

È possibile diagnosticare l'ipertrofia prostatica benigna con test semplici? I risultati dello studio D-IMPACT (*Diagnosis Improvement in Primary Care Trial*)*

Aurelio Sessa, Luciano Giacci, Antonio Metrucci, Giuseppe Rauzino, Andrea Salvetti, Giuseppina Tomasielli, Salvatore Campo

Società Italiana di Medicina Generale

Premessa

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) è una malattia età-correlata che interessa una fascia importante della popolazione maschile. L'IPB si associa a una serie di sintomi delle basse vie urinarie (raggruppate sotto il termine di LUTS – *low urinary tract symptoms*) che interferiscono negativamente sulla qualità della vita dei pazienti. L'IPB può anche progredire nel tempo verso una serie di complicanze importanti come la ritenzione acuta di urina e l'intervento chirurgico¹. Una corretta diagnosi, un'appropriatezza terapia e follow-up del paziente può migliorare sia la sua qualità di vita che ridurre il rischio delle complicanze. Il medico di medicina generale (MMG) si pone in una posizione privilegiata nel gestire la malattia dal suo esordio per tutta la durata della vita del paziente. La diagnosi di IPB nella Medicina Generale viene spesso posta sulla base della valutazione della sintomatologia e in meno del 50% dei casi la diagnosi viene posta secondo le raccomandazioni poste dalle linee guida europee².

Scopo e razionale della ricerca

Scopo della ricerca è dimostrare se la validità di semplici test diagnostici, usati normalmente nella pratica quotidiana della Medicina Generale, possono essere usati come modelli utili, pratici, altamente predittivi e positivi in termini di costo-efficacia se paragonati al *panel* di indagini complete svolte nelle cure secondarie in ambito specialistico.

Metodologia

È uno studio multicentrico internazionale, epidemiologico, prospettico che ha lo scopo di valutare l'accuratezza di semplici test diagnostici che vengono usati nel setting delle cure primarie rispetto a una diagnosi *gold standard* fatta dall'urologo. Il trial ha coinvolto 143 MMG e 38 urologi di 3 paesi europei (Francia, Italia e Spagna).

Ciascun MMG arruolava, nello studio, ogni paziente di età uguale o superiore a 50 anni che si presentava in ambulatorio per la prima volta con una sintomatologia riferibile a LUTS e che logicamente non era mai stato indagato né tanto meno sottoposto a trattamenti per IPB. Veniva escluso dallo studio chiunque avesse avuto una storia riferibile a neoplasia prostatica oppure sottoposto a qualsiasi intervento per disturbi minzionali, patologie vescicali, altra patologia prostatica, patologie uretrali, patologie endocrine, neurologiche o infettive per le quali non fosse già stato indagato anche per possibili patologie prostatiche. Venivano esclusi anche quei pazienti in trattamento con farmaci alfa-bloccanti, inibitori delle 5-alfa-reduttasi o fitomedicine normalmente in uso per il trattamento dell'IPB.

Disegno dello studio

Ogni paziente con LUTS veniva valutato in tre occasioni (due volte dal MMG e una volta finale dall'urologo) secondo lo schema riportato nella Tabella I.

Statistica

Lo studio prevedeva un arruolamento competitivo che calcolava comunque un bilanciamento dei pazienti coinvolti nei tre paesi e si sarebbe concluso una volta raggiunto il numero totale di 760 pazienti. Tale numero è stato calcolato sulla base della prevalenza, della possibile quota di rifiuto di partecipazione da parte dei pazienti e del *drop-out* fisiologico tra la prima e la terza visita. Lo studio è stato approvato dai rispettivi Comitati Etici Indipendenti e tutti i pazienti arruolati hanno sottoscritto il consenso informato. L'accuratezza diagnostica di ogni variabile è stata calcolata usando la diagnosi finale di IPB fatta dall'urologo (*gold standard*) ed è stata analizzata usando la regressione logistica, la sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo (PPV) e il valore predittivo negativo (NPV). Il PPV è stato calcolato come principale indicatore

* Questo articolo è la versione italiana autorizzata dell'articolo originale: Carballido J, Fourcade R, Pagliarulo A, Brenes F, Boye A, Sessa A, Gilson M, Castro R. *Can benign prostatic hyperplasia be identified in the primary care setting using only simple tests? Results of the Diagnosis Improvement in Primary Care Trial*. Int J Clin Pract 2011;65:989-96.

Tabella I.

Disegno dello studio.

... dopo che sono disponibili gli esiti di esame urine e PSA	
Visita 1 (MMG) I. Il paziente si presenta spontaneamente dal MMG per LUTS II. Il paziente dà il proprio consenso informato III. Verifica criteri di inclusione/esclusione IV. Raccolta dell'anamnesi e valutazione dei sintomi V. Probabilità di diagnosi di IPB (sì/no e se sì 0-100%) VI. IPSS + BSQ VII. Richiesta esame urine e PSA VIII. Programmazione della visita successiva	Possibile diagnosi basata su: 1. Storia clinica 2. Iniziale valutazione dei sintomi
Visita 2 (MMG) I. Esplorazione rettale per valutazione prostata II. Probabilità di diagnosi (sì/no e se sì 0-100%)	Possibile diagnosi basata su: 1. Storia clinica 2. Iniziale valutazione dei sintomi 3. IPSS + BSQ 4. PSA 5. Esame urine 6. Esplorazione rettale
...entro tre mesi	
Visita 3 (urologo) I. Rivede l'anamnesi e la sintomatologia II. Visita medica ed esplorazione rettale III. Rivede i test eseguiti (IPSS + BSQ, PSA e analisi delle urine) IV. Esegue ulteriori indagini (ecografia addominale e uroflussimetria) V. Pone la diagnosi finale (<i>gold standard</i>)	La diagnosi definitiva (<i>gold standard</i>) si basa su: 1. Storia clinica 2. Valutazione dei sintomi 3. IPSS + BSQ 4. PSA 5. Esame urine 6. Esplorazione rettale 7. Ecografia addominale 8. Uroflussimetria

per identificare il miglior algoritmo da usare in Medicina Generale per identificare i pazienti con IPB: praticamente corrisponde alla percentuale dei pazienti identificati dai MMG con la più alta probabilità di diagnosi di IPB e confermati dall'urologo.

Risultati

Sono stati reclutati 768 pazienti e i dati completi si riferiscono a 666 pazienti. 55 si sono persi durante il follow-up, 19 si sono

ritirati spontaneamente dallo studio, 6 pazienti non hanno ricevuto una diagnosi finale di IPB e altri 22 pazienti hanno rinunciato per altri motivi.

Nella Tabella II vengono riportati i dati demografici della popolazione di pazienti che hanno aderito e portato a termine lo studio. Circa il 75% dei pazienti presentava almeno una comorbidità alla visita basale. Solo piccole differenze erano riportate tra le tre popolazioni: la popolazione spagnola era leggermente più anziana (età

Tabella II.

Dati demografici della popolazione con IPB.

	Popolazione studiata n = 666
Età media (anni)	60,9 ± 7,9 (50-98)
≤ 65 anni, n (%)	500 (75,1)
≥ 65 anni	166 (24,9)
BMI (kg/m ²)	27,5 ± 3,7 (18,1-44,1)
Razza caucasica, n (%)	447 (67,1)
Altra razza	2 (0,3)
Non riportata	217 (32,6)

Valore aggiunto dello studio

1. "Fotografia" le caratteristiche cliniche di 666 pazienti che si presentano per la prima volta dal MMG con LUTS
2. L'esplorazione rettale, fatta da medici che si ritengono confidenti con questa manovra, ha una bassa sensibilità
3. Quasi un terzo dei pazienti che interpellano per la prima volta il MMG e con diagnosi di IPB presentano già i segni e i sintomi di una progressione della malattia

media 61,8 anni) e con BMI maggiore (28,3); la dislipidemia era più prevalente in Spagna e in Francia rispetto all'Italia (rispettivamente 34,4, 33,6 e 19,6%); il diabete presente nel campione era del 16,1% in Spagna, 8,7% in Italia e 8,3% in Francia; la broncopatia cronica ostruttiva nel 12,2% in Spagna, 7,3% in Italia e 2,8% in Francia.

Nella Figura 1 vengono riportati i sintomi riferibili ai LUTS spontaneamente presentati dal paziente: la nicturia, il mitto debole e il gocciolamento post-minzionale sono i sintomi che vengono presentati più frequentemente alla prima visita in più della metà dei casi.

Le caratteristiche cliniche e strumentali dei pazienti sono riportate nella Tabella III. In base al punteggio IPSS, solo il 26,7% dei pazienti presentava una sintomatologia lieve e il 52% riferiva una qualità di vita compromessa in relazione al problema IPB. Il 32% dei pazienti al primo consulto dal MMG presentavano già i segni della progressione della malattia. I pazienti italiani erano coloro che presentavano in maggior misura mitto debole e tempi di svuotamento pro-

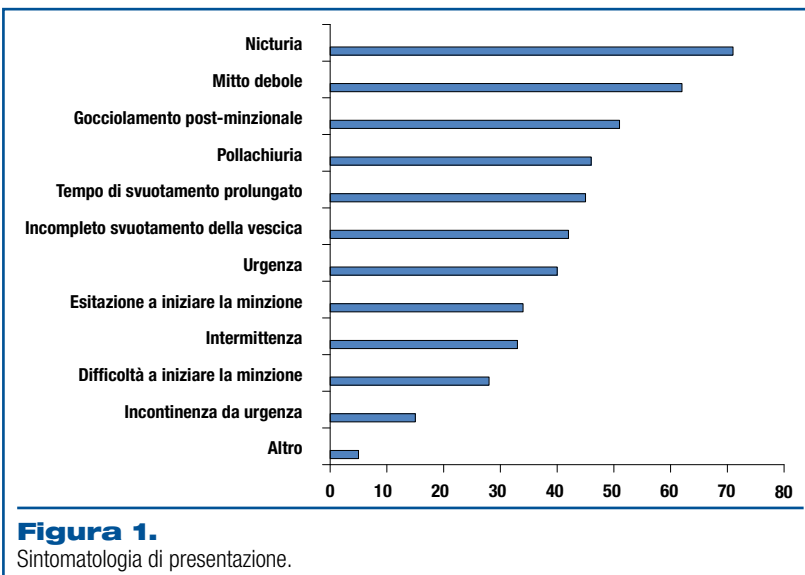


Figura 1. Sintomatologia di presentazione.

lungato rispetto ai pazienti spagnoli e francesi (67,1 e 55,7% vs. 64,8 e 43,9 e 52,5 e 36,4 rispettivamente). La difficoltà a iniziare la minzione è riportata più frequentemente nei pazienti spagnoli

Tabella III.

Caratteristiche cliniche e strumentali del campione.

		Popolazione studiata n = 666
Punteggio IPSS		12,4 ± 6,9 (0-33)
Categoria IPSS, n (%)		
	Sintomatologia lieve (0-7)	178 (26,7)
	Sintomatologia moderata (8-19)	382 (57,4)
	Sintomatologia grave (20-35)	106 (15,9)
BSQ ≥ 4 (%) (se dovesse trascorrere il resto della sua vita con le sue condizioni urinarie, come si sentirebbe?) 4 = abbastanza insoddisfatto; 5 = male; 6 = molto male		52,0
PSA (ng/ml)		2,14 ± 2,41 (0,10-20,0)
	≤ 1,5 ng/ml	383 (57,5)
	> 1,5 ng/ml	283 (42,5)
Dimensioni della prostata sulla base dell'esplorazione rettale fatta dai MMG, n (%)		
	Piccola (< 30 ml)	177 (26,6)
	Media (30-60 ml)	445 (66,8)
	Grande (> 60 ml)	44 (6,6)
Dimensioni della prostata (ecografia addominale) (ml)		38,0 ± 18,4 (2,7-142,8)
Dimensioni della prostata sulla base dell'ecografia addominale, n (%)		
	Piccola (< 30 ml)	225 (33,8)
	Media (30-60 ml)	374 (56,2)
	Grande (> 60 ml)	66 (9,9)
Residuo post-minzionale (ml)		41,1 ± 55,1 (0-300)
Pazienti a rischio di progressione*, n (%)		213 (32)

* Rischio di progressione definito come PSA > 1,5 e volume prostatico > 30 ml.

(37%) rispetto a quelli francesi (31,8%) e italiani (15,5%). Il punteggio IPSS medio maggiore nei pazienti spagnoli (14,1) seguiti dagli italiani (12,9) e francesi (10,1). L'86,8% dei pazienti italiani al momento della prima valutazione presentava una dimensione della prostata > 30 ml, contro il 78,7% degli spagnoli e 54,4% dei francesi mentre per i livelli di PSA non c'erano differenze significative.

La prevalenza dell'IPB, confermata alla fine dall'urologo, nei pazienti che si presentavano spontaneamente con LUTS era del 66,0% (IC 95% 62,3-63,9).

Accuratezza diagnostica dei test

La diagnosi di IPB basata sull'esame clinico e sui sintomi (visita 1) ha un valore prognostico positivo del 69,8%. Dalla visita 1 alla visita 2 si registra un incremento della specificità della diagnosi del MMG che passa dal 29,2 al 42% suggerendo che i pazienti che non hanno una IPB possono essere identificati correttamente alla seconda visita dove vengono valutati i risultati del PSA, dell'esame delle urine e dopo l'esplorazione rettale (ER). Tra tutte le variabili indipendenti analizzate (età, IPSS, PSA, probabilità di IPB espressa alla visita 1, volume prostatico all'ER e esame delle urine) solo l'età, il punteggio dell'IPSS e il PSA hanno dimostrato una significativa relazione con la diagnosi di IPB.

In un modello statistico di regressione logistica che comprende

età, IPSS, PSA e probabilità di diagnosi di IPB il valore predittivo positivo (VPP) era del 77,1% contro il valore predittivo negativo (VPN) del 46,8%. La probabilità invece di escludere una diagnosi di IPB aveva un VPP del 75,7% e un VPN del 44,1%.

Correlazione tra il volume prostatico valutato con l'ER (da parte del MMG e dell'urologo) e con ultrasonografia

Non c'era correlazione tra il volume prostatico valutato all'ER tra il MMG e l'urologo [κ 0,284 (IC 95% 0,22-0,35)], né tra l'ER fatta dal MMG e l'esame ultrasonografico [κ 0,171 (IC 95% 0,11-0,24)], mentre esiste una sostanziale correlazione tra l'ER eseguita dall'urologo e l'esame ultrasonografico [κ 0,624 (IC 95% 0,57-0,68)].

Discussione

Lo studio D-IMPACT ha dimostrato che un algoritmo basato su un semplice set di test, raccomandati tra l'altro dalle linee guida europee, presenta un'accettabile accuratezza diagnostica per IPB negli uomini che si presentano per la prima volta dal MMG per LUTS. Tra l'altro i pazienti con IPB confermata, riportano una peggiore qualità di vita rispetto a uno stesso campione senza IPB e il grado dell'alterazione è proporzionale all'intensità dei sintomi^{3,4}. Tutti i test diagnostici oggetto dello studio che si possono associare alla diagnosi di IPB sono stati analizzati individualmente e

Tabella IV.
IPSS e BSQ.

Nel corso dell'ultimo mese ...	Mai	Circa 1 volta su 5	Circa 1 volta su 3	Circa 1 volta su 2	Circa 2 volte su 3	Quasi sempre	
... con quale frequenza avete avuto la sensazione che la vescica non si fosse svuotata del tutto al termine della minzione?	0	1	2	3	4	55	
... con quale frequenza avete avuto bisogno di urinare di nuovo a meno di 2 ore dall'ultima volta?	0	1	2	3	4	5	
... con quale frequenza avete osservato un'interruzione del getto urinario, ossia inizio del getto, poi interruzione dello stesso e quindi ripresa della minzione?	0	1	2	3	4	5	
... con quale frequenza avete avuto difficoltà a posporre la minzione dopo avere avvertito il bisogno di urinare?	0	1	2	3	4	5	
... con quale frequenza avete notato una riduzione della forza del getto urinario?	0	1	2	3	4	5	
... con quale frequenza avete dovuto sforzarvi per cominciare a urinare?	0	1	2	3	4	5	
... quante volte per notte, in media, siete stati costretti ad alzarvi per urinare?	Nessuna	1 volta	2 volte	3 volte	4 volte	5 o più volte	
	0	1	2	3	4	5	
Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con le sue condizioni urinarie, come si sentirebbe?	0 Bene	1 Soddisfatto	2 Abbastanza soddisfatto	3 Moderat. soddisfatto	4 Relativamente insoddisfatto	5 Male	6 Molto male

quindi combinati tra loro in modo differente per valutare l'accuratezza diagnostica. L'età, l'IPSS e il PSA hanno mostrato una simile accuratezza diagnostica e un VPP che va dal 72,5 al 74,2% fino ad arrivare al 77,2% se considerato come set complessivo.

La stragrande maggioranza dei MMG non usa il questionario IPSS in quanto lo reputa poco praticabile e troppo dispendioso in termini di tempo in un setting tipico della Medicina Generale⁵. Anche l'ER, eseguita da MMG che hanno accettato di partecipare allo studio e per questo confidenti con questa manovra, ha una bassa sensibilità nel determinare il volume prostatico se paragonato a

quanto rilevato all'ecografia e all'esplorazione rettale eseguita dall'urologo. Nella pratica quotidiana sarebbe utile la consulenza urologica nella quale solitamente non manca un esame ecografico a conferma della manovra semeiologica oppure usare i livelli di PSA come surrogato per il volume prostatico⁶.

In conclusione, l'algoritmo diagnostico che comprende età IPSS e PSA permette al MMG di diagnosticare con accuratezza una IPB in tre quarti di pazienti con LUTS.

Ringraziamenti

Questa ricerca è stata possibile grazie a un contributo incondizionato da parte di GlaxoSmithKline.

Si ringraziano inoltre i medici che hanno partecipato a questa ricerca:

Medici di medicina generale italiani: L. Giacci, M. Caruso, G. Ianaro, G. Salvio, G. Rauzino, E. Cantoro, G. Caracciolo, A.A. De Cristofaro, V. Pisante, M.R. Presutto, V. Puntuonio, A.M. Scarlato, A. Salvetti, C. Pacella, M. Demurtas, R. Garofalo, S. Golia, C. Russo, A. Taviani, A. Metrucci, A. Bianco, M. Congedo, A. De Maria, C. Mariano, F. Vernaleone, G. Tommasielli, G. Bernardi, S. Buonocompagni, E. Garaffa, B. Guillaro, G. Piccinocchi, A. Volpe, A. Sessa, M. Calzolari, V. Colombo, G. Corgatelli, L. Felloni, A. Guerroni, O. Rinaldi, M. Zucarelli, A. Tozzoli, M. Passamonti, M. Pigni, E. Testolin
Urologi italiani: A. Bragaglia, A. De Cata, A.M. Marconi, S. Raguso, B. Sonni, A. Zezza

Bibliografia

- 1 Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, et al. *Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management*. Int J Clin Pract 2008;62:1076-86.
- 2 Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, et al. *EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines)*. Eur Urol 2001;46:547-54.
- 3 Hutchison A, Farmer R, Chapple C, et al. *Characteristics of patients presenting with LUTS/BPH in six European countries*. Eur Urol 2006;50:555-61.
- 4 Kok ET, Bohnen AM, Bosch JL, et al. *Patient's quality of life and coping style influence general practitioner's management in men with lower urinary tract symptoms: the Krimpen Study*. Qual Life Res 2006;15:1335-43.
- 5 Rosenberg MT, Staskin DR, Kaplan SA, et al. *A practical guide to the evaluation and treatment of male lower urinary tract symptoms in the primary care setting*. Int J Clin Pract 2007;61:1535-46.
- 6 Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, et al. *Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia*. Urology 1999;53:581-9.