Società Italiana di Urologia dal 1908

TECNICHE MINI-INVASIVE NON ABLATIVE PER IL TRATTAMENTO DEI SINTOMI URINARI SECONDARI AD AUMENTO VOLUMETRICO DELLA PROSTATA

G. M. Busetto, M. Gacci, C. De Nunzio, R. Bartoletti, G. Carrieri, V. Ficarra

INDICE

1. INTRODUZIONE 1

2. TRATTAMENTI MINI-INVASIVI NON ABLATIVI 2

2.1 Prostatic urethral lift (Urolift) 2

2.2 iTIND 3

3. DISCUSSIONE 4

4. CONCLUSIONI 5

5. BIBLIOGRAFIA 6

1. INTRODUZIONE

Il trattamento iniziale dei pazienti con sintomi del basso apparato secondari ad aumento volumetrico della prostata è di tipo farmacologico e può avvalersi di farmaci con differenti meccanismi d'azione quali gli alfa1-bloccanti, gli inibitori dell'enzima 5-alpha-reduttasi, gli anti-muscarinici e più recentemente anche gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 [1]. Il trattamento endoscopico/chirurgico è indicato nei pazienti che non hanno avuto una risposta soddisfacente al trattamento farmacologico o che per la comparsa di effetti collaterali indesiderati non sono disposti ad assumere i farmaci a lungo termine.

La resezione transuretrale della prostata (TURP) è ancora oggi il trattamento standard nei pazienti con volume prostatico £ 80 cc, con le tecniche di enucleazione laser (Holmio o Tullio) considerati come la principale alternativa [1]. Tuttavia, queste tecniche possono essere gravate da effetti indesiderati attesi a carico dell'eiaculazione che possono non essere accettate soprattutto da pazienti giovani e sessualmente attivi. In questo scenario, negli ultimi anni sono state proposte tecniche mini-invasive non ablative in grado di garantire con maggiore probabilità una preservazione della funzione eiaculatoria quali il prostatic urethral lift (Urolift) e più recentemente l'iTIND.

L'obiettivo del presente documento è di delineare il ruolo attuale delle tecniche mini-invasive non ablative nel trattamento dei LUTS secondari ad aumento volumetrico della prostata alla luce dei dati disponibili della Letteratura internazionale.

2. TRATTAMENTI MINI-INVASIVI NON ABLATIVI

2.1 – Prostatic urethral lift (Urolift)

Il Prostatic Urethral Lift (PUL) è una procedura standardizzata, di semplice esecuzione, eseguibile sia in anestesia locale che in anestesia generale con i pazienti in posizione litotomica. I lobi prostatici deformanti l'uretra prostatica vengono compressi mediante il posizionamento di piccoli impianti simili a suture per via endoscopica trans-uretrale mediante l'utilizzo di uno specifico dispositivo. Il numero di impianti necessari è variabile in funzione delle dimensioni e soprattutto della lunghezza dell'uretra deformata dai lobi prostatici. L'effetto finale determina un'adeguata apertura dell'uretra prostatica determinando la formazione di un ampio canale che consenta un più agevole passaggio delle urine. La tecnica prevede la preservazione del veru montanum, del collo vescicale e quindi dello sfintere genitale preservando le strutture interessare dal meccanismo eiaculatorio [2]. Il trattamento è principalmente indicato per quei pazienti che presentano lobi prostatici laterali ostruenti, mentre più controversa è l'indicazione nei pazienti con presenza di un lobo medio prostatico [3].

Una revisione sistematica e meta-analisi di 10 studi che includevano circa 680 pazienti ha dimostrato nel 2015 che il trattamento PUL era associato ad un significativo miglioramento dei sintomi urinari, della qualità di vita e del flusso urinario dopo 12 mesi di trattamento senza nessun impatto negativo sulla funzione sessuale dei pazienti trattati [3]. Rukstalis et al hanno confermato un significativo miglioramento dei sintomi e del flusso massimo 24 mesi dopo trattamento PUL in confronto con trattamento fantasma. In particolare, l'IPSS, la QoL, il BPH Impact Index ed il flusso massimo erano risultati migliorati rispettivamente del 36%, 40%, 54% e 77% rispetto al valore iniziale. In questo studio veniva riportata una percentuale di ri-trattamento con TURP pari all'8% dei casi ma non veniva riportati effetti collaterali legati alla funzione erettile ed eiaculatoria [4].

I risultati di uno studio randomizzato, multicentrico condotto in 10 Centri Europei ha confrontato i risultati a 24 mesi di follow-up dei pazienti sottoposti a trattamento con PUL con quelli ottenuti in un gruppo controllo composto da pazienti sottoposti a TURP. Sebbene lo studio abbia confermato i miglioramenti sui sintomi e sul flusso urinario nei pazienti sottoposti a trattamento PUL ad un follow-up di 24 mesi, è stato registrato un risultato inferiore nel confronto con la TURP. Viceversa, il trattamento PUL è risultato superiore alla TURP in termini di preservazione della funzione eiaculatoria [2].

Dati ad un follow-up di 5 anni sono stati pubblicati nel 2017 da Roehrborn et al. In questo studio gli Autori hanno confrontato l'effetto del PUL con quello ottenuto dopo un trattamento fantasma in 140 pazienti con volume prostatico compreso tra 30 e 80 mL. Gli Autori avevano osservato in precedenza che l'aumento del flusso urinario (+4.27 ml/s) osservato 3 mesi dopo il trattamento era rimasto sostanzialmente stabile dopo 12 mesi (+4.08 mL/s). Anche il questionario IPSS riportava un miglioramento significativo dopo 3 mesi di trattamento che rimaneva stabile dopo 12 mesi. I risultati dopo 5 anni di follow-up confermano i miglioramenti precedentemente registrati. In particolare, l'incremento dell'IPSS era pari a +36%, quello della QoL era pari a +50% e quello del flusso massimo (Qmax) era pari a +44%. Non sono stati segnalati effetti avversi, compresa la funzione erettile ed eiaculatoria [5].

I risultati favorevoli precedentemente riportati sono stati successivamente confermati da un studio multicentrico, real word che ha analizzato i dati di 1.213 pazienti trattati con Urolift. In particolare, l'IPSS valutato fino a 24 mesi registra una riduzione statisticamente significativa (superiore agli 8 punti). Non sono stati valutati gli indici di funzionalità sessuale [6]. Anche dati italiani hanno confermato i benefici della procedura PUL a 12 mesi dal trattamento sia in termini di miglioramento dell'IPSS (diminuzione di 11 punti), che di riduzione residuo post-minzionale (riduzione da 70 mL a 22.5 mL), di incremento dei valori di Qmax (miglioramento da 8 mL/s a 14.5 mL/s) e di preservazione dell'eiaculazione [7]. La tabella 1 riporta i risultati dei principali studi clinici che analizzano il trattamento PUL (Table 1).

Sebbene esistano riserve sull'opportunità di trattare con PUL pazienti con ostruzione prostatica dovuta a lobo medio, pochi dati sono disponibili in Letteratura in merito all'impiego di PUL in questa categoria di pazienti. Nel 2016 Rukstalis et al. hanno analizzato i risultati ottenuti in 45 casi sottoposti a trattamento PUL in presenza di lobo medio prostatico confrontandoli con i risultati registrati in una serie storica trattata con PUL per ostruzione secondaria a soli lobi laterali. I pazienti trattati con lobo medio ostruente hanno riportato miglioramenti dei sintomi e del flusso massimo comparabili a quelli registrati nel gruppo trattato per ostruzione da lobi laterali [8]. Questi dati sono stati recentemente confermati in uno studio che confronta pazienti con ostruzione da lobo medio trattati con PUL nell'ambito di studi clinici o nella pratica clinica routinaria con pazienti sottoposti a trattamenti fantasmi o TURP [9].

L'ematuria (16-63%), la disuria (25-58%), il dolore pelvico (5-18%), l'urgenza minzionale (7-10%), l'incontinenza urinaria transitoria (3-16%) e le infezioni delle vie urinarie (3-11%) sono le più frequenti complicanze riportate in letteratura [1]. La percentuale di ritrattamenti è stimata essere pari a circa il 6% per ogni anno. Il 51% dei pazienti necessitano di un trattamento disostruttivo di tipo ablativo (TURP/laser) e circa il 32% vengono sottoposti ad un ritrattamento con PUL. Il 19% può richiedere la rimozione degli impianti [10].

Pochi studi hanno fornito una comparazione tra PUL ed altre metodiche utilizzate per il trattamento dei LUTS/BPH. D'interesse può essere la comparazione tra il trattamento PUL ed il trattamento ablativo con vapore acqueo. Nel 2021 Elterman et al hanno riportato dopo 24 e 36 mesi dall'esecuzione delle procedure, un lieve vantaggio a favore del trattamento ablativo con vapore in termini di miglioramento dell'IPSS. Al contrario, gli Autori non hanno riportato significative difference a 12-36 mesi dal trattamento in termini di miglioramento del flusso massimo. In questo studio solo i pazienti sottoposti a PUL evidenziavano un miglioramento della funzione eiaculatoria rispetto ai punteggi registrati pre-operatoriamente. In questo studio i pazienti sottoposti ad ablazione prostatica con vapore dimostravano un minore tasso di ritrattamento rispetto a quelli sottoposti al trattamento non ablativo [11]. Uno studio recente ha confrontato i risultati ottenuti in 62 pazienti sottoposti a PUL con quelli ottenuti in 86 pazienti sottoposti a trattamenti ablativi con utilizzo di vapore (sistema Rezum) evidenziando a 2 anni dal trattamento risultati sovrapponibili in termini di miglioramento dei LUTS, del punteggio di qualità di vita correlato alla presenza dei sintomi minzionali e di incremento del flusso massimo. Tuttavia, il trattamento PUL ha dimostrato un ridotto tempo di cateterizzazione, un più basso rischio di complicanze post-operatorie ed un minore utilizzo di farmaci anticolinergici nel periodo post-operatorio. Viceversa, il tasso ri re-intervento a due anni è risultato più elevato nei pazienti sottoposti a trattamento PUL [12].

2.2 – iTIND

Si tratta di un dispositivo al nitinolo che è composto da 3 montanti allungati e da un sistema di ancoraggio. Il dispositivo viene posizionato all'interno dell'uretra prostatica e rilasciato nella sua configurazione espansa così da esercitare una compressione radiale sul tessuto prostatico responsabile dell'ostruzione provocandone una necrosi ischemica che determina la creazione di un canale prostatico assimilabile ad una incisione prostatica. Dopo essere stato posizionato il dispositivo rimane in sede per 5 giorni e successivamente rimosso mediante una uretrocistoscopia ambulatoriale.

Gli studi prospettici non comparativi disponibili hanno documentato un miglioramento significativo dei sintomi e del flusso massimo ad un follow-up massimo di 3 anni [13, 14]. Nel 2021 Chughtai et al hanno pubblicato i dati di uno studio comparativo tra iTIND e trattamento fantasma riportando risultati migliori nel gruppo di studio ad un follow-up di 12 mesi in termini di riduzione dell'IPSS e incremento del flusso urinario. Inoltre, non sono stati registrati casi di insorgenza di disfunzione erettile o eiaculatoria [15]. Pur mancando al momento studi di comparazione con la TURP, una network meta-analisi ha evidenziato risultati per iTIND inferiori alla TURP ad un follow-up di 3-6 mesi [16].

3. DISCUSSIONE

L'analisi dei dati della Letteratura dimostra che nell'ambito dei trattamenti mini-invasivi non ablativi per i LUTS secondari ad aumento volumetrico della prostata, il trattamento PUL è supportato da un maggior numero di studi clinici rispetto al trattamento iTIND.

Per tale motivo, le linee guida EAU attribuiscono al trattamento PUL un ruolo ben definito nel trattamento dei LUTS maschili assegnandone un grado forte di raccomandazione nei pazienti interessati alla preservazione della funzione eiaculatoria che presentino prostate di volume < 70 cc e con non abbiano un lobo medio [1]. Ovviamente questi pazienti devono essere adeguatamente informati sulla minore efficacia del trattamento PUL rispetto alla TURP o ai trattamenti Laser ed al rischio concreto nel tempo di dover ricorrere ad un ulteriore trattamento per il loro problema [16].

La preservazione della funzione eiaculatoria è un aspetto fondamentale da tenere nella giusta considerazione nella scelta del trattamento da proporre, soprattutto al paziente giovane e sessualmente attivo. I dati della Letteratura inequivocabilmente sottolineano come il trattamento PUL garantisca un significativo vantaggio rispetto alle procedure chirurgiche tradizionali come la TURP, o le varie metodiche di enucleazione laser in termini di preservazione della funzione sessuale, includendo sia l'erezione che l'eiaculazione [17, 18].

I risultati espressi dal trattamento PUL in termini di preservazione della funzione eiaculatoria ne sottolineano anche un possibile ruolo nel trattamento di quei pazienti che rifiutano gli effetti collaterali prevalentemente eiaculatori legati all'assunzione della terapia medica con alfa1-bloccanti o che non accettano i potenziali effetti collaterali sulla potenza erettile propri della terapia con inibitori dell'enzima 5alfa-reduttasi. In questo senso, la mini-invasività del trattamento può rappresentare un elemento a supporto di una possibile indicazione alternativa alla terapia farmacologica in pazienti ben motivati.

Un potenziale limite del trattamento PUL può essere legato al rischio di reintervento che è probabilmente sottostimato nei trial clinici rispetto a quanto osservabile nel mondo reale. L'importanza del successo e della durata nel tempo del trattamento deve essere presa in considerazione, poiché il costo di un secondo intervento o di un ritrattamento farmacologico può avere un impatto negativo sui sistemi sanitari. La letteratura manca di studi randomizzati indipendenti di alta qualità, e solo pochi studi possono essere considerati affidabili. Una revisione interessante è stata condotta in questo senso su un totale di 36 studi e 6380 pazienti. I ritrattamenti dopo PUL sono stimati essere pari al 13% a 5 anni. Anche i ritrattamenti farmacologici sono scarsamente riportati, con un 11% dopo 5 anni di follow-up [19]. Altra evidenza recentissima riporta un tasso di ritrattamento ad 1 anno del 5.1% [20].

Il trattamento non ablativo con iTIND è attualmente considerato "under investigation" dalle linee guida EAU, soprattutto in relazione alla mancanza di studi di comparazione con le tecniche di riferimento [1].

Tra i trattamenti mini-invasivi per l'ipertrofia prostatica vengono oggi frequentemente utilizzate procedure che a differenza del trattamento PUL o di quello iTIND si basano su un meccanismo di ablazione del tessuto prostatico con l'utilizzo del vapore (sistema Rezum), del getto d'acqua (Aquablation) e dell'embolizzazione delle arterie prostatiche. A differenza del trattamento PUL, nessuna delle precedenti tecniche di ablazione è in grado di garantire al paziente la preservazione dell'eiaculazione retrograda. Infatti, i tassi di eiaculazione retrograda variano dallo 0 al 56% dopo embolizzazione arteriosa, dal 3 all'11% dopo trattamento Rezum e dal 10 al 20% dopo trattamento con Aquablation. Tuttavia, le tecniche ablative per loro stessa natura possono garantire una maggiore e più duratura disostruzione con un minore tasso di ri-trattamento. Nessun confronto può essere considerato tra il trattamento PUL e le con metodiche di tipo enucleativo (adenomectomie laser o robotiche o open).

4. CONCLUSIONI

1. Il trattamento PUL si è dimostrato sicuro ed efficace nel determinare un miglioramento dei sintomi minzionali e del flusso urinario nei pazienti con LUTS secondari ad aumento volumetrico della prostata anche se in misura inferiore rispetto alla TURP
2. Il trattamento PUL consente la preservazione della funzione eiaculatoria ed è per tale aspetto superiore ai trattamenti ablativi o enucleativi tradizionali (TURP, Adenomectomie laser).
3. Il trattamento PUL è fortemente raccomandato nei pazienti che intendono preservare la funzione eiaculatoria e che accettano una minore efficacia sui sintomi rispetto ai trattamenti ablativi tradizionali e un più alto rischio di ri-trattamento.
4. Il trattamento PUL può essere preso in considerazione nei pazienti che non accettano la prosecuzione della terapia medica con alfa-bloccanti o inibitori delle 5alfa-reduttasi per la comparsa di effetti collaterali legati alla sfera sessuale.
5. Il trattamento iTIND è al momento supportato di una quantità minore di dati clinici e non sono disponibili studi di confronto con lo standard di trattamento (TURP). Per tale motivo è da considerarsi ancora in corso di valutazione.

5. BIBLIOGRAFIA

6. Cornu N., Gacci M., Hashim H et al EAU guidelines on non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS). Updated 2024 www.uroweb.org

7. Gratzke C, Barber N, Speakman MJ, Berges R, Wetterauer U, et al. Prostatic urethral lift vs transurethral resection of the prostate: 2-year results of the BPH6 prospective, multicenter, randomized study. BJU Int 2017; 119(5): 767-75.

8. Perera M., Roberts MJ, Doi SAR, Bolton D. Prostatic Urethral Lift Improves Urinary Symptoms and Flow While Preserving Sexual Function for Men with Benign Prostatic Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. Eur Urol 2015; 67: 704-713

9. Rukstalis D, Rashid P, Bogache WK, Tutrone RF, Barkin J, et al. 24-month durability after crossover to the prostatic urethral lift from randomised, blinded sham. BJU Int 2016; 118 Suppl 3: 14-22.

10. Roehrborn CG, Barkin J, Gange SN, Shore ND, Giddens JL, et al. Five year results of the prospective randomized controlled prostatic urethral L.I.F.T. study. Can J Urol 2017; 24(3): 8802-13.

11. Eure G, Gange S, Walter P, Khan A, Chabert C, et al. Real-World Evidence of Prostatic Urethral Lift Confirms Pivotal Clinical Study Results: 2-Year Outcomes of a Retrospective Multicenter Study. J Endourol 2019; 33(7):576-584.

12. Annese P, d'Altilia N, Mancini V, Falagario UG, Del Giudice F, et al. Preserving ejaculatory function in young patients with lower urinary tract symptoms: medium- to long-term follow-up of prostatic urethral lift at a single center. Ther Adv Urol 2021; 13: 17562872211037109.

13. Rukstalis D, Grier D, Stroup SP et al. Prostatic Urethral Lift (PUL) for obstructive median lobes: 12 month results of the MedLift Study. Prostate Cancer and Prostatic Diseases (2019) 22:411–419

14. Eure G, Rukstalis D, Roehrborn C. Prostatic Urethral Lift for Obstructive Median Lobes: Consistent Results Across Controlled Trial and Real-World Settings. J Endourol. 2023; 37(1):50-59.

15. Miller LE, Chughtai B, Dornbier RA et al. Surgical Reintervention Rate after Prostatic Urethral Lift: Systematic Review and Meta-Analysis Involving over 2,000 Patients. J Urol 2020; 204: 1019-1026.

16. Elterman D, Shepherd S, Saadat SH et al. Prostatic urethral lift (UroLift) versus convective water vapor ablation (Rezum) for minimally invasive treatment of BPH: a comparison of improvements and durability in 3-year clinical outcomes. Can J Urol. 2021; 28: 10824-10833

17. Law YXT, Chen WJK, Shen L. et al. Convective Water Vapor Energy Ablation (Rezum®) Versus Prostatic Urethral Lift (Urolift®): A 2-Year Prospective Study. J Endourol. 2024 Dec;38(12):1387-1394.

18. Amparore D, Fiori C, Valerio M, et al. 3-Year results following treatment with the second generation of the temporary implant- able nitinol device in men with LUTS secondary to benign pros- tatic obstruction. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021;24:349- 357.

19. De Nunzio C, Cantiello F, Fiori C, et al. Urinary and sexual function after treatment with temporary implantable nitinol device (iTind) in men with LUTS: 6-Month interim results of the MT-06-study. World J Urol. 2021;39: 2037-2042.

20. Chughtai B, Elterman D, Shore N, et al. The iTind temporarily implanted nitinol device for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: A multicen- ter, randomized, controlled trial. Urology. 2021;153(20):270-276.

21. Cornu JN, Zantek P, Burtt G, Martin C, Martin A, et al. Minimally invasive treatments for benign prostatic obstruction: a systematic review and network meta-analysis. Eur Urol 2023; 83(6): 534-547.

22. Manfredi C, García-Gómez B, Arcaniolo D, García-Rojo E, Crocerossa F, et al. Impact of surgery for benign prostatic hyperplasia on sexual function: a systematic review and meta-analysis of erectile function and ejaculatory function. Eur Urol Focus 2022; 8(6): 1711-1732.

23. Kim J, Polchert M, Chacko B, Tannenbaum J, Raheem O. Do minimally invasive benign prostatic hyperplasia treatments preserve sexual function? A contemporary review of the literature. Curr Urol Rep 2021; 22(11): 56.

24. Baboudjian M, Cornu JN, Gondran-Tellier B, Fourmarier M, Robert G, et al. Pharmacologic and surgical retreatment after office-based treatments for benign prostatic hyperplasia: a systematic review. Eur Urol Focus 2023; S2405-4569(23)00066-4.

25. Feiertag JH, Kane JA, Clark JY. Incidence of Surgical Reintervention for Benign Prostatic Hyperplasia Following Prostatic Urethral Lift, Transurethral Resection of the Prostate, and Photoselective Vaporization of the Prostate: A TriNetX Analysis. Eur Urol OS 2024; 59: 63-70.

Table 1

STUDIO	N PAZIENTI	IPSS BASALE	IPSS A 3 MESI	IPSS A 12 MESI	QMAX BASALE	QMAX A 3 MESI	QMAX A 12 MESI	IIEF BASALE	IIEF A 3 MESI	MSHQ - S BASALE	MSHQ - S A 3 MESI
MCVARY ET AL. 2014 MEAN±SD	137	22.2 (± 5.48)	11.2 (± 7.6)	11.1 (± 7.0)	8.02 (± 2.43)	12.29 (± 5.4)	12.1 (± 5.4)	18 (± 5.6)	19.3 (± 6.3)	9.1 (±3.1)	11.3 (± 3.2)
ROEHRBORN ET AL. 2017 MEAN±SD	140	22.2 (± 5.48)	11.2 (± 7.6)	11.1 (± 7.0)	8.02 (± 2.43)	12.29 (± 5.4)	12.1 (± 5.4)	18 (± 5.6)	19.3 (± 6.3)	9.1 (±3.1)	11.3 (± 3.2)
RUKSTALIS ET AL. 2016 MEAN±SD	51	25.41 (± 5.48)	12.32 (± 8.01)	15.22 (± 8.14)	8.04 (± 2.39)	11.95 (± 5.79)	12.07 (± 5.28)	15.38 (± 7.86)	16.51 (± 8.17)	8.79 (± 3.01)	11.19 (± 3.37)
SONKENSEN ET AL. 2015 MEAN±SD	44	22 (± 5.7)	10.5 (± 7.4)	10.7 (± 8.1)	9.2 (± 3.5)	13.6 (± 5.3)	13.6 (± 5.5)	20 (± 4.9)	19.7 (± 5.6)	11 (± 2.7)	11.9 (± 3)
ANNESE ET AL. 2021 MEAN±SD	35	20 (± 2.75)	10.5 (± 4.6)	9 (± 4)	8 (± 2)	13.5 (± 2.9)	14.5 (± 2.4)	20 (± 1.8)	21.5 (± 1)	11 (± 1.38)	12 (± 1.78)
EURE ET AL. 2019	1213	19.2	- 8.7	-8.1	12.6	+2.3	-0.4	NR	NR	NR	NR

IPSS: International Prostate Symptom Score; Qmax: max flow; IIEF: International Index of Erectile Function; MSHQ - s: Male Sexual Health Questionnaire; NR: not reported.

CON IL SUPPORTO NON CONDIZIONANTE DI

Teleflex™
Empowering the future of healthcare