

Attività di Ricerca Urologia

Gennaio 2008: Chiusura studio clinico sperimentale BXL6280214

American Urological Association Annual Meeting

May 17 - 22, 2008
Orlando, Florida, USA

Elocalcitol in the treatment of BPH: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase IIb clinical trial

Author Block: *Francesco Montorsi*, Milano, Italy; Enrico Colli., Milano, Italy*

Introduction and Objective: In preclinical studies elocalcitol, a non-hypercalcemic Vitamin D receptor agonist, has been shown to inhibit growth factor-stimulated human BPH cell proliferation, and to improve bladder function by inhibiting the RhoA-Rho kinase pathway. The objective of this study was to evaluate efficacy and safety of three different therapeutic regimens of elocalcitol in reducing prostatic volume, ameliorating urinary flow rate (Qmax) and LUTS after a 6 month treatment in BPH patients. **Methods:** The double blind, double dummy, randomized, placebo-controlled study was carried out on 542 BPH patients in 46 urological centers in Italy and Germany. Patients were randomized to receive orally 75 or 150 mcg elocalcitol, or 150 mcg elocalcitol plus 0.4 mg tamsulosin, or placebo, daily for 6 months. Prostate volume was measured at baseline and at treatment end by MRI. The primary end-point was mean percentage change from baseline in total prostate volume (TPV) vs. placebo. Transitional zone volume (TZV) was also measured. Qmax, micturition diary, IPSS (secondary end points), PSA values and hormone levels were also evaluated. **Results:** The groups were comparable in terms of demographics and baseline TPV, the overall drop-out rate was 8.1%, lower in elocalcitol vs. placebo groups. In the PP population, patients on placebo (n=61) had a 3.38% increase in TPV, which was reduced by elocalcitol monotherapy at 75 mcg (n=85, TPV +1.72%), and arrested at 150 mcg (n=76, TPV +0.50%, $P<0.0002$) as well as by combination treatment (n=86, TPV +1.59%, $P<0.05$). Elocalcitol 150 mcg was also significantly superior to placebo in reducing TZV ($P<0.01$). Elocalcitol 150 mcg improved IPSS vs. placebo in patients with bladder diary-documented storage symptoms, and increased Qmax by 2.04 ml/sec vs. 1.17 in placebo. A significant effect of elocalcitol 150 mcg was observed in patients with ≥ 3 daily episodes of urgency at baseline (-3.12%, $P<0.01$ vs. placebo), and positive effects documented also on nocturia and frequency. Elocalcitol in any treatment regimen was extremely well tolerated and accepted by patients. **Conclusions:** Elocalcitol 150 mcg has been identified as the optimal dose arresting prostate growth, improving Qmax, ameliorating LUTS, and preventing risk of AUR and need for surgery, key parameters of BPH progression, indicating its strong potential to become the monotherapy of choice for BPH treatment.

Keywords: +BPH,+Prostate volume

24.09.2008: Sling bulbouretrale modificabile (ARGUS) nel trattamento dell'incontinenza urinaria maschile: nuove indicazioni

C147

SLING BULBOURETRALE MODIFICABILE (ARGUS) NEL TRATTAMENTO DELL'INCONTINENZA URINARIA MASCHILE:NUOVE INDICAZIONI

A. Hind, G. Pini, M. Spagni, D. Viola, F. Martino, R. Rossi, S. Leoni (Reggio Emilia)

SCOPO DEL LAVORO:

L'incontinenza urinaria maschile da stress (IUS) dopo chirurgia prostatica rappresenta un problema ad alto impatto sulla qualità di vita (QoL).

Lo sling bulbouretrale risulta una promettente alternativa allo sfintere artificiale.

Viene presentata l'esperienza dell'Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia nell'impianto di sling bulbouretrale modificabile al silicone (Argus) in 30 pazienti (pz) analizzando risultati e complicanze.

MATERIALI E METODI:

Da luglio 2006 a marzo 2008 è stato impiantato sling bulbouretrale Argus in 30 pz. affetti da IUS, 3 dopo adenomectomia prostatica, 2 dopo TURP e 25 dopo RRP, 7 dei quali sottoposti a Radioterapia Adjuvante (RTa) previo accertamento della preservazione della capacità e compliance vescicale e 5 dopo rimozione di protesi PROACT. 19 pz sono stati sottoposti a sedute di Fisiokinesiterapia ed elettrostimolazione pelvica senza efficace beneficio. Tempo minimo dal primo intervento è stato di 12 mesi. Era presente incontinenza lieve (12 pad die) in 6 pz, media (35 pad die) in 14 pz e grave (> 5 pad die) in 10 pazienti.

I pz sono stati studiati con Pad test/24 ore, uretrocistoscopia, uroflussimetria e studio urodinamico completo nei pz affetti da IUS grave. 5 pz con diagnosi di sclerosi del collo vescicale sono stati trattati endoscopicamente 6 mesi prima dell'impianto. La tensione dello sling è modificabile in anestesia locale

RISULTATI:

Il followup medio è di 12,4 mesi(120). 28 pz non usano più pad. Di questi 3 hanno ottenuto completa continenza mediante aumento della tensione dello sling; 4 hanno lamentato disturbi ostruttivi (2 presentavano mitto ipovalido: Qmax di 6 e 7 ml/sec e 2 con ritenzione urinaria recidivante) risolti tutti con detensione dello sling. 16 pz hanno accusato dolori o trucioli perineali regrediti in 30 giorni.

È stata eseguita rimozione dello sling in 2 pz: il primo alla fine della procedura stessa per sospetta perforazione rettale poi non confermata (inserzione degli aghi nel piano delle vescicole semi-



nali); il secondo per ostruzione non risolta dopo ripetute modulazioni. Tale pz è comunque tuttora continente. 1 pz ha rifiutato la modulazione dello sling dopo parziale miglioramento. Non si riportano casi di erosione, rigetto ed infezione. Il valore medio del Q max è 13 ml/sec.

DISCUSSIONE:

Il vantaggio della modulazione intra e postoperatoria permette il raggiungimento di ottimi risultati.

Lo Sling Bulbouretrale è efficace inoltre nella IUS grave: 10 pz con perdite continue di urina hanno ottenuto completa correzione, con il miglior incremento in termini di QOL. In 20 mesi di esperienza l'indicazione è stata estesa a pz destinati allo sfintere artificiale, trattando anche 7 pz sottoposti a RTa.

MESSAGGIO CONCLUSIVO:

Lo sling bulbouretrale rappresenta una valida ed economica opzione per il trattamento della IUS maschile iatrogena anche grave in termini di risultati, riproducibilità e complicanze, presentando indubbi vantaggi: modulabilità ripetibile e minzione fisiologica.



Metastasi uroteliale in condotto ileale dopo cistectomia radicale. Case series e revisione della letteratura.

Giovannalberto Pini,* Ahmad Hind,¹ Ferdinando Martino,¹ Domenico Viola,¹ Roberto Rossi,¹ Matteo Spagni,¹ Leonardo Manoni,¹ Antonio Martinelli¹ e Sergio Leoni.¹

*Dipartimento di Urologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Italia

¹Dipartimento di Urologia, Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia, Italia

Riassunto:

Obiettivo: Una localizzazione metacrona di neoplasia uroteliale in un condotto ileale dopo cistectomia radicale, è un'eventualità relativamente rara e dal 1975 ad oggi sono riportati 21 casi. Più in particolare solo 9 presentavano come unica localizzazione il condotto ileale.

Con riferimento alla letteratura, e dopo revisione della nostra esperienza di 382 ureteroileocutaneostomie (sec.Bricker e sec.Wallace), riportiamo il caso di 2 pazienti con sviluppo di carcinoma a cellule transizionali nel condotto, rispettivamente a 5 e a 6 anni dalla cistectomia analizzandone l'iter diagnostico, terapeutico ed il follow up.

Metodi: Abbiamo eseguito valutazione retrospettiva della documentazione clinica dei 2 casi in analisi, risalendo ai dati relativi all'intervento primitivo di cistectomia radicale ed ureteroileocutaneostomia, al decorso clinico postoperatorio, ai segni e ai sintomi di presentazione della recidiva uroteliale, agli esami di diagnosi di recidiva, e alla scelta terapeutica definitiva.

Risultati: Nel primo caso, una donna di 78 anni con anamnesi di carcinoma a cellule transizionali della vescica multifocale plurirecidivo sottoposta a 72 anni ad exenteratio pelvica, la laparotomia esplorativa mostrò una neoplasia uroteliale del solo condotto ileale a tutto spessore ed esteso al tessuto adiposo periviscerale. Dopo la fase demolitiva le venne confezionata una nuova ureteroileocutaneostomia. A 9 mesi dall'intervento la paziente è vivente, in buona salute con ansa ileale funzionante.

Nel nostro secondo caso un uomo di 76 anni monorene funzionale destro sottoposto a cistectomia radicale per carcinoma a cellule transizionali in situ ed inefficace chemioterapia endovesicale con BCG, una ileoscopia aveva permesso di visualizzare la neoformazione e di eseguire biopsia a freddo della stessa confermando la recidiva uroteliale. Il paziente dopo rifiuto della chemioterapia e di ogni altra procedura chirurgica a 5 mesi è vivo ed in condizioni accettabili.

Conclusioni: L'eziopatogenesi di una neoplasia uroteliale metacrona in un condotto ileale con alte vie escrettrici libere dalla malattia d'origine è tuttora sconosciuta. Il lungo intervallo di tempo trascorso nei due casi esclude che si tratti di un "seeding" chirurgico. Nel caso in cui è stato eseguito l'intervento chirurgico con la demolizione del condotto e dei segmenti anastomotici, e il riconfezionamento di una nuova ureteroileocutaneostomia in altra sede la paziente gode di buona salute. I pochi pazienti trattati e i brevi follow-up della nostra casistica e della letteratura per la severa prognosi, non devono scoraggiare interventi chirurgici di demolizione dell'ansa e di riderivazione urinaria che ci sembra la migliore scelta.

Adjustable bulbourethral sling ARGUS® is effective also in severe male incontinence: An alternative to artificial sphincter.

MP56

Hind A,¹ Pini G,² Rossi R,¹ Viola D,¹ Martino F¹ and Leoni S¹
¹Dept. of Urology, ASMN Reggio Emilia, ITALY ² Dept. of Urology, University of Modena & Reggio Emilia, ITALY

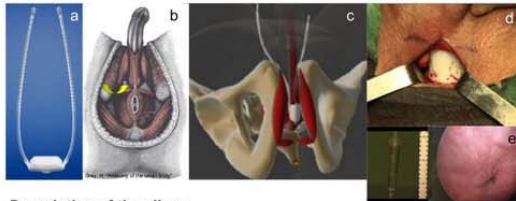
Introduction & Objectives

Recently there have been developed some new bulbourethral slings that lack adjustability, which any way, seem to result superior to the periurethral bulking agents and limiting the indication of the artificial urinary sphincter with lower complication rate.

We present our experience with an adjustable bulbourethral sling in 48 incontinent patient with 32 months follow up reporting results, complications and postoperative urodynamic evaluation.

Methods

Between 07/2006 and 03/2009 (32 months) 48 men, with urodynamically confirmed stress urinary incontinence (SUI), underwent to the male adjustable perineal sling ARGUS® (PROMEDON, Cordoba, Argentina).



Description of the sling:

- SLING: radiopaque pad silicon foam, joined to two silicone columns formed by multiple cones that allow post surgery readjustment (Fig a)
- Two radiopaque silicon rings keep columns over the rectus fascia preventing moving downwards and to allow readjustment.
- 35 mm diameter TVT like needles that pass through the perineum to the suprapubic region.

Note of Technique:

- Spinal anesthesia, Foley catheter and lithotomy position.
- Two 3-cm suprapubic incisions 2-cm on both sides of the midline up to the aponeurosis of rectus muscle.
- 5-cm median perineal incision to expose the bulbospongiosus muscle, perineal aponeurosis and corpora cavernosa. (Fig b) The needle is introduced and moved horizontally until deeply perforating perineal aponeurosis; afterwards moved vertically through the retropubic space towards the pre opened suprapubic incisions.
- Endoscopic control is performed in order to check the integrity of bladder and urethra. Transference of the sling columns into the abdomen, the "washers" will then be used to hold the end of the columns up to the aponeurosis. (Fig c)
- The adjustment of the washers and pad tightening will be controlled by cystoscope and water column with a 35-45 cmH₂O retrograde leak point pressure. (Fig d-e)
- The catheter is removed 24-48 hours after surgery.

Clinical Evaluation

PRE-OPERATIVE	POST-OPERATIVE
Pad Test 24h (g)	Pad Test 24h (g)
ICIQ-SF Questionaire*	ICIQ-SF Questionaire*
Urethrocystoscopy	PGI-I score#
Urodynamics	Uroflowmetry
	PVR (1",3",6",12",24")
	Full Urodynamic Study

*ICIQ-SF: International Consultation on Incontinence - Short Form (score 0-21)
 #PGI-I score: Patient Global Impression of Improvement (Score 1-7)

SUI Etiology

TURP	2
Prostatectomy Simple Open	3
Radical Retropubic	31
Radical Laparoscopic	8
Bladder Neck Incision (BN sclerosis post RP)	4
Adjuvant EBRT	14 (29.2%)
Other prosthesis	14 (29.2%)
Kegel Exercises	22 (45.8%)

SUI Classification

≤150g	MILD	13pz
150≥ >400g	MODERATE	21pz
≥400g	SEVERE	14pz



Annual Meeting
25-30 april 2009
chicago, illinois usa

Results

Outcomes

Follow up (months)	18 (1-32)
Success	44 (91.6%)
	16 (33.3%) Totally Dry
	28 (58.3%) Some drops @ increase of Abd Press
	11 (22.9%) After Adjustment
Partially Improved	2 (4.2%) up to 50% @ Pad Test24h
Failed	2 (4.2%) Removed



Adjustment

Mean time (#)	1,9 (1-3)
Time elapsed (day)	15 (7-65)
Tightening (pt)	7
Loosening (pt)	4

Complication

Infection	0
Erosion	0
Rejection	0
Perineal discomfort	18 (37,5%)

QoL

ICIQ-SF	-15,4 (-9,-20)
PGI-I score	1,75 (1-4)

UDS Changes

Pad test 24h (g)	-320 (-95;-500)
Free Qmax (ml/sec)	14 (10-18)
Qmax P/F Study (ml/sec)	11 (9-14)
PDet at Open (cmH ₂ O)	48 (36-67)
PDet Max Flow (cmH ₂ O)	67 (43-83)
PVR (ml)	25 (0-64)
Ex novo OAB	0
Ex novo Storage sympt	0

Conclusions

Waiting for long term follow-up and randomized trials our data shows that the new adjustable sling Argus® offers:

- Ready results, as soon as catheter removal.
- Physiologic voiding and sparing of bulbocavernosus muscles
- Low complication rate.
- Easy adjustment under local anesthesia.
- Heavy incontinence responds as well as moderate one.
- Effective also in patients complicated by other previous prosthesis failure and by radiation therapy.
- Stable results after 32 months.
- Best results, in term of QoL, are offered in case of severe incontinence.

Protocolli Oncologia ad interesse Urologico

Studio spontaneo IOR (in fase di arruolamento)

Studio di fase II di doxorubicina liposomiale – TLC D 99 (Myocet) e basse dosi di prednisone nel trattamento di seconda linea del carcinoma prostatico ormonoresistente

Studio CONCERT (chiuso a febbraio 2008 per basso arruolamento)

Studio di Fase II, randomizzato, in aperto, multicentrico, per valutare l'efficacia di Sorafenib in monoterapia e di Sorafenib in associazione con Interferone alfa-2a a basso dosaggio come trattamento di seconda linea dopo insuccesso di Sunitinib in pazienti affetti da carcinoma renale metastatico (CRM).

Studio GIR1 (in fase di arruolamento)

Sunitinib precedente e successivo o solo successivo a Nefrectomia Citoriduttiva, Studio di fase II che coinvolge pazienti affetti da carcinoma renale metastatico.

Studio RAPSODY: (aperto nel 2006 e chiuso in dicembre 2008)

Studio randomizzato prospettico di due regimi terapeutici di Sorafenib 800 mg/die e Interferone alfa nel tumore renale metastatico: studio GOIRC di fase II

Studio POLAR01 (arruolamento chiuso nel 2006) (Studio ancora aperto)

Immunoterapia adiuvante dopo nefrectomia radicale nel carcinoma renale non metastatico. Studio randomizzato di confronto fra la combinazione di IL2 a basso dosaggio e INF alfa verso osservazione”

Studio con **Abiraterone** (prostata II linea) aperto a fine 2008 e per ora è sospeso per analisi dei dati