect Dis* 1996;22:30-35.
104. Hamory BH, Wenzel RP. Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J Urol* 1978;120:444-448.
105. Ehrenkranz NJ, Alfonso BC. Failure of bland soap handwash to prevent hand transfer of patient bacteria to urethral catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:654-662.
106. Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *Br Med J* 1977; 2:1315-1317.

5. La sindrome settica in urologia (urosepsi)

1. SOMMARIO E RACCOMANDAZIONI

La diagnosi di urosepsi dovrebbe essere posta il prima possibile, specialmente nei casi di UTI complicate. La sindrome da risposta infiammatoria sistemica nota come SIRS (febbre o ipotermia, leucocitosi o leucopenia, tachicardia e tachipnea) è il primo evento nella cascata che porta alla multi-organ failure. La mortalità è significativamente maggiore se la sepsi è severa o se coesiste shock settico, sebbene la prognosi della urosepsi sia in generale migliore di quella delle sepsi a partenza da altri distretti.

Il trattamento della urosepsi prevede la combinazione di adeguata terapia di supporto, adeguata e pronta terapia antibiotica, misure aggiuntive (ad es. ammine simpaticomimetiche, idrocortisone, controllo della glicemia, proteina C attivata ricombinante) e la gestione ottimale della patologia delle vie urinarie (IaA). Il drenaggio di qualunque ostruzione urinaria è essenziale come trattamento di prima linea (IbA).

Viene raccomandata una collaborazione tra urologi, anestesisti-rianimatori ed infettivologi (IIaB). La urosepsi può essere dovuta ad infezioni sia nosocomiali che acquisite in comunità. La maggior parte delle urosepsi nosocomiali si possono evitare utilizzando le misure di prevenzione delle infezioni nosocomiali: riduzione dell'ospedalizzazione, precoce rimozione del catetere, evitare i cateterismi non necessari, utilizzare correttamente i sistemi di drenaggio a circuito chiuso e porre attenzione alle semplici regole quotidiane di asepsi per evitare infezioni crociate (IIaB).

2. PREMESSE

La manifestazione delle UTI può variare da una semplice batteriuria clinicamente poco significativa alla sepsi anche severa, in base alla estensione sistemica o localizzata dell'infezione. La diagnosi di sepsi viene posta nel momento in cui l'evidenza clinica di infezione si accompagna a segni di infiammazione sistemica (febbre o ipotermia, tachicardia, tachipnea, leucocitaria o leucopenia). Una sepsi viene definita severa in presenza di sintomi di disfunzione

d'organo, mentre lo shock settico è caratterizzato da ipotensione persistente associata ad anossia tissutale.

La sepsi severa è una situazione grave, con un tasso di mortalità tra il 20 e il 42% (1). La maggior parte delle sepsi severe riportate in letteratura è correlata ad infezioni polmonari o addominali, mentre le UTI rendono conto soltanto del 5% del totale (2). La sepsi è più frequente negli uomini che nelle donne (3). Negli ultimi anni, l'incidenza di sepsi è aumentata dell' 8.7% per anno (1), mentre è diminuita la mortalità associata, suggerendo una migliorata gestione dei pazienti (il tasso complessivo di mortalità in ospedale è crollato dal 27.8% al 17.9% nel periodo 1995-2000) (4). In generale, ma questo non vale per l'urosepsi, il tasso di sepsi da funghi è aumentato, mentre i GRAM + sono diventati i patogeni predominanti nelle sepsi, sebbene nelle urosepsi lo siano ancora i GRAM -.

Nell'urosepsi, così come negli altri tipi di sepsi, la severità del quadro dipende soprattutto dalla risposta dell'ospite. I pazienti più predisposti all'urosepsi sono: gli anziani, i diabetici, gli immunodepressi, i trapiantati, i pazienti in chemioterapia o sotto terapia cortisonica, gli HIV-positivi. L'urosepsi dipende poi da fattori locali, come i calcoli urinari, l'ostruzione (a qualunque livello), le uropatie congenite, la vescica neurologica o recenti manovre endoscopiche. In ogni caso tutti i pazienti possono essere affetti da specie batteriche in grado di indurre infiammazione delle vie urinarie. Inoltre è oggi risaputo che la SIRS può essere presente in assenza di infezione (pancreatiti, shock non settico) (5). In ottica terapeutica, i criteri diagnostici della sepsi dovrebbero aiutare ad identificare i pazienti in uno stadio precoce della sindrome, inducendo gli urologi ed i rianimatori a trattare l'infezione, adottare la terapia appropriata, monitorare insufficienze d'organo e altre complicanze.

3. DEFINIZIONE E MANIFESTAZIONE CLINICA DELLA SEPSI IN UROLOGIA

L'evidenza clinica di UTI si basa sull'anamnesi, sull'esame obiettivo, sulle indagini radiologiche e sui dati di laboratorio come batteriuria e leucocituria. Sono in uso le seguenti definizioni:

- La sepsi è una risposta sistemica all'infezione. I sintomi di SIRS che erano una volta considerati "obbligatori" per la diagnosi di sepsi (5) oggi vengono considerati sintomi "di allarme" (6). Vanno presi in considerazione molti altri sintomi clinici e biologici;
- La sepsi severa è una sepsi associata a disfunzione d'organo;
- Lo shock settico è la persistenza di ipoperfusione e ipotensione nonostante il reintegro di fluidi;
- Lo shock settico refrattario è definito dalla mancata risposta alla terapia.

Criteria clinici diagnostici della sepsi e dello shock settico (5,6)

DATO CLINICO	DEFINIZIONE
Infezione	Presenza di microrganismi in siti solitamente sterili, accompagnata da una risposta infiammatoria dell'ospite
Batteriemia	Presenza di batteri nel sangue confermata dall'emocoltura. Può essere transitoria
Sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS)	Risposta ad un'ampia varietà di insulti clinici che possono essere infettivi, come nella sepsi, ma anche non infettivi (ad es. pancreatiti). Questa risposta si caratterizza per la presenza di 2 o più delle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • $T > 38^\circ$ o $< 36^\circ$ • Frequenza cardiaca > 90 bpm • Frequenza respiratoria $> 20/\text{min}$ o $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$ • Leucociti > 12.000 o < 4000 o con più del 10% di forme immature
Sepsi	Attivazione del processo infiammatorio dovuto all'infezione
Ipotensione	Pressione sistolica < 90 mmHg o inferiore di 40 mmHg rispetto al normale in assenza di altre cause di ipotensione
Sepsi severa	Sepsi associata a disfunzione d'organo, ipoperfusione o ipotensione. L'ipoperfusione e le anomalie di perfusione possono includere, ma non sono limitate a, acidosi lattica, oliguria o alterazioni acute dello stato mentale
Shock settico	Sepsi con ipotensione nonostante adeguato apporto di liquidi in presenza di anomalie di perfusione che possono includere, ma non sono limitate a, acidosi lattica, oliguria o alterazioni acute dello stato mentale. I pazienti in terapia con agenti inotropi o vasopressori possono non risultare ipotensi al momento in cui le anomalie di perfusione vengono misurate
Shock settico refrattario	Shock settico che perdura per più di 1 ora e non risponde alla somministrazione di liquidi o agli interventi farmacologici

4. FISILOGIA E MARKERS BIOCHIMICI

I microrganismi raggiungono le vie urinarie per via ascendente, ematica o linfatica. Nel caso dell'urosepsi i patogeni devono raggiungere il circolo ematico. Il rischio di batteriemia è alto nelle UTI gravi come le pielonefriti e le prostatiti batteriche acute, ed è aumentato se c'è ostruzione. E.coli resta il microrganismo prevalente. In molti paesi alcuni ceppi batterici possono essere resistenti ai chinolonici o alle cefalosporine di terza generazione. Alcuni microrganismi sono multiresistenti come ad esempio S.aureus–meticillinaresistente, Pseudomonas aeruginosa e Serratia spp., e quindi più difficili da trattare. Più tipicamente questa condizione si sviluppa in pazienti compromessi (ad es. diabetici o immunodepressi) con i tipici segni di sepsi generalizzata associata a segni locali di infezione. Una prognosi infausta è descritta nel 20-40% di tutti i pazienti.

Citochine come markers di risposta settica

Le citochine sono coinvolte nella patogenesi della sindrome settica. Sono peptidi che regolano l'intensità e la durata della risposta infiammatoria dell'ospite. Sono rilasciate da vari tipi di cellule tra cui monociti, macrofagi e cellule endoteliali, in risposta a vari stimoli infettivi. Quando si legano a specifici recettori di altre cellule, le citochine cambiano il loro comportamento nella risposta infiammatoria. Il complesso equilibrio tra risposte pro e antiinfiammatorie viene alterato in corso di sepsi severa. Una fase immunosoppressiva segue l'iniziale meccanismo pro-infiammatorio. Vengono coinvolte alte citochine come le interleuchine. TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 sono citochine associate alla sepsi. La sepsi può mettere in luce un sistema immunitario severamente compromesso e non in grado di radicare i patogeni oppure una eccessiva ed incontrollata attivazione della risposta infiammatoria, oppure entrambe. Una predisposizione genetica è quasi sicuramente in grado di spiegare la sepsi in molti pazienti. I meccanismi di insufficienza d'organo e della morte nei pazienti settici restano compresi solo in parte (2).

Procalcitonina come marker potenziale di sepsi

La procalcitonina è il propeptide della calcitonina, ma è privo di attività ormonale. Nelle persone sane i suoi livelli sono indosabili. In corso di infezioni gravi e generalizzate (batteriche, parassitarie e fungine) con manifestazioni sistemiche, i livelli possono crescere fino a più di 100 ng/ml. Al contrario, durante gravi infezioni virali o risposte infiammatorie di origine non infettiva, i livelli di procalcitonina mostrano un aumento soltanto moderato o addirittura nullo. Il sito esatto di produzione della procalcitonina durante sepsi è sconosciuto. Il monitoraggio della procalcitonina può essere utile nei pazienti predisposti a sviluppare una SIRS di origine infettiva. Alti livelli di procalcitonina o un brusco incremento dovrebbero affrettare la ricerca della fonte di infezione. La procalcitonina può essere utile nella diagnosi differenziale tra cause infettive e non infettive di una risposta infiammatoria severa (7,8).

5. PREVENZIONE

Lo shock settico è la causa più frequente di morte tra pazienti ospedalizzati per infezioni sia nosocomiali che acquisite in comunità (20-40%). La sepsi inizia la cascata che progredisce in sepsi severa e quindi in shock settico in un continuum clinico. Il trattamento dell'urosepsi chiama in causa la combinazione di trattamento della causa (ostruzione), adeguata terapia

di supporto ed appropriata terapia antibiotica (2). In queste situazioni viene raccomandata una collaborazione tra urologi, anestesisti ed infettivologi per la gestione ottimale del paziente.

Misure preventive di efficacia provata o probabile (9,10)

I metodi più efficaci per prevenire le urosepsi nosocomiali sono gli stessi utilizzati per la prevenzione di tutte le altre infezioni nosocomiali:

- Isolamento di tutti i pazienti infettati da microrganismi multiresistenti per evitare infezioni crociate;
- Uso prudente degli antibiotici sia nella profilassi che nella terapia di infezioni conclamate, per evitare la selezione di ceppi resistenti. Gli antibiotici dovrebbero essere scelti sulla base dei patogeni predominanti per un dato sito di infezione e per un dato ambiente ospedaliero;
- Riduzione dell'ospedalizzazione. È ben noto che una prolungata degenza pre-intervento porta ad una aumentata incidenza di infezioni nosocomiali;
- Precoce rimozione del catetere, per quanto consentito dalle condizioni del paziente. Le UTI nosocomiali sono facilitate da cateterismo vescicale e stenting ureterale (11). La profilassi antibiotica non previene la colonizzazione dello stent che si verifica nel 100% dei pazienti con stent a dimora e nel 70% di quelli stentati temporaneamente;
- Uso di cateteri a sistema chiuso e minimizzazione delle rotture dell'integrità del sistema, come ad esempio il prelievo di urine o il lavaggio vescicale;
- Utilizzo del metodo meno invasivo per risolvere un'ostruzione urinaria, almeno finché il paziente non sia stabilizzato;
- Attenzione alle semplici tecniche quotidiane di asepsi: uso routinario di guanti monouso, frequente lavaggio delle mani, utilizzo di misure di controllo per prevenire le infezioni crociate.

Appropriata profilassi antibiotica perioperatoria

I potenziali effetti collaterali degli antibiotici devono essere considerati prima della loro somministrazione come regime profilattico.

Misure preventive di efficacia discutibile

- Instillazione di antibiotico o disinfettante nel catetere o nei sacchetti di drenaggio;
- Utilizzo di cateteri urinari rivestiti di antibiotico o di argento.

Misure inefficaci o controproducenti

- Lavaggio continuo o intermittente della vescica con antibiotici o disinfettanti urinari che possono aumentare il rischio di infezioni da parte di batteri resistenti (9,12);
- Somministrazione routinaria di antibiotici ai pazienti cateterizzati, misura che riduce l'incidenza di batteriuria solo per pochi giorni ed aumenta il rischio di infezioni da parte di batteri resistenti (9,12); questo impiego potrebbe essere riservato ai pazienti immunodepressi.

6. TERAPIA

Risoluzione dell'ostruzione

Il drenaggio di qualunque tipo di ostruzione delle vie urinarie e la rimozione di corpi estranei come cateteri o calcoli possono di per se stesse portare alla risoluzione dei sintomi e alla guarigione. Sono pertanto componenti chiave della strategia terapeutica e condizioni da trattare in urgenza.

Terapia antibiotica

L'iniziale terapia empirica dovrebbe essere ad ampio spettro e successivamente adattata sulla base dei risultati delle colture.

Misure aggiuntive (12,13)

La gestione dell'equilibrio idrico ed elettrolitico è un aspetto cruciale della gestione del paziente settico, in particolare quando il decorso clinico viene complicato dallo shock. L'utilizzo di albumina umana è discutibile. Una terapia precoce mirata a raggiungere l'obiettivo ha mostrato una riduzione della mortalità (14). L'espansione volemica e la terapia vasopressoria hanno un considerevole impatto sulla prognosi. L'intervento precoce con misure appropriate per mantenere un'adeguata perfusione tissutale ed il rilascio di ossigeno, grazie ad una precoce messa in atto di terapia idrica, stabilizzazione della pressione e garantendo una sufficiente capacità di trasporto di ossigeno, si è dimostrato estremamente efficace. L'idrocortisone (il cui dosaggio è tuttora in discussione) è utile nei pazienti con insufficienza dell'asse ipofisi-corteccia surrenalica (15). Uno stretto controllo della glicemia con la somministrazione di dosi di insulina superiori a 50/ora è associato ad una riduzione della mortalità (16). La proteina C attiva ricombinante è un nuovo farmaco che è stato approvato per la terapia della sepsi severa dal novembre 2002. Questa costosa terapia ha un'efficacia dimostrata in pazienti con molte patologie gravi, così come stabilito da uno score del Acute Physiology and Chronic Health Evaluation maggiore di 25 o dalla presenza di due o più disfunzioni di organo (17).

7. CONCLUSIONI

La sindrome settica in urologia resta una situazione grave con un tasso di mortalità fino al 20-40%. Una recente campagna, "Linee guida per sopravvivere alla sepsi", si è proposta di ridurre la mortalità del 25% nei prossimi anni (18). Il riconoscimento precoce dei sintomi può ridurre la mortalità grazie ad un puntuale trattamento della patologia urinaria, come ostruzioni o calcoli. Adeguate misure di supporto ed adeguata terapia antibiotica pongono nelle migliori condizioni per migliorare la sopravvivenza dei pazienti. La prevenzione della sindrome settica si basa sulla buona pratica di evitare le infezioni nosocomiali e sull'utilizzo prudente e responsabile della profilassi e della terapia antibiotica.

Bibliografia

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
2. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
3. Rosser CJ, Bare RL, Meredith JW. Urinary tract infections in the critically ill patient with a urinary catheter. *Am J Surg* 1999;177:287-290.
4. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Inten Care Med* 2004;30:580-588.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-1655.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.
7. Brunkhorst FM, Wegscheider K, Forycki ZF, Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2000; 26(Suppl.2):148-152 .
8. Harbarth S, Holeckova K, Froidevaux C, Pittet D, Ricou B, Grau GE, Vadas L, Pugin J; Geneva Sepsis Network. Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:396-402.
9. Carlet J, Dumay MF, Gottot S, Gouin F, Pappo M. (Guidelines for prevention of nosocomial infections in intensive care unit.) Arnette Ed Paris 1994:41-53. [French]
10. Riedl CR, Plas E, Hubner WA, Zimmer H, Ulrich W, Pflueger H. Bacterial colonization of ureteral stents. *Eur Urol* 1999;36:53-59.
11. Degroot-Kosolcharoen J, Guse R, Jones JM. Evaluation of a urinary catheter with a preconnected closed drainage bag. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988;9:72-76.
12. Persky L, Liesen D, Yangco B. Reduced urosepsis in a veterans' hospital. *Urology* 1992;39:443-445.
13. Gluck T, Opal SM. Advances in sepsis therapy. *Drugs* 2004;64:837-859.
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
15. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azouley E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862-871.
16. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
17. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr. Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
18. Dellinger RP, Carlet J, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banadoche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873. Errata in: *Crit Care Med* 2004;32:1448; *Crit Care Med* 2004;32:2167-2170.

6. Uretriti

1. DEFINIZIONE

Le uretriti primitive devono essere distinte dalle uretriti secondarie, che si possono verificare nei pazienti con catetere a dimora o stenosi uretrali e che possono essere causate da uropatogeni come lo stafilococco. Oltre alle cause infettive di uretrite vanno considerate cause chimiche, meccaniche ed infiammatorie, come le malattie di Reiter, Behçet e Wegener (1). Solo determinati aspetti delle uretriti primarie verranno discussi in questo capitolo (2). Per altri dettagli si rimanda alle linee guida EAU sulle malattie sessualmente trasmesse (3).

2. EPIDEMIOLOGIA

Da un punto di vista terapeutico e clinico, le uretriti gonococciche devono essere differenziate dalle uretriti aspecifiche: queste ultime sono molto più frequenti nell'Europa centrale rispetto a quelle gonococciche. C'è correlazione tra la promiscuità, un basso stato socio-economico e le infezioni da *N. Gonorrhoeae* e da *C. Trachomatis*. Le infezioni si trasmettono per contatto sessuale.

3. PATOGENI

I patogeni responsabili comprendono *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* e *T. vaginalis*. La frequenza delle differenti specie varia tra le popolazioni di pazienti (4-8). *Mycoplasma hominis* probabilmente non causa uretriti, mentre *Ureaplasma urealyticum* è una causa poco frequente. In molti casi l'evidenza clinica di *Mycoplasma* o *Ureaplasma* è ascrivibile ad una colonizzazione asintomatica del tratto genito-urinario.

4. VIA DI DIFFUSIONE E PATOGENESI

Gli agenti causali possono rimanere extracellulari sullo strato epiteliale o penetrare nell'epitelio (*N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*) causando un'infezione purulenta. Pur nascendo come uretriti, clamidie e gonococchi possono propagarsi nel tratto genito-urinario e causare epididimiti nel maschio o cerviciti, endometriti e salpingiti nella donna.

5. DECORSO CLINICO

Secrezione purulenta e stranguria sono i sintomi dell'uretrite. Molte infezioni uretrali possono essere asintomatiche.

6. DIAGNOSI

Una colorazione di Gram della secrezione uretrale o un secreto prostatico con più di 5 leucociti per campo ad alto ingrandimento ($\times 1000$) e, eventualmente, la presenza di gonococchi intracellulari o di diplococchi Gram-negativi indicano un'uretrite purulenta. Una esterasi leucocitaria positiva o >10 leucociti per campo ad alto ingrandimento nel mitto iniziale sono diagnostici. In tutti i pazienti con uretrite o quando si sospetta una trasmissione per via sessuale, si dovrebbe identificare il microrganismo responsabile. Se si usa un sistema di replicazione per identificare i patogeni, il mitto iniziale può essere valutato al posto del secreto uretrale. Il *Trichomonas* di solito viene identificato al microscopio.

7. TERAPIA

Le seguenti linee guida sono in accordo con le raccomandazioni del "Center of Disease Control and Prevention" (9-11). I seguenti antibiotici sono raccomandati per il trattamento della gonorrea:

- Cefixime, 400 mg per os in dose singola
- Ceftriaxone, 125 mg i.m. in dose singola
- Ciprofloxacina, 500 mg per os in dose singola
- Ofloxacina, 400 mg per os in dose singola
- Levofloxacina, 250 mg per os in dose singola

I chinolonici sono controindicati negli adolescenti (<18 anni) e nelle donne gravide.

Dal momento che la gonorrea è spesso accompagnata da infezioni da clamidia, una terapia anticlamidia dovrebbe essere aggiunta. I seguenti schemi di trattamento sono stati applicati con successo nelle infezioni da *C. Trachomatis*.

Trattamento di 1° linea:

- Azitromicina, 1 g per os in dose singola
- Doxiciclina, 100 mg per os 2 volte al dì per 7 giorni

Trattamento di 2° linea:

- Eritromicina base, 500 mg per os 4 volte al dì per 7 giorni

- Eritromicina etilsuccinato, 800 mg per os 4 volte al dì per 7 giorni
- Ofloxacina, 300 mg per os 2 volte al dì per 7 giorni
- Levofloxacina, 500 mg per os in dose singola per 7 giorni

La doxiciclina e l'azitromicina sono considerate ugualmente efficaci nel trattamento delle infezioni da Clamidia. L'eritromicina è meno efficace e causa più effetti collaterali. Essendo controindicati in gravidanza i chinolonici e la doxiciclina, oltre all'eritromicina e all'azitromicina viene anche raccomandato un regime con amoxicillina 500 mg 3 volte al giorno per 7 giorni.

Se la terapia fallisce, bisognerebbe considerare di trattare le infezioni da *T. vaginalis* e/o *Mycoplasma* con una combinazione di metronidazolo (2g per os in dose singola) ed eritromicina (500 mg per os 4 volte al giorno per 7 giorni). Come nelle altre malattie sessualmente trasmesse, il trattamento del partner è necessario.

8. PREVENZIONE

I pazienti con uretriti sessualmente trasmesse dovrebbero evitare rapporti sessuali non protetti per tutta la durata del trattamento e finchè i sintomi non siano scomparsi.

Bibliografia

1. Ebo DG, Mertens AV, De Clerck LS, Gentens P, Daelemans R. Relapse of Wegener's granulomatosis presenting as a destructive urethritis and penile ulceration. *Clin Rheumatol* 1998;17:239-241.
2. Friese K, Naber KG, Bredt W, Kuhn J. Urethritis. In: Marre R, Mertens T, Trautmann M, Vanek E, eds. *Klinische infektiologie*. Munich: Urban & Fischer, 2000, pp. 472-477.
3. Schneede P, Tenke P, Hofstetter AG; Urinary Tract Infection Working Group of the Health Care Office of the European Association of Urology. Sexually transmitted Diseases (STDs) - a synoptic overview for urologists. *Eur Urol* 2003;44:1-7.
4. Borchardt KA, al-Haraci S, Maida N. Prevalence of *Trichomonas vaginalis* in a male sexually transmitted disease clinic population by interview, wet mount microscopy, and the InPouch TV test. *Genitourin Med* 1995;71:405-406.
5. Busolo F, Camposampiero D, Bordignon G, Bertollo G. Detection of *Mycoplasma genitalium* and *Chlamydia trachomatis* DNAs in male patients with urethritis using the polymerase chain reaction. *New Microbiol* 1997;20:325-332.
6. Evans BA, Bond RA, MayRae KD. Racial origin, sexual behaviour, and genital infection among heterosexual men attending a genitourinary medicine clinic in London (1993-4). *Sex Transm Infect* 1998;74:40-44.
7. Evans BA, Kell PD, Bond RA, MacRae KD. Racial origin, sexual lifestyle, and genital infection among women attending a genitourinary medicine clinic in London (1992). *Sex Transm Infect* 1998;74:45-49.
8. Krieger JN. Trichomoniasis in men: old issues and new data. *Sex Transm Dis* 1995;22:83-96.
9. Workowski KA, Berman SM. CDC sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl 2):135-137.
10. Burstein GR, Workowski KA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:391-397.
11. Scharbo-Dehaan M, Anderson DG. The CDC 2002 guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: implications for women's health care. *J Midwifery Womens Health* 2003;48:96-104.

7. Prostatiti e sindrome da dolore pelvico cronico

1. RIASSUNTO E RACCOMANDAZIONI

La prostatite batterica è una malattia diagnosticata tramite la clinica e l'evidenza di infiammazione ed infezione localizzate alla prostata. In base alla durata dei sintomi, la prostatite batterica viene descritta come acuta o cronica, cronica quando i sintomi persistono per almeno 3 mesi. Si raccomanda agli urologi europei di utilizzare la classificazione suggerita dal National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases del National Institute of Health, classificazione nella quale le prostatiti batteriche con infezione confermata o sospetta vengono tenute distinte dalla sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS). Le prostatite batterica acuta può essere un'infezione seria. La somministrazione parenterale di alte dosi di antibiotico battericida è solitamente richiesta, antibiotici che possono comprendere penicilline ad ampio spettro, cefalosporine di 3° generazione o i chinolonici. Tutti questi agenti possono essere associati ad un aminoglicoside per la terapia iniziale. Il trattamento va prolungato fino alla defervescenza e alla normalizzazione degli indici di infezione (IIIB). Nei casi meno severi, si può somministrare un chinolonico per os per 10 giorni (IIIB). Nella prostatite batterica cronica, e se si sospetta una infezione in corso di CPPS, un chinolonico o il trimetoprim dovrebbero essere somministrati per os per 2 settimane dopo la diagnosi iniziale. Il paziente dovrebbe quindi venire rivalutato e l'antibiotico proseguito solo se le colture pre-trattamento sono positive e/o il paziente ha riferito effetti positivi dal trattamento. Un periodo totale di terapia di 4-6 settimane è raccomandato (IIIB). I pazienti con CPPS vengono trattati in maniera empirica con numerosi trattamenti medici e fisici. Nonostante l'esistenza di alcuni studi scientifici validi, fino ad ora non sono state prodotte specifiche raccomandazioni. Questo perché i pazienti con CPPS probabilmente rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie il cui risultato terapeutico è sempre incerto.

2. INTRODUZIONE E DEFINIZIONI

Tradizionalmente il termine "prostatite" ha compreso le prostatiti batteriche sia acute che croniche nelle quali è accettato che l'origine sia infettiva ed il termine "sindrome prostatitica" o più

recentemente CPPS, nel quale non si può trovare un agente infettivo e la cui origine è multifattoriale ed in molti casi oscura. Le prostatiti e la CPPS vengono diagnosticate in base ai sintomi e all'evidenza di infiammazione e infezione localizzata alla prostata (1). Un patogeno viene rilevato con i metodi di routine solo nel 5-10% dei casi (2) e pertanto in questi casi la terapia antimicrobica ha una base razionale. Il resto dei pazienti vengono trattati empiricamente con numerosi mezzi medici e fisici. I recenti miglioramenti nella classificazione e l'applicazione di metodi moderni, tra cui la biologia molecolare, dovrebbe permettere una sistematizzazione della terapia (3-5). Questo capitolo revisiona le infezioni batteriche documentate o sospette della prostata.

3. DIAGNOSI

Anamnesi e sintomi

In base alla durata dei sintomi le prostatiti batteriche si dividono in acute o croniche, croniche nel caso in cui i sintomi persistano per almeno 3 mesi (3-5). I sintomi principali sono dolore in varie sedi e LUTS (6-8). La prostatite cronica batterica è la più frequente causa di UTI ricorrenti nel maschio (9).

Localizzazione del dolore nelle prostatiti e nella CPPS

Sede del dolore

- Prostata/perineo 46%
- Scroto e/o testicolo 39%
- Pene 6%
- Vescica 6%
- Schiena 2%

LUTS in prostatiti e CPPS

- Frequente bisogno di urinare
- Difficoltà ad urinare (getto debole)
- Stranguria

Questionari sui sintomi

I sintomi sembrano avere le basi più solide per essere usati come parametro classificativo nelle prostatiti batteriche e nella CPPS (10). I questionari sui sintomi della prostatite sono stati quindi sviluppati per quantificare i sintomi (10,11). Tra questi il Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI) che è stato recentemente sviluppato dall' International Prostatitis Collaborative Network (IPCN) iniziato dal NIH (12). Sebbene il CPSI sia stato validato, finora il suo apporto negli studi clinici è ancora incerto. Il questionario contiene 4 domande sul dolore o discomfort, 2 sulla minzione e 3 sulla qualità di vita.

Reperti clinici

Nella prostatite acuta la prostata può essere congesta e soffice all'esplorazione rettale. Il massaggio prostatico è controindicato. Altre volte la prostata è normale alla palpazione. Punto cruciale nella valutazione clinica è escludere le diagnosi differenziali, come altri disordini urogenitali o anorettali. L'esame obiettivo dovrebbe comprendere la valutazione della muscolatura del pavimento pelvico.

Urinocolture ed esame del secreto prostatico

L'esame più importante nella valutazione del paziente con prostatite sono le colture e l'esame microscopico del mitto frazionato e l'esame del secreto prostatico, come descritto da Meares e Stamey (1). In base alla classificazione sviluppata dal NIDDK/NIH la presenza di leucociti nelle urine dopo massaggio prostatico e nell'eiaculato è inclusa nella definizione di prostatite infiammatoria cronica o CPPS (gruppo IIIA) (3). L'inclusione di leucociti nell'eiaculato come parte di un nuovo concetto di CPPS fa sì che quasi il doppio dei pazienti siano riclassificati nel gruppo IIIA, pazienti che prima erano inclusi nella categoria "prostatiti abatteriche" (13).

Classificazione delle prostatiti e della CPPS secondo l' NIDDK/NIH (3-5)

Tipo 1: prostatite batterica acuta

Tipo 2: prostatite batterica cronica

Tipo 3: prostatite cronica abatterica - sindrome da dolore pelvico cronico (CPPS)

A. CPPS infiammatoria (leucociti nello sperma/secreto prostatico/mitto post-massaggio)

B. CPPS non infiammatoria (assenza di leucociti)

Tipo 4: prostatite infiammatoria asintomatica (prostatite istologica)

Le enterobatteriacee, soprattutto *E. coli*, sono i patogeni principali nelle prostatiti batteriche (14). Il significato di batteri intracellulari come *Chlamidia trachomatis* è incerto (15). In pazienti con immunodeficit o HIV+, la prostatite può essere causata da patogeni difficili da trattare come *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* e patogeni rari come *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* (16).

Patogeni più comuni nelle prostatiti

Patogeni riconosciuti come agenti eziologici: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*.

Organismi di significato dubbio: *Stafilococchi*, *Streptococchi*, *Corynebacterium*, *Chlamidia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.

Non c'è correlazione tra la conta dei leucociti e dei batteri e la gravità dei sintomi nelle prostatiti croniche/CPPS (18). Inoltre le colture, il numero dei leucociti e lo status anticorpale non predicono la risposta antibiotica in questo gruppo di prostatiti.

Biopsia perineale

Si possono eseguire biopsie perineali se i microrganismi sono difficili da isolare in coltura, ma non possono essere raccomandate come esame di routine. Batteri sono stati isolati in coltura da biopsie prostatiche perineali nel 36% dei pazienti con CPPS, risultato che peraltro non differisce rispetto ai controlli asintomatici (19).

Altri test

Il parametro principale per diagnosticare l'infiammazione del tratto genitourinario nel maschio è l'aumentato numero dei leucociti nel secreto prostatico, nelle urine dopo massaggio e nel liquido seminale. La biopsia prostatica non è indicata nella gestione routinaria della prostatite/CPPS. In ogni caso la prostatite viene frequentemente diagnosticata in biopsie fatte nel sospetto di neoplasia; se questi pazienti sono asintomatici vengono classificati nella nuova categoria di "prostatite asintomatica" (tipo 4). Altri markers di infiammazione comprendono pH elevato, LDH e le immunoglobuline (20). Le citochine IL-1b e TNF-alfa possono essere identificati nel secreto prostatico (20) mentre la frazione C3 del complemento, la ceruloplasmina o l'elastasi dei polimorfonucleati nell'eiaculato. Questi test comunque non possono essere considerati di routine

(21). La TRUS può evidenziare ascessi prostatici, calcificazioni ed estasia delle vescicole, ma non è comunque un elemento importante né per la classificazione né per la diagnosi di prostatite (22).

Sistemi di classificazione

Lo scopo della tecnica di coltura di Meares e Stamey del 1968 era stabilire se la batteriuria originava dall'uretra, dalla prostata o dalla vescica. Dieci anni dopo Drach (23) ha proposto una classificazione delle prostatiti basata sul lavoro di Meares e Stamey nella quale i vari tipi di prostatite venivano differenziati in base al numero di leucociti e di colture positive da secreto prostatico o dai campioni segmentali di urina (VB1: prima urina svuotata, VB2 flusso medio, VB3 urine dopo massaggio prostatico). Questa è stata la classificazione più ampiamente utilizzata per almeno 30 anni (24):

Prostatite batterica acuta: infezione prostatica clinicamente significativa;

Prostatite batterica cronica: infiammazione significativa della prostata / isolamento di un organismo eziologicamente riconosciuto dall'urina o dal secreto prostatico;

Prostatite cronica abatterica: infiammazione prostatica significativa / isolamento infruttuoso di microrganismi;

Prostatodinia: infiammazione prostatica insignificante / isolamento infruttuoso di microrganismi.

Nel 1995 l' NIDDK dell' NIH ha convocato un workshop per "sviluppare una strategia per mettere in grado i clinici e i ricercatori di diagnosticare effettivamente, trattare ed eventualmente prevenire la sindrome da prostatite" (4). L' NIDDK consiglia una nuova classificazione, che è stata accettata dall' IPCN. I termini "prostatite abatterica" e "prostatodinia" sono stati sostituiti da Cronic Pelvic Pain Syndrome (CPPS), con o senza infiammazione rispettivamente. Il liquido seminale è stato aggiunto alle urine e al secreto prostatico come ulteriore parametro. E' stata aggiunta una nuova categoria di prostatite asintomatica (prostatite istologica, tipo 4). Questa classificazione è oggi usata come base logica per la scelta del trattamento.

Valutazione diagnostica

Il numero e l'ordine delle procedure nella valutazione diagnostica del paziente con sospetta prostatite dipende dai precedenti esami già fatti fare dal medico di base, dalle abitudini nei diversi ospedali e Paesi e dalla distanza dalla casa del paziente dall'urologo.

Algoritmo diagnostico

- Valutazione clinica
- Es. urine + urinocoltura
- Escludere MTS
- Diario minzionale; uroflussimetria e residuo postminzionale
- Test di Meares-Stamey
- Es. microscopico
- Colture
- Provare antibiotici se ci sono segni di infiammazione

Esami aggiuntivi

Il working group dell'EAU ritiene che le linee guida sulla prostatite non dovrebbero contene-

re un set minimo di esami diagnostici differenziali. Un urologo esperto dovrebbe decidere quali esami sono importanti per ogni singolo paziente. Lo svuotamento vescicale e l'ostruzione uretrale dovrebbero sempre essere considerati ed esclusi tramite flussometria, uretrografia retrograda o endoscopia. Se sospettato, il cancro della vescica deve essere escluso con citologia urinaria e cistoscopia. La litiasi ureterale viene esclusa con la TC o l'urografia. La cistite interstiziale si diagnostica col diario minzionale, la cistoscopia e la biopsia. Bisogna esaminare ano e retto dove è indicato.

L'esame microscopico dell'eiaculato è meno valido di quello del secreto prostatico. È difficile distinguere spermatozoi e leucociti senza utilizzare metodi specifici (come il test alla perossidasi) (25) e il detection rate per colture positive si è molto ridotto (26). La videourodinamica e un esame urodinamico avanzato con misurazione della pressione di chiusura uretrale non è indicato nella valutazione di routine, sebbene alcuni studi abbiano ottenuto risultati interessanti (27). La misurazione delle citochine e del biofilm nel secreto prostatico ha soltanto valore di ricerca (6,28). Il PSA può essere elevato sia nelle prostatiti sintomatiche che asintomatiche (29). Se un paziente ha PSA elevato e evidenza di infiammazione prostatica, il PSA si normalizza in circa il 50% dei pazienti dopo 4 settimane di terapia antibiotica (30). Perché possa tornare stabile bisogna aspettare almeno 3 mesi. Misurazioni del PSA free o di altri derivati non forniscono informazioni diagnostiche nelle prostatiti (31).

4. TRATTAMENTO

Antibiotici

Gli antibiotici sono salvavita nelle prostatiti batteriche acute, raccomandate in quelle croniche e possono essere tentati nelle CPPS. Le prostatiti batteriche acute possono essere infezioni gravi con febbre, intenso dolore locale e sintomi generali. La somministrazione parenterale di alte dosi di antibiotici battericidi come penicillina ad ampio spettro, cefalosporine di terza generazione o chinolonici può essere indicata. Per la terapia iniziale questi farmaci possono essere combinati con un aminoglicoside. Dopo la defervescenza e la normalizzazione degli indici di flogosi si può passare alla terapia orale che va continuata per un totale di 2-4 settimane (32). In casi meno severi può essere dato un chinolonico per os per 10 giorni (5)(IVC). Gli antibiotici raccomandati nelle prostatiti batteriche croniche e nelle CPPS infiammatorie (tipo IIIA), con vantaggi e svantaggi, sono indicati in tabella (33). I chinolonici, come cipro e levofloxacina sono considerati farmaci di scelta per le favorevoli caratteristiche farmacocinetiche (33)(IIbB), il loro generalmente buon profilo di sicurezza e l'attività antibatterica verso i GRAM - come *Pseudomonas*. Inoltre la levofloxacina è attiva contro i GRAM+ e contro patogeni "atipici" come *C. trachomatis* e micoplasmi genitali (IIbB). La durata del trattamento antibiotico si basa sull'esperienza e l'opinione degli esperti ed è supportata da molti studi clinici (34). Nella prostatite batterica cronica e nella CPPS infiammatoria gli antibiotici devono essere dati per 2 settimane dopo la diagnosi. Il paziente va quindi rivalutato e l'antibiotico continuato solo se le colture sono positive o il paziente riferisce beneficio dal trattamento. Viene raccomandato un periodo totale di trattamento di 4-6 settimane. Si richiedono dosi relativamente alte e viene preferita la terapia per os (33,34)(IIbB).

Il razionale della somministrazione di antibiotici nella CPPS infiammatoria sta nel fatto che ci può essere una infezione batterica anche se i batteri non sono stati isolati con i metodi di routine (35,36). Inoltre molti studi riportano effetti benefici degli antibiotici in questo tipo di patologie (37,38)(IIaB). Se vengono isolati o sospettati batteri intracellulari bisogna dare tetracicline o eritromicina (33,38)(IIbB).

Antibiotici + alfa1-antagonisti

Studi urodinamici hanno dimostrato un aumento della pressione di chiusura uretrale nei pazienti con prostatite cronica (5). Un trattamento combinato con antibiotici e alfa1-antagonisti ha un tasso di cura più alto rispetto agli antibiotici da soli nella CPPS infiammatoria (tipo 3A + B) (39)(IbB). Questa opzione terapeutica è gradita a molti urologi. In un recente studio multicentrico è stato dimostrato che né la ciprofloxacina, né la tamsulosina, né la combinazione dei due era superiore al placebo nel ridurre i sintomi (40)(IbB). In questo studio comunque erano stati inclusi anche soggetti precedentemente trattati con differenti regimi terapeutici.

Altri farmaci orali

La terazosina è risultata superiore al placebo nel ridurre i sintomi di pazienti con CPPS (41)(IbB). Il polisolfato di sodio potrebbe ridurre i sintomi e migliorare la qualità di vita nei pazienti con CPPS (42)(IIaB). La finasteride garantisce un certo miglioramento dei sintomi nelle prostatiti di tipo 3° (43)(IbB).

Iniezione intraprostatica di antibiotici

Questa opzione non è stata valutata in studi controllati e dovrebbe essere presa in considerazione solo in caso di fallimento della terapia orale (44,45).

Chirurgia

Nelle prostatiti acute alcuni pazienti necessitano di drenaggio vescicale, preferibilmente con catetere sovrapubico. È stato documentato un effetto positivo della TURP e della ablazione con ago transuretrale nei pazienti con severo discomfort (46,47)(IIaB). Anche la prostatectomia radicale è stata proposta per risolvere il dolore della prostatite cronica, ma i risultati sollevano dubbi (48). In generale bisognerebbe evitare soluzioni di tipo chirurgico, ad eccezione del drenaggio di ascessi prostatici.

Altre forme di trattamento

Le microonde hanno in vitro un effetto battericida sulle colture di E. coli (49) e termoterapia a microonde transuretrale si è rivelata superiore al placebo nella CPPS infiammatoria (50)(IbB). Tuttavia la termoterapia è tuttora considerata un'opzione terapeutica sperimentale in pazienti con sospetta infezione. Sono state proposte altre numerose tecniche mediche e fisiche per il trattamento della CPPS non infiammatoria. Dal momento in cui in tale condizione non c'è evidenza di infezione, una trattazione completa di queste tecniche esula dagli intenti di questa revisione, per cui il lettore dovrà far riferimento alle relative pubblicazioni. Bisogna inoltre ricordare che questi sintomi si risolvono spontaneamente entro un anno in circa il 30% degli uomini con CPPS (2,51).

5. ANTIBIOTICI NELLE PROSTATITI CRONICHE BATTERICHE

Chinoloni= raccomandati

Vantaggi

- Farmacocinetica favorevole
- Eccellente penetrazione nella prostata
- Buona biodisponibilità

- Farmacocinetica orale o parenterale equivalente
- Buona attività contro patogeni tipici ed atipici e contro Pseudomonas
- In generale buon profilo di sicurezza

Svantaggi

- Interazioni con altri farmaci
- Fototossicità
- Eventi avversi a livello del SNC

Trimethoprim= da prendere in considerazione

Vantaggi

- Buona penetrazione nella prostata
- Disponibile per os e per via parenterale
- Relativamente economico
- Non necessaria la monitorizzazione
- Attivo contro i più importanti patogeni

Svantaggi

- Non attivo contro Pseudomonas, enterococchi e alcune enterobacteriacee

Tetracicline= da riservare ad indicazioni particolari

Vantaggi

- Economiche
- Disponibili per os e per via parenterale
- Buona attività contro Chlamidia e Mycoplasma

Svantaggi

- Non attivi contro Pseudomonas
- Attività scarsa contro stafilococchi coagulasi-negativi, E.coli, altre enterobacteriacee e enterococchi
- Controindicate in insufficienza epatica e renale
- Rischio di sensibilizzazione della pelle

Macrolidi= da riservare ad indicazioni particolari

Vantaggi

- Abbastanza attivi contro i GRAM +
- Attivi contro Chlamidia
- Buona penetrazione nella prostata
- Relativamente non tossici

Svantaggi

- Minimi dati di supporto da studi clinici
- Attività scarsa contro i GRAM-

Bibliografia

1. Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest Urol* 1968;5:492-518.
2. Weidner W, Schiefer HG, Krauss H, Jantos Ch, Friedrich HJ, Altmannsberger M. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients. *Infection* 1991;19(Suppl 3):S119-125.
3. Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 1999;282:236-237.
4. Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK). Chronic prostatitis workshop. Bethesda, Maryland, 1995, Dec 7-8.
5. Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:205-211.
6. Zermann DH, Ishigooka M, Deggweiler R, Schmidt RA. Neurourological insights into the etiology of genitourinary pain in men. *J Urol* 1999;161:903-908.
7. Alexander RB, Ponniah S, Hasday J, Hebel JR. Elevated levels of proinflammatory cytokines in the semen of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 1998;52:744-749.
8. Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: Results of an internet survey. *Urology* 1996;48:568-574.
9. Krieger JN. Recurrent lower urinary tract infections in men. *J New Rem Clin* 1998;47:4-15.
10. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urological symptoms of 'chronic prostatitis'. *Urology* 1996;48:715-721.
11. Nickel JC. Effective office management of chronic prostatitis. *Urol Clin North Am* 1998;25:677-684.
12. Litwin MS, McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Nickel JC, Calhoun MA, Pontari MA, Alexander RB, Farrar JT, O'Leary MP. The National Institute of Health chronic prostatitis symptom index: development and validation of new outcome measure. Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. *J Urol* 1999;162:369-375.
13. Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from non-bacterial prostatitis and prostatodynia? *J Urol* 2000;164:1554-1558.
14. Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, Diemer T, Weidner W. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome - an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis. *Andrologia* 2003;35:258-262.
15. Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasma infections in patients with nonbacterial chronic prostatitis. *Andrologia* 2003;35:263-265.
16. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis and orchitis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. *Infectious diseases*. London: Mosby, 1999, Chapter 58.
17. Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, Probert KJ, Alexander RB, Litwin MS, Nickel JC, O'Leary MP, Nadler RB, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI, Fowler JE Jr, Mazurick CA, Kusek JW, Nyberg LM; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network Study Group. Leucocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Cohort Study. *J Urol* 2002;168:1048-1053.
18. Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J, Group TC; Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 2001;165:1539-1544.
19. Lee JC, Muller CH, Rothman I, Agnew KJ, Eschenbach D, Ciol MA, Turner JA, Berger, RE. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls. *J Urol* 2003;169:584-588.
20. Nadler RB, Koch AE, Calhoun EA, Campbell PL, Pruden DL, Bennett CL, Yarnold PR, Schaeffer AJ. IL-1beta and TNF-alpha in prostatic secretions are indicators in the evaluation of men with chronic prostatitis. *J Urol* 2000;164:214-218.
21. Blenk H, Hofstetter A. Complement C3, coaguloplasmin and PMN-elastase in the ejaculate in chronic prostatic adenitis and their diagnostic value. *Infection* 1991;19(Suppl 3):S138-140.
22. Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis. *Urol Clin North Am* 1989;16:763-772.
23. Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TA. Classification of benign diseases associated with prostatic pain: prostatitis or prostatodynia? *J Urol* 1978;120:266.
24. International Classification of Diseases (ICD). 10th version. Geneva: WHO, 1989.
25. Krieger JN, Berger RE, Ross SO, Rothman I, Muller CH. Seminal fluid findings in men with nonbacterial prostatitis and prostatodynia. *J Androl* 1996;17:310-318.

26. Weidner W, Jantos C, Schiefer HG, Haidl G, Friedrich HJ. Semen parameters in men with and without proven chronic prostatitis. *Arch Androl* 1991;26:173-183.
27. Kaplan SA, Santarosa RP, D'Alisera PM, Fay BJ, Ikeguchi EF, Hendricks J, Klein L, Te AE. Pseudodyssynergia (contraction of the external sphincter during voiding) misdiagnosed as chronic nonbacterial prostatitis and the role of biofeedback as a therapeutic option. *J Urol* 1997;
28. Goto T, Nakame Y, Nishida M, Ohi Y. Bacterial biofilms and catheters in experimental urinary tract infection. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:227-232; discussion 237-239.
29. Carver BS, Bozeman CB, Williams BJ, Venable DD. The prevalence of men with National Institutes of Health category IV prostatitis and association with serum prostate specific antigen. *J Urol* 2003; 169:589-591.
30. Bozeman CB, Carver BS, Eastham JA, Venable DD. Treatment of chronic prostatitis lowers serum prostate specific antigen. *J Urol* 2002;167:1723-1726.
31. Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW: Prostate specific antigen: a decade of discovery - what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999;162:293-306.
32. Schaeffer AJ, Weidner W, Barbalias GA, Botto H, Bjerklund Johansen TE, Hochreiter WW, Krieger JN, Lobel B, Naber KG, Nickel JC, Potts JM, Tenke P, Hart C. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Eur Urol* 2003;43(Suppl 2):1-4.
33. Bjerklund Johansen TE, Gruneberg RN, Guibert J, Hofstetter A, Lobel B, Naber KG, Palou Redorta J, van Cangh PJ. The role of antibiotics in the treatment of chronic prostatitis: a consensus statement. *Eur Urol* 1998;33:457-466.
34. Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Eur Urol* 2003;43(Suppl 2):23-26.
35. Krieger JN, Riley DE, Roberts MC, Berger RE. Prokaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. *J Clin Microbiol* 1996;34:3120-3128.
36. Krieger JN, Riley DE, Vesella RL, Miner DC, Ross SO, Lange PH. Bacterial DNA sequences in prostate tissue from patients with prostate cancer and chronic prostatitis. *J Urol* 2000;164:1221-1228.
37. de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, Stolk-Engelaar MV, Debruyne FM. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993;41:301-307.
38. Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S, Nakashima T, Shoda R. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasma urealyticum. *Urol Int* 1993;51:129-132.
39. Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *J Urol* 1998;159:883-887.
40. Alexander RB, Probert KJ, Schaeffer AJ, Landis JR, Nickel JC, O'Leary MP, Pontari MA, McNaughton-Collins M, Shoskes DA, Comiter DV, Datta MS, Fowler JE Jr, Nadler RB, Zeitlin SI, Knauss JS, Wang Y, Kusek JW, Nyberg LM Jr, Litwin MS; Chronic Prostatitis Collaborative Research Network. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med* 2004;141:581-589.
41. Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, Teh CL, Khor T, Yang JR, Yap HW, Krieger, JN. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo controlled trial. *J Urol* 2003;169:592-596.
42. Nickel JC, Johnston B, Downey J, Barkin J, Pommerville P, Gregoire M, Ramsey E. Pentosan polysulfate therapy for chronic nonbacterial prostatitis (chronic pelvic pain syndrome category IIIA): a prospective multicenter clinical trial. *Urology* 2000;56:413-417.
43. Nickel JC, Downey J, Pontari MA, Shoskes DA, Zeitlin SI. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis). *BJU Int* 2004;93:991-995.
44. Mayersak JS. Transrectal ultrasonography directed intraprostatic injection of gentamycin-xylocaine in the management of the benign painful prostate syndrome. A report of a 5 year clinical study of 75 patients. *Int Surg* 1998;83:347-349.
45. Jimenez-Cruz JF, Tormo FB, Gomez JG. Treatment of chronic prostatitis: intraprostatic antibiotic injections under echography control. *J Urol* 1988;139:967-970.
46. Darenkov AF, Simonov V Ia, Kuz'min GE, Koshkarov II. [Transurethral electroresection in chronic prostatitis and its complications.] *Urol Nefrol (Mosk)* 1989;1:18-23. [Russian]
47. Lee KC, Jung PB, Park HS, Whang JH, Lee JG. Transurethral needle ablation for chronic nonbacterial prostatitis. *BJU Int* 2002;89:226-229.
48. Frazier HA, Spalding TH, Paulson DF. Total prostateseminal vesiculectomy in the treatment of debilitating perineal pain. *J Urol* 1992;148:409-411.

-
49. Sahin A, Eiley D, Goldfischer ER, Stravodimos KG, Zeren S, Isenberg HD, Smith AD. The in vitro bactericidal effect of microwave energy on bacteria that cause prostatitis. *Urology* 1998;52:411-415.
 50. Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires. *J Urol* 1996;155:1950-1955.
 51. Nickel JC, Downey JA, Nickel KR, Clark JM. Prostatitis-like symptoms: one year later. *BJU Int* 2002;90:678-681.

8. Epididimiti ed orchiti

1. DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE

L'epididimite, infiammazione dell'epididimo, causa dolore e rigonfiamento che è quasi sempre monolaterale e di insorgenza relativamente acuta. In alcuni casi, il testicolo viene coinvolto dal processo infiammatorio (orchiepididimite). D'altro canto i processi infiammatori del testicolo, specialmente le orchite di origine virale, spesso coinvolgono l'epididimo.

Orchiti ed epididimiti sono classificate come acute o croniche in base all'insorgenza ed al decorso clinico. La malattia cronica con ispessimento si sviluppa nel 15% dei casi epididimite acuta. In caso di coinvolgimento testicolare l'infiammazione cronica può portare all'atrofia del testicolo e all'abolizione della spermatogenesi (1,2).

2. INCIDENZA E PREVALENZA

Non ci sono nuovi dati disponibili riguardanti l'incidenza e la prevalenza dell'epididimite. Secondo dati più vecchi, l'epididimite acuta era la causa principale di ospedalizzazione del personale militare (2)(III). L'epididimite acuta nei giovani maschi è associata con l'attività sessuale e l'infezione della partner (3)(III).

Il tipo più comune di orchite, l'orchite da parotite, si sviluppa nel 20-30% dei pazienti che vanno incontro all'infezione da virus della parotite in età post-pubere. L'incidenza dipende dal livello di vaccinazione della popolazione (4). Un'orchite primitiva cronica è la malattia granulomatosa, una rara condizione di incerta eziologia riportata in letteratura in non più di 100 casi (5).

3. MORBIDITÀ

Le complicanze delle orchiepididimiti comprendono la formazione di ascessi, l'infarto del testicolo, l'atrofia del testicolo, lo sviluppo di ispessimento cronico dell'epididimo e l'infertilità (2). L'epididimite causata da organismi trasmessi per via sessuale si verifica soprattutto in maschi ses-

sualmente attivi < 35 anni (2,6)(III). La maggior parte dei casi di epididimite è dovuta ai comuni patogeni urinari, che sono tra l'altro la principale causa di batteriuria (2,6)(III). Le ostruzioni allo svuotamento vescicale e le malformazioni urogenitali sono fattori di rischio per questo tipo di infezione.

4. PATOGENESI E PATOLOGIA

Tipicamente nell'epididimite dovuta ai comuni batteri e ai microrganismi trasmessi per via sessuale, l'infezione si diffonde a partire dall'uretra o dalla vescica. Nell'orchite granulomatosa aspecifica, fenomeni autoimmuni sono considerati alla base dell'infiammazione cronica (5,7). L'orchite nel bambino e l'orchite da parotite hanno un'origine ematogena (7). Orchiepididimiti sono inoltre possibili nel corso di infezioni sistemiche da TBC, lue, brucellosi e criptococcosi.

5. DIAGNOSI

Nelle epididimiti acute l'infiammazione e il gonfiore sono solitamente a partenza dalla coda dell'epididimo e possono estendersi fino a coinvolgere la testa e il testicolo. Il funicolo è solitamente morbido e gonfio. Tutti gli uomini con epididimiti che originano da patogeni trasmessi sessualmente hanno un'anamnesi di esposizione sessuale che può rimanere silente per mesi prima dell'insorgere della sintomatologia. Se il paziente viene visitato subito dopo aver fatto una urinocoltura, l'uretrite e la secrezione uretrale possono passare inosservate perché leucociti e batteri sono stati lavati via dall'uretra durante la minzione. L'eziologia microbica delle epididimiti di solito si determina sulla base di una colorazione di GRAM su un tampone uretrale e/o sul mitto intermedio per la ricerca di GRAM -. La presenza di diplococchi intracellulari GRAM - sul tampone depone per un'infezione da *N. Gonorrhoeae*. Se sul tampone si repertano solo leucociti indica una uretrite non gonococcica, e in circa i 2/3 di questi pazienti verrà isolata *C. Trachomatis* (2,6)(III). Lo spermogramma, sulla base dei criteri WHO che includono la ricerca di leucociti, può indicare una attività infiammatoria persistente; in molti casi si può osservare un transitorio calo del numero e della motilità degli spermatozoi. La azoospermia secondaria ad una completa ostruzione di entrambi gli epididimi è una complicanza rara. Se si sospetta una orchite da parotite, una anamnesi di parotite e la presenza di IgM nel siero supportano la diagnosi. In circa il 20% delle orchite da parotite la malattia è bilaterale, con rischio per i maschi in età adulta di atrofia testicolare e azoospermia (3)(III).

Diagnosi differenziale

E' fondamentale distinguere il prima possibile tra epididimiti e torsioni del testicolo utilizzando tutti i mezzi a disposizione, tra cui l'età del paziente, l'anamnesi, l'evoluzione clinica e l'ecocolore doppler del flusso sanguigno testicolare.

6. TRATTAMENTO

Esistono solo pochi studi che hanno misurato la penetrazione degli antibiotici nell'epididimo e nel testicolo. Tra questi hanno mostrato proprietà favorevoli i chinolonici (9)(IIa).

Gli antibiotici dovrebbero essere selezionati empiricamente, considerando che nei maschi giovani e sessualmente attivi solitamente il responsabile è *C. Trachomatis* e che nei pazienti più anziani con IPB o altri disturbi della minzione sono chiamati in causa i comuni uropatogeni. Studi che confrontino i risultati microbiologici dalla puntura dell'epididimo, dal secreto uretrale così come dalle urine, hanno mostrato una correlazione molto buona. Pertanto, prima di iniziare una terapia antibiotica, bisognerebbe ottenere il secreto uretrale e un campione di midollo intermedio per esame microbiologico (C). Ancora una volta i farmaci di prima scelta dovrebbero essere i chinolonici, soprattutto quelli attivi contro *C. Trachomatis* (come ofloxacina e levofloxacina) in virtù del loro ampio spettro antibatterico e della loro capacità di penetrazione nei tessuti del tratto urogenitale. Se viene rinvenuto *C. Trachomatis* come agente eziologico, il trattamento dovrebbe inoltre essere proseguito con doxiciclina 200 mg due volte al dì per un periodo complessivo di almeno due settimane. In alternativa si possono usare i macrolidi (C).

La terapia di supporto include il riposo a letto, lo scarico dei testicoli e la terapia antinfiammatoria. Dal momento che nei giovani l'epididimite può portare ad una occlusione permanente degli epididimi e quindi all'infertilità, dovrebbe essere presa in considerazione la terapia antinfiammatoria con metilprednisolone 40 mg al giorno, da dimezzare ogni 2 giorni (C).

In caso di epididimiti da *C. Trachomatis*, bisognerebbe trattare anche il partner (C). Se gli agenti causali sono gli uropatogeni, bisognerebbe fare una ulteriore ricerca per disturbi della minzione per prevenire le recidive (C). Le epididimiti o le orchiti che formano ascessi necessitano di trattamento chirurgico. L'epididimite cronica può a volte essere la prima manifestazione clinica della tubercolosi urogenitale.

Bibliografia

1. Naber KG, Weidner W. Prostatitis, epididymitis, orchitis. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious diseases. London: Mosby, Harcourt Publishers Ltd, 1999, pp. 1-58.
2. Berger RE. Epididymitis. In: Sexually transmitted diseases. Holmes KK, Mardh P-A, Sparling PF, Wiesner PJ (eds). New York: McGraw-Hill, 1984, pp. 650-662.
3. Robinson AJ, Grant JBF, Spencer RC, Potter C, Kinghom GR. Acute epididymitis: why patient and consort must be investigated. *Br J Urol* 1990;66:642-645.
4. Rütger U, Stilz S, Röhl E, Nunnensiek C, Rassweiler J, Dorr U, Jipp P. Successful interferon-2, a therapy for a patient with acute mumps orchitis. *Eur Urol* 1995;27:174-176.
5. Aitchison M, Mufti GR, Farrell J, Paterson PJ, Scott R. Granulomatous orchitis. *Br J Urol* 1990;66:312-314.
6. Weidner W, Schiefer HG, Garbe Ch. Acute nongonococcal epididymitis. Aetiological and therapeutic aspects. *Drugs* 1987;34(Suppl 1):111-117.
7. Nistal M, Paniagua R. Testicular and Epididymal Pathology. Stuttgart: Thieme, 1984.
8. Weidner W, Garbe Ch, Weißbach L, Harbrecht J, Kleinschmidt K, Schiefer HG, Friedrich HJ. [Initial therapy of acute unilateral epididymitis with ofloxacin. Andrological findings.] *Urologe A* 1990;29:277-280. [German]
9. Ludwig M, Jantos CA, Wolf S, Bergmann M, Failing K, Schiefer HG, Weidner W. Tissue penetration of spar-floxacin in a rat model of experimental *Escherichia coli* epididymitis. *Infection* 1997;25:178-184.

9. Profilassi batterica perioperatoria in urologia

1. RIASSUNTO

Lo scopo della profilassi antimicrobica in chirurgia urologica è quello di prevenire le complicanze infettive causate dalle procedure diagnostiche o terapeutiche. Le evidenze sulla scelta del migliore antibiotico e sul regime di profilassi sono limitate.

Non c'è evidenza di beneficio dalla profilassi antibiotica nelle procedure standard endoscopiche non complicate e nell' ESWL, mentre è raccomandata nelle procedure complicate e nei pazienti con fattori di rischio noti. Per la chirurgia open, si possono applicare le stesse norme della chirurgia addominale. Per gli interventi puliti non è richiesta alcuna profilassi, mentre per i puliti-contaminati si raccomanda una terapia single-dose o di un giorno. L'apertura delle vie urinarie rende l'intervento pulito-contaminato.

È fondamentale catalogare i pazienti a seconda del loro rischio infettivo. Questo rischio comprende:

- Anamnesi positiva per infezioni genito-urinarie;
- Pregresse manovre strumentali;
- Colonizzazione batterica accertata;
- Prolungata degenza ospedaliera o pazienti istituzionalizzati;
- Fattori di rischio legati allo stato di salute generale, come diabete, immunodeficienza, malnutrizione.

La single-dose o un regime breve di antibiotico possono essere somministrati sia per os che per via parenterale; la via di somministrazione dipenderà dal tipo di intervento e dalle caratteristiche del paziente. La somministrazione orale richiede una buona biodisponibilità del farmaco. In caso di cateterismo vescicale continuo, il prolungamento della profilassi perioperatoria non è indicato. Si possono scegliere molti antibiotici per la profilassi antibatterica, ad es. cefalosporine di 2° generazione, cotrimossazolo-sulfametossazolo, chinolonici, aminopenicillina + BLI, aminoglicosidi. Antibiotici a più ampio spettro dovrebbero essere usati con parsimonia e riservati al trattamento vero e proprio. Questo vale anche per la vancomicina.

L'uso degli antibiotici dovrebbe essere basato sulla conoscenza del profilo dei patoge-

ni locali e sul loro pattern di sensibilità. La migliore pratica include la sorveglianza e la verifica delle complicitanze infettive.

2. INTRODUZIONE

La profilassi antibiotica in urologia è stata argomento di controversie per molti anni. La maggior parte degli studi in passato sono stati disegnati male e mancavano di evidenza statistica. C'erano contraddizioni riguardo le definizioni e la valutazione dei fattori di rischio. La pratica urologica è cambiata particolarmente nell'ultima decade e gli studi precedenti non hanno più rilevanza. Molte indagini tra gli urologi europei hanno messo in luce ampie divergenze nei regimi e nelle scelte degli antibiotici per la profilassi. C'è evidentemente bisogno di linee guida evidence-based (1-5).

Questa sezione ha lo scopo di fare luce sullo stato dell'arte di proporre raccomandazioni basate su studi clinici, opinioni di esperti e consensus. La sezione considera inoltre le raccomandazioni delle società, come ad es. la Paul Elrich Society for Chemotherapy, il corrispondente gruppo di lavoro della German Society of Urology (6), la French Association of Urology (7) e il Consensus group svedese-norvegese (8).

Una recente indagine pan-europea è stata effettuata dalla European Society for Infections in Urology, che è affiliata alla EAU in gran parte dei Paesi europei e comprendente più di 200 servizi o reparti di urologia. L'indagine ha dimostrato che il 9.7% dei pazienti ospedalizzati ha un'infezione delle vie urinarie (9). Questo dato illustra la necessità di una rigorosa politica antibiotica in Europa e che le raccomandazioni per l'antibiotico profilassi dovrebbero essere comprese nella politica antibiotica generale di ogni ospedale.

3. OBIETTIVI DELLA PROFILASSI ANTIBATTERICA PREOPERATORIA

L'antibiotico profilassi e l'antibiotico terapia sono due cose diverse. La profilassi ha lo scopo di prevenire le infezioni "iatrogenera" conseguenti a procedure diagnostiche o terapeutiche. La profilassi è solo una delle molte misure per prevenire le infezioni e non può comunque compensare una scarsa igiene o la tecnica chirurgica. D'altro canto l'antibiotico terapia è il trattamento di una infezione clinicamente sospetta o microbiologicamente dimostrata.

Ci sono alcune situazioni cliniche, comunque, che non sono facilmente classificabili come profilassi o terapia, ad es. i pazienti con catetere a dimora e batteriuria. Questi pazienti devono assumere antibiotici al momento dell'intervento, indipendentemente da come questa somministrazione venga classificata.

C'è anche scarso accordo riguardo alla definizione di infezione. Il Centro statunitense per il controllo e la prevenzione delle malattie ha presentato delle definizioni che sono a tutt'oggi le più complete e vengono raccomandate per la valutazione delle complicitanze infettive (10). Queste definizioni sono anche state usate in un recente studio europeo sulle infezioni nosocomiali delle vie urinarie (9). La revisione delle definizioni e delle raccomandazioni sono in corso in alcuni Paesi (11). La tabella illustra i diversi tipi di complicitanze infettive che si incontrano nella chirurgia urologica.

SITO DI INFEZIONE	INFEZIONE MINORE	INFEZIONE MAGGIORE
Ferita chirurgica	Infezione superficiale della ferita	Infezione profonda della ferita Deiscenza della ferita Ascessi addominali profondi o della ferita
Vie urinarie	Batteriuria asintomatica	Infezione genito-urinaria febbrile Pielonefrite Ascesso renale
Altri organi urogenitali	Epididimiti	Prostatite acuta batterica
Altri siti	Batteriemia	Sepsi Polmoniti Emboli settici

L'infezione del sito chirurgico si verifica spesso dopo chirurgia open e in alcuni casi dopo chirurgia laparoscopica. Le UTI complicate e con febbre sono le principali complicanze della chirurgia endoscopica e dell'uso di cateteri vescicali e di stent. Possono altresì occorrere dopo chirurgia open del tratto urinario. La sepsi si può verificare in tutti i tipi di procedure.

Gli endpoints della profilassi pre-operatoria in urologia sono fonte di discussione. È generalmente accettato che lo scopo principale è prevenire le infezioni genitourinarie complicate e febbrili come la pielonefrite acuta, la prostatite, l'epididimite e l'urosepsi, così come le gravi infezioni delle ferite. Questo potrebbe essere esteso alla batteriuria asintomatica e anche alle infezioni di minor conto delle ferite, che si potrebbero facilmente trattare in maniera ambulatoriale. In alcuni casi, anche le piccole infezioni delle ferite possono avere serie conseguenze, come nella chirurgia degli impianti. D'altro canto la batteriuria asintomatica dopo TURP o altre procedure endoscopiche può regredire spontaneamente ed è solitamente di nessuna rilevanza clinica.

Un'altra questione è se la profilassi debba considerare anche la prevenzione delle infezioni non urologiche, ad es. l'endocardite e la polmonite post-operatoria. Chiaramente la profilassi in urologia deve andare oltre l'obiettivo tradizionale della profilassi in chirurgia che è la prevenzione delle infezioni della ferita.

4. FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio (vedi tabella) sono sottostimati in molti studi. Sono in ogni caso importanti nella valutazione preoperatoria del paziente. Sono legati a: 1) condizioni generali 2) fattori di rischio speciali che sono legati a procedure sia endogene (litiasi urinaria, batteriuria, funzionalità renale compromessa) che esogene (cateteri, stent, protesi).

FATTORI DI RISCHIO GENERALI	FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI AD ELEVATA CARICA BATTERICA
Età avanzata	Lungo ricovero pre-operatorio o recente ospedalizzazione
Denutrizione	Anamnesi di infezioni urinarie ricorrenti
Immunodeficit	Chirurgia coinvolgente il tratto intestinale
Diabete	Colonizzazione di microrganismi
Fumo	Drenaggi per lungo tempo
Obesità	Ostruzione urinaria
Infezioni coesistenti in altre sedi	Litiasi urinaria
Mancanza di controllo dei fattori di rischio	

La classificazione tradizionale della procedure chirurgiche (12) in pulite, pulite-contaminate, contaminate e sporche si applica alla chirurgia open ma non all'endoscopia. È ancora controverso se l'apertura della vie urinarie (chirurgia vescicale, prostatectomia radicale, chirurgia della pelvi renale e dell'uretere) si debba classificare come pulita o pulita-contaminata. La classificazione della chirurgia transuretrale è anch'essa controversa, ma considerata dai membri del gruppo di esperti della EAU come pulita-contaminata per la colonizzazione delle basse vie urinarie da parte di microflora, anche in presenza di urine sterili (5,13,14).

Lo studio europeo sulle infezioni nosocomiali delle vie urinarie (9) ha individuato i 3 principali fattori di rischio per le complicanze infettive:

- Cateterismo vescicale
- Pregresse infezioni urogenitali
- Lungo ricovero pre-operatorio

Il rischio di infezione varia in base al tipo di intervento. L'ampio spettro di interventi complica la produzione di raccomandazioni univoche. Inoltre la carica microbica, la durata e la difficoltà dell'intervento, l'abilità dell'operatore e il sanguinamento peri-operatorio possono influenzare il rischio di infezione (5).

5. PRINCIPI DI ANTIBIOTICOPROFILASSI

La profilassi antibiotica ha lo scopo di proteggere il paziente ma non si cura dell'insorgenza delle resistenze batteriche. C'è in ogni caso una buona evidenza che l'uso intelligente della profilassi può ridurre il consumo complessivo di antibiotici (14,15). È essenziale individuare la scelta della profilassi in base al rischio complessivo di ciascun paziente (16). Una urino-coltura prima dell'intervento è fortemente raccomandata. L'antibiotico non può sostituire le altre misure basilari per ridurre le infezioni (17,19). Sfortunatamente, il beneficio della profilassi per la maggior parte delle moderne procedure urologiche non è stato ancora ben stabilito da studi prospettici ben progettati.

Timing

C'è un certo intervallo durante il quale si dovrebbe somministrare la profilassi. Sebbene le

seguenti linee-guida siano basate su studi sulle ferite della pelle e sulla chirurgia pulito-contaminata dell'intestino, ci sono buoni motivi di credere che gli stessi risultati siano applicabili alla chirurgia urologica. Il momento ottimale per la somministrazione va da 2 ore prima a non più tardi di 3 ore dall'inizio dell'intervento (20-22). Nella pratica, la profilassi per os dovrebbe essere somministrata circa 1 ora prima dell'intervento. La profilassi e.v. all'induzione dell'anestesia. Questi tempi permettono all'antibiotico di raggiungere un picco di concentrazione al momento del maggior rischio durante la procedura e una concentrazione efficace in seguito (23). È da notare che una infezione ematica si può sviluppare in meno di un'ora.

Via di somministrazione

La somministrazione per os è efficace quanto la intravenosa per gli antibiotici con sufficiente biodisponibilità. È raccomandata per la maggior parte degli interventi in cui il paziente può assumere facilmente il farmaco tra 1 e 2 ore prima dell'intervento. Dare il farmaco parecchie ore prima è probabilmente meno efficace. In altri casi è raccomandata la somministrazione e.v. L'irrigazione locale del campo operatorio con antibiotico non è raccomandata.

Durata del regime

Per la maggior parte delle procedure la via non è stata ancora adeguatamente tracciata e non è possibile fornire risposte. In linea di principio, la durata della profilassi dovrebbe essere minima, idealmente una singola dose pre-operatoria. La profilassi dovrebbe essere prolungata solo dove ci siano significanti fattori di rischio.

Scelta dell'antibiotico

Non si possono dare raccomandazioni definite, essendoci in Europa considerevoli variazioni riguardo sia lo spettro batterico che la sensibilità ai diversi antibiotici. La resistenza antibiotica è solitamente più alta nel bacino mediterraneo rispetto al nord Europa; la resistenza è correlata ad una differenza di più di 4 volte nella vendita degli antibiotici (24). Pertanto la conoscenza del profilo, della sensibilità e della virulenza dei patogeni locali è obbligatoria nello stabilire linee guida locali. È inoltre essenziale definire i patogeni predominanti per ogni tipo di procedura. Nella scelta di un antibiotico bisogna considerare i fattori di rischi specifici per la procedura, il livello di contaminazione, l'organo bersaglio e il ruolo dell'infiammazione locale.

In generale molti antibiotici sono utilizzabili per la profilassi: cefalosporine di 2° generazione, trimetoprim-sulfametossazolo, chinolonici, aminopenicillina + BLI e aminoglicosidi. Antibiotici a più ampio spettro devono essere usati con parsimonia e riservati al trattamento vero e proprio.

6. REGIMI PROFILATTICI NELLE VARIE PROCEDURE

Procedure diagnostiche

La profilassi nella biopsia prostatica e generalmente raccomandata (25,26)(A). La scelta del regime rimane discussa. La maggior parte dei regimi sono efficaci e studi recenti suggeriscono che la single dose può essere sufficiente (27,28)(IbA). Non ci sono benefici dalla profilassi per la cistoscopia, l'esame urodinamico e la semplice ureteroscopia diagnostica; vanno comunque considerati fattori di rischio la batteriuria, il cateterismo a dimora e un'anamnesi di infezioni genitourinarie (29,30)(IbA).

Procedure endourologiche

C'è scarsa evidenza del beneficio della profilassi nella TURV, profilassi che va comunque presa in considerazione nei grandi tumori che richiedono lunghi tempi di resezione, nei grossi tumori necrotici e nei pazienti che presentano fattori di rischio (IIIC). La TURP è l'intervento urologico più studiato; una metanalisi su 32 studi prospettici randomizzati e controllati, comprendente più di 4000 pazienti, ha mostrato un beneficio dalla profilassi con una riduzione del rischio relativo di batteriuria e setticemia del 65 e 77% rispettivamente (31)(IaA), c'è comunque differenza tra le piccole resezioni in pazienti sani e le resezioni più estese in pazienti ad alto rischio. Ci sono pochi rischi che definiscono il rischio di infezione dopo ureteroscopia. Non c'è una chiara evidenza, anche se è ragionevole distinguere tra procedure a basso rischio, come quelle diagnostiche o il trattamento dei calcoli distali, da quelle ad alto rischio come il trattamento dei calcoli prossimali, impattati o in pelvi renale. Altri fattori di rischio (dimensioni, lunghezza, sanguinamento, esperienza del chirurgo) vanno valutati nella scelta del regime antibiotico (5,32-34)(IIbB). Non esiste una profilassi standard raccomandata per l'ESWL, profilassi che va comunque considerata nei casi di stent interni o cause infettive che portano alla necessità del trattamento (catetere a dimora, drenaggio nefrostomico, calcoli infetti) (35)(IbA). Sono stati valutati la maggior parte degli antibiotici (chinolonici, BLI, cefalosporine, TMP-SMX), ma gli studi comparativi sono limitati.

Chirurgia laparoscopica

Ci sono pochi studi sufficientemente ampi per la chirurgia laparoscopica. Sembra comunque ragionevole gestire le procedure laparoscopiche alla stessa maniera di quelle open (IVC).

Interventi urologici senza coinvolgimento dell'intestino, con o senza apertura delle vie urinarie

Per gli interventi puliti non viene raccomandata la profilassi. In caso di apertura delle vie urinarie viene raccomandata una dose singola per via parenterale perioperatoria. Questo vale soprattutto per le ATV per le quali il rischio di infezione post-operatoria è significativo (36)(IIbB).

Interventi urologici con interessamento dell'intestino

La profilassi è indicata, così come per gli interventi puliti-contaminati della chirurgia generale. Si raccomanda una single-dose o al massimo la terapia giornaliera, sebbene operazioni di lunga durata o la presenza di altri fattori di rischio consigli l'utilizzo di un regime più prolungato, che comunque dovrebbe essere inferiore alle 72 ore. La scelta dell'antibiotico dovrebbe ricadere su uno attivo sia sugli aerobi che sugli anaerobi. Le evidenze si basano sulla chirurgia coloretale (IaA), mentre l'esperienza su specifici interventi urologici è limitata (IIB).

Drenaggio post-operatorio delle vie urinarie

Se dopo l'intervento viene lasciato in situ un drenaggio continuo delle urine, il prolungamento della profilassi non è raccomandato a meno che non si sospetti un'infezione complicata meritevole di trattamento. La batteriuria asintomatica va trattata solamente prima dell'intervento o dopo la rimozione del catetere (IIIB).

Impianto di dispositivi protesici

Se si verifica un'infezione dopo un impianto protesico, di solito è una situazione complicata che spesso esita nella rimozione della protesi. Il diabete è considerato un fattore di rischio

specifico. I maggiori responsabili sono gli stafilococchi della cute e pertanto bisogna scegliere antibiotici specifici per questi ceppi (37-39)(IIaB).

PROCEDURE	PATOGENI	PROFILASSI	ANTIBIOTICI	NOTE
Biopsia prostatica transrettale	Enterobacteriacee Anaerobi?	Tutti i pazienti	Chinolonici Tmp+smx Metronidazolo?	Short term (<72 ore)
Cistoscopia Esami urodinamici	Enterobacteriacee Enterococchi Stafilococchi	No	Cefalosporine di 2° Tnp-smx	Solo nei pazienti ad alto rischio
Ureteroscopia	Enterobacteriacee Enterococchi Stafilococchi	No	Cefalosporine di 2° Tnp-smx	Solo nei pazienti ad alto rischio
Eswl	Enterobacteriacee Enterococchi	No	Cefalosporine di 2° o 3° Tnp-smx Aminopenicillina/bli	Nei pazienti con stent o nefrostomia
Urs per calcoli distali non complicati	Enterobacteriacee Enterococchi Stafilococchi	No	Cefalosporine di 2° o 3° Tnp-smx Aminopenicillina/bli Chinolonici	Nei pazienti con stent o nefrostomia
Urs di calcoli prossimali o incarcerati pcnl	Enterobacteriacee Enterococchi Stafilococchi	Tutti i pazienti	Cefalosporine di 2° o 3° Tnp-smx Aminopenicillina/bli Chinolonici	Short term (durata da stabilire) suggerita e.v.
Turp	Enterobacteriacee Enterococchi	Tutti i pazienti	Cefalosporine di 2° o 3° Tnp-smx Aminopenicillina/bli	No nei pz a basso rischio e nelle prostate piccole
Turv	Enterobacteriacee Enterococchi	No	Cefalosporine di 2° o 3° Tnp-smx Aminopenicillina /bli Chinolonici	Da valutare nei grossi tumori necrotici
Interventi puliti	Commensali della cute (stafilococchi) Uropatogeni associati al catetere	No		Nei pazienti ad alto rischio- Short term dopo rimozione del catetere
Interventi pulito-contaminati (apertura delle vie urinarie)	Enterobacteriacee Enterococchi Stafilococchi	Raccomandata	Cefalosporine di 2° o 3° Tnp-smx Aminopenicillina/bli	Singola somministrazione perioperatoria
Interventi pulito-contaminati (uso di segmenti intestinali)	Enterobacteriacee Enterococchi - Anaerobi Commensali della cute	Tutti i pazienti	Cefalosporine di 2° o 3° Metronidazolo	Come per la chirurgia del colon
Impianto di protesi	Commensali della cute	Tutti i pazienti	Cefalosporine di 2° o 3° Penicillina	
Laparoscopia				Come per la chirurgia open

Bibliografia

1. Hedelin H, Bergman B, Frimodt-Moller C, Grabe M, Nurmi M, Vaage S, Walter S. [Antibiotic prophylaxis in diagnostic and therapeutic urological interventions.] *Nord Med* 1995;110:9-11,25. [Swedish]
2. Wilson NI, Lewis HJ. Survey of antibiotic prophylaxis in British urological practice. *Br J Urol* 1985;57:478-482.
3. Taylor HM, Bingham JB. Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:115-117.
4. Grabe M. Perioperative antibiotic prophylaxis in urology. *Curr Opin Urol* 2001;11:81-85.
5. Grabe M. Controversies in antibiotic prophylaxis in surgery. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23(Suppl 1):17-23.
6. Naber KG, Hofstetter AG, Brühl P, Bichler KH, Lebert C. [Guidelines for perioperative prophylaxis in interventions of the urinary and the male genital tract.] *Chemotherapie J* 2000;9:165-170. [German].
7. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). (Recommendations for antibacterial prophylaxis in surgery. Actualisation 1999). *Pyrexie* 1999;3:21-30. [French].
8. Anonymus. Antibiotic prophylaxis in surgery: summary of a Swedish-Norwegian Consensus Conference. *Scand J Infect Dis* 1998;30:547-557.
9. Bjerklund-Johansen TE, Naber K, Tenke P. The Paneuropean prevalence study on nosocomial urinary tract infections. European Association of Urology, Vienna, Austria, 24-27 March, 2004.
10. Horan TC, Gaynes RP. Surveillance of nosocomial infections. In: Mayhall CG (ed). *Hospital epidemiology and infection control*. 3rd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004: 1659-1702.
11. Association Française d'Urologie et Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. [Nosocomial urinary tract infections in adults.] www.urofrance.org [French]
12. Cruse PJE, Foord R. The epidemiology of wound infection. A 10-year prospective of 62,939 wounds. *Surg Clin North Am* 1980;60:27-40.
13. Love TA. Antibiotic prophylaxis and urologic surgery. *Urology* 1985; 26(Suppl 5):2-5.
14. Wagenlehner FM, Wagenlehner C, Schinzel S, Naber KG; Working Group 'Urological Infections' of German Society of Urology. Prospective, randomized, multicentric, open, comparative study on the efficacy of a prophylactic single dose of 500 mg levofloxacin versus 1920 mg trimethoprim/sulfamethoxazole versus a control group in patients undergoing TUR of the prostate. *Eur Urol* 2005;47:549-556.
15. Grabe M, Forsgren A, Bjork T, Hellsten S. Controlled trial of a short and a prolonged course with ciprofloxacin in patients undergoing transurethral prostatic surgery. *Eur J Clin Microbiol* 1987;6:11-17.
16. Grabe M, Shortliffe L, Lobel B et al. Risk factors. In: Naber KG, Pechère JC, Kumazawa J et al, eds. *Nosocomial and health care associated infections in urology*. Health Publications Ltd, 2001, pp. 35-57.
17. Adam D, Daschner F. [Prevention of infection in surgery: hygienic measurements and antibiotic prophylaxis.] Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993. [German].
18. Blumenberg EA, Abrutyn E. Methods for reduction of UTI. *Curr Opin Urol* 1997;7:47-51.
19. Mignard JP for the Comité de Formation Continue, Association Française d'Urologie. [Sterilisation and disinfection of instruments.] *Progrès en Urologie* 2004;14 (Suppl 1):1049-1092. [French].
20. Burke JF. The effective period of preventive antibiotic action in experimental incision and dermal lesion. *Surgery* 1961;50:161-168.
21. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Hom SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *New Engl J Med* 1992;326:281-286.
22. Bates T, Siller G, Crathern BC, Bradley SP, Zlotnik RD, Couch C, James RD, Kaye CM. Timing of prophylactic antibiotics in abdominal surgery: trial of a pre-operative versus an intra-operative first dose. *Br J Surg* 1989;76:52-56.
23. Bergamini TM, Polk HC Jr. The importance of tissue antibiotic activity in the prevention of operative wound infection. *J Antimicrob Chemother* 1989;23:301-313.
24. Kahlmeter G. Prevalence and antimicrobial susceptibility of pathogens in uncomplicated cystitis in Europe. The ECO.SENS study. *J Antimicrob Chemother* 2003;22(Suppl 2):49-52.
25. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int* 2000;85:682-685.
26. Webb NR, Woo HH. Antibiotic prophylaxis for prostate biopsy. *BJU Int* 2002;89:824-828.

27. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, Karakiewicz PI, Saad F. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol* 2004;11:2216-2219.
28. Lindstedt S, Grabe M, Wullt B et al. Single dose antibiotic prophylaxis in prostate biopsy: impact of timing. *Société International d'Urologie, Hawaii* 3-6 October 2004.
29. Kraklau DM, Wolf JS Jr. Review of antibiotic prophylaxis recommendations for office based urologic procedures. *Techn Urol* 1999;5:123-128.
30. Wilson L, Ryan J, Thelning C, Masters J, Tuckey J. Is antibiotic prophylaxis required for flexible cystoscopy? A truncated randomized double-blind controlled trial. *J Endourol* 2005;19:1006-1008.
31. Berry A, Barratt A. Prophylactic antibiotic use in transurethral prostatic resection: a meta-analysis. *J Urol* 2002;167:571-577.
32. Hendrikx AJ, Strijbos WE, de Knijff DW, Doesburg WH, Lemmens WA. Treatment of extended-mid and distal ureteral stones: SWL or ureteroscopy? Results of a multicenter study. *J Endourol* 1999;13:727-733.
33. Lindkvist K. [ESWL or ureteroscopy as primary treatment for ureteric stones. Doctoral dissertation.] University of Göteborg, 2004. [German].
34. Rao PN, Dube D, Weightman NC, Oppenheim BA, Morris J. Prediction of septicaemia following endourological manipulation for stones in the upper urinary tract. *J Urol* 1991;146:955-960.
35. Pearle MS, Roehrborn CG. Antimicrobial prophylaxis prior to shock wave lithotripsy in patients with sterile urine before treatment: a meta-analysis and cost-effectiveness analysis. *Urology* 1997;49:679-686.
36. Richter S, Lang R, Zur F, Nissenkorn I. Infected urine as a risk factor for postprostatectomy wound infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:147-149.
37. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guidelines for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27:97-132; quiz 133-4; discussion 96.
38. Kabalin JN, Kessler R. Infectious complications of penile prosthesis surgery. *J Urol* 1988;139:953-955.
39. Radomski SB, Herschorn S. Risk factors associated with penile prosthesis infection. *J Urol* 1992;147:383-385.

Capitolo 5

INCONTINENZA URINARIA

Gaetano De Rienzo, Arcangelo Pagliarulo

W. Artibani, P. Caione, G. Nicita, M. Porena

CRITERI DI UTILIZZO DELLE LINEE GUIDA	pag	359
1. DEFINIZIONI E TERMINOLOGIA	pag	363
2. INCONTINENZA URINARIA NEL MASCHIO ADULTO	pag	371
3. INCONTINENZA URINARIA NELLA FEMMINA ADULTA	pag	383
4. INCONTINENZA URINARIA NELL'ANZIANO FRAGILE DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE	pag	399
5. INCONTINENZA URINARIA NEL BAMBINO	pag	415
6. INCONTINENZA URINARIA NEL PAZIENTE NEUROLOGICO	pag	427
7. PAINFUL BLADDER SYNDROME E CISTITE INTERSTIZIALE	pag	445

Criteria di utilizzo delle linee guida

Queste linee guida sull'incontinenza sono costruite seguendo molto da vicino gli algoritmi diagnostici e terapeutici forniti dalle linee guida sull'incontinenza promulgate dalla International Consultation on Incontinence. Si tratta di algoritmi molto esplicativi che obbediscono ai seguenti criteri logici:

- Esistono fondamentalmente 2 livelli di azione nei pazienti con incontinenza. Il primo è meno invasivo sia per quanto concerne gli esami diagnostici che le scelte terapeutiche. Il secondo si applica quando il primo livello non ha ottenuto lo scopo terapeutico prefissato e si avvale di strumenti diagnostici più invasivi e di forme terapeutiche di solito chirurgiche.
- Il primo livello di azione potrebbe non essere di competenza specialistica, e questo in effetti accade in altri paesi europei. Il secondo livello, invece, preferibilmente è di pertinenza dello specialista urologo che si dedica alle problematiche dell'urologia funzionale.
- È fondamentale che nell'inquadramento iniziale si individuino quei pazienti che necessitano fin dall'inizio di una gestione di secondo livello.

Attualmente gli algoritmi dell'International Consultation on Incontinence sono a nostro avviso il criterio più razionale di gestire il paziente affetto da incontinenza, perchè scaturiscono da un'attenta revisione della letteratura disponibile. Inoltre il sistema di revisione della letteratura è stato il medesimo da noi scelto per giudicare le informazioni fornite dai reports disponibili: i livelli di evidenza della Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR).

1) DEFINIZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

- Livello di evidenza 1a: evidenza ottenuta da metanalisi di trials randomizzati
- Livello di evidenza 1b: evidenza ottenuta da almeno 1 trial randomizzato
- Livello di evidenza 2a: evidenza ottenuta da uno studio caso-controllo ben disegnato, senza randomizzazione
- Livello di evidenza 2b: evidenza ottenuta da almeno uno studio scientifico diversamente disegnato
- Livello di evidenza 3: evidenza ottenuta da studi non sperimentali ben disegnati, come case report, studi di correlazione e studi comparativi

Livello di evidenza 4: evidenza ottenuta da una commissione di esperti o da opinioni o esperienza clinica di autorità rispettabili.

2) GRADI DI RACCOMANDAZIONE

- A: basata su studi clinici di buona qualità e consistenza che indicano specifiche raccomandazioni e che includono almeno uno studio randomizzato;
- B: basato su studi clinici ben condotti, ma non da trials randomizzati;
- C: raccomandati nonostante l'assenza di studi clinici direttamente applicabili di buona qualità;
- D: nessuna evidenza è possibile. Le evidenze in letteratura sono inadeguate o in contrasto, ovvero quando è fornita una expert opinion senza alcun processo analitico formale.

Dall'analisi della letteratura condotta per redigere le linee guida qui presentate è emerso molto chiaramente che svariate delle principali procedure regolarmente condotte nella pratica clinica non sono sempre sostanziate da evidenze scientifiche adeguate. Inoltre vi sono ancora diversi punti di contesa o poco chiari sulla migliore condotta terapeutica in peculiari condizioni cliniche (per esempio si pensi alle varie opzioni terapeutiche nell'incontinenza femminile, al reale ruolo e alla reale efficacia terapeutica di varie terapie comportamentali, alla reale applicabilità di pur efficaci opzioni terapeutiche nell'anziano fragile, ecc.). Sia per necessità di sintesi, sia per evitare inutili ripetizioni, anziché riscrivere per esteso gli algoritmi di per sé chiari, abbiamo deciso di analizzare questi punti critici in calce agli algoritmi, cercando di fornire la sintesi dell'evidenza scientifica sotto forma di "livelli di evidenza" e "gradi di raccomandazione". L'intento è che il lettore sia consapevole del "grado di sicurezza" con cui si possono applicare paziente per paziente sia strumenti diagnostici che presidi terapeutici.

Le linee guida, infine, sono sempre redatte con lo scopo di disegnare un percorso ideale ma generale per patologia. Esse non si sostituiscono al discernimento clinico paziente per paziente. Abbiamo comunque perseguito l'intento di coprire il maggior numero possibile di accezioni e situazioni che nella pratica clinica si possono verificare. Con questo spirito invitiamo il lettore a segnalarci eventuali carenze o suggerimenti di qualunque natura all'indirizzo lg.incontinenza@libero.it.

1. Definizioni e terminologia

Una delle principali difficoltà che si incontra nell'urologia funzionale consiste in un impiego di definizioni e termini non uniformi. Nella stessa stesura di queste linee guida tale difficoltà è emersa lampante soprattutto nell'analisi delle letterature più datata.

Dal 2001 la ICI ha iniziato un lavoro di standardizzazione di definizioni e terminologia con il deliberato intento di rendere uniformi e confrontabili i dati disponibili nella letteratura. La ricaduta clinica di questo lavoro è l'impiego di un linguaggio comune che ottimizza la comunicazione fra specialisti, la gestione del paziente, la collaborazione multidisciplinare sui vari casi clinici. Sarà capitato a tutti, infatti, di ripetere un esame urodinamico perchè la refertazione di un altro Collega/Centro generava dubbi sui risultati, ovvero perchè non erano ben specificate le modalità di esecuzione dell'esame urodinamico stesso.

SINTOMI: sono gli indicatori soggettivi di una patologia o di un cambio di condizione tale da rivolgersi a consulto clinico.

SEGNI: sono gli indicatori di malattia (ed eventualmente di gravità di malattia) registrati dal medico con manovre anche semplici come l'esame obiettivo.

OSSERVAZIONI URODINAMICHE: sono osservazioni ed eventi registrati durante l'esame urodinamico. Possono avere varie cause/spiegazioni eziopatogenetiche e dunque non rappresentano una diagnosi definitiva (p.e. contrazione involontaria).

CONDIZIONI: sono definite dalla presenza di osservazioni urodinamiche associate a sintomi o segni caratteristici, oppure a processi patologici rilevanti.

1. SINTOMI DELLE BASSE VIE URINARIE (lower urinary tract symptoms):

- Del riempimento (sono percepiti durante la fase di accumulo di urina in vescica);
- Pollachiuria (aumentata frequenza minzionale diurna);
- Nicturia (il paziente si lamenta di essere costretto ad alzarsi la notte per urinare, anche se una sola volta);

- Urgenza minzionale (il paziente si lamenta di percepire uno stimolo improvviso e imperiosi di urinare);
- Incontinenza urinaria (il paziente si lamenta di un'involontaria perdita di urine);
- Incontinenza urinaria da sforzo (perdita involontaria di urine in seguito a uno sforzo o a esercizio fisico, o a uno starnuto o alla tosse);
- Incontinenza urinaria da urgenza (perdita involontaria accompagnata o immediatamente preceduta da urgenza minzionale);
- Incontinenza urinaria mista (nel medesimo paziente si verificano perdite involontarie associate sia all'urgenza sia a sforzi);
- Enuresi (qualunque perdita involontaria di urine. Se il termine è impiegato per denotare perdite di urine durante il sonno si parla di "enuresi notturna");
- Incontinenza urinaria continua (perdita continua);
- Altri tipi di incontinenza urinaria (possono essere situazionali, per esempio incontinenza durante il rapporto sessuale, durante il riso);
- Sensazione vescicale (cinque categorie):
 - Normale: l'individuo si accorge del riempimento vescicale e della sensazione di riempimento che aumenta fino a uno stimolo forte di urinare;
 - Aumentata: l'individuo sente un desiderio di urinare precoce e persistente;
 - Ridotta: l'individuo si accorge del riempimento vescicale ma non sente un preciso desiderio di urinare;
 - Assente: l'individuo non avverte alcuna sensazione di riempimento vescicale o stimolo di urinare;
 - Non specifico: l'individuo non avverte alcuna sensazione vescicale specifica, ma può percepire il riempimento vescicale come ripienezza addominale, sintomi vegetativi o spasmi.
- Dello svuotamento:
 - sono percepiti durante la fase minzionale:
 - Mitto debole (percezione di flusso minzionale ridotto, di solito in confronto al precedente habitus o alle altre persone);
 - Splitting o spraying (urina a fiotti o a spruzzo);
 - Minzione a intermittenza (o mitto intermittente) (il flusso minzionale si blocca e riparte una o più volte);
 - Esitazione minzionale (difficoltà ad iniziare la minzione, con conseguente ritardo ad iniziare a urinare quando il paziente si sente pronto);
 - Sforzo (straining) (lo sforzo muscolare per iniziare, mantenere o migliorare la minzione);
 - Gocciolamento terminale (una prolungata parte finale della minzione, con il flusso ridotto a un gocciolamento).
- Sintomi postminzionali:
 - sono percepiti immediatamente dopo la minzione:
 - Sensazione di incompleto svuotamento;
 - Gocciolamento post-minzionale: (perdita involontaria di urine immediatamente dopo la minzione, di solito nell'uomo subito dopo aver lasciato il bagno, nella donna al momento di sollevarsi dal wc).

2. SEGNI SUGGESTIVI DI DISFUNZIONE DELLE BASSE VIE URINARIE (lower urinary tract dysfunction):

- Carta del tempo delle minzioni (registra solo l'ora delle minzioni, giorno e notte, per almeno 24 ore);
- Carta frequenza volume (registra i volumi urinati e l'ora di ciascuna minzione, giorno e notte, per almeno 24 ore);
- Diario minzionale (registra l'ora delle minzioni e i volumi urinati, gli episodi di incontinenza, l'uso di presidi per incontinenza, ed eventualmente l'assunzione di liquidi, il grado di urgenza e il grado di incontinenza).

Le seguenti misure possono essere estrapolate:

- Frequenza diurna (numero di minzioni durante le ore di veglia includendo l'ultima prima di coricarsi e la prima appena sveglio);
- Nicturia (numero di minzioni durante le ore di sonno. Ogni minzione è preceduta e seguita dal sonno);
- Frequenza nelle 24 ore (il numero totale di minzioni in un arco di tempo di 24 ore);
- Diuresi delle 24 ore;
- Poliuria (produzione di urine maggiore di 2800ml nelle 24 ore nell'adulto);
- Volume minzionale notturno (il volume di urine prodotto durante il periodo di sonno a letto, includendo la prima minzione appena svegli);
- Poliuria notturna (un aumento della proporzione notturna di urine prodotte).

Segni:

- Incontinenza urinaria: perdita di urine osservata durante l'esame obiettivo. Può essere uretrale o extrauretrale;
- Incontinenza urinaria da sforzo: perdita involontaria di urine per via uretrale, sincrona con lo sforzo, o uno starnuto o la tosse;
- Incontinenza extrauretrale: fughe di urine per vie diverse dall'uretra;
- Incontinenza non classificata.

Osservazioni e condizioni urodinamiche:

- Studi urodinamici convenzionali: sono solitamente condotti nel laboratorio di urodinamica e di solito prevedono un riempimento vescicale artificiale (per riempimento artificiale si intende un riempimento attraverso catetere, con uno specifico liquido a una specifica velocità).
- Studi urodinamici ambulatoriali: un test funzionale delle basse vie urinarie, utilizzando un riempimento naturale (cioè la vescica si riempie per normale diuresi) e riproducendo le attività quotidiane dell'individuo.

Sia la cistomanometria che lo studio P/F richiedono le seguenti misurazioni:

- Pressione intravesicale (la pressione nella vescica);

- Pressione addominale (la pressione attorno alla vescica. Viene misurata attraverso un catetere rettale o vaginale. Il simultaneo rilevamento della pressione addominale è essenziale per l'interpretazione della traccia del rilevamento vescicale);
- Pressione detrusoriale (componente della pressione intravesicale creata da forze generate dalla parete vescicale (passive e attive). Si valuta sottraendo la pressione addominale alla pressione intravesicale);
- Cistomanometria di riempimento: la metodica attraverso cui la relazione pressione/volume è misurata durante il riempimento. Inizia quando inizia il riempimento e termina quando l'urodinamista accorda il permesso di ruotare;
- Sensibilità vescicale normale: può essere valutata attraverso 3 punti definiti annotati durante la cistomanometria e valutati in relazione al volume vescicale al momento e in relazione ai sintomi lamentati dal paziente:
 - Prima sensazione di riempimento vescicale (la sensazione che il paziente avverte quando egli diviene consapevole per la prima volta che la vescica si sta riempiendo);
 - Primo desiderio di urinare (la sensazione che porterebbe il paziente a urinare alla prossima occasione favorevole, ma la minzione può essere posticipata se necessario);
 - Forte desiderio di urinare (un persistente desiderio di urinare senza paura di perdere).
- Sensibilità vescicale aumentata: una sensazione di riempimento vescicale precoce (o un precoce desiderio di urinare) e/o un desiderio forte di urinare precoce, che si verifica ad un basso volume vescicale e che persiste;
- Sensibilità vescicale ridotta: una ridotta sensazione lungo l'intera esecuzione del riempimento vescicale;
- Sensazione vescicale assente: durante la cistomanometria il paziente non ha alcuna sensazione;
- Sensibilità vescicale aspecifica: può avvertire il paziente del riempimento vescicale (p.e. ripienezza addominale o sintomi vegetativi);
- Dolore vescicale;
- Urgenza: improvviso impellente desiderio di urinare.

Funzione detrusoriale durante la cistomanometria di riempimento:

- Normale funzione detrusoriale: permette il riempimento vescicale con una modificazione pressoria da piccola a nulla. Le manovre di provocazione non riescono a elicitare contrazioni involontarie;
- Iperattività detrusoriale: contrazioni detrusoriali involontarie durante la fase di riempimento, spontanee o provocate.

Patterns di iperattività detrusoriale:

- Iperattività detrusoriale fasica: caratteristica forma a onda del tracciato di pressione detrusoriale, e può o meno portare a incontinenza urinaria;

- Iperattività detrusoriale terminale: una contrazione involontaria singola che avviene alla massima capacità cistometrica, insopprimibile, e che esita in incontinenza con completo svuotamento;
- Incontinenza da iperattività detrusoriale: incontinenza da contrazione detrusoriale involontaria;

L'iperattività detrusoriale quando possibile può essere classificata in base alla causa:

- Neurogena
- Idiopatica

Manovre provocative sono definite come tecniche usate durante un esame urodinamico nel tentativo di elicitare iperattività detrusoriale (riempimento rapido, acqua gelata, cambiamento posturale, lavaggio delle mani).

La compliance vescicale durante la cistomanometria: descrive la relazione fra variazioni volumetriche della vescica e variazioni pressorie detrusoriali. ($C = \Delta V / \Delta P$). L'ICS raccomanda che si impieghino due punti standard nel tracciato cistomanometrico per calcolare la compliance:

- La pressione detrusoriale all'inizio del riempimento (volume 0)
- La pressione detrusoriale alla capacità cistometrica (volume della capacità cistometrica massima) o immediatamente prima di qualunque contrazione involontaria che causi fughe di urina (con conseguente riduzione del volume vescicale). Entrambi i punti sono misurati escludendo qualunque contrazione detrusoriale

Capacità vescicale:

- Capacità cistometrica: il volume vescicale a cui viene dato il permesso di urinare (bisognerebbe specificare se per esempio il riempimento viene interrotto al desiderio normale di urinare);
- Capacità cistometrica massima: nei pazienti con normale sensibilità è il volume a cui il paziente sente che non può ulteriormente rinviare la minzione (desiderio forte di urinare);
- Massima capacità vescicale sotto anestesia: il massimo volume di riempimento a paziente in anestesia generale (segnalare tipo di anestesia, velocità di riempimento, pressione a cui la vescica è riempita).

Funzione uretrale durante la cistomanometria:

- Meccanismo di chiusura uretrale normale: mantiene una pressione di chiusura uretrale positiva nonostante l'aumento della pressione addominale, anche se può essere superata dall'iperattività detrusoriale;
- Meccanismo di chiusura uretrale incompetente: fughe di urina in assenza di contrazione detrusoriale;
- Incontinenza da rilassamento uretrale: fughe dovute a rilassamento uretrale, in assenza di variazioni della pressione addominale o di iperattività detrusoriale;
- Incontinenza urodinamica da sforzo: durante la cistomanometria di riempimento, è la perdita involontaria durante un aumento della pressione addominale, in assenza di contrazioni detrusoriali.

Valutazione della funzione uretrale durante il riempimento vescicale:

- Pressione uretrale: la pressione minima di una colonna di fluido necessaria per aprire il lume uretrale;

- Profilo pressorio uretrale: un grafico che indica la pressione intraluminale lungo l'intera lunghezza dell'uretra;
- Profilo di pressione di chiusura uretrale: pressione uretrale - pressione vescicale;
- Pressione massima di chiusura uretrale: la massima pressione di chiusura raggiunta durante il rilevamento del profilo;
- Lunghezza funzionale del profilo: la lunghezza dell'uretra lungo la quale la pressione uretrale supera la pressione intravesicale nelle donne;
- Percentuale di trasmissione della pressione: l'incremento della pressione uretrale allo stress calcolata come percentuale dell'incremento della pressione vescicale simultaneamente misurato;
- Abdominal leak point pressure: durante una manovra di incremento della pressione addominale il valore di pressione vescicale a cui si verifica fuga di urine in assenza di contrazione detrusoriale;
- Detrusor leak point pressure: il più basso valore di pressione detrusoriale a cui si verifica fuga di urine in assenza sia di contrazione detrusoriale che di incremento della pressione addominale.

Studio pressione/flusso (P/F): il metodo attraverso cui si misura la relazione fra pressione in vescica e flusso urinario durante lo svuotamento.

Uroflussometria: il flusso può essere continuo, o intermittente (durante una medesima visita al bagno il flusso si interrompe e riprende una o più volte).

La curva flussometrica può essere morbida (ad arco) o fluttuante (multipli picchi durante una minzione continua):

- Flusso (flow rate): il volume di fluido espulso per unità di tempo (ml/sec);
- Volume minzionale: volume totale espulso per uretra;
- Flusso massimo: valore massimo di flusso registrato dopo la correzione degli artefatti;
- Tempo di minzione: la durata totale della minzione (incluse eventuali interruzioni). quando la minzione è condotta senza interruzione, tempo di minzione e tempo di flusso si equivalgono;
- Tempo di flusso: tempo di espletamento del flusso urinario;
- Flusso medio: volume minzionale diviso per il tempo di flusso. Va interpretato con cautela se il flusso si è interrotto o vi è stato gocciolamento terminale;
- Tempo al flusso massimo: il tempo trascorso dall'inizio della minzione fino al raggiungimento del picco massimo.

Misurazioni pressorie durante la minzione:

- Pressione preminzionale: pressione registrata immediatamente prima che inizi la contrazione isovolumetrica;
- Pressione di apertura: pressione registrata all'inizio della minzione;

- Tempo di apertura: tempo trascorso dall'iniziale aumento pressorio detrusoriale all'inizio della minzione;
- Pressione massima: massimo valore registrato di pressione;
- Pressione al picco massimo: il valore più basso di pressione registrato al flusso massimo;
- Pressione di chiusura: pressione alla fine della minzione;
- Minima pressione minzionale: il minimo valore pressorio durante il flusso minzionale. Non è necessariamente uguale alla pressione di apertura o di chiusura;
- Ritardo di flusso: il tempo intercorso fra un cambiamento di pressione vescicale e il corrispondente cambiamento di flusso minzionale.

Funzione detrusoriale durante la minzione:

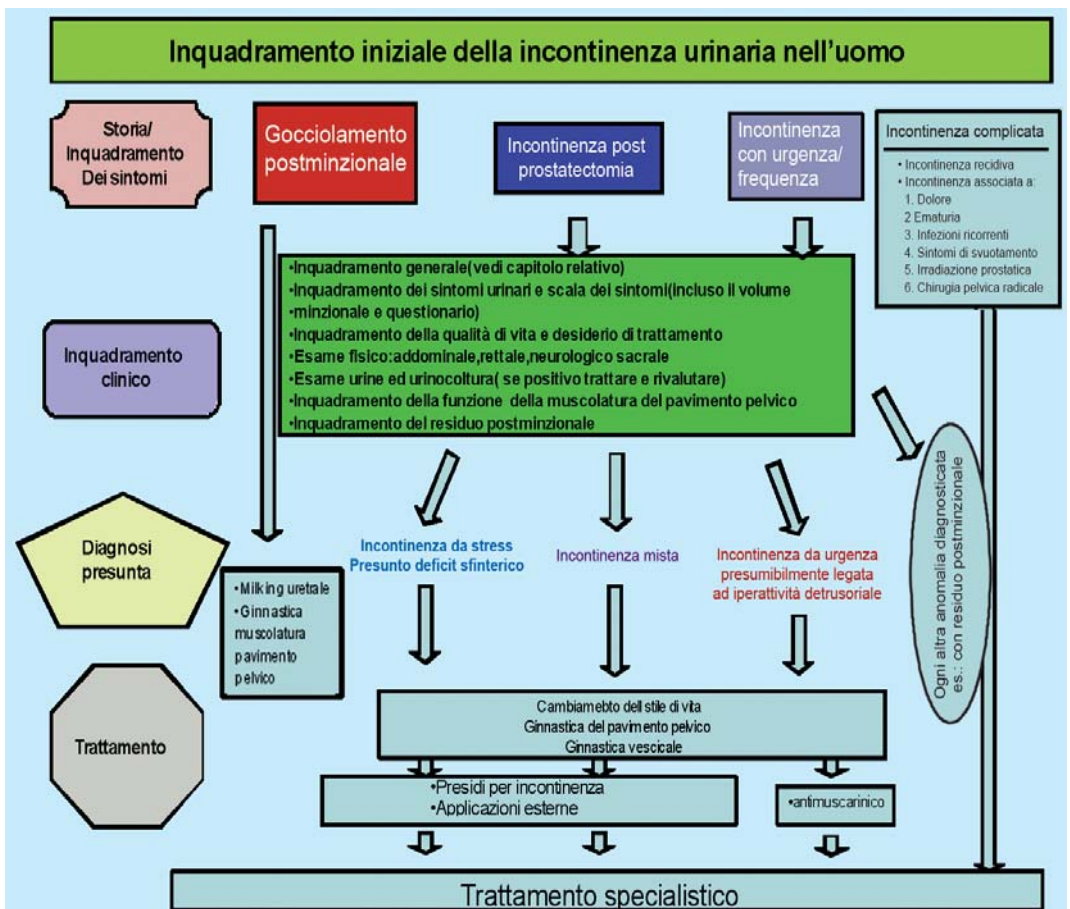
- Funzione detrusoriale normale: la minzione normale viene ottenuta mediante una contrazione detrusoriale continua, iniziata volontariamente, che porta a uno svuotamento vescicale completo in un arco di tempo normale, e in assenza di ostruzione. Per una data contrazione detrusoriale, l'ampiezza della pressione registrata dipenderà dal grado di resistenza allo svuotamento.
- Attività detrusoriale anormale:
 - Ipocontrattilità detrusoriale: contrazione di ridotta forza e/o durata, risultante in uno svuotamento vescicale prolungato e/o in un incompleto svuotamento un un arco di tempo normale;
 - Detrusore acontrattile: non si può dimostrare alcuna attività contrattile durante l'intero studio urodinamico;
 - Residuo postminzionale: volume di urine residuo dopo la minzione.

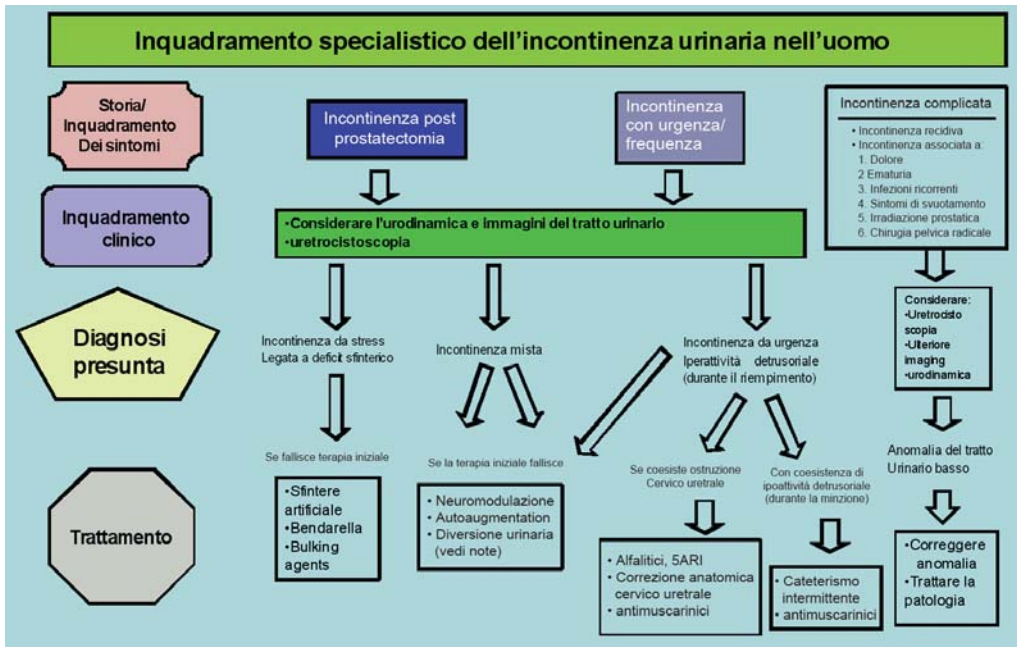
Funzione uretrale durante la minzione:

- Funzione uretrale normale: uretra che si apre ed è rilassata per tutto il tempo che la vescica si contrae per svuotarsi, a pressioni normali;
- Funzione uretrale anormale;
- Bladder outlet obstruction (BOO): termine generico per segnalare l'ostruzione durante la minzione. Aumento della pressione detrusoriale e riduzione del flusso urinario;
- Minzione disfunzionale: valori di flusso intermittenti e/o fluttuanti per via di contrazioni involontarie intermittenti dello sfintere striato periuretrale, in pazienti normali dal punto di vista neurologico;
- Dissinergia detruso-sfinteriale: contrazione detrusoriale e contemporanea contrazione involontaria dello sfintere uretrale e/o periuretrale;
- Ostruzione da sfintere che non si rilassa: di solito si verifica in individui con una lesione neurologica e è caratterizzata da un'uretra che non si rilassa, con un conseguente effetto di ostruzione e una riduzione del flusso minzionale.

2. Incontinenza urinaria nel maschio adulto

1. TRATTAMENTO INIZIALE





L'inquadramento iniziale deve innanzitutto mirare a individuare le 2 tipologie di pazienti incontinenti:

- Coloro che possono godere di un inquadramento iniziale con esami meno invasivi e trattamenti conservativi;
- Coloro che hanno forme di incontinenza più complesse. Si fa riferimento soprattutto a pazienti con ematuria, dolore, infezioni ricorrenti (necessaria diagnosi differenziale con patologie potenzialmente più gravi) ovvero ritenzione cronica di urine (dove è fin dall'inizio importante distinguere fra bladder outlet obstruction e ipocontrattilità del detrusore).

In effetti, una volta esclusi i casi complessi, l'inquadramento iniziale mira a riconoscere fondamentalmente tre tipi di pazienti:

- Pazienti con unico disturbo gocciolamento postminzionale;
- Pazienti con urgenza minzionale, associata o meno a incontinenza da urgenza;
- Pazienti con incontinenza dopo prostatectomia.

Trattamento iniziale:

- Gocciolamento postminzionale: non richiede alcuno specifico esame e di solito può essere trattato efficacemente mediante ginnastica del pavimento pelvico e compressione manuale dell'uretra bulbare subito dopo la minzione (cosiddetto urethral milking) (LOE 2, grado B) (5,6);
- Incontinenza da urgenza: questo e tutti i sintomi della vescica iperattiva dovrebbero essere trattati, quantomeno all'inizio, con metodiche non invasive (grado D) (4,7):
 - Interventi sullo stile di vita (tutte le metodiche del trattamento comportamentale come riduzione dell'assunzione di liquidi, variazione dello scaglionamento dell'assunzione, ecc) (grado C) (7);

- Riabilitazione del pavimento pelvico (grado C). Sono pochi i reports in letteratura che si occupano dell'impiego di terapie non farmacologiche nel trattamento della vescica iperattiva. La riabilitazione del pavimento pelvico è una forma di trattamento meno efficace della farmacoterapia ma più efficace del placebo, e in grado di migliorare gli effetti della terapia con antimuscarinici (LOE 2-3, grado di raccomandazione C) (7);
 - Elettrostimolazione. Non ha mostrato di aggiungere alcun vantaggio rispetto alla PFMT da sola. Da sola, ha un'efficacia dubbia (grado di raccomandazione C) (1, 8, 9, 16, 20);
 - Regimi di minzione programmata. Nel caso della incontinenza da urgenza nell'uomo vi sono pochi studi che riguardano il bladder training. Non vi è sufficiente evidenza che abbia una qualche efficacia terapeutica da sola. In associazione, migliora l'efficacia degli antimuscarinici (grado C) (21);
 - Farmaci antimuscarinici, in caso di vescica iperattiva sia asciutta che bagnata (grado C) (21);
 - Farmaci -bloccanti se vi può essere una condizione di ostruzione delle basse vie urinarie (grado C) (7).
- c) Incontinenza da sforzo post-prostatectomia: dovrebbe essere trattata inizialmente con la riabilitazione del pavimento pelvico (grado C), coadiuvata da interventi sullo stile di vita o bladder training (grado C) (7). Circa la riabilitazione del pavimento pelvico i dati disponibili riguardano soprattutto l'incontinenza dopo prostatectomia. Il supporto scientifico a favore di questo presidio rispetto al non far nulla è piuttosto modesto. Non è chiaro se l'ausilio del biofeedback accresca l'efficacia di PFMT rispetto al DRE da solo. PFMT dopo la TURP può ridurre l'incidenza dell'incontinenza nelle prime 3 settimane dopo l'intervento, ma in un tempo più lungo l'efficacia non è mantenuta. Sia la spremitura uretrale che il PFMT sono efficaci nel controllo del gocciolamento postminzionale (7).

Se il trattamento iniziale non sortisce l'effetto sperato, dopo un ragionevole periodo di tempo (8-12 settimane), bisogna passare ad un secondo livello diagnostico-terapeutico.

2. TRATTAMENTO AVANZATO

Inquadramento

Il fulcro è l'esame urodinamico (23, 26, 27).

- Cistomanometria: permette di riconoscere l'incontinenza urodinamica da sforzo e la iperattività detrusoriale, dando quindi un correlato urodinamico alla sintomatologia del paziente. A questo riguardo è da tener presente che i sintomi sono blandamente correlati al reale quadro urodinamico sottostante, che l'accuratezza diagnostica dei sintomi da SUI nel 60% dei casi, e che il quadro di vescica iperattiva si correla nel 50% dei casi con il riscontro di iperattività detrusoriale;
- Studio P/F: è utile, in caso di correzione chirurgica potenzialmente in grado di accrescere la resistenza all'outlet vescicale, per valutare la performance detrusoriale nello svuotamento.

Trattamento

Se l'incontinenza provoca un deterioramento significativo della qualità della vita, quando il trattamento iniziale (non invasivo) è fallito, forme più invasive di terapia, essenzialmente chirurgiche, vengono prese in considerazione:

- Deficit sfinterico: esiste oggi una principale opzione terapeutica (gold standard), e opzioni di efficacia inferiore o ancora incerta:
 - Sfintere urinario artificiale: rimane il gold standard per il trattamento dell'incontinenza post-prostatectomia. La metodica ha un elevato successo a lungo termine (almeno del 75% a 5 anni) e i pazienti mostrano un elevato indice di soddisfazione. Questi risultati sembrano superare il problema tipico degli sfinteri di un elevato tasso di revisione della protesi (dal 16 al 50%). Il ruolo dello sfintere artificiale sta subendo l'attacco di procedure meno invasive, che tuttavia necessitano ancora di conferme sulla validità e l'equivalenza dei risultati a lungo termine. Per questo motivo consideriamo ancora l'AUS il gold standard nel trattamento dell'incontinenza da sforzo post prostatectomia (LOE 2, grado di raccomandazione B) (47, 56).

Le caratteristiche urodinamiche per l'impianto di uno sfintere artificiale sono: vescica con adeguata compliance, detrusore stabile, capacità cistometrica massima nella norma, svuotamento a basse pressioni (87). Alterazioni della funzione vescicale sono state riscontrate dopo l'impianto in pazienti con incontinenza neurogena (DO de novo, pressioni elevate durante lo svuotamento), di cui comunque è preferibile sempre tener conto quando si programma l'impianto di un AUS (81-86).

Nel corso degli anni il cuff dello sfintere potrebbe provocare atrofia dell'uretra, con conseguente ricomparsa di incontinenza. L'incidenza di questa complicanza che richiede una revisione chirurgica dello sfintere è del 3-9,3% (61, 62, 89).

Vari tipi di malfunzionamento meccanico possono anche incorrere o per difetti intrinseci dello sfintere, o per errori nell'impianto (i più frequenti sono i kinks dei tubi) (57, 42, 55, 88, 90-93).

- Bulking agents: rimangono il trattamento meno invasivo per l'incontinenza dopo prostatectomia radicale dopo il fallimento dei trattamenti conservativi. Per tutti gli agenti di bulk presi in considerazione i risultati si sono sempre rivelati piuttosto modesti. In particolare vi è un rapido decremento dei risultati di per sé modesti (per es. il report [97] dove le percentuali di successo a 1, 3, 6 e 12 mesi sono state rispettivamente 40%, 71%, 33% e 26%. È ancora da stabilire, comunque, se queste basse percentuali di successo dipendono dalla mancanza di un bulking agent adeguato o da limiti nel principio di funzionamento della metodica (LOE 3, grado di raccomandazione C) (37-39, 97, 98).
- Pro-ACT: agirebbe mediante elevazione e compressione del collo vescicale e dell'uretra membranosa mediante palloncini gonfiabili in maniera modulabile in base alle necessità del singolo paziente. Il paziente ideale dovrebbe avere detrusore normocontrattile e, anche se non vi sono riferimenti certi in tal senso, allo stato attuale anche assenza di DO. Poiché l'irradiazione pelvica si associa ad un aumentato rischio di dislocazione del palloncino e erosione vescicale, questa categoria di pazienti non sarebbe candidabile. Il follow up più lungo attualmente disponibile in letteratura è di 48 mesi, con una percentuale stabile di successo terapeutico del 65% (75% includendo i pazienti comunque migliorati nei parametri oggettivi e che si ritengono comunque soddisfatti dei risultati ottenuti) (grado di raccomandazione C) (94-96, 99, 100).
- Sling all'uretra bulbare: il principio di trattamento –compressione dell'uretra- fu per la prima volta proposto negli anni 70 da Kaufman, ma con risultati clinici scadenti

e un'elevata incidenza di complicanze. È stato recentemente riproposto grazie all'avvento di nuovi materiali sintetici (30, 42, 43). Con uno sling si cerca di ottenere una compressione dalla faccia ventrale dell'uretra anziché una compressione circolare (come nel caso dello sfintere sia naturale che artificiale).

A breve termine, in un piccolo numero di case series, lo sling sembra dare risultati accettabili per la comune pratica clinica. Tuttavia, l'interpretazione dei risultati è difficile per le differenti definizioni di "cura" impiegate. A ciò si aggiunga che la maggior parte degli studi include pazienti con follow up inferiore a 1 anno (43-46, 58-60).

Una conseguenza della scarsità di dati su questa metodica è che non si hanno informazioni adeguate su quale paziente sia il candidato ideale per questo tipo di procedura. Probabilmente pazienti con gradi di incontinenza lieve o moderata (LOE 3, grado di raccomandazione C).

Ovviamente questa metodica necessita di un follow up più lungo prima di giungere a delle raccomandazioni definitive come nel caso dell'AUS.

- Iperattività detrusoriale idiopatica (e capacità vescicale ridotta): dopo che i trattamenti conservativi (farmacoterapia, PFMT) sono falliti, un'opzione può essere l'impiego di farmaci intravesicali, sia sotto forma di instillazione come la capsaicina e la resiniferatossina (LOE 3, grado C) (63-68), sia sotto forma di iniezioni intradetrusoriali come la tossina botulinica (LOE 3, grado C). In caso di insuccesso si può far ricorso alla neuromodulazione sacrale. A questo riguardo i dati in letteratura testimoniano l'efficacia terapeutica con un LOE 1 e 2 e un grado di raccomandazione B(69-73). tuttavia il numero relativamente esiguo di pazienti arruolati nei clinical trials, gli scarsi risultati in un trial prospettico, e anche i costi del device, rendono l'attuale impiego di questa metodica piuttosto limitato nei pazienti con DO idiopatica.

In caso di fallimento anche di queste metodiche restano da prendere in considerazione la cistoplastica di ampliamento (grado C), la miomectomia di ampliamento (grado D) e la derivazione urinaria (nelle sue varianti non continente e continente) (grado B) (74-80).

- Incontinenza associata a ipocontrattilità detrusoriale: metodiche come l'autocaterismo vanno promosse, al fine di ottenere lo svuotamento vescicale (grado B/C) (101).
- Incontinenza associata a ostruzione delle basse vie urinarie: la disostruzione può agevolare anche la successiva risoluzione dell'incontinenza da urgenza o della sintomatologia da vescica iperattiva. Pertanto, allorché le terapie mediche siano fallite (antimuscarinici, --bloccanti) o non siano applicabili (antimuscarinici e elevato residuo postmizionale), la chirurgia disostruttiva della prostata può essere una valida opzione (grado B/C) (101).

Bibliografia

1. Moore, K.N., Griffiths, D., Hughton, A.: Urinary incontinence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial comparing pelvic muscle exercises with or without electrical stimulation. *BJU International*, 83: 57, 1999.
2. Parekh, A.R., Feng, M.I., Kirages, D. et al.: The role of pelvic floor exercises on post-prostatectomy incontinence. *J Urol*, 170: 130, 2003.
3. Bales, G.T., Gerber, G.S., Minor T.X. et al.: Effect of preoperative biofeedback/pelvic floor training on continence in men undergoing radical prostatectomy. *Urology*, 56: 627, 2000.
4. Brown, C.T., Van Der Meulen, J., Mundy, A.R., et al.: Lifestyle and behavioural interventions for men on watchful waiting with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a national multidisciplinary survey. *BJU Int.* 92: 53, 2003.
5. Paterson, J., Pinnock C.B., Marshall, V.R.: Pelvic floor exercises as a treatment of post-micturition dribble. *Br J Urol*, 79: 892, 1997.
6. Dorey, G., Speakman, M, Feneley, R.C. et al.: Pelvic floor exercises as a treatment of post-micturition dribble in men with erectile dysfunction: a randomised controlled trial. *Urologic Nursing*, in press, 2004.
7. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 916-922
8. Yamanishi, T., Yasuda, K, Sakakibara. R. et al.: Pelvic floor electrical stimulation in the treatment of stress incontinence: an investigational study and a placebo controlled double-blind trial. *J Urol*, 158: 2127, 1997.
9. Yamanishi. T., Yasuda, K.: Electrical stimulation for stress incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 9: 281, 1998.
10. Mathewson-Chapman, M.: Pelvic muscle exercise/biofeedback for urinary incontinence after prostatectomy: an education program. *J Cancer Educ*, 12: 218, 1997.
11. Sueppel, C, Kreder, K., See, W.: Improved continence outcomes with preoperative pelvic floor muscle strengthening exercises. *Urol Nurs*. 21: 201, 2001.
12. Joseph, A.C., Chang, M.K.: Comparison of behaviour therapy methods for urinary incontinence following prostate surgery: a pilot study. *Urol Nurs*. 20: 203, 2000.
13. Porru, D., Campus G., Caria, A. et al.: Impact of early pelvic floor rehabilitation after transurethral resection of the prostate. *Nerourol Urodyn*, 20: 53, 2001
14. Chang, P.L., Tsai, L.H., Huang, S.T. et al.: The early effect of pelvic floor muscle exercise after transurethral prostatectomy. *J Urol*, 160: 402, 1998.
15. Hunter, K., Moore, K., Glazener, C. M. et al: Conservative management of post prostatectomy incontinence (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Oxford: Update Software, 2004
16. Yasuda, K., Yamanishi, T.: Critical evaluation of electro-stimulation for management of female urinary incontinence. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 11: 503, 1999
17. Hu, J.C., Gold, K.F., Pashos, C.L. et al.: Temporal trends in radical prostatectomy complications from 1991 to 1998. *J Urol*, 2003; 169: 1443, 2003.
18. Palmer, M.H., Fofarty, L.A., Somerfield, M.R. et al.: Incontinence after prostatectomy: coping with incontinence after prostate cancer surgery. *Oncol, Nurs. Forum*, 30: 229-238: *Oncol, Nurs. Forum*, 30: 229, 2003
19. Gacci, M., Bartoletti, R, Fglioli, S, et al.: Urinary symptoms, quality of life and sexual function in patients with benign prostatic hypertrophy before and after prostatectomy: a prospective study. *BJU Int*, 91: 196, 2003.
20. Carlson, K.V., Nitti, V.W.: Prevention and management of incontinence following radical prostatectomy: *Urol Clin North Am*, 28: 595. 2001.
21. Alhasso AA, McKinlay J, Patrick K, Stewart L: Anticholinergic drugs versus non-drug active therapies for overactive bladder syndrome in adults (Review)
22. Yamanishi, T., Igarashi, T., Murakami, S. et al.: [A comparative study of the effects of drug therapy and bladder training therapy]. *Hinyokika Kyo*, 34: 102, 1988
23. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1245
24. McGuire EJ, Fitzpatrick CC, Wan J, et al. Clinical assessment of urethral sphincter function. *J Urol*. Nov. 1993; 150(5 Pt 1): 1452-1454.
25. Schick E. Objective assessment of resistance of female urethra to stress. A scale to establish degree of urethral incompetence. *Urology*. Nov. 1985;26(5):518-526.

26. Brown MC, Sutherst JR, Murray A, Richmond DH. Potential use of ultrasound in place of X-ray fluoroscopy in urodynamics. *Br J Urol.* Feb 1985; 57(1):88-90.
27. Bidair M, Tiechman JM, Brodak PP, Juma S. Transrectal ultrasound urodynamics. *Urology.* Dec 1993;42(6):640-644; discussion 644-645.
28. Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patients reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol.* Sep 2000;164(3 Pt 1):744-748.
29. Groutz A, Blaivas JG, Chaikin DC, Weiss JP, Verhaaren M. The pathophysiology of post-radical prostatectomy incontinence: a clinical and video urodynamic study. *J Urol.* Jun 2000;163(6):1767-1770.
30. McGuire EJ, Appell RA. Transurethral collagen injection for urinary incontinence. *Urology.* Apr 1994;43(4):413-415.
31. Aboseif SR, Q'Connell HE, Usui A, McGuire EJ. Collagen injection for intrinsic sphincteric deficiency in men. *J Urol.* Jan 1996;155(1):10-13.
32. Cummings JM, Boullier JA, Parra RO. Transurethral collagen injections in the therapy of post-radical prostatectomy stress incontinence. *J Urol.* Mar 1996;155(3):1011-1013.
33. Sancbcz-Ortiz RF, Broderick GA, Chaikin DC, et al. Collagen injection therapy for post-radical retropubic prostatectomy incontinence: role of Valsalva leak point pressure. *J Urol.* Dec 1997;158(6):2132-2136.
34. Smith DN, Appell RA, Rackley RR, Winters JC. Collagen injection therapy for post-prostatectomy incontinence. *J Urol.* Aug 1998;160(2):364-367.
35. Klutke JJ, Subir C, Andriole G, Klutke CG. Long-term results after antegrade collagen injection for stress urinary incontinence following radical retropubic prostatectomy. *Urology.* May 1999;53(5):974-977.
36. Tiguert R, Gheiler EL, Gudziak MR. Collagen injection in the management of post-radical prostatectomy intrinsic sphincteric deficiency. *NeuroUrol Urodyn.* 1999; 18(6):653-658.
37. Cespedes RD, Leng WW, McGuire EJ. Collagen injection therapy for postprostatectomy incontinence. *Urology.* Oct 1999;54(4):597-602.
38. Gomes CM, Broderick GA, Sanchez-Ortiz RF, Preate D. Jr., Rovner ES, Wein AJ. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence: impact of prior collagen injection on cost and clinical outcome. *J Urol.* Jan 2000;163(1):87-90.
39. Buge1 H, Pfister C, Sibert L, Cappelletti O, Khalaf A, Grise P. [Intraurethral Macroplastic injections in the treatment of urinary incontinence after prostatic surgery]. *Prog Urol.* Dec 1999;9(6):1068-1076.
40. Kaufman JJ. A new operation for male incontinence. *Surg Gynecol Obstet.* Aug 1970;131(2):295-299.
41. Kaufman JJ. Treatment of post-prostatectomy urinary incontinence using a silicone gel prostheses. *Br J Urol.* Dec 1973;45(6):646-653.
42. Kaufman JJ. Surgical treatment of post-prostatectomy incontinence: use of the penile crura to compress the bulbous urethra. *J Urol.* Feb 1972;107(2):293-297.
43. Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. *J Urol.* May 1998;159(5):1510-1515.
44. John H. Bulbourethral composite suspension: a new operative technique for post-prostatectomy incontinence; *J Urol.* May 2004;171(5):1866-1870; discussion 1869-1870.
45. Migliari R, Pistolesi D, De Angelis M. Polypropylene sling of the bulbar urethra for post-radical prostatectomy incontinence. *Eur Urol.* Feb 2003;43(2):152-157.
46. Ullrich NF, Comiter CV. The male sling for stress urinary incontinence: urodynamic and subjective assessment. *J Urol.* Jul 2004;172(1):204-206.
47. Perez LM, Webster GD. Successful outcome of artificial urinary sphincters in men with post-prostatectomy urinary incontinence despite adverse implantation features. *J Urol.* 1992;148(4): 1166-1170.
48. Gomha MA, Boone TB. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence in men who had prior radiotherapy a risk and outcome analysis. *J Urol.* Feb 2002;167(2 Pt 1): 591-596.
49. Montague DK. The artificial urinary sphincter (AS 800) experience in 166 consecutive patients. *J Urol.* Feb 1992;147(2):380-382.
50. Martins FE, Boyd SO. Artificial urinary sphincter in patients following major pelvic surgery and/or radiotherapy: are they less favorable candidates? *J Urol.* Apr 1995;153(4):1188-1193.
51. Fleshner N, Herschorn S. The artificial urinary sphincter for post-radical prostatectomy incontinence: impact on urinary symptoms and quality of life. *J Urol.* Apr 1996;155(4):1260-1264.

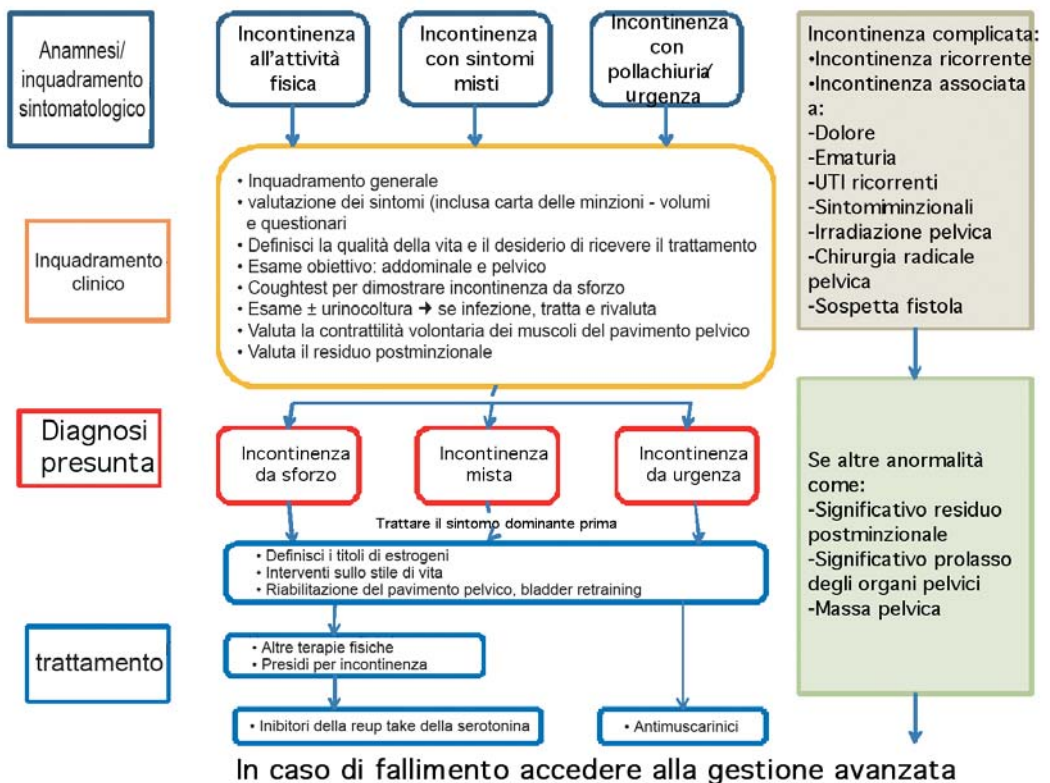
52. Mottet N, Boyer C, Chartier-Kastler E, Ben Naoum K, Richard F, Costa P. Artificial urinary sphincter AMS 800 for urinary incontinence after radical prostatectomy: the French experience *Urol Int*. 1998;60 Suppl 2:25-29; discussion 35.
53. Madjar S, Gousse AE, Lambert MM, Fishman IJ. Artificial urinary sphincter implantation for radical prostatectomy urinary incontinence: which factors influence patient satisfaction? *BJU Int*. 2000;86 (suppl. 3):121.
54. Klijn AJ, Hop WC, Mickisch G, Schroder FH, Bosch JL. The artificial urinary sphincter in men incontinent after radical prostatectomy: 5 year actuarial adequate function rates. *Br J Urol*. Oct 1998;82(4):530-533.
55. Haab F, Trockman BA, Zimmern PE, Leach GE. Quality of life and continence assessment of the artificial urinary sphincter of men with minimum 3.5 years of followup. *J Urol*. Aug 1997; 158(2):435-439.
56. Goldwasser B, Furlow WL, Barrett DM. The model AS 800 artificial urinary sphincter: Mayo Clinic experience. *J Urol*. Apr 1987;137(4):668-671.
57. Fulford SC, Sutton C, Bales G, Hickling M, Stephenson TP. The fate of the 'modern' artificial urinary sphincter with a follow-up of more than 10 years. *Br J Urol*. May 1997;79(5):713-716.
58. Thuroff JW, Hohenfellner M, Schultze-Lampel D. Die Harnin-kontinenz des Mannes. Faszienzügelplastik zur Therapie der StreBinkontinenz. *Akt. Urol*. 1992;23:149.
59. Cespedes RD, Jacoby K. Male slings for postprostatectomy incontinence. *Tech Urol*. Jun 2001;7(2):17-183,
60. Sousa-Escandon A, Rodriguez Gomez JJ, Uribarri Gonzalez C, Marques-Queimadelos A. Externally readjustable sling for treatment of male stress urinary incontinence: points of technique and preliminary results. *J Endourol*. Feb 2004;18(1):113-118.
61. Petrou SP, Elliott DS, Barrett DM. Artificial urethral sphincter for incontinence. *Urology*. Sep 1 2000;56(3):353-359.
62. Venn SN, Greenwell TJ, Mundy AR. The long-term outcome of artificial urinary sphincters. *J Urol*. Sep 2000;164(3 Pt 1):702-706; discussion 706-707.
63. Chai TC, Gray ML, Steers WD. The incidence of a positive ice water test in bladder outlet obstructed patients: evidence for bladder neural plasticity. *J Urol*. Jul 1998;160(1):34-38.
64. Cruz F, Guimaraes M, Silva C, Rio ME, Coimbra A, Reis M. Desensitization of bladder sensory fibers by intravesical capsaicin has long lasting clinical and urodynamic effects in patients with hyperactive or hypersensitive bladder dysfunction. *J Urol*. Feb 1997;157(2):585-589.
65. Kuo HC. Effectiveness of intravesical resiniferatoxin for anticholinergic treatment refractory detrusor overactivity due to nonspinal cord lesions. *J Urol*. Sep 2003;170(3):835-839.
66. Palma PCR, Thiel M, Riccetto CLZ, Dambros M, Miyaoka R, Rodriguez Netto Jr N. Resiniferatoxin for detrusor instability refractory to anticholinergics. *Int Brazilian J Urol*. 2004;30:53-58.
67. Rios M, Mattos J, D., Panhoca R, et al. Intravesical resiniferatoxin for the treatment of idiopathic detrusor overactivity in women: a randomized double-blind placebo controlled study. *Neurourol Urodyn*. 2004;23(5-6):Abstr.
68. Silva C, Ribeiro MJ, Cruz F. The effect of intravesical resiniferatoxin in patients with idiopathic detrusor instability suggests that involuntary detrusor contractions are triggered by C-fiber input. *J Urol*. Aug 2002; 168(2):575-579.
69. Bosch JL, Groen J. Disappointing results of neuromodulation in men with urge incontinence due to detrusor instability. *Neurourol Urodyn*. 1997;16:347-349.
70. Siegel SW, Catanzaro F, Dijkema HE, et al. Long-term results of a multicenter study on sacral nerve stimulation for treatment of urinary urge incontinence, urgency-frequency, and retention. *Urology*. Dec 4 2000;56(6 Suppl 1):87-91.
71. Grunewald V, Hofner K, Thon WF, Kuczyk MA, Jonas U. Sacral electrical neuromodulation as an alternative treatment option for lower urinary tract dysfunction. *Restor Neurol Neurosci*. 1999;14(2-3):189-193.
72. Abrams P, Blaivas JG, Fowler CJ, et al. The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence. *BJU Int*. Mar 2003;91(4):355-359.
73. Diokno AC, Leu PB, Konstandt DB. A simplified method of implanting a neuromodulator device. *J Urol*. Apr 2003; 169(4): 1466-1469.

74. Leng WW, Blalock HJ, Fredriksson WH, English SF, McGuire EJ. Enterocystoplasty or detrusor myectomy? Comparison of indications and outcomes for bladder augmentation. *J Urol.* Mar 1999;161(3):758-763.
75. Hasan ST, Marshall C, Robson WA, Neal DE. Clinical outcome and quality of life following enterocystoplasty for idiopathic detrusor instability and neurogenic bladder dysfunction. *Br J Urol.* Nov 1995;76(5):551-557.
76. McInerney PD, DeSouza N, Thomas PJ, Mundy AR. The role of urodynamic studies in the evaluation of patients with augmentation cystoplasties. *Br J Urol.* Oct 1995;76(4):475-478.
77. Bramble FJ. The treatment of adult enuresis and urge incontinence by enterocystoplasty. *Br J Urol.* Dec 1982;54(6):693-696.
78. Sethia KK, Webb RJ, Neal DE. Urodynamic study of ileocystoplasty in the treatment of idiopathic detrusor instability. *Br J Urol.* Mar 1991;67(3):286-290.
79. Mundy AR, Stephenson TP. "Clam" ileocystoplasty for the treatment of refractory urge incontinence. *Br J Urol.* Dec 1985;57(6):641-646.
80. Edlund C, Peeker R, Fatl M. Clam ileocystoplasty: successful treatment of severe bladder overactivity. *Scand J Urol Nephrol.* Jun 2001;35(3):190-195.
81. Murray KH, Nurse DE, Mundy AR. Detrusor behaviour following implantation of the Brantley Scott artificial urinary sphincter for neuropathic incontinence. *Br J Urol.* Feb 1988;61(2):122-128.
82. Light JK, Pietro T. Alteration in detrusor behavior and the effect on renal function following insertion of the artificial urinary sphincter. *J Urol.* Sep 1986;136(3):632-635.
83. Bauer SB, Reda EF, Colodny AH, Retik AB. Detrusor instability: a delayed complication in association with the artificial sphincter. *J Urol.* Jun 1986;135(6):1212-1215.
84. Roth DR, Vyas PR, Kroovand RL, Perlmutter AD. Urinary tract deterioration associated with the artificial urinary sphincter. *J Urol.* Mar 1986;135(3):528-530.
85. Bitsch M, Nerstrom H, Nordling J, Hald T. Upper urinary tract deterioration after implantation of artificial urinary sphincter. *Scand J Urol Nephrol.* 1990;24(1):31-34.
86. Churchill BM, Gilmour RF, Khoury AE, McLorie GA. Biological response of bladders rendered continent by insertion of artificial sphincter. *J Urol.* Oct 1987;138(4 Pt 2):1116-1119.
87. Aprikian A, Berardinucci G, Pike J, Kiruluta G. Experience with the AS-800 artificial urinary sphincter in myelodysplastic children. *Can J Surg.* Aug 1992;35(4):396-400.
88. Simeoni J, Guys JM, Mollard P, et al. Artificial urinary sphincter implantation for neurogenic bladder: a multi-institutional study in 107 children. *Br J Urol.* Aug 1996;78(2):287-293.
89. Montague DK, Angermeier KW. Postprostatectomy urinary incontinence: the case for artificial urinary sphincter implantation. *Urology.* Jan 2000;55(1):2-4.
90. Light JK, Reynolds JC. Impact of the new cuff design on reliability of the AS800 artificial urinary sphincter. *J Urol.* Mar 1992;147(3):609-611.
91. Leibovich BC, Barrett DM. Use of the artificial urinary sphincter in men and women. *World J Urol.* 1997;15(5):316-319.
92. Fishman IJ, Shabsigh R, Scott FB. Experience with the artificial urinary sphincter model AS800 in 148 patients. *J Urol.* Feb 1989;141(2):307-310.
93. Marks JL, Light JK. Management of urinary incontinence after prostatectomy with the artificial urinary sphincter. *J Urol.* Aug 1989;142(2 Pt 1):302-304.
94. Hubner W, Trigo Rocha F, Gilling P, Sadi M, Sclarp O. International Multi-Center study assessing the safety and efficacy of the adjustable continence therapy (ProACT) for the treatment of post radical prostatectomy incontinence: preliminary results. *J Urol.* 2003;169:122 (Abstr. 473).
95. Sclarp O, Hubner W. Treatment of Postprostatectomy Incontinence - 3 Years Experience Using a New Minimal Invasive Technique. Paper presented at: XVIII Congress of the European Association of Urology (EAU), 2003; Madrid, Spain).
96. Gilling P, Hubner W, Trigo Rocha F, Sadi M, Sclarp O. International Multi-Center study evaluating the adjustable continence therapy (ProACT) for male post prostatectomy stress urinary incontinence. *J Urol.* 2004;171:132 (Abstr. 494).
97. Rahman NU, Minor TX, DENG D and LUE TF: Combined external urethral bulking and artificial urinary sphincter for urethral atrophy and stress urinary incontinence. 2005 *BJU INTERNATIONAL* 95, 824-826

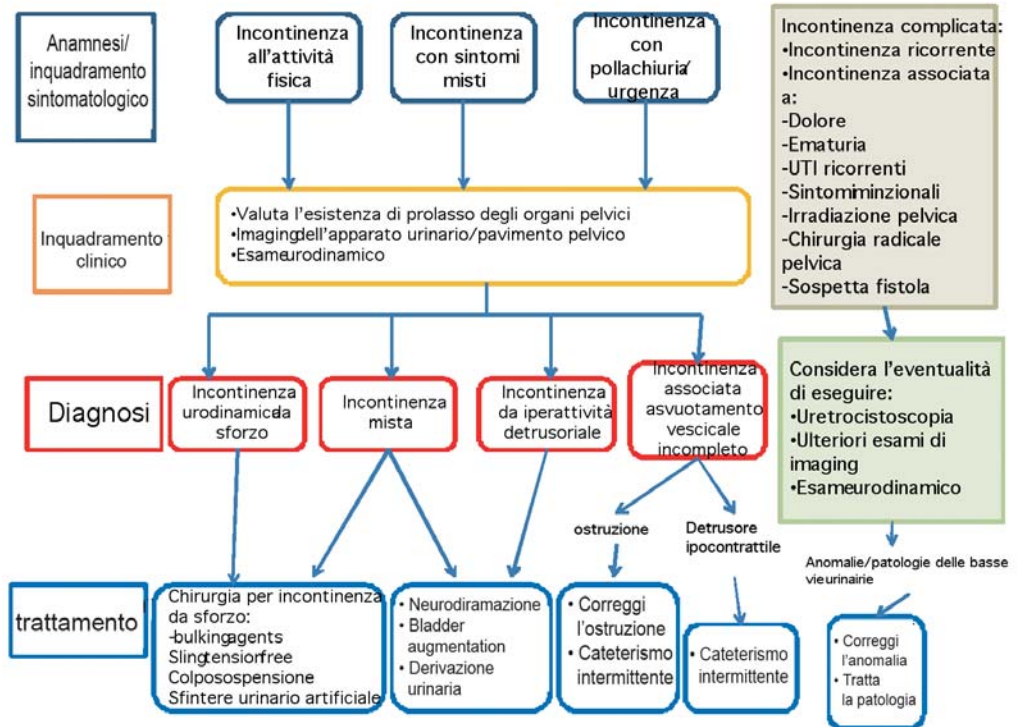
-
98. Allen SD, Thompson AS, Sohaib A: The normal post-surgical anatomy of the male pelvis following radical prostatectomy as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* January 2008
 99. HÜBNER WA and SCHLARP OM: Treatment of incontinence after prostatectomy using a new minimally invasive device: adjustable continence therapy. 2005 *BJU INTERNATIONAL* 96, 587–594
 100. Trigo-Rocha FT, Mendes Gomes C, Lima Pompeo AC, Lucon AM, Arap S: Prospective study evaluating efficacy and safety of Adjustable Continence Therapy (ProACT) for post radical prostatectomy urinary incontinence. *Urology* 2006 (67) 5: 965-969
 101. Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1602-1605

3. Incontinenza urinaria nella femmina adulta

1. TRATTAMENTO INIZIALE



2. TRATTAMENTO AVANZATO



L'inquadramento iniziale dovrebbe portare all'identificazione di:

- Gruppo dell'incontinenza "complessa": eccezionalmente nei paesi industrializzati forme severe di incontinenza possono derivare da traumi da parto che provocano l'insorgenza di una fistola urinaria. Viceversa nei Paesi in via di sviluppo dell'Africa sub-Sahariana tale condizione affligge milioni di donne.
- Altre forme di incontinenza complessa riguardano donne che hanno dolore, o ematuria, o infezioni recidivanti, importanti prolapsi degli organi pelvici, ovvero incontinenza persistente o recidiva dopo chirurgia per incontinenza. Le forme di incontinenza complessa vanno avviate a valutazione specialistica (se l'inquadramento è stato condotto da un medico non urologo funzionale), ovvero richiedono indagini di secondo livello come l'esame urodinamico.

Le altre pazienti possono essere divise in tre principali gruppi:

- Donne con incontinenza da sforzo quando compiono attività fisica;
- Donne con urgenza, pollachiuria e incontinenza da urgenza (vescica iperattiva – overactive bladder OAB);
- Donne con incontinenza urinaria mista (da sforzo e da urgenza).

Un esame obiettivo addominale, pelvico e perineale deve essere eseguito di routine. A questo bisogna aggiungere anche lo stress test (colpi di tosse e impiego del torchio addominale per diagnosticare fughe di urina) al fine di sospettare l'incontinenza da sforzo. Bisogna anche ricercare le condizioni di prolasso degli organi pelvici o l'atrofia degli organi genitali. L'esame vaginale o rettale deve anche includere la valutazione del tono volontario dei muscoli del pavimento pelvico, soprattutto in previsione della riabilitazione del pavimento pelvico.

Le donne che hanno forme complesse di incontinenza possono necessitare di esami aggiuntivi come la citologia urinaria, l'uretroscopia o esami di imaging dell'apparato genitourinario. Se questi esami sono normali, solo allora esse dovrebbero essere trattate per incontinenza, a seconda dei casi con trattamenti conservativi o chirurgici.

È più probabile che richiedano ulteriori trattamenti quelle donne in cui le forme iniziali (conservative) di trattamento siano fallite o la cui qualità della vita non sia comunque adeguatamente migliorata. Le opzioni terapeutiche, a questo punto, consistono essenzialmente in un trattamento chirurgico. Si raccomanda fortemente di eseguire le prove urodinamiche prima di qualunque trattamento chirurgico, al fine di eseguire una diagnosi corretta del tipo di incontinenza (da sforzo vs da urgenza). La cistomanometria è utile per distinguere l'incontinenza urodinamica da sforzo dall'incontinenza da urgenza/iperattività detrusoriale. Lo studio pressione/flusso permette di valutare la contrattilità del detrusore ed eventuali condizioni di ostruzione (p.e. dovute a consensuale prolasso). Il profilo pressorio uretrale o il leak point pressure sono opzionali.

È fortemente raccomandata anche la valutazione di eventuali prolassi degli organi pelvici, possibilmente con il metodo POP-Q dell'ICS. Nelle donne con incontinenza patente e prolasso degli organi pelvici anche quest'ultimo va trattato adeguatamente.

Il trattamento può essere così schematizzato:

- **Trattamento iniziale:** dovrebbe includere interventi sullo stile di vita, riabilitazione del pavimento pelvico, bladder training. Il target di queste forme di trattamento conservativo può includere tutte le categorie: incontinenza da sforzo, da urgenza e mista.
- Interventi sullo stile di vita: riduzione del peso corporeo in caso di sovrappeso, smettere di fumare, modificazioni dell'assunzione giornaliera di liquidi e di alimenti che contengano caffeina (grado di raccomandazione A). Più analiticamente vi è un numero abbastanza contenuto di trials randomizzati per stabilire l'efficacia di un dato intervento sull'incontinenza. Comunque vi è evidenza che:
 - Obesità e fumo di sigarette accrescono l'incidenza di incontinenza, ma mentre il calo ponderale può influenzare la condizione clinica, non vi sono dati in letteratura per una simile asserzione riguardo il fumo (1-13);
 - L'assunzione di liquidi ha un ruolo da minore a nullo (14, 15);
 - Condizioni croniche di aumento del torchio addominale possono accrescere il rischio di incontinenza, tuttavia non vi sono trials che abbiano esaminato l'effetto del miglioramento della stipsi sull'incontinenza (16-19);
 - Un'attività fisica particolarmente intensa può smascherare l'incontinenza. Vi sono, inoltre, scarsi dati che suggeriscono che le donne più attive possono più frequentemente avere incontinenza rispetto alle donne sedentarie, e che un lavoro con elevati carichi può più frequentemente essere associato al prolasso degli organi pelvici (LOE 2-3).

- Riabilitazione del pavimento pelvico (terapia fisica) [pelvic floor muscle training, acronimo PFMT]: per donne con incontinenza sia da sforzo, che da urgenza che mista PFMT è più efficace rispetto all'assenza di trattamento (LOE 1) (22-24, 27-33). Negli ultimi due casi l'efficacia potrebbe essere accresciuta dall'associazione con bladder training (41). È dubbio, invece, un reale vantaggio dall'associazione di biofeedback (22).
 - Riferendoci ai principi della fisiologia dell'apparato muscolare, sequenze brevi di contrazioni massimali o quasi, da ripetere una o più volte al giorno almeno 3 volte alla settimana possono migliorare la forza, mentre contrazioni meno intense ma ripetute più frequentemente possono migliorare l'endurance. Invece contrazioni volontarie in corrispondenza di particolari attività possono migliorare la coordinazione;
 - Prima di iniziare un programma di PFMT bisogna verificare l'abilità delle pazienti di eseguire una corretta contrazione dei muscoli del pavimento pelvico e determinare quali facilitazioni, tecniche o personalizzazioni (se è il caso) vanno impiegati per ottimizzare il successo terapeutico. Una siffatta supervisione andrebbe garantita anche nel corso del trattamento;
 - Il biofeedback non sembra aggiungere vantaggi al PFMT (22).

Con le limitazioni legate al numero e alla qualità dei lavori scientifici disponibili:

- PFMT e coni vaginali hanno la stessa efficacia terapeutica, ma i secondi hanno più complicanze (grado B) (24, 35-37, 142);
- Nell'incontinenza da sforzo PFMT potrebbe dare risultati migliori rispetto all'elettrostimolazione, che ha anche un maggior numero di complicanze (grado B) (26, 30, 38-40);
- PFMT e training vescicale potrebbero avere pari efficacia (grado B) (25, 41);
- PFMT potrebbe essere più efficace dell'ossibutinina (grado B) (27);
- PFMT è meno efficace della chirurgia nell'incontinenza da sforzo (grado B) (42).
- Coni vaginali (terapia fisica): i dati sulla reale efficacia dei coni vaginali sono scarsi e dunque non si può affermare che la metodica dia risultati migliori rispetto all'astensione da qualunque trattamento (43, 21, 24, 45).
- Elettrostimolazione (ES) (terapia fisica): è notevole la mancanza di accordo sui protocolli, il che implica che non siano ancora chiari i principi su cui si basa questa metodica. Nelle donne con incontinenza da sforzo non sembra dare vantaggi rispetto al placebo (26, 30, 34, 39, 44, 46, 47, 49, 50). Per la DO sembra esservi un trend verso una maggior efficacia rispetto al placebo (40, 44, 48, 51-54). Non vi sono, infine, dati a sufficienza per confrontare la ES con le altre terapie conservative.
- Regimi di minzione programmata [timed voiding] (55): è dimostrata una reale efficacia terapeutica nella incontinenza da sforzo, da urgenza e mista (LOE 1), tuttavia non vi è accordo sulle percentuali di successo. Mancano anche dati sul confronto fra questa e le altre terapie conservative.
- In caso di deficit estrogenico e/o infezione delle vie urinarie, alla paziente bisogna prescrivere le terapie del caso e bisogna programmare una rivalutazione (grado di raccomandazione B) (55).

- Le forme di trattamento conservativo possono essere implementate da appropriate terapie farmacologiche: (antimuscarinici (vescica iperattiva), inibitori del reuptake della serotonina e della noradrenalina (incontinenza da sforzi) (grado A) (55).
- Nelle forme miste è comune pratica clinica trattare dapprima il sintomo predominante (grado di raccomandazione C) (55).

In caso di **trattamento chirurgico** per incontinenza da sforzo, questa va confermata in fase cistomanometrica (incontinenza urodinamica da sforzo). Bisogna segnalare che gli studi randomizzati controllati ad oggi sono ancora meno del 10%, a differenza del 50% circa in altre aree terapeutiche (soprattutto farmacoterapia). Anche la qualità degli studi randomizzati disponibili è talvolta minata da limiti metodologici, primo fra tutti un numero di pazienti arruolato inadeguato rispetto agli endpoints.

- Le opzioni di trattamento raccomandate per le pazienti con ipermobilità del collo vescicale o dell'uretra vanno dalle tecniche di sospensione retropubica (Burch, Marshall Marchetti Kranz), alle sling cervicali e alle sling sub-uretrali. In caso di accertata incontinenza da sforzo, è desiderabile procedere alla contemporanea correzione del prolasso.
- Per le pazienti in cui si sia riscontrato un deficit sfinterico intrinseco associato a una limitata o assente mobilità del collo vescicale, bisogna prendere in considerazione le procedure di sling, i bulking agent iniettabili e lo sfintere urinario artificiale:
 - Colporaffia anteriore: a fronte di un successo terapeutico a un anno del 63-100%, i risultati calano al 31-37% a 5 anni. Si tratta, pertanto di una tecnica semplice, a bassa morbilità, ma scarsamente efficace. Probabilmente allo stato attuale la maggiore indicazione è l'impiego in quelle pazienti che preferiscono sacrificare parte delle chances di successo terapeutico a fronte di un basso rischio di complicanze (Jarvis) (LOE 1, grado A) (56-59, 64, 69).
 - Colposospensione (Burch) (143-153): questa tecnica open è efficace sia come trattamento primario che secondario nella correzione dell'incontinenza (LOE 1, grado A).

Sebbene vi sia una certa percentuale di recidive, la procedura è efficace a lungo termine (miglioramento soggettivo 37-96%, miglioramento oggettivo 76-94%). Il maggior numero di fallimenti si verifica entro il primo anno dalla chirurgia.

Questa procedura è gravata da complicanze quali il sanguinamento, l'insorgenza di difficoltà minzionali (talvolta tali da richiedere CIC), insorgenza di vescica iperattiva, prolasso degli organi genitali (60, 78, 79).

Negli ultimi anni hanno avuto larga diffusione le tecniche di sospensione vaginale tension-free (tension free vagina tape, TVT), soprattutto per la loro ridotta invasività rispetto alla colposospensione. Sebbene il trend sia in favore di una longevità dei risultati ottenuti, ad oggi non si può affermare con certezza che essi siano paragonabili a quelli della colposospensione. Stesso discorso vale per le complicanze a lungo termine, quali OAB, disturbi dello svuotamento, prolasso, ecc.

- Marshall-Marchetti-Krantz (80): vi è evidenza che i suoi risultati siano sovrapponibili alla colposospensione secondo Burch (LOE 3). Tuttavia, oltre a condividere le complicanze della Burch (talvolta in percentuale più alta come i disturbi dello svuotamento), l'insorgenza di osteite del pube nel 2,5% delle donne ne produce una certa svaluta-

zione sul piano clinico, cosicchè si può affermare che questa procedura non è più da impiegare (grado C).

- Paravaginal repair (62, 71, 80): vi è in effetti qualche evidenza che la riparazione di difetti/lacerazioni della fascia endopelvica in sede paravaginale possa curare l'incontinenza da sforzo (LOE 3). Vi è, tuttavia, evidenza ben maggiore che l'efficacia terapeutica è inferiore alla colposospensione (LOE 1/2). Inoltre la maggior parte dei report in letteratura riguardano tecniche combinate in cui il paravaginal repair è associato ad altre procedure (grado A).
- Colposospensione laparoscopica (61, 67, 74): la metodica avrebbe una percentuale di cura soggettiva paragonabile alla metodica open, ma oggettiva più bassa (tuttavia la differenza non risulta statisticamente significativa nelle review più complete). La percentuale di recidive sarebbe dell'8% circa più alta rispetto alla tecnica open (LOE 2).

Si può sintetizzare il corpus di informazioni in letteratura proprio così: la statistica non ha dimostrato una inferiorità della colposospensione laparoscopica rispetto alla Burch, ma vi è un trend a favore della metodica open (81).

Un limite alla valutazione della reale efficacia della procedura laparoscopica sta nel breve follow up e nella metodologia inadeguata della maggior parte dei reports in letteratura, e quindi non si è riusciti a definire un grado di raccomandazione per questa tecnica.

- Sospensioni con ago (needle suspension): esistono nella letteratura varie differenti metodiche descritte in letteratura a partire dagli anni sessanta. La prima è da attribuire a Pereyra (1959) (72). Degne di nota sono anche le evoluzioni di questa tecnica base eseguite da Gittes, Stamey e Raz (73). Tradizionalmente le tecniche di sospensione del collo vescicale mediante ago, anche se impiegabili come prima scelta, sono state utilizzate tuttavia o per correzione di recidive, o come seconda scelta quando la Burch non risultava facilmente eseguibile (scarsa mobilità vaginale, stenosi del canale vaginale, possibilità di fibrosi in sede pelvica in paziente già operata, ecc).(68)

È anche nota l'elevata percentuale di complicanze perioperatorie (48%) (68).

Sebbene le procedure di sospensione con ago abbiano ormai quasi cinquant'anni, i dati in letteratura sono spesso inadeguati per delle conclusioni "evidence based". Si può comunque ragionevolmente affermare che essa è meno efficace rispetto alla colposospensione open sia a breve che a lungo termine, e l'incidenza di complicanze è superiore (68).

Inoltre le metodiche di ancoraggio all'osso pubico hanno percentuali di successo probabilmente più basse, ma tasso di complicanze più alto.

Vi è scarsa evidenza, pertanto, in grado di supportare l'ulteriore impiego di queste metodiche nella comune pratica clinica (grado A) (68,81).

- Sling (82, 83): possono essere di materiale autologo, ovvero allograft o xenograft. Esiste una notevole quantità di dati a supporto dell'efficacia dei materiali biologici impiegati come sling (LOE 3 e 4). I lavori scientifici che si riferiscono all'impiego

autologo di materiale fasciale forniscono i risultati più a lungo termine di cui si dispone, 4 anni (LOE 3 e 4). I risultati degli altri materiali riguardano soprattutto il breve termine e quindi non sono ancora confrontabili a quelli dei materiali autologhi. Mancano anche lavori di confronto fra i diversi tipi di materiali biologici.

Gli sling autologhi possono garantire una effettiva efficacia di cura a lungo termine, intorno all'80-85% (grado B) (82-83). Simili affermazioni non possono essere fatte per gli altri materiali, per i quali si riporta la raccomandazione dell'ICI di impiegarli nell'ambito di trials ben progettati.

- TVT (tension free vaginal tape) (84-128): sotto questa voce si possono raccogliere tutte le metodiche che prevedono il posizionamento di una bendelletta in sede mediouretrale, non con l'intento di accrescere la resistenza uretrale bensì di fare da elemento di sostegno all'uretra allorchè vi sia un aumento della pressione endoaddominale. Per convenzione, tuttavia, chiamiamo TVT la tecnica transaddominale tradizionalmente descritta da Petros e Ulmsten, e TOT la tecnica otturatoria tradizionalmente descritta da Delorn nel 2001.
- Esistono studi randomizzati controllati che dimostrano una efficacia soggettiva e oggettiva paragonabili alla colposospensione open (LOE 1/2). Vi sono anche dati che testimoniano la comparabilità dei risultati fra colposospensione laparoscopica e TVT. Gli studi disponibili consentono di affermare una certa equivalenza terapeutica fra TVT e TOT (LOE 1/2), sebbene i dati siano più chiari riguardo il successo soggettivo rispetto a quello oggettivo. Abbiamo reperito un solo studio di coorte che ha mostrato una superiorità nei parametri oggettivi di successo terapeutico di TVT rispetto a SPARC, mentre la percezione soggettiva di cura delle pazienti era sovrapponibile (LOE 2/3). Larghi studi di coorte e studi prospettici a lungo termine (7 anni) mostrano una percentuale di cura che si attesta sull'80%. Se includiamo anche i pazienti che hanno comunque avuto un miglioramento il successo sale al 94% (LOE 2).
- Agenti di bulk (139): l'intento è quello di accrescere la resistenza a livello uretrale per favorire la continenza. L'efficacia a breve termine (< 3 mesi) è soddisfacente (LOE 4). Gli studi a lungo termine sono pochi. I dati a disposizione suggeriscono che a lungo termine (> 4 aa) le percentuali di cura sono più basse che per gli sling e le tecniche di sospensione. (LOE 4).

L'iniezione di bulking agents parauretrali può essere proposta a donne con incontinenza urodinamica da sforzo, sulla base di una morbidity e una percentuale di complicanze basse, ma anche di una bassa percentuale di successo a lungo termine (grado C).

Un aspetto particolare che merita di essere tenuto in considerazione è il **rapporto fra incontinenza e prolasso** (140). Non vi è nessun metodo in grado di prevedere con affidabilità quali donne svilupperanno incontinenza dopo chirurgia per il prolasso di parete vaginale anteriore. Le raccomandazioni ad eseguire l'esame urodinamico prima della chirurgia, le metodiche per ridurre il prolasso e svelare l'incontinenza, non hanno un fondamento scientifico. Altrettanto si può affermare per quanto concerne la tecnica chirurgica ideale per correggere l'incontinenza post-intervento.

La TVT ha una percentuale di cura maggiore della plicatura della fascia endopelvica (LOE 2).

La Burch di profilassi per incontinenza occulta non è raccomandata (LOE 3).

Vi è viceversa qualche evidenza che suggerisce che la chirurgia per incontinenza da sforzo può accrescere la denervazione dello sfintere striato (LOE 3).

La chirurgia per incontinenza da sforzo può portare allo sviluppo di prolasso sintomatico fin'anche nel 27% dei casi (LOE 3). Non vi è alcuna evidenza a supporto dell'ipotesi che la chirurgia per prevenire il prolasso al momento della chirurgia per incontinenza prevenga in futuro l'insorgenza di prolasso.

- Non vi sono raccomandazioni sul test appropriato per la diagnosi di insorgenza de novo di incontinenza da sforzo dopo chirurgia (grado C);
 - Non vi sono raccomandazioni circa l'appropriata procedura per la prevenzione dell'incontinenza da sforzo de novo o la correzione dell'incontinenza urodinamica da sforzo quando concomitante al prolasso. Un criterio pratico può essere la correzione dell'incontinenza solo se documentata;
 - La chirurgia per incontinenza dovrebbe essere condotta contemporaneamente alla ricostruzione del pavimento pelvico.
- L'incontinenza da urgenza secondaria a iperattività detrusoriale idiopatica può essere trattata con la neuromodulazione sacrale o la cistoplastica di ampliamento. In alternativa può essere impiegata la miomectomia (autoaugmentation). È ancora in fase sperimentale, anche se mostra dei risultati promettenti, il trattamento con tossina botulinica (141).
 - Quelle pazienti con disturbi della fase di svuotamento, in cui sia presente anche un significativo residuo postmizionale (per esempio >30% della totale capacità vescicale), devono essere indagate sul piano clinico e urodinamico per eseguire una diagnosi differenziale fra bladder outlet obstruction (di solito causata dalla presenza di prolasso) e ipocontrattilità detrusoriale.

Bibliografia

102. Brown, J. S., Seeley, D. G., Fong, J. et al.: Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol*, 87: 715, 1996.
103. Brown, J. S., Grady, D., Ouslander, J. G. et al.: Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart & Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol*. 94: 66, 1999.
104. Thom, D.H., van den Eeden, S.K., Brown, I.S.: Evaluation of parturition and other reproductive variables as risk factors for urinary incontinence in later life. *Obstet Gynecol.*, 90: 983, 1997.
105. Hannestad, Y. S, Rortveit, G., Daltveit, A. K. et al.: Are smoking and other lifestyle factors associated with female urinary incontinence? The Norwegian EPINCONT Study. *Bjog*. 110: 247, 2003.
106. Kölbl, H., Riss, P.: Obesity and stress urinary incontinence: significance of indices of relative weight. *Urol Int*. 43: 7, 1988.
107. Rasmussen, K. L, Krue, S., Johansson, L. E. et al.: Obesity as a predictor of postpartum urinary symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 76: 359, 1997.
108. Wilson, P. D., Herbison, R. M., Herbison, G.P.: Obstetric practice and the prevalence of urinary incontinence three months after delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 103: 154. 1996.
109. Mommsen, S., Foldspang, A.: Body mass index and adult female urinary incontinence. *World J Urol*. 12: 319, 1994.
110. Dwyer, P.L., Lee, E.T., Hay, D.M.: Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynaecol*, 95: 91, 1988.
111. Yarnell, J.W., Voyle, G.J., Sweetnam, P.M. et al.: Factors associated with urinary incontinence in women. *J Epidemiol Community Health*. 36: 58, 1982.
112. Hojberg, K. E., Salvig, I. D., Winslow, N. A. et al.: Urinary incontinence: prevalence and risk factors at 16 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol*, 106: 842, 1999
113. Sampsel, C. M., Harlow, S. D., Skurnick, J. et al.: Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal women. *Obstet Gynecol*, 100: 1230, 2002.
114. van Geelen, J. M., van de Weijer, P. H., Arnolds, H. T.: Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *International Urogynecology Journal*, 11: 9, 2000.
115. Wyman, J. F., Elswick, R.K., Wilson, M. S. et al.: Relationship of fluid intake to voluntary micturitions and urinary incontinence in women. *Neurourology and Urodynamics*: 463, 1991.
116. Dowd, T. T., Campbell, J. M., Jones, J. A.: Fluid intake and urinary incontinence in older community-dwelling women. *J Community Health Nurs*, 13: 179, 1996.
117. Diokno, A. C., Brock, B. M., Herzog, A. R. et al.: Medical correlates of urinary incontinence in the elderly. *Urology*, 36: 129, 1990.
118. Møller, L., Lose, G., Jorgensen, T.: Risk factors for lower urinary tract symptoms in women 40 to 60 years of age. *Obstet Gynecol*, 96: 446, 2000
119. Spence-Jones, c., Kamm, M. A., Henry, M. M. et al.: Bowel dysfunction: a pathogenic factor in uterovaginal prolapse and urinary stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*, 101: 147, 1994.
120. Jorge, J. M., Wexner, S. D., Ehrenpreis, E.D. et al.: Does perineal descent correlate with pudendal neuropathy? *Dis Colon Rectum*, 36: 475, 1993.
121. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 863
122. Wilson, P. D., Herbison, G. P.: A randomized controlled trial of pelvic floor muscle exercises to treat postnatal urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 9: 257, 1998.
123. Aksac, B., Aki, S., Karan, A., et al.: Biofeedback and pelvic floor exercises for the rehabilitation of urinary stress incontinence. *Gynecol Obstet Invest*, 56: 23, 2003.
124. Miller, J. M., Ashton-Miller, J. A., DeLancey, J. O.: A pelvic muscle precontraction can reduce cough-related urine loss in selected women with mild SUI. *J Am Geriatr Soc*, 46: 870, 1998.
125. Bø, K., Talseth, T., Holme, L: Single blind, randomised controlled trial of pelvic floor exercises, electrical stimulation, vaginal cones, and no treatment in management of genuine stress incontinence in women. *Bmj*, 318: 487, 1999.
126. Yoon, H. S., Song, H. H., Ro, Y. J.: A comparison of effectiveness of bladder training and pelvic muscle exercise on female urinary incontinence. *Int J Nurs Stud*, 40: 45, 2003.
127. Henalla, S. M., Hutchins, C. J., Robinson, P. et al.: Non-operative methods in the treatment of female genuine stress incontinence. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 9: 222, 1989.

128. Burgio, K. L., Locher, J. L., Goode, P. S. et al.: Behavioral vs drug treatment for urge urinary incontinence in older women: a randomized controlled trial. *Jama*, 280: 1995, 1998.
129. Burgio, K. L., Goode, P. S., Locher, J. L. et al.: Behavioral training with and without biofeedback in the treatment of urge incontinence in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*, 288: 2293, 2002
130. Goode, P. S., Burgio, K. L., Locher, J. L. et al.: Effect of behavioral training with or without pelvic floor electrical stimulation on stress incontinence in women: a randomized controlled trial. *Jama*, 290: 345, 2003.
131. Hofbauer, V. J., Preisinger, F., Numberger, N.: Der stellenwert der physiotherapie bei der weiblichen genuinen streB-inkontinenz. *Zeitschrift fur Urologie und Nephrologie*, 83: 249, 1990.
132. Ramsay, I. N., Thou, M.: A randomised, double blind, placebo controlled trial of pelvic floor exercises in the treatment of genuine stress incontinence [Abstract 59]. *Neurourology and Urodynamics*, 9: 398, 1990.
133. Lagro-Janssen, A. L. M., Debruyne, F. M. J., Smits, A. J. A. et al.: The effects of treatment of urinary incontinence in general practice. *Family Practice*, 9: 284 1992.
134. Yoon, H. N., Hong, J. Y., Choi, Y. H. et al.: The effect of pelvic floor muscle exercises on genuine stress incontinence among Korean women: Focusing on its effects on the quality of life [abstract]. Presented at the International Continence Society, Denver, Colorado, 1999.
135. Laycock, J., Jerwood, D.: Does pre-modulated interferential therapy cure genuine stress incontinence? *Physiotherapy*, 79: 553, 1993.
136. Arvonen, T., Fianu-Jonasson, A., Tyini-Lenne, R.: Effectiveness of two conservative modes of physical therapy in women with urinary stress incontinence. *Neuroroul Urodyn*, 20: 591, 200 .
137. Cammu, H., Van Nylén, M.: Pelvic floor exercises versus vaginal weight cones in genuine stress incontinence. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 77. 89. 1998
138. Peattie, A.B., Plevnik, S.: Cones versus physiotherapy as conservative management of genuine stress incontinence [abstract 72]. *Neurourology and Urodynamics*, 7: 255, 1988.
139. Hahn I, Sommar, S., Fall, M.: A comparative study of pelvic floor training and electrical stimulation for the treatment of genuine female stress urinary incontinence. *Neuroroul Uridyn*, 10:545, 1991.
140. Laycock, J.: Interferential therapy in the treatment of genuine stress incontinence [abstract 74]. *Neurourology and Urodynamics*, 7: 268, 1988.
141. Smith, J. J.: Intravaginal stimulation randomized trial. *The Journal of Urology*, 155: 127, 1996.
142. Wyman, J. F., Fantl, J. A., McClish, D. K. et al.: Comparative efficacy of behavioral interventions in the management of female urinary incontinence. *Continence Program for Women Research Group. Am J ObstetGynecol*. 179: 999, 1998.
143. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 881
144. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 886-888
145. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 890-900
146. Burton, G.: Active vaginal cone therapy: A new form of treatment for genuine stress incontinence [abstract]: Presented at the The 23rd Annual Meeting of the The International Continence Society, 1993.
147. Olah, K S., Bridges, N., Denning, J. et al.: The conservative management of patients with symptoms of stress incontinence: a randomized, prospective study comparing weighted vaginal cones and interferential therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 162: 87, 1990.
148. Jeyaseelan, S. M., Haslam, E. I., Winstanley, J. et al.: An evaluation of a new pattern of electrical stimulation as a treatment for urinary stress incontinence: a randomized, doubleblind, controlled trial *Clin Rehabil*, 14: 631, 2000.
149. Brubaker, L., Benson, I. T., Bent, A, et al.: Transvaginal electrical stimulation for female urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol*, 177: 536, 1997.
150. Luber, K. M., Wolde-Tsadik, G.: Efficacy of functional electrical stimulation in treating genuine stress incontinence: a randomized clinical trial. *Neuroroul Urodyn*, 16: 543, 1997.
151. Sand, P. K., Richardson, D. A., Staskin, D. R. et al.: Pelvic floor electrical stimulation in the treatment of genuine stress incontinence: a multicenter, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*, 173: 72. 1995.
152. Berghmans, B., van Waalwijk van Doorn, E., Nieman, F. et al.: Efficacy of physical therapeutic modalities in women with proven bladder overactivity, *Eur Urol*. 41: 581. 2002

153. Yamanishi. T., Yasuda, K., Sakakibara. R. et al.: Randomized, double-blind study of electrical stimulation for urinary incontinence due to detrusor overactivity, *Urology*. 55: 353. 2000
154. Abel, I., Ottesen, B., Fischer-Rasmussen. W. et al.: Maximal electrical stimulation of the pelvic floor in the treatment of urge incontinence: A placebo controlled study. *Proceedings of The 26th Annual Meeting International Continence Society*, 15: 283. 1996
155. Amaro, J., L., Gameiro, M. O., Padovani, C. R. et al.: Comparative study between intravaginal electrical stimulation and sham electrical stimulation in the treatment of the mixed urinary incontinence. Abstract 363. *The Journal of Urology*, 169, 2001.
156. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 905-913
157. Beck. R.P., S. McCormick. and L. Nordstrom, A 25-year experience with 519 anterior colporrhaphy procedures. *Obstet Gynecol*, 1991. 78(6): p. 1011-8.
158. Bergman, A., P.P. Koonings, and C.A. Ballard, Predicting postoperative urinary incontinence development in women undergoing operation for genital prolapse. *Am J Obstet Gynecol*, 1988. 158(5): p. 1171-5.
159. Bergman, A., P.P. Koonings, and C.A. Ballard, Proposed management of low urethral pressure type of genuine stress urinary incontinence. *Gynecol Obstet Invest*, 1989. 27(3): p. 155-9.
160. Bergman, A., et al., Suprapubic versus transurethral bladder drainage after surgery for stress urinary incontinence *Obstet Gynecol*, 1987. 69(4): p. 54-9.
161. Bidmead, J., et al., A comparison of the objective and subjective outcomes of colposuspension for stress incontinence in women. *BJOG*, 2001. 108(4): p. 408-13.
162. Burton, G., A five year prospective randomized urodynamics study comparing open and laparoscopic colposuspension. *Neuro-urology and Urodynamics*, 1999. 18.
163. Clemons, J.L., et al., Vaginal paravaginal repair with an AlloDerm graft. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(6); p. 1612-8; discussion 1618-9.
164. Colombo, M., et al., Surgery for genitourinary prolapse and stress incontinence: a randomized trial of posterior pubourethral ligament plication and Pereyra suspension. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 176(2): p. 337-43.
165. Colombo, M., et al., Randomised comparison of Burch colposuspension versus anterior colporrhaphy in women with stress urinary incontinence and anterior vaginal wall prolapse. *BJO* 2000. 107(4): p. 544-5
166. Delorme, E., [Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women]. *Prog Urol*, 2001. 11(6): p. 1306-13.
167. Demirci, F., et al., Long-term results of Burch colposuspension. *Gynecol Obstet Invest*, 2001. 51(4): p. 243-7.
168. Fatthy, H., et al., Modified Burch colposuspension: laparoscopy versus laparotomy, *J Am Assoc Gynecol Laparosc*, 2001. 8(1): p. 99-106.
169. Glazener, C.M and K. Cooper, Bladder neck needle suspension for urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(2): p. CD003636.
170. Jarvis, G.J., Surgery for genuine stress incontinence. *Br J Obstet, Gynaecol*, 1994. 101(5): p. 371-4.
171. Jarvis, G.J. and A. Fowle, Clinical and urodynamic assessment of the porcine dermis bladder sling in the treatment of genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*, 1985. 92(11): p. 1189-91.
172. Miklos, J.R. and N. Kohli, Laparoscopic paravaginal repair plus burch colposuspension: review and descriptive technique. *Urology*, 2000. 56(6 Suppl): p. 64-9.
173. Pereyra, A.J., A simplified surgical procedure for the correction of stress incontinence in women. *West J Surg Obstet Gynecol*, 1959. 67(4): p. 223-6.
174. Stamey, T.A, Endoscopic suspension of the vesical neck for urinary incontinence. *Surg Gynecol Obstet*, 1973. 136(4): p. 547-54.
175. Summitt, R, et al., Randomised comparison of laparoscopic and transabdominal Burch urethropexy for the treatment of genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol*, 2000. 95(4/suppl. 1).
176. Ulmsten, U., et al., A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1998. 9(4): p. 210-3.
177. Ulmsten, U., et al., An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1996. 7(2): p. 81-5; discussion 85-6.
178. Ulmsten, U., P. Johnson, and M. Rezapour. A three-year follow up of tension free vaginal tape for surgical treatment of female stress urinary incontinence. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999. 106(4): p. 345-50.
179. Viereck. V. et al., Introital ultrasound of the lower genital tract before and after colposuspension: a 4-year objective follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(3): p. 277-83.

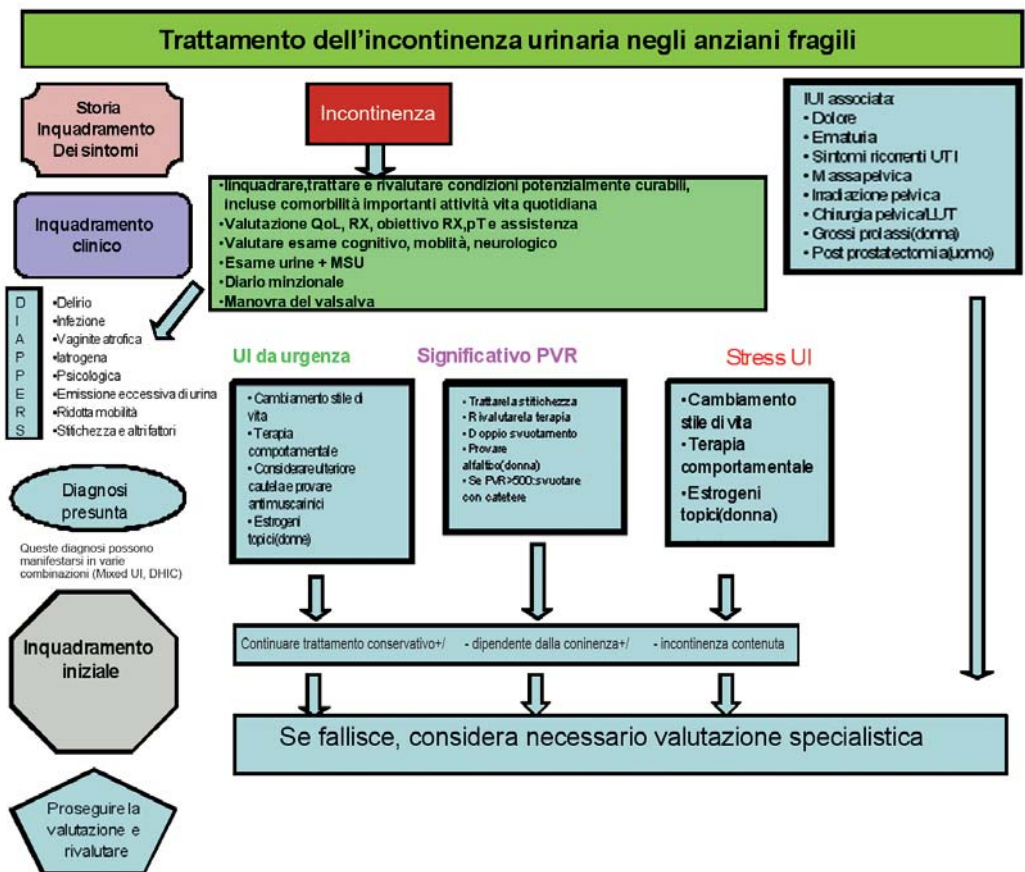
180. Ward, K.L. and P. Hilton, A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol*, 2004;190(2): p. 324-31.
181. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1301-1302
182. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1303-1305
183. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1307-1314
184. Porges RG. *NEJM* 2008, 6: 358(10): 1029-1036
185. Novara G,Ficarra V, Boscolo-Berto R, Secco S, Cavalleri S,Artibani W: Tension-Free Midurethral Slings in the Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials of Effectiveness. *European urology* 52 (2 0 0 7) 663–679
186. Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, Colling JC, Clark AL.Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapseand urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501–6.
187. Waetjen LE, Subak LL, Shen H, et al. Stress urinary incontinence surgery in the United States. *Obstet Gynecol* 2003;101:671–6.
188. Boyles SH, Weber AM, Meyn L. Procedures for pelvic organ prolapse in the United States, 1979–97. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:108–15.
189. Brown JS,WaetjenLE, Subak LL,ThomDH,Vanden Eeden S, Vittinghoff E. Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 712–6.
190. Luber KM, Boero S, Choe JY. The demographics of pelvic floor disorders: current observations and future projections. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1496–503.
191. Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996;7:81–6.
192. Bullock TL, Ghoniem G, Klutke CG, Staskin DR. Advances in female stress urinary incontinence: mid-urethral slings. *BJU Int* 2006;98 (Suppl 1):32–40.
193. Jadad AR. *Randomised controlled trials*. London, United Kingdom: BMJ Publishing Group; 1998.
194. Rothstein HR, Sutton AJ, Borenstein M. *Publication bias in metaanalysis: prevention, assessment and adjustment*. Chichester, United Kingdom: John Wiley; 2005.
195. Abdel-Fattah M, Barrington JW, Arunkalaivanan AS. PelvicolTM pubovaginal sling versus tension-free vaginal tape for treatment of urodynamic stress incontinence: a prospective randomized three-year follow-up study. *Eur Urol* 2004;46:629–35.
196. Amaro JL, Yamamoto HA, Kawano PR, et al. A prospective randomized trial of autologous fascial sling (AFS) versus tension-free vaginal tape (TVT) for treatment of stress urinary incontinence (SUI). *J Urol* 2007;177(Suppl 4):482 (abstract no. 1460).
197. Andonian S, Chen T, St-Denis B, Corcos J. Randomized clinical trial comparing suprapubic arch sling (SPARC) and tension-free vaginal tape (TVT): one-year results. *Eur Urol* 2005;47:537–41.
198. Arunkalaivanan AS, Barrington JW. Randomized trial of porcine dermal sling (Pelvicol implant) vs. tension-free vaginal tape (TVT) in the surgical treatment of stress incontinence: a questionnaire-based study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:17–23.
199. Bai SW, Sohn WH, Chung DJ, Park JH, Kim SK. Comparison of the efficacy of Burch colposuspension, pubovaginal sling, and tension-free vaginal tape for stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:246–51.
200. Daraï E, Frobert J-L, Grisard-Anaf M, et al. Functional results after the suburethral sling procedure for urinary stress incontinence: a prospective randomized multicentre study comparing the retropubic and transobturator routes. *Eur Urol* 2007;51:795–802.
201. David-Montefiore E, Frobert J-L, Grisard-Anaf M, et al. Peri-operative complications and pain after the suburethral sling procedure for urinary stress incontinence: a French prospective randomised multicentre study comparing the retropubic and transobturator routes. *Eur Urol* 2006;49:133–8.
202. Debodinance P. Trans-obturator urethral sling for surgical correction of female stress urinary incontinence: outside-in (Monarc) versus inside-out (TVT-O). Are both ways safe? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2006;35:571–7.
203. deTayrac R, Deffieux X, Droupy S, Chauveaud-Lambling A, Calvanese-Benamour L, Fernandez H. A prospective randomized trial comparing tension-free vaginal tape and transobturator suburethral tape for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:602–8.
204. El-Barky E, El-Shazly A, El-Wahab OA, Kehinde EO, Al-Hunayan A, Al-Awadi KA. Tension free vaginal

- tape versus Burch colposuspension for treatment of female stress urinary incontinence. *Int Urol Nephrol* 2005;37:277–81.
205. Enzelsberger H, Schalupny J, Heider R, et al. TVT versus TOT—a prospective randomized study for the treatment of female stress urinary incontinence at a follow-up of 1 year. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2005;65:506–11.
 206. Foote AJ, Maughan V, Carne C. Laparoscopic colposuspension versus vaginal suburethral slingplasty: a randomized 676 european urology 52 (2007) 663–679 prospective trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46: 517–20.
 207. Liapis A, Bakas P, Creatsas G. Burch colposuspension and tension-free vaginal tape in the management of stress urinary incontinence in women. *Eur Urol* 2002;41:469–73.
 209. Lim YN, Muller R, Corstiaans A, Dietz HP, Barry C, Rane A. Suburethral slingplasty evaluation study in North Queensland, Australia: the SUSPEND trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005;45:52–9.
 210. Lord HE, Taylor JD, Finn JC, et al. A randomized controlled equivalence trial of short-term complications and efficacy of tension-free vaginal tape and suprapubic urethral support sling for treating stress incontinence. *BJU Int* 2006;98:367–76.
 211. Meschia M, Pifarotti P, Spennacchio M, Buonaguidi A, Gattei U, Somigliana E. A randomized comparison of tension-free vaginal tape and endopelvic fascia plication in women with genital prolapse and occult stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190: 609–13.
 212. Meschia M, Pifarotti P, Bernasconi F, et al. Tension-free vaginal tape (TVT) and intravaginal slingplasty (IVS) for stress urinary incontinence: a multicenter randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1338–42.
 213. Na YG, Roh AS, Youk SM, et al. A prospective multicenter randomized study comparing transvaginal tapes (Sparc sling system) and transobturator suburethral tapes (Monarc sling system) for the surgical treatment of stress urinary incontinence. *Eur Urol Suppl* 2005;4(3):15 (abstract no. 49).
 214. Paraiso MF, Walters MD, Karram MM, Barber MD. Laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:1249–58.
 215. Persson J, Teleman P, Eten-Bergquist C, Wolner-Hanssen P. Cost-analyses based on a prospective, randomized study comparing laparoscopic colposuspension with a tension-free vaginal tape procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:1066–73.
 216. Rechberger T, Rzezniczuk K, Skorupski P, et al. A randomized comparison between monofilament and multifilament tapes for stress incontinence surgery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:432–6.
 217. Ryu KH, Shin JS, Du JK, Choo MS, Lee KS. Randomized trial of tension-free vaginal tape (TVT) vs. tension-free vaginal, tape obturator (TVT-O) in the surgical treatment of stress urinary incontinence: comparison of operation related morbidity. *Eur Urol Suppl* 2005;4(3):15 (abstract no. 50).
 218. Silva-Filho AL, Candido EB, Noronha A, Triginelli SA. Comparative study of autologous pubovaginal sling and synthetic transobturator (TOT) SAFYRE sling in the treatment of stress urinary incontinence. *Arch Gynecol Obstet* 2006;273:288–92.
 219. Tseng LH, Wang AC, Lin YH, Li SJ, Ko YJ. Randomized comparison of the suprapubic arc sling procedure vs tension-free vaginal taping for stress incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:230–5.
 220. Ustun Y, Engin-Ustun Y, Gungor M, Tezcan S. Tensionfree vaginal tape compared with laparoscopic Burch urethropexy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:386–9.
 221. Valpas A, Kivela A, Penttinen J, Kujansuu E, Haarala M, Nilsson CG. Tension-free vaginal tape and laparoscopic mesh colposuspension for stress urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 2004;104:42–9.
 222. Wadie BS, Edwan A, Nabeeh AM. Autologous fascial sling vs polypropylene tape at short-term followup: a prospective randomized study. *J Urol* 2005;174:990–3.
 223. Ward K, Hilton P, United Kingdom and Ireland Tensionfree Vaginal Tape Trial Group. Prospective multicenter randomised trial of tension-free vaginal tape and colposuspension as primary treatment for stress incontinence. *BMJ* 2002;325:67–70.
 224. Ward KL, Hilton P, UK and Ireland TVT Trial Group. A prospective multicenter randomized trial of tension-free vaginal tape and colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: two-year follow-up. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:324–31.
 225. Zullo MA, Plotti F, Calcagno M, et al. One-year follow-up of tension-free vaginal tape (TVT) and trans-obturator suburethral tape from inside to outside (TVT-O) for surgical treatment of female stress urinary incontinence: a prospective randomised trial. *Eur Urol* 2007;51:1376–84.
 226. Laurikainen EH, Valpas A, Kiilholma P, et al. A prospective randomized trial comparing TVT and TVT-O pro-

- cedures for the treatment of SUI: immediate outcome and complications. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(Suppl 2):S104 (abstract no. 77).
227. Mansoor A, Vedrine N, Darcq C. Surgery of female urinary incontinence using transobturator tape (TOT): a prospective randomized comparative study with TVT. *Neurourol Urodyn* 2003;22:488–9 (abstract no. 88).
 228. Meschia M, Pifarotti P, Bernasconi F, et al. Multicenter randomized trial of TVT and TVT-O for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(Suppl 2):S92–3 (abstract no. 59).
 229. Oliveira L, Girao M, Sartori M, Castro R, Fonesca E, Prior E. Comparison of retropubic TVT, prepubic TVT and TVT transobturator in surgical treatment of women with stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(Suppl 2):S253 (abstract no. 354).
 230. Porena M, Kocjancic E, Costantini E, et al. Tension free vaginal tape vs transobturator tape as surgery for stress urinary incontinence: results of a multicentre randomised trial. *Neurourol Urodyn* 2005;24:416–8 (abstract no. 8).
 231. Riva D, Sacca V, Tonta A, et al. TVT versus TOT: a randomized study at 1 year follow up. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(Suppl 2):S93 (abstract no. 60).
 232. Zhu L, Lang J. A prospective randomized trial comparing TVT and TOT for surgical treatment of slight and moderate stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17(Suppl 2):S307 (abstract no. 461).
 233. Bazi TM, Hamade RF, Abdallah Hajj Hussein I, Abi Nader K, Jurjus A. Polypropylene midurethral tapes do not have similar biologic and biomechanical performance in the rat. *Eur Urol* 2007;51:1364–75. *European urology* 52 (2 0 0 7) 663–679 677
 234. Latthe PM, Foon R, Toozs-Hobson P. Transobturator and retropubic tape procedures in stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications. *BJOG* 2007;114:522–31.
 235. Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1271–8.
 236. Sung Lee K, Choo MS, Doo CK, Han D: The Long Term (5-Years) Objective TVT Success Rate Does Not Depend on Predictive Factors at Multivariate Analysis A Multicentre Retrospective Study *European urology* 53 (2 0 0 8) 176–183
 237. Jelovsek J, Barber M, Karram M, Walters M, Paraiso M. Randomised trial of laparoscopic Burch colposuspension versus tension-free vaginal tape: long-term follow up. *BJOG* 2008;115:219–225.
 238. Ward K, Hilton P on behalf of the UK and Ireland TVT Trial Group. Tension-free vaginal tape versus colposuspension for primary urodynamic stress incontinence: 5-year follow up. *BJOG* 2008;115:226–233.
 239. Vivian W. Sung, MD, MPH; Mark D. Schleinitz, MD, MS; Charles R. Rardin, MD; Renee M. Ward, MD; Deborah L. Myers, MD: Comparison of retropubic vs transobturator approach to midurethral slings: a systematic review and meta-analysis JULY 2007 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 3-11
 240. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1319-1323
 241. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1329-1330
 242. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1349-1351
 243. Hay-Smith EJC, Bø K, Berghmans LCM, Hendriks HJM, de Bie RA, van Waalwijk van Doorn ESC: Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women (Review)
 244. Ward KL, Hilton P; UK and Ireland TVT Trial Group, *Am J Obstet Gynecol* 2004 Feb; 190(2): 324-3.
 245. Cheon WC, Mak JH, Liu JY, *Hong Kong Med J*. 2003 Feb;9(1): 1 0-4.
 246. Liapis A, Bakas P, Creatas G , *Eur Urol* 2002; 41(4): 469-73.
 247. Culligan PJ, Goldberg RP, Sand PK, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003 Nov; 14:229-233
 248. Langer R, Lipshitz Y, Halperin R, Pansky M, Bukovsky I, Sherman D, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001; 12(5):323-6.
 249. Demirci F, Yucel O, Eren S, Alkan A, Demirci E, Yldirim U, *Gynecol Obstet Invest* 2001;51(4):243-7
 250. Thakar R, Stanton S, Prodigalidad L, den Boon J, *B1OG*. 2002 Oct;109(10): 1115-20
 251. Bidmead J, Cardozo L, McLellan A, Khullar V, Kelleher C, *B1OG*. 2001 Apr;108(4):408-13.
 252. DiGesu GA, Bombieri L, Hutchings A, Khullar V, Freeman R, *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Mar; 190(3):614-9.

-
253. Viereck V, Pauer HU, Bader W, Oppermann M, Hilgers R, Gauruder-Burmester A, Lange R, Emons G, Hackenberg R, Krauss T, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004 Mar;23(3):277-83.
254. Kwon CH, Culligan PJ, Koduri S, Goldberg RP, Sand PK, *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2003 Nov;14(5):321-5

4. Incontinenza urinaria nell'anziano fragile di sesso maschile e femminile

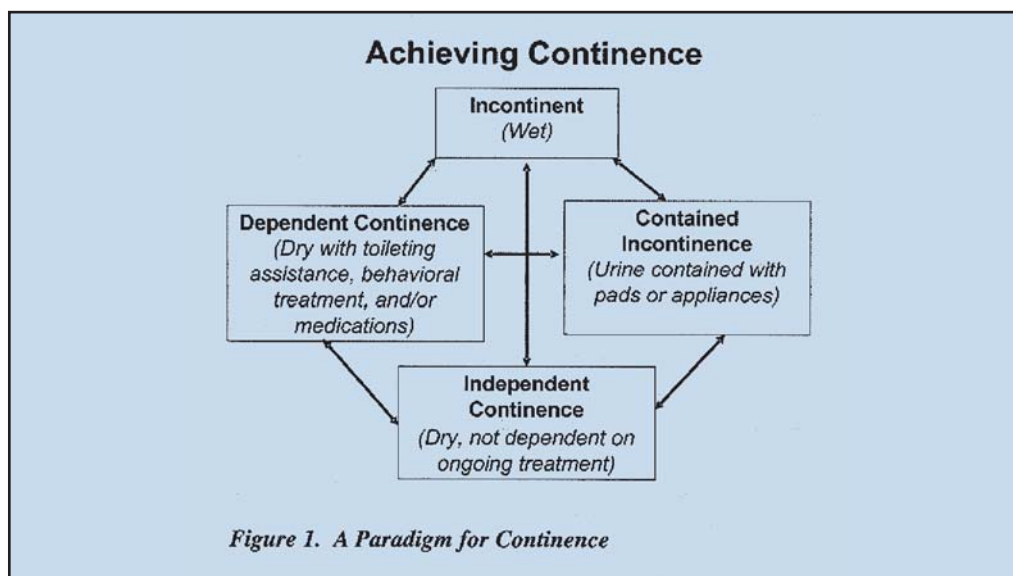


Gli anziani in generale dovrebbero ricevere un ventaglio di terapie simile a quello delle persone più giovani. Fa eccezione l'anziano fragile (frail elderly, frail older person), che è quell'individuo di età superiore a 65 anni con un quadro clinico o un fenotipo che è la combinazione di deficit nell'attività fisica, nella mobilità, nell'equilibrio, nonché nella sfera motoria [*letterale dalla definizione "motor processing"*], cognitiva, nella capacità di alimentarsi, e nella resistenza [*letterale "endurance" (1-3)*].

Implicita nella definizione di anziano fragile vi è la considerazione che tali individui possono non richiedere né essere sufficientemente in forma per ricevere le stesse opzioni terapeutiche proposte a pazienti più giovani o con un miglior performance status.

Gli approfondimenti diagnostici e il trattamento di questa categoria di pazienti dovrebbero tenere in considerazione il grado di impegno di questi presidi per chi li riceve e/o per chi li somministra, il loro livello di cooperazione/compliance, l'aspettativa di vita. (4-6)

Il paradigma di gestione di questi pazienti è espresso dal seguente schema:



GRADO DI RACCOMANDAZIONE C.

1. CLINICAL ASSESSMENT E CLINICAL DIAGNOSIS

Andrebbero riconosciute innanzitutto condizioni trattabili o potenzialmente reversibili, quindi si dovrebbe procedere ad un esame obiettivo orientato a valutare le comorbidità e le alterazioni funzionali. Le condizioni più importanti da ricercare sono quelle indicate nell’algoritmo alla voce clinical assessment.

Alcune specifiche circa la voce “pharmaceuticals”. Sono numerose le categorie di farmaci in grado di interferire con la funzione urinaria provocando sia incontinenza che ritenzione. Le più comuni da ricercare nella pratica clinica sono:

Table 5. Medications that can cause or contribute to incontinence in frail elderly people Medications Effects on Continence

Medications	Effects on Continence
Alpha adrenergic agonists	Increase smooth muscle tone in urethra and prostatic capsule and may precipitate obstruction, urinary retention, and related symptoms
Alpha adrenergic antagonists	Decrease smooth muscle tone in the urethra and may precipitate stress incontinence in women
Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors	Cause cough that can exacerbate incontinence
Antimuscarinic agents	May cause urinary retention and constipation that can contribute to incontinence
Calcium channel blockers	May cause urinary retention and constipation that can contribute to incontinence
Cholinesterase inhibitors	Increase bladder contractility and may precipitate incontinence
Diuretics	Cause polyuria and precipitate incontinence
Opioid analgesics	May cause urinary retention, constipation, confusion, and immobility – all of which can contribute to incontinence
Psychotropic drugs <i>Sedatives</i> <i>Hypnotics</i> <i>Antipsychotics</i>	May cause confusion and impaired mobility and precipitate incontinence Some agents have anticholinergic effects
Other drugs <i>Calcium channel blockers (pyridines)</i> <i>Gabapentin</i> <i>Glitazones</i> <i>Non-steroidal anti-inflammatory agents</i>	Can cause edema, which can lead to polyuria while supine and exacerbate nocturia and nighttime incontinence

(7)

Alcune specifiche circa la voce “physiological”. È qui presentato un elenco delle modificazioni fisiologiche e fisiopatologiche più comuni nell’anziano che possono interferire con l’incontinenza e lo svuotamento:

CORRELATE ALL'ETÀ	POTENZIALI EFFETTI SULLA CONTINENZA
1.Cambiamenti ultrastrutturali alla microscopia elettronica (10-17) a) Alterazioni giunzionali b) Degenerazioni miocitarie e assonali	Iperattività detrusoriale e incontinenza da urgenza Ridotta contrattilità detrusoriale, aumento del residuo urinario, ridotta capacità funzionale vescicale
2.Funzione vescicale (8-9) a) Ridotta capacità b) Aumento delle contrazioni detrusoriali involontarie c) Ridotta contrattilità durante la minzione d) Aumento del residuo postminzionale	Aumentata probabilità di sintomi urinari e incontinenza
3.Uretra (18-27) a) Riduzione della pressione di chiusura	Aumenta la probabilità di incontinenza da sforzo e da urgenza
4.Prostata (32-33) b) Aumenta l'incidenza di BPO	Aumenta la probabilità di sintomi urinari e incontinenza
5.Riduzione del titolo estrogenico (donne) (28-31, 18-20, 34, 35)	Aumenta l'incidenza di vaginite atrofica e sintomi correlati Aumenta l'incidenza di UTI ricorrenti Riduzione della pressione uretrale
6.Aumento della produzione notturna di urine (36)	Aumenta la probabilità di nicturia e incontinenza notturna
7.Alterazione dei titoli e degli effetti dei neurotrasmettitori a livello centrale (7)	Aumenta la probabilità di disfunzione delle basse vie urinarie
8.Alterazioni del sistema immunitario (37)	Aumenta la probabilità di UTI ricorrenti

(7)

La misurazione del residuo postminzionale (RPM) è raccomandata perché può influenzare la scelta del trattamento, tuttavia essa nella pratica potrebbe essere non ottenibile e sarebbe omissibile se dalla valutazione complessiva del paziente risulta che non influenzerebbe la gestione complessiva dello stesso. Uno svuotamento vescicale incompleto si può verificare in entrambi i sessi per varie ragioni complessivamente raggruppabili nelle categorie "bladder outlet obstruction" e ipocontrattilità detrusoriale. Il trattamento di condizioni coesistenti come come la stipsi/costipazione e la sospensione di farmaci ad azione antimuscarinica possono ridurre l'RPM. Non vi è alcuno specifico cut off in questa popolazione circa il valore di RPM tollerabile, sebbene si tenda a considerare elevati per l'uomo RPM > 100ml,

per la donna >200ml e che un basso RPM non esclude l'ostruzione. (38, 63, 66). L'incontinenza urinaria mista (incontinenza da sforzo + incontinenza da urgenza) è comune nelle donne anziane. Uno stress test (tosse) è appropriato se la diagnosi di incontinenza da sforzo è possibile che influenzi la scelta del trattamento. La combinazione di incontinenza da urgenza ed elevato RPM (senza ostruzione), nota come detrusor hyperactivity with impaired contractility (DHIC) è anch'essa comune nell'anziano fragile. (7, 33, 34). Alcune specifiche sulla voce "other factors". Segue un elenco di una serie di condizioni cliniche non direttamente correlate con la continenza ma che possono influenzare nell'anziano fragile sia il riempimento che lo svuotamento vescicale:

Table 4. Treatable conditions outside the lower urinary tract that can cause or contribute to incontinence in frail elderly people

Conditions	Comments	Implications for Management
Comorbid medical illnesses		
DIABETES MELLITUS	Poor control can cause polyuria and precipitate or exacerbate incontinence; also associated with diabetic neuropathic bladder	Better control of diabetes can reduce osmotic diuresis and associated polyuria, and improve incontinence
DEGENERATIVE JOINT DISEASE	Can impair mobility and precipitate urge incontinence	Optimal pharmacologic and non-pharmacologic pain management can improve mobility and toileting ability
CHRONIC PULMONARY DISEASE	Associated cough can worsen stress incontinence	Cough suppression can reduce stress incontinence and cough-induced urge incontinence
CONGESTIVE HEART FAILURE LOWER EXTREMITY VENOUS INSUFFICIENCY	Increased nighttime urine production at night which contribute to nocturia and incontinence	Optimizing pharmacologic management of congestive heart failure, sodium restriction, support stockings, leg elevation, and a late afternoon dose of a rapid acting diuretic may reduce nocturnal polyuria and associated nocturia and nighttime incontinence
SLEEP APNOEA	May increase nighttime urine production by increasing production of atrial natriuretic peptide	Diagnosis and treatment of sleep apnoea, usually with continuous positive airway pressure devices, may improve the condition and reduce nocturnal polyuria and associated nocturia and incontinence
SEVERE CONSTIPATION AND FAECAL IMPACTION	Associated with "double" incontinence (UI and FI)	Appropriate use of stool softeners and laxatives if necessary Adequate fluid intake and exercise Disimpaction if necessary
Neurological and psychiatric conditions		
STROKE	Can precipitate urge incontinence and less often urinary retention; also impairs mobility	Incontinence after an acute stroke often resolves with rehabilitation; persistent incontinence should be further evaluated Regular toileting assistance essential for those with persistent mobility impairment
PARKINSON'S DISEASE	Associated with urge incontinence; also causes impaired mobility and cognition in late stages	Optimizing management may improve mobility enough to also improve incontinence

Table 4. Treatable conditions outside the lower urinary tract that can cause or contribute to incontinence in frail elderly people (continued)

Conditions	Comments	Implications for Management
NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS	Can present with incontinence, along with gait and cognitive impairments	Patients presenting with all three symptoms should be considered for brain imaging to rule out this condition, as it may improve a ventricular-peritoneal shunt
DEMENTIA (Alzheimer's, multi-infarct, others)	Associated with urge incontinence; impaired cognition and apraxia interferes with toileting and hygiene	Regular toileting assistance essential for those with mobility and cognitive impairment in late stages
DEPRESSION	May impair motivation to be continent; may also be a consequence of incontinence	Optimizing pharmacologic and non-pharmacologic management of depression may improve incontinence
MEDICATIONS	A wide variety of medications can cause or contribute to incontinence (see Table 5)	Discontinuation or modification of drug regimen whenever feasible
Functional impairments IMPAIRED MOBILITY IMPAIRED COGNITION	Impaired cognition and/or mobility due to a variety of conditions listed above and others can interfere with the ability to toilet independently and precipitate incontinence	Regular toileting assistance essential for those with severe mobility and/or cognitive impairment
Environmental factors INACCESSIBLE TOILETS UNSAFE TOILET FACILITIES UNAVAILABLE CAREGIVERS FOR TOILETING ASSISTANCE	Frail, functionally impaired people require accessible, safe toilet facilities, and in many cases human assistance in order to be continent	Environmental alterations may be helpful; supportive measures such as pads may be necessary if caregiver assistance is not regularly available

(39)

Livelli di evidenza e raccomandazioni per l'inquadramento clinico e la diagnosi:

- La valutazione di base dell'incontinenza urinaria nell'anziano fragile dovrebbe sempre includere un'anamnesi accurata, l'esame obiettivo, l'esame delle urine, il RPM, al fine di identificare condizioni cliniche potenzialmente trattabili. La valutazione di base dovrebbe anche includere la valutazione delle capacità cognitive, della capacità di movimento, di fattori ambientali in grado di causare o contribuire all'incontinenza. [GRADO B-C](36-39).
- Se problematiche di incontinenza non dovessero essere adeguatamente circoscritte nonostante le correzioni di tutte le condizioni potenzialmente curabili non direttamente correlate con la continenza, a questo punto in casi selezionati si dovrebbe proseguire con indagini specialistiche più approfondite, come la visita urologica/ginecologica e le prove urodinamiche. [GRADO C] (in altri termini se l'inquadramento è stato eseguito da un geriatra, un neurologo, ecc. a questo punto deve entrare in campo lo specialista urologo) (36-39).

2. TRATTAMENTO INIZIALE

Il trattamento iniziale dovrebbe essere individualizzato e orientato dalla diagnosi clinica più probabile. Il trattamento conservativo e comportamentale includono cambiamenti nello stile di vita [GRADO C], bladder training nei pazienti più informati o più attenti [GRADO B], minzione assistita per i pazienti maggiormente disabili [GRADO C], e la minzione pronta [letterale "prompted voiding"] per i pazienti più fragili e con la maggiore degenerazione cognitiva (40, 47-65). Per pazienti fragili selezionati, con una funzione cognitiva intatta, si può prendere in considerazione la riabilitazione del pavimento pelvico, ma questa opzione terapeutica è ancora poco studiata in questa popolazione di pazienti [GRADO C] (40, 47-65). Si può cautamente prendere in considerazione l'impiego di antimuscarinici in aggiunta alle forme di trattamento conservativo per l'incontinenza da urgenza [GRADO C] (40, 47-65). Similmente gli bloccanti possono essere con cautela presi in considerazione per favorire lo svuotamento vescicale nei maschi anziani fragili con un elevato RPM [GRADO C] (40, 47-65), e l'applicazione topica di estrogeni può essere impiegata per donne con atrofia vaginale/uretrale [GRADO C] (40, 47-65). In tutti i casi in cui si intraprenda un trattamento farmacologico è importante che si inizi con basse dosi eventualmente da elevare progressivamente, rivalutando periodicamente sia l'efficacia che la tollerabilità finché l'effetto desiderato (o l'indesiderato effetto collaterale) non si verifichi. Questa avvertenza è legata a modificazioni nella farmacocinetica che si possono verificare per i seguenti motivi:

Parameter	Age-associated Changes	Potentially Affected UI Drugs
Absorption	Minimal quantitative change despite ↓ gastric motility, yet little known regarding effect on slow-release agents	Extended release preparations
	↓ Skin thickness	Transdermal preparations
Distribution	Decrease in lean body mass leads to ↓ Vd / ↓ T for hydrophilic drugs and ↑ Vd / ↑ T for lipophilic agents	Lipophilic agents, tricyclic antidepressants
	Decreased protein binding in frail patients with low albumin, leading to higher concentration of free drug	Tolterodine (highly protein bound) [20]
Hepatic metabolism	↓ Phase I reactions (oxidation/ reduction)	Tricyclic antidepressants
	No change in Phase II reactions (glycosylation)	
	↓ Hepatic blood flow and ↓ hepatic mass, leading to reduced clearance for agents with first-pass metabolism	Oxybutynin Tolterodine (higher serum concentrations) [20]
	Stereoselective selectivity in metabolism (hypothetical)	Enantiomers
	Cytochrome P450	Oxybutynin (CYP3A4). [19] Tolterodine (CYP2D6) [20]
Clearance	Decrease in renal clearance	Tolterodine [20] Trospium

Vd = volume of distribution, T = half life

(40, 47-65)

Fattori che influenzano il trattamento: livelli di evidenza e gradi di raccomandazione (66):

- C'è una "evidence based guidance" circa le preferenze del paziente e dell'operatore sanitario [letterale "caregiver"] per quanto concerne la scelta dell'opzione di trattamento dell'incontinenza urinaria nell'anziano fragile [LIVELLO 3].
- Una assistenza all'igiene personale limitata può provocare una riduzione delle aspettative/richieste di pulizia nell'anziano fragile [LIVELLO 3].
- Esistono delle differenze fra preferenze e opinioni circa i risultati raggiunti fra gli operatori e i pazienti [LIVELLO 3].
- Elementi importanti nel trattamento dell'incontinenza nell'anziano fragile includono, di conseguenza:
 - Preferenza del paziente e del caregiver per il tipo di cura [LIVELLO 4];
 - Obiettivi di cura centrati sul singolo paziente [LIVELLO 4];
 - Comprendere il giusto rapporto costo/beneficio per il singolo paziente [LIVELLO 4];
 - Peculiari considerazioni nel trattamento farmacologico di questa particolare popolazione di pazienti [LIVELLO 4].
- La valutazione dei costi del trattamento urinario nell'anziano fragile deve comprendere:
 - Costi relativi all'operatore sanitario e al suo impegno [LIVELLO 2] (43);
 - Periodo di tempo del trattamento [LIVELLO 4] (44);
 - Costi per correggere la comorbidità [LIVELLO 4] (41, 42);
 - Incentivi e disincentivi relativi al rimborso previsto dal sistema sanitario [LIVELLO 4] (45);
 - Misurazione della soddisfazione e del beneficio della qualità della vita sono possibili nell'anziano fragile [LIVELLO 1] (46, 47);
 - Con l'età variazioni nel metabolismo alterano la farmacocinetica degli antimuscarinici [LIVELLO 1-2] (48, 49);
 - I farmaci possono essere efficaci a dosi più basse che nelle persone più giovani [LIVELLO 4] (50);
 - L'assunzione di più farmaci accresce il rischio di reazioni avverse [LIVELLO 1] (57,61);
 - Reazioni avverse ai farmaci sono più frequenti nell'anziano fragile [LIVELLO 2] (51, 52);
 - I pazienti fragili sono a più alto rischio di reazioni avverse nell'sfera cognitiva, sebbene la reale incidenza non sia nota [LIVELLO 2] (53, 55, 56);
 - Interazioni fra farmaci e fra farmaci e particolari condizioni patologiche si verificano nell'anziano fragile, sebbene l'incidenza specifica non è nota [LIVELLO 1-3] (57,61);
 - Maschi anziani fragili hanno percentuali di incidenza di incontinenza più elevate rispetto alle donne con l'avanzare dell'età [LIVELLO 1] (64, 65);
 - È difficile confrontare l'outcome terapeutico fra maschi e femmine per le differenze esistenti in termini di stato funzionale, operatori sanitari, comorbidità (soprattutto patologie prostatiche) [LIVELLO 4] (66);
 - Il trattamento dell'anziano fragile affetto da incontinenza urinaria deve includere (66):
 - 3 Preferenze del paziente (e del caregiver) per la cura [GRADO C]
 - 3 Obiettivi del trattamento centrati sul paziente [GRADO C]
 - 3 Comprensione dei costi e benefici potenziali della cura per il paziente, l'operatore sanitario e il sistema sanitario
 - 3 Peculiari considerazioni sul trattamento farmacologico, da intraprendere prima di

- qualunque somministrazione di farmaci, includendo interazioni farmaco farmaco, alterazione del metabolismo dei farmaci, interazioni farmaco-particolari condizioni patologiche, alterazioni dello stato cognitivo [GRADO C]
- 3 Il trattamento è simile fra uomini e donne, con le importanti eccezioni di un RPM prima dell'inizio della terapia e uno stretto monitoraggio clinico nell'uomo allorchè si impiegino antimuscarinici [GRADO C]

3. LIVELLI DI EVIDENZA E GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER GLI INTERVENTI SULLO STILE DI VITA

- Allo stato attuale non vi sono dati di ricerca clinica sull'efficacia degli interventi sullo stile di vita dell'anziano fragile. Pertanto ci vuole cautela nel ricavare conclusioni e indicazioni da studi su popolazioni con un miglior performance status. (LIVELLO 3) (69)
- Una riduzione nell'assunzione di caffeina e l'aggiunta di fibre nella dieta per trattare la stipsi sono suggerite, ma con una scarsa evidenza scientifica nell'anziano fragile e senza dati su possibili effetti negativi (per esempio se un'elevata assunzione di fibre non è accompagnata da una sufficiente assunzione di liquidi la stipsi potrebbe essere peggiorata). (LIVELLO 3) (70,71,73)
- Nella popolazione più anziana una elevata assunzione di liquidi non sembra associata a un peggioramento dell'incontinenza urinaria. (LIVELLO 3) (72)
- I pazienti in assistenza domiciliare dovrebbero assumere adeguate quantità di liquidi per ottenere adeguati volumi di diuresi. (GRADO C) (72)
- Potrebbe essere vantaggiosa una riduzione dell'assunzione di caffeina. (GRADO C) (71, 73)
- Bisogna trattare attivamente la stipsi al fine di migliorare i sintomi dell'incontinenza. (GRADO C) (72)

4. LIVELLI DI EVIDENZA E GRADO DI RACCOMANDAZIONE DEL TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE

- La minzione pronta è efficace a breve termine nel trattamento dell'incontinenza urinaria diurna, se gli operatori sanitari (caregivers) sono complianti con il protocollo del trattamento (LIVELLO 1, GRADO A) (74, 75)
- Una revisione sistematica della letteratura non è stata in grado l'efficacia del bladder retraining nell'anziano fragile (LIVELLO 1). Ne consegue che non vi è evidenza scientifica per raccomandare questa forma di trattamento. (GRADO D) (76)
- Una revisione sistematica della letteratura non è stata in grado di determinare l'efficacia della minzione ad orario [letterale "timed voiding"] (LIVELLO 1). Ne consegue che non vi è evidenza scientifica per supportare questa forma di trattamento. (GRADO D) (76)
- Non è ancora disponibile un trattamento efficace per l'incontinenza notturna nell'anziano fragile (LIVELLO3). Il trattamento dell'incontinenza notturna dovrebbe essere individualizzato. (GRADO C) (76)

5. LIVELLI DI EVIDENZA E GRADO DI RACCOMANDAZIONE PER IL TRATTAMENTO MEDICO

Cogliamo qui l'occasione per evidenziare una peculiarità della letteratura attualmente disponibile. Esistono molti articoli che includono fasce di età anziane della popolazione sia maschile che femminile...ma non l'anziano fragile. L'anziano fragile ha delle peculiarità - che a questo punto sono state tutte evidenziate in queste linee guida - e dalle quali si evince che i risultati ottenuti sull'anziano non sono generalizzabili all'anziano fragile.

È nostra opinione che nel prossimo futuro sarà cruciale il livello di conoscenza acquisito su interazioni, farmacocinetica e quindi safety di farmaci in commercio già da svariati anni, affinché il loro impiego possa essere esteso in modo più consapevole anche a questa categoria di pazienti.

- Il trattamento medico ha un ruolo nel trattamento dell'incontinenza urinaria nell'anziano fragile (probabilmente anche più ampio di quello attuale). Esso tuttavia dovrebbe essere sempre associato alla terapia comportamentale e alla correzione di altri eventuali fattori peggiorativi dell'incontinenza e di confondimento (LIVELLO 2). L'età avanzata e la fragilità non sono di per sé stessi controindicazioni alla terapia farmacologica (GRADO C). (84)
- Il trattamento a breve termine con ossibutinina a rilascio rapido ha un'efficacia da modesta a moderata nell'incontinenza da urgenza quando associata alla terapia comportamentale. (LIVELLO 2) (78-82). Non vi sono dati sulle formulazioni a rilascio prolungato o sugli antimuscarinici somministrati per via trans dermica. L'ossibutinina intravesicale non migliora l'incontinenza da urgenza (LIVELLO 3) (83). L'ossibutinina a rilascio rapido, inoltre, è associata a effetti collaterali sulla sfera cognitiva (specie in persone già affette da demenza e morbo di Parkinson)(LIVELLO 4) e tachicardia (LIVELLO 3), sebbene con tassi di incidenza e prevalenza tuttora sconosciuti (85, 86, 97). Non si sono registrati, invece, casi di allungamento dell'intervallo Qt (LIVELLO 3) o di aritmia ventricolare (LIVELLO 2) (87, 88). Nel complesso, quindi, i dati della letteratura suggeriscono che l'ossibutinina a rilascio rapido può essere impiegata in associazione a behavioural therapy (GRADO B).
- Non vi sono dati per stabilire l'efficacia del tropsio.
- Non esistono studi randomizzati per stabilire l'efficacia della tolterodina. Il suo impiego è stato associato ad alterazioni cognitive e tachicardia (LIVELLO 3), sebbene con tassi di incidenza e prevalenza tuttora sconosciuti. (89-92)
- Gli estrogeni per os (da soli o in associazione con progestinici) o per applicazione topica migliorano l'atrofia ed il pH vaginali (LIVELLO 2), ma con effetti sull'incontinenza urinaria modesti o assenti (LIVELLO 2). L'indicazione che ne consegue è, quindi, che gli estrogeni orali non hanno ragione di essere impiegati nel trattamento dell'incontinenza urinaria, mentre la loro applicazione topica può essere una forma aggiuntiva di trattamento nelle donne con vaginite atrofica (GRADO B). (93-96)
- Non esistono dati specifici circa:
 - Trattamento farmacologico dell'incontinenza da sforzo
 - Efficacia e sicurezza di impiego degli antimuscarinici nell'anziano fragile con DHIC
 - Efficacia e sicurezza di impiego degli antimuscarinici per trattamenti superiori a 6 mesi. Si consiglia in questi casi un monitoraggio periodico su efficacia, tollerabilità e appropriatezza del trattamento (GRADO C) (98)

- I pazienti che assumono antimuscarinici dovrebbero essere monitorati per l'insorgenza di eventi avversi, in particolare disorientamento, stato confusionale, tachicardia. (GRADO B)

6. SPECIALIZED MANAGEMENT

Una causa di approfondimento specialistico immediatamente dopo l'inquadramento iniziale (clinical assessment e clinical diagnosis) è la presenza di fattori significativi come stranguria, dolore, ematuria, proctorragia, diarrea persistente.

Altrimenti gli approfondimenti specialistici sono giustificati per quegli individui che non hanno avuto una risposta adeguata alle varie forme di trattamento conservativo e si ritengono preferibili ulteriori accertamenti/trattamenti, al fine di migliorare la continenza e la qualità della vita.

Di per sé stessa l'età non è una controindicazione alla chirurgia per incontinenza (GRADO C) (99), ma prima di un intervento:

- Bisogna individuare e possibilmente correggere/ottimizzare tutte le comorbidità (GRADO C) (97, 100, 101);
- Dopo un adeguato trial di trattamento conservativo bisognerebbe procedere a una rivalutazione del paziente in funzione della terapia chirurgica (GRADO C) (97, 100, 101);
- Bisogna eseguire le prove urodinamiche vista l'inaccuratezza del clinical assessment (GRADO A) (99);
- Sono essenziali la valutazione preoperatoria e una attenta assistenza perioperatoria al fine di minimizzare complicanze geriatriche come il delirio, le infezioni, la disidratazione e le cadute (GRADO A) (97, 100, 101).

7. TRATTAMENTO CONTINUATIVO E RIVALUTAZIONE

Se il paziente non può raggiungere la condizione di continenza indipendente (asciutto, senza dipendenza da trattamento) o di continenza dipendente (asciutto con assistenza, behavioural treatment, e/o farmaci) allora l'obiettivo terapeutico dovrebbe essere la incontinenza controllata [letterale contained continence] (incontinenza controllata grazie all'impiego di ausili/presidi appropriati). Importante da ricordare è che la cura ottimale viene di solito raggiunta da una combinazione degli approcci di cui sopra (GRADO C).

Bibliografia

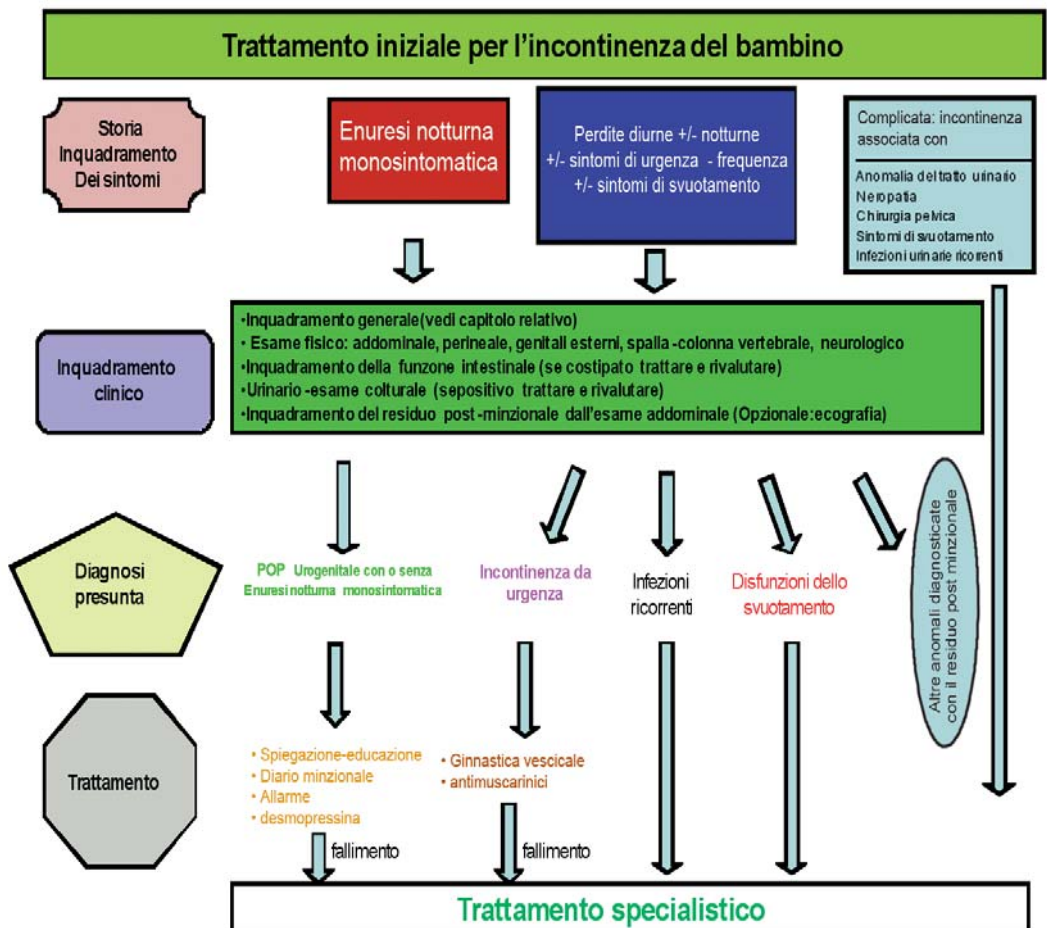
1. Ferrucci L, Guralnik J.M., Studenski S, et al.: Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *Journal of the American Geriatrics Society*. 52: 625, 2004.
2. Fried L.P., Tangen, C.M., Walston, J. et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. [see comment]. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences & Medical Sciences*. 56: M146, 2001.
3. Centers for Disease Control National Center for Health Statistics: Health, United States, 2003 With Chartbook on Trends in the Health of Americans.
4. Fonda, D.: Improving management of urinary incontinence in geriatric centres and nursing homes. Victorian Geriatricians Peer Review Group. *Australian Clinical Review*. 10: 66, 1990.
5. Fonda, D., Resnick, N.M., Colling, J. et al.: Outcome measures for research of lower urinary tract dysfunction in frail older people. *Neurourology & Urodynamics*. 17: 273, 1998.
6. DuBeau, C.E.: Urinary incontinence management: new questions from old assumptions. [comment]. *Journal of the American Geriatrics Society*. 49: 829, 2001.
7. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1169-1171
8. Collas, D.M., Malone-Lee, J.G.: Age-associated changes in detrusor sensory function in women with lower urinary tract symptoms. *International Urogynecology Journal*. 7: 24, 1996.
9. Resnick, N.M., Yalla, S.V.: Detrusor hyperactivity with impaired contractile function. An unrecognized but common cause of incontinence in elderly patients. *Jama*. 257: 3076, 1987.
10. Elbadawi, A., Yalla, S.V., Resnick, N.M.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. I. Methods of a prospective ultra structural/urodynamic study and an overview of the findings. *Journal of Urology*. 150: 1650, 1993.
11. Elbadawi, A., Yalla, S.v., Resnick, N.M.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. IV. Bladder outlet obstruction. *Journal of Urology*. 150: 1681, 1993.
12. Elbadawi, A., Yalla, S.V., Resnick, N.M.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. III. Detrusor overactivity. *Journal of Urology*. 150: 1668, 1993.
13. Elbadawi, A., Yalla, S.V., Resnick, N.M.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. II. Aging detrusor: normal versus impaired contractility. *Journal of Urology*. 150: 1657, 1993.
14. Elbadawi, A., Hailemariam, S., Yalla, S.V. et al.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VII. Prospective ultrastructural/urodynamic evaluation of its natural evolution. *Journal of Urology*. 157: 1814, 1997.
15. Elbadawi, A., Hailemariam, S., Yalla, S.V. et al.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. VI. Validation and update of diagnostic criteria in 71 detrusor biopsies. *Journal of Urology*. 157: 1802, 1997.
16. Hailemariam, S., Elbadawi, A., Yalla, S.v. et al.: Structural basis of geriatric voiding dysfunction. V. Standardized protocols for routine ultrastructural study and diagnosis of endoscopic detrusor biopsies. *Journal of Urology*. 157: 1783, 1997.
17. Elbadawi, A., Diokno, A.C., Millard, R.J.: The aging bladder: IV morphology and urodynamics. *World Journal of Urology*. 16: S10, 1998.
18. Forsberg, J.G.: A morphologist's approach to the vagina age related changes and estrogen sensitivity. *Maturitas*. 22: S7, 1995.
19. Carlile, A., Davies, I., Rigby, A. et al.: Age changes in the human female urethra: a morphometric study. *Journal of Urology*. 139: 532, 1988.
20. Verelst, M., Maltau, J.M., Orbo, A.: Computerised morphometric study of the paraurethral tissue in young and elderly women. *Neurourology & Urodynamics*. 21: 529, 2002.
21. Perucchini, D., DeLancey, J.O., Ashton-Miller, J.A. et al.: Age effects on urethral striated muscle. I. Changes in number and diameter of striated muscle fibers in the ventral urethra. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 186: 351, 2002.
22. Perucchini, D., DeLancey, J.O., Ashton-Miller, J.A. et al.: Age effects on urethral striated muscle. II. Anatomic location of muscle loss. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 186: 356, 2002.
23. Romanzi, L.J., Groutz, A., Blaivas, J.G.: Urethral diverticulum in women: diverse presentations resulting in diagnostic delay and mismanagement. *Journal of Urology*. 164: 428, 2000.
24. Strasser, H., Tiefenthaler, M., Steinlechner, M. et al.: Urinary incontinence in the elderly and age-dependent apoptosis of rhabdosphincter cells. [see comment]. *Lancet*. 354: 918, 1999.

25. Rother, P., Loffler, S., Dorschner, W. et al.: Anatomic basis of micturition and urinary continence. Muscle systems in urinary bladder neck during ageing. *Surgical & Radiologic Anatomy*. 18: 173, 1996.
26. Bagi, P., Vejborg, I., Colstrup, H. et al.: Pressure/cross-sectional area relations in the proximal urethra of healthy males. Part I: Elastance and estimated pressure in the uninstrumented urethra. *European Urology*. 28: 51, 1995.
27. Hammerer, P., Michl, U., Meyer-Moldenhauer, W.H. et al.: Urethral closure pressure changes with age in men. *Journal of Urology*. 156: 1741, 1996.
28. Bachmann, G.: Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*.
29. Stenberg, A., Heimer, G., Ulmsten, U.: The prevalence of urogenital symptoms in postmenopausal women. *Maturitas*. 22: S17, 1995.
30. Rossouw, J.E., Anderson, G.L., Prentice, R.L. et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. [see comment] [summary for patients in CMAJ. 2002 Aug 20;167(4):377-8; PMID: 12197697]. *JAMA* 288: 321, 2002.
31. Grady, D., Herrington, D., Bittner, V. et al: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). [see comment][erratum appears in JAMA 2002 Sep 4;288(9):1064]. *JAMA*. 288: 49, 2002.
32. Shibata, Y., Ito, K, Suzuki, K et al.: Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate*. 42: 45, 2000.
33. Griffiths, K: Estrogens and prostatic disease. International Prostate Health Council Study Group. *Prostate*. 45: 87, 2000.
34. Ouslander, J.G., Schapira, M., Schnelle, J.E et al: Pyuria among chronically incontinent but otherwise asymptomatic nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*. 44: 420, 1996.
35. Nicolle, L.E.: Urinary tract infection in geriatric and institutionalized patients. *Current Opinion in Urology*. 12: 51, 2002.
36. Barbara J. Zarowitz, PharmD, Management of urinary incontinence in older persons. *Geriatric Nursing*, Volume 27, Number 5, 265-270
37. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1173
38. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1228
39. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1176-1179
40. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1181-1186
41. Ouslander, J.G., Shih, Y.T, Malone-Lee, J. et al.: Overactive bladder: special considerations in the geriatric population. *American Journal of Managed Care*. 6: S599, 2000.
42. Hu, T.W., Wagner, T.H., Bentkover, J.D. et al.: Estimated economic costs of overactive bladder in the United States. *Urology*. 61: 1123, 2003.
43. Schnelle, J.F, Sowell, V.A, Hu, T.W. et al.: Reduction of urinary incontinence in nursing homes: does it reduce or increase costs? *Journal of the American Geriatrics Society*. 36: 34, 1988.
44. Borrie, M,J., Davidson, H.A.: Incontinence in institutions: costs and contributing factors. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 147: 322, 1992.
45. Langa, K.M., Fultz, N.H., Saint, S. et al.: Informal caregiving time and costs for urinary incontinence in older individuals in the United States. *Journal of the American Geriatrics Society*. 50: 733, 2002.
46. Baltussen, R., Leidl, R,Ament, A: The impact of age on cost-effectiveness ratios and its control in decision making. *Health Economics*. 5: 227, 1996.
47. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1181-82
48. Bressler, R.,Bahl, J.J.: Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clinic Proceedings*. 78: 1564, 2003.
49. Avorn, J.,Rochon, P.A.: Principles of pharmacology, in Cassel,C., Leipzig, R.M., Cohen, H,J. et al.: *Geriatric Medicine: An Evidenced Based Approach*. New York, Spinger, pp 65 2003.
50. Rochon, P,A, Anderson, G.M., Tu, J,V et al.: Age and gender-related use of low-dose drug therapy: the need to manufacture low-dose therapy and evaluate the minimum effective dose. *Journal of the American Geriatrics Society*. 47: 954, 1999.
51. Hanlon, J.T, Schmader, K.E., Koronkowski, M,J. et al.: Adverse drug events in high risk older outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 45: 945, 1997.

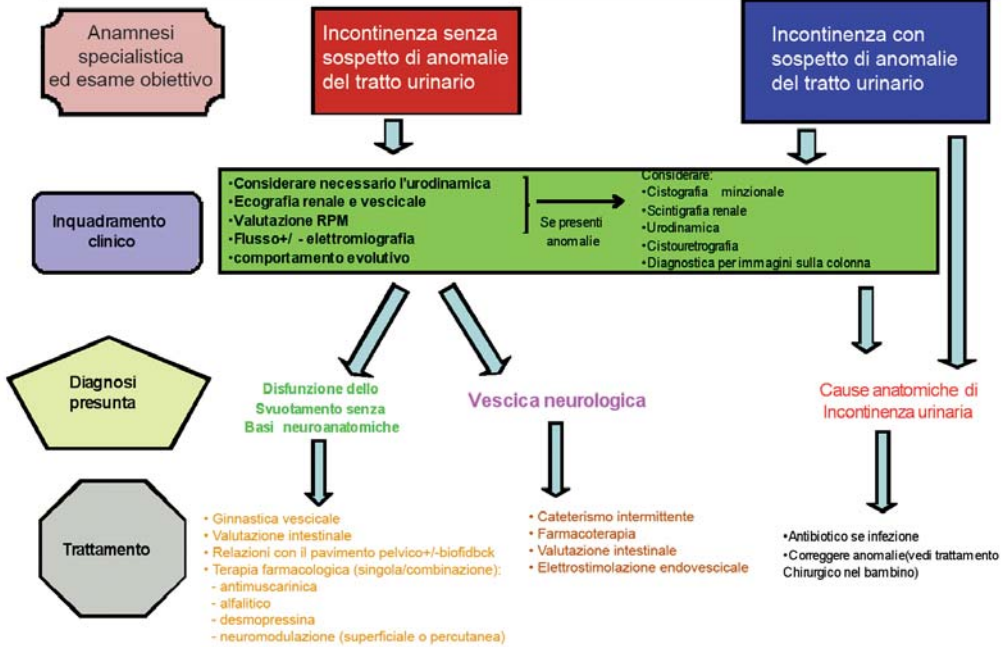
52. Bootman, J.L., Harrison, D.L., Cox, E.: The health care cost of drug-related morbidity and mortality in nursing facilities. *Archives of Internal Medicine*. 157: 2089, 1997.
53. Feinberg, M.: The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs & Aging*. 3: 335, 1993.
54. Ship, J.A., Pillemer, S.R., Baum, B.J.: Xerostomia and the geriatric patient. *Journal of the American Geriatrics Society*. 50, 2002.
55. Rosenthal, B.: Changes and diseases of the aging eye: in Cassel, C., Leipzig, R.M., Cohen, H.J. et al.: *Geriatric Medicine: a case based approach*. New York, Springer, pp 883 2003.
56. Chapple, C.R., Nilvebrant, L.: Tolterodine: selectivity for the urinary bladder over the eye (as measured by visual accommodation) in healthy volunteers. *Drugs in R & D*. 3: 75, 2002.
57. Ditropan XL prescribing information, June 2003.
58. Detrol LA package insert, July 2003, vol. March 28, 2004.
59. Colucci, V.J., Rivey, M.P.: Tolterodine-warfarin drug interaction. *Annals of Pharmacotherapy*. 33: 1173, 1999.
60. Siegler, E.L., Reidenberg, M.: Treatment of urinary incontinence with anticholinergics in patients taking cholinesterase inhibitors for dementia. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 75: 484, 2004.
61. Hashimoto, M., Imamura, T., Tanimukai, S. et al.: Urinary incontinence: an unrecognised adverse effect with donepezil. *Lancet*. 356: 568, 2000.
62. Fick DM, C.J., Wade WE, et al.: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Int Med*. 163, 2003.
63. McLeod, P.J., Huang, A.R., Tamblyn, R.M. et al.: Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. [see comment]. *CMAJ Canadian Medical Association Journal*. 156: 385, 1997.
64. Sahyoun, N.R., Pratt, L.A., Lentzner, H. et al.: The changing profile of nursing home residents: 1985-1997. *Aging Trends*: 1, 2001.
65. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1228
66. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1185
67. National Center for Health Statistics Centers for Disease Control and Prevention: *Health United States 2003*, Special excerpt trend tables on 65 and older population.
68. Resnick, N.M., Yalla, S.V., Laurino, E.: The pathophysiology of urinary incontinence among institutionalized elderly persons. [see comment]. *New England Journal of Medicine*. 320: 1, 1989.
69. Brown, C.T., Van Der Meulen, J., Mundy, A.R. et al.: Lifestyle and behavioural interventions for men on watchful waiting with uncomplicated lower urinary tract symptoms: a national multidisciplinary survey. *BJU International*. 92: 53, 2003.
70. Bryant, C.M., Dowell, C.J., Fairbrother, G.: Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *British Journal of Nursing*. 11: 560, 2002.
71. Gray, M.: Caffeine and urinary continence. *Journal of Wound, Ostomy, & Continence Nursing*. 28: 66, 2001.
72. Simmons, S.F., Schnelle, J.F.: Effects of an exercise and scheduled-toileting intervention on appetite and constipation in nursing home residents. *J Nutr Health Aging*. 8: 116, 2004.
73. Newman, D.: *Managing and treating urinary incontinence*. Baltimore, MD, Health Professions Press, pp 106 2002.
74. Palmer, M.H.: Effectiveness of Prompted Voiding for Incontinent Nursing Home Residents, in Fineout-Overholt, B.M.E.: *Evidence-Based Practice in Nursing & Health*. New York, Lip-pincott in press.
75. Ostaszkievicz, J., Johnston, L., Roe, B.: Timed voiding for the management of urinary incontinence in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: CD002802, 2004.
76. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1190-1192
77. Colling, J., Owen, T.R., McCreedy, M. et al.: The effects of a continence program on frail community-dwelling elderly persons. *Urologic Nursing*. 23: 117, 2003.
78. Ouslander, J.G., Schnelle, I.F., Uman, G. et al.: Predictors of successful prompted voiding among incontinent nursing home residents. [see comment]. *Jama*. 273: 1366, 1995.
79. Ouslander, J.G., Blaustein, J., Connor, A. et al.: Habit training and oxybutynin for incontinence in nursing home patients: a placebo-controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*. 36: 40, 1988.

80. Zorzitto, M.L., Holliday, P.I., Jewett, M.A. et al.: Oxybutynin chloride for geriatric urinary dysfunction: a double-blind placebo-controlled study. [see comment]. *Age & Ageing*. 18: 195, 1989.
81. Szonyi, G., Collas, D.M., Ding, Y.Y. et al.: Oxybutynin with bladder retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial. *Age & Ageing*. 24: 287, 1995.
82. Uchibayashi, T., Nakajima, K., Nihino, A. et al.: [Assessment of the use of oxybutynin hydrochloride (Pollakis tablets) in the elderly]. *Hinyokika Kyo - Acta Urologica Japonica*. 37: 1077, 1991.
83. Mizunaga, M., Miyata, M., Kaneko, S. et al.: [Intravesical oxybutynin hydrochloride in the treatment of urge incontinence in the elderly]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi - Japanese Journal of Urology*. 87: 923, 1996.
84. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1197-1203
85. Donnellan, C.A., Fook, L., McDonald, P. et al.: Oxybutynin and cognitive dysfunction. [see comment]. *BMJ*. 315: 1363, 1997.
86. Adubofour, K.O., Kajiwara, G.T., Goldberg, C.M. et al.: Oxybutynin-induced heatstroke in an elderly patient. *Annals of Pharmacotherapy*. 30: 144, 1996.
87. Hussain, R.M., Hartigan-Go, K., Thomas, S.H. et al.: Effect of Oxybutynin on the QTc interval in elderly patients with urinary incontinence. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 41: 73, 1996.
88. Wang, P.S., Levin, R., Zhao, S.Z. et al.: Urinary antispasmodic use and the risks of ventricular arrhythmia and sudden death in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 50: 117, 2002.
89. Drutz, H.P., Appell, R.A., Gleason, D. et al.: Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to oxybutynin and placebo in patients with overactive bladder. *International Urogynecology Journal*. 10: 283, 1999.
90. Millard, R., Tuttle, J., Moore, K. et al.: Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity. [see comment]. *Journal of Urology*. 161: 1551, 1999.
91. Michel, M.C., Schneider, T., Kroke, S. et al.: Does gender or age affect the efficacy and safety of tolterodine? *Journal of Urology*. 168: 1027, 2002.
92. Ouslander, J.G., Maloney, C., Grasele, T.H. et al.: Implementation of a nursing home urinary incontinence management program with and without tolterodine. *J Am Med Dir Assoc*. 2: 207, 2001.
93. Samsioe, G., Jansson, I., Mellstrom, D. et al.: Occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70-year-old female population. *Maturitas*. 7: 335, 1985.
94. Judge, T.: The use of quinestrol in elderly incontinent women, a preliminary report. *Gerontol Clin*. 11: 159, 1969.
95. Ouslander, J.G., Greendale, G.A., Uman, G. et al.: Effects of oral estrogen and progestin on the lower urinary tract among female nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*. 49: 803, 2001.
96. Ouslander, J.G., Cooper, E., Godley, D.: Estrogen treatment for incontinence in frail older women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 47: 1383, 1999.
97. FitzGerald, M.P., Brubaker, L.: Colpocele and urinary incontinence. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 189: 1241, 2003.
98. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1201-1202
99. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1203-1207
100. Boyles, S.H., Weber, A.M., Meyn, L.: Ambulatory procedures for urinary incontinence in the United States, 1994-1996. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 190: 33, 2004.
101. Brown, J.S., Waetjen, L.E., Subak, L.L. et al.: Pelvic organ prolapse surgery in the United States, 1997. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 186: 712, 2002.

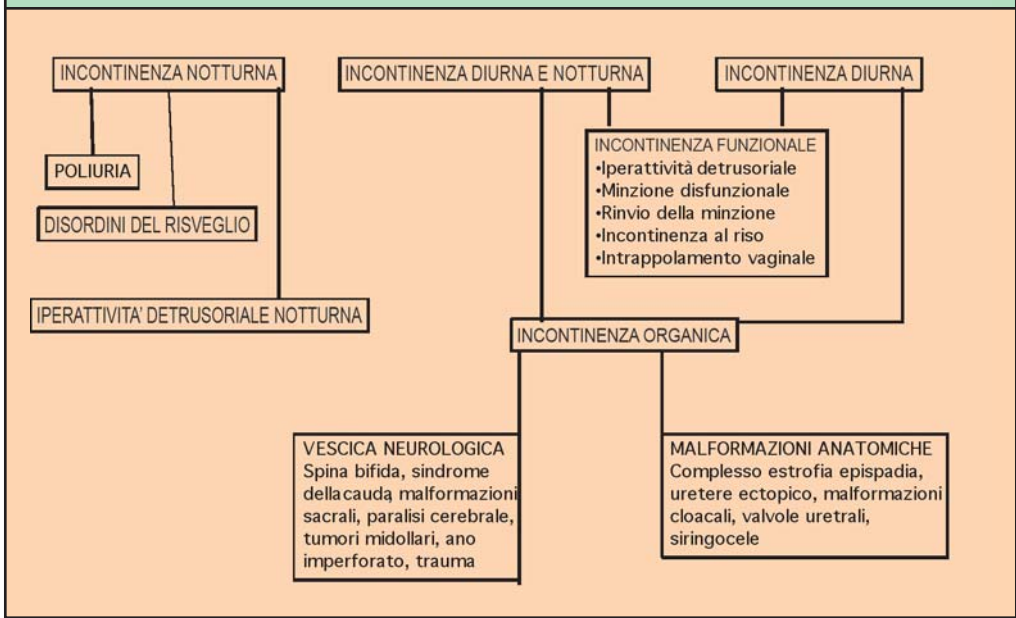
5. Incontinenza urinaria nel bambino



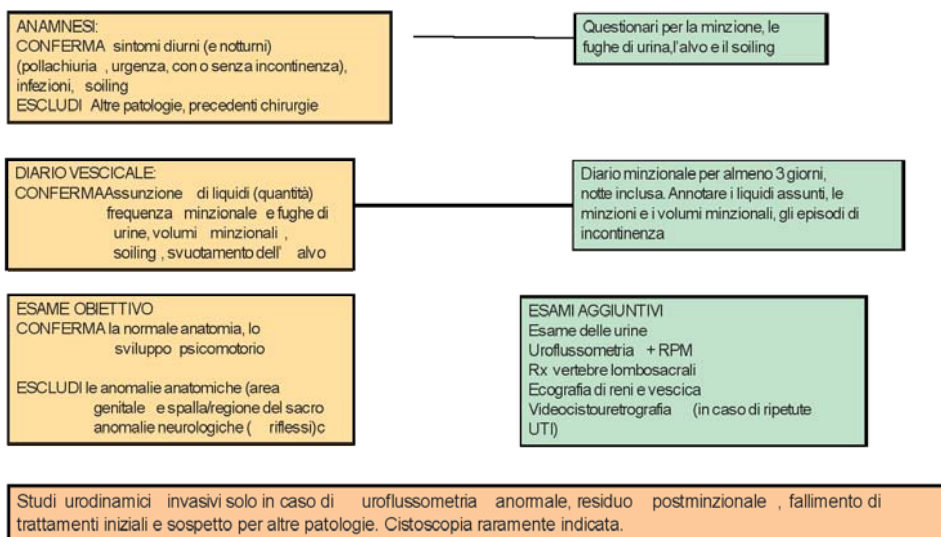
Trattamento specialistico per l'incontinenza urinaria nel bambino



CLASSIFICAZIONE DELL'INCONTINENZA URINARIA NEL BAMBINO



WORK-UP DIAGNOSTICO DELL'INCONTINENZA FUNZIONALE



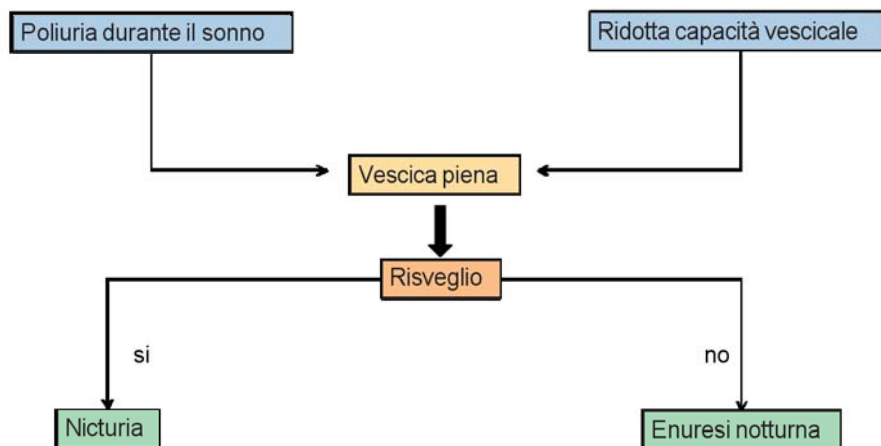
Possiamo anche in questo caso individuare 2 livelli di diagnostica e di intervento. Il primo livello è più conservativo sia nella scelta degli esami, sia nelle opzioni terapeutiche. Nel secondo livello sono contemplati esami diagnostici invasivi e approcci terapeutici più cruenti (1).

Vanno direttamente avviati a un secondo livello diagnostico-terapeutico quei bambini con forme di "incontinenza complicata", cioè associata a :

- Infezioni ricorrenti delle vie urinarie;
- Malformazioni a carico delle vie urinarie;
- Pregressa chirurgia pelvica;
- Patologie neurologiche.

Esistono invece altri 2 gruppi di bambini candidabili a una gestione diagnostica e terapeutica di primo livello:

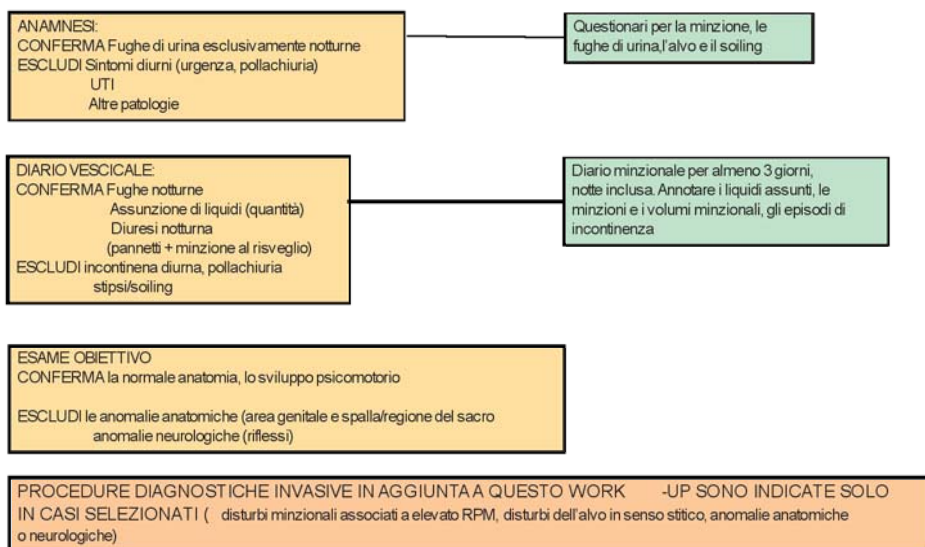
- Enuresi notturna monosintomatica (nella forma monosintomatica i bambini non riportano alcun problema vescicale o minzionale associato alle perdite (33). Viceversa le forme non monosintomatiche si associano a iperattività detrusoriale o problemi minzionali come l'urgenza o la minzione rinviata, ma non a perdite urinarie durante le ore diurne) (34);
- Sintomi diurni di pollachiuria, urgenza minzionale, incontinenza da urgenza, associati o meno a incontinenza notturna [termine anglosassone night-time wetting] (2-4, 33, 34).



Questo schema indica i principi di fisiopatologia a noi noti oggi circa l'insorgenza di enuresi (35). Nell'enuresi monosintomatica dovrebbe prevalere la poliuria notturna (33, 38-40). Viceversa nelle forme non monosintomatiche dovrebbe prevalere la ridotta capacità funzionale vescicale, in grado di dare sintomi anche nelle ore diurne (33, 37). Altro elemento critico è il mancato risveglio del bambino, che provoca la fuga durante il sonno (37). I bambini presentano problemi di gestione specifici per una serie di ragioni legate all'età e allo sviluppo psico-fisico: il loro inquadramento richiede l'aiuto dei genitori, così come il consenso e la compliance al trattamento possono essere problematici. Sia in fase di diagnosi che di terapia la cooperazione può essere difficile (41, 42).

Nei bambini l'anamnesi e l'inquadramento generale richiedono una particolare attenzione non solo per quanto concerne la raccolta di una completa storia clinica circa l'incontinenza, ma anche nell'acquisire informazioni sull'ambiente sociale del bambino, nonché sullo sviluppo generale e comportamentale (2-8).

WORK-UP DIAGNOSTICO DELL'ENURESI NOTTURNA



L'esame obiettivo dovrebbe mirare a valutare (8, 43):

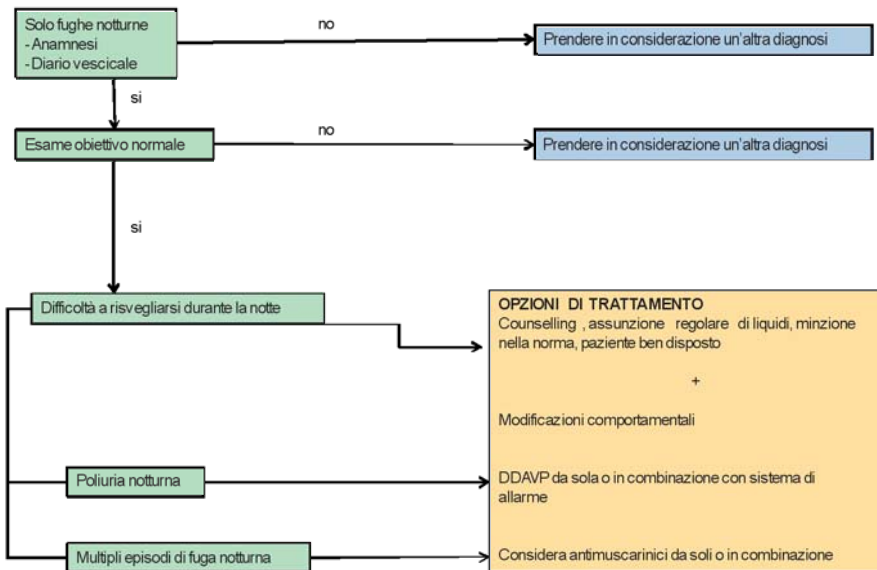
- Se la vescica è palpabile;
- Se vi sono anomalie dei genitali esterni;
- Se vi è incontinenza;
- Se vi sono anomalie ossee nella regione gluteo-sacrale (per esempio una fossetta in regione sacrale), o a livello podalico. Se possibile, bisognerebbe osservare il bambino mentre minga.

1. TRATTAMENTO INIZIALE

Va tenuto presente che vi è una percentuale di pazienti che ha una risoluzione spontanea dell'enuresi (il che giustifica l'ipotesi del ritardo maturativo alla base dell'enuresi), anche del 40% in alcune casistiche (29-32).

Il trattamento iniziale è indicato per pazienti con:

- Enuresi notturna monosintomatica: dovrebbe dapprima essere trattata con metodiche come i sistemi di allarme per enuresi (grado di raccomandazione A) (44-52). Altri trattamenti raccomandati sono modificazioni comportamentali, il diario per registrare gli episodi di enuresi, l'allenamento al risveglio (LOE 2, grado B). Pure molto validi sono gli analoghi dell'ADH (grado di raccomandazione A) (53-66).



(67)

- Incontinenza diurna e notturna: può essere trattata con il bladder training (soprattutto minzione a orario) (71-73), associato o meno a terapia con antimuscarinici (grado di raccomandazione B) (74-78).

2. GESTIONE DI SECONDO LIVELLO

Vi sono fondamentalmente 3 gruppi di bambini che necessitano di un trattamento di secondo livello:

- Pazienti in cui il trattamento iniziale sia fallito;
- Bambini in cui l'incontinenza è associata o dovuta a malformazioni delle vie urinarie;
- Pazienti senza malformazioni o anomalie delle vie urinarie, ma che abbiano infezioni ricorrenti e disfunzioni minzionali sospettate o documentate.

Inquadramento: la uroflussometria con valutazione del residuo postminzionale e delle alte vie urinarie è fortemente raccomandata (9-16). L'imaging può spaziare dalla ecografia (esame d'approccio), alla scintigrafia nel caso in cui si sospetti un deficit renale ovvero una condizione funzionale di ostruzione, all'urografia e alla uretrocistografia retrograda e minzionale (17,18). È raramente indicata l'uretrocistoscopia (sospetto di valvole uretrali, a cui eventualmente associarne il trattamento, e altri casi selezionati).

Le prove urodinamiche invasive sono raccomandate nei seguenti casi (19-25):

- Se si prende in considerazione una forma di trattamento invasivo (p.e. chirurgia per l'incontinenza da sforzo in caso di deficit sfinterico; ampliamento vescicale in caso di iperattività detrusoriale);
- Nel caso in cui si sospetti che l'idronefrosi è dovuta a disfunzione dell'apparato detruso-sfinteriale.

Le prove urodinamiche sarebbero superflue nei seguenti casi:

- Se il bambino ha un imaging normale delle alte vie urinarie;
- Se il bambino deve essere trattato in maniera non invasiva (per esempio biofeedback con o senza elettromiografia).

Esami di imaging del rachide e del midollo possono essere utili in caso in cui si sospettino malformazioni ossee o neurologiche.

Il trattamento dell'incontinenza associato a malformazioni delle vie urinarie è complesso e riferito a centri specialistici.

Il trattamento dell'incontinenza da sforzo e urgenza non associato a disfunzioni minzionali è non invasivo fuorchè in casi rari (riabilitazione del pavimento pelvico, eventualmente associato a biofeedback) (26-28, 79). È giusto ricordare che una quota consistente di fallimenti del trattamento conservativo può dipendere da un'inadeguata preparazione del personale dedicato. Val la pena ricordare che sia sul piano psicologico che fisico l'approccio al bambino è ben diverso dall'adulto.

Quando l'incontinenza è associata a disfunzioni minzionali, queste portano ad un elevato residuo postminzionale (maggiore del 30% della capacità vescicale totale). In questi casi il trattamento iniziale dovrebbe consistere in biofeedback e cateterismo a intermittenza. Ancora una volta è cruciale l'esperienza del medico e del personale sanitario nella gestione di questi pazienti (79).

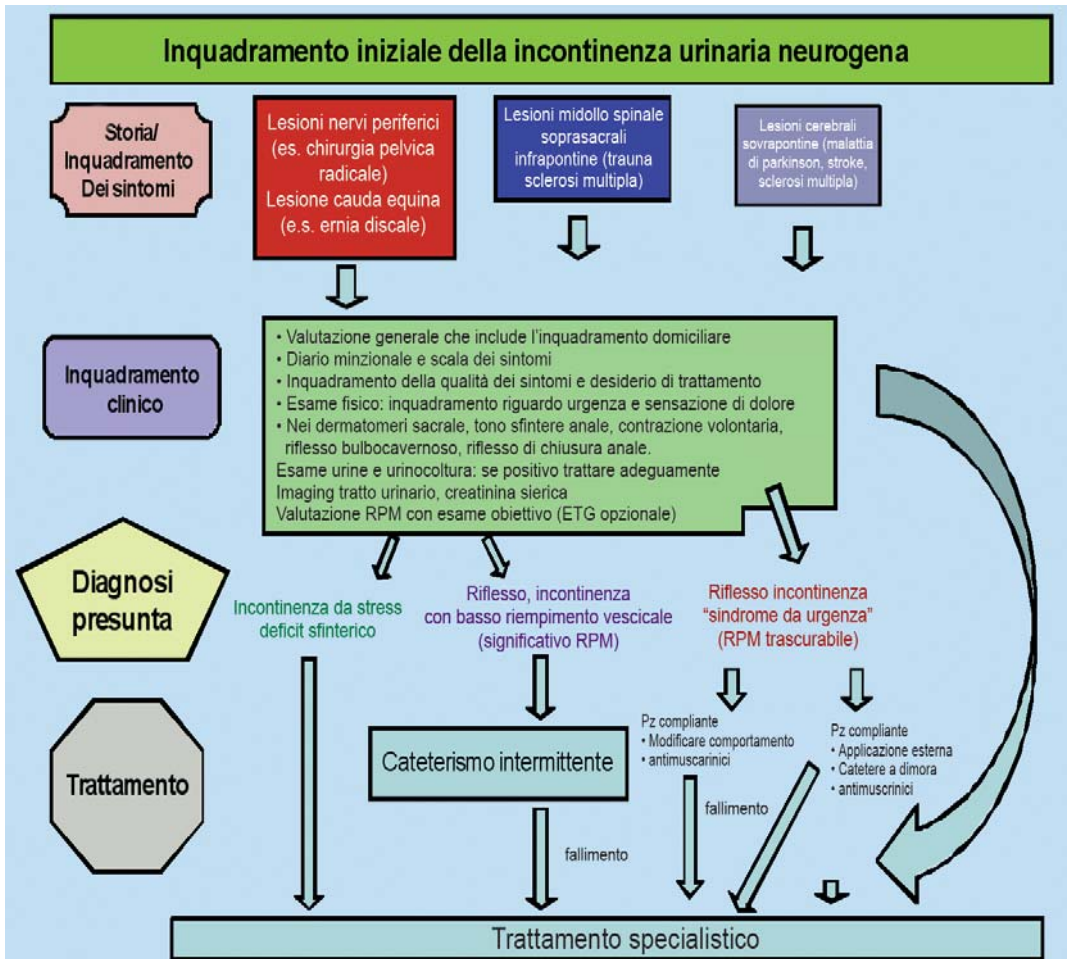
Bibliografia

1. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 978
2. Van Gool JD, Hjälmäs K, Tamminen-Möbius T and Olbing H: Historical clues to the complex of dysfunctional voiding, urinary tract infection and vesicoureteral reflux. The International Reflux Study in Children. *J Urol* 1992;148:1699-1702
3. Sureshkumar P, Craig JC, Roy LP, Knight JF. A reproducible pediatric daytime urinary incontinence questionnaire. *J Urol*. 2001;165:569-73
4. Benninga MA, Bliller HA, Staalman CR, Gubler FM, Bossuyt PM, Plas RN van der, and Taminiau JAJM. Defecation disorders in children, colonic transit time versus the Barr-score. *Eur J Pediatr* 1995;154:277-84
5. Butler RJ. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 1991;66:267-71
6. Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist 4-18 and 1991 profile. Burlington. Vt: University of Vermont, 1991
7. Bloom D A. Sexual abuse and voiding dysfunction [editorial]. *J Urol* 1995;153:777
8. Wennergren HM. Öberg BE and Sandstedt P. The importance of leg support for relaxation of the pelvic floor muscles. A surface electromyography study in healthy girls. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25:205-13
9. Mattson S, Spangberg A. Urinary flow in healthy school children. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 281-96
10. Dudley NJ, Kirkland M, Lovett J, Watson AR. Clinical agreement between automated and calculated ultrasound measurements of bladder volume. *Br J Radiol*. 2003;76:832-4
11. Hansson S, Hellström A-L, Hermansson G and Hjälmäs K. Standardisation of urinary flow patterns in children. In: Nørgaard JP, Djurhuus JC, Hjälmäs K, Hellström A-L and Jørgensen TM, eds. Proceedings of the Third International Children's Continence Symposium. Royal Tunbridge Wells: Wells Medical 1996;159-61
12. Kuzmic AC, Brkljacic B. Color Doppler ultrasonography in the assessment of vesicoureteric reflux in children with bladder dysfunction. *Pediatr Surg Int*. 2002;18:135-9
13. Müller L, Bergström T, Hellström, Svensson E, Jacobsson B. Standardised ultrasound method for assessing detrusor muscle thickness in children. *J Urol* 2000; 164: 134-8
14. Cvitkovic-Kuzmic A, Brkljacic B, Ivankovic D, Grga A. Ultrasound assessment of detrusor muscle thickness in children with non-neuropathic bladder/sphincter dysfunction. *Eur Urol*. 2002;41:214-8
15. Roberts DS and Rendell B. Postmicturition residual bladder volumes in healthy babies. *Arch Dis Child* 1989; 64:825-8
16. Yang SS, Wang CC, Chen YT. Home uroflowmetry for the evaluation of boys with urinary incontinence. *J Urol*. 2003;169:1505-7
17. Lyon RP and Smith DR. Distal urethral stenosis. *J Urol* 1963;89:414-21
18. Saxton HM, Borzyskowski M and Robinson LB. Nonobstructive posterior urethral widening (spinning top urethra) in boys with bladder instability. *Radiology* 1992;182:81-5
19. Szabo L, Lombay B, Borbas E, Bajusz I. Videourodynamics in the diagnosis of urinary tract abnormalities in a single center. *Pediatr Nephrol*. 2004;19:326-31
20. Bauer SB Pediatric urodynamics: lower tract. In: O'Donnell B, Koff SA, eds. *Pediatric urology*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1998:125-151
21. Chin-Peuckert L, Komlos M, Rennick JE, Jednak R, Capolicchio JP, Salle IL. What is the variability between 2 consecutive cystometries in the same child? *J Urol*. 2003;170:1614-7
22. Park JM and Bloom DA. The guarding reflex revisited. *Br J Urol* 1997;80:940-5
23. McGuire ID, Woodside JR, Borden TA and Weiss RM. Prognostic value of urodynamic testing in myelodysplastic patients. *J Urol* 1981;126:205-9
24. Yeung CK, Godley ML, Ho CKW, Ransley P, Duffy PG, Chen CN, Li AKC. Some new insights into bladder function in infancy. *Br J Urol* 1995;6:235-40
25. Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, Duffy PG, Ransley P. Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol* 1998;81: 461-7
26. Forsythe WI, Butler RJ. Fifty years of enuresis alarms. *Arch Dis Child* 1989;64:879-115
27. Butler RJ. Nocturnal Enuresis: The Child's Experience. Oxford: Butterworth Heinemann; 1994
28. Butler RJ. Annotation: night wetting in children: psychological aspects. *J Child Psychol Psychiatr* 1998;39: 1-11

29. Forsythe WI, Redmond A. Enuresis and spontaneous cure rate: study of 1129 enuretics. *Arch Dis Childhood* 1974; 49: 259-63
30. Moilkonen I, Tirkkonen T, Järvelin MR, Linna SL, Almqvist F, Piha J, Räsänen E, Tamminen T. A follow-up of enuresis from childhood to adolescence. *Br J Urol* 1998; 81:94-7
31. von Gontard A, Laufersweiler-Plass C, Backes M, Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Enuresis and urinary incontinence in children and adolescents with spinal muscular atrophy. *BJU Int.* 2001 ;88:409-13
32. Jarvelin MR. Transmission of primary nocturnal enuresis and attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr.* 1999;88:1315-7
33. Van Goo1 JD, Nieuwenhuis E, ten Doeschate IOM, Messer TP, de Jong TPVM. Subtypes in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Scand J Urol Nephrol* 1999; 202: 8-11
34. Fielding D. The response of day and night wetting children and children who wet only at night to retention control training and the enuresis alarm. *Behaviour Research and Therapy* 1980;18; 305-17
35. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 981
36. Butler RJ, Holland P: The three systems: a conceptual way of understanding nocturnal enuresis. *Scand J Urol and Nephrol* 2000; 34: 270-7
37. Hjalmas K, Arnold T, Bower W, Caione P, Chiozza LM, von Gontard A, Han SW, Husman DA, Kawauchi A, Laksgren G, Lottman H, Mark S, Rittig S, Robson L, Walle JV, Yeung CK. Nocturnal enuresis: an international evidence based management strategy. *J Urol.* 2004; 171:2545-61
38. Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Diurnal antidiuretic hormone levels in enuretics. *J Urol* 1985; 134: 1029-31
39. Rittig S, Knudsen UB, Norgaard JP, Pedersen EB, Djurhuus JC. Abnormal diurnal rhythm of plasma vasopressin and urinary output in patients with enuresis. *Amer J Physiol* 1989; 256: 664-7
40. Devitt H, Hol1and p, Butler RJ, Redfern E, Hiley E, Roberts G. Plasma vasopressin and response to treatment in primary nocturnal enuresis. *Alcb Dis Child* 1999; 80: 448-51
41. Butler RJ. Establishment of working definitions in nocturnal enuresis. *Alcb Dis Child* 1991;66:267-71
42. Djurhuus JC, Nørgaard JP, Hjälmäs K. What is an acceptable treatment outcome? In: Djurhuus JC, Hjälmäs K, Jørgensen TM, Nillrgaard JP, Rittig S, eds. *Scand J Urol Nephrol, Suppl* 1997;183: 75-7
43. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 982
44. Al-Waili NS. Increased urinary nitrite excretion in primary enuresis: effects of indomethacin treatment on urinary and serum osmolality and electrolytes, urinary volumes and nitrite excretion. *BJU Int.* 2002;90:294-301
45. Glazener CM, Evans JH, Peto RE. Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD002911
46. Houts AC, Berman JS, Abramson H. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for nocturnal enuresis. *J Consult Clin Psychol* 1994;30: 737-45
47. Butler RJ, Robinson JC. Alarm treatment for childhood nocturnal enuresis: an investigation of within-treatment variables. *Scand J Urol Nephrol.* 2002;36:268-72
48. Oredsson AF, Jørgensen TM. Changes in nocturnal bladder capacity during treatment with the bell and pad for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1998;160: 166-9
49. Houts AC, Peterson JK, Whelan JP. Prevention of relapse in full spectrum home training for primary enuresis: a component analysis. *Behaviour therapy* 1986;17: 462-9
50. Woo SH, Park KH. Enuresis alarm treatment as a second line to pharmacotherapy in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol.* 2004;171:2615-7
51. Hvistendal GM, Kamperis K, Rawashdeh YF, Rittig S, Djurhuus JC. The effect of alarm treatment on the functional bladder capacity in children with monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol.* 2004;171:2611-4.
52. Pretlow RA. Treatment of nocturnal enuresis with an ultrasound bladder volume controlled alarm device. *J Urol.* 1999;162:1224-8
53. Terho P. Desmopressin in nocturnal enuresis. *J Urol* 1991;145:818-20
54. Glazener CM, Evans IH. Desmopressin for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD002112
55. Kruse S, Hellstrom AL, Hanson E, Hjalmas K, Sillen U, Swedish Enuresis Trial (SWEET) Group. Treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin: predictive factors. *BJU Int.* 2001;88:572-6.

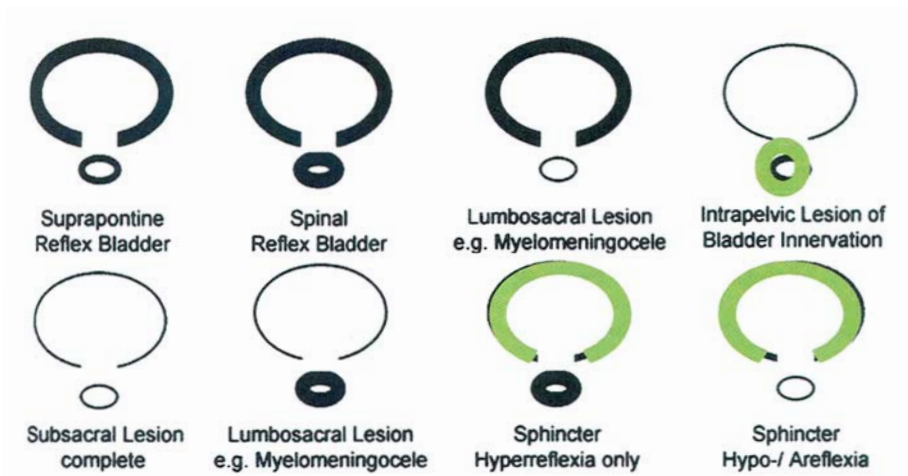
56. Miller K, Klauber GT. Desmopressin acetate in children with severe primary nocturnal enuresis. *Clin Urol* 1990;12:357-66 .
57. Akbal C, Ekici S, Erkan I, Tekgul S. Intermittent oral desmopressin therapy for monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol*. 2004;171:2603-6
58. Hjälmäs K, Hanson E, Hellström A-L, Kruse S, Sillen U. Longterm treatment with desmopressin in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis: an open multicentre study. *Br J Urol* 1998; 82:704-9
59. Butler RJ, Holland P, Robinson J. Examination of the structured withdrawal program to prevent relapse of nocturnal enuresis. *J Urol* 2001;166:2463-6
60. Tullus K, Bergstrom R, Fosdal I, Winnergard I, Hjälmäs K. Efficacy and safety during long-term treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis with desmopressin. Swedish Enuresis Trial Group. *Acta Paediatr* 1999; 88:1274-8
61. Wolfisb NM, Barkin J, Gorodzinsky F, Schwarz R. The Canadian Enuresis Study and Evaluation—short- and long-term safety and efficacy of an oral desmopressin preparation. *Scand J Urol Nephrol*. 2003;37(1):22-7
62. Robson WLM, Nørgaard JP, Leungn AKC. Hyponatremia in patients with nocturnal enuresis treated with DDAVP. *Eur J Pediatr* 1996;155: 959-62
63. Lane WM, Robson M, Shashi V, Nagaraj S, Nørgaard JP. Water intoxication in a patient with the prader-willi syndrome treated with desmopressin for nocturnal enuresis. *J. Urol*. 1997; 157:646-7
64. Apakama Dc, Bleetman A. Hyponatraemic convulsion secondary to desmopressin treatment for primary enuresis. *J Accid Emerg Med*. 1999;16:229-30
65. Lebl J, Kolska M, ZAVacka A, Eliasek J, Gut J, Bialek J. Cerebral oedema in enuretic children during low-dose desmopressin treatment: a preventable complication. *Eur J Pediatr*. 2001;160:159-62
66. Gairi A, Martin E, BoschJI, Goma A. Incorrect dosage in the use of desmopressin associated with convulsions due to hyponatremia. *An Esp Pediatr*. 2000;53:385-6
67. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 985
68. Jeffcoate TNA, and Francis WJA. Urgency incontinence in the female. *Am J Obst Gyn* 1966;94:604-18
69. Straub LR, Ripley HS, and Wolf S. Disturbances of bladder function associated with emotional states. *IAMA* 1949;141:1139-43
70. Hjälmäs K, Hoebeke PB, de Paepe H. Lower urinary tract dysfunction and urodynamics in children. *Eur Urol* 2000;38:655-65
71. Hellstrom A-L, Hjälmäs K and Jodal U. Rehabilitation of the dysfunctional bladder in children: method and three year follow up. *J Urol* 1987;38:847-9
72. Himsl KK, Hurzwitz RS. Paediatric urinary incontinence. *Urol Clin N Am* 1991;18:283-93
73. van Gool JD, Vijverberg MAW, Messer AP. Functional daytime incontinence: non-pharmacological treatment. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1992;141:93-103
74. Kaplinsky R, Greenfield S, Wan J, Fera M: Expanded follow up on intravesical oxybutynin chloride used in children with neurogenic bladder. *J Urol* 1996;156:753-6
75. Munding M, Wessells H, Thornberry B, Riden D. Use of tolterodine in children with dysfunctional voiding: an initial report. *J Urol*. 2001;165:926-8
76. Reinberg Y, CrockerJ, Wolpert J, Vandersteen D. Therapeutic efficacy of extended release oxybutynin chloride, and immediate release and long acting tolterodine tartrate in children with diurnal urinary incontinence. *J Urol*. 2003;169:317-9
77. Todorova A, Vonderbeid-Guth B, Dimpfel W. Effects of tolterodine, tiroprium chloride, and oxybutynin on the central nervous system. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 636-44
78. Gesch R, Schönberger B (1992). Instabile Blase und Enuresis im Kindesalter. Vortrag, 4. Deutscher Kongress der GIHL, Berlin, November06-07,1992
79. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 992-996

6. Incontinenza urinaria nel paziente neurologico



1. INQUADRAMENTO INIZIALE

La chiave dell'inquadramento iniziale del pz con incontinenza da disfunzione vescico-uretrale neurogena è la comprensione dei probabili meccanismi che causano l'incontinenza, i quali a loro volta dipendono dalla sede dell'anomalia/lesione del sistema nervoso.



Schema che raffigura la condizione motoria dell'apparato detruso-sfinteriale in base a sede e (almeno in parte) tipo di lesione. Legenda (1):

- Grassetto: iperattività, iperreflessia;
- Linee sottili: ipoattività, ipo/areflessia;
- Verde: normale innervazione, quindi normale attività.

Pertanto l'incontinenza neurogena può essere classificata come segue(2-10):

- a. Pz con lesioni nervose periferiche;
- b. Pz con lesioni centrali sottopontine;
- c. Pz con lesioni centrali sovrapontine.

I primi 2 gruppi dovrebbero essere ab initio affidati a specialisti con un particolare interesse/training in disfunzioni neurogene delle basse vie urinarie.

Table 2. Prevalence figures from literature of different causes of neurologic LUT dysfunction

Cerebro-vascular accidents	poststroke 32 - 79% On hospital discharge 25 – 28 % after 12 weeks 29% Later 12 – 19 % <i>initial incontinence best single indicator of future disability</i>	Brittain et al [1] Borrie et al [2] Taub et al [3]
Cerebral tumor	Case reports	Maurice-Williams[4], Lang et al[5]
Normal pressure hydrocephalus	Case reports	Jonas –Brown[6], Black[7], Mulrow et al[8]
Cerebral Palsy	36%	Mc Neal et al[9], Decter et al[10]
Mental retardation depending	100% - 55%	Mc Neal et al [9], Decter et al [10]

Table 2. Prevalence figures from literature of different causes of neurologic LUT dysfunction

Dementia	30-100%	Campbell et al[13], Toba et al[14]
Parkinson's disease	37.9 – 70 %	Murmaghan[15] Campos-Sousa et al[16]
Multiple system atrophy	73% incontinence	Chandiramani et al[17]
Multiple sclerosis	52-97 % 37-72%% incontinence	Litwiller et al[18], Giannantoni at al[19]
Myelodysplasia	90% -97%	Smith[20]
Spinal stenosis	61-62%	Tammela et al[21], Kawaguchi[22]
Spine surgery	38%-60%	Boulis et al[23], Brooks[24]
Disc disease	28%-87%	(Bartolin et al[25], O'Flynn et al[26]
Spinal cord injury	? Majority have neurologic lesions	
Diabetes mellitus	25-48% 43-87% insulin dependent	Hampel et al[27] Frimodt-Moller[28]
Rectal carcinoma resection	<70% 20% or even 0% if nerve sparing	Hollabaugh et al[29] Hojo et al[30]
Radical Hysterectomy	8 –10% 57%	Ketcham et al[31], Seski-Diokno[32] Lin et al[33]
HIV	12 % advanced stage	Gyrtrup et al[34] Shin et al[35] LOE2
Guillain Barré	25%- case studies	Sakakibara et al[36]
Herpes	17 / 423	Chen et al[37]
Systemic Lupus erythematosus	3 /314	Min et al[38]

(11)

Dalla tabella si deduce che:

- Poichè molte lesioni o patologie neurologiche possono causare a loro volta condizioni patologiche delle basse vie urinarie, pz con note patologie neurologiche dovrebbero sempre essere valutati, che vi siano o meno sintomi minzionali (11).
- Viceversa se insorgono disturbi minzionali idiopatici va sempre considerata una base neurologica (11):
 - a. Lesioni periferiche, includono anche le lesioni dei nervi (p.e. denervazione che si verifica dopo chirurgia pelvica maggiore), nonchè lesioni conali e della cauda equina (p.e. da compressione discale);
 - b. Lesioni centrali sottopontine: le lesioni soprasacrali ma infrapontine (p.e. lesioni midollari traumatiche) dovrebbero essere gestite soprattutto in base ai riscontri dell'esame urodinamico. Qualunque trattamento sia scelto, un reassessment dopo 8-12 settimane deve essere compiuto;
 - c. Lesioni centrali sovrapontine: includono p.e. accidenti cerebrovascolari, il morbo di Parkinson e la sclerosi multipla (quest'ultima può dare anche lesioni sottopontine).

Durante l'inquadramento iniziale:

- L'esame obiettivo è un importante ausilio, grazie all'esame neurologico, nell'inquadramento del pz in una delle 3 classi di cui sopra (52-54).
- La valutazione del residuo postminzionale è altamente raccomandata (preferibilmente ecografica). Se vi è un elevato residuo postminzionale, è utile anche un imaging delle alte vie urinarie. Se questo mostra alterazioni sono necessari ulteriori accertamenti, primo fra tutti l'esame (video)urodinamico (39).
- Soprattutto (ma non solo) nei pazienti di tipo "a" e "b", se vi sono dubbi sul possibile quadro di funzionamento dell'apparato detruso-sfinteriale in perchè sede della lesione, esame obiettivo e sintomi denunciati dal paziente sono in apparente disaccordo fra loro, si rende necessario l'esame urodinamico (39).

In sintesi, all'inquadramento iniziale due sono gli elementi che possono orientare da subito verso l'inquadramento di secondo livello:

- *Un elevato RPM,*
- *Alterazioni a carico delle alte vie urinarie*

Si sono valutati nel corso del tempo alcuni test per la diagnosi di disfunzione urinaria neurogena, con l'intento di sostituire o, meno ottimisticamente, integrare le valutazioni urodinamiche.

- a. Test dell'acqua gelata (58-61) = i risultati della letteratura gli attribuiscono qualche valore nella diagnosi della vescica neurologica e nella differenziazione fra vescica normoreflexica e areflexica. Non si può andare oltre nella definizione della sua utilità per la contraddittorietà di quei medesimi studi. Una collocazione più precisa del test nell'albero diagnostico, quindi, necessita di ulteriori studi.
Come raccomandazione, quindi, il test dell'acqua gelata dovrebbe essere interpretato alla luce di tutti gli altri dati della valutazione diagnostica. USO OPZIONALE
- b. EMG sfinteriale =
 - EMG dello sfintere uretrale: può essere di un certo valore nella diagnosi [nel riconoscimento] di una disfunzione neurogena(64-65).
 - EMG dello sfintere anale: può essere inaffidabile nella valutazione della funzione delle basse vie urinarie (55, 62, 63).

- c. Riflesso bulbo-cavernoso = esistono pochissimi dati sulla misura della conduzione dell'arco riflesso bulbo-cavernoso/sfintere anale, per cui questa tecnica è ancora da considerarsi sperimentale (66-67).
- d. Studi sulla conduzione nervosa = anche in questo caso vi sono pochi dati in letteratura. Probabilmente riveste una utilità allorchè sia un danno centrale che uno periferico possono aver causato la disfunzione minzionale in un dato paziente (p.e. diabete e lesioni del midollo) (68-70).
- e. Potenziali evocati somatosensoriali = possono essere di una certa utilità nell'ulteriore diagnosi di deficit neurologici correlati con disfunzione delle basse vie urinarie (gradi di raccomandazione C) (71-74).
- f. Test di elettrosensibilità delle basse vie urinarie = è utile se serve valutare se il deficit è a carico dell'innervazione afferente (arco afferente). Una sensibilità assente può aiutare a decidere circa ulteriori test neurologici in pz con disfunzioni delle basse vie urinarie di causa sconosciuta (75-79).
L'uso di questi test può essere raccomandato per la valutazione dell'innervazione afferente in pz con una patologia neurologica nota, e in pz con disfunzione idiopatica delle basse vie urinarie in caso si sospetti una patologia di interesse neurologico(56, 57, 75-79).

2. TRATTAMENTO INIZIALE: CONSERVATIVO

I. BEHAVIORAL THERAPY

- 1 Triggered reflex voiding
- 2 Bladder expression (Crede and Valsalva maneuver)
- 3 Toileting assistance

II. CATHETERS

- 1 Intermittent catheterization
- 2 Indwelling catheterization
- 3 Condom catheter and external appliances

III PHARMACOTHERAPY

IV. ELECTRO STIMULATION

- 1 Electrical Neuromodulation
2. Electrical stimulation of the pelvic floor musculature
3. Intravesical electrical stimulation (IVES)

Forme iniziali di trattamento conservativo sono soprattutto impiegabili per i pazienti con lesioni sovrapontine. In quest'ottica, è importante valutare sin dall'inizio la motilità e la capacità di cooperare di questi pazienti, poichè questi 2 elementi condizionano in maniera determinante le scelte di trattamento. Anche in pazienti di tipo "a" e "b" è ragionevole intraprendere dapprima forme di trattamento conservativo, ma è importante la rivalutazione periodica del paziente.

Memento: l'incontinenza urinaria neurogena può essere dovuta a:

1. Disfunzione del detrusore
2. Disfunzione dello sfintere
3. Una combinazione di entrambe

L'iperattività detrusoriale neurogena porta all'incontinenza riflessa, l'areflessia detrusoriale all'incontinenza con ritenzione (incontinenza da overflow).

Uno sfintere areflessico (quindi incompetente) provoca stress-incontinenza neurogena.

Uno sfintere iperreflessico (spastico) provoca incontinenza da overflow.

Epidemiologicamente, nella maggior parte dei casi detrusore e sfintere sono entrambi coinvolti (80).

Lesioni sovraspinali: iperattività detrusoriale neurogena con di solito una funzione sfinteriale normale. Sintomo principale: incontinenza riflessa.

Lesioni spinali: di solito vi è la simultanea disfunzione di detrusore e sfintere. I quadri qui descritti sono costanti solo nelle lesioni complete:

- *Sovrasacrali: iperattività detrusoriale con sfintere iperreflessico. La minzione riflessa è teoricamente possibile, ma il mancato rilassamento uretrale crea potenziali rischi di scompenso detrusoriale e danno alle alte vie urinarie.*
- *Conali/sacrali (sinonimi di lesioni del secondo motoneurone): areflessia del detrusore e dello sfintere. Condizione di incontinenza urinaria da sforzo.*
- *Lesioni epiconali: 2 possibilità*
 - a) Areflessia del detrusore combinata con iperreflessia dello sfintere. Condizione di ritenzione urinaria ed eventuale incontinenza da overflow*
 - b) Iperattività detrusoriale associata ad areflessia dello sfintere. Condizione di incontinenza da urgenza.*
- *Lesioni subsacrali (cauda equina e nervi periferici): iperattività del detrusore o detrusore acontrattile in presenza di sfintere normale. In caso di lesione del pudendo lo sfintere può essere ipo-areflessico.*

3. TRATTAMENTO COMPORTAMENTALE

Minzione riflessa provocata (triggered reflex voiding) (51, 81): consiste nell'elicitarlo riflesso minzionale mediante manovre come alcuni colpi sull'addome, la stimolazione del glande, ecc.

Livelli di evidenza (51, 81):

- La minzione riflessa è basata su un riflesso sacrale non fisiologico. È potenzialmente dannosa e ha un ruolo limitato nella gestione della vescica neurologica (livello di evidenza 3);
- La percentuale di complicanze a lungo termine non è così alta come per il cateterismo a permanenza, ma sufficiente a suggerire un trend atto a evitare questa minzione riflessa provocata nell'iperattività detrusoriale (livello di evidenza 2);
- I costi aggiuntivi per presidi per incontinenza e terapie adiuvanti la minzione riflessa o sostituenti la stessa in caso di fallimento (farmacoterapia, chirurgia, protesi uretrale, ecc) non sono stati ancora valutati (livello di evidenza 2);
- Il trattamento di una spasticità sfinterica coesistente (p.e. tossina botulinica) e la comorbidità andrebbero anch'essi tenuti in considerazione (livello di evidenza 3)

Gradi di raccomandazione(81):

- La minzione riflessa provocata potrebbe essere impiegata per pazienti la cui condizione urodinamica è stabile e al sicuro da potenziali complicanze (p.e. sepsi, IRC, ecc.), e che sono in condizioni di gestire una minzione riflessa. Essa è anche impiegabile in pz dopo sfinterotomia e/o incisione del collo vescicale e/o bloccanti, e/o iniezioni intrasfinteriche di tossina botulinica. Tutte le suddette condizioni finiscono per agevolare la minzione riflessa spontanea (grado di raccomandazione C).
- La minzione riflessa può essere impiegata solo se si è sicuri di poter applicare un adeguato follow up del pz (grado di raccomandazione C).

Compressione vescicale [in inglese bladder expression] (manovra di Credè e Valsalva) (81): consiste nel forzare lo svuotamento vescicale mediante una manovra di Valsalva o una manovra di compressione dall'esterno sull'addome (Credè). È fondamentale che le resistenze sfinteriali siano molto basse, condizione che soprattutto nell'uomo è difficile da ottenere (la manovra provocherebbe un'ostruzione funzionale a livello dello sfintere uretrale striato esterno a dispetto anche di una completa peralisi della muscolatura del pavimento pelvico)

Livelli di evidenza (81):

- Potenzialmente pericolosa per le vie urinarie a causa dell'ostruzione funzionale del pavimento pelvico (livello di evidenza 3).
- Controindicata se crea un'elevata pressione intravesicale, e/o se sono già presenti reflusso venoso e reflusso vescico-uretrale. Inoltre, le ernie, il prolasso retto-genitale, le emorroidi, le stenosi uretrali e le UTI sono ulteriori controindicazioni (livello di evidenza 3).
- Può peggiorare l'incontinenza in caso di coesistente incompetenza sfinterica o pavimento pelvico ipototonico (livello di evidenza 3).
- X bloccanti, sfinterotomia e tossina botulinica possono ridurre la resistenza al flusso, ma con la potenziale complicanza dell'insorgenza di incontinenza da sforzo (livello di evidenza 3).

Gradi di raccomandazione (81):

- La metodica è affetta da potenziali rischi per il paziente e si rende necessaria una valutazione urodinamica per verificare che essa non sia dannosa per il paziente (grado di raccomandazione B).
- Tutte le note controindicazioni all'applicazione della metodica sopra descritte, vanno escluse nel paziente a cui si abbia intenzione di proporre questa forma di terapia (grado di raccomandazione B).
- Nei pazienti con dissinergia detruso-sfinteriale il CIC è da preferirsi (grado di raccomandazione B).
- Bisogna eventualmente prendere in considerazione terapie aggiuntive in caso di ostruzione delle basse vie urinarie (gradi di raccomandazione B).

Minzione a orario, habit retraining, minzione pronta [prompted voiding] (1078): si tratta di una serie di procedure comportamentali atte a modificare l'habitus minzionale del paziente.

Livelli di evidenza (82):

- Queste tecniche di solito sono insufficienti da sole, ma vanno impiegate assieme ad altre terapie di solito farmacologiche o al cateterismo (le 2 condizioni più frequenti) (LOE 2).
- Non vi è, inoltre, alcun consenso nè sulla definizione di ciascuna tecnica nè sulla popolazione ne può trarre beneficio (LOE3).

- Il prompted voiding potrebbe ridurre gli episodi di incontinenza. Tuttavia non sono ratificati gli effetti a lungo termine di questa metodica. Minore è il deficit cognitivo del paziente e maggiore è la sua dipendenza, maggiore dovrebbe essere il beneficio tratto da queste metodiche (LOE 2/3).

Gradi di raccomandazione (82):

La collocazione ideale di queste tecniche comportamentali è nell'ambito di un programma riabilitativo di un paziente neurologico (grado C), tenendo soprattutto conto delle sue capacità cognitive del paziente, per un'ottimizzazione del programma riabilitativo stesso (grado B/C).

Cateterismo a intermittenza (83)

Livelli di evidenza (83):

- Metodica efficace e sicura sia a breve che a lungo termine (LOE 1);
- Si verificano regolarmente complicanze come ematuria e UTI (LOE 2);
- Le complicanze uretrali e vescicali sembrano aumentare a lungo termine (LOE 2); Nella loro prevenzione potrebbero giocare un ruolo la scelta del materiale più appropriato per il paziente e l'apprendimento di una corretta tecnica di cateterismo (LOE 3);
- In genere successo terapeutico e compliance dipendono da una adeguata frequenza di CIC, da una tecnica atraumatica e dalla disponibilità delle forniture (LOE 2).

Gradi di raccomandazione (83)

- È il trattamento di prima scelta per quei pazienti che non riescono a svuotare adeguatamente la vescica, e quindi un valido strumento per ottenere la continenza nel paziente neurologico (grado A);
- Per il successo terapeutico è necessaria una corretta educazione del paziente alla procedura. Per prevenire/ridurre l'incidenza di complicanze la tecnica deve essere atraumatica (gel lubrificante, cateteri autolubrificati), la frequenza del cateterismo appropriata (volumi di riempimento inferiori a 400ml), e lo svuotamento mediante cateterismo deve essere completo (grado B);
- I pazienti che eseguono CIC dovrebbero essere rivalutati con una cadenza minima annuale, eventualmente ripetendo anche l'esame urodinamico (grado B/C).

Cateterismo a permanenza (84):

Livelli di evidenza e gradi di raccomandazione (84):

- L'impiego a lungo termine del cateterismo transuretrale non è sicuro. È soprattutto elevato il rischio di infezioni urinarie anche gravi (LOE 2);
- Il lume del catetere deve essere quanto più ampio possibile per evitare ostruzioni e incrostazioni, mentre il palloncino autostatico non deve essere riempito per più di 5-10ml, al fine di minimizzare disturbi e decubito da compressione sul collo vescicale (LOE 4, grado di raccomandazione C/D);
- La frequenza di sostituzione del catetere dipende in larga misura dal materiale e dal lume del catetere (1-2 settimane per cateteri rivestiti di silicone, 2-4 settimane per quelli di silicone o rivestiti di idrogel) (LOE 3, grado C);
- Il cateterismo sovrapubico è una ragionevole alternativa al cateterismo transuretrale, ma anch'esso inferiore al cateterismo a intermittenza (LOE 3);
- A breve termine, è una procedura sicura ed efficace per il trattamento della ritenzio-

ne urinaria (LOE 3), ma a lungo termine non è consigliabile per l'uso routinario (LOE 2), viste le complicanze simili al cateterismo transuretrale (LOE 3, grado B);

- Il cateterismo sovrapubico è ancora l'ultima risorsa quando altri metodi non sono applicabili o non sono accettati dal paziente (grado C).

Farmacoterapia (85):

Livelli di evidenza (85)

- Per i farmaci antimuscarinici è documentata l'efficacia terapeutica nel controllo della vescica iperattiva, con conseguente miglioramento della funzione di riempimento (LOE 1);
- I farmaci antimuscarinici, tuttavia, hanno un considerevole corredo di effetti collaterali (xerostomia, stitichezza, ritenzione urinaria, ecc.), che ne limita l'impiego. I farmaci con minore incidenza di effetti collaterali sono la tolterodina, il cloruro di trospio l'ossibutinina a rilascio controllato e *la solfenacina* (LOE 1);
- Esistono pochi dati sulla somministrazione intravesicale dei suddetti farmaci, che sembra comunque efficace (LOE 4);
- L'instillazione intravesicale di resiniferatossina o capsaicina ha mostrato un'efficacia protratta per mesi nel trattamento dell'incontinenza riflessa (probabilmente bloccando le afferenze sensitive);
- Le iniezioni di tossina botulinica nel detrusore si è mostrata in grado di migliorare l'incontinenza da urgenza e di accrescere la capacità funzionale vescicale, nei pazienti con lesioni midollari (LOE 2);
- Le iniezioni intrasfinteriali di tossina botulinica si sono mostrate in grado di ridurre la resistenza allo svuotamento vescicale in caso di dissinergia detruso-sfinteriale neurogena (LOE 2);
- Per quanto concerne i farmaci in grado di trattare un deficit sfinteriale su base neurogena, mancano studi controllati.

Gradi di raccomandazione (85)

- Gli antimuscarinici dovrebbero essere impiegati in pazienti con incontinenza riflessa provocata da iperattività detrusoriale, in cui il cateterismo a intermittenza non sia in grado da solo di raggiungere un adeguato controllo (grado A);
- Il dosaggio di questi farmaci fa aggiustato paziente per paziente (massimo rapporto fra efficacia ed effetti collaterali). È ragionevole provare un altro farmaco nel caso in cui il primo non sia tollerato dal paziente (grado C/D);
- Se la terapia convenzionale fallisce, la tossina botulinica può essere una valida alternativa nel trattamento della iperattività detrusoriale (grado B);
- Si può tentare l'impiego di farmaci Xantiadrenergici per ridurre la resistenza allo svuotamento vescicale (grado C);
- Le iniezioni intrasfinteriche di tossina botulinica possono essere un'alternativa alla sfinterotomia in caso di dissinergia detruso-sfinteriale (grado B).

Neuromodulazione elettrica (86, 90-92):

Negli ultimi 12 anni si è avuta conferma della validità della neuromodulazione sacrale come opzione di trattamento nei pazienti con vescica iperattiva. Si è quindi verificato un aumento dell'interesse anche verso altre metodiche di neuromodulazione. Quelle attualmente disponibili sono:

- Stimolazione elettrica anogenitale;
- Stimolazione nervosa elettrica transcutanea (TENS);

- Neuromodulazione sacrale;
- Stimolazione elettrica del tibiale posteriore (Stoller afferent nerve stimulation, SANS);
- Stimolazione magnetica.

La stimolazione elettrica non può essere considerata il trattamento di prima linea per l'iperattività detrusoriale neurogena. Nei pochi reports disponibili essa potrebbe essere efficace (LOE 3).

Se la farmacoterapia fallisce nel tentativo di rilassamento del detrusore iperreflessico, la neuromodulazione elettrica può comunque essere considerata un'opzione nei pazienti con vescica neurologica (grado C/D).

Elettrostimolazione (87):

Per quanto concerne, invece, la stimolazione elettrica della muscolatura del pavimento pelvico, al fine di migliorare il tono del pavimento pelvico nei casi di incompetenza sfinterica, non vi sono ancora studi pubblicati che indaghino questa materia (LOE 5). Nelle denervazioni incomplete l'applicazione di questa metodica per un arco temporale di mesi potrebbe essere un'opzione per migliorare l'incontinenza.

Per quanto concerne la stimolazione intravesicale, invece, i risultati riportati in letteratura sono controversi, fondamentalmente perchè non impiegano i medesimi criteri di inclusione e esclusione. (LOE 3). Probabilmente l'indicazione più corretta è il detrusore iposensibile ipocontrattile su base neurogena.

4. TRATTAMENTO DI SECONDO LIVELLO: CHIRURGICO

Il principio di trattamento è abbastanza lineare e chiaro, ma ad esso corrispondono varie opzioni.

INCOMPETENZA SFINTERICA → CHIRURGIA PER ACCRESCERE LA RESISTENZA SFINTERICA

Il paziente candidato a questo tipo di chirurgia deve avere: una buona capacità vescicale; un detrusore acontrattile o una iperattività neurogena sotto un buon controllo farmacologico (altrimenti bisogna pianificare un contestuale intervento di bladder augmentation); una condizione di uretra bulbare sana e ben vascolarizzata; una condizione neurologica stabile con di conseguenza un quadro urodinamico stabilizzato; un buon livello di motivazione, manualità e capacità cognitive (CIC, sfintere artificiale) (88).

Opzioni terapeutiche:

- Sfintere artificiale(107-117): è l'opzione più popolare, di cui si dispone peraltro di risultati a lungo termine (76-95%) (grado C). è comunque connotata da un tasso di complianze (consistenti essenzialmente in revisioni chirurgiche della protesi ed erosioni del cuff) di cui bisogna informare il paziente (16-60%).
- Procedure di sling (121-124): nella donna sono le stesse impiegate nel trattamento dell'incontinenza da sforzo non neurogena (grado C). nell'uomo si segnala il recente sviluppo di procedure simili a livello dell'uretra bulbare per il trattamento dell'incontinenza da sforzo dopo RRP, potenzialmente applicabili anche nelle forme neurogene (grado D).

- Dynamic myoplasty: si tratta di una tecnica simile alla gracileplastica impiegata per l'incontinenza fecale, di cui esistono due report in letteratura, e che appare promettente nei casi gravi di deficit sfinterico intrinseco. Mancano, tuttavia, dati che ne permettano di definire il rapporto costo-beneficio (grado C).
- Bulking agents (125): probabilmente hanno un ruolo limitato nel paziente neurologico (grado C).

IPERATTIVITA' DEL DETRUSORE →RIDUZIONE DELLA FUNZIONE DI SERBATOIO →TECNICHE DI ACCRESCIMENTO DELLA VESCICA

Oggi questa opzione è sempre meno frequentemente usata. Dopo il fallimento di trattamenti più conservativi, la derivazione urinaria sia continente che non continente può essere impiegata in casi selezionati (grado C). Alternative a queste metodiche sono poco documentate e con un'evidenza bassa (LOE 4). Quella più documentata è la miomectomia (autoaugmentation) (103-106).

ELEVATO RESIDUO POSTMINZIONALE→AUMENTATA RESISTENZA ALLO SVUOTAMENTO VESCICALE O NECESSITA' DI RIDURRE LA RESISTENZA PUR IN ASSENZA DI IPERREFLESSIA SFINTERIALE

La procedura meglio conosciuta è la sfinterotomia, che è una procedura endoscopica. Oltre all'elevato RPM altre indicazioni sono la disreflessia autonoma, false strade uretrali, frequenti episodi di orchiepididimite. (93-97). Calcolando come indicatore di successo un leak point vescicale inferiore a 40cmH₂O (101), le percentuali di successo descritte in letteratura sono del 30-60% (98-100).

L'incisione transuretrale dello sfintere esterno è un'opzione per drenare adeguatamente la vescica e prevenire le complicanze della ritenzione urinaria (grado C).

DETRUSORE IPOCONTRATTILE→STIMOLAZIONE DELLE RADICI ANTERIORI SACRALI [ICS 1088-89].

Associata alla rizotomia posteriore è una valida metodica in pazienti selezionati, con le vie motorie intatte, refrattari alla terapia medica (grado C). Resta da chiarire se la rizotomia posteriore sia assolutamente necessaria.

La metodica provoca anche una denervazione dell'ultimo tratto dell'intestino. È tecnicamente impossibile stimolare selettivamente le fibre nervose che innervano il detrusore senza attivare contemporaneamente lo sfintere, ma la contrazione dello sfintere si esaurisce prima per cui la stimolazione intermittente garantirebbe lo svuotamento vescicale (126).

Bibliografia

1. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1063
2. Nievelstein, R. A., van der Werff, J. F, Verbeek. F. J., Valk, J., Vermeij-Keers, C.: Normal and abnormal embryonic development of the anorectum in human embryos. *Teratology*, 57: 70, 1998.
3. Valentino, R. J., Miselis. R. R., Pavcovich, L. A.: Pontine regulation of pelvic viscera: pharmacological target for pelvic visceral dysfunctions, *Trends Phannacol Sci*, 20: 253. 1999
4. Fowler, C. J.: The perspective of a neurologist on treatment-related research in fecal and urinary incontinence. *Gastroenterology*, 126:S172,2004
5. De Wachter, S., Wyndaele, J. J.: Impact of rectal distension on the results of evaluations of LUT sensation. *J Urol*, 169: 1392, 2003
6. Shafik, A.: The effect of vesical filling and voiding on the anorectal function with evidence of a 'vesico-anorectal reflex'. *Neurogastroenterol Motil*, 11: 119, 1999
7. Siroky, M. B., Krane, R. J.: Neurologic aspects of detrusor-sphincter dyssynergia, with reference to the guarding reflex. *J Urol*, 127: 953. 1982
8. Brocklehurst. J. C., Andrews, K., Richards, B., Laycock, P.J.: Incidence and correlates of incontinence in stroke patients. *J Am Geriatr Soc*, 33: 540, 1985
9. Wyndaele, J. J.: Correlation between clinical neurological data and urodynamic function in spinal cord injured patients. *Spinal Cord*, 35: 213, 1997
10. Wyndaele, J.J., De Sy, W. A.: Correlation between the findings of a clinical neurological examination and the urodynamic dysfunction in children with myelodysplasia. *J Urol*. 133: 638, 1985
11. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1064
12. Brittain. K.R., Peet. S.M., Potter. J.F., Castleden. C.M.: Prevalence and management of urinary incontinence in stroke survivors. *Age Ageing*, 28:509, 1999.
13. Borrie, M.J., Campbell, A.J., Caradoc-Davies, T.H., Spears,G.F: Urinary incontinence after stroke: a prospective study. *Age Ageing*,15: 177, 1986.
14. Taub, N. A., Wolfe, C. D., Richardson, E., Burney, P.G.: Predicting the disability of first-time stroke sufferers at 1 year. 12 month follow-up of a population-based cohort in southeast England. *Stroke*. 25: 352, 1994
15. Maurice- Williams, R. Micturition symptoms in frontal tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37: 431, 1974
16. Lang, E. W., Chesnut, R M., Hennerici,M.: Urinary retention and space-occupying lesions of the frontal cortex. *Eur Neurol*, 36:43,1996
17. Jonas, S., Brown, J.: Neurologic bladder in normal pressure hydrocephalus. *Urology*, 5: 44, 1975
18. Black, P. M.: Idiopathic normal-pressure hydrocephalus. Results of shunting in 62 patients. *J Neurosurg*, 52: 371, 1980
19. Mulrow, C. D., Feussner, J. R, Williams, B. C., Vokaty, K A.: The value of clinical findings in the detection of normal pressure hydrocephalus. *J Gerontol*, 42: 277, 1987
20. McNeal, D. M., Hawtrey, C. E., Wolraich, M, L., Mapel, J.R.: Symptomatic neurologic bladder in a cerebral-palsied population. *Dev Med Child Neurol*, 25: 612, 1983
21. Decter, R. M., Bauer, S. B., Khoshbin, S., Dyro FM, Krarop C, Colodny AH. et al.: Urodynamic assessment of children with cerebral palsy. *J Urol*, 138: 1110, 1987
22. Mitchell, S. J., Woodthorpe, J.: Young mentally handicapped adults in three London boroughs: prevalence and degree of disability. *J Epidemiol Community Health*, 35: 59, 1981
23. Reid, A. H., Ballinger, B. R, Heather, B. B.: Behavioural syndromes identified by cluster analysis in a sample of 100 severely and profoundly retarded adults. *Psychol Med*, 8; 399, 1978
24. Campbell, A. J., Reinken, J., McCosh, L.: Incontinence in the elderly: prevalence and prognosis. *Age Ageing*, 14: 65, 1985
25. Toba, K., Ouchi, Y., Orimo, H., Jimura, Q., Sasaki, H., Nakamura, Y. et al: Urinary incontinence in elderly inpatients in Japan: a comparison between general and geriatric hospitals. *Aging* , 8: 47, 1996
26. Mumaghan, G. F: Neurologic disorders of the bladder in Parkinsonism. *Br J Urol*, 33: 403, 1961
27. Campos-Sousa, R N., Quagliato, E., da Silva, B. B, de Carvalho, R,M. Jr, Ribeiro, S.C., de Carvalho, D.F.:Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr*, 61: 359, 2003
28. Chandiramani, V.A., Palace, JI., Fowler, C.J.: How to recognize patients with parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1:100, 1997.

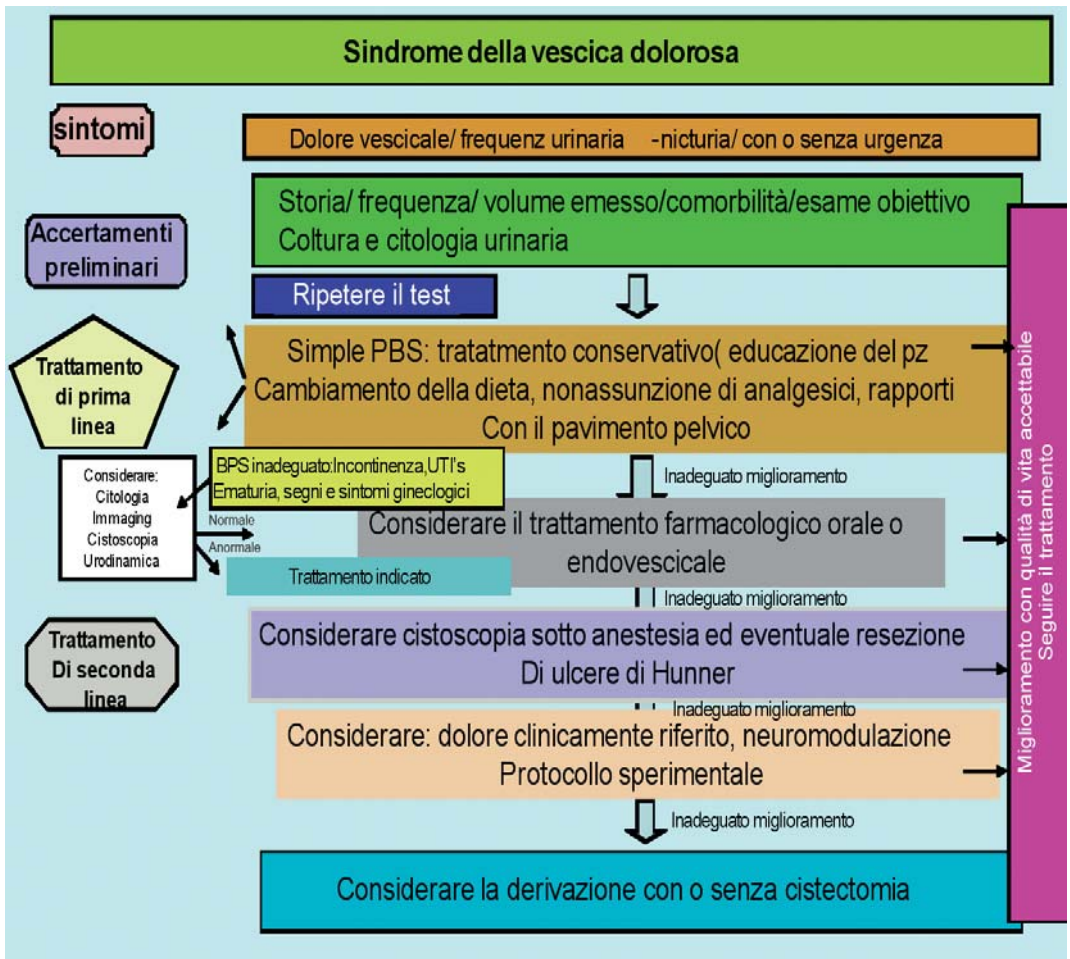
29. Litwiller, S. E., Frohman, E. M., Zimmern, P. E.: Multiple sclerosis and the urologist. *J Urol*, 161: 743, 1999
30. Giannantoni, A., Scivoletto, G., Di Stasi, S. M., Grasso, M.G., Finazzi Agro, E., Collura, G., et al.: LUT dysfunction and disability status in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 80: 437, 1999.
31. Smith, E.: *Spina Bifida and the total care of spinal myelomeningocele*. Springfield, IL: CC Thomas, 92, 1965
32. Tammela, T. L., Heiskari, M. J., Lukkarinen, O. A.: Voiding dysfunction and urodynamic findings in patients with cervical spondylotic spinal stenosis compared with severity of the disease. *Br J Urol*, 70: 144, 1992
33. Kawaguchi, Y., Kanamori, M., Ishihara, H., Ohmori, K, Fujiuchi, Y., Matsui, H., et al.: Clinical symptoms and surgical outcome in lumbar spinal stenosis patients with neurologic bladder. *J Spinal Disord*, 14: 404, 2001
34. Boulis, N. M., Mian, F. S., Rodriguez, D., Cho, E., Hoff, J.T.: Urinary retention following routine neurosurgical spine procedures. *Surg Neurol*, 55: 23, 2001
35. Brooks, M.E., Moreno, M., Sidi, A., Braf, Z.F.: Urologic complications after surgery on lumbosacral spine. *Urology*, 26: 202, 1985
36. Bartolin, Z., Vilendecic, M., Derezić, D.: Bladder function after surgery for lumbar intervertebral disk protrusion. *J Urol*, 161: 1885, 1999
37. O'Flynn, K J., Murphy, R, Thomas, D. G.: Neurologic bladder dysfunction in lumbar intervertebral disc prolapse. *Br J Urol*, 69: 38, 1992
38. Hampel, C., Gillitzer, R., Pahernik, S., Melchior, S., Thuroff, J.W.: Diabetes mellitus and bladder function. What should be considered? *Urology A*, 42: 1556, 2003.
39. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: *Incontinence*, edition 2005, pp 1066-1067
40. Frimodt-Moller, C.: Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders; *Ann Intern Med*, 92: 318, 1980
41. Hollabaugh, R. S., Jr., Steiner, M.S., Sellers, K. D., Sarnoff, B.J., Dmochowski, R.R.: Neuroanatomy of the pelvis: implications for colonic and rectal resection. *Dis Colon Rectum*, 43: 1390, 2000
42. Hojo, K., Vemava, A.M., 3rd. Sugihara, K., Katumata, K.: Preservation of urine voiding and sexual function after rectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum*, 34: 532, 1991
43. Ketcham, A. S., Hoye, R. C., Taylor, P. T., Deckers, P.I., Thomas, L.B., Chretien, P.H.: Radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the uterine cervix. *Cancer*, 28: 1272, 1971
44. Seski, J. C., Diokno, A. C.: Bladder dysfunction after radical, abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*, 128: 643, 1977
45. Lin, H.H., Sheu, B. C., Lo, M. C., Huang, S.C.: Abnormal urodynamic findings after radical hysterectomy or pelvic irradiation for cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*, 63: 169, 1998
46. Gyrtup, H. J., Kristiansen, V.B., Zachariae, C. O., Krogsgaard, K, Colstrup, H., Jensen, K.M.: Voiding problems in patients with HIV infection and AIDS. *Scand J Urol Nephrol*, 29: 295, 1995
47. Shin, J. K., Newman, L. S., Gebbie, K.M., Fillmore, H.H.: Quality of care measurement in nursing home AIDS care: a pilot study. *J Assoc Nurses AIDS Care*, 13: 70, 2002
48. Sakakibara, R, Hattori, T., Kuwabara, S., Yarnanishi, T., Yasuda, K.: Micturitional disturbance in patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 63: 649, 1997
49. Chen. P. H., Hsueh, H. F, Hong, C. Z.: Herpes zoster-associated voiding dysfunction: a retrospective study and literature review. *Arch Phys Med Rehabil*, 83: 1624, 2002
50. Min, J. K, Byun, J.Y., Lee, S. H., Hong, Y.S., Park, S.H., Cho, C.S., et al.: Urinary bladder involvement in patients with systemic lupus erythematosus: with review of the literature. *Korean J Intern Med*, 15: 42, 2000
51. Walter, J.S., Wheeler, J.S., Jr., Dunn, R. B.: Dynamic bulbocavernosus reflex: dyssynergia evaluation following SCL. *J Am Paraplegia Soc*, 17: 140, 1994
52. Sidi, A. A., Dykstra, D. D., Peng, W.: Bethanechol supersensitivity test, rhabdosphincter electromyography and bulbocavernosus reflex latency in the diagnosis of neurologic detrusor areflexia. *J Urol*, 140: 335, 1988
53. Geirsson, G., Fall, M.: The ice-water test in the diagnosis of detrusor-external sphincter dyssynergia. *Scand J Urol Nephrol*, 29: 457, 1995
54. Wyndaele, J. J., De Sy, W. A.: Correlation between the findings of a clinical neurological examination and the urodynamic dysfunction in children with myelodysplasia. *J Urol*, 133: 638, 1985
55. Koyanagi, T., Arikado, K., Takamatsu, T., Tsuji, I.: Experience with electromyography of the external urethral sphincter in spinal cord injury patients. *J Urol*, 127: 272, 1982

56. Wyndaele, J. J.: Investigation of the afferent nerves of the LUT in patients with 'complete' and 'incomplete' spinal cord injury. *Paraplegia*, 29: 490, 1991
57. Wyndaele, J. J.: Studies of bladder sensitivity in patients with myelodysplasia. *Paraplegia*, 30: 333, 1992
58. Bors, E.H., Blinn. K.A.: Spinal reflex activity for the vesical mucosa in paraplegic patients. *Arch Neurol Psychiatry*78: 339; 1957.
59. Geirsson, G., Fall, M., Lindstrom, S.: The ice-water test a simple and valuable supplement to routine cystometry. *Br J Urol*. 71:681,1993.
60. Ishigooka, M., Hashimoto, T., Hayami, S., Suzuki, Y., Ichiyanagi, O., Nakada, T.: Thermoreceptor mediated bladder sensation in patients with diabetic cystopathy. *Int Urol Nephrol*, 29: 55), 1997
61. Ronzoni, G., Menchinelli, P., Manca, A., De Giovanni, L.: The ice-water test in the diagnosis and treatment of the neurologic bladder. *Br J Urol*, 79: 698, 1997
62. Nordling, J., Meyhoff, H. H.: Dissociation of urethral and anal sphincter activity in neurologic bladder dysfunction. *L Urol*, 122: 352, 1979
63. Bauer, S. B., Colodny, A. H., Hallet. M., Khoshbin, S., Retik, A.B.: Urinary undiversion in myelodysplasia: criteria for selection and predictive value of urodynamic evaluation. *J Urol*, 124: 89, 1980
64. Fowler, C. J, Kirby, R. S., Harrison, M. J., Milroy, E.I., Turner—Warwick, R.: Individual motor unit analysis in the diagnosis of disorders of urethral sphincter innervation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47: 637, 1984
65. Vodusek, D.B.: Individual motor unit analysis in the diagnosis of urethral sphincter innervation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52:812,1989
66. Kaiho, Y., Namima, T., Uchi, K., Nakagawa, H., Aizawa, M., Orikasa, S.: Electromyographic study of the striated urethral sphincter by using the bulbocavernosus reflex.: study of the normal voluntary voiding and the involuntary sphincter relaxation. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 90: 893, 1999.
67. Kaiho, Y., Namima, T., Uchi, K., Nakagawa, H., Aizawa, M., Takeuchi, A.: Electromyographic study of the striated urethral sphincter by using the bulbocavernosus reflex: study on change of sacral reflex activity caused by bladder filling. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 91: 715.,2000
68. Vereecken. R. L., De Meirman, J., Puers, B., Van Mulders, J.:Electrophysiological exploration of the sacral conus. *J Neurol*, 227: 135.1982
69. Carbone, A., Palleschi, G.,Parascani. R., Morello, P., Conte,A., Inghilleri, M.: Modulation of viscerosomatic H-reflex during bladder filling: a possible tool in the differential diagnosis of neurologic voiding dysfunctions. *Eur Urol*, 42: 281,2002
70. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1071-1072
71. Badr, G., Carlsson, C. A., Fall, M., Friberg, S., Lindstrom, L, Ohlsson, B.: Cortical evoked potentials following stimulation of the urinary bladder in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 54:494, 1982
72. Galloway, N. T., Chisholm, G. D., McInnes, A.: Patterns and significance of the sacral evoked response (the urologist's knee jerk). *Br J Urol*, 57: 145, 1985
73. Mochida, K., Shinomiya. K., Andou, M.: Urodynamic and electrophysiologic study of the urinary disturbance caused by cervical myelopathy. *J Spinal Disord*, 9: 141, 1996
74. Curt, A., Rodic, B., Schurch, B., DieTZ, V.: Recovery of bladder function in patients with acute spinal cord injury: significance of ASIA scores and somatosensory evoked potentials. *Spinal Cord*, 35:368, 1997
75. Frankl-Hochwart, L., Zuckerkandl, O.: Die nervösen Erkrankungen der Blase. In: *Spezielle Pathologie und Therapie*. Edited by v. Northnagel. 'Vien: Holder. 1899
76. Markland, C., Chou, S., Swaiman, K. F., Westgate, H.D.,Bradley, W.E.: Evaluation of neurologic urinary dysfunction. *Surg Forum*, 16: 504,1965
77. Frimodt-Moller, C.: A new method for quantitative evaluation of bladder sensibility. *Scand J Urol Nephrol*, 6: Suppl 15:135, 1972
78. Kiesswetter, H.: Mucosal sensory threshold of urinary bladder and urethra measured electrically. *Urol Int*, 32: 437,1977
79. Powell, P. H., Feneley, R. C.: The role of urethral sensation in clinical urology. *Br J Urol*, 52: 539, 1980
80. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1076
81. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1075-1076

82. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1076-1078
83. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1078-1079
84. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1079-1081
85. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1082-1086
86. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1086-1087
87. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1087-1088
88. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1094-1095
89. Linsenmeyer, T., A., Horton, J., Benevento, J.: Impact of alphas-blockers in men with spinal cord injury and upper tract stasis. *J Spinal Cord Med*, 25: 124. 2002
90. Dalmose. A. L., Rijkhoff, N. J., Kirkeby, H. J., Nohr. M., Sinkjaer, T., Djurhuus, J.C.: Conditional stimulation of the dorsal penile/ditoral nerve may increase cystometric capacity in patients with spinal cord injury. *Neurourol Urodyn*, 22: 130, 2003
91. Lee, Y. H., Creasey, G. H.: Self-controlled dorsal penile nerve stimulation to inhibit bladder hyperreflexia in incomplete spinal cord injury: a case report. *Arch Phys Med Rehabil*. 83: 273,2002
92. Amarenco, G., Ismael, S. S., Even-Schneider, A., Raibaut,P., Demaille-Wlodyka. S., Parratte, B., et al.: Urodynamic effect of acute transcutaneous posterior tibial nerve stimulation in overactive bladder. *J Urol*, 169: 2210. 2003
93. Barton, C.H., Khonsari, F., Vaziri, N.D., Byrne, C., Gordon, S., Friis, R.: The effect of modified transurethral sphincterotomy on autonomic dysreflexia. *J Urol Jan*,1351:83, 1986.
94. Perkash, I.: Autonomie dysreflexia and detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J. Spinal Cord Med*. Jul;20(3):365, 1997.
95. Perkash, I., Friedland, G.W.: Ultrasonographic detection of false passages arising from the posterior urethra in spinal cord injury patients. *J Urol* 137 :701, April, 1987.
96. Perkash, I., Friedland, G.W.: Posterior ledge at the bladder neck: the crucial diagnostic role of ultrasonography. *Urol Rad*, 8: 175, 1986.
97. Wein, A. J., Raezer, D.M.; Benson, G.S.: Management of Neurologic Bladder Dysfunction in the Adult. *Urology* 1: 432, 1976
98. Vapnek J.M., Couillard, D.R., Stone, A.R.: Is Sphincterotomy the best management of the Spinal cord injured patient? *J. Urol* 151: 961, 1994.
99. Noll. F., Sauerwein, D., Stohrer, M.: Transurethral sphincterotomy in quadriplegic patients: long-term-follow-up. *Neurourol Urodyn*, 14:351, 1995.
100. Perkash, I.: Contact laser sphincterotomy: further experience and longer follow-up. *Spinal Cord*, 34:227,1996.
101. Kim, Y.H., Kattan, M.W, Boone, T.B.: Bladder leak point pressure: the measure for sphincterotomy success in spinal cord injured patients with external detrusor-sphincter dyssynergia.. *J Urol*. 159: 493, 1998.
102. Perkash, I., Kabalin. J.N., Lennon, S., Wolfe, V.: Use of penile prostheses to maintain external condom catheter drainage in spinal cord injury patients. *Paraplegia*, 30: 327, 1992.
103. Stöhrer, M., Kramer, G., Goepel, M., Rübber, H.: Excision of detrusor muscle in patients with neurologic bladder disease. In:McGuire, E.J., Bloom. D., Catalano, W.J., Lipshultz, L.I. (eds) *Advances in Urology*. Chicago: Mosby: 191,1997
104. Kennelly, M.J.. Gormley, E.A., McGuire, E.J.: Early clinical experience with adult bladder auto-augmentation. *J Urol*, 152: 303. 1994.
105. Stöhrer, M., Kramer, O., Goepel, M., Löchner-Ernst, D., Kruse, D., Rübber, H. Bladder: Autoaugmentation in adult patients with neurologic voiding dysfunction. *Spinal Cord*, 35: 456, 1997.
106. Stöhrer, M., Goepel, M., Kramer, G., Löchner-Ernst, D., Rübber, H.: Die Detrusormyektomie (Autoaugmentation) in der Behandlung der hyperreflexiven Low-compliance Blase. *Urologe A*, 38: 30, 1999.
107. Light K, Scott FB.: Use of the artificial urinary sphincter in spinal cord injury patients. *J Urol*. 130 : 1127, 1983.
108. Aprikan, A., Berardinucci G., Pirk, J., Kiruluta, G.: Experience with the AS-800 artificial urinary sphincter in myelodysplastic children. *Can J. Surg*, 35: 396, 1992.
109. Fulford, S.C.V, Sutton; C., Bales, G; Hickling, M., Stepbenson, T.P.: Tbe fate of the modern artificial urinary sphincter with a follow-up more than 10 years. *Br J Urol*, 79 :13,1997.
110. Levesque, P.E., Bauer, S.B., Atala, A., Zurakowski, D., Colodny, A., Peters, C., et al: Ten-year experience with the artificial urinary sphincter in children. *J. Urol*, 156: 625, 1996.

111. Belloli, G., Campobasso, P., Mercurella, A.: Neuropatic urinary incontinence in pediatric patients: management with artificial urinary sphincter. *J. Ped. Surg.* 27:1461,1992.
112. Barret. D.M., Parulkar, B.G.: Tbe artificial sphincter (AS 800). Experience in children and young adults. *Urol Clin North Am*, 161:119,1989.
113. Mouriquand, P.G., Mollard, P.: Management of urinary incontinence in neurologic bladder, *Scand J Urol Neph*, Supp 114 I: 28, 1993
114. Singh, G., Tbomas, D.G.: Artificial urinary sphincter in patients with neurologic bladder dysfunction. *Br J Urol*, 77 : 152,1996.
115. Gonzalez, R., Merino, FC., Vaughn, M.: Long term results of the artificial urinary sphincter in mate patients with neurologic bladder. *J Urol*, 154:769, 1995.
116. Jacobsen, H., Hald, T.: Management of neurologic urinary incontinence with AMS artificial urinary sphincter. *Scand J Urol Nepbrol*, 202:137,1986.
117. Elliot, D.S., Barret, D.M.: Mayo Clinic Long term analysis of the functional durability of the AMS 800 Artificial Urinary sphincter. A review of 323 cases.. *J Urol*, 159 : 1206, 1998.
118. Janknegt, R.A., Heesakkers, I.P.FA, Weil, E.H., Baeten, C.G.: Electrically stimulated gracilis sphincter (dynamic graciloplasty) for treatment of intrinsic sphincter deficiency: a pilot study on feasibility and side effects. *J Urol*, 154: 1830, 1995.
119. Chancellor, M.B., Watanabe, T., Rivas, D.A, Hong, R.D., Kumon, H., Ozawa, H., et al: Gracilis urethral myoplasty: preliminary experience using an autologous urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence. *J. Urol*, 158:1372, 1997.
120. Chancellor, M.B., Rivas, D.A, Shenot, P.J., Crewalk, J.A., Figueroa, E.: Gracilis urethromyoplasty. The creation of new autologous urinary sphincter in neurologically impaired patients. *J. Urol*,155 (suppl) 591,Al:307,1996.
121. McGuire, E.J., Wang, C., Usistalo, H., Savastano, J.: Modified pubovaginal sling in girls with myelodysplasia. *J Urol*,135 : 94,1986
122. Gomley, E.A., Bloom, D.A, McGuire, E.J., Ritchey, M.I.: Pubovaginal slings for the management of urinary incontinence in female adolesteces. *J Urol*, 152: 822,1994
123. Raz..S., Ehrlich, RM., Zeidman, E.I..Alarcon, A., McLaughlin,S.: Surgical treatment of the incontinent female patient with myelomeningocele. *J Urol*, 139: 524,1988.
124. Walker, R.D., Flack, C.E., Hawkins-Lee, R., Lim, DJ., Parramore, H., Hackett, RL.: Rectus fascial wrap: early results of a modification of the rectus fascial sling. *J Urol*, 154: 771,1995.
125. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1094-1095
126. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1088-1089

7. Painful Bladder Syndrome e cistite interstiziale



1. ANAMNESI E INQUADRAMENTO INIZIALE

Tradizionalmente la cistite interstiziale (CI) è una diagnosi clinica principalmente basata sui sintomi di urgenza/pollachiuria e dolore in sede vescicale e pelvica. La sua definizione, tuttavia, prevede il reperimento di alcuni segni endoscopici su cui non vi è accordo (ulcera di Hunner) o quadri istologici incostanti (p.e. infiltrazione basofila e mastocitaria a livello della parete vescicale).

Un'altra peculiarità nella storia dell'inquadramento nosologico della CI è che si sono alternate varie teorie eziopatogenetiche, tutte in grado di spiegare alcuni particolari casi di cistite interstiziale, ma incapaci di una visione unificatrice.

Per le suddette ragioni abbiamo preferito aderire alla scelta della EAU e della ICS di includere la cistite interstiziale nel quadro sindromico di "painful bladder syndrome: dolore sovrapubico associato al riempimento vescicale, accompagnato da altri sintomi come l'aumento della frequenza minzionale diurna e notturna, in assenza di dimostrate infezioni delle vie urinarie o altre ovvie patologie. (ICS 2002) (1).

Questa definizione ha due vantaggi:

- Dal punto di vista clinico definisce una sindrome e non una patologia, e al medico basta riconoscere i sintomi per impostare un trattamento volto all'eliminazione del dolore, liberandolo da limitazioni diagnostiche come il reperimento dell'ulcera di Hunner;
- Dal punto di vista della ricerca sgombra il campo da qualunque limitazione interpretativa sulla eziopatogenesi.

Per completezza segnaliamo che la PBS è una forma di dolore pelvico cronico, in cui oggi si fanno confluire anche altre condizioni come algie perineali, anorettali, scrotali, prostatiti, ecc. pur avendo in comune alcune opzioni terapeutiche, in quest'ambito ci occupiamo solo della PBS, più direttamente legata alle problematiche dell'incontinenza e delle alterazioni della funzione di serbatoio di urine tipiche della vescica. [EAU guidelines on chronic pelvic pain]

Questa condizione può affliggere entrambi i sessi. Il dolore in sede pelvica può essere associato o meno all'urgenza minzionale, e spesso anche a pollachiuria e nicturia (specie se l'apporto giornaliero di liquidi è normale). Nelle donne non vi sono anomalie dell'apparato riproduttivo (1).

L'accertamento iniziale consiste nell'escludere ovvie patologie con sintomi simili, e prevede l'utilizzo di diario minzionale, un accurato esame obiettivo, l'esame urine e urinocoltura. Se vi è l'indicazione clinica anche citologia urinaria e cistoscopia sono indicate (2).

In presenza di infezione il pz va trattato e quindi rivalutato. Allo stesso modo UTI ricorrenti, citologia urinaria anormale e ematuria necessitano di procedure di imaging ed endoscopia appropriate, quindi la diagnosi di PBS/IC può essere accettabile solo se i suddetti accertamenti sono negativi (grado di raccomandazione C). Si sottolinea che nell'algoritmo presentato non è segnata fra gli esami la cistoscopia in narcosi con biopsia a freddo della parete vescicale. Storicamente ricordiamo che il caso ideale per la richiesta di una conferma istopatologica di CI è la condizione classica di ulcera di Hunner o la ridotta capacità vescicale sotto anestesia. Le modificazioni istologiche più comunemente riportate nella CI classica includono l'ulcerazione o la disepitelizzazione, l'infiammazione del tessuto al di sotto della mucosa, tessuto di granulazione, edema, congestione, emorragia, fibrosi detrusoriale, infil-

trazione di mastcellule, aumento della colorabilità specifica neuronale. Tuttavia queste caratteristiche istologiche, ammesso che siano riferibili tutte a una entità nosologica unica, prevedono una patologia in fase avanzata, e il loro riscontro non orienta verso specifiche terapie. Esse si riscontrano solo nel 50% dei casi. Per tutte le suddette ragioni nella comune pratica clinica la biopsia a freddo non è necessaria, neanche come test di conferma. Essa va eseguita, viceversa, quando è necessaria la diagnosi differenziale con forme neoplastiche (3, 4, 6-8).

Segnaliamo, peraltro, anche che il rischio di carcinoma su CI è molto basso, specie nelle donne (1,3%), mentre negli uomini è più alto sia il rischio di diagnosi errata (carcinoma scambiato per cistite interstiziale), che di successiva insorgenza (23%) (9). L'associazione di cistoscopia e citologia è d'obbligo nel caso di sospetto, eventualmente confermato anche da biopsia (10, 11).

In conclusione, la diagnosi di PBS/CI prevede innanzitutto l'esclusione di altre cause di sintomi vescicali irritativi (infezione, tumore, radioterapia, farmaci, ecc.). Fatto ciò, il corretto inquadramento clinico prevede la rispondenza dei sintomi alla definizione di PBS.

Viceversa l'esigenza della ricerca è la stratificazione dei pazienti in base a esame urodinamico, cistoscopia, esame istologico e altri eventuali test, per estrapolarne fattori prognostici e predittori della risposta a un eventuale trattamento.

2. TRATTAMENTO INIZIALE

Il trattamento iniziale è di tipo conservativo e consiste in terapie conservative di tipo comportamentale (educazione del paziente, manipolazioni della dieta, evitare l'assunzione di analgesici, tecniche di rilassamento del pavimento pelvico) (15-30). In caso di fallimento si opta verso il trattamento con farmaci per os o terapia intravescicale (grado di raccomandazione C) (31-103).

3. VALUTAZIONE DI SECONDO LIVELLO

Se la terapia medica fallisce, o anche prima di iniziare la suddetta terapia, è possibile prendere in considerazione ulteriori accertamenti che comprendono le prove urodinamiche, l'imaging della pelvi, la cistoscopia in narcosi con idrodistensione e eventualmente biopsia vescicale. Il riscontro di OAB può suggerire un ciclo di terapia con antimuscarinici. L'ulcera di Hunner suggerisce la terapia con cauterizzazione transuretrale o resezione dell'ulcera (110).

L'idrodistensione di per sé stessa può sortire un beneficio terapeutico in un terzo dei pazienti, sebbene i benefici raramente durano più di alcuni mesi (grado di raccomandazione C).

4. PBS/IC REFRATTARIA

Per quei pazienti con sintomatologia persistente e intollerabile nonostante le terapie mediche, bisogna prendere in considerazione modalità di trattamento più invasive. Esse possono includere la neuromodulazione sacrale, il consulto di un terapeuta del dolore, protocolli di trattamento sperimentale (104-106).

Ovviamente l'ultima opzione di trattamento è il quello chirurgico, volto all'aumento della capacità funzionale della vescica o alla diversione urinaria. Le metodiche di cui sopra hanno mostrato buoni risultati (grado di raccomandazione C) (107-109).

Bibliografia

1. Abrams PH, Cardozo L, Fahl M et al: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the Internationale Continence Society. *Neur and Urodyn*, 21: 167, 2002
2. Nordling J, Angium FH, Bade J et Al: Primary evaluation of patients suspected of having Interstitial cystitis. *Eur Urol*, 45: 662, 2004.
3. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1465-1468
4. Johanhsson, S. L. and Fall, M.: Clinica1 features and spectrum of light microscopic changes in interstitial cystitis. *J Urol*, 143: 1118, 1990
5. Messing, E. M. and Stamey, T. A.: Interstitial cystitis: early diagnosis, pathology, and treatment. *Urology*, 12: 381, 1978
6. Mattila, J.: Vascular immunopathology in interstitial cystitis. *Clin Immunol Immunopatbol*, 23: 648, 1982
7. Lynes, W. L., Flynn, S. D., Shortliffe, L. D. et al.: The histology of interstitial cystitis. *Am J Surg Pathol*, 14: 969, 1990
8. Rosami1ia, A., Igawa, Y., and Higashi, S.: Pathology of interstitial cystitis. *Int J Urol*, 10 Suppl: S11, 2003
9. Utz, D. C. and Zincke, H.: The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. *J Urol*, 111: 160, 1974
10. Hamm, M., Kirch, B., Rottger, P. et al.: [Chronic interstitial cystitis (Hunner) associated verrucous carcinoma of the urinary bladder]. *Urologe A*, 36: 50, 1997
11. Peters, K. M., Tissot, W. D, and Diokno, A. C. A referral center's experience of transitional cell carcinoma misdiagnosed as interstitial cystitis. *Research Insights into Interstitial Cystitis NIDDK, Washington Oct 30-Nov 1, 2003 poster 53,123. 1-11—2003.*
12. Kuo, H. C.: Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc*, 100: 309, 2001
13. Sant. O. R., Probert. K. J., Hanno. P. M. et al.: A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol*, 170: 810, 2003
14. Rovner, E., Probert, K. J., Brensinger. C. et al.: Treatments used in women with interstitial cystitis: the interstitial cystitis data base (ICDB) study experience. The Interstitial Cystitis Data Base Study Group. *Urology*, 56: 940, 2000
15. Breau, R. H. and Norman, R. W.: The role of self-help groups in educating and supporting patients with prostate cancer and interstitial cystitis. *BJU Int*, 92: 602, 2003
16. McCormick, N. B.: Psychological aspects of interstitial cystitis. In: *Interstitial Cystitis*. Edited by Sant, G. R.: Philadelphia: Lippincott-Raven, p.193, 1997
17. Ratner, V. and Slade, D.: The Interstitial Cystitis Association: patients working for a cure. *Semin Urol*, 9: 72, 1991
18. Mazurick, C. A. and Landis, J. R: Evaluation of repeat daily voiding measures in the National Interstitial Cystitis Data Base Study. *J Urol*, 163: 1208, 2000
19. Barbalia, G. A., Liatsikos. E. N., Athanasopoulos. A. et al.: Interstitial cystitis: bladder training with intravesical oxybutynin. *J Urol*, 163: 1818, 2000
20. Chaiken, D. C., Blaivas, J.G., and Blaivas, S. T.: Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 149: 1445, 1993
21. Parsons. C. L. and Koprowski. P. F.: Interstitial cystitis: successful management by increasing urinary voiding intervals. *Urology*, 37: 207, 1991
22. Mendelowitz, F. and Moldwin, R.: Complementary approaches in the management of interstitial cystitis. In: *Interstitial Cystitis*. Edited by Sant, G. R.: Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 235, 1997
23. Markwell, S. J.: Physical therapy management of pelvi/perineal and perianal syndromes. *World J Urol*. 19: 194, 2001
24. Meadows. E.: Treatments for patients with pelvic pain. *Urologic Nursing*, 19: 33, 1999
25. Lukban, J., Whitmore, K., Kellogg-Spadt, S. et al.: The effect of manual physical therapy in patients diagnosed with interstitial cystitis, high-tone pelvic floor dysfunction, and sacroiliac dysfunction. *Urology*, 57: 121, 2001
26. Holzberg, A., Kellogg-Spadt, S., Lukban, J. et al.: Evaluation of transvaginal theile massage as a therapeutic intervention for women with interstitial cystitis. *Urology*, 57: 120, 2001
27. Koziol, J. A.: Epidemiology of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 21: 7, 1994

28. Fisher, B. P., Bavendam, T. G., Roberts, B. W., and et al.: Blinded placebo controlled evaluation on the ingestion of acidic foods and their effect on urinary pH and the symptomatology of interstitial cystitis. 53. 1993. Orlando, Florida, NIDDK.
29. Bade, J.J., Peeters, J. M., and Mensink, H. J.: Is the diet of patients with interstitial cystitis related to their disease? *Eur Urol*, 32: 179, 1997
30. Nguan, C., Franciosi, L., Butterfield, N., MacLeod, B., Talting, D., and Fenster, H.: A prospective, double blind, randomized cross over study evaluating urinary pH alteration for the relief of symptoms of interstitial cystitis. *J Urol*. 171 [4S], 93. 2004.
31. Morales, A., Emerson, L., Nickel, J. C. et al.: Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol*, 156: 45, 1996
32. Stone, N. N.: Nalmefene in the treatment of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am*, 21: 101, 1994
33. Barrington, J. W. and Stephenson, T. P.: Pentosanpolysulphate for interstitial cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 8:293, 1997
34. Fajj, R., Srivastava, N., van Griensven, J. et al.: The oral bioavailability of pentosan polysulfate sodium in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 54: 929, 1999
35. Chiang, G., Patra, P., Letourneau, R. et al.: Pentosanpolysulfate inhibits mast cell histamine secretion and intracellular calcium ion levels: an alternative explanation of its beneficial effect in interstitial cystitis. *J Urol*, 164: 2119, 2000
36. Wammack, R., Remzi, M., Seitz, C. et al.: Efficacy of oral doxepin and piroxicam treatment for interstitial cystitis. *Eur Urol*, 41:596, 2002
37. van Ophoven, A., Pokupic, S., Heinecke, A., and Hertle, L. A.: Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of amitriptylin for treatment of interstitial cystitis. *Journal of Urology* 171[4S], 93. 2004.
38. van Ophoven, A., Pokupic, S., Heinecke, A. et al.: A prospective, randomized, placebo controlled, double-blind study of amitriptyline for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 172: 2004
39. Theoharides, T. C.: Hydroxyzine for interstitial cystitis. *J Allergy Clin Immunol*, 91: 686, 1993
40. Seshadri, P., Emerson, L., and Morales, A.: Cimetidine in the treatment of interstitial cystitis. *Urology*, 44: 614, 1994
41. Lewi, H.: Medical therapy in interstitial cystitis: the essex experience. *Urology*, 57: J20, 2001
42. Thilagarajah, R., Witherow, R. O., and Walker, M. M.: Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU International*, 87: 207, 2001
43. Dasgupta, P., Sharma, S. D., Womack, C. et al.: Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int*, 88: 183, 2001
44. Korting, G. E., Smith, S. D., Wheeler, M. a. et al.: A randomized double-blind trial of oral L-arginine for treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 161: 558, 1999
45. Cartledge, J.J., Davies, A. M., and Eardley, I.: A randomized double-blind placebo-controlled crossover trial of the efficacy of L-arginine in the treatment of interstitial cystitis. *BJU Int*, 85: 421, 2000
46. Ueda, T., Tamaki, M., Ogawa, O. et al.: Improvement of interstitial cystitis symptoms and problems that developed during treatment with oral IPD-1151T. *J Urol*, 164: 1917, 2000
47. Katske, F., Shoskes, D. A., Sender, M. et al.: Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol*, 7: 44, 2001
48. Warren, J. W., Horne, L. M., Hebel, J. R. et al.: Pilot study of sequential oral antibiotics for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 163: 1685, 2000
49. Burkhard, F. C., Blick, N., Hochreiter, W. W. et al.: Urinary urgency and frequency, and chronic urethral and/or pelvic pain in females. Can doxycycline help? *J Urol*, 172: 232, 2004
50. Maskell, R.: Broadening the concept of urinary tract infection. *British Journal of Urology*, 76: 2, 1995
51. Moran, P. A., Dwyer, P. L., Carey, M. P. et al.: Oral methotrexate in the management of refractory interstitial cystitis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 39: 468, 1999
52. Bouchelouche, K., Nordling, J., Hald, T. et al.: The cysteinyl leukotriene D4 receptor antagonist montelukast for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 166: 1734, 2001
53. Kelly, J. D., Young, M. R., Johnston, S. R. et al.: Clinical response to an oral prostaglandin analogue in patients with interstitial cystitis. *Eur Urol*, 34: 53, 1998
54. Forsell, T., Ruutu, M., Isoniemi, H. et al.: Cyclosporine in severe interstitial cystitis. *J Urol*, 155: 1591, 1996
55. Sairanen, J., Forsell, T., and Ruutu, M.: Long-term outcome of patients with interstitial cystitis treated with low dose cyclosporine A. *J Urol*, 171: 2138, 2004

56. Brookoff, D.: The causes and treatment of pain in interstitial cystitis. In; *Interstitial Cystitis*. Edited by Sant, G. R.: Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 177, 1997
57. Hanno, P. M., Buehler, J., and Wein, A. J.: Use of amitriptyline in the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 141: 846, 1989
58. Durier, J. L.: The application of anti-anaerobic antibiotics to the treatment of female bladder dysfunctions. *Neurourol Urodyn*, 11: 4]8, 1992
59. Baert, L.: Controlled double-blind trial of flavoxate in painful conditions of the lower urinary tract. *Current Medical Research and Opinion*, 2: 631, 1975
60. Paol, T. L.: Interstitial cystitis: clinical considerations and treatment. *Clin Obstet Gynecol*, 10: 185, 1967
61. Oravisto, K.J. and Alfthan, O. S.: Treatment of interstitial cystitis with immunosuppression and chloroquine derivatives. *Eur Urol*, 2: 82, 1976
62. Walsh, A.: Benzylamine: a new weapon in the treatment of interstitial cystitis. *Trans Am Assoc Genitourin Surg*, 68: 43, 1976
63. Walsh, A.: Interstitial cystitis. Observations on diagnosis and on treatment with anti-inflammatory drugs, particularly benzylamine. *Eur Urol*, 3: 216, 1977
64. Badenoch, A. W.; Chronic interstitial cystitis. *Br J Urol*, 43: 718, 1971
65. Sasaki, K., Smith, C. P., Chuang, Y. C. et al.: Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol*, 7: 47, 2001
66. Hansen, H. C.: Interstitial cystitis and the potential role of gabapentin. *South Med J*, 93: 238, 2000
67. Burford, e. H. and Burford, C. E.: Hunner ulcer of the bladder: A report of 187 cases. *Journal of Urology*, 79: 952, 1958
68. Golstein, M. A., Manto, M., Noel, J. C. et al.: Chronic interstitial cystitis occurring during the shift between rheumatoid arthritis and lupus. *Clin Rheumatol*, 13: 119, 1994
69. Ratner, V.: Current controversies that adversely affect interstitial cystitis patients. *Urology*, 57: 89, 2001
70. Webster, D. C. and Brennan, T.: Self-care strategies used for acute attack of interstitial cystitis. *Urol Nurs*, 15: 86, 1995
71. Fleischmann, J. D., Huntley, H.N., Shingleton, W. B. et al.: Clinical and immunological response to nifedipine for the treatment of interstitial cystitis. *J Urol*, 146: 1235, 1991
72. Nagaoka, M., Tamaoki, J., Gotoh, S. et al.: [A case of Sjogren syndrome accompanied by interstitial cystitis and interstitial pneumonia improved by suplatast tosilate and prednisolone]. *Arerugi*, 52: 450, 2003
73. VAN DUZEN, R. E. and MUSTAIN, R.: Alphatocopherol in treatment of interstitial cystitis: preliminary report. *J Uro*, 65: 1033, 1951
74. Lazzeri, M., Spinelli, M., Beneforti, P. et al.: Intravesical infusion of resiniferatoxin by a temporary in situ drug delivery system to treat interstitial cystitis: a pilot study. *Eur Urol*, 45: 98, 2004
75. Novel therapy for IC is not found to be effective. *Interstitial Cystitis Association 110 North Washington Street - Suite 340 -Rockville, MD 20850. 3-11-2004.*
76. Leppilahti, M., Hellstrom, P., and Tammela, T. L.: Effect of diagnostic hydrodistension and four intravesical hyaluronic acid instillations on bladder ICAM-1 intensity and association of ICAM-1 intensity with clinical response in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 60: 46, 2002
77. Porru, D., Campus, O., Tudino, D. et al.: Results of treatment of refractory interstitial cystitis with intravesical hyaluronic acid. *Urol Int*, 59: 26, 1997
78. Morales, A., Emerson, L., and Nickel, J. C.: Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *Urology*, 49: 111, 1997
79. *Interstitial Cystitis Association physician perspectives. Interstitial Cystitis Association 110 North Washington Street - Suite 340 - Rockville, MD 20850 . 2004.*
80. Parsons, C. L., Housley, T., Schmidt, J. D. et al.: Treatment of interstitial cystitis with intravesical heparin. *Br J Urol*, 73: 504, 1994
81. Steinhoff, G., Ittah, B., and Rowan, S.: The efficacy of chondroitin sulfate 0.2% in treating interstitial cystitis. *Can J Urol* 9: 1454, 2002
82. Henry, R., Patterson, L., Avery, N. et al.: Absorption of alkalinized intravesical lidocaine in normal and inflamed bladders: a simple method for improving bladder anesthesia. *J Urol*, 165: 1900, 2001
83. Giannakopoulos, X. and Champilomatos, P.: Chronic interstitial cystitis. Successful treatment with intravesical idocaine. *Arch Ital Urol Nefrol Androl*, 64: 337, 1992

84. Asklin. B. and Cassuto, I.: Intravesical lidocaine in severe interstitial cystitis. Case report. *Scand J Urol Nephrol*, 23: 311, 1989
85. Riedl, C. R., Knoll, M., Plas, E. et al.: Electromotive drug administration and hydrodistention for the treatment of interstitial cystitis. *J Endourol*.12:269,1998
86. Riedl, C. R., Knoll, M., Plas, E. et al.: Intravesical electromotive drug administration for the treatment of non-infectious chronic cystitis. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 8: 134, 1997
87. Gurpinar, T., Wong, H. Y., and Griffith, D. P.: Electromotive administration of intravesical lidocaine in patients with interstitial cystitis. *J Endourol*, 10: 443, 1996
88. Fagerli, J., Fraser, M. O., deGroat, W. C. et al.: Intravesical capsaicin for the treatment of interstitial cystitis: a pilot study. *Can J Urol*, 6: 737. 1999
89. Zeidman, E. J., Helfrick, B., Pollard, C. et al.: Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for refractory interstitial cystitis. *Urology*,43: 121,1994
90. Peters, K., Diokno, A., Steinert, B. et al.: The efficacy of intravesical Tice strain bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: a double-blind, prospective, placebo controlled trial. *J Urol*, 157: 2090, 1997
91. Peters, K. M., Diokno, A. C., Steinert, B. W. et al: The efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guerin in the treatment of interstitial cystitis: long-term followup. *J Urol*, 159: 1483.1998
92. Bade, J. J., Laseur, M., Nieuwenburg, A. et al.: A placebo-controlled study of intravesical pentosanpolysulphate for the treatment of interstitial cystitis. *Br J Urol*,79: 168, 1997
93. Khanna, O. P. and Loose, J. H.: Interstitial cystitis treated with intravesical doxorubicin. *Urology*, 36: 139,1990
94. WISHARD, W. N., Jr., Nourse, M. H., and MEKI'Z, J. H.: Use of clorpactin WCS 90 for relief of symptoms due to interstitial cystitis. *J Urol*, 77: 420, 1957
95. Murngban, G. F., Saalfeld, J., and Farnsworth, R. H.: Interstitial cystitis-treatment with Chlorpactin WCS 90. *Br J Urol*, 42: 744, 1970
96. Pool, T. L. and Rives, H. F.: Interstitial cystitis: Treatment with silver nitrate. *Journal of Urology*, 51: 520, 1944
97. Pool, T. L.: Interstitial cystitis: clinical considerations and treatment. *Clin Obstet Gynecol*, 10: 185,1967
98. DeJuana, C. P. and Everett, J. C., Jr.: Interstitial cystitis: experience and review of recent literature. *Urology*, 10: 325, 1977
99. LaRock, D. R. and Sant, G. R.: Intravesical clorpactin for refractory interstitial cystitis. *Infections in Urology*, Sept/Oct: 151,1995 Peeker, R., Haghsheno, M. A., Holmang, S. et al.: Intravesical bacillus Calmette-Guerin and dimethyl sulfoxide for treatment of classic and nonulcer interstitial cystitis: a prospective, randomized double-blind study. *J Urol*, 164: 1912,2000
100. Lazzeri, M., Beneforti, P., Turini, D. et al.: Single dose of intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis preliminary results of a randomised controlled study. *Journal of Urology*,163S:60,2000
101. Interstitial Cystitis Association. Bioniche trial. *Cafe ICA* volume 3 #8 . 2003.
102. Bade, J.J., Hollants, F., Gerkens, F. et al.: The efficacy of intravesical oxybutynin and pentosanpolysulfate in the treatment of interstitial cystitis: a prospective, double-blind trial. *Journal of Urology*, 163S: 60,2000
103. Maher, C. F., Carey, M. P., Dwyer, P. L. et al.: Percutaneous sacral nerve root neuromodulation for intractable interstitial cystitis. *J Urol*, 165: 884,2001
104. Zermann, D. H., Ishigooka, M., and Schubert, J.: Percutaneous sacral third nerve root neurostimulation improves symptoms and normalizes urinary HB-EGF levels and antiproliferative activity in patients with interstitial cystitis. *Urology*, 57: 207, 2001
105. Comiter, C. V.: Sacral neuromodulation for the symptomatic treatment of refractory interstitial cystitis: a prospective study. *J Urol*, 169: 1369,2003
106. von Garrelts, B.: Interstitial cystitis: thirteen patients treated operatively with intestinal bladder substitutes. *Acta Chir Scand*, 132: 436, 1966
107. Webster, G. D. and Maggio, M. I.: The management of chronic interstitial cystitis by substitution cystoplasty. *J Urol*, 141: 287, 1989
108. Nielsen, K. K., Kromann-Andersen, B., Steven, K. et al.: Failure of combined supratrigonal cystectomy and Mainz ileocecostoplasty in intractable interstitial cystitis: is histology and mast cell count a reliable predictor for the outcome of surgery? *J Urol*, 144: 255, 1990
109. Abrams P,Cardozo L, Khoury S, Wein A: Incontinence, edition 2005, pp 1473-1492

Capitolo 6

DISFUNZIONE ERETTILE

Guglielmo Breda, Guglielmo Zeccolini

A. Calabrò, N. Piazza, A. Salonia, I. M. Tavolini, C. Trombetta

1. INTRODUZIONE	pag	457
2. DEFINIZIONE	pag	458
3. EPIDEMIOLOGIA	pag	458
4. FATTORI DI RISCHIO	pag	459
5. FISIOPATOLOGIA DELLA D.E.	pag	459
6. DIAGNOSTICA DI I LIVELLO	pag	460
7. DIAGNOSTICA SPECIALISTICA DI II LIVELLO	pag	462
8. TRATTAMENTO	pag	464
9. TERAPIA DI PRIMA LINEA	pag	468
10. TERAPIA DI SECONDA LINEA	pag	469
11. TERAPIA DI TERZA LINEA	pag	470
BIBLIOGRAFIA	pag	472

Disfunzione erettile

1. INTRODUZIONE

Le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico di revisione della letteratura, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche.

L'obiettivo delle seguenti "linee guida" è quello di fornire al medico gli strumenti necessari per trattare la disfunzione erettile, sulla base dell'evidenza scientifica desunta dalla letteratura attuale: articoli, revisioni di articoli, presentazioni e pareri di esperti.

Gli articoli sono stati ricavati tramite Medline e Cochrane Library. Inoltre, sono state riviste le linee guida della Società Europea di Urologia - EAU (aggiornate al 2007), della Società Americana di Urologia - AUA (aggiornate al 1997) e della British Society for Sexual Medicine (redatte nel 2008).

La decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura dipende da diversi fattori, quali le prove scientifiche a favore e contro, i costi, l'accettabilità e la praticabilità dell'intervento (relativamente anche alla realtà italiana).

La classificazione in livelli di evidenza e in forza delle raccomandazioni (v. tab.1 e 2) non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili, ma anche la reale fattibilità e l'impatto della procedura. Quindi, anche in presenza di un'evidenza di tipo I, la raccomandazione potrebbe essere di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Tabella 1: Livelli delle prove (o livelli di evidenza)

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti

Tabella 2: Forza delle raccomandazioni

A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

2. DEFINIZIONE

La Disfunzione Erettile (D.E.) è stata definita come la persistente incapacità a ottenere e/o mantenere una erezione con rigidità idonea a garantire lo svolgimento di un atto sessuale soddisfacente (OMS).

La disfunzione erettile disturba il benessere psico-fisico dell'individuo e quindi la qualità di vita [1].

3. EPIDEMIOLOGIA

Parecchi studi epidemiologici su larga scala sono stati eseguiti per valutare la prevalenza e l'incidenza della disfunzione erettile nel mondo.

Il primo studio epidemiologico su larga scala del 1994, Massachusetts Male Aging Study (MMAS), condotto su pazienti non istituzionalizzati di età compresa fra 40 e 70 anni nell'area di Boston, ha documentato una prevalenza della D.E. del 52%:

- 17.2 %: D.E. lieve
- 25.2%: D.E. moderata
- 9.6%: D.E. completa

L'incidenza è stata stimata in 26 nuovi casi per mille abitanti per anno [1, 2].

Uno studio europeo, condotto su una popolazione di età compresa fra i 18 e gli 80 anni, ha registrato una prevalenza del 19%, crescente con l'età [3].

4. FATTORI DI RISCHIO

L'erezione è un complesso fenomeno neurovascolare sotto controllo ormonale, che prevede la dilatazione arteriolare, il rilasciamento del tessuto trabecolato muscolare liscio e l'attivazione del meccanismo veno-occlusivo dei corpi cavernosi.

I fattori di rischio per la D.E. sono in comune con la malattia cardiovascolare [4].

- mancanza di esercizio fisico
- obesità
- fumo
- ipercolesterolemia
- sindrome metabolica

Inoltre, la D.E. stessa è un fattore di rischio per la patologia cardiovascolare (ne aumenta di 1.46 il rischio) [5].

5. FISIOPATOLOGIA DELLA D.E.

Riportiamo l'elenco delle possibili eziologie della disfunzione erettile

D.E. vasculogenica

- Malattia cardiovascolare
- Ipertensione arteriosa
- Diabete mellito
- Iperlipidemia
- Fumo
- Chirurgia maggiore o radioterapia della pelvi o del retroperitoneo

D.E. neurogenica da cause centrali

- Sclerosi multipla
- Malattia di Parkinson
- Tumori
- Ictus
- Ernie della colonna
- Malattie del midollo spinale

D.E. neurogenica da cause periferiche

- Diabete mellito
- Alcolismo
- Uremia
- Polineuropatia
- Chirurgia della pelvi o del retroperitoneo

D.E. da cause anatomiche

- Malattia di Peyronie
- Frattura del pene
- Curvatura congenita del pene
- Micropene
- Ipospadi
- Epispadi

D.E. da causa ormonale

- Ipogonadismo
- Iperprolattinemia
- Iperteroidismo o ipotiroidismo
- Malattia di Cushing

D.E. secondaria da farmaci

- Antiipertensivi (diuretici e beta-bloccanti)
- Antidepressivi
- Antipsicotici
- Antiandrogeni
- Antistaminici
- Sostanze d'abuso (eroina, cocaina, metadone)

D.E. psicogena

- generalizzata
- situazionale (legata al partner o ad uno stress)

6. DIAGNOSTICA DI PRIMO LIVELLO

Anamnesi sessuale

L'anamnesi deve valutare l'epoca di insorgenza dei sintomi e la durata.

Inoltre, deve identificare:

- eventuali fattori che possono predisporre, precipitare o mantenere la disfunzione erettile (Tab. 3,4,5) [6].

Tab. 3

Fattori predisponenti:
Assenza di cultura sessuale
Mancanza di esperienza sessuale
Problematiche relazionali
Credenze culturali o religiose
Disturbi dell'identità di genere
Pregresso abuso sessuale
Problemi fisici o mentali
Altri problemi sessuali del paziente o del partner
Sostanze d'abuso

Tab. 4

Fattori precipitanti:
Nuova relazione
Problemi relazionali della coppia
Pressioni familiari o sociali
Gravidanza
Eventi stressanti
Menopausa della partner
Problemi fisici o mentali di insorgenza acuta
Mancanza di conoscenza circa i normali cambiamenti dell'invecchiamento
Altri problemi sessuali del paziente o del partner
Sostanze d'abuso

Tab. 5

Fattori mantenenti:
Fattori mantenenti
Problemi relazionali
Scarsa comunicazione nella coppia
Mancanza di cultura delle opzioni terapeutiche
Problemi fisici o mentali cronici
Altri problemi sessuali del paziente o del partner
Sostanze d'abuso

- Qualità delle erezioni spontanee e/o indotte
- Desiderio sessuale e disfunzioni dell'eiaculazione o dell'orgasmo
- Qualità della performance sessuale prima dell'insorgenza del problema e con eventuali altri partners
- Eventuale dolore durante il coito
- Dolore del partner durante il rapporto

Inoltre è indispensabile un'attenta anamnesi medica generale e chirurgica.

L'uso di questionari validati come l'IIEF (7) o la versione breve validata del SHIM (Sexual Health Inventory for Men) (<http://www.ucof.com/files/SHIM.pdf>), può essere utile nell'inquadramento diagnostico e nel successivo follow-up

(Grado C- livello IV)

Esame obiettivo

Deve essere rivolto a valutare:

- Apparato genitourinario (escludere malattia di Peyronie's, cancro prostatico, segni di ipogonadismo)
- Caratteri sessuali secondari
- Apparato cardiovascolare

(Grado C - Livello IV)

Test diagnostici (ematochimici) di primo livello

L'inquadramento della D.E. deve tener conto di alcuni concetti fondamentali:

- La disfunzione erettile può essere il primo sintomo del diabete nel 20% dei casi [8];
- La D.E. può essere correlata ad una dislipemia e deve quindi eventualmente indirizzare verso la diagnosi, trattandosi di una causa curabile e reversibile [9];
- La D.E. può essere campanello d'allarme per identificare una patologia coronarica occulta [10];
- La D.E. può rivelare la presenza di un ipogonadismo, anch'esso causa reversibile [11].

L'ipogonadismo è una causa reversibile di disfunzione erettile, che può inoltre rendere i pazienti meno responsivi o, addirittura, completamente non responsivi alla terapia orale con inibitori della 5- fosfo-diesterasi (PDE-5). Pertanto, tutti i pazienti con D.E. dovrebbero eseguire un dosaggio plasmatico del testosterone mattutino. Il testosterone libero plasmatico è un miglior indicatore dello stato androgenico, ma spesso è disponibile solo la Testosteronemia totale. Una stima del testosterone libero e biodisponibile può essere calcolata dal testosterone totale, Sex Hormon Bindig Globuline (SHBG) e livelli di Albumina, usando uno dei calcolatori online (ad esempio: www.Issam.ch/freetesto.htm). Se la testosteronemia è bassa o borderline, andrebbe ulteriormente ripetuta al mattino, unitamente a FSH, LH e Prolattina.

(Grado B - Livello IIa)

Alla luce dei suddetti concetti, i seguenti esami devono essere richiesti nella valutazione iniziale:

- Glicemia
- Profilo lipidico
- Testosterone libero e totale (mattutino)

Il dosaggio del PSA, nell'inquadramento della D.E., andrebbe eseguito solo se clinicamente indicato. E' consigliabile eseguirlo prima di iniziare una terapia col testosterone o comunque ad intervalli regolari durante la terapia.

(Grado C - Livello IV)

7. DIAGNOSTICA SPECIALISTICA DI II LIVELLO

- Test di rigidità notturna (Rigiscan)
- Test di farmaco-erezione
- Ecocolordoppler penieno dinamico
- Arteriografia
- Cavernosografia e cavernosometria
- Altri test diagnostici di pertinenza non urologica

Indicazioni a test diagnostici di II livello:

- D.E. primitiva (non causata da disturbi organici o psicogeni) in pazienti giovani che hanno sempre avuto difficoltà a ottenere o mantenere l'erezione;
- Pazienti giovani con storia di trauma pelvico o perineale che potrebbero trarre beneficio da chirurgia vascolare;

- Pazienti con anomalie del pene (Malattia di Peyronie, curvatura congenita) che potrebbero richiedere correzione chirurgica;
- Pazienti con disturbi psichiatrici o del comportamento;
- Pazienti con disordini endocrinologici complessi;
- Ragioni medico-legali.

Test di rigidità notturna

Serve per documentare le erezioni spontanee notturne (12).

Indicazioni:

- confermare normale funzione erettile;
- ridurre il tasso di falsi positivi degli altri test (è indicato quando gli altri test non sono conclusivi);
- confermare la disfunzione erettile psicogena;
- motivi-medico-legali.

(Grado C - Livello IV)

Test di farmaco-erezione

Consiste nell'iniezione intracavernosa di una prostaglandina E1 e nel registrare l'erezione dopo 10 min. Il suo uso è limitato dal fatto di avere un risultato positivo sia nei pazienti sani sia in quelli con lieve malattia vascolare. Il principale impiego si ha nel documentare le deformità peniene suscettibili di correzione chirurgica (13, 14).

(Grado C - Livello IV)

Ecocolordoppler penieno dinamico

L'ecocolordoppler penieno dinamico in corso di test di farmaco-erezione (iniettando 20 µg di PGE1), serve per documentare l'integrità vascolare (normale afflusso arterioso e corretto meccanismo veno-occlusivo) e/o eventuali placche di IPP (14).

E' indicato:

- in caso di sospetta malattia vascolare;
- in caso di alterazioni della geometria peniena;
- in pazienti giovani candidabili ad intervento chirurgico.

(Grado C - Livello IV)

Arteriografia

Tramite puntura femorale, si esegue un'arteriografia selettiva dei vasi pudendi (14).

Si usa per:

- precisare anomalie vascolari in caso di ecocolordoppler patologico;
- in corso di embolizzazione per priapismo ad alto flusso;
- quando è indicata la rivascolarizzazione peniena.

(Grado C - Livello IV)

Cavernosometria e cavernosografia

Con una ago da 19 G si punge ciascun corpo cavernoso e si iniettano 20 µg di PGE1. Si inietta quindi soluzione fisiologica e si monitorizza la pressione intracavernosa (pressione intracavernosa normale: 90 mmHg) alla velocità di infusione nota. Una velocità d'infusione >20 ml/min, per mantenere la normale pressione intracavernosa, è indicativa di disfunzione veno-occlusiva (fuga

venosa). Per confermare la fuga venosa, si ricorre alla cavernosografia (oggi sempre più in disuso) [14].

(Grado C - Livello IV)

Altri test diagnostici di II livello (di pertinenza non urologica)

- Visita psichiatrica
- Studi neurologici (latenza del riflesso bulbo-cavernoso, studi di conduzione nervosa)
- Studi endocrinologici

8. TRATTAMENTO

Obiettivi del trattamento

Lo scopo del trattamento è quello di consentire alla coppia un rapporto soddisfacente.

Il trattamento deve:

- Identificare e trattare ogni fattore di rischio di D.E.;
- Identificare e trattare ogni causa curabile e reversibile di D.E.;
- Fornire adeguato counseling al paziente e al partner.

Deve essere tenuto presente che la disfunzione erettile può rientrare nell'ambito di un quadro più generale di patologia cardiovascolare. Può essere la prima manifestazione dell'ipertensione arteriosa o del diabete. Quindi le suddette patologie devono essere ricercate ed eventualmente trattate.

Valutazione del rischio cardiovascolare nel trattamento della D.E.

Vista la elevata prevalenza di malattia cardiovascolare nei Pazienti con D.E. e il potenziale rischio cardiaco associato all'attività sessuale, bisogna valutare la categoria di rischio del Paziente, prima di iniziare eventuale terapia per la D.E.

La valutazione del rischio viene effettuata tramite i parametri indicati nella seguente tabella (Tab. 6)

Tab. 6

Categoria a basso rischio (Pazienti asintomatici con meno di 3 fattori di rischio)	Categoria a rischio intermedio (Pazienti con 3 o più fattori di rischio)	Categoria ad alto rischio (Aritmie ad alto rischio)
Angina lieve, stabile	Angina moderata, stabile	Angina instabile o refrattaria
Pregresso infarto non complicato	Recente infarto del miocardio (> 2, < 6 settimane)	Recente infarto del miocardio (< 2 settimane)
Disfunzione del ventricolo sinistro o scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA I)	Disfunzione del ventricolo sinistro o scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA II)	Disfunzione del ventricolo sinistro o scompenso cardiaco congestizio (classe NYHA III/IV)
Pregressa ottimale rivascolarizzazione coronarica	Malattia aterosclerotica senza sequele cardiache (ad es. ictus, malattia vascolare periferica)	Cardiomiopatia ipertrofica e altre miocardiopatie
Ipertensione controllata		Ipertensione non controllata
Lieve malattia valvolare		Malattia valvolare moderata-severa

Second conference on sexual dysfunction - 11.12.2004 - J Am Coll Cardiol

Pazienti a basso rischio: non è richiesto nessun test e/o valutazione cardiologica prima di iniziare la terapia.

Pazienti a rischio intermedio: indicato consulto cardiologico.

Pazienti ad alto rischio: trattamento per la D.E. differito alla risoluzione/stabilizzazione del quadro cardiologico.

Modalità di trattamento

- Modificazioni dello stile di vita
- Correzione di eventuali disordini endocrinologici
- Rivascolarizzazione in caso di D.E. post-traumatica
- Individuazione ed eliminazione dei farmaci coinvolti nella patogenesi della D.E.
- Counseling (nella D.E. psicogena)
- Terapia farmacologica (di prima linea)
- Terapia intracavernosa (di seconda linea)
- Terapia protesica (di terza linea)

Un capitolo a se stante è rappresentato da:

- Trattamento del paziente con D.E. secondaria a prostatectomia radicale o altra chirurgia pelvica.

Modificazioni dello stile di vita

Adeguate modificazioni dello stile di vita possono enormemente ridurre il rischio di D.E. e quindi dovrebbero sempre accompagnare un'eventuale terapia farmacologica e/o psicologica:

- Pazienti che iniziano un regime di attività fisica riducono del 70% il rischio di D.E. rispetto a coloro che hanno una vita sedentaria (15);
- La perdita di peso nei soggetti obesi è anch'essa correlata ad una riduzione del rischio di D.E. (16);
- La dieta ipolipemizzante può migliorare la D.E. nell'arco di 3 mesi e può migliorare la risposta alla terapia orale (17).

(Grado A - Livello- Ib)

Correzione di disordini endocrinologici

- Ipogonadismo
- Ipertiroidismo
- Iperprolattinemia

Ipogonadismo

Il deficit di testosterone è una condizione la cui frequenza cresce con l'età. Può essere primitivo (causa testicolare), oppure secondario a causa ipotalamico-ipofisaria (compresa una neoplasia dell'ipofisi responsabile di iperprolattinemia). Si associa, oltre che con la D.E., anche con l'osteoporosi, la dislipemia, il diabete tipo II, la depressione, aumentato rischio cardiovascolare.

Gli androgeni agiscono a vari livelli del meccanismo sessuale: sistema nervoso centrale, nervi periferici e corpi cavernosi; pertanto il deficit di testosterone influenza l'interesse sessuale, le erezioni e la risposta agli inibitori della PDE5 (18, 19, 20).

(Grado A - Livello Ib)

Il testosterone, a causa del suo ritmo circadiano, va dosato al mattino. Il dosaggio va poi ripetuto dopo 2 o 3 settimane, in quanto il rilascio è pulsatile (un solo dosaggio può risultare falsato).

Un livello di testosterone inferiore a 11 nmol/L è indicazione alla terapia sostitutiva.

I pazienti ipogonadici trattati con terapia sostitutiva in modo da tornare eugonadici hanno un miglioramento della funzione sessuale, in termini di miglioramento delle erezioni e di aumentata risposta agli inibitori della PDE5 (21).

(Grado A - Livello IA)

La terapia sostitutiva può essere eseguita a condizione di monitorare il rischio di sviluppo di una neoplasia prostatica o epatica.

Non è controindicata nella malattia coronaria (controllando l'incremento dell'ematocrito).

Ipertiroidismo

L'ipertiroidismo può influenzare la funzione sessuale poiché aumenta i livelli di SHBG e quindi riduce i livelli di testosterone libero.

Il trattamento dell'ipertiroidismo può risolvere una concomitante D.E. (22).

(Grado B - Livello IIa)

Iperprolattinemia

L'iperprolattinemia può avere parecchie cause:

- stress fisico;
- farmaci (tranquillanti maggiori e antiemetici);
- un tumore ipofisario secernente prolattina;
- insufficienza renale cronica.

L'iperprolattinemia si associa a D.E., perdita di desiderio sessuale e anorgasmia. E' frequentemente accompagnata a ipogonadismo perché sopprime l'LH.

L'iperprolattinemia dovrebbe essere esclusa tramite test ematici in tutti i pazienti con calo della libido (23).

Un'iperprolattinemia modesta (< 1000mU/L) è raramente causa di D.E.

(Grado B - Livello IIIa)

Rivascolarizzazione in caso di D.E. post-traumatica.

La lesione isolata di una arteria dopo un trauma pelvico, diagnosticata tramite arteriografia selettiva, richiede, nei soggetti giovani, la rivascolarizzazione chirurgica. La percentuale di successo è del 60-70% (24).

(Grado B - Livello IIb)

Nell'ambito delle disfunzioni erettili post-traumatiche, bisogna annoverare anche la D.E. secondaria al trauma da sella di bicicletta: il ciclismo effettuato per oltre 3 ore a settimana è ritenuto anch'esso un fattore di rischio per la D.E. in quanto la sella induce un meccanismo di neuroprassia oppure un danno vascolare endoteliale (25).

(Grado b - Livello IIa).

Particolari selle ergonomiche, progettate al fine di ridurre tale traumatismo, sono state progettate (26).

Individuazione ed eliminazione dei farmaci coinvolti nella patogenesi della D.E.

Una vasta gamma di farmaci è implicata nell'eziologia della D.E. (tab.7).

Tab. 7

Classe farmacologica	Agenti farmacologici
Diuretici	Tiazidici Spironolattone
Antiipertensivi	Metildopa Clonidina Reserpina Beta-bloccanti Guanetidina Verapamil
Farmaci cardiocircolatori	Clofibrato Gemfibrozil Digossina
Tranquillanti	Fenotiazine Butirrofenoni
Antidepressivi	Triciclici MAOIs Litio SSRIs
H2 antagonisti	Cimetidina Ranitidina
Ormoni	Estrogeni Progesterone Corticosteroidi Ciproterone acetato Inibitori della 5-alfa-reduttasi LHRH agonisti
Agenti citotossici	Ciclofosfamide Metotrexato Roferon-A
Anticolinergici	Disopiramide Anticonvulsivanti

I farmaci possono influenzare la sfera sessuale in vario modo:

- I sedativi provocano un calo dell'interesse sessuale e quindi indirettamente D.E.;
- I farmaci relativi alla funzione cardiovascolare, come gli antiipertensivi, possono agire centralmente oppure modificando l'emodinamica peniena.

Comunque nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa e/o malattia coronarica, è la condizione medica di base, più che la terapia farmacologica, ad essere implicata nella genesi della D.E.

(Grado A - Livello Ia)

- I farmaci che modificano i parametri endocrini influenzano sia il desiderio sessuale sia l'erezione: estrogeni, antiandrogeni, fenotiazidici (in quanto causa di iperprolattinemia).

I Tiazidici e i beta-bloccanti sono stati associati a D.E. da un considerevole numero di studi (28).

(Grado A - Livello Ia)

L'Atenololo è stato associato ad un calo della testosteronemia dopo 16 settimane e ad un'incidenza di D.E. del 18% (29).

(Grado A - Livello Ib)

Counseling

La terapia psicosessuale è indicata quando esiste una componente psicologica della D.E., a carico del paziente o della partner.

(Grado C - Livello IV)

Quasi tutte le coppie traggono beneficio dalla semplice educazione sessuale, che consiste nel fornire adeguata informazione circa:

- fisiologica prestanza sessuale;
- effetti dell'invecchiamento sulla funzione sessuale;
- effetti delle patologie e/o delle terapie mediche concomitanti sulla normale funzione sessuale.

Il concomitante uso di PDE5i non è precluso nei pazienti arruolati per una terapia cognitivo-comportamentale (30).

(Grado C - Livello IIb)

9. TERAPIA DI PRIMA LINEA

- Inibitori della 5-fosfodiesterasi
- Vacuum device

Inibitori della 5 fosfo diesterasi (PDE5i) (31, 32, 33, 34)

I farmaci che inibiscono la PDE5 provocano un incremento del flusso arteriolare, il rilascio della muscolatura liscia e quindi l'erezione.

Tre potenti inibitori selettivi della PDE5 sono stati approvati dalla European Medicines Agency e dalla US Food and Drug Administration:

- Sildenafil (Viagra) 25, 50, 100 mg: dose d'attacco di 50 mg (35);
- Tadalafil (Cialis) 10 e 20 mg: dose d'attacco 10 mg. (36);
- Vardenafil (Levitra) 5, 10, 20 mg: dose d'attacco 10 mg. (37).

Questi farmaci sono di dimostrata efficacia sia in gruppi non selezionati di pazienti affetti da D.E., sia in sottogruppi specifici come i diabetici o i prostatectomizzati.

(Grado A - Livello Ia)

Sildenafil e Vardenafil hanno un'emivita di 4 ore, mentre il Tadalafil ha un'emivita di 17.5 ore. Gli inibitori della PDE5 necessitano dell'integrità delle vie nervose per indurre l'erezione, pertanto adeguata stimolazione sessuale deve essere associata all'assunzione del farmaco ai fini dell'ottenimento dell'erezione.

E' raccomandato che i Pazienti ricevano almeno 8 somministrazioni del dosaggio massimo

tollerato di almeno 2 PDE5i, prima di essere classificati "non-responder".

(Grado A - Livello Ib)

Il fallimento terapeutico può essere dovuto ad un errato "Counseling": bisogna accertarsi che il paziente abbia compreso la corretta modalità d'uso del farmaco.

(Grado A - Livello Ib)

In caso di insuccesso terapeutico, è indicato:

- re-counseling circa l'adeguata modalità d'uso;
- trattamento dei concomitanti fattori di rischio o patologie associate;
- trattare un eventuale ipogonadismo (il testosterone regola l'espressione della PDE5 e l'azione degli inibitori della PDE5 sui corpi cavernosi **(Grado A- livello Ib)**);
- sostituire il farmaco poiché alcuni pazienti possono occasionalmente rispondere ad un farmaco piuttosto che ad un altro **(Grado C - Livello IIa)**.

Non esistono studi clinici che indichino quale delle 3 molecole preferire.

La scelta della molecola viene effettuata in base alle richieste del paziente (frequenza dei rapporti sessuali).

Tutte le suddette molecole sono controindicate nei pazienti in terapia con nitroderivati (Nitroglicerina, Isosorbide mono-nitrato e Isosorbide di-nitrato) in quanto potrebbe derivarne un accumulo di cGMP e quindi una ipotensione marcata.

Sono inoltre controindicate nei pazienti affetti da retinite pigmentosa.

Attenzione deve essere prestata anche nell'impiego combinato con alfa-bloccanti.

Vacuum device

La tumescenza peniena è ottenuta attraverso un cilindro situato sul pene, una pompa che aspira aria all'esterno e un anello alla base del pene (38, 39).

Tale dispositivo è indicato nei pazienti che rifiutano la terapia farmacologia.

E' controindicato nei pazienti non disturbi emocoagulativi.

(Grado A - Livello Ib)

10. TERAPIA DI SECONDA LINEA (17,18, 19)

- Terapia intracavernosa Alprostadil (Caverject) 5-40 ug (40)

La terapia intracavernosa è la terapia più efficace per la D.E. Non richiede l'integrità delle vie nervose e quindi può utilizzata anche nei mielolesi o dopo chirurgia pelvica maggiore.

Trattandosi però di una procedura invasiva, la compliance del paziente è difficile da ottenere, se non viene fornito un adeguato counseling al momento della prescrizione e del successivo follow-up.

(Grado A - Livello Ia)

L'erezione si verifica dopo 5-15 minuti dall'iniezione e, di solito, dura 30-40 min. Generalmente 2 o 3 visite sono necessarie per testare il corretto dosaggio ed educare bene il paziente sulla tecnica.

La percentuale di successo della terapia intracavernosa è del 70-80% e, ancora più alta, nei pazienti senza patologia vascolare. La compliance nel lungo periodo è bassa: il 50% dei pazienti interrompe il trattamento dopo 2-3 mesi.

Le complicanze sono:

- il dolore penieno post-iniezione nel 50% dei pazienti per almeno le prime iniezioni;
- il priapismo (1%);
- la fibrosi dell'albuginea (2%).

Effetti sistemici quali l'ipotensione sono poco comuni.

Controindicazioni:

- disordini emocoagulativi;
- priapismo.

(Grado A - Livello Ia)

- Terapia di combinazione (41):
Papaverina (8-16 mg) + Fentolamina (0.2-0.4 mg) + Alprostadil (10-20 ug)

La Papaverina (20 - 80 mg), in monoterapia è usata off-licence in alcuni pazienti, ma ha una percentuale di complicanze più elevata rispetto all'Alprostadil (più fibrosi e priapismo, ma meno dolore penieno).

La si può usare in combinazione con l'Alprostadil: si possono ridurre gli effetti collaterali, usando un dosaggio minore di entrambi i due farmaci.

La Fentolamina (0.25 - 2 mg) è un altro farmaco che può essere usato in combinazione con l'Alprostadil.

La triplice terapia (Fentolamina, Papaverina e Alprostadil) è descritta come efficace ma non è approvata per il trattamento della D.E.

(Grado C - Livello III)

- Sildenafil + la suddetta tripla combinazione (42).

Tale combinazione, sebbene non approvata, può essere efficace nei pazienti che non rispondono alla terapia intracavernosa da sola.

(Grado C - Livello IV)

- Alprostadil intrauretrale (MUSE).

La sostanza, instillata in uretra tramite un apposito applicatore, è assorbita, attraverso l'epitelio, nei corpi cavernosi.

E' una tecnica meno invasiva della terapia intracavernosa, ma con un'efficacia inferiore (30-60%).

(Grado A - livello Ib)

11. TERAPIA DI TERZA LINEA

La protesi peniena deve essere proposta ai pazienti che non rispondono alle sopraccitate terapie, affetti da grave ed irreversibile disfunzione erettile organica.

Le protesi peniene possono essere (44):

- semirigide;
- gonfiabili (bicomponenti o tricomponenti).

La protesi semirigide sono costituite da due cilindri malleabili di silicone che vengono impiantati all'interno dei corpi cavernosi, attraverso un'incisione sottocoronale, sottopubica o scrotale.

La via d'accesso più comune è quella scrotale. La via sottopubica ha come unico vantaggio, nel posizionamento di una protesi tricomponente, di allocare il serbatoio sotto vista.

Le protesi gonfiabili bi-componenti sono costituite da due cilindri gonfiabili impiantati nei corpi cavernosi e da una singola pompa-reservoir impiantata nello scroto. Per avere l'erezione, la pompa scrotale viene attivata (premendo e rilasciando) più volte, in modo da trasferire la soluzione fisiologica dal reservoir ai cilindri.

La protesi gonfiabili tri-componenti sono costituite da due cilindri impiantati nei corpi cavernosi, una pompa scrotale e un reservoir situato nello spazio latero-vescicale o intraperitoneale.

Il candidato ad un impianto protesico penieno:

- deve essere risultato refrattario alle precedenti opzioni terapeutiche non chirurgiche;
- deve avere uno stato di salute generale buono;
- deve avere uno stato psichico normale;
- deve essere stato studiato tramite IIEF, ecocolordoppler penieno dinamico e Rigiscan (motivi medico-legali);
- deve accettare le possibili complicanze dell'intervento;
- se diabetico, deve essere in buon compenso metabolico prima dell'intervento;
- non deve avere lesioni e/o dermatiti dell'area genitale.

In occasione dell'intervento è indicata una profilassi antibiotica, da proseguire poi nel postoperatorio. Non c'è consenso unanime sulla tipologia e posologia dell'antibiotico. Generalmente si usano Aminoglicosidi e Vancomicina (o Cefalosporine) 1 ora prima dell'intervento e nelle 48 ore successive; poi si prosegue con Chinolonici per 7-10 giorni.

Inoltre, durante le procedure, è buona norma irrigare il campo operatorio con soluzione antibiotica.

Tra le complicanze, la più temuta è l'infezione della protesi: quando si infetta una parte del dispositivo, l'infezione si propaga a tutto l'impianto attraverso i tubi di raccordo. L'infezione è difficile da eradicare a causa della capsula fibrotica che si forma e a causa dello scarso apporto vascolare alla zona. Le opzioni sono:

- La rimozione della protesi e il reimpianto dopo 3 mesi; ma gli esiti cicatriziali renderanno la procedura più difficile e determineranno un inevitabile accorciamento dell'asta;
- La rimozione della protesi, il lavaggio del campo con soluzione antibiotica e il reimpianto nello stesso tempo.

Altre complicanze riguardano il guasto meccanico di una delle parti del dispositivo, con conseguente necessità di reimpianto.

(Grado B - Livello III)

Trattamento della D.E. secondaria a prostatectomia radicale o altra chirurgia pelvica

Una elevata percentuale di pazienti va incontro a D.E. dopo prostatectomia radicale (o altra chirurgia pelvica) per il danno ai fasci vascolo-nervosi (che, anche se non sezionati, risentono del trauma chirurgico).

Nelle procedure "nerve sparing", c'è un graduale recupero della potenza, che può realizzarsi nell'arco di anche 2 anni. Durante tale intervallo di tempo, il tessuto cavernoso, se non adeguatamente stimolato, può andare incontro a fibrosi (45): l'impiego precoce della farmacoterapia (riabilitazione farmacologica), dopo una procedura nerve-sparing, può aiutare il recupero della funzione erettile poiché previene la fibrosi dei corpi cavernosi.

Un adeguato programma riabilitativo farmacologico garantisce ad una elevata percentuale di pazienti di avere successivamente erezioni spontanee.

(Grado B - Livello Ib)

Bibliografia

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
2. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163:460-3.
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: Results of the "Cologne Male Survey". *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
4. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56:302-306.
5. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
6. Carson C, Dean J, Wylie M. Management of erectile dysfunction in clinical practice. New York: Springer Medical Publishing; 2006.
7. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction.
8. Haffner SM. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: Epidemiological and clinical correlation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(suppl 2):S56-58
9. National Institute for Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease. 2006.
10. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, Probstfield JL, Moinpour CM, Coltman CA. Erectile dysfunction and subsequent cardiovascular disease. *JAMA* 2005;294:2996-3002.
11. Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, Buvat J. The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 2006;60:1087-92.
12. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, Yannakoyorgos K, Dimitriadis G, Kalinderis A. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: Reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse. *J Urol* 1998;159:1921-6.
13. Meuleman EJ, Diemont WL. Investigation of erectile dysfunction. Diagnostic testing for vascular factors in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:803-19.
14. Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Apostolidis A, Ioannidis E, Yannakoyorgos K, Kalinderis A. Hemodynamic characterization of a functional erection. Arterial and corporeal veno-occlusive function in patients with a positive intracavernosal injection test. *Eur Urol* 1999;36:60-7.

15. Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: Can lifestyle changes modify risk? *Urology* 2000;56:302-6.
16. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, Giugliano D. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2978-84.
17. Saltzman EA, Guay AT, Jacobson J. Improvement in erectile function in men with organic erectile dysfunction by correction of elevated cholesterol levels: A clinical observation. *J Urol* 2004; 172:255-8.
18. McIntyre RS, Mancini D, Eisfeld BS, Soczynska JK, Grupp L, Konarski JZ, Kennedy SH. Calculated bioavailable testosterone levels and depression in middle-aged men. *Psychoneuroendocrinology* 2006;31:1029-35.
19. Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low serum testosterone and mortality in male veterans. *Arch Intern Med* 2006;166:1660-5.
20. Zitzmann M, Faber S, Nieschlag E. Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4335-43.
21. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combinino testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: Basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol* 2006;50:940-7.
22. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, Jannini EA. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6472-9.
23. Gibney J, Smith TP, McKenna TJ. The impact on clinical practice of routine screening for macroprolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3927-32.
24. Jarow JP, DeFranzo AJ. Long-term results of arterial bypass surgery for impotence secondary to segmental vascular disease. *J Urol* 1996;156:982-5.
25. Huang V, Munarriz R, Goldstein I. Bicycle riding and erectile dysfunction: An increase in interest (and concern). *J Sex Med* 2005;2:596-604.
26. Breda G, Piazza N, Bernardi V, Lunardon E, Caruso A. Development of a new geometric bicycle saddle for the maintenance of genital-perineal vascular perfusion. *J Sex Med*. 2005 Sep;2(5):605-11.
27. Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C, Svendsen K, Liebson PR, Imer PJ. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997;29:8-14.
28. Fogari R, Preti P, Derosa G, Marasi G, Zoppi A, Rinaldi A, Mugellini A. Effect of antihypertensive treatment with valsartan or atenolol on sexual activity and plasma testosterone in hypertensive men. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:177-80.
29. Wylie KR, Machin A. Erectile dysfunction. *Primary Psychiatry* 2007;14:65-71.
30. Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, Montorsi F, Kadioglu A, Fraige F et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003;26:279-284.

31. Padma-Nathan H, Giuliano F.
Oral drug therapy for erectile dysfunction.
Urol Clin North Am 2001;28:321-334.
32. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L.
Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial.
J Urol 2004;172:1036-1041.
33. Keating GM, Scott LJ.
Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction.
Drugs 2003;63:2673-2703.
34. Pfizer, UK SPC for Viagra. 2006. Available at <http://www.bayer.co.uk> (accessed January 21, 2008).
35. Lilly, UK SPC for Cialis. 2006. Available at <http://www.lilly.co.uk> (accessed January 21, 2008).
36. Bayer, UK SPC for Levitra. 2006. Available at <http://www.pfizer.co.uk> (accessed January 21, 2008).
37. Lewis RW, Witherington R.
External vacuum therapy for erectile dysfunction: Use and results.
World J Urol 1997;15:78-82.
38. Levine LA, Dimitriou RJ.
Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction.
Urol Clin North Am 2001;28:335-41, ix-x.
39. Porst H.
The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: A survey of worldwide experience.
J Urol 1996;155:802-15.
40. McMahon CG.
A comparison of the response to the intracavernosal injection of papaverine and phentolamine, prostaglandin E1 and a combination of all three agents in the management of impotence.
Int J Impot Res 1991;3:113-121.
41. McMahon CG, Samali R, Johnson H.
Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy.
J Urol 1999;162:1992-1997; discussion 1997-1998.
42. Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY, Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group.
Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil.
N Engl J Med 1997;336:1-7.
43. Montague DK, Angermeier KW.
Penile prosthesis implantation.
Urol Clin North Am 2001;28:355-361, x.
44. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi LF, Da Pozzo LF, Nava L, Barbieri L, Rigatti P, Pizzini G, Miani A.
Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: Results of a prospective, randomized trial.
J Urol 1997;158:1408-10.

Capitolo 7

TRAUMI DELL'APPARATO URINARIO

Sergio Cosciani-Cunico

B. Frea, A. Lembo, D. Melloni, A. Tizzani, F. Zattoni

1. I TRAUMI DEL RENE	pag 481
2. I TRAUMI DELL'URETERE	pag 491
3. I TRAUMI DELLA VESCICA	pag 495
4. I TRAUMI DELL'URETRA	pag 499
BIBLIOGRAFIA	pag 505

1. I traumi del rene

1. INQUADRAMENTO

L'incidenza dei traumi del rene è stimata di poco inferiore al 5% di tutta la patologia traumatica osservabile nei Dipartimenti d'Emergenza e Pronto Soccorso. Nei pazienti politraumatizzati, la percentuale di lesioni renali varia dal 2,5 al 6,4%, mentre raggiunge il 7,5% in caso di ferite penetranti dell'addome. Le cause più frequenti sono rappresentate principalmente da incidenti stradali, sportivi, sul lavoro oltre a ferite d'arma bianca e da fuoco. E' riportata una incidenza maggiore nel sesso maschile, più esposto ad eventi traumatici, con un rapporto maschi/femmine di circa 3:1, solitamente in giovane età. Sono altresì numerose le segnalazioni in età pediatrica. Seppure i traumi renali possono costituire un evento drammatico, causa anche di morte, nella maggior parte dei casi, essi possono essere trattati conservativamente. I meccanismi causa della lesione sono naturalmente diversi nei casi di trauma contusivo (chiuso) o penetrante (aperto). I traumi iatrogeni, in corso, ad esempio, di litotrissia percutanea o extracorporea o post-biopsia renale percutanea, hanno problematiche peculiari correlate alla patologia renale oggetto della procedura. Nonostante il rene sia situato profondamente nello spazio retro peritoneale, protetto dalle ultime coste, dal muscolo quadrato dei lombi e dal grande psoas e goda di discreta mobilità, il trauma chiuso può essere provocato da un meccanismo diretto, quando l'azione si esercita direttamente comprimendo la loggia renale.

In questi casi, può accadere che le lesioni siano causate da coste o frammenti ossei che possono penetrare nel parenchima renale lacerandolo. Il meccanismo indiretto si verifica quando il rene subisce una brusca decelerazione. In questi casi il peduncolo vascolare è solitamente stirato dal contrasto di forze così generato. E' importante segnalare la possibilità che situazioni patologiche o anomalie congenite preesistenti al trauma costituiscano un cofattore favorente il danno. I traumi renali penetranti si associano a lesioni intra-addominali, nella maggioranza dei casi. L'entità del danno e gli organi più frequentemente coinvolti dipendono dalla sede di penetrazione del proiettile o dell'arma bianca. E' quindi raro che una lesione penetrante non coinvolga la cavità peritoneale o lo spazio pleurico.

2. CLASSIFICAZIONE

La necessità di una stadiazione accurata, classificando i traumi renali in base all'entità del danno, è stata più volte sottolineata da vari autori e le classificazioni proposte in letteratura sono numerose.

Le classificazioni permettono non solo di standardizzare la terapia ottimale, ma di poterne valutare in modo corretto ed omogeneo i risultati a distanza.

Le Linee Guida Europee hanno recepito la classificazione dell'American Association of Traumatology (AAST) che classifica le lesioni in 5 gradi (Tabella 1).

Tabella 1: Classificazione AAST del danno renale

Grado 1	Contusione o ematoma sottocapsulare non in espansione Nessuna lacerazione parenchimale
Grado 2	Ematoma perirenale non in espansione Lacerazione renale corticale di profondità <1cm, senza spandimento d'urina
Grado 3	Lacerazione corticale di profondità >1cm, senza spandimento d'urina
Grado 4	Lacerazione: attraverso la giunzione corticomidollare che coinvolge la via escrettrice oppure lesione vascolare di un ramo dell'arteria o della vena renale, con ematoma contenuto, oppure lesione parziale o trombosi dei vasi
Grado 5	Gravissima lacerazione parenchimale con rene spappolato o lesione vascolare del peduncolo renale o avulsione dello stesso

3. DIAGNOSI

La valutazione d'urgenza di un paziente traumatizzato può richiedere in modo prioritario il controllo e la stabilizzazione delle sue condizioni cardio-circolatorie e respiratorie.

Anamnesi ed esame obiettivo

Alcune modalità dell'evento traumatico quali un incidente associato ad una rapida decelerazione (caduta, incidente tra autoveicolo e motociclo ad alta velocità) ed un colpo diretto al fianco, possono costituire un indizio che faccia presagire la presenza di una lesione renale. Nelle lesioni penetranti un dato importante è costituito dalle dimensioni dell'arma da taglio e dal tipo e dal calibro dell'arma usata nelle ferite da arma da fuoco poiché i proiettili ad alta velocità hanno un potenziale di danno più elevato.

La stabilità emodinamica è il criterio principale per la gestione di tutti i traumi renali e va attentamente valutata al momento dell'accettazione. L'anamnesi può essere raccolta direttamente dal paziente, se cosciente, o dai testimoni e/o persone presenti al momento e nel luogo dell'incidente. Una chirurgia renale pregressa e/o patologie renali pre-esistenti vanno considerate in modo scrupoloso. L'esame obiettivo deve essere comprensivo del torace, addome, fianchi e dorso. Ematuria, dolore e abrasioni al fianco ed ecchimosi, fratture costali ed impegno addominale con masse palpabili possono indicare un possibile coinvolgimento renale.

Esami di laboratorio

Esame delle urine, ematocrito ed esami ematici di funzionalità renale sono i principali. L'ematuria è solitamente il primo segno di danno renale, ma non risulta sufficientemente sensibile né specifica sulla gravità del danno.

La determinazione seriata dell'ematocrito può essere necessaria per un monitoraggio continuo del paziente.

Imaging

Le indicazioni per una valutazione radiologica del rene sono: ematuria macro e microscopica, shock e/o la presenza di lesioni d'organo associate.

In ogni caso pazienti con un' anamnesi di incidente con rapida decelerazione, con segni clinici sospetti per trauma renale o danni associati necessitano comunque di un imaging immediato.

I pazienti con traumi penetranti del dorso hanno un'alta incidenza di danni renali significativi e richiedono anch'essi indagini d'imaging renale.

Ecografia

L'ecografia è un'indagine comune nella valutazione iniziale di un trauma addominale. Essa fornisce una valutazione rapida, non invasiva, a basso costo anche sulla possibile presenza di raccolte di liquido peritoneale, senza esposizione a radiazioni o iniezione di mezzo di contrasto. I suoi limiti consistono nella difficoltà di ottenere valide finestre acustiche in un paziente traumatizzato che può aver subito numerose altre lesioni oltre a quelle renali.

Gli ultrasuoni possono rilevare delle lacerazioni renali ma non possono determinare la profondità delle lesioni stesse, la loro estensione né possono fornire informazioni sulla funzionalità del rene. Un altro possibile ruolo dell'ecografia può essere il monitoraggio nel tempo anche di danni renali gravi ma stabili, oltre all'evoluzione di urinomi ed ematomi retroperitoneali

Urografia

Seppure l'urografia non è più l'indagine di prima scelta per lo studio dei traumi renali, in alcuni centri minori può essere l'unico esame disponibile.

L'urografia ha lo scopo di verificare la presenza di entrambi i reni, definire chiaramente il parenchima renale e visualizzare la via escretrice.

In questi casi la mancata visualizzazione, la deformità dei contorni e lo stravasamento di mezzo di contrasto implicano un danno renale maggiore ponendosi poi indicazione ad una TAC .

Una mancata visualizzazione è solitamente segno di esteso trauma al rene, danno al peduncolo (avulsione vascolare o trombosi) o di un rene gravemente lesa.

Urografia intraoperatoria

Pazienti instabili portati immediatamente al tavolo operatorio (in cui non è possibile eseguire una TAC preoperatoria) possono essere sottoposti ad un'urografia one-shot in corso d'intervento.

TAC

La TAC è la tecnica gold standard per la valutazione di un paziente stabile con un trauma renale. La TAC definisce più accuratamente la sede del danno, coglie facilmente le contusioni e i segmenti devitalizzati, visualizza per intero il retroperitoneo ed eventuali ematomi associati e fornisce una visione simultanea sia dell'addome che della pelvi. Lo sviluppo e l'aumentata disponibilità della TAC spirale ha modificato i tempi della valutazione diagnostica nei pazienti traumatizzati.

La TAC spirale ha un tempo di acquisizione delle immagini più breve e quindi ci sono meno artefatti nella valutazione di un paziente che non coopera adeguatamente.

Risonanza Magnetica

La risonanza magnetica non viene utilizzata nella maggior parte dei traumi renali.

L' RMN è accurata nel riscontro di ematomi perirenali, valutando i frammenti renali e cogliendo le anomalie renali pre-esistenti e può quindi essere utilizzata per una valutazione iniziale se non è disponibile la TAC.

Angiografia

La TAC ha oramai ampiamente rimpiazzato l'uso dell'angiografia nella stadiazione dei traumi renali, poiché l'angiografia è meno specifica, necessita di più tempo ed è più invasiva. L'angiografia comunque è più specifica nel definire la sede esatta ed il grado di danno vascolare e può essere metodica di scelta nel caso si voglia embolizzare in modo selettivo per la gestione di un sanguinamento attivo da un ramo dei vasi renali.

L'angiografia può definire delle lacerazioni renali, stravasato e danno al peduncolo oltre ad essere il test di scelta per valutare il versante venoso.

La più comune indicazione per l'arteriografia è la mancata visualizzazione del rene all'urografia dopo un trauma renale chiuso quando la TAC non è disponibile.

Cause comuni per la non-visualizzazione sono: la totale avulsione dei vasi renali (solitamente con un sanguinamento che minaccia la sopravvivenza), la trombosi dell'arteria renale, una grave contusione che causa un intenso spasmo vascolare.

L'angiografia è inoltre indicata nei pazienti stabili per valutare un danno al peduncolo, se i riscontri TAC sono poco chiari e per quei pazienti candidati ad una embolizzazione.

Riassumendo:

- I traumi renali chiusi con un'ematuria macroscopica o microscopica con ipotensione dovrebbero essere sottoposti a una valutazione radiologica;
- Una valutazione radiologica è inoltre raccomandata per tutti i pazienti con un'anamnesi di trauma con decelerazione rapida e/o politrauma con lesioni significative associate;
- Tutti i pazienti con ematuria (sia macro che micro) dopo un trauma addominale penetrante o toracico necessitano di uno studio radiologico immediato;
- L'ecografia può essere utile nella prima valutazione di un paziente politraumatizzato e per il follow-up dei pazienti, sebbene non vi è evidenza chiara sulle modalità di follow-up;
- Uno studio TAC con utilizzo di mezzo di contrasto è la miglior indagine che si possa fare per la diagnosi e la stadiazione dei traumi renali in pazienti emodinamicamente stabili;
- I pazienti instabili che richiedono un'esplorazione chirurgica immediata dovrebbero essere sottoposti all'urografia one-shot intraoperatoria;
- L'urografia, la RMN e la scintigrafia sono indagini di seconda linea nel trauma renale quando la TAC non è disponibile;
- L'angiografia può essere usata a scopo diagnostico, ma trova la sua indicazione principale, per una contemporanea embolizzazione di vasi sanguinanti.

4. TRATTAMENTO

Indicazioni per l'esplorazione chirurgica del rene

Lo scopo del trattamento del paziente con trauma renale è minimizzare la morbilità e preservare al massimo la funzionalità renale. Le condizioni cliniche del paziente rimangono il fattore determinante nella scelta tra un'osservazione vigile e l'intervento chirurgico.

La gestione del trauma è spesso influenzata dalla necessità di esplorare o trattare danni addominali associati. Un'instabilità emodinamica che minaccia la vita, secondaria ad un sanguinamento renale massivo incontrollabile diviene un'indicazione assoluta per l'esplorazione chirurgica renale, a prescindere dall'entità del danno.

Altre indicazioni includono un ematoma perirenale in espansione o pulsante identificato durante una laparotomia esplorativa effettuata per lesioni associate. Un'insufficiente visualizzazione del rene o qualunque altra patologia associata del rene traumatizzato può costituire un'indicazione all'esplorazione chirurgica.

Il danno renale di grado 5 vascolare è per definizione un'indicazione assoluta all'esplorazione, ma lo spapolamento renale dopo un trauma chiuso è stato trattato in modo conservativo da alcuni autori. Il trattamento delle lesioni renali più gravi con stravasato di urina e frammenti devitalizzati è ancora controverso. Poiché questo tipo di trauma è poco comune, in letteratura sono riportate casistiche con un numero spesso limitato di pazienti.

Uno stravasato persistente od un urinoma sono di solito trattati con efficacia per via endourologica con uno stenting. Una diagnostica radiologica incerta sull'entità del danno e un'anormalità renale pre-esistente o un tumore diagnosticato incidentalmente sono fattori che possono richiedere un intervento chirurgico dopo un trauma anche di lieve entità.

Riscontri intraoperatori e riparazione chirurgica

In letteratura la quantità totale di interventi chirurgici esplorativi per un trauma chiuso è inferiore al 10%. Lo scopo dell'esplorazione renale in seguito ad un trauma renale è il controllo dell'emorragia conservando la funzione del rene.

Molti autori propongono un approccio trans peritoneale per ottenere un rapido accesso al peduncolo renale. Il controllo vascolare con occlusione temporanea dell'arteria prima di aprire la fascia di Gerota è un metodo sicuro ed efficace durante l'esplorazione e la ricostruzione renale. In questo modo la perdita emorragica è minore e si ha un minor tasso di nefrectomie.

Il tasso totale di pazienti che subiscono una nefrectomia durante un intervento esplorativo è pari a circa il 13% e solitamente accade in pazienti con una percentuale più elevata di shock, gravità del danno e tassi di mortalità.

La mortalità in questo gruppo di pazienti è associata con la gravità globale del trauma e non è una conseguenza unicamente del trauma renale. Nelle ferite da arma da fuoco causate da un proiettile ad alta velocità, la riparazione può essere difficile e può essere necessaria la nefrectomia. La sutura del parenchima lacerato è la soluzione chirurgica più comune.

L'asportazione di quote di parenchima si rende necessaria quando il tessuto ischemico non è vitale. La chiusura a tenuta stagna della via escretrice, se aperta, è auspicabile, tutelata da un catetere nefrostomico. Alcuni autori si limitano però a chiudere il parenchima sovrastante la lesione. Collanti emostatici di nuova generazione hanno dimostrato una discreta utilità. Il drenaggio del retroperitoneo fornisce informazioni sulla possibile persistenza di leakage urinoso.

I danni reno-vascolari sono poco comuni, sono associati a traumi molto gravi con elevatissima morbilità e mortalità peri e post-operatoria. La riparazione di un danno vascolare grave deve comunque essere tentata in quei rari casi in cui il rene è unico o il paziente ha subito dei danni

ad entrambi i reni. In tutti gli altri casi la nefrectomia appare il trattamento di scelta. L'arteriografia con un'embolizzazione renale selettiva per controllare l'emorragia è un'alternativa ragionevole alla laparotomia se non esiste altra indicazione alla chirurgia. La percentuale di efficacia emostatica con l'embolizzazione è identica nei traumi chiusi che in quelli penetranti.

La gestione conservativa

Man mano che le indicazioni per un'esplorativa renale diventano più chiare, la gestione conservativa è diventata l'atteggiamento di scelta per la maggior parte dei traumi renali.

Nei pazienti stabili, una terapia di supporto comprensiva di riposo a letto, idratazione e antibiotici è l'approccio iniziale. La gestione primaria conservativa è associata ad una percentuale di nefrectomie minore, senza nessun aumento di morbilità nell'immediato o nel lungo termine. Il fallimento della terapia conservativa è relativamente basso (5%). Tutti i danni renali di Grado 1 e 2 possono essere trattati in modo conservativo, sia che essi siano dovuti a un trauma chiuso che penetrante. Il trattamento delle lesioni di Grado 3 è controverso. I risultati migliori in tutti gli studi recenti sostengono un atteggiamento attendistico. La maggior parte dei pazienti con danni renali di Grado 4-5 si presenta con danni maggiori associati, cui consegue un tasso elevato di interventi esplorativi e nefrectomie, sebbene dati emergenti indichino che anche molti di questi pazienti possono essere trattati in modo conservativo con una vigile attesa.

Le ferite penetranti sono tradizionalmente trattate con un intervento chirurgico. Le lesioni renali da arma da fuoco dovrebbero essere esplorate solo se coinvolgono l'ilo o sono associate a segni di sanguinamento attivo o lacerazioni della via escrettrice. Ferite da arma da fuoco a bassa velocità e lesioni da accoltellamento di un grado minore possono essere trattate conservativamente con un buon esito. D'altro canto i danni tissutali da arma da fuoco ad alta velocità possono essere più estesi e la maggior parte dei pazienti si presentano con danni renali gravi. L'instabilità emodinamica che richiede una nefrectomia è una situazione molto comune. Ferite renali da accoltellamento che producono dei danni renali maggiori (Grado 3 o maggiore) sono meno prevedibili e sono associate con un tasso di complicanze tardive più elevato, se trattate conservativamente.

Riassumendo:

Le indicazioni ad un atteggiamento conservativo sono:

- Pazienti stabili con trauma renale chiuso sino al Grado 4 dovrebbero essere trattati con riposo a letto, profilassi antibiotica ed una monitoraggio continua dei segni vitali fino a che non si risolve l'ematuria e cessa il sanguinamento;
- Pazienti stabili con trauma renale da accoltellamento od una ferita da arma da fuoco di Grado 1-3, dopo una approfondita e completa valutazione, vanno considerati in modo individualizzato nella possibilità di una gestione conservativa con vigile attesa.

Le Indicazioni per un trattamento chirurgico comprendono:

- Instabilità emodinamica;
- Esplorazioni di lesioni associate;
- Ematoma perirenale in espansione o pulsante identificato durante una laparotomia;
- Trauma di grado 5;
- Riscontri incidentali di una patologia renale pre-esistente che richieda una terapia chirurgica.

La ricostruzione renale dovrebbe essere sempre tentata nei casi in cui sia ottenuto l'obiettivo primario del controllo dell'emorragia e ci sia una quantità ragionevole di parenchima vitale.

5. IL TRAUMA RENALE PEDIATRICO

I bambini sono più suscettibili a traumi rispetto agli adulti. Le caratteristiche anatomico-fisiologiche, così come la più alta incidenza di anomalie e/o patologie malformative renali pre-esistenti, rendono i bambini più suscettibili al danno. I reni si trovano nell'addome inferiore, sono ben protetti dalle coste e dai muscoli del fianco e dell'addome, essendo più mobili, hanno minor protezione da parte del grasso perirenale e sono proporzionalmente più grandi nell'addome rispetto a quelli di un adulto.

L'anamnesi e l'esame obiettivo sono fattori molto importanti nella valutazione di un paziente pediatrico con sospetto di trauma renale. Diversamente che negli adulti, l'ipotensione è un segno non affidabile nel bambino dal momento che una sovrapproduzione di catecolamine può mantenere normale la pressione arteriosa nonostante una perdita significativa di sangue.

L'ipotensione nei bambini è rara ed un danno grave può verificarsi quindi anche in presenza di una pressione arteriosa normale. L'ematuria è un segno clinico molto importante del danno renale pediatrico ed è direttamente in correlazione alla gravità del danno stesso e alla presenza di più danni associati. La valutazione radiologica di un bambino con sospetto danno renale è a tutt'oggi motivo di controversia. L'ecografia è utilizzata in alcuni centri in pazienti stabili, con un esame delle urine stabile e/o riscontri suggestivi di un maggiore danno renale.

L'accuratezza diagnostica dell'urografia è superiore a quella dell'ecografia e dovrebbe essere utilizzata come procedura di emergenza se la TAC non è disponibile. L'indagine migliore è la TAC e i soggetti con un dubbio di lesioni multiple o sospetto danno renale dovrebbero essere valutati con TAC con mdc se possibile. Il trattamento non-invasivo conservativo ha dato risultati eccellenti a lungo termine nella maggior parte dei casi di trauma renale pediatrico.

Il trattamento conservativo dei danni renali severi nei bambini è possibile, ma richiede una stretta osservazione clinica con TAC seriate di controllo, pronti a modificare l'atteggiamento.

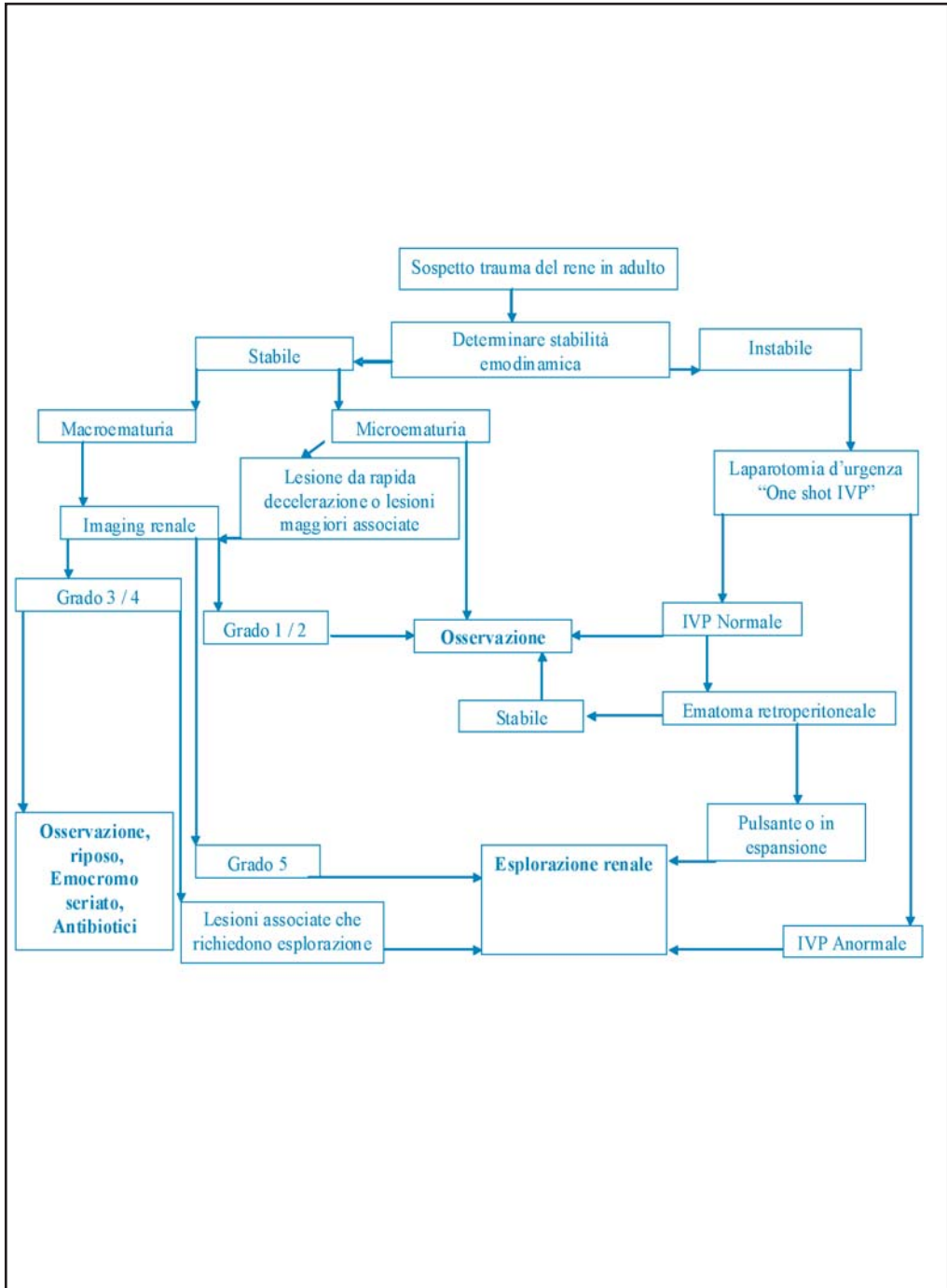
L'instabilità emodinamica ed un danno renale di Grado 5 sono le principali indicazioni per un trattamento chirurgico. Pazienti stabili con uno stravasato di urina possono anche essere esclusivamente monitorati dal momento che la maggior parte degli urinomi si risolvono spontaneamente. Nei casi in cui si ha un leakage d'urina persistente, lo stenting ureterale od il drenaggio percutaneo sono fattibili e risolutivi nella maggior parte dei casi.

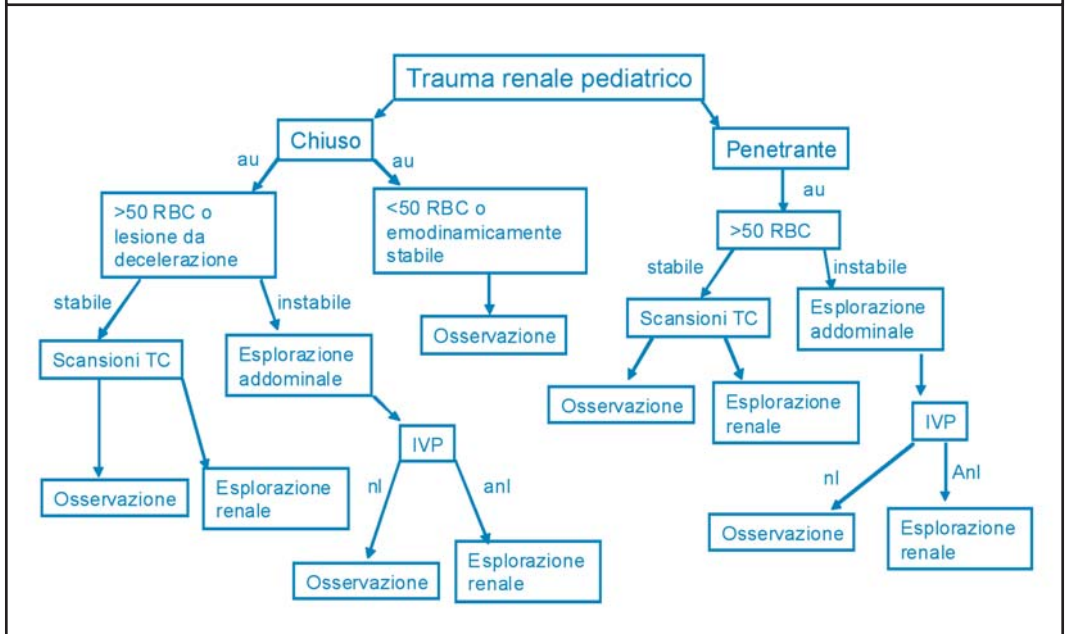
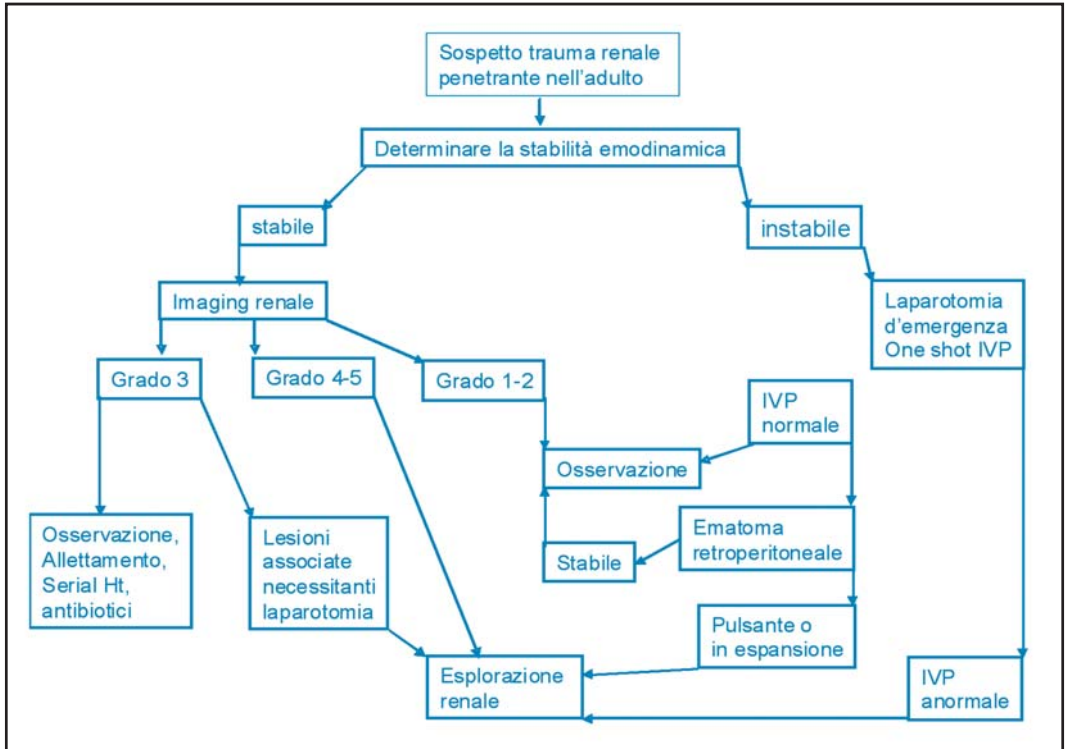
Riassumendo:

Le indicazioni per una valutazione radiologica di bambini con sospetto trauma renale comprendono:

- Pazienti traumatizzati con traumi chiusi o penetranti con qualunque livello di ematuria;
- Pazienti con danno addominale associato anche con esame urine normale;
- Pazienti con esame urine nella norma che hanno subito una rapida decelerazione, un trauma diretto al fianco o una caduta dall'alto.
- L'ecografia è considerata un metodo efficace di valutazione e monitoraggio in caso di danni renali chiusi da parte di alcuni ricercatori, ma non è universalmente accettata come indagine principe;
- La TAC è l'indagine di scelta;
- L'instabilità emodinamica e un Grado 5 sono motivazioni assolute per l'esplorazione chirurgica.

Algoritmi diagnostico-terapeutici





Legenda: **Au:** esame urine **nl:** normale **anl:** patologico

2. I traumi dell'uretere

1. INQUADRAMENTO

Le lesioni isolate dell'uretere da trauma esterno rappresentano un'evenienza molto rara, a differenza delle lesioni iatrogene che hanno certamente una frequenza maggiore specie in corso di interventi ginecologici. Nella maggior parte si tratta di lesioni aperte, mentre quelle da trauma chiuso sono descritte in occasione di gravi compressioni addominali. Solitamente la diagnosi viene posta in questi casi durante l'intervento chirurgico esplorativo, mentre sono ancor più rare le situazioni rivelate da un'ematuria che appare solitamente incostante o quei casi in cui, dopo una ferita penetrante dell'addome, le condizioni generali consentano una dilazione dell'intervento chirurgico e la presenza d'ematuria o la sede del tragitto dell'agente traumatizzante permettano uno studio radiologico contrastografico che evidenzi lo spandimento di mezzo di contrasto periureterale. La maggior parte delle lesioni traumatiche isolate dell'uretere sono comunque iatrogene. La lesione, specie in corso di procedure laparoscopiche può essere riconosciuta tardivamente. Anche in questi casi, seppure il trattamento endourologico rimane opzione di prima scelta, l'esperienza e la conoscenza di più soluzioni chirurgiche riparative rimangono fondamentali, ad evitare le più frequenti complicanze quali la stenosi ureterale con danno renale.

2. CLASSIFICAZIONE

L'American Association for the Surgery of Trauma (AAST) ha classificato i traumi ureterali come indicato nella Tabella 1.

Tabella 1: Classificazione del trauma ureterale

Grado I:	solo ematoma
Grado II:	lacerazione < 50% della circonferenza
GradoIII:	lacerazione > 50% della circonferenza
GradoIV:	lacerazione completa con < 2 cm di tessuto devascolarizzato
Grado V:	lacerazione completa con > 2 cm di tessuto devascolarizzato

3. DIAGNOSI

Non vi sono sintomi e segni clinici classici associati al trauma acuto ureterale causato da eventi esterni.

Dopo interventi ginecologici sulla pelvi in qualsiasi donna che lamenti dolori al fianco, perdite vaginali di urina o sepsi, dovrebbe essere sospettato un danno all'uretere o alla vescica rendendo necessario un iter diagnostico specifico.

Imaging

Il segno patognomonico del danno ureterale è lo spandimento di mezzo di contrasto. Questo segno può essere osservato grazie all'utilizzo della pielografia intravenosa, somministrando mezzo di contrasto. Tuttavia, dato l'uso in aumento della TAC in pazienti politraumatizzati, la diagnosi viene sempre più effettuata con questa modalità.

Se c'è un forte sospetto di danno ureterale e la TAC non è dirimente, allora una radiografia diretta, può essere effettuata circa 30 minuti dopo la somministrazione del mezzo di contrasto della TAC. Se questo radiogramma non fosse ancora diagnostico e persistesse il sospetto di danno ureterale, l'ureteropielografia retrograda va considerata il 'gold standard' ai fini diagnostici.

4. TRATTAMENTO

Lesioni incomplete

Queste lesioni rientrano in quelle definite di primo e secondo grado. Una volta riconosciute, possono essere trattate con il posizionamento di uno stent ureterale o di una nefrostomia per drenare l'urina. Non vi è alcun studio clinico che faccia comparazione tra queste due modalità di drenaggio.

Si ritiene che lo stenting ureterale sia probabilmente superiore dato che uno stent a tutela del tratto d'uretere lesionato, consentirà il sicuro drenaggio del rene, oltre a favorire la canalizzazione ureterale e la stabilizzazione del danno. Si ritiene che questo possa ridurre il rischio di stenosi. Lo stent può essere posizionato sia in modo anterogrado che retrogrado. In tutti i casi, per guidare il posizionamento dello stent, dovrebbe essere usata la fluoroscopia. Il procedimento dovrebbe iniziare con il passaggio di un filo-guida attraverso il segmento danneggiato dell'uretere.

Se viene utilizzata questa tecnica, un catetere vescicale dovrebbe essere lasciato in loco per 2 giorni per limitare il reflusso dello stent durante lo svuotamento fino all'inizio della guarigione della mucosa. Lo stent dovrebbe essere lasciato in loco per almeno 3 settimane. Il paziente dovrebbe eseguire un renogramma ed una urografia di controllo dopo 3-6 mesi o prima se si manifestano problematiche cliniche.

Lesioni complete

A questa categoria appartengono le lesioni ureterali traumatiche di III e IV grado. Il tipo di procedura riparativa scelta dal chirurgo dipende dalla natura e dalla sede del trauma. Le opzioni sono illustrate nell'algoritmo. All'esplorazione chirurgica immediata la lesione può altresì essere misconosciuta e rivelarsi dopo l'intervento chirurgico con la fuoriuscita di urina dai drenaggi. Un trattamento endourologico con stenting è proponibile in caso di lesioni parziali della parete dell'uretere senza distacco dei monconi.

Quando la lesione ureterale è riconosciuta precocemente in corso di intervento chirurgico la scelta riparativa dipenderà dal livello della lesione, dalle condizioni dei monconi ureterali e dai tessuti circostanti oltre che naturalmente dal quadro generale del paziente e delle possibili lesioni associate.

Nelle lesioni dell'uretere lombare la procedura di scelta è solitamente l'anastomosi termino-terminale, mentre nelle lesioni dell'uretere pelvico distale un'ureterocistoneostomia con tecnica antireflusso spesso associata alla mobilizzazione vescicale con fissazione al muscolo psoas è procedura preferibile.

Qualora la lesione ureterale venga diagnosticata tardivamente possono formarsi raccolte uropurulente retro-peritoneali, con sintomatologia settica talora associata a segni di peritonismo. In questi casi un intervento di riparazione immediata ha elevate possibilità di insuccesso, e se possibile, è preferibile limitare i provvedimenti urgenti al drenaggio della raccolta oltre che delle urine con una nefrostomia.

Infine, quando l'estensione della lesione ureterale non consenta un'anastomosi diretta dei monconi, può essere presa in considerazione la possibilità di ricorrere ad una transuretero-ureteroanastomosi, alla sostituzione ureterale con ansa ileale o ad un autotrapianto o ancor più raramente ad una nefrectomia specie in caso di contemporanea chirurgia vascolare aorto-iliaca.

La maggior parte delle lesioni traumatiche isolate dell'uretere sono comunque iatrogene.

La lesione, specie in corso di procedure laparoscopiche può essere riconosciuta tardivamente. Anche in questi casi, seppure il trattamento endourologico rimane opzione di prima scelta, è necessaria molta esperienza chirurgica e la conoscenza di più soluzioni riparative per evitare le più frequenti complicanze, quali la stenosi ureterale con danno renale.

Algoritmi terapeutici

Sono riportate di seguito le principali opzioni chirurgiche in base alla sede delle lesioni:

Terzo superiore dell'uretere

Anastomosi uretero-ureterale
Transuretero-ureteroanastomosi
Ureterocalicostomia o anastomosi pieloureterale

Terzo medio dell'uretere

Anastomosi uretero-ureterale
Transuretero-ureteroanastomosi
Ureterocistoneostomia con psoas hitching vescicale spinta

Terzo inferiore dell'uretere

Ureterocistoneostomia con reimpianto antireflusso ed eventuale psoas hitching

Lesioni con ampia perdita di sostanza non riparabile

Ureteroileoplastica
Autotrapianto renale
Nefrectomia

3. I traumi della vescica

1. INQUADRAMENTO

I traumi della vescica possono essere sia di tipo contusivo, che penetrante, che di origine iatrogena. I traumi "chiusi" (contusivi) sono la causa di circa il 67-86% delle rotture di vescica, mentre i traumi "aperti" (penetranti) lo sono per il 14-33%. La causa più frequente (90%) di rottura della vescica sono i traumi "della strada". La rottura di vescica nel quadro di un trauma chiuso può essere classificata in "extraperitoneale", con fuoriuscita di urina limitata allo spazio perivescicale, o "intraperitoneale", in cui la superficie peritoneale presenta discontinuità con concomitante passaggio di urina attraverso la stessa soluzione in cavità peritoneale. La maggioranza dei traumi chiusi della vescica sono associati a fratture delle ossa pelviche.

2. CLASSIFICAZIONE

Si riporta una classificazione relativamente semplice basata sul meccanismo della lesione suggerita dalle linee guida EAU

Classificazione del trauma		Meccanismo della lesione	Lesioni associate
Traumi contusivi	Extraperitoneali	- lesioni da scoppio a vescica piena con eventuale lacerazione da frammento osseo - o disinserzione dei legamenti	- Fratture delle ossa pelviche - Altre fratture delle ossa lunghe
	Intraperitoneali	- Traumi contusivi con lesione a livello della cupola	- Alta percentuale di lesioni di altre strutture intra-addominali con alta mortalità
Traumi penetranti		- Lesioni dirette alla parete vescicale	- Lesioni associate di altri organi

3. DIAGNOSI

I segni ed i sintomi più comuni sono l'ematuria macroscopica (82%) e la dolorabilità addominale (62%). Altri reperti possono essere l'impossibilità a mangiare, l'ematoma sovrapubico e la distensione addominale. Lo stravasamento di urina può essere evidente per rigonfiamento del perineo, scroto e cosce, così come lungo la parete addominale anteriore interessando lo spazio virtuale tra la fascia trasversalis ed il peritoneo parietale.

Ematuria macroscopica

L'ematuria macroscopica indica il trauma dell'apparato urinario. La classica combinazione tra frattura pelvica ed ematuria macroscopica costituisce indicazione assoluta ad eseguire una cistografia immediata nelle vittime di traumi ad addomino-pelvici chiusi. La presenza di sangue visibile al livello del meato uretrale è considerata diagnostica di lesione uretrale, spesso associata. In questi casi, un catetere di Foley non deve essere posizionato senza aver eseguito preventivamente una uretrografia minzionale per verificare l'integrità uretrale.

La presenza di urine chiare, in un paziente con trauma senza frattura delle ossa del bacino, rende molto improbabile la possibilità di una rottura di vescica, ma sino al 10% dei casi con rottura di vescica presenta solo microematuria o assenza totale di ematuria.

I pazienti che presentino macroematuria, più lesioni associate o riscontrate all'esame obiettivo devono essere sottoposti ad uretrografia retrograda e cistografia.

Ematuria microscopica

Nei pazienti in esiti di trauma con frattura delle ossa pelviche, l'ematuria microscopica dovrebbe essere considerata come un possibile segno di lacerazione vescicale e vanno raccomandati ulteriori accertamenti diagnostici.

Cistografia

La cistografia retrograda nella valutazione dei traumi vescicali è considerata lo standard diagnostico. È accettata come l'indagine più accurata per la diagnosi di rottura di vescica. Se viene utilizzato un adeguato riempimento con lo studio post-minzionale, la cistografia ha un'accuratezza del 85-100%. La diagnosi di rottura di vescica è normalmente posta facilmente sulla base della fuoriuscita di contrasto dalla vescica. Un'adeguata distensione della vescica urinaria è però necessaria per dimostrare perforazioni, specialmente nei casi di traumi penetranti, per l'alta incidenza di falsi negativi proprio in questi casi.

Urografia

Una urografia può essere inadeguata per la valutazione di uretra e vescica dopo il trauma perché la diluizione del mezzo di contrasto nella vescica e la pressione troppo bassa che si viene a creare in vescica non riescono a dimostrare piccole perdite.

Ecografia

Benché l'uso dell'ecografia sia stato descritto, questa indagine non viene utilizzata di routine nelle lesioni della vescica. La presenza di liquido in peritoneo in assenza di lesioni che lo giustifichino, o la difficoltà a visualizzare la vescica dopo il suo riempimento sono considerate altamente suggestive per rottura di vescica. In realtà l'ecografia non è risolutiva e quindi praticamente non viene usata. Per contro, la maggior parte, se non tutti, i pazienti dovrebbero essere valutati con la TC.

Tomografia computerizzata

La TC è chiaramente la tecnica da preferire per la valutazione di pazienti con traumi chiusi o aperti dell'addome/pelvi e può dimostrare la presenza di liquidi intra- ed extra-peritoneali. Scansioni ritardate o l'instillazione di mezzo di contrasto in vescica, tramite catetere, possono dimostrare la fuoriuscita di contrasto dal sito di lesione. La cistografia TC può portare ad una adeguata caratterizzazione delle lesioni vescicali e sufficiente per le decisioni terapeutiche, con un'esposizione a radiazioni limitata e senza costi aggiuntivi.

Angiografia

L'angiografia vede indicazioni molto ridotte nei traumi della vescica. Può essere utile nel caso di necessità di identificare una fonte occulta di sanguinamento e può precedere una successiva embolizzazione.

Risonanza magnetica

In considerazione del fatto che è estremamente difficile eseguire una risonanza magnetica in un paziente gravemente traumatizzato, essa non trova possibilità di utilizzo nella pratica clinica. L'uso della risonanza magnetica è stato descritto per la valutazione tardiva di eventuali esiti di lesioni associate.

4. TRATTAMENTO

Nelle lesioni vescicali la priorità va data alla stabilizzazione del paziente ed il trattamento delle lesioni potenzialmente pericolose per la vita.

Trauma chiuso con rottura extraperitoneale

La maggior parte dei pazienti con rottura extraperitoneale può essere gestita in sicurezza con il posizionamento di un catetere.

La riparazione chirurgica è necessaria quando ci sono un coinvolgimento del collo vescicale o la presenza di frammenti ossei nella parete vescicale o ampie soluzioni di continuo o quando il catetere non garantisca un perfetto drenaggio dell'urina o in presenza di una perdita di urina massiva extraperitoneale o nello scroto.

Trauma chiuso con rottura intraperitoneale

La rottura intraperitoneale che avviene dopo trauma contusivo deve essere esplorata chirurgicamente. Questo tipo di lesioni a causa della severità delle lesioni associate comporta una mortalità del 20-40%. In questi casi, le lacerazioni sono normalmente ampie, con il rischio potenziale di peritonite dovuto alla fuoriuscita di urina. Gli organi addominali devono essere attentamente valutati per la possibilità di lesioni associate ed un eventuale raccolta urinosa va drenata.

Lesioni penetranti

Tutte le perforazioni dovute a ferite penetranti devono essere sottoposte ad esplorazione chirurgica d'urgenza.

4. I traumi dell'uretra

1. INQUADRAMENTO

L'uretra maschile è suddivisa dal diaframma urogenitale in un segmento anteriore ed uno posteriore. L'uretra posteriore è composta dall'uretra prostatica e dall'uretra membranosa. L'uretra anteriore è composta dall'uretra bulbare e dall'uretra peniena.

L'uretra femminile corrisponde al segmento posteriore del maschio.

Traumi dell'uretra posteriore

In presenza di un trauma dell'uretra posteriore il trattamento varia a secondo del grado di lesione. Nella semplice contusione uretrale può essere sufficiente una valutazione della minzione spontanea o un cateterismo evacuatore se questa non avviene per una contrattura del meccanismo sfinteriale.

Nelle lesioni maggiori una cistostomia sovra pubica è il provvedimento più semplice che rimanda ad un tempo successivo la riparazione delle conseguenze della lesione.

Solo in mani esperte è consigliabile un intervento chirurgico o quando possibile endoscopico, mirante a riallineare e avvicinare i monconi uretrali.

Tale procedura spesso non evita il formarsi di una stenosi successiva, ma ne rende più facile la riparazione. Nei centri non esperti è meglio evitare interventi che potrebbero peggiorare la lesione e limitarsi alla semplice derivazione sovra pubica ed eventuale drenaggio dell'ematoma.

2. CLASSIFICAZIONE

Noi proponiamo la classificazione, suggerita nelle Linee Guida EAU 2008, che combina il meglio delle precedenti classificazioni e ha inoltre implicazioni dirette nella gestione clinica:

Classificazione	Descrizione
I	Lesione stenosante, allungamento dell'uretra senza stravaso all'uretrografia
II	Contusione. Spotting ematico al meato uretrale senza stravaso all'uretrografia
III	Interruzione parziale dell'uretra anteriore e posteriore. Stravaso di mdc nella sede della lesione con mdc visibile in uretra prossimale o in vescica
IV	Interruzione completa dell'uretra anteriore. Stravaso di mdc dal sito della lesione, senza visualizzazione dell' uretra prossimale o della vescica
V	Interruzione completa dell'uretra posteriore. Stravaso di mdc dal sito della lesione, senza visualizzazione della vescica
VI	Interruzione parziale o completa dell'uretra posteriore con lacerazione associata del collo vescicale

Lesioni dell'uretra anteriore

Le lesioni dell'uretra anteriore, bulbare e peniena, derivano più frequentemente da traumi contusivi diretti (caduta a cavalcioni, calci, ect.) e sono raramente associate a fratture ossee. Una particolare associazione è con la rottura dei corpi cavernosi dovuta ad una brusca flessione del pene durante un'erezione. I traumi penetranti più rari, da taglio o da proiettile sono spesso associati a lesioni del pene o dello scroto.

3. DIAGNOSI

Anamnesi ed esame obiettivo

Sono determinanti nel sospetto diagnostico di una lesione uretrale, che va sempre sospettata in presenza di una frattura del bacino.

Uretrorragia

E' presente nella quasi totalità dei casi, rende consigliabile una valutazione radiologica dell'uretra prima di procedere ad un cateterismo che comunque se tentato va sospeso alla minima difficoltà in quanto una strumentazione impropria dell'uretra alla cieca può aggravare la lesione presente. E' bene non invitare il paziente ad una minzione spontanea prima di aver verificato o meno la presenza di spandimenti uretrali in quanto l'infiltrazione di urina negli spazi periuretrali può complicare il quadro clinico. L'ematoma si spande nel perineo e alla faccia interna delle cosce (ematoma a farfalla) nelle lesioni al di sotto della fascia di Colles. Nelle lesioni dell'uretra posteriore, l'emato-

ma emerge tardivamente sui piani cutanei, ma può essere molto cospicuo e risalire estesamente nel retro peritoneo ed essere dovuto non solo al sanguinamento uretrale ma, anche al sanguinamento dai focolai di frattura. Nei casi di completo "sganciamento" del blocco vescico prostatico dall'uretra e sua risalita verso l'alto, all'esplorazione rettale non è più apprezzabile la prostata.

Uretrografia

E' l'esame più idoneo ad evidenziare una lesione uretrale in quanto lo spandimento del mezzo di contrasto al di fuori del condotto uretrale è sicuramente segno di una lesione uretrale che sarà incompleta se parte del contrasto risalirà fino alla vescica. L'uretrografia deve essere finalizzata alla semplice diagnosi dei dati essenziali rimandando ulteriori dettagli a tempi successivi. Non appena verificata la presenza dello spandimento non è opportuno proseguire l'indagine in quanto già questo dato ci consente la diagnosi ed è inopportuno riversare ulteriore mezzo di contrasto al di fuori dell'uretra.

Uretrocistoscopia

Gli accertamenti endoscopici vanno eseguiti da mani esperte e con precise indicazioni e finalità terapeutiche quali il tentativo di far risalire una guida fino alla vescica per il successivo inserimento di un catetere. L'indagine con liquido di lavaggio a bassa pressione deve comunque essere interrotta se la manovra non risulta possibile per il sanguinamento o per l'interruzione completa dell'uretra. In questi casi una manovra combinata dall'alto per via cistostomia e dal basso per via uretrale può essere eseguita in casi selezionati e con molta prudenza, al fine di riallineare i monconi e riporre un catetere uretrale.

Indagini radiografiche tradizionali e di imaging

L'Rx addome diretto è fondamentale nei traumi pelvici in quanto comunque una frattura deve far sospettare una possibile lesione uretrale. L'urografia ha indicazione in casi selezionati. Ecografia, TAC ed RMN, quest'ultima con indicazione più teorica che altro, hanno un ruolo di corollario e trovano indicazione soprattutto per la valutazione di lesioni associate ossee o di organi interni e dell'ematoma pelvico alla ricerca di focolai di sanguinamenti attivi eventualmente presenti al fine di una embolizzazione.

4. TRATTAMENTO

Traumi dell'uretra posteriore

Il trattamento si limita al semplice cateterismo nelle rotture parziali. Il catetere di silicone, meglio se scanalato per consentire il drenaggio di sangue e secreto uretrale dovrà essere tenuto a dimora per due settimane e alla rimozione una cistouretrografia minzionale testimonierà l'avvenuta guarigione o meno del focolaio di frattura. Più complesso e controverso il trattamento dei traumi maggiori che deve avere anche come obiettivo quello di evitare un peggioramento della situazione locale. Non si deve dimenticare che questa chirurgia richiede particolare esperienza e che il campo operatorio può essere molto difficile per il sanguinamento dai focolai di frattura ossea e uretrale. La scarsa visibilità può comportare l'aggiunta di lesioni iatrogene a quelle presenti con la compromissione delle bandelette neuro vascolari e dei meccanismi sfinteriali. La semplice derivazione sovra pubica delle urine può essere, a volte, il provvedimento più opportuno, associato se possibile al riallineamento dei monconi uretrali e al loro riavvicinamento. E' già molto riuscire a creare le premesse per una più agevole riparazione della stenosi successiva, in cui troveremo un minore gap fra i due monconi uretrali e quindi una anastomosi più facile. Il trattamento contestuale delle lesioni ossee è un altro provvedimento di fondamentale importanza. Ricostituire un corretto assetto del cingolo pelvico avrà conseguenze positive anche sulla riparazione successiva di eventuali stenosi uretrali.

Traumi dell'uretra anteriore

Nei traumi dell'uretra anteriore può essere difficile e a volte inopportuno il trattamento immediato della lesione in quanto i monconi della frattura mortificati dal trauma male si prestano ad una sutura. Possono fare eccezione i traumi da taglio o quelli contestuali a rottura dei corpi cavernosi in cui si associa la riparazione dell'uretra e del corpo cavernoso. L'ematoma conseguente alla lesione del corpo spongioso dell'uretra può essere molto cospicuo ma generalmente un bendaggio compressivo è sufficiente per limitarne l'espansione. Il drenaggio dell'ematoma può comunque essere preso in considerazione in alcuni casi. Punto cruciale di ogni trattamento delle lesioni uretrali è prevenire l'infezione. Oltre che mantenere il paziente sotto copertura antibiotica è indispensabile che tutte le procedure diagnostiche e terapeutiche vadano fatte con la più accurata sterilità evitando manovre superflue e invasive.

Algoritmi

Fig. 1: Algoritmo dei traumi dell'uretra posteriore nell'uomo

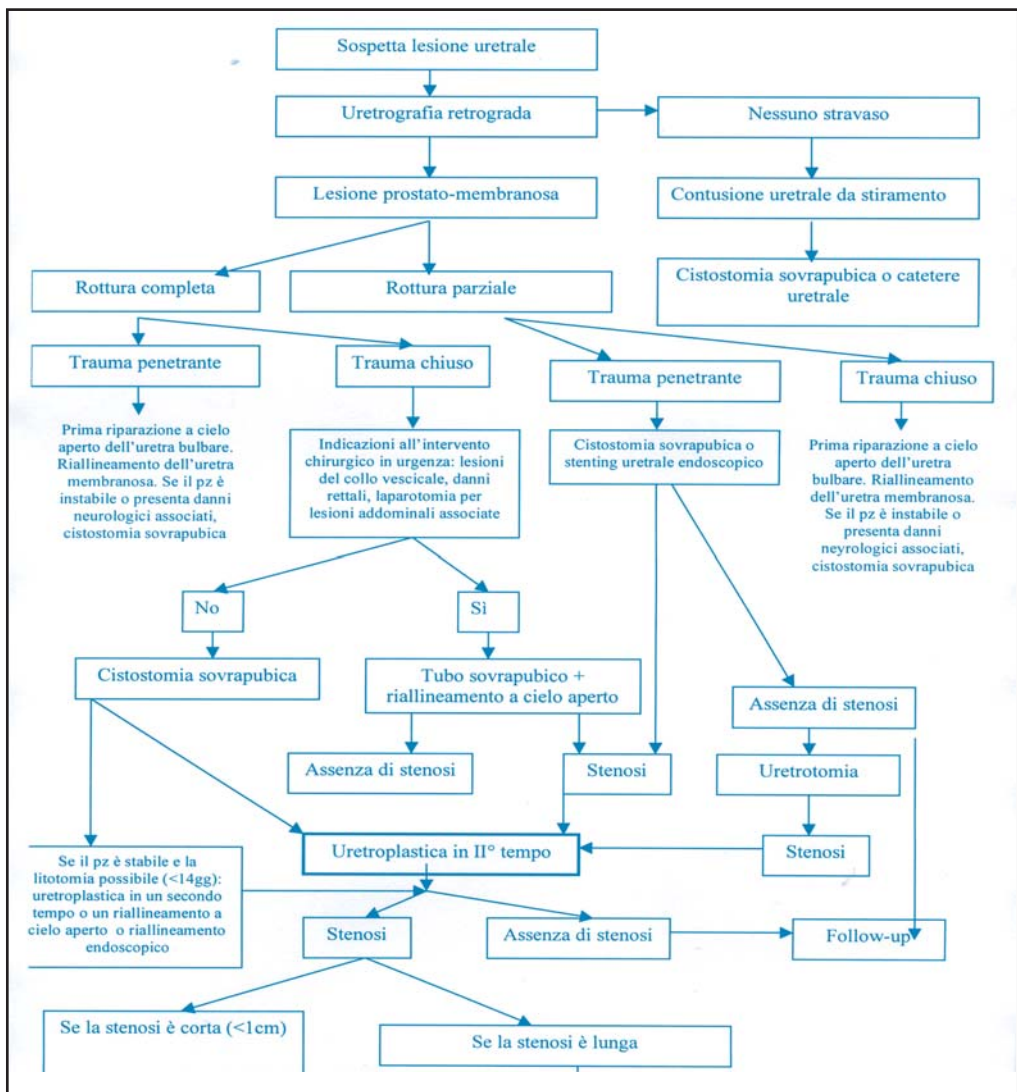


Fig. 2: Algoritmo dei traumi dell'uretra anteriore nell'uomo

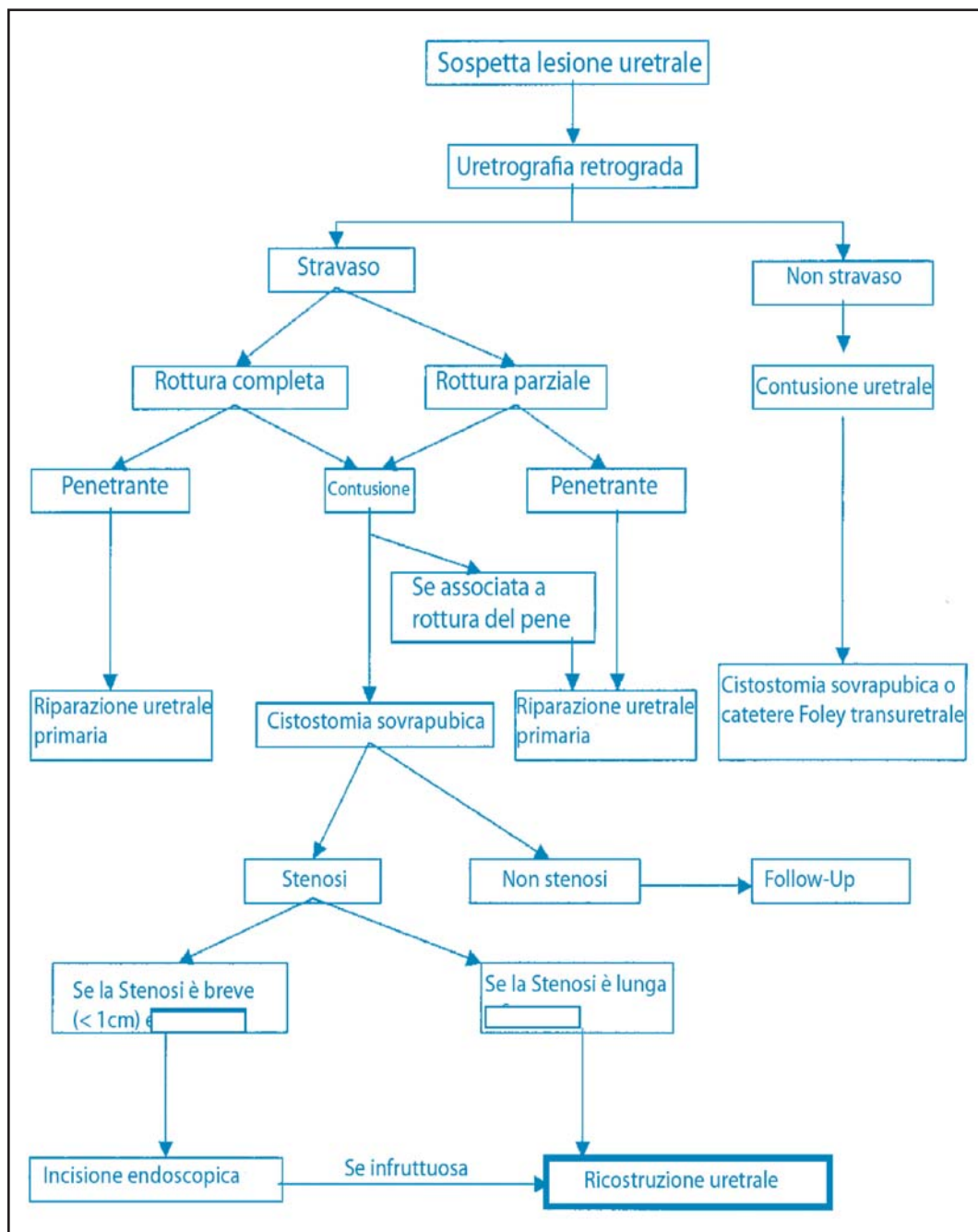
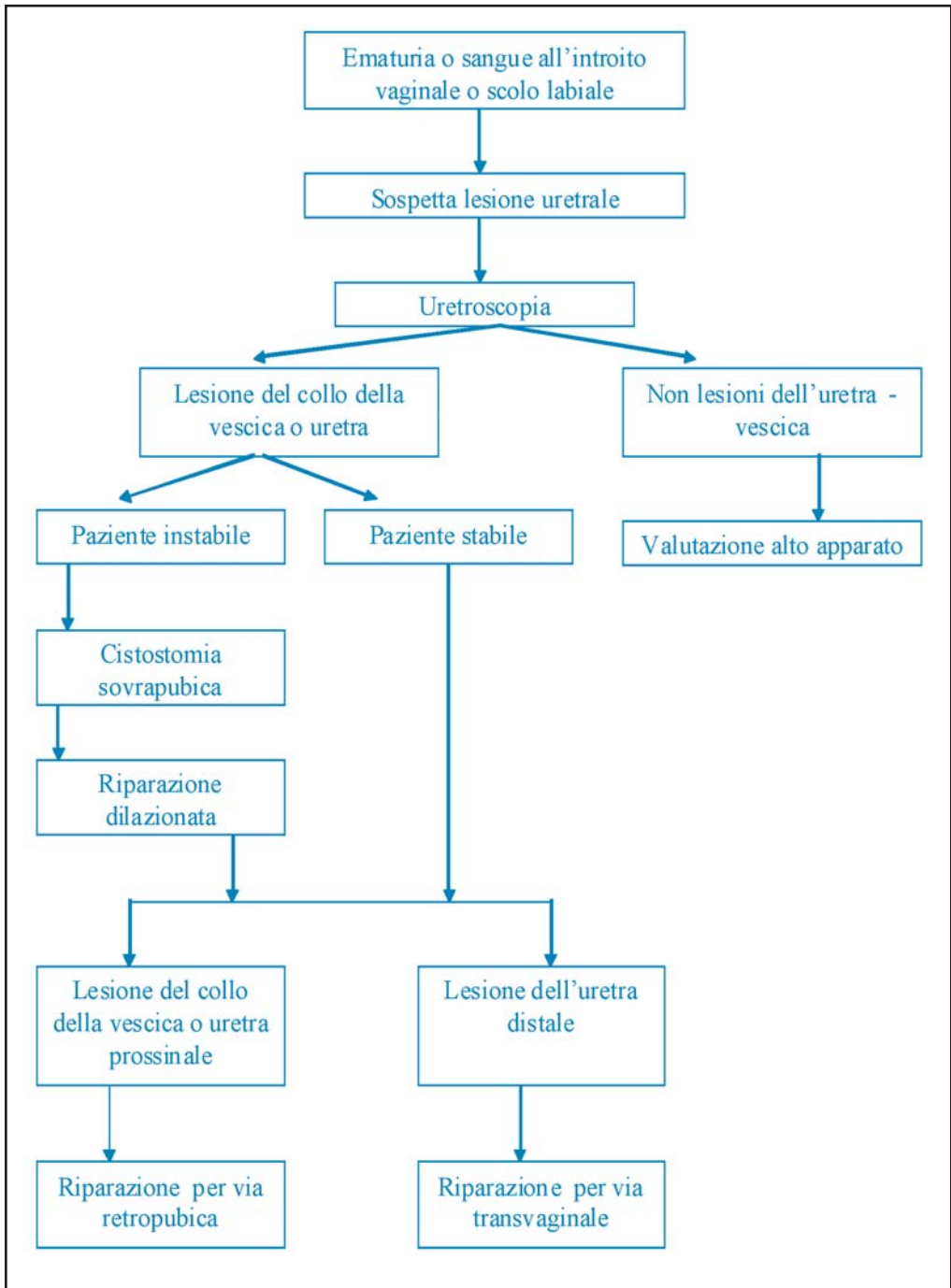


Fig. 3: Algoritmo dei traumi dell'uretra nella donna



Bibliografia

1. European Association of Urology Guidelines 2008 edition: D. Lynch, L. Martinez-Pineiro, E. Plas, E. Serafetidinis, L. Turkeri, R. Santucci, M. Hoenfellner: Guidelines on Urological Trauma (January 2006).
2. Th. Lynch, L. Martinez-Pineiro L., E. Plas, E. Serafetidinis, L. turkeri, R. Santucci, M. Hoenfellner: Guidelines on urological trauma. *Eur. Urol* 37(1): 1-15, 2005.
3. J. W. McAninch, M. I. Resnick: Genitourinary Trauma. *Urol. Clin. N. Am.* Vol.33, n°1, February 2006.
4. M. Al-Rashid, C. Dawson. Imaging in the acute management of urological trauma. Da : The evidence for Urology (C. Dawson, G. Muir Eds) tfm Publishing Limited (UK); chapt.40, 385-396, 2005.
5. Serafetidines E: Renal Trauma Chapter 15.4 da: Emergencies in Urology (M. Hohenfellner, R.A. Santucci Editors) Springer-Verlag Berlin -Heidelberg 2007. Chapt. 15.4; 201-232.
6. Gourgiotis, Germanos S, Dimopoulos N, Vougas V, Anastasiou T, Baratsis S: Renal Iniury: 5-year experience and literature review. *Urol Int* 2006;77: 97-103.
7. SaidiA, Bocqueraz F, Descotes J-L., Cadi P, Terrier N., Boillot B., Rambeaud J-J.,: Les Traumatismes fermés du rein:10ans d'expèrience. *Prog en Urol* 2004; 14: 1125-1131.
8. Long JA: Traumatismes du rein: Experience Grenobloise. *Prog en Urol* 2007 Juin;2: 16 - 19.
9. Paquette EL: Genitourinary Trauma at a Combat Support Hospital during operation Iraqi freedom: the impact of body armor. *J Urol* 2007; 177: 2196 -2199.
10. Henderson C G, Sedberry-Ross S, Pickard R, Bulas D I, Duffy B j, Tsung D, Eichelberg M R, Belman AB, Rushton H G: Management of high grade renal trauma: 20-year experience at a pediatric level I trauma center. *J Urol* 2007 ; 178: 246 -250.
11. Moudouni SM, Patard JJ, Manunta A, Guiraud P, Guille F, Lobel B: A conservative approach to major blunt renal lacerations with urinary extravasation and devitalized renal segments. *Br J Urol* 2001; 87: 290-294.
12. V. Jimenez Cruz JF: Conservative approach in major renal trauma. *Actas Urol Esp* 2007 Feb, 31 82): 132-140.
13. Alsikafi N F, Rosenstein D J: Staging, evaluation and non operative management of renal injuries. *Urol Clin N Am* 2006; 33: 13 -19.
14. Santucci RA, McAninch JW: Diagnosis and Management of renal trauma: Past, Present, and Future. *J.Am.Coll.Surg.* 2000;191(4): 443 - 451.
15. Santucci R, Mc Aninch JW, Safir M.: Validation of the American Association for the surgery of trauma organ injury severity scale for the kidney. *J Trauma* 2001;50:195-200.
16. Obenauer S., Plothe K-D, Ringert R H, Heuser M: Imaging of genitourinary trauma . *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40: 416 - 422.
17. Schmidlin F: Renal trauma. Treatment strategies and indications for surgical exploration. *Urologe A.* 2005 Aug; 44 (8): 863 - 869.
18. Dobrowolski Z., Kusionowicz J., Drewniak T., Habrat W., Lipczynski W, Jakubik P., Weglarz W. : Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland. *Br. J. Urol.* 89 (7): 748-751; 2002.

Capitolo 8

TERAPIA DEL DOLORE IN UROLOGIA

Agostino Brizzi

L. Bertini, D. Celleno, M. Dambrosio, V. Tagariello

1. TRATTAMENTO DEL DOLORE POST-OPERATORIO NELLA CHIRURGIA UROLOGICA	pag 511
2. TRATTAMENTO SPECIFICO DEL DOLORE NELLA CHIRURGIA UROLOGICA	pag 519
BIBLIOGRAFIA	pag 524

1. Trattamento del dolore postoperatorio nella chirurgia urologica

1. INTRODUZIONE

“Tutti dobbiamo morire. Ma il fatto che posso salvarlo da giorni di sofferenza è un qualcosa che sento come un grande e sempre rinnovato privilegio. Il dolore è un dio dell'umanità più terribile della morte stessa”(1). Così il grande umanista, Premio Nobel Albert Schweitzer descrive la natura del dolore e l'obbligo ed il privilegio che il medico (ed altri professionisti della salute) hanno nell'alleviarlo. Questa importanza è dovuta al fatto che il dolore acuto e cronico affligge milioni su milioni di persone ogni anno e, inoltre, che a molti pazienti con dolore cronico, che in una percentuale considerevole sono colpiti da dolore acuto, tale dolore non venga alleviato adeguatamente. Di conseguenza, il dolore è la causa più frequente di sofferenza e d'invalidità che seriamente danneggia la qualità della vita per milioni di persone in tutto il mondo.

Uno dei motivi che rende difficile la comprensione del dolore e dei suoi meccanismi di controllo è la variabilità e la soggettività del dolore; per alcuni è considerato un sintomo, per altri una “reazione” a qualcosa, in realtà per tutto ciò che esso determina può essere considerato una vera e propria malattia; possiamo definire pertanto il dolore come **“Un'esperienza sensoria ed emotiva poco piacevole che è associata ad un reale o potenziale danno ai tessuti o descritta in termini di questo danno”**. La International Association for the Study of Pain (IASP)(2-3) Classification of Chronic Pain distingue il dolore in:

- DOLORE ACUTO
- DOLORE CRONICO
- DOLORE DA CANCRO
- DOLORE RICORRENTE
- DOLORE TEMPORANEO

Dolore acuto

Dolore prodotto da lesioni ai tessuti del corpo e da attivazione di trasduttori nocicettivi nella sede del danno tissutale. Il danno locale altera le caratteristiche di reazione dei nocicettori e forse anche le loro connessioni centrali e sistema nervoso autonomico nella regione vicina. Generalmente lo stato di dolore acuto dura per un periodo relativamente breve e diminuisce

nel momento in cui viene risolta la patologia di base. Questo tipo di dolore è spesso la causa che ci spinge a desiderare cure mediche ed avviene a seguito di un trauma, un'operazione chirurgica ed alcuni processi patologici.

Dolore cronico

È generalmente stimolato da una lesione/trauma ma può essere perpetuato da fattori patogeneticamente o fisicamente lontani dalla causa originaria. Il dolore cronico si estende per un lungo periodo di tempo ed è accompagnato da un basso livello di patologia di base, che non spiega né la presenza né l'intensità del dolore. Questo tipo di dolore spinge spesso i pazienti a cercare aiuto medico e raramente è curato con successo.

Dolore del cancro

Il dolore associato al cancro include sia il dolore provocato dalla progressione della malattia sia quello provocato dalle cure. Il dolore canceroso può avere cause multiple - come per esempio la progressione della malattia, il suo trattamento (come il dolore neuropatico proveniente dalla terapia con radiazioni) e altre malattie concomitanti (come l'artrite).

Dolore ricorrente

Il dolore ricorrente consiste in casi di dolore episodico o intermittente avente una durata relativamente breve ma che si ripete per un periodo di tempo esteso. La distinzione tra il dolore acuto e quello cronico che si basa anche sui fattori di tempo e di patologia non include il dolore periodico (come per esempio l'emigrania, tic doloroso, le sickle cell crisis). Nel caso di dolore periodico i pazienti passano da fasi di dolore a periodi di completa assenza di quest'ultimo. Anche se il dolore periodico può anche sembrare acuto perché ogni episodio doloroso è di durata limitata (sickle cell crisis) la patofisiologia di molti disordini che causano dolore periodico rimane oscura (emigrania). Sindromi caratterizzate da dolore periodico acuto hanno delle caratteristiche simili a quelle caratterizzate da dolore acuto e da quello cronico. Il fatto che queste sindromi durino nel tempo, però, ci indicano che i fattori psicosociali e di comportamento - oltre alla patologia fisica - possono essere dei fattori importanti nell'evoluzione della malattia.

Dolore temporaneo

Il dolore temporaneo è causato dall'attivazione di nocicettori in assenza di danni rilevanti ai tessuti locali. Questo tipo di dolore è onnipresente nella vita di tutti i giorni e raramente porta il paziente a cercare l'assistenza medica. Nel campo clinico si osserva solo in condizioni di dolore accidentale o procedurale, come durante una puntura di vena o vaccinazione. Questo tipo di dolore cessa nel momento in cui lo stimolo viene a mancare.

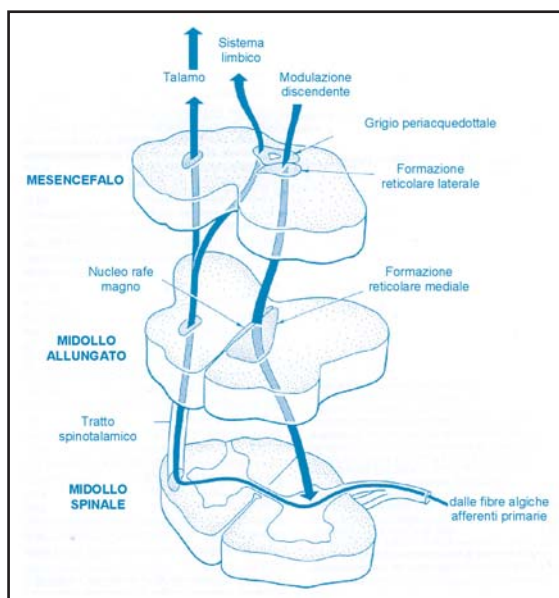
2. FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

Il dolore è una complessa costellazione di esperienze sensitive, emozionali e cognitive provocate da un danno tissutale reale o solo percepito e che si manifestano attraverso alcune reazioni autonome, psicologiche e comportamentali.

Lesioni tissutali, se indotte da danno, infiammazione, insulto chirurgico o altri rischi ambientali, costituiscono uno stimolo nocivo e causano rottura cellulare con liberazione di sostanze biochimiche dai compartimenti intracellulari. Queste, a loro volta, attivano recettori ad alta

soglia, chiamati **nocicettori** e le fibre afferenti primarie (fibre A δ e le fibre C) con le quali questi sono in diretto contatto, per trasmettere i potenziali d'azione al corno dorsale del midollo spinale (o il suo analogo trigeminale, per quanto riguarda il capo). È proprio a questo livello, nel corno dorsale del midollo spinale, che l'informazione, proveniente dai nocicettori, è modulata da altri input afferenti primari costituiti da influenze discendenti facilitatorie e inibitorie dal cervello, interneuroni locali, e lo stato di facilità di trasmissione, attività-dipendente, degli stessi neuroni del corno dorsale. Inoltre, nel corno dorsale spinale, l'informazione proveniente da recettori specializzati non nocicettori nella cute (attivati per esempio dallo stimolo tattile), in particolari condizioni di malattia, viene mal interpretata come nociva e percepita conseguentemente come dolorosa. Subito dopo la lesione di un tessuto, la terminazione del nervo sensitivo è improvvisamente esposta a prodotti di lisi cellulare e a mediatori dell'infiammazione che scatenano la risposta nocicettiva acuta. Questo insieme di agenti infiammatori comprende **prostaglandine, protoni, serotonina, istamina, bradichinina, purine, citochine, eicosanoidi e neuropeptidi** che agiscono a livello di specifici recettori delle fibre sensitive, e che possiedono importanti interazioni sinergiche (1-2). La lesione iniziale ed il processo infiammatorio causano l'insorgenza di modificazioni a livello delle fibre A- δ e C come la sensibilizzazione, l'incremento dell'attività nei nocicettori normalmente silenziosi, un'alterazione dell'attività dei canali ionici e dei recettori di membrana (3). Se il processo infiammatorio ha una breve durata, la funzione nervosa può rapidamente tornare alla normalità. Con l'incremento della gravità e della durata del processo infiammatorio si ha una redistribuzione dei fattori di crescita e delle citochine prodotte dalle cellule locali, dai monociti, dalle cellule vascolari, che sono convogliati al soma della cellula sensoriale tramite trasporto assonale retrogrado.

Ciò produce una miriade di cambiamenti nella funzione neuronale, che sono identificati per ciascun sottogruppo di assone periferico (2). Alcuni dei più sorprendenti sono stati la dimostrazione della produzione della sostanza P da parte delle fibre A- β che normalmente ne producono in piccola quantità o non ne producono; la penetrazione centrale delle loro terminazioni nella lamina II del corno dorsale; l'incremento dell'espressione dei recettori adrenergici α 2A (4-5-6). A questo punto le fibre afferenti primarie nocicettive (fibre A delta e fibre C) i cui processi periferici innervano la cute, i muscoli e i visceri e i cui corpi si trovano nel ganglio di una radice dorsale, proiettano centralmente, attraverso la radice dorsale corrispondente al ganglio nel midollo spinale. Ogni radice dorsale si suddivide in 12 o 15 radicole che si connettono con il midollo spinale. Le fibre tattili e dolorifiche penetrano nel midollo spinale con le radici posteriori e si distribuiscono alle lamine di Rexed, soprattutto nelle prime cinque lamine. Qui, direttamente e/o indirettamente, entrano in connessione mediante interneuroni con le cellule di origine del neurone spinotalamico. Le cellule del secondo neurone afferente, che si trovano nelle lamine IV e V del midollo spinale, si chiamano cellule T (trasmissione). L'impulso attraverso i fasci spinotalamici viene trasmesso al talamo,



che funge da "relais" tra midollo e cervello. Dai nuclei talamici tutte le informazioni nocicettive sono trasmesse alle aree cerebrali della sensibilità (lobi parietali), della cognizione (lobi frontali) e dell'emotività (lobi limbici).

Una volta giunte nelle aree cerebrali, le varie informazioni dolorifiche si integrano e da questa integrazione viene fuori, attraverso meccanismi non perfettamente noti, la percezione del dolore.

3. LA RISPOSTA DA STRESS

La trasmissione dell'impulso nocicettivo determina la RISPOSTA SEGMENTARIA, LA RISPOSTA SOPRASEGMENTARIA e LA RISPOSTA CORTICALE (1).

La risposta segmentaria determina:

- Stimolazione dei neuroni pregangliari somatomotori (aumento del tono muscolare, diminuita compliance polmonare, ipossiemia);
- Sensibilizzazione dei nocicettori o interneuroni del corno dorsale (allodinia, iperalgesia);
- Stimolazione dei neuroni pregangliari simpatici (aumento delle RVP, FC, PA, ridotto tono intestinale e vescicale fino all'ileo paralitico e la ritenzione urinaria).

La risposta soprasegmentaria determina:

- Stimolazione dei centri bulbari della ventilazione e della circolazione (iperventilazione e ipertono simpatico con aumento del CO, FC, PAM, RVP, consumo di ossigeno). La stimolazione dei centri ipotalamici della funzione endocrina determina l'aumento della produzione di ormoni catabolizzanti e la riduzione di ormoni anabolizzanti.

La risposta corticale oltre a determinare effetti psicologici negativi sul paziente determina aumento della viscosità del sangue con aumento dell'aggregazione piastrinica, riduzione della fibrinolisi, riduzione del tempo di coagulazione .

4. METODI DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

Il dolore è un'esperienza percettiva associata ad una componente emotiva particolare, caratterizzata da paura e ansia nel caso di dolore acuto, e da depressione, ansia, disturbi del sonno nel caso di dolore cronico. Trattandosi di un'esperienza con una notevole componente emotiva, la sua valutazione risulta piuttosto complessa ed è difficile effettuare una valutazione obiettiva, mentre quasi sempre viene effettuata una valutazione soggettiva e in alcuni casi approssimativa.

La MISURA del dolore ci aiuta a quantificarne la sua intensità, la VALUTAZIONE riguarda la dimensione dell'esperienza dolore.

Scale di categoria

Le scale di categoria sono formate da indicatori verbali o visivi che offrono al paziente un metodo semplice per valutare l'intensità del dolore. Melzack e Torgerson (1) hanno introdotto una scala di intensità del dolore che prevedeva termini quali LEGGERO, FASTIDIOSO, ANGOSCIANTE, TERRIBILE, ATROCE.

Come alternativa può essere utilizzata una scala con otto espressioni facciali (2) che esprimono differenti espressioni che vanno dall'assenza del dolore (faccina sorridente) ad un dolore terribile (faccina disperata).

Questo tipo di scala è efficace nei pazienti anziani non in grado di esprimere le loro emozioni o in pazienti con scarsa capacità di linguaggio.

Scala analogica visiva

La scala Analogica Visiva (Visual Analogue Scale, VAS) solitamente consiste in una linea di 10 cm con ad un'estremità l'indicazione: "nessun dolore" e all'altra "peggiore dolore immaginabile" o "dolore più forte possibile". Il paziente pone un segno sulla linea per indicare l'intensità del dolore, ed il medico misura la lunghezza della linea fino al punto tracciato dal paziente sulla base di una scala di 101 punti (3).

Scala di valutazione numerica

Il metodo più semplice per valutare l'intensità del dolore è la Scala di Valutazione Numerica (Numeric Rating Scale, NRS) (4). Il paziente esprime l'intensità del suo dolore con l'aiuto di una scala numerica da 0 a 10, nel quale 0 indica l'assenza del dolore e 10 il peggiore dolore immaginabile. Un dolore tra 7 e 10 indica un dolore molto forte; un dolore compreso tra 5 e 6 è un dolore moderato, un dolore tra 0 e 4 è un dolore lieve.

5. IL DOLORE POSTOPERATORIO (DPO)

Il trauma chirurgico è un'aggressione di intensità variabile da quella di "banale" che consegue a interventi elettivi minori a quella "massima" che si verifica in caso di complicanze settiche dopo interventi maggiori. L'organismo reagisce allo stimolo nocicettivo sia a livello locale che sistemico. La reazione infiammatoria rappresenta la risposta locale ed è considerata importante per la guarigione della ferita e come difesa contro le infezioni.

La risposta sistemica si presenta come un'attivazione endocrina del metabolismo che determina un quadro ipermetabolico con accelerazione di molte reazioni biochimiche e mobilitazione di substrati. La risposta sistemica dipende molto dalla gravità dell'insulto e rappresenta una risposta riflessa neurofisiologica stereotipata.

La risposta al trauma viene suddivisa in due fasi:

La fase iniziale acuta di "riflusso (1)" o "shock" è caratterizzata da uno stato ipodinamico, con riduzione del tasso metabolico e depressione della maggior parte dei processi fisiologici (nel trauma chirurgico questa fase è assente o compare molto fugacemente nel periodo postoperatorio). La seconda fase è quella iperdinamica di "flusso", che può durare pochi giorni o settimane, a seconda dell'entità dell'insulto chirurgico o dell'insorgenza di complicanze.

L'intensità della risposta di stress all'intervento chirurgico è direttamente correlata alla gravità del trauma tissutale (2) ossia procedure diagnostiche di breve durata, interventi sulla superficie corporea, chirurgia dell'orecchio e chirurgia oculistica di superficie evocano solo una risposta molto lieve e transitoria, mentre interventi in cavità toracica e addominale determinano una risposta più pronunciata in cui la fase di flusso può durare per diversi giorni o settimane se insorgono complicanze. Gli interventi intracranici provocano una risposta intermedia, di bassa intensità e breve durata. La risposta da stress alla chirurgia e ad altre lesioni viene in genere considerata un meccanismo importante omeostatico di difesa che favorisce la cicatrizzazione del tessuto e l'adattamento allo stimolo nocicettivo provocato dalla lesione. Si è anche ipotizzato che tale risposta potesse aumentare la resistenza allo stress. Nella moderna anestesia e chirurgia, ad ogni modo, le alterazioni biochimiche che conseguono all'insulto chirurgico non vengono più considerate come una risposta omeostatica importante per la sopravvivenza e la guarigione, dal

momento che le alterazioni fisiologiche possono essere prevenute o trattate ripetutamente e substrati energetici, sangue o altri liquidi possono essere prontamente resi disponibili. Il dibattito sugli effetti debilitanti della chirurgia, quali le aumentate richieste poste ai vari organi, l'infarto miocardico, le complicanze polmonari, il tromboembolismo, il dolore e la convalescenza, con l'astenia e l'inabilità al lavoro - tutti elementi che possono essere considerati il risultato non di imperfezioni della tecnica chirurgica ma piuttosto sequele della risposta da stress - ha pertanto portato a studiare la possibilità di un'eventuale modulazione della risposta al trauma. Pertanto, con le risorse a disposizione della moderna terapia, la risposta da stress può venir considerata inopportuna ed è stata avanzata addirittura l'ipotesi che la morbilità suddetta nei pazienti chirurgici ad alto rischio possa esser ridotta inibendo la risposta endocrina allo stress chirurgico, l'ipermetabolismo e il conseguente aumento di fabbisogno energetico in rapporto alla massa corporea e alle riserve funzionali (3-4).

E' riconosciuto che il trattamento del dolore postoperatorio (DPO) migliora in maniera significativa la morbilità perioperatoria (minore incidenza di complicanze postoperatorie, di giornate di degenza) soprattutto nei pazienti ASA III-IV sottoposti a chirurgia maggiore (5).

Poiché la risposta endocrina alla chirurgia è caratterizzata da aumentata secrezione di ormoni catabolizzanti (catecolamine, cortisolo, glucagone) e da diminuita secrezione o diminuito effetto degli ormoni anabolizzanti (insulina, testosterone), lo stato catabolico postoperatorio può esser trasformato in anabolismo sia antagonizzando l'azione delle catecolamine con un blocco adrenergico o con la somministrazione di ormoni anabolizzanti (7-8).

E' ben documentato che alcuni aspetti della risposta metabolica alla chirurgia possono venire modificati da un blocco adrenergico e in questo contesto un blocco \pm adrenergico è più efficace di un blocco \pm adrenergico (9-10). In ogni caso non esistono dati disponibili sull'eventuale modulazione del metabolismo postoperatorio tramite blocco adrenergico. E' stato anche dimostrato che la somministrazione di insulina è in grado di ridurre la demolizione proteica che fa seguito al trauma (11). In pazienti traumatizzati, la somministrazione dell'ormone della crescita è in grado di migliorare il bilancio azotato (12-13) e molti studi hanno dimostrato che gli steroidi anabolizzanti sono efficaci nel migliorare il bilancio proteico postoperatorio (14-15).

In conclusione, le manipolazioni endocrine possono in parte attenuare le differenti risposte metaboliche dopo un trauma chirurgico (16); non sarà possibile ottenere una riduzione importante della risposta da stress, a meno che non venga adoperato un programma di analgesia.

LA MISURA DEL DOLORE DOVREBBE DIVENTARE UNO DEI PARAMETRI VITALI DA MONITORIZZARE DURANTE LE 24 ORE COME LA FREQUENZA CARDIACA, PRESSIONE ARTERIOSA, TEMPERATURA, DIURESIS.

Il target ottimale che la SIAARTI consiglia nel trattamento del DPO è mantenere una VAS di 3-4. Nel trattamento del DPO bisogna tenere conto dei fattori determinanti del dolore:

INTERVENTO:

- Sede dell'intervento e natura della lesione determinante l'intervento;
- Caratteristiche del trauma intraoperatorio e tipo di anestesia, premeditazione, preparazione;
- Condizioni postoperatorie: drenaggi, sondini, cateteri, autonomia alimentare, canalizzazione.

PAZIENTE:

- Età, sesso, soglia individuale del dolore;
- Fattori socio-culturali, personali, emotivo-psicologici;
- Paura di tossicomania, overdose, effetti collaterali dei farmaci.

AMBIENTE:

- L'informazione preoperatoria e la preparazione;
- Lo staff medico-infermieristico e il suo rapporto con il paziente;
- Lo staff di supporto, fisioterapisti, psicologi, e le terapie di sostegno per la ripresa funzionale (riabilitazione e mobilizzazione);
- La presenza di elementi di sostegno dell'autonomia del paziente. (6)

Le tecniche di terapia del dolore postoperatorio correntemente disponibili possono essere graduate in 3 livelli (5) che richiedono una diversa programmazione delle misure di sorveglianza.

I LIVELLO

- Somministrazione di paracetamolo o FANS ad orari fissi, associata o meno a farmaci oppiacei per via orale o sottocutanea
- Infusione continua di FANS e/o oppiacei deboli
- Infusione continua e/o PCA perineurale con anestetici locali

In questo caso si raccomanda il controllo della comparsa di effetti collaterali

II LIVELLO

- Analgesia controllata dal paziente (PCA) e.v. senza infusione continua basale (bolo di morfina < 1 mg, lockout 5-7 min). Tale dose va ridotta nei pazienti di età superiore ai 70 anni
- Analgesia epidurale continua, con boli intermittenti o in regime di infusione continua, o in regime di PCEA con anestetici locali e/o oppiacei e/o clonidina
- Dose unica di morfina per via subaracnoidea < 0,5 mg

Le dosi di oppiacei per via endovenosa o spinale devono essere adeguate all'età del paziente ed alla classe ASA uguale o > 3. Si raccomanda oltre al controllo dell'efficacia e della comparsa di effetti collaterali, anche del controllo del livello di sedazione, della frequenza respiratoria e del blocco motorio. E' bene tenere presente che nell'adulto il dosaggio degli oppiacei è in funzione dell'età più che del peso corporeo; nei bambini il dosaggio va fatto in funzione del peso corporeo. Per quanto riguarda l'uso degli oppiacei per via epidurale, questi sono più efficaci se utilizzati con l'anestetico locale sfruttando così l'effetto sinergico e riducendo gli effetti collaterali.

L'uso della clonidina è giustificato dalla letteratura come adiuvante, ma da considerare un farmaco off label.

III LIVELLO

- Infusione continua endovenosa di oppiacei ad alte dosi e/o in pazienti a rischio (età > 70 anni, ASA uguale o > 3)
- PCA con infusione continua basale
- Infusione continua basale (peridurale o subaracnoidea) di oppiacei ad alte dosi.

2. Trattamento specifico del dolore nella chirurgia urologica

1. EXTRACORPOREAL SHOCK WAVE LITHOTRIPSY (ESWL)

Si tratta di un trattamento mininvasivo.

- PIANO ANALGESICO:

Per il trattamento del DPO di questo intervento se il paziente non necessita di profilassi TEV PO con EBPM è sufficiente l'uso di analgesici orali quali FANS, paracetamolo, codeina e paracetamolo in combinazione o tramadolo per os. Nel caso in cui il paziente venga sottoposto a profilassi con EBPM o ENF evitare i FANS. Questi farmaci potrebbero essere prescritti "al bisogno" oppure secondo una somministrazione oraria preordinata.

In caso di dolore più severo e/o persistente è consigliato l'uso di oppioidi, quale morfina, per uso orale ad alte dosi o se la via orale non è attuabile considerare la possibilità di somministrazioni im o sc (morfina 10 mg im ogni 3 ore).

- FARMACI ANALGESICI DOPO ESWL:

- Diclofenac 50 mg os/8 h
- Diclofenac 100 mg per via rettale/16 h
- Paracetamolo 1 g os/6 h
- Codeina + Paracetamolo 2 compresse/6 h
- Tramadolo 50-100 mg/6 h
- Morfina 10 mg im/3 h

La maggior parte di questi pazienti sono trattati in day surgery. Alla loro dimissione va prescritto pertanto un programma di controllo del dolore e una previsione di trattamento in caso di peggioramento del dolore, questo consentirà di evitare rientri in ospedale.

2. PROCEDURE ENDOSCOPICHE

a) Interventi transuretrali

- Resezione transuretrale di tumore vescicale - TURBT

- Resezione transuretrale del collo vescicale - TURBN
- Incisione prostatica transuretrale - TUIP
- Resezione prostatica transuretrale - TURP
- Uretroscopia retrograda (diagnostica e/o operativa)

Questi tipi di interventi sono generalmente effettuati in anestesia locoregionale (spinale e/o epidurale) con paziente sveglio e/o sedato; questo tipo di anestesia garantisce una copertura analgesica postoperatoria di 3-4 ore.; successivamente il dolore può essere controllato con analgesici orali, evitando i FANS se il paziente necessitasse di profilassi TEV con eparina.

- PIANO ANALGESICO

Dopo 3-4 ore il DPO in questo tipo di interventi viene trattato con analgesici orali quali FANS, paracetamolo +/- codeina, o oppioidi per os o im.

- FARMACI ANALGESICI DOPO INTERVENTI TRANSURETRALI:

- Diclofenac 50 mg os/8 h
- Diclofenac 100 mg per via rettale/16 h
- Paracetamolo 1g os/6 h
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Tramadolo 50-100 mg/6 h

b) Interventi endoscopici percutanei:

- Nefrolitotomia percutanea
- Endopielotomia percutanea
- Resezione percutanea di tumori pielocaliceali
- Ureterosopia anterograda

Il livello analgesico richiesto è lo stesso di quello effettuato per gli interventi transuretrali con la variante legata al fatto che in questi interventi vi è la ferita cutanea. Il dolore della ferita cutanea potrebbe essere controllato infiltrandola con 10-15 ml di levobupivacaina 0,5% o Ropivacaina 0,75%.

c) Interventi laparoscopici:

- Linfadenectomia laparoscopica
- Laparoscopia diagnostica
- Rimozione laparoscopica di organo e/o tumore

- PIANO ANALGESICO

Una determinante importante nell'intensità del DPO in questo tipo di intervento è l'irritazione diaframmatica conseguente al pneumoperitoneo. L'anestesia generale con intubazione tracheale che deve essere fatta negli interventi laparoscopici può essere preceduta da spinale single shot con anestetici a dosaggi analgesici (5-7 ml di levobupivacaina 0,1% o Ropivacaina 0,1%) e il supporto di oppioidi a bassa liposolubilità. Il dolore postoperatorio nella chirurgia laparoscopica può quindi essere trattato con la somministrazione di morfina intratecale con l'aggiunta di paracetamolo per via e.v. In alternativa sono utilizzati FANS per via intramuscolare o intravenosa solo se il paziente non è sottoposto a profilassi TEV con eparina. In alcuni pazienti il DPO può essere trattato con farmaci per os.

- FARMACI ANALGESICI DOPO CHIRURGIA LAPAROSCOPICA UROLOGICA:

- Morfina intratecale < 0,1-0,15 mgr (off label)
- Paracetamolo 1g/6 h e.v

- Diclofenac 50 mg /8 h per os, 100 mg/16 h per via rettale
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Tramadolo 50-100 mg/6 h

3. CHIRURGIA LAPAROTOMICA

a) Interventi minori allo scroto/pene - Approccio inguinale

Questi interventi sono generalmente effettuati in anestesia locale o con blocco del nervo ileo-inguinale o ileo-ipogastrico. Il DPO viene controllato con l'assunzione di analgesici per os.

- FARMACI ANALGESICI DOPO CH. MINORE ALLO SCROTO, PENE E REGIONE INGUINALE:

- Diclofenac 50 mg os/8 h
- Diclofenac 100 mg per via rettale/16 h
- Paracetamolo 1g per os/6 h
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Tramadolo 50-100 mg/6 h

b) Intervento transvaginale

- Chirurgia del pavimento pelvico
- Chirurgia per "Stress incontinenza".

Questo tipo di intervento è effettuato in anestesia loco regionale (spinale single shot).

- FARMACI ANALGESICI DOPO CHIRURGIA TRANSVAGINALE

- Morfina intratecale 150-200 mcg (off label)
- Diclofenac 50 mg os/8 h
- Diclofenac 100 mg per via rettale/16 h
- Paracetamolo 1g per os/6 h
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Tramadolo 50-100 mg/6 h

c) Intervento perineale in open:

- Prostatectomia radicale perineale (PRP)
- Uretroplastica posteriore.

- PIANO ANALGESICO

Questi interventi sono effettuati in anestesia integrata (anestesia generale più blocco centrale continuo (epidurale o spinale). L'analgesia postoperatoria è effettuata con infusione continua epidurale o spinale di anestetico locale più oppioidi. Dopo 3-4 giorni dall'intervento il dolore può essere controllato con analgesici per os.

Tutti questi pazienti saranno sottoposti a profilassi TEV nel PO pertanto si eviterà la pericolosa associazione Cateterino epidurale - EBPM/ENF - FANS - Sanguinamento PO.

- FARMACI ANALGESICI DOPO CHIRURGIA PERINEALE IN OPEN:

- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali T10-T11/T11-T12: infusione epidurale continua di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL (off label), o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml (5-10 mL/h) + Programmazione di bolo supplementare di 7-10 ml della stessa miscela (intervallo non inferiore ai 90')

- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali L1-L2 / L2-L3 - L3-L4 : PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL, o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml :bolo di 12-15 ml; intervallo non inferiore a 60'
- Infusione Continua spinale: Levobupivacaina 0,0625% o Ropivacaina 0,1% + Sufentanil 0,25 mcg/ml: 2-3 ml/h. Questo tipo di analgesia postoperatoria richiede un livello elevato di nursing e un ricovero del paziente in ambienti idonei
- PCA morfina, 1 mg bolo, 5 minuti lockout
- Morfina intratecale (<0,5 mg)
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Tramadolo 50-100 mg/6 h
- Paracetamolo 1g/6 h

d) Laparotomia transperitoneale

- Linfadenectomia retroperineale-RPLND
- Nefrectomia radicale -/+ trombectomia cavale
- Cistectomia

L'anestesia effettuata in questi interventi è un'anestesia integrata (anestesia generale + blocco neurassiale continuo); nel periodo postoperatorio potrebbe essere richiesto il monitoraggio del paziente presso un'unità di terapia intensiva.

- PIANO ANALGESICO

Il DPO è trattato con infusione continua neurassiale di anestetico locale e oppioidi; dopo 3-4 giorni possono essere usati analgesici per os (paracetamolo +/- codeina).

Tutti questi pazienti saranno sottoposti a profilassi TEV nel PO pertanto si eviterà la pericolosa associazione Cateterino epidurale - EBPM/ENF - FANS - Sanguinamento PO.

- FARMACI ANALGESICI DOPO LAPAROTOMIA TRANSPERITONEALE

- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali T10-T11/T11-T12: infusione epidurale continua di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL, o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml (5-10 mL/h) + Programmazione di bolo supplementare di 7-10 ml della stessa miscela (intervallo non inferiore ai 90')
- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali L1-L2 / L2-L3 - L3-L4 : PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL, o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml: bolo di 12-15 ml; intervallo non inferiore a 60'
- Infusione Continua spinale: Levobupivacaina 0,0625% o Ropicacaina 0,1%+ Sufentanil 0,25 mcg/ml: 2-3 ml/h Questo tipo di analgesia postoperatoria richiede un livello elevato di nursing e un ricovero del paziente in ambienti idonei
- PCA morfina, 1 mg bolo, 5 minuti lockout
- Codeina + Paracetamolo 2 compresse/6 h
- Paracetamolo 1g/6 h
- Diclofenac 50 mg /8 h os, 100 mg/16 h per via rettale

e) Laparotomia extraperitoneale sovrapubica/retropubica

- Prostatectomia
- Prostatectomia radicale retropubica

Anche per questo tipo di intervento viene effettuata un'anestesia integrata e potrebbe essere necessario il monitoraggio del paziente presso un'unità di terapia intensiva.

- PIANO ANALGESICO

Il DPO è trattato con infusione continua neurassiale di anestetico locale e oppioidi; dopo 3-4 giorni possono essere usati analgesici per os (paracetamolo +/- codeina).

Tutti questi pazienti saranno sottoposti a profilassi TEV nel PO pertanto si eviterà la pericolosa associazione Cateterino epidurale - EBPM/ENF - FANS - Sanguinamento PO.

- FARMACI ANALGESICI NELLA CHIRURGIA LAPAROTOMICA SOVRAPUBICA/RETROPUBICA

- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali T10-T11/T11-T12: infusione epidurale continua di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL, o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml (5-10 mL/h) + Programmazione di bolo supplementare di 7-10 ml della stessa miscela (intervallo non inferiore ai 90')
- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali L1-L2 / L2-L3 - L3-L4: PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL (off label), o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml :bolo di 12-15 ml; intervallo non inferiore a 60'
- Infusione Continua spinale: Levobupivacaina 0,0625% o Ropivacaina 0,1%+ Sufentanil 0,25 mcg/ml: 2-3 ml/h. Questo tipo di analgesia postoperatoria richiede un livello elevato di nursing e un ricovero del paziente in ambienti idonei
- PCA morfina, 1 mg bolo, 5 minuti lockout
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Paracetamolo 1g/6 h
- Diclofenac 50 mg /8 h os, 100 mg/16 h per via rettale

Approccio retroperitoneale - accesso lombotomico (early oral intake)

- Nefrectomia
- Pieloplastica
- Pielonefrolitotomia

Anche per questo tipo di intervento viene effettuata un'anestesia integrata e potrebbe essere necessario il monitoraggio del paziente presso un'unità di terapia intensiva.

- PIANO ANALGESICO

Il DPO è trattato con infusione continua neurassiale di anestetico locale e oppioidi; dopo 3-4 giorni possono essere usati analgesici per os (paracetamolo +/- codeina).

Tutti questi pazienti saranno sottoposti a profilassi TEV nel PO pertanto si eviterà la pericolosa associazione Cateterino epidurale - EBPM/ENF - FANS - Sanguinamento PO.

- FARMACI ANALGESICI NELLA CHIRURGIA RETROPERITONEALE

- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali T10-T11/T11-T12: Infusione epidurale continua di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL, o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml (5-10 mL/h) + Programmazione di bolo supplementare di 7-10 ml della stessa miscela (intervallo non inferiore ai 90')
- Con cateterino epidurale posizionato a livello degli spazi intervertebrali L1-L2 / L2-L3 - L3-L4: PCEA (Patient Controlled Epidural Analgesia) di ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% + fentanyl 2 µg/mL (off label), o fentatietyl 0,5-1 mcg /ml :bolo di 12-15 ml; intervallo non inferiore a 60'

- Infusione Continua spinale: Levobupivacaina 0,0625% o Ropivacaina 0,1%+ Sufentanil 0,25 mcg/ml: 2-3 ml/h. Questo tipo di analgesia postoperatoria richiede un livello elevato di nursing e un ricovero del paziente in ambienti idonei
- PCA morfina, 1 mg bolo, 5 minuti lockout
- Codeina + Paracetamolo, 2 compresse/6 h
- Paracetamolo 1g/6 h
- Diclofenac 50 mg /8 h os, 100 mg/16 h per via rettale
- Tramadolo 50-100 mg/6 h

Bibliografia

INTRODUZIONE

1. Schweitzer A. On the edge of the... New York Macmillan, 193:62.
2. Merskey H, Bugduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes of pain terms, 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press, 1994.
3. Merskey H. Classification and diagnosis of fibromyalgia. Pain Res manage 1996; 1: 42-44.

FISIOPATOLOGIA DEL DOLORE

1. Hokfelt T, Zhang X, Xu Zq, et al. Cellular and synaptic mechanism in transition.... In: Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. Proceedings 8th World Congress on pain. Progress in pain research and management. Seattle: IASP Press, 1997; 8: 133-153.
2. Woolf Cj, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain; increased sensitivity to low threshold Ab-fiber inputs. Opin Neurobiol 1994; 4: 525-534.
3. Michaelis M, Vogel C, Blenk KL, et al. Algesic excite... Pain 1997; 72: 347-354.
4. Neumann S, Donbell TP, Leslie T, et al. Inflammatory pain ... Nature 1996; 384: 360-364.
5. Birder LA, Perl Er. Expression of alpha2-adrenergic.... J Physiol (Lond)1999; 515: 533-542.
6. Woolf CJ, Shortland P, et al. Peripheral nerve iniury... Nature 1992; 355: 75-78.

LA RISPOSTA DA STRESS

1. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC et al. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med 1987; 147:1273.

METODI DI VALUTAZIONE DEL DOLORE

1. Melzack R, Torgerson WS. On the language of pain. Anesthesiology 1971; 34: 50-59.
2. Herr KA et al. Evaluation of faces pain scale for use with the elderly. Clin J Pain 1998; 14: 29-37.
3. Miller Md, Ferris DG. Measurement of... Fam Pract Res J 1993; 13: 15-24.
4. Mc Grath PA et al: A new analogue scale ... Pain 1996; 64: 435-443.

IL DOLORE POSTOPERATORIO (DPO)

1. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC et al. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med 1987; 147:1273.
2. Bonica J.: Il Dolore. Delfino Editore 1992.
3. Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: Release mechanism and modifying factors. Clin Anaesth 1984; 21:315.

4. Kehlet H, Schulze S. Modification of the general response to injury Pharmacological and clinical aspects. In: Little RA, Frayn KN, editors. The scientific basis of care of the critically ill. Manchester: Manchester University Press 1986.
5. Raccomandazioni della SIAARTI per il trattamento del dolore postoperatorio. *Minerva Anestesiologica* 2002, vol. 68, N. 10.
6. Modificato da Nolli M. *Minerva Anestesiologica* 2000.
7. Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanism and modifying factors. *Clin Anaesth* 1984; 21:315.
8. Kehlet H, Schulze S. Modification of the general response to injury Pharmacological and clinical aspects. In: Little RA, Frayn KN, editors. The scientific basis of care of the critically ill. Manchester: Manchester University Press 1986.
9. Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanism and modifying factors. *Clin Anaesth* 1984; 21:315.
10. Kehlet H, Schulze S. Modification of the general response to injury. Pharmacological and clinical aspects. In: Little RA, Frayn KN, editors. The scientific basis of care of the critically ill. Manchester: Manchester University Press 1986.
11. Ziegler TR, Gatzon C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein catabolic responses in critically ill. *Annu Rev Med* 1994; 45:459.
12. Ziegler TR, Gatzon C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein catabolic responses in critically ill. *Annu Rev Med* 1994; 45:459.
13. Byrne TA, Morrissey TB, Gatzon C et al. Anabolic therapy with growth hormone accelerated protein gain in surgical patients requiring nutritional rehabilitation. *An Surg* 1993; 218:400.
14. Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanism and modifying factors. *Clin Anaesth* 1984; 21:315.
15. Kehlet H, Schulze S. Modification of the general response to injury Pharmacological and clinical aspects. In: Little RA, Frayn KN, editors. The scientific basis of care of the critically ill. Manchester: Manchester University Press 1986.
16. Ziegler TR, Gatzon C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein catabolic responses in critically ill. *Annu Rev Med* 1994; 45:459.

SINTOMI DEL BASSO TRATTO URINARIO (LUTS) NEL MASCHIO ANZIANO: VALUTAZIONE E TRATTAMENTO

SESTA CONSULTAZIONE INTERNAZIONALE SUI NUOVI SVILUPPI IN TEMA
DI CARCINOMA PROSTATICO E DI MALATTIE PROSTATICHE

Andrea Tubaro

A. Carbone, E. Finazzi Agrò, E. Montanari

1. INTRODUZIONE	pag 531
2. TERMINOLOGIA E DEFINIZIONI	pag 533
3. VALUTAZIONE DIAGNOSTICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA SINTOMI DEL BASSO TRATTO URINARIO (LUTS)	pag 537
4. RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO	pag 543
5. VALUTAZIONE STANDARD DI UN NUOVO TRATTAMENTO IN STUDI CLINICI	pag 555

1. Introduzione

La Sesta Consultazione Internazionale sui Nuovi Sviluppi in tema di Carcinoma Prostatico e Malattie Prostatiche si è tenuta dal 24 al 28 giugno 2005 a Parigi, Francia, sponsorizzata dall'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) al fine di esaminare le recenti acquisizioni in tema di **carcinoma prostatico, sintomi del basso tratto urinario (LUTS), iperplasia prostatica benigna, prostatite, sindrome del dolore pelvico cronico (CPPS) ed altri aspetti correlati.**

Le raccomandazioni sono basate su di un'attenta revisione della letteratura disponibile e sulle opinioni soggettive di esperti riconosciuti impegnati in specifiche commissioni. Le relazioni delle singole commissioni sono state sviluppate e sottoposte a peer-review. Le raccomandazioni finali sono state rifinite dalla Commissione Scientifica costituita dai presidenti di tutte le commissioni. Le raccomandazioni sono state graduate, tutte le volte che è stato possibile, secondo i livelli di evidenza ed il sistema di gradazione dell'International Consultation ed adattati dall'Oxford System.

Le raccomandazioni si **applicano** solo al **paziente standard** di seguito descritto. I pazienti **che non rientrano** in questa definizione possono richiedere esami diagnostici e approcci terapeutici che esulano dallo scopo delle presenti raccomandazioni.

Tali raccomandazioni, stilate nel 2005, saranno **periodicamente rivalutate** alla luce dell'esperienza clinica e dei progressi tecnologici.

2. Terminologia e definizioni

I **sintomi del basso tratto urinario** (LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms) sono molto comuni nel soggetto anziano e comprendono **disturbi della fase di riempimento e/o della fase di svuotamento**.

I LUTS possono essere causati da anomalie **strutturali o funzionali** a carico di una o più parti del basso tratto urinario (LUT: Lower Urinary Tract) che comprende la vescica, il collo vescicale, la prostata, il meccanismo sfinteriale distale e l'uretra. È importante ricordare che i LUTS possono anche derivare da **anomalie** singole o associate a carico del **sistema nervoso centrale** e del **sistema nervoso periferico**, a cui è deputato il controllo nervoso del basso tratto urinario. I LUTS possono inoltre essere secondari a disfunzioni o a vere e proprie malattie dell'apparato cardiovascolare, respiratorio o renale.

Tale consultazione approva la nomenclatura precedentemente raccomandata dalla quinta Consultazione Internazionale sulla Prostata e approfondita nell'ambito dell'International Continence Society's Terminology Report pubblicato nel 2002.

- I **LUTS** si distinguono in:
 - **Sintomi della fase di riempimento** i quali vengono avvertiti durante la fase di riempimento vescicale e comprendono l'aumentata frequenza urinaria diurna, la nicturia e l'urgenza minzionale.
 - **Sintomi della fase di svuotamento**, i quali vengono avvertiti durante la fase di svuotamento vescicale.
- **La Sindrome della Vescica Iperattiva** (OAB: Overactive Bladder Syndrome) è definita dalla presenza di **urgenza minzionale** associata o meno a **incontinenza da urgenza**, comunemente associata ad aumentata frequenza minzionale diurna e nicturia.
- **L' Iperattività Detrusoriale** (DO: Detrusor Overactivity) indica un **condizione urodinamica** caratterizzata da **contrazioni detrusoriali involontarie** registrate durante la fase di riempimento vescicale che possono essere spontanee o provocate.

- **L'Iperplasia Prostatica Benigna (IPB)**, (BPH: Benign Prostatic Hyperplasia) il termine è riservato unicamente al **pattern istologico** che il termine descrive.
- **L'Ipertrofia Prostatica** (BPE: Benign Prostatic Enlargement) indica un **ingrossamento prostatico**. Si tratta di una diagnosi presuntiva basata sulle dimensioni della ghiandola.
- **L'Ostruzione Prostatica Benigna** (BPO: Benign Prostatic Obstruction) indica una **ostruzione dimostrata** da uno studio pressione-flusso oppure **fortemente sospettata** sulla base di un esame uroflussimetrico patologico associato ad ingrossamento della ghiandola.
- **L'Ostruzione Cervico-Uretrale** (BOO: Bladder Outlet Obstruction) indica in maniera generica **tutte le forme di ostruzione** al deflusso vescicale (tra cui L'IPB e le stenosi uretrali).

Termini quali "Paziente Prostatico" "Iperplasia Prostatica Benigna sintomatica", "Iperplasia Prostatica Benigna clinica", "Farmaci per l'Iperplasia Prostatica Benigna" e "trattamento dell'Iperplasia Prostatica Benigna" sono **imprecisi**, causano **confusione** e **non sono raccomandati**.

La Physicians Desk Reference (PDR) elenca come indicazioni per l'afluzosina e la tamsulosina "il trattamento dei segni e sintomi dell'Iperplasia Prostatica Benigna", per la finasteride e la dutasteride "il trattamento dell'Iperplasia Prostatica Benigna sintomatica nei soggetti con volume prostatico aumentato". È chiaro da quanto precedentemente detto che tali definizioni sono ben lontane da quelle ideali. L'elenco più appropriato di indicazioni dovrebbe essere "i farmaci alfa-litici sono efficaci nella terapia dei LUTS, mentre gli inibitori dell'enzima 5-alfa-reduttasi sono efficaci nel trattamento dei LUTS nei pazienti con Ipertrofia Prostatica".

Il paziente standard è un maschio di **età superiore ai 50 anni** che si rivolge ad un qualificato operatore sanitario per la presenza di LUTS. Tali sintomi possono o meno essere associati ad un ingrossamento della ghiandola prostatica, ostruzione cervico-uretrale (BOO) o iperplasia prostatica benigna istologicamente documentata (BPH).

Un qualificato operatore sanitario è una persona (medico, assistente medico, infermiere professionale) **ben informata** sulle patologie dell'apparato urinario, in particolare della prostata in possesso delle competenze necessarie per eseguire gli esami necessari come valutazione iniziale, che sia stata addestrata ed abbia dimostrato competenza nell'eseguire un'esplorazione digito-rettale (EDR).

Le raccomandazioni della consensus sui LUTS non si applicano quando i LUTS sono causati da **altre patologie** note quali il **carcinoma prostatico** o altre neoplasie maligne dell'apparato genitourinario, da importanti **comorbidità** (es: diabete mellito) o da **terapie concomitanti**, precedente **chirurgia pelvica** o **traumi**. Tali malattie o condizioni influenzano le scelte terapeutiche in maniera non coerente con le presenti raccomandazioni.

3. Valutazione diagnostica del paziente affetto da sintomi del basso tratto urinario (LUTS)

Gli esami diagnostici e di studio dei sintomi del basso tratto urinario sono stati suddivisi in:

- **Esami raccomandati:** esami da dover effettuare *in tutti i pazienti* durante la valutazione iniziale.
- **Esami opzionali:** esami di provata efficacia in *pazienti selezionati*. Tali esami sono generalmente effettuati nell'ambito di una *valutazione specialistica* di solito eseguita dall'Urologo.

1. VALUTAZIONE DI BASE

ESAMI RACCOMANDATI

La **valutazione di base** dovrebbe essere effettuata in *tutti i pazienti* che si rivolgono all'attenzione di un operatore sanitario per la presenza di LUTS.

1. Anamnesi

Un'**anamnesi medica pertinente** dovrà focalizzare l'attenzione su:

- **natura e durata** dei sintomi genitourinari riferiti;
- **precedenti interventi chirurgici** (in particolare quelli interessanti l'apparato genitourinario);
- **stato di salute generale** e valutazione della funzione sessuale;
- **terapie farmacologiche** in atto;
- **idoneità del paziente** ad essere sottoposto a possibili terapie chirurgiche o di altro tipo.

2. Valutazione dei sintomi e dei fastidi

Almeno una valutazione **semi-quantitativa** dei sintomi e dei fastidi è **fortemente raccomandata** al fine di graduare la **severità** dei LUTS e dovrebbe comprendere il **grado di fastidio** che tali sintomi causano al paziente. Sono stati sviluppati e validati eccellenti strumenti di valutazione quantitativa quali l'International Prostatic Score Symptoms (IPSS) associato al Bother Score (BS). Altri questionari comprendono il DANPSS, l'ICIQLUTS e il BPH Impact Index.

3. Esame obiettivo ed esplorazione digito-rettale.

- *Un esame obiettivo mirato* dovrebbe essere eseguito per valutare:
 - a. *la regione soprapubica* al fine di escludere una distensione vescicale.
 - b. *la funzione motoria e sensitiva* della *regione perineale* e degli *arti inferiori*.
- *Un'esplorazione digito-rettale* (EDR) dovrebbe essere eseguita per valutare il tono dello sfintere anale e la ghiandola prostatica per una stima approssimativa delle dimensioni, della consistenza, della forma ed eventuali anomalie indicative di carcinoma prostatico.

4. Esame delle urine.

Le urine devono essere esaminate utilizzando uno dei tanti **test rapidi** disponibili in commercio. Tali test sono volti ad identificare la presenza di ematuria, proteinuria, piuria o altre alterazioni patologiche (ad esempio: glicosuria, chetonuria, presenza di nitriti).

L'esame del sedimento urinario e l'urinocoltura sono indicati in caso di anomalie riscontrate ai test rapidi. Sulla scorta dell'esito dell'esame delle urine si deciderà la necessità di **esami successivi ed addizionali** indipendenti dalla valutazione dei LUTS.

5. Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) sierico.

I **benefici** ed i **rischi** del dosaggio del PSA sierico dovranno essere **discussi** con il paziente inclusa la possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi, le possibili **complicanze** di una successiva biopsia prostatica trans-rettale eco-guidata e la possibilità di un risultato bioptico falsamente negativo. A causa delle **incertezze** esistenti in tema di diagnosi di carcinoma prostatico la scelta di sottoporre o meno un paziente alla ecografia prostatica trans-rettale e successivamente alla biopsia prostatica deve essere guidata da un valido **giudizio clinico** in funzione di determinati valori di PSA. I livelli sierici di PSA rappresentano un **ragionevole parametro predittivo** del **volume** prostatico nei pazienti affetti da LUTS e può essere utilizzato come tale nella valutazione clinica.

6. Diario minzionale.

Il diario minzionale è particolarmente utile quando **la nicturia è il sintomo predominante**. Per ciascuna minzione viene registrato l'orario ed il volume vuotato nell'arco di più giornate (in genere 3) ed aiuterà a differenziare i casi di **poliuria notturna** o di eccessivo **introito di liquidi** che sono molto frequenti nel soggetto anziano.

2. VALUTAZIONE SPECIALISTICA

ESAMI RACCOMANDATI

1. Quantificazione dettagliata dei sintomi attraverso l'utilizzo di questionari standardizzati.

Ai fini di una documentazione oggettiva della frequenza dei sintomi nei pazienti che lamentano LUTS è molto consigliato l'utilizzo di **questionari brevi auto-somministrati**, scritti in un linguaggio comprensibile. A tal proposito è raccomandato l'utilizzo di tre brevi questionari auto-compilati dal paziente: l'IPSS e l'ICIQMLUTS che comprendono una sola domanda sulla qualità di vita e il DAN-PSS-1.

- a) **Il questionario IPSS** valuta la frequenza di **tre sintomi della fase di riempimento** (frequenza minzionale, nicturia, urgenza minzionale) e **quattro sintomi della fase di svuotamento** (sensazione di incompleto svuotamento vescicale, flusso intermittente, uso del torchio addominale e la debolezza del getto). **Il Bother Score** valuta il

grado di fastidio associato ai sintomi valutati nel questionario IPSS. Il "**BPH**" **Impact Index** può essere utilizzato in associazione all'IPSS e prevede quattro domande rivolte a valutare il modo in cui i sintomi interferiscono con la vita quotidiana del paziente e con le attività quotidiane fotografando in tal modo l'impatto dei disturbi. Ciò aggiunge utili informazioni alla singola domanda sulla qualità di vita "se dovesse trascorrere il resto della tua vita con l'attuale sintomatologia urinaria come si sentirebbe a riguardo?".

b) Il **questionario ICI-QMLUTS** indaga la frequenza ed i fastidi di **otto sintomi della fase di riempimento** (frequenza, nicturia, urgenza minzionale in aggiunta a cinque domande sul tipo di incontinenza: da urgenza, da stress, enuresi e gocciolamento post-minzionale) e **cinque sintomi della fase di svuotamento** (sensazione di incompleto svuotamento vescicale, getto intermittente, uso del torchio addominale, debolezza del getto, esitazione minzionale). Il grado di fastidio è valutato utilizzando una scala analogica lineare da 0 a 10. Il questionario ICIQMLUTS può essere associato a moduli ICIQ addizionali rivolti a indagare la qualità di vita (ICIQMLUTSqol) e la funzione sessuale (ICIQMsex). Il vantaggio del questionario ICIQMLUTS risiede nella possibilità di valutare sintomi dovuti a cause diverse dall'ostruzione cervico-uretrale quali la vescica iperattiva.

2. Uroflussimetria.

L'uroflussimetria è un esame utile nell'ambito della **valutazione diagnostica iniziale**, **durante** la terapia ed al **termine** della stessa, al fine di valutare la **risposta** alla stessa. La non invasività dell'esame ed il suo valore clinico, rendono l'uroflussimetria un esame raccomandato nell'ambito della valutazione specialistica **da effettuare prima di intraprendere qualsiasi strategia terapeutica**. Il **flusso urinario massimo** (Qmax) è il parametro più indicativo, tuttavia esso non permette di distinguere tra ostruzione ed ipocontrattilità detrusoriale. A causa della **variabilità intra-individuale** e della dipendenza del Qmax dal volume urinario, si consiglia effettuare **almeno due valutazioni uroflussimetriche** con **un volume vuotato superiore a 150 ml**. Qualora fosse impossibile ottenere un volume simile, malgrado determinazioni ripetute, dovrebbe essere considerato il Qmax ottenuto con i volumi vuotati disponibili.

3. Residuo post minzionale.

La determinazione del residuo urinario post-minzionale (RPM) è un utile parametro di sicurezza sia **nella valutazione diagnostica iniziale** che **durante il monitoraggio successivo**. **La determinazione** viene effettuata in maniera non invasiva attraverso una **scansione ecografica sovrapubica**. A causa della **notevole variabilità intra-individuale** del residuo urinario post-minzionale è consigliabile **ripetere** la determinazione al fine di incrementarne la precisione particolarmente se il primo valore ottenuto risulta essere significativo e suggerisce modifiche del piano terapeutico.

4. Studi pressione-flusso.

Lo studio pressione-flusso è raccomandato prima di intraprendere terapie invasive in uomini con valori di Qmax superiori a 10 ml/sec. Per valori di Qmax inferiori la presenza di una patologia ostruttiva è più verosimile e lo studio pressione-flusso non è altrettanto necessario. Gli studi pressione-flusso dimostrano **un'efficacia provata** nella valutazione del paziente **prima di intraprendere terapie invasive** o qualora sia **importante una precisa diagnosi di ostruzione cervico-uretrale**. Lo studio pressione-flusso rappresenta l'unico metodo efficace per **distinguere** bassi flussi urinari dovuti a **ipoattività** detrusoriale da quelli dovuti ad **ostruzione cervico-uretrale**. Ciò si ottiene rapportando la pressione detrusoriale al momento del massimo flusso urinario al massimo flusso urinario stesso.

Pazienti affetti da LUTS severi in cui viene **esclusa la presenza di una componente ostruttiva potrebbero beneficiare poco** di una terapia invasiva di tipo chirurgico volta a rimuovere l'ostruzione. E' importante che i sintomi di questi pazienti vengano trattati in maniera appropriata con terapie mirate alle diverse condizioni che a questi sintomi possono sottostare, come i farmaci anticolinergici, gli esercizi comportamentali, le sedute di bio-feedback.

Il parametro più importante nell'ambito dello studio pressione-flusso è **la pressione detrusoriale (Pdet) al massimo flusso urinario (Qmax).**

ESAMI OPZIONALI

1. Ecografia prostatica soprapubica o transrettale (TRUS).

La valutazione del residuo urinario post-minzionale mediante scansione ecografica soprapubica con ecografi in grado di generare immagini ecografiche B-mode in tempo reale permette la valutazione simultanea di **forma, dimensioni, configurazione** della ghiandola prostatica e l'eventuale **protrusione all'interno del lume vescicale**. Al di fuori di tale contesto lo studio ecografico della prostata mediante accesso soprapubico o transrettale risulta essere **un'indagine opzionale da effettuare in pazienti selezionati. Il successo di alcuni trattamenti** può dipendere dalle **caratteristiche anatomiche** della ghiandola prostatica (ad esempio la terapia ormonale, la termoterapia, la TUIP, il posizionamento di stent). Qualora vengano pianificati tali trattamenti lo studio ecografico della prostata (soprapubico o trans-rettale) si rende necessario al fine di valutare forma e dimensioni della ghiandola. In pazienti **con livelli sierici di PSA superiori all'intervallo di riferimento localmente accettato**, l'ecografia prostatica trans-rettale è il metodo di scelta per valutare la prostata e fungere da **guida per l'esecuzione di biopsie random ed eventualmente mirate su aree sospette** al fine di escludere la presenza di un carcinoma prostatico.

2. Ecografia dell'alto apparato urinario e urografia

Sebbene lo studio per immagini dell'alto apparato urinario **non sia raccomandato quale indagine di routine**, esso è **indicato** nei pazienti che presentano **uno o più dei seguenti segni e sintomi**:

- Anamnesi positiva per **infezione in atto dell'alto apparato urinario**;
- **Ematuria** (microscopica o macroscopica);
- Storia di **urolitiasi**;
- **Insufficienza renale** (in tal caso l'ecografia rappresenta la metodica di studio da preferire);
- **Recente insorgenza di enuresi notturna.**

3. Endoscopia del basso tratto urinario.

La valutazione endoscopica del basso tratto urinario **non è raccomandata** in un paziente per il resto sano con un sospetto iniziale di ostruzione cervico-uretrale sebbene essa abbia **precise indicazioni** come precedentemente descritto per gli esami radiologici dell'alto apparato urinario. Esistono **alternative terapeutiche** il cui successo o insuccesso dipende dalla **configurazione anatomica** della prostata (es: TUIP, termoterapia, ecc). La valutazione endoscopica è raccomandata, se ritenuta utile, nei casi in cui siano contemplate tali strategie terapeutiche.

ESAMI DIAGNOSTICI

A. VALUTAZIONE DI BASE

ESAMI RACCOMANDATI

1. Anamnesi
2. Valutazione dei sintomi e dei fastidi
3. Esame obiettivo ed esplorazione digito-rettale
4. Esame delle urine
5. Dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico
6. Diario minzionale

B. VALUTAZIONE SPECIALISTICA

I. ESAMI RACCOMANDATI

1. Quantificazione dettagliata dei sintomi tramite questionari standardizzati
2. Uroflussimetria
3. Valutazione del residuo post-minzionale
4. Studio pressione-flusso

II. ESAMI OPZIONALI

1. Ecografia prostatica soprapubica o trans-rettale
2. Ecografia dell'alto apparato urinario o urografia perfusionale
3. Endoscopia del basso apparato urinario

4. Raccomandazioni sul trattamento

1. GESTIONE DI BASE

A. LA VALUTAZIONE INIZIALE DIMOSTRA LA PRESENZA DI LUTS ASSOCIATI AD UNO O PIÙ DEI SEGUENTI REPERTI:

- Esplorazione rettale suggestiva di cancro della prostata
- Ematuria
- PSA alterato
- Dolore
- Infezioni ricorrenti (il Medico di Medicina Generale dovrebbe valutare ed iniziare il trattamento dell'infezione prima di inviare il paziente ad uno specialista)
- Vescica evidenziabile alla palpazione
- Patologie neurologiche

Questi pazienti devono essere inviati ad uno specialista (Urologo) per un'adeguata valutazione prima che venga consigliato un adeguato trattamento.

B. LA VALUTAZIONE INIZIALE DIMOSTRA LA PRESENZA DEI SOLI LUTS, CON O SENZA AUMENTO DI VOLUME PROSTATICO NON SOSPETTO

1. Se i sintomi non sono particolarmente invalidanti per il paziente o se il paziente non desidera essere trattato:

Non è raccomandata alcuna ulteriore valutazione e il paziente deve essere *rassicurato* ed eventualmente rivalutato in futuro. Questa raccomandazione è basata sulla considerazione che questa categoria di pazienti con LUTS non invalidanti molto probabilmente non svilupperà mai in futuro un significativo problema di salute legato a tale condizione.

2. In pazienti con sintomi invalidanti:

È ormai accertato che i LUTS riconoscono un gran numero di cause che possono agire singolarmente o in associazione: Iperplasia Prostatica Benigna (IPB), Vescica Iperattiva (OAB) e Poliuria Notturna rappresentano le cause più importanti.

Il medico può **discutere le opzioni di trattamento** con il paziente **basandosi sui risultati della valutazione iniziale** senza la necessità di eseguire ulteriori indagini. Nella gestione iniziale, è necessario discutere i rischi ed i benefici di ciascuna opzione terapeutica (vigile attesa, trattamento farmacologico, trattamenti mininvasivi e terapia chirurgica). La scelta del trattamento più appropriato viene raggiunta attraverso **un percorso decisionale condiviso** tra medico e paziente.

a) Se il paziente presenta come sintomo predominante una significativa nicturia:

- Se il paziente si alza dal letto per urinare **2 o più volte per notte**, gli dovrebbe essere chiesto di compilare un **diario minzionale per 3 giorni**. Tale diario consentirà di dimostrare la presenza di **poliuria**, laddove presente. Quest'ultima potrebbe essere una poliuria delle 24 ore o una poliuria notturna. La poliuria delle 24 ore viene definita come una diuresi giornaliera ≥ 3 litri. La **poliuria notturna** viene diagnosticata quando più del 33% della diuresi delle 24 ore avviene di notte. Il paziente dovrebbe essere gestito secondo **l'algoritmo della nicturia**. Se la sintomatologia non migliora in maniera soddisfacente, il paziente dovrebbe essere trattato seguendo le linee guida utilizzate per gli uomini in cui la nicturia non è il sintomo predominante.

b) Se il paziente non ha poliuria:

Se viene preso in considerazione il trattamento medico il medico può procedere con una terapia basata principalmente sui seguenti principi:

1. Regolazione dei fattori modificabili come:

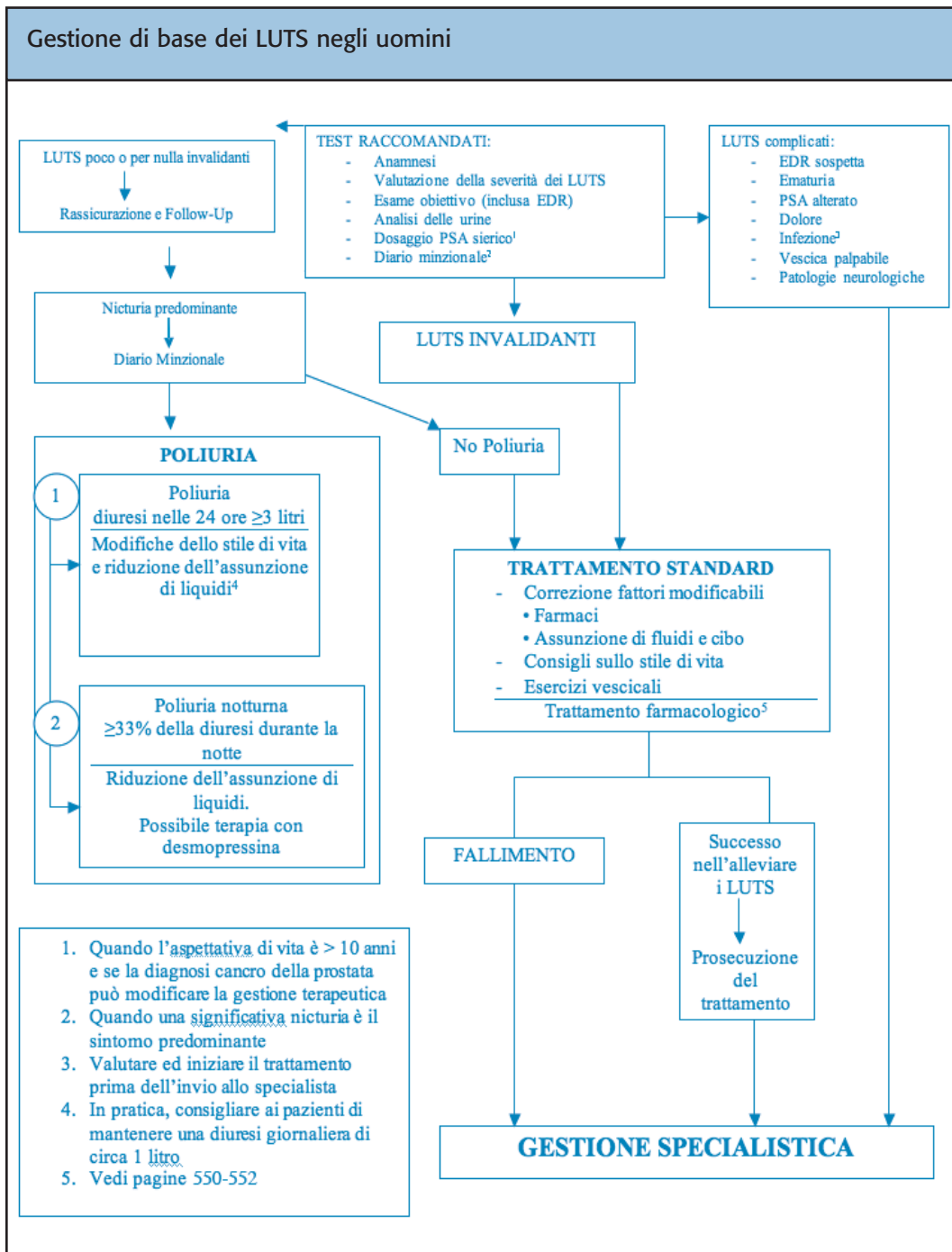
- Trattamenti concomitanti
- Regolazione dell'assunzione di fluidi, specialmente la sera
- Modifiche dello stile di vita (evitare una vita sedentaria)
- Consigli dietetici (evitare squilibri dietetici, quali eccessiva assunzione di alcool e di cibi eccessivamente stagionati o irritanti)

2. Trattamenti farmacologici: (vedi pagine 550-552)

Il paziente dovrebbe essere seguito per **valutare il successo o l'eventuale fallimento** ed i possibili effetti collaterali della terapia. L'intervallo di tempo necessario per valutare il successo della terapia varia a seconda del tipo di trattamento scelto, in genere 2-4 settimane per gli α -bloccanti e 3 mesi per gli inibitori delle 5α -reduttasi.

- **Se il trattamento si dimostra efficace ed il paziente è soddisfatto**, le visite di **follow-up** andrebbero effettuate approssimativamente una volta l'anno, ripetendo la valutazione iniziale come sottolineato in precedenza. La strategia di follow-up permetterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'indicazione al trattamento chirurgico.
- **Se il trattamento si dimostra inefficace e il paziente non è soddisfatto**, il paziente dovrebbe essere inviato all'Urologo per ulteriori accertamenti e per valutare la possibilità di un approccio interventistico.

- Se viene preso in considerazione un approccio interventistico il paziente dovrebbe essere inviato allo specialista di riferimento.



2. GESTIONE SPECIALISTICA

IN CASO DI LUTS INVALIDANTI PERSISTENTI DOPO LA GESTIONE DI BASE

Lo specialista dovrà utilizzare ulteriori test al di là di quelli raccomandati nella gestione di base:

- Diario minzionale
- Questionario dettagliato che esplori i LUTS
- Uroflussometria
- Valutazione ecografica del Residuo Post-Minzionale (RPM)

A. SE PREDOMINANO I SINTOMI DELLA FASE DI RIEMPIMENTO (OAB) E NON C'È EVIDENZA DI OSTRUZIONE

La **Vescica Iperattiva (OAB)** secondaria ad iperattività idiopatica del detrusore rappresenta la **più frequente causa di LUTS**, in assenza di evidenze di **ostruzione cervico-uretrale (BOO)** alla uroflussometria ed alla valutazione ecografica del RPM. Le opzioni terapeutiche, che comprendono **interventi sullo stile di vita, modifiche comportamentali** (esercizi vescicali e per i muscoli del pavimento pelvico) e **terapia farmacologica** (antimuscarinici), dovrebbero essere attentamente discusse con il paziente.

Generalmente, i migliori risultati si ottengono **dall'uso combinato delle tre modalità di trattamento** elencate. Nel caso in cui tale terapia si rivelasse inefficace ed i sintomi particolarmente gravi, andrebbero prese in considerazione modalità di trattamento di più recente introduzione quali la **tossina botulinica** o la **neuromodulazione sacrale**.

B. SE C'È EVIDENZA DI OSTRUZIONE

La scelta della terapia più idonea deve considerare due possibili opzioni: la terapia farmacologica e la terapia interventistica.

1. Se viene presa in considerazione la terapia farmacologica:

la **scelta di una terapia farmacologica** dovrebbe essere **influenzata da due fattori**: la concomitante presenza di sintomi riferibili a **vescica iperattiva (OAB)** e le **dimensioni** della prostata o i **livelli di PSA** sierico.

a) Coesistenza di sintomi di ostruzione e di iperattività vescicale:

questa condizione andrebbe trattata con una terapia di combinazione con **alfa-litici** e **antimuscarinici**, che mostra un ottimo profilo di efficacia e tollerabilità.

b) Prevalenza di sintomi di ostruzione:

gli agenti alfa-litici rappresentano il trattamento di prima scelta per i LUTS secondari ad ostruzione cervico-uretrale. Tuttavia, la terapia di combinazione con gli inibitori delle 5 α -reduttasi ha mostrato una **maggiore efficacia** quando è presente un **ingrossamento della prostata** e/o il **PSA è > 1.5ng/ml**.

Il paziente dovrebbe essere seguito per valutare l'efficacia del trattamento e i possibili effetti collaterali. L'intervallo di tempo necessario per valutare il successo della terapia varia a seconda del tipo di trattamento scelto, in genere 2-4 settimane per gli alfa-litici e 3 mesi per gli inibitori delle 5 α -reduttasi.

- **Se il trattamento si dimostra efficace ed il paziente è soddisfatto**, le visite di **follow-up** andrebbero effettuate approssimativamente ogni anno, ripetendo la valutazione iniziale come descritto in precedenza. La strategia di follow-up per

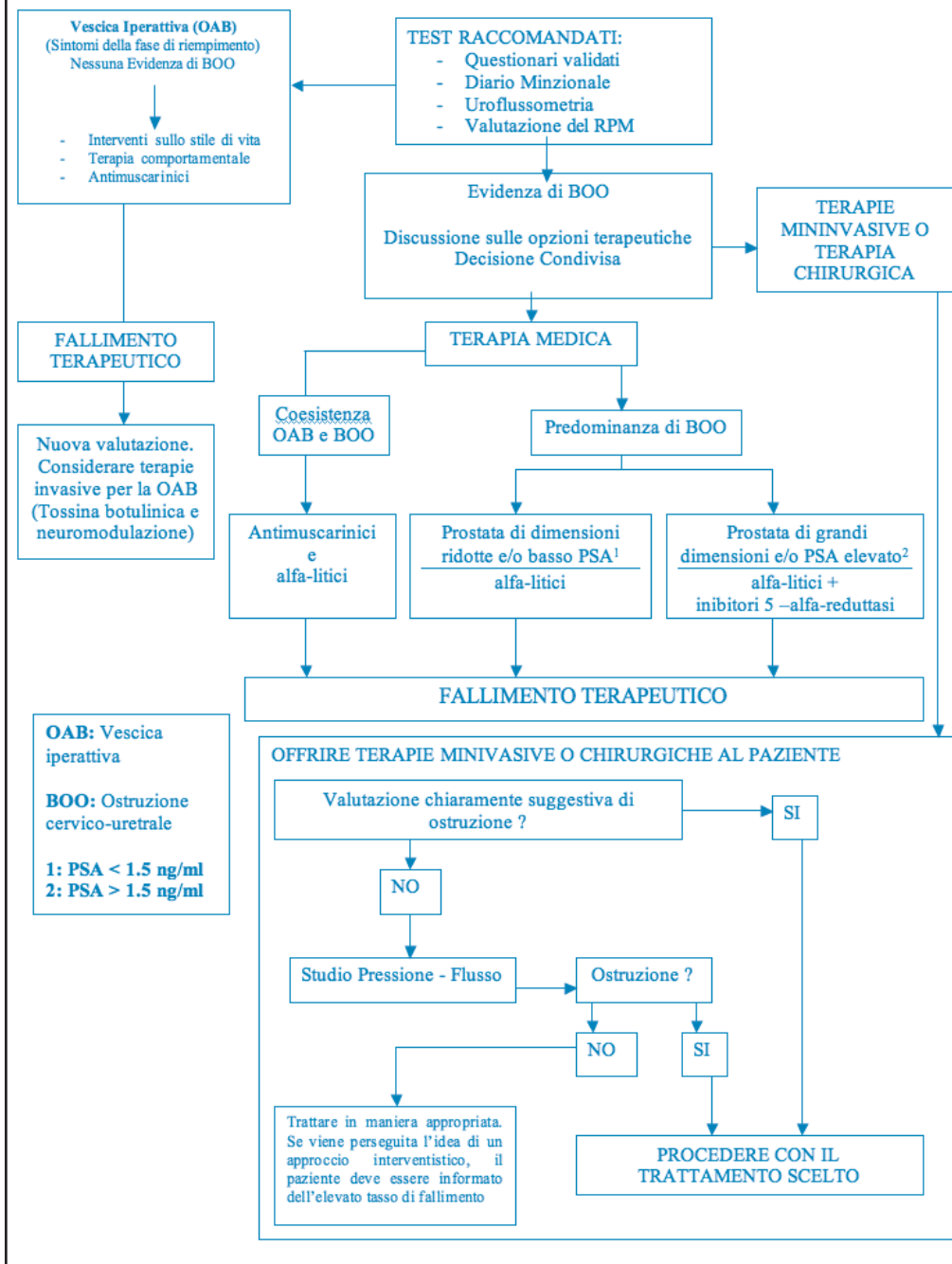
metterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'indicazione per il trattamento chirurgico.

- **Se il trattamento si dimostra inefficace e il paziente non è soddisfatto**, è necessario rivalutare il paziente e considerare altre terapie.

2. Se viene preso in considerazione un approccio interventistico:

- Se il paziente è candidato ad una **terapia chirurgica** ed esiste un'**evidenza di ostruzione** ($Q_{max} < 10 \text{ ml/s}$), il paziente ed il medico dovrebbero discutere i rischi ed i benefici dei vari interventi possibili. La TURP è ancora considerata il "gold standard" dei trattamenti invasivi, ma, laddove disponibili, potrebbero essere discussi nuovi approcci terapeutici interventistici. Le tecniche accettate per l'uso clinico sono riassunte nella tabella 1 (pagina 553).
- Se le condizioni del paziente **non sono sufficientemente suggestive** di ostruzione ($Q_{max} > 10 \text{ ml/s}$), è indicato uno **studio pressione-flusso**, dal momento che la possibilità di fallimento terapeutico è più elevata in assenza di ostruzione. Se viene pianificata una terapia interventistica **senza una chiara evidenza di ostruzione**, è necessario che il paziente sia informato di un **più alto rischio di fallimento** della procedura.

Gestione specialistica dei LUTS persistenti ed invalidanti successiva alla gestione di base



3. CRITERI PER DEFINIRE L'ACCETTABILITÀ DELLE OPZIONI TERAPEUTICHE

Perché un tipo di trattamento possa essere definito accettabile deve rispondere ai seguenti criteri:

1. **Efficacia e sicurezza** del trattamento devono essere dimostrati in studi clinici, in accordo alle linee guida stabilite dall' International Consultation on Prostate Diseases.
2. Qualsiasi trattamento per questa patologia dovrebbe **migliorare i sintomi** e/o **prevenire le complicanze a lungo termine**, attraverso la riduzione del volume prostatico e/o la riduzione dell'ostruzione o attraverso altri meccanismi d'azione.
3. **Il rischio** di morbidità e mortalità di ciascun trattamento deve essere considerato nel contesto del trattamento:
 - **Nuovi trattamenti invasivi** dovrebbero essere confrontati con trattamenti simili di provata efficacia o con la TURP.
 - **I trattamenti farmacologici** dovrebbero essere confrontati con il placebo, essere meno dannosi possibile, essere ben accetti ai pazienti, non dovrebbero interferire con il benessere del paziente o con la sua qualità di vita.
4. Una volta che un nuovo trattamento viene considerato accettabile, dovrebbero essere condotti **studi a lungo termine** per dimostrare:
 - Efficacia e sicurezza a lungo termine
 - Efficacia a lungo termine in confronto ad opzioni terapeutiche esistenti
 - Rapporti costo-efficacia in confronto ad opzioni terapeutiche esistenti ed emergenti.

I risultati di tali studi dovrebbero condurre all'identificazione di un trattamento ben consolidato nella pratica clinica o al rifiuto dello stesso in quanto opzione inaccettabile.

4. OPZIONI TERAPEUTICHE ACCETTABILI

Il paziente deve essere **informato** su tutte le opzioni terapeutiche disponibili per la sua condizione clinica e sui relativi benefici, rischi e costi di ciascuna modalità di trattamento.

I LUTS associati all'ostruzione prostatica benigna possono **pregiudicare significativamente la qualità di vita** nel paziente anziano, ma **molto raramente sono pericolosi per la vita**. Inoltre, un significativo numero di uomini con IPB confermata istologicamente o anche con ingrossamento benigno della prostata (BPE) non presentano alcuna progressione della malattia. Di conseguenza, è ragionevole discutere con il paziente i benefici, i rischi e i costi delle strategie terapeutiche disponibili e che **il paziente partecipi in maniera attiva alla scelta della terapia** (processo decisionale condiviso). Pertanto, alcuni pazienti con sintomi gravemente invalidanti potrebbero optare per la **chirurgia**, mentre altri pazienti potrebbero optare per una **vigile attesa** o per la terapia medica, a seconda della **propria personale visione** di rischi, benefici e costi.

A. VIGILE ATTESA

È stato dimostrato che la **progressione** dei LUTS, BPE e/o BPO, in termini di sintomatologia, aumento del volume prostatico e complicanze a lungo termine, è **molto più probabile** nei pazienti con **maggiore volume ghiandolare** e con **livelli di PSA più elevati** (>1.5ng/ml). La

maggior parte degli uomini con prostata più piccola e/o con livelli di PSA più bassi presentano una minima progressione dei sintomi nel tempo. Inoltre, il livello di gravità dei sintomi che ciascun individuo **può tollerare** prima che questi diventino invalidanti è **estremamente variabile**.

Per queste ragioni, la **vigile attesa** rappresenta un'opzione terapeutica accettabile per i pazienti con sintomi lievi, moderati o anche gravi, finché questi non pregiudicano la qualità di vita o finché non insorge una delle **indicazioni imperative alla chirurgia** (principalmente dilatazione delle alte vie urinarie e/o aumento della creatinina).

Se il paziente, adeguatamente informato sulle varie opportunità terapeutiche e sulle loro conseguenze, preferisce la vigile attesa, dovrebbe essere **controllato almeno una volta l'anno**, ripetendo la valutazione iniziale descritta in precedenza. Questa strategia di follow-up permetterà al medico di riscontrare ogni eventuale variazione instauratasi nell'anno precedente, in particolare se vi sia stata una progressione o un aggravamento dei sintomi, o se sia insorta una complicanza che rappresenti un'indicazione **imperativa** al trattamento chirurgico.

B. TERAPIA MEDICA

I pazienti che hanno iniziato la terapia medica andrebbero monitorati ad intervalli regolari, ripetendo la valutazione iniziale, valutando il successo o l'insuccesso del trattamento ed i possibili effetti collaterali valutando se sia opportuno alcun cambiamento del piano terapeutico. Una volta individuato lo schema terapeutico più adatto alle condizioni fisiologiche e patologiche dei pazienti, il loro follow-up dovrebbe avere una cadenza almeno annuale.

Prima di intraprendere la terapia medica, è buona norma che lo specialista Urologo discuta col paziente circa i benefici, i costi ed i rischi della terapia farmacologica.

1. Antagonisti dei recettori α -adrenergici (alfa-litici)

- Studi clinici randomizzati hanno dimostrato che i farmaci alfa-litici sono **efficaci, maneggevoli ed associati ad un netto miglioramento della qualità della vita**.
- I farmaci alfa-litici rappresentano una **opzione terapeutica adeguata** per il trattamento dei LUTS invalidanti dovuti alla BPO, in assenza di complicanze importanti.
- **La efficacia a lungo termine e la sicurezza** del trattamento con alfa-litici è stata ribadita dalle estensioni "in aperto" di studi clinici randomizzati, anche se sono necessari ulteriori studi, per esempio sul rapporto costo-beneficio.
- L'efficacia clinica sui sintomi e la sicurezza del trattamento non possono essere predetti con la sola **valutazione preclinica**. Tuttavia, è possibile prevedere l'effetto sul flusso urinario.
- Nell'ambito dei farmaci alfa-litici, non è stato ancora possibile identificare il tipo di selettività recettoriale più vantaggiosa.
- Il concetto di **uroselettività clinica**, definita dalla Consultazione Internazionale sulla IPB come "il rapporto tra gli effetti desiderati sull'ostruzione e sui sintomi delle basse vie urinarie rispetto agli effetti collaterali" è ancora un **concetto valido**.
- Tutti i farmaci alfa-litici possono provocare giramenti di testa, astenia, ipotensione ortostatica e possono comunque ridurre la pressione arteriosa. La frequenza degli effetti collaterali dei farmaci alfa-litici possono variare tra molecole diverse e la scelta di un particolare farmaco può essere influenzata dalle condizioni cardiovascolari e

dalla vita sessuale del paziente. I giramenti di testa e l'astenia possono essere legati all'effetto dei farmaci sul sistema nervoso centrale.

- Confronti adeguati tra farmaci alfa-litici diversi sono tuttora scarsi così da rendere difficile il confronto tra le diverse molecole. Ulteriori studi clinici sono necessari.
- L'azione clinica degli alfa-litici è rapida. Il successo della terapia è solitamente verificabile dopo 2-4 settimane dall'inizio del trattamento.
- I farmaci alfa-litici sono il trattamento di prima scelta nell'ostruzione prostatica (BPO).
- Nei pazienti con BPO e ipertensione arteriosa, i farmaci alfa-litici rimangono il trattamento di prima scelta per l'ostruzione. L'ipertensione arteriosa o le malattie cardiovascolari eventualmente associate dovrebbero essere trattate in maniera indipendente secondo le linee guida correnti.

2. Inibitori delle 5 α -reduttasi (5-ARI)

- Tra le diverse forme di terapia ormonale disponibile (blocco androgenico, antiandrogeni ed inibitori delle 5 α -reduttasi, solo questi ultimi hanno mostrato efficacia e sicurezza, in studi clinici controllati e randomizzati. Tuttavia la loro efficacia sui sintomi e sul flusso urinario è sicuramente minore nei pazienti senza ipertrofia prostatica. Questa classe di farmaci rappresenta comunque una opzione terapeutica di prima scelta soddisfacente in pazienti sintomatici con ipertrofia prostatica in assenza di gravi complicanze.
- L'efficacia a lungo termine degli inibitori delle 5 α -reduttasi è stata ampiamente dimostrata in estensioni "in aperto" di studi clinici randomizzati anche se ulteriori studi, per esempio sul rapporto costo/beneficio, sono necessari.
- I dati disponibili in letteratura, indicano che gli inibitori delle 5 α -reduttasi hanno una potenziale azione inibente sulla progressione dell'ipertrofia prostatica, inoltre, riducono e ritardano significativamente eventi come la ritenzione urinaria acuta e la necessità di intervento chirurgico.
- I dati disponibili dimostrano come i farmaci 5-ARI hanno un effetto preventivo sulla progressione dell'ipertrofia prostatica e riducono in maniera significativa parametri importanti dal punto di vista clinico come il rischio di ritenzione urinaria e la necessità di intervento chirurgico.
- Gli inibitori delle 5 α -reduttasi riducono il livello sierico di PSA dimezzandone il suo reale valore, l'utilità clinica del PSA rimane però invariata a patto che il valore ottenuto dal laboratorio venga raddoppiato. Ad oggi non esiste alcuna evidenza che l'uso dei 5-ARI possa in alcun modo mascherare la presenza di un tumore prostatico.
- I più comuni effetti collaterali dei 5-ARI riguardano la sfera sessuale (riduzione del volume dell'eiaculato, calo della libido e impotenza).
- Infine, è importante ricordare la risposta clinica al trattamento con 5-ARI può essere valutata solo dopo almeno tre mesi di terapia.

3. Terapia combinata

La terapia combinata basata sulla contemporanea somministrazione di alfa-litici ed inibitori della 5 α -reduttasi è un trattamento appropriato ed efficace in pazienti che presentano LUTS associati ad un dimostrato ingrossamento del volume prostatico.

4. Terapie alternative

- I trattamenti medici alternativi per i LUTS includono prevalentemente preparazioni fitoterapiche e derivati di sostanze polieniche. L'uso di terapie mediche alternative per i LUTS varia considerevolmente a seconda delle varie aree geografiche per la diversa evoluzione delle tradizioni terapeutiche e delle strutture del sistema sanitario. In alcuni paesi sono considerati come trattamenti farmaceutici e sono parzialmente o totalmente rimborsabili, in altri non sono rimborsati seppur considerati una terapia farmacologica, in altri ancora sono considerati solamente come integratori alimentari.
- La maggior parte dei fitoterapici sono estratti da piante con differenti componenti, ottenuti grazie a differenti procedure di estrazione, che rendono difficile un efficace e valido paragone tra i vari estratti, anche se questi derivano da una stessa pianta. Notevoli progressi sono stati compiuti verso l'isolamento di varie componenti di queste preparazioni e sugli studi circa il loro possibile meccanismo d'azione.
- Studi clinici randomizzati, effettuati confrontando un estratto della pianta *Serenoa Repens* (Permixon) versus placebo suggeriscono una superiorità dell'estratto rispetto al placebo. Studi comparativi di questo estratto rispetto ad altri farmaci non sono conclusivi poiché non includono un braccio placebo. Altri prodotti (estratti da *Pygeum africanum*, preparazioni che contengono alte concentrazioni di β -sitosterolo e Mepartricina) non sono stati valutati in studi adeguati per poter giungere a conclusioni significative.
- In accordo con le linee guida della Consultazione Internazionale, sono quindi necessari ulteriori studi clinici, particolarmente studi a lungo termine. Tali studi sono fortemente incoraggiati dalla Consultazione Internazionale, poiché questo approccio terapeutico viene considerato una direzione interessante sia per la ricerca farmacologica che clinica.

C. TERAPIA CHIRURGICA

L'approccio chirurgico standard garantisce il più netto e significativo miglioramento a lungo termine dei sintomi, con rischi peraltro accettabili. Tuttavia, si riscontra un crescente interesse per gli interventi mini-invasivi che producono miglioramenti dei sintomi di grado variabile con rischi che, in alcuni casi, sono inferiori a quelli della chirurgia. Manca però l'evidenza dell'efficacia a lungo termine di tali procedure: rimane incerto infatti se queste nuove tecniche hanno un rapporto costo-beneficio più vantaggiosi rispetto alla chirurgia tradizionale (per es. TURP).

Il panorama attuale delle varie tecniche disponibili è riassunto nella tabella 1.

Tabella 1. International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (ICBPH)

TERAPIA	SIGLA	ICBPH 2005
Resezione prostatica transuretrale	TURP (Transurethral resection of the prostate)	A
Prostatectomia a cielo aperto	OP (Open prostatectomy)	A
Elettrovaporizzazione transuretrale	TUVP (Transurethral electrovaporization)	A
Vaporizzazione-laser	LV (Laser-vaporization)	A
Termoterapia transuretrale a microonde	TUMT (Transurethral microwave therapy)	A
Ablazione transuretrale con ago	TUNA (Transurethral needle ablation)	A
Coagulazione interstiziale con laser	ILC (Interstitial laser coagulation)	A
Stent uretrale		A/R

Trattamenti chirurgici convenzionali e nuovi per la sintomatologia ostruttiva da patologia prostatica benigna e grado di raccomandazione riguardo il loro impiego (linee guida internazionali). A = accettabile; A/R = accettabile con restrizioni.

5. Valutazione standard di un nuovo trattamento in studi clinici

Tutti i nuovi farmaci e dispositivi sviluppati per la terapia dei LUTS, dell'ipertrofia prostatica, dell'ostruzione cervico-uretrale e dell'ostruzione prostatica dovrebbero essere sottoposti a rigorosi studi clinici di fase 3, della durata di almeno 12 mesi, nei quali i trattamenti in esame vengono confrontati con le terapie standard e/o con placebo o trattamenti finti (sham treatment) al fine di documentare la loro efficacia. Per i prodotti commerciali, questi studi potrebbero essere sponsorizzati da chi detiene o utilizza il brevetto/produttore dell'apparecchiatura/industria farmaceutica; tuttavia si raccomanda il monitoraggio di terze parti di tutta la documentazione relativa a ciascun centro che partecipa allo studio per evitare qualsiasi possibile conflitto di interesse.

Tutti i nuovi farmaci e dispositivi in fase di sperimentazione dovrebbero, inoltre, essere sottoposti a ulteriori studi clinici di fase 4 per documentarne l'efficacia a lungo termine (>12 mesi).

Si raccomanda inoltre l'esecuzione di studi clinici di efficacia nella realtà clinica quotidiana e studi sul rapporto costo-beneficio.

Tutti gli studi sul modello umano devono seguire i principi della Dichiarazione di Helsinki come approvato dal Associazione Mondiale dei Medici nell'Ottobre 2000 e devono essere approvati dal Comitato Etico (sedi locali o sede centrale). Tutti gli studi clinici dovrebbero essere pianificati, gestiti e condotti in stretta collaborazione con biostatistici per garantire una adeguata dimensione del campione, una corretta analisi ed interpretazione dei dati.

I criteri di inclusione e di esclusione, i parametri di efficacia dei farmaci e dei dispositivi considerati, dovrebbero essere scelti tenendo in considerazione gli effetti attesi dai farmaci e dai dispositivi sulla patologia. Piuttosto che creare nuovi modelli di quantificazione dei sintomi, gli sperimentatori dovrebbero utilizzare questionari preesistenti che siano ampiamente disponibili, validati, tradotti ed adattati culturalmente come l'IPSS.

La pubblicazione dei risultati su riviste con peer-review dovrebbe seguire gli standard accettati a livello internazionale come quelli pubblicati sul Journal of the American Medical Association (JAMA 272: 1926-1931, 1994, JAMA 277: 927-934, 1997).

I manoscritti dovrebbero includere un elenco preciso dei criteri di inclusione e di esclusione dello studio ed un dettagliato diagramma del flusso dei pazienti attraverso le diverse fasi dello studio (JAMA 272: 1926-1931, 1994). I risultati, ed i parametri di efficacia e sicurezza dovrebbero essere riportati in modo chiaro e conciso, evitando di combinare due o più parametri in un "indice globale".

E' infatti importante considerare ciascuna variabile in modo singolo, riportando la esatta percentuale dei pazienti che hanno ottenuto un miglioramento (o un peggioramento) in relazione a quel determinato parametro. Le variazioni dei diversi parametri dovrebbero essere riportate sia in valore percentuale che assoluto. Inoltre per tutte le variabili riportate nello studio dovrebbero essere specificati i valori di tendenza centrale (media e mediana) e di varianza (deviazione e errore standard, intervalli di confidenza).

Negli studi registrativi, questionari standardizzati di valutazione globale soggettiva dovrebbero essere somministrati durante le diverse visite di controllo al fine di poter correlare il miglioramento dei sintomi e della qualità di vita alla percezione del paziente stesso.

INTERNATIONAL-PROSTATE SYMPTOM SCORE (I-PSS)						
	Nessuna volta	Meno di una volta su 5	Meno di metà delle volte	Circa metà delle volte	Più di metà delle volte	Quasi sempre
Quante volte nell'ultimo mese ha avvertito la sensazione di incompleto svuotamento vescicale al termine della minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese, quante volte ha urinato meno di due ore dopo l'ultima minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese le è mai capitato di dover mingere in più tempi?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quante volte ha avuto difficoltà a posporre la minzione?	0	1	2	3	4	5
Nell'ultimo mese quanto spesso il getto urinario le è parso debole?	0	1	2	3	4	5
Quante volte nell'ultimo mese ha dovuto sforzarsi per iniziare ad urinare?	0	1	2	3	4	5
	Mai	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 o più volte
Nel corso dell'ultimo mese, quante volte si è alzato per andare a urinare la notte?	0	1	2	3	4	5
Punteggio totale IPSS =						

Bother Score (BS)							
	Bene	Soddisfatto	Abbastanza soddisfatto	Così così	Relativamente insoddisfatto	Molto	Male
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con la sua condizione urinaria, come si sentirebbe?	0	1	2	3	4	5	6
Bother score (BS) =							

Diario minzionale

ESEMPIO

Ora	Volume di urine raccolte	Urgenza	Perdita involontaria di urine	Introito di liquidi
Sveglia 7.15	200 (ml)	0	0	
7.30	100 (ml)	+	0	
				400 ml
10.10	150 (ml)			
				300 ml
11.30	275 (ml)	+	0	
12.30	150 (ml)	0	0	250 ml
15.00	220 (ml)	0	0	
				300 ml
15.45	0	0		
17.30	175 (ml)	0	0	
				250 ml
19.45	200 (ml)	0	0	
				300 ml
21.30	175 (ml)	0	0	
				250 ml
22.30	100 (ml)	0	0	
Andato a dormire				
3.30	250 (ml)	0	0	
Totale				

Con il supporto educativo di



ISBN 978-88-901296-3-6