



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI  
DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Sanità pubblica, Microbiologia, Virologia

Corso di dottorato di ricerca in  
Scienze infermieristiche e ostetriche, ciclo XXIII

TESI DI DOTTORATO DI RICERCA

L'incontinenza urinaria post-prostatectomia radicale  
retropubica: qualità di vita dei pazienti ed efficacia  
di due trattamenti conservativi gestiti  
dall'infermiere.

Settore MED/45

TUTOR:  
Dott.ssa Anne Destrebecq

DOTTORANDO:  
Stefano Terzoni  
Matr. R07900

Coordinatore del Dottorato:  
Chiar.mo Prof. Francesco Auxilia

ANNO ACCADEMICO 2009/10

*A mia moglie Paola,  
per l'aiuto e l'amore.*

# Sommario

<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>PARTE PRIMA: protocollo di ricerca</b>	<b>8</b>
<b>Sinossi dello studio</b>	<b>9</b>
<b>Evoluzione della letteratura</b>	<b>12</b>
<b>1 - Introduzione</b>	<b>16</b>
Rilevanza e chirurgia dei tumori prostatici maligni	16
Definizioni e classificazione dell'incontinenza urinaria	17
Incidenza dell'incontinenza urinaria post-RRP e fattori di rischio	18
Trattamenti conservativi dell'incontinenza urinaria post-RRP	19
<b>2 - Razionale dello studio</b>	<b>22</b>
<b>3 - Obiettivi</b>	<b>22</b>
Obiettivi primari	22
Obiettivi secondari	22
<b>4 - Fasi e disegni di studio</b>	<b>23</b>
End-points	23
<b>5 - Criteri d'efficacia, strumenti e tempi di raccolta dati</b>	<b>24</b>
Strumenti e criteri	24
Tempi di valutazione	24
<b>6 - Campione</b>	<b>25</b>
Criteri d'inclusione	25
Criteri d'esclusione	25
<b>7 - Luogo di conduzione dello studio</b>	<b>26</b>
<b>8 - Termine dello studio</b>	<b>26</b>
<b>9 - Consenso informato del paziente</b>	<b>26</b>
<b>10 - Sicurezza dei pazienti, criteri d'uscita e d'interruzione</b>	<b>26</b>
<b>11 - Considerazioni etiche</b>	<b>27</b>
<b>12 - Analisi statistica dei dati</b>	<b>27</b>

<b>PARTE SECONDA: analisi, discussione, conclusioni</b>	<b>28</b>
<b>1 - Appropriatazza dello strumento IPSS</b>	<b>29</b>
<b>2 - Caratteristiche del campione</b>	<b>30</b>
<b>3 - Sintomi prostatici nei pazienti PFMEs vs. non trattati</b>	<b>33</b>
Stratificazione in base al tipo d'incontinenza	37
Percentuale di pazienti riabilitati nel gruppo PFMEs	38
<b>4 – Trattamento con PFMEs vs. ExMi</b>	<b>39</b>
Caratteristiche del trattamento ExMi	39
Confronto PFMEs vs. ExMi	39
<b>5 – Analisi dell'IPSS per l'anamnesi infermieristica</b>	<b>41</b>
Descrizione dello strumento e rationale	41
Analisi fattoriale	42
Analisi dei cluster	44
Coefficienti di correlazione	45
<b>6 - Qualità di vita percepita dai pazienti</b>	<b>46</b>
Descrizione dello strumento e rationale	46
Analisi fattoriale	46
Analisi dei cluster	48
Coefficienti di correlazione	49
<b>Discussione e implicazioni per l'assistenza infermieristica</b>	<b>50</b>
<b>Allegato 1 - estratti del codice SAS utilizzato per l'analisi</b>	<b>53</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>59</b>
<b>Ringraziamenti</b>	<b>63</b>

# **Abstract**

## Introduction

Urinary incontinence is a common problem after radical retropubic prostatectomy (RRP). Management strategies include conservative management, a series of treatment that do not imply neither surgery nor drugs. Conservative management includes pelvic floor muscle exercises (PFMEs), based on voluntary muscular contractions similar to those proposed by Kegel. Another rehabilitation technique is called “extracorporeal magnetic innervations” (ExMI), a special armchair that induces muscular contractions by using a magnetic field (passive rehabilitation).

Both treatments can be performed by nurses, but their efficacy is unclear in literature.

## Goals

The study was aimed at evaluating the role of PFMEs vs. no treatment in decreasing prostatic symptoms; clarifying the effects of PFMEs in time; comparing PFMEs vs. ExMI in decreasing urine leakage; investigating quality of life in patients with post-RRP urinary incontinence; identifying which prostatic symptoms investigated by the IPSS are linked between each other, since many patients are unable to completely describe their clinical situation and give a full report of the symptoms.

## Methods

Quasi – experimental, non-randomized study. Convenience sample: 153 patients, prostate-limited cancer (2003-2010), indwelling catheter for max 8 days, regular flow after removal. 22 people refused rehabilitation after their RRP, but accepted to enter the study (control group). 88 underwent home and outpatient treatments with PFMEs, 23 were enrolled in the ExMI group.

Assessment at 1, 3, 6, 12 months: International Prostate Symptom Score (IPSS) in each group, 24-h pad test in treated patients. End of treatment: loss < 10 grams/day during muscular effort. Comparison between the groups was performed statistically.

The IPSS questionnaires were analyzed in order to identify clusters of questions.

EORTC PR-25 questionnaire was administered to treated patients, in order to investigate quality of life.

## Results

The IPSS score had a very good internal consistency in PFMEs patients (Cronbach's  $\alpha=0.9685$ ); together with literature findings, this data supported the choice of such questionnaire in these patients. No significant difference between the IPSS prostatic symptom scores was detected at 1 month (Wilcoxon test:  $\chi^2(8)=6.33$ ,  $p=0.6104$ ). Between 1 and 3 months, IPSS decreased more quickly in the PFMEs patients, in comparison with the control group, notwithstanding BMI and age (ANCOVA after PROBIT transformation:  $p=0.0008$ ,  $R^2=0.8163$ ,  $\omega^2$  in the sample=0.1465). No significant difference was found at 6 months (Wilcoxon test,  $\chi^2(3)=1.51$ ,  $p=0.68$ ).

After 6 weeks of treatment (the equivalent of a full ExMI cycle), 32.73% patients in the PFMEs group had reached the 10 g/day cutoff, vs. 63.88% in the ExMI group (log-rank test:  $\chi^2(1)=16.287$ ,  $p<0.0001$ ). PFMEs could achieve comparable results between 10 and 11 weeks (Kaplan-Meier analysis).

The clusters identified through the analysis of the IPSS questionnaires were not clinically useful, being predictable through basic clinical considerations.

The EORTC PR-25 questionnaire, according to the existing literature, pointed out that incontinence was perceived as a limitation to daily activities, as well as a source of virility loss.

## Conclusion / discussion

PFMEs are effective in reducing prostatic symptoms, if compared with no treatment, between 1 and 3 months after surgery. At 6 months, a physiological recovery seems to exist even in both the PFMEs and control group.

ExMI is clearly quicker than PFMEs in leading patients to reach the 10 g/day cutoff; a long-term follow-up could be useful to evaluate the persistence of its benefits over time. Further studies could investigate the impact of ExMI on various types of incontinence with larger samples.

The IPSS score includes questions that are strictly linked between each other, but using it as a whole seems the best choice for nursing anamnesis. According to literature,

quality of life is heavily influenced by incontinence in its sexual aspects. Nurses' collaboration with sexologists could lead to a further quality of life improvement.

#### Practical relevance

Conservative management, performed by nurses through PFMEs and ExMI, can be effectively used in rehabilitation. Nurses are autonomous in performing such treatments; their work improves quality of life in post-RRP patients with urinary incontinence.

## **PARTE PRIMA: protocollo di ricerca**





<b>Considerazioni etiche</b>	Il competente Comitato etico ha approvato l'utilizzo di dati raccolti prima dell'inizio dello studio.
<b>Durata dello studio</b>	2 anni e 9 mesi, compresa l'analisi statistica.

## Evoluzione della letteratura

Per rintracciare evidenze adatte alla formulazione del problema, è stata condotta una revisione della letteratura prima di progettare lo studio. La ricerca ha interessato gli archivi di PubMed, CINAHL e Cochrane Library. Si è scelto di utilizzare i seguenti criteri per la scelta degli articoli:

- Qualità di vita dei pazienti: studi qualitativi e quantitativi (ad es. indagini condotte tramite questionari strutturati)
- Prevalenza, incidenza e trattamento dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale retropubica: RCTs e studi quasi sperimentali.

La **Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.** mostra il quadro sinottico del metodo e dei risultati, con i risultati salienti della revisione bibliografica condotta nel 2007. All'epoca, molte conoscenze relative all'incontinenza urinaria post-prostatectomia radicale erano ancora incerte, soprattutto sul fronte della prevalenza e della riabilitazione. Poiché il progetto ha avuto una durata di tre anni, la revisione della letteratura è stata periodicamente aggiornata, al fine di valutare l'esistenza di eventuali nuove evidenze da considerare nello studio.

**Tabella 1 - Sinossi della revisione bibliografica 2007**

Fonte	Stringa	Risultati considerati
PubMed	"urinary incontinence" "radical retropubic prostatectomy"  ("Prostatectomy/nursing"[Mesh] OR "Prostatectomy/rehabilitation"[Mesh])  AND "urinary incontinence"	Dorey, G., 2005. Restoring pelvic floor function in men: review of RCTs. <i>British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)</i> , 14(19), pagg.1014-1018, 1020-1021.  Ferlay, J. et al., 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. <i>Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO</i> , 18(3), pagg.581-592.  Kessler, T.M., Burkhard, F.C. & Studer, U.E., 2007. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. <i>European Urology</i> , 51(1), pagg.90-97.

<b>PubMed</b> (continua)	"urinary incontinence" "radical retropubic prostatectomy"  ("Prostatectomy/nursing"[Mesh] OR "Prostatectomy/rehabilitation"[Mesh]) AND "urinary incontinence"	MacDonald, R. et al., 2007. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. <i>BJU International</i> , 100(1), pagg.76-81.
<b>CINAHL</b>	<b>“Urinary incontinence” AND radical prostatectomy</b>	McGlynn, B. et al., 2004. Management of urinary incontinence following radical prostatectomy. <i>Urologic Nursing</i> , 24(6), pagg.475-482, 515.
<b>Cochrane Library</b>	<b>"conservative management" in Record Title and "urinary incontinence" in Record Title and prostatectomy in Abstract in Cochrane Database of Systematic Reviews"</b>	Hunter, KF et al., 2007. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2007;(2):CD001843.

La Tabella 2 riporta gli aggiornamenti più significativi rintracciati dal 2008 a oggi. L'incertezza è rimasta, sia in merito alla reale prevalenza, sia nel campo della riabilitazione, come attestato dalla più recente revisione Cochrane disponibile (Hunter et al. 2009).

Tabella 2 - Aggiornamenti della letteratura

Fonte	Stringa	Risultati considerati
<p><b>PubMed</b></p>	<p>"urinary incontinence"  "radical retropubic  prostatectomy"  ("Prostatectomy/nursing"[Me  sh] OR  "Prostatectomy/rehabilitation  "[Mesh]) AND "urinary  incontinence"</p>	<p>Delgado Oliva, F.J. et al., 2009. Urinary incontinence after radical prostatectomy: Surgical technique historic evolution and present functional outcomes. <i>Archivos Espanoles De Urologia</i>, 62(10), pagg.809-818.</p> <p>Faithfull, S., Cockle-Hearne, J. &amp; Khoo, V., 2010. Self-management after prostate cancer treatment: evaluating the feasibility of providing a cognitive and behavioural programme for lower urinary tract symptoms. <i>BJU International</i>.</p> <p>Marien, T.P. &amp; Lepor, H., 2008. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? <i>BJU International</i>, 102(11), pagg.1581-1584.</p> <p>Simonin, O. et al., 2010. Urinary incontinence following open prostatectomy or laparoscopy for local prostate cancer. A review of relevant literature. <i>Progrès en urologie: journal de l'Association Française d'urologie et de la Société Française d'urologie</i>, 20(4), pagg.239-250.</p> <p>Van Roermund, J.G.H. et al., 2009. Impact of obesity on surgical outcomes following open radical prostatectomy. <i>Urologia Internationalis</i>, 82(3), pagg.256-261.</p>

<p><b>PubMed</b> (continua)</p>	<p>Radical prostatectomy “quality of life”</p>	<p>Akdas, A. et al., 2008. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. <i>European Journal of Cancer</i>, 44(16), pagg.2418-2424.</p> <p>Roth, A.J., Weinberger, M.I. &amp; Nelson, C.J., 2008. Prostate cancer: quality of life, psychosocial implications and treatment choices. <i>Future oncology</i>, 4(4), pagg.561-568.</p> <p>Simeit, R. et al., 2010. Quality of life and impact of incontinence in male patients with prostate carcinoma after radical retropubic prostatectomy. <i>Die Rehabilitation</i>, 49(3), pagg.180-189.</p>
<p><b>CINAHL</b></p>	<p>“Urinary incontinence” AND radical prostatectomy</p>	<p>Ko, W.F.Y. &amp; Sawatzky, J.V., 2008. Understanding urinary incontinence after radical prostatectomy: a nursing framework. <i>Clinical Journal of Oncology Nursing</i>, 12(4), pagg.647-654.</p>
<p><b>Cochrane Library</b></p>	<p>"conservative management" in Record Title and "urinary incontinence" in Record Title and prostatectomy in Abstract in Cochrane Database of Systematic Reviews"</p>	<p>Hunter, K.F., Glazener, C.M.A. &amp; Moore, K.N., 2009. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)</i>, (2), pag.CD001843.</p>

# 1 - Introduzione

## ***Rilevanza e chirurgia dei tumori prostatici maligni***

I tumori maligni della prostata rappresentano, in Italia, un gruppo di patologie di frequente riscontro. Uno studio riferito al 2006 (Ferlay et al. 2007) riporta un'incidenza di 108 casi su 100000 abitanti nel nostro Paese; i dati nazionali ISTAT, riferiti allo stesso anno, indicano un tasso di mortalità del 2,6% con 7502 decessi, in massima parte concentrati nel Nord Italia (ISTAT 2010).

L'intervento noto come *prostatectomia radicale* è indicato in letteratura come “gold standard” per i pazienti con carcinoma organo-confinato ed aspettativa di vita superiore ai 10 anni (Delgado Oliva et al. 2009). L'esecuzione può avvenire per via endoscopica (*trans-urethral radical prostatectomy*, TURP) o laparoscopica (tecnica “open”); gli approcci *open* possibili sono denominati rispettivamente *sovrapubico* e *retropubico*. La prostatectomia radicale retropubica, oggetto della presente trattazione, consiste nell'enucleazione di un adenoma prostatico iperplastico, attraverso un'incisione diretta della capsula prostatica anteriore; rispetto all'intervento eseguito per via sovrapubica, offre una più precisa dissezione dell'uretra distale e sottopone a minori traumi la vescica (Campbell 2007).

L'attuale procedura operatoria deriva dal lavoro di Walsh e Donker<sup>6</sup>, che nel 1982 introdussero la tecnica retropubica anatomica (Walsh & Donker 2002): essa consente la delimitazione del complesso venoso profondo (riduzione del sanguinamento), l'identificazione e conservazione dei rami del plesso pelvico (mantenimento dell'erezione) e la riduzione dei rischi di danno allo sfintere striato (minor incidenza d'incontinenza urinaria).

---

<sup>6</sup> In letteratura, la descrizione dei primi casi di prostatectomia risale alla fine del XIX secolo (Fuller 1895); la tecnica retropubica per l'intervento radicale è stata descritta per la prima volta da Millin (Millin 1945) nella prima metà del '900. L'operazione presentava rischi connessi al sanguinamento e alle noxae intraoperatorie, a carico soprattutto delle strutture anatomiche deputate all'erezione peniena e alla continenza urinaria. Il lavoro di Walsh e Donker consentì un miglioramento del decorso post-operatorio e della prognosi.

## ***Definizioni e classificazione dell'incontinenza urinaria***

Secondo la classica definizione del 1988, fornita dall'International Continence Society, l'incontinenza urinaria è una perdita involontaria di urina, oggettivamente dimostrata, che avviene in luoghi/tempi inappropriati e costituisce un problema igienico, sociale e socio-economico (Abrams & Cardozo 2002). Con riferimento alla prostatectomia radicale retropubica, in letteratura si trovano numerose varianti di tale definizione (Hunter et al. 2009):

- Assenza di perdite ogni giorno per almeno una settimana
- Perdita inferiore a 2 grammi nelle 24 ore, rilevata tramite pesata del pannolino
- Perdita inferiore a 4 grammi nelle 24 ore, rilevata tramite pesata del pannolino
- Perdita inferiore a 8 grammi nelle 24 ore, rilevata tramite pesata del pannolino
- Utilizzo di max 1 assorbente/die (i grammi di urina assorbiti variano da modello a modello)
- Valutazione soggettiva, da parte dei partecipanti, del concetto di continenza .

La presenza di tante definizioni rende difficile il confronto tra gli studi e la valutazione dei trattamenti.

L'incontinenza urinaria può essere classificata come segue (Campbell 2007):

- I. da stress (o da sforzo): perdite involontarie da deficit dello sfintere uretrale. Si verificano sotto sforzo muscolare, ad esempio durante un colpo di tosse o l'atto di sedersi/alzarsi;
- I. da urgenza: perdite involontarie da alterazioni dell'attività detrusoriale. Si verificano prima che il paziente faccia in tempo a utilizzare i servizi igienici;
- I. mista: combinazione dei due tipi precedenti;
- I. da sovra riempimento (overflow): perdite involontarie legate all'iperdistensione della vescica e ai deficit detrusoriali.

## ***Incidenza dell'incontinenza urinaria post-RRP e fattori di rischio***

Dopo la prostatectomia radicale retropubica, l'incontinenza urinaria è legata principalmente al danno intraoperatorio dello sfintere uretrale e all'iperattività del detrusore vescicale (Campbell 2007; Smither et al. 2007). Il problema persiste nella popolazione, nonostante i progressi della tecnica chirurgica: una recente revisione della letteratura (Simonin et al. 2010) riporta un'incidenza variabile tra il 63.6 e il 91.9% negli studi considerati. Secondo alcuni (Ko & Sawatzky 2008) interessa almeno il 50% degli operati; in altri studi, il dato d'incidenza è maggiore o minore. Queste discrepanze si devono a vari fattori, noti da tempo (Hunter et al. 2009):

- tecnica chirurgica utilizzata
- definizione d'incontinenza adottata e strumenti utilizzati per quantificarla
- cronologia dei follow-up post-chirurgici per l'incontinenza
- caratteristiche dei valutatori durante il follow-up.

Anche i fattori di rischio per l'incontinenza urinaria dopo l'intervento sono noti da tempo. Ricordiamo i seguenti (Hunter et al. 2009):

- età avanzata (>65 aa.)
- radioterapia preoperatoria
- assunzione di farmaci in grado di irritare la vescica
- malattie neurodegenerative quali Parkinson e demenza.

L'incontinenza post-RRP ha spesso caratteristiche di urgenza, a causa dei seguenti fattori (Börgermann et al. 2010):

- irritazione tissutale nell'immediato periodo post-operatorio
- debolezza dello sfintere esterno
- necessità, da parte dello sfintere esterno, di sopperire alle funzioni di eventuali strutture rimosse chirurgicamente e coinvolte nella continenza urinaria.

La riduzione del peso corporeo può influire positivamente sul recupero della continenza urinaria (Van Roermund et al. 2009); si sa inoltre che la denervazione dei muscoli pelvici può causare incontinenza urinaria, oltre a quella fecale e al prolasso genitourinario (Cerruto & Zattoni 2008); una conseguenza del danno chirurgico alle strutture nervose può dunque essere l'incontinenza urinaria.

L'utilizzo di una tecnica chirurgica *nerve-sparing*, cioè conservativa nei confronti dei rami nervosi, è tuttavia controverso in letteratura ai fini della continenza. Alcuni autori (Toren et al. 2009; Marien & Lepor 2008) sostengono che non abbia influenza sulla capacità di contenere le urine, altri (Kessler et al. 2007) dicono il contrario.

### ***Trattamenti conservativi dell'incontinenza urinaria post-RRP***

La letteratura attualmente disponibile riconosce diversi metodi e strumenti per il trattamento del problema, che mostra un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti (Simeit et al. 2010). In questa sede si descrivono brevemente i principali trattamenti conservativi, ovvero non farmacologici né chirurgici: si tratta di interventi attuabili direttamente dall'infermiere, con un ampio margine d'autonomia, in regime ambulatoriale. Il razionale consiste nel rafforzare i muscoli del pavimento pelvico (in particolare il pubococcigeo) per far sì che suppliscano il più possibile alla mancata azione dello sfintere uretrale. È noto in letteratura che l'incontinenza post-RRP migliora nel tempo (Hunter et al. 2009), ma gli studi disponibili non concordano né sui tempi né sulla reale utilità degli esercizi.

Tra le tecniche riabilitative più comuni figurano gli esercizi per i muscoli del pavimento pelvico<sup>7</sup> (*pelvic floor muscle exercises* o PFMEs). Si tratta di contrazioni volontarie dei muscoli pelvici, semplici da apprendere ed eseguire, che i pazienti possono attuare autonomamente a domicilio senza necessità di operatori o macchine. Sono stati descritti per la prima volta da Arnold Kegel (Kegel 1948) per l'uso ginecologico, ma

---

<sup>7</sup> Si definisce *pavimento pelvico* la struttura fibromuscolare costituita da peritoneo, fascia viscerale ed endopelvica, muscoli del gruppo elevatore dell'ano, membrana perineale e muscoli dei genitali esterni. Il pavimento sostiene gli organi e si ancora alle pareti pelviche con i legamenti cardinali e la fascia pubocervicale; mantiene inoltre fissa la porzione distale dell'uretra. Sotto la fascia endopelvica si trova il diaframma pelvico, costituito dal gruppo del muscolo elevatore dell'ano, che funge da sostegno per gli organi pelvici ed è fondamentale per la continenza urinaria. È composto dal muscolo pubococcigeo (formato da puboperineale, puboanale e puborettale) e da quello ileococcigeo. È collegato alla parete pelvica da un arco tendineo e ha una struttura orizzontale, sulla quale gli organi pelvici posano. È provvisto di un'apertura (*iato urogenitale*) attraverso cui passa l'uretra; tale spazio è normalmente occluso dall'azione sinergica di tutte le strutture del pavimento, che sollevano gli organi e l'uretra. L'innervazione del pavimento è garantita da branche dirette delle radici sacrali (vertebre III e IV) e dai rami del pudendo, che origina a livello del midollo spinale sacrale. Il pudendo è un nervo misto, costituito da fibre sia sensitive sia motorie, che raggiungono la superficie inferiore dell'elevatore. La regione superiore è invece innervata dai sacrali. È presente anche un nervo elevatore dell'ano (*nervo pelvico*), situato sulla faccia viscerale superiore del pavimento; esso può subire una noxa secondaria all'atto chirurgico (Cerruto & Zattoni 2008).

rappresentano oggi la prima opzione riabilitativa dopo la prostatectomia (Börgermann et al. 2010). Affinché la riabilitazione tramite i PFMEs abbia successo, il paziente deve raggiungere alcuni obiettivi:

1. Presa di coscienza del muscolo elevatore dell'ano e della regione perineale
2. Eliminazione di eventuali sinergie
3. Eliminazione dell'inversione di comando
4. Training muscolare dell'elevatore dell'ano
5. Automatizzazione dell'attività muscolare perineale in concomitanza con gli stress della vita quotidiana.

L'infermiere uroriabilitatore, pertanto, aiuta la persona a padroneggiare i muscoli azionabili volontariamente; l'esercizio continuo porta il paziente a utilizzare le contrazioni in modo automatico, durante le azioni di ogni giorno (sedersi, sdraiarsi, alzarsi, tossire e così via). Per facilitare il raggiungimento di tali obiettivi, l'infermiere può avvalersi del biofeedback in associazione ai PFMEs: si tratta di una tecnica ausiliaria, finalizzata a fornire un riscontro al paziente in merito alla validità delle contrazioni muscolari eseguite. Uno speciale elettrodo rileva l'impulso elettrico nelle fibre muscolari e lo invia a una macchina, che produce un suono o un segnale luminoso tramite il quale è possibile sapere se la contrazione sia stata correttamente eseguita.

Fra i trattamenti conservativi figura anche l'innervazione magnetica extracorporea (ExMI). Si tratta di un metodo riabilitativo che prevede l'uso di una poltrona, su cui il paziente siede senza necessità di svestirsi; sotto la seduta è posizionato un dispositivo che genera un campo magnetico, secondo i parametri impostati dall'operatore sull'apposito pannello a esso collegato. In base alla legge d'induzione di Faraday, un campo magnetico variabile produce un campo elettrico indotto (Kane & Sternheim 2008), che esercita una forza elettrica sulle cariche. La conseguenza di questo fenomeno è infine la contrazione delle fibre muscolari, senza necessità di contatto né di attività da parte del paziente. Anche il ruolo dell'ExMi è controverso in letteratura (MacDonald et al. 2007).

Un'altra opzione riabilitativa è offerta dall'elettrostimolazione transcutanea (TENS – Transcutaneous Electricl Nerve Stimulation), ottenuta tramite elettrodi autoadesivi applicati alla cute del paziente, ad esempio nella regione tra scroto e ano. Un'apposita

macchina fornisce tramite essi una stimolazione a bassa intensità delle fibre muscolari, causandone la contrazione (Hunter et al. 2009).

Le tecniche fin qui descritte possono essere usate da sole o in combinazione tra loro (Hunter et al. 2009). È nota in letteratura anche la possibilità di usare un clamp penieno, ovvero un dispositivo da applicare sul pene al fine di comprimere l'uretra e impedire la fuoriuscita di urina. Al momento della minzione, il paziente rimuove il presidio e svuota la vescica.

I risultati cui mirano tutte le tecniche citate, tranne il clamp, è l'allenamento e l'irrobustimento della muscolatura pelvica, che in letteratura è noto come fattore importante per la continenza urinaria (Dorey 2005); a fronte della letteratura disponibile, la loro reale utilità resta da confermare (Hunter et al. 2009).

## **2 - Razionale dello studio**

Secondo le evidenze disponibili (Hunter et al. 2009; MacDonald et al. 2007), il ruolo della ExMI e dei PFMEs è controverso: servono quindi ulteriori studi per chiarirne l'efficacia nella riabilitazione dei pazienti in questione. Lo studio deve essere condotto a lungo termine poiché, secondo alcuni autori, trascorsi sei mesi dall'inizio del trattamento non vi sono più differenze significative tra PFMEs e assenza di riabilitazione; lo stesso concetto vale per l'ExMI (Börgermann et al. 2010). In base all'esperienza clinica, si ipotizza inoltre che alcuni dei sintomi prostatici riferiti dai pazienti tendano a presentarsi congiuntamente: poiché gli strumenti anamnestici non sono identici in tutte le realtà, sembra utile indagare questo aspetto del problema. Infine, l'incontinenza urinaria sembra avere un impatto notevole sulla vita quotidiana dei pazienti (Simeit et al. 2010): appare importante studiare questo aspetto del problema, per individuare aree d'intervento.

## **3 - Obiettivi**

### ***Obiettivi primari***

1. Valutare l'efficacia dei PFMEs vs. assenza di trattamento, nella diminuzione della sintomatologia prostatica post-RRP;
2. Valutare l'efficacia dei PFMEs e della ExMI nel trattamento dell'incontinenza urinaria dopo RRP.

### ***Obiettivi secondari***

1. Valutare fino a quale momento del periodo post-operatorio i PFMEs siano realmente indicati per il recupero della continenza urinaria;
2. Verificare l'esistenza di indicatori anamnestici da utilizzare in via preferenziale, tra quelli facenti parte dell'IPSS;
3. Valutare l'impatto dell'incontinenza urinaria percepito dai pazienti, sulle attività quotidiane e sulla sfera sessuale.

## 4 - Fasi e disegni di studio

- Per l'obiettivo primario 1: studio monocentrico quasi-sperimentale del grado di severità dei sintomi prostatici nel tempo, in pazienti trattati con PFMEs vs. non trattati perché rinunciati.
- Per l'obiettivo primario 2: studio monocentrico quasi-sperimentale delle perdite urinarie nel tempo, in pazienti trattati con ExMI vs. PFMEs.
- Per l'obiettivo secondario 1: studio dell'andamento nel tempo dei sintomi prostatici, nei pazienti trattati con PFMEs.
- Per l'obiettivo secondario 2: studio di correlazione, riduzione e classificazione dei dati ottenuti tramite un indicatore anamnestico validato.
- Per l'obiettivo secondario 3: studio di correlazione, riduzione e classificazione dei dati ottenuti tramite questionario validato.

### ***End-points***

- Ottenimento di una prova di efficacia dei PFMEs vs. assenza di trattamento, nella regressione dei sintomi prostatici legati all'incontinenza urinaria post-RRP.
- Ottenimento di una prova di efficacia di uno dei due metodi riabilitativi (PFMEs o ExMI) rispetto all'altro, nei tempi di conclusione del trattamento riabilitativo secondo i criteri di seguito indicati.

## 5 - Criteri d'efficacia, strumenti e tempi di raccolta dati

### ***Strumenti e criteri***

Valutazione dei pazienti trattati nei momenti previsti dallo studio:

- Pad-test 24 ore (Ostergard 1996), per quantificare la perdita di urina, al fine di determinare il raggiungimento della continenza da parte dei pazienti; i presidi, di varie misure e modelli, saranno tutti forniti dall'Azienda Ospedaliera, al fine di quantificare correttamente le perdite. Il percorso riabilitativo sarà considerato completo quando i pazienti avranno perdite di urina inferiori a 10 g/die, sotto sforzo muscolare (Smither et al. 2007).
- Questionario International Prostate Symptom Score (Badía et al. 1997) per la valutazione d'efficacia dei trattamenti, tramite confronto dei punteggi ottenuti dai soggetti nei due gruppi<sup>8</sup>;

Valutazione d'impatto dell'incontinenza urinaria sulla qualità di vita (pazienti trattati):

Questionario EORTC QLQ-PR 25 (Akdas et al. 2008) somministrato prima dell'inizio del trattamento.

Valutazione della severità dei sintomi prostatici nei pazienti non trattati:

- Questionario IPSS, somministrato telefonicamente.

### ***Tempi di valutazione***

Le valutazioni condotte secondo i criteri IPSS e tramite pad-test si riferiranno ai seguenti tempi:

- T<sub>1</sub>(1 mese dall'intervento);
- T<sub>2</sub> (3 mesi);
- T<sub>3</sub> (6 mesi);
- T<sub>4</sub> (12 mesi);
- T<sub>5</sub> (18 mesi).

---

<sup>8</sup> Lo strumento è nato per l'accertamento nei pazienti con iperplasia prostatica benigna, ma è stato usato in studi di letteratura su pazienti con carcinoma prostatico o prostatectomizzati con tecnica radicale retropubica, come (Faithfull et al. 2010; Malik et al. 2010; Moore et al. 2008; Yokoyama et al. 2004). È lo strumento impiegato per raccogliere i dati ottenuti prima dell'inizio di questo studio; prima di applicare il presente protocollo, sarà verificata l'opportunità di utilizzarlo efficacemente per gli scopi dichiarati.

## **6 - Campione**

Saranno oggetti di studio i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale retropubica, presso la Divisione Urologica dell'Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano, negli anni 2003-2010. Il campionamento avverrà secondo criteri di convenienza. Il gruppo trattato con i PFMEs comprenderà i pazienti seguiti prima del 2008, in quanto riabilitati tutti con tale metodo; dello stesso gruppo faranno parte i soggetti arruolati fino alla fine di maggio 2010 (data di consegna della macchina ExMI all'azienda). I soggetti del gruppo PFMEs seguiranno un piano riabilitativo codificato secondo i criteri di letteratura e riportato per iscritto; ne riceveranno una copia ed eseguiranno gli esercizi quotidianamente a domicilio. Saranno seguiti in ambulatorio una volta alla settimana e porteranno ogni volta il diario minzionale, fornito dall'ospedale, su cui avranno annotato il peso del pannolino secondo le modalità del pad-test 24h (previo addestramento da parte dell'infermiera dell'ambulatorio). I pazienti seguiti a partire dal giugno 2010 saranno riabilitati con il metodo ExMI, salvo controindicazioni a tale trattamento. Seguiranno un piano codificato secondo i criteri di letteratura e saranno seguiti in ambulatorio due volte alla settimana. I rinunciatari ai trattamenti saranno contattati telefonicamente e intervistati secondo il questionario IPSS; qualora non fossero immediatamente reperibili, saranno contattati almeno due volte ciascuno in orari e giorni diversi (lavorativi e ore pasti).

### ***Criteri d'inclusione***

Saranno arruolati i pazienti che, oltre ad aver accettato di partecipare, presenteranno le seguenti caratteristiche:

- neoplasia organo-confinata (da T<sub>1</sub> a pT<sub>2</sub>) (Greene & American Joint Committee on Cancer. 2006).
- regolare prova di scarico ecografica alla rimozione del catetere vescicale;
- tempo di cateterismo vescicale post-operatorio non superiore a 8 giorni.

### ***Criteri d'esclusione***

Saranno esclusi i pazienti portatori di protesi metalliche e/o dispositivi medicali sensibili a tale campo e non disattivabili per la durata del trattamento. I pazienti saranno stratificati per età, BMI al momento dell'intervento, trattamento con radioterapia adiuvante e tecnica chirurgica *nerve-sparing*.

## **7 - Luogo di conduzione dello studio**

Lo studio sarà condotta presso l'Azienda Ospedaliera San Paolo di Milano, Divisione di Urologia, ambulatorio di litotripsia e uroriabilitazione.

## **8 - Termine dello studio**

Lo studio terminerà a settembre 2010, con la chiusura della raccolta dati e l'ottenimento dei risultati tramite il piano di elaborazione statistica. Entro tale data, la ricerca sarà chiusa a prescindere dal numero di pazienti che avranno ottenuto la riabilitazione.

## **9 - Consenso informato del paziente**

Ciascun paziente riceverà informazioni circa la natura e lo scopo dello studio, nonché gli eventuali rischi derivanti dalla partecipazione allo studio. Ogni paziente avrà la possibilità di fare domande e sarà informato della sua facoltà di interrompere in ogni momento lo studio, senza dover giustificare il motivo della sua decisione e senza conseguenze sul suo percorso sanitario. Infine, prima dell'ammissione, ogni paziente fornirà il suo libero consenso a partecipare allo studio.

## **10 - Sicurezza dei pazienti, criteri d'uscita e d'interruzione**

I pazienti saranno controllati, per tutta la durata dello studio, al fine di annotare la tollerabilità dei trattamenti e le eventuali necessità di sospendere/variare gli schemi. La condizione standard di uscita dallo studio è il raggiungimento della continenza, secondo la definizione indicata in precedenza.

La comparsa di effetti collaterali intollerabili o potenzialmente pericolosi attribuibili al trattamento, a giudizio dello sperimentatore e/o del paziente, determinerà l'immediata uscita di quest'ultimo dallo studio. Il paziente potrà ritirare il suo consenso alla partecipazione allo studio in ogni momento, senza che ciò pregiudichi in alcun modo il suo percorso sanitario. I motivi e la data del ritiro saranno riportati per iscritto. Se il ritiro sarà dovuto ad un evento avverso, esso sarà riportato e descritto; la sua evoluzione sarà seguita fino alla scomparsa o alla stabilizzazione dell'evento.

## **11 - Considerazioni etiche**

La fase retrospettiva dello studio prevede l'uso di dati antecedenti l'inizio della ricerca; al Comitato etico ospedaliero sarà richiesta la necessaria approvazione.

## **12 - Analisi statistica dei dati**

- Descrizione statistica dei due gruppi, con stratificazione in base all'età, al BMI, all'eventuale trattamento radioterapico e alla tecnica chirurgica;
- Test di Wilcoxon;
- Verifica di normalità (Anderson 1962; Anderson & Darling 1952);
- Analisi della covarianza (ANCOVA) (Snedecor 1934);
- Analisi dei componenti principali (PCA) (Pearson 1901), analisi fattoriale (Spearman 1904), analisi dei cluster (Ball & Hall 1967);
- Analisi di Kaplan-Meier (Kaplan & Meier 1958).

Le analisi saranno condotte con il software SAS® 9.2 per Windows (Copyright (c) 2002-2008 by SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## **PARTE SECONDA: analisi, discussione, conclusioni**

## **1 - Appropriatazza dello strumento IPSS**

Nelle fasi preliminari dello studio, ci si è chiesti se il punteggio IPSS fosse adeguato alla raccolta dati sul tipo di paziente considerato, essendo tale strumento concepito per l'iperplasia benigna. La revisione bibliografica aveva già individuato vari studi in cui esso era stato impiegato su persone con carcinoma prostatico (Faithfull et al. 2010; Malik et al. 2010; Moore et al. 2008; Yokoyama et al. 2004). È stata valutata la consistenza interna del questionario, a partire dalle risposte ottenute dai pazienti: il valore  $\alpha$  di Cronbach è risultato pari a 0.9685 per le variabili standardizzate, a indicare un forte filo conduttore tra le domande, nonostante l'applicazione a situazioni diverse da quelle per cui è stato progettato. Infine, l'analisi dei diari infermieristici relativi ai pazienti non ha evidenziato la presenza di sintomi prostatici diversi da quelli indagati dallo strumento. Sulla scorta di queste considerazioni, si è scelto di continuare l'utilizzo dell'IPSS per la raccolta dei dati.

## 2 - Caratteristiche del campione

Sono stati arruolati complessivamente 131 pazienti, di cui 86 nel gruppo PFMEs e 23 nel braccio ExMi. I dati dei pazienti seguiti prima dell'inizio dello studio sono stati rilevati dalla documentazione disponibile, con criteri identici a quelli seguiti nelle fasi successive del progetto. Su 104 pazienti non sottoposti a riabilitazione, è stato possibile ottenere la collaborazione di 22 persone. Le rimanenti non hanno prestato il loro consenso all'intervista o sono risultati irreperibili, nonostante i tentativi di contatto ripetuti in più momenti di diverse giornate (pausa pranzo compresa). La motivazione addotta con maggior frequenza riguardava la volontà di non avere ulteriori contatti con l'ambiente sanitario, una volta superata l'esperienza del tumore. Tabella 1, la Figura 1 e la Figura 2 riassumono le caratteristiche di età e indice di massa corporea dei pazienti.

Tabella 1 - Età e BMI nei gruppi

Variabile	Gruppo PFMEs	ExMi	Gruppo di controllo
Età	Mediana 69.5; IQR 64-72	Mediana 69; IQR 65.5 - 72	Mediana 71; IQR 68-74
BMI	Mediana 26.36; IQR 23.87 - 29.40	Mediana 26.39; IQR 24.31 - 27.39	Mediana 25.77; IQR 22.83- 27.70

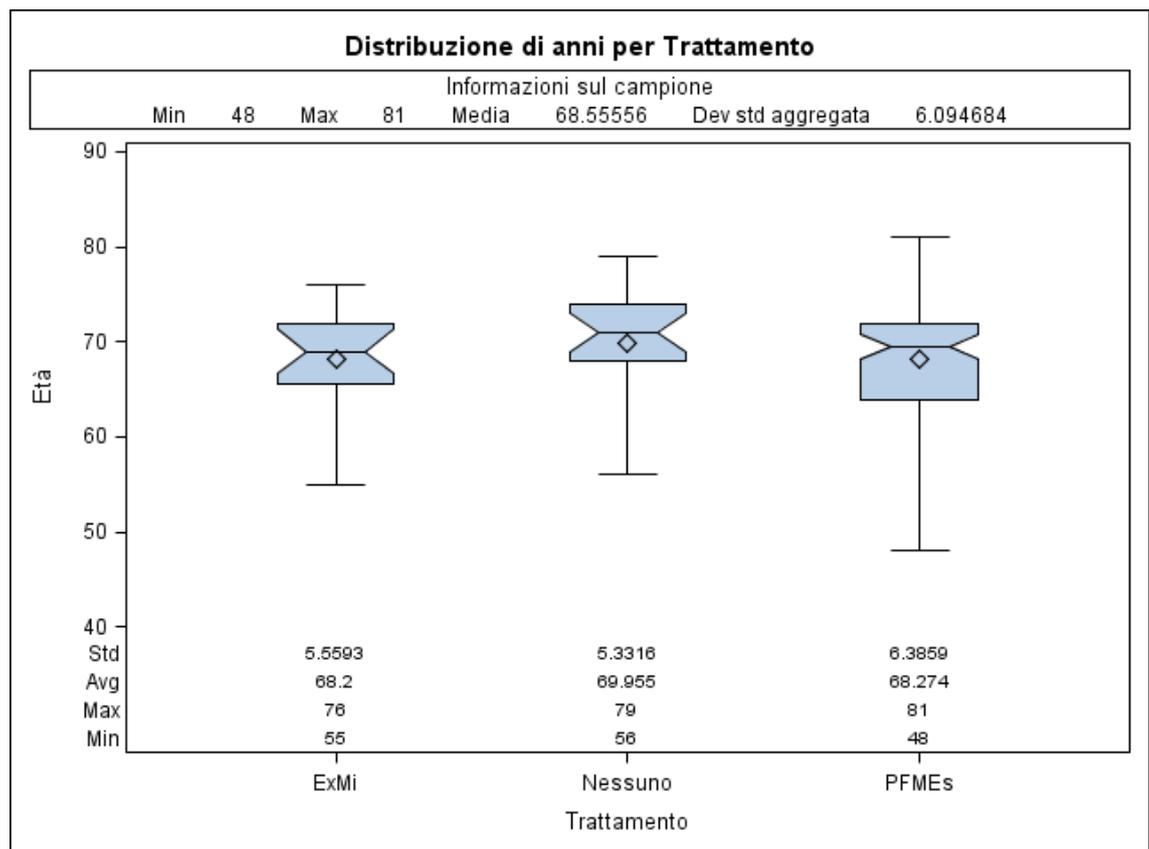


Figura 1 - Età nei gruppi

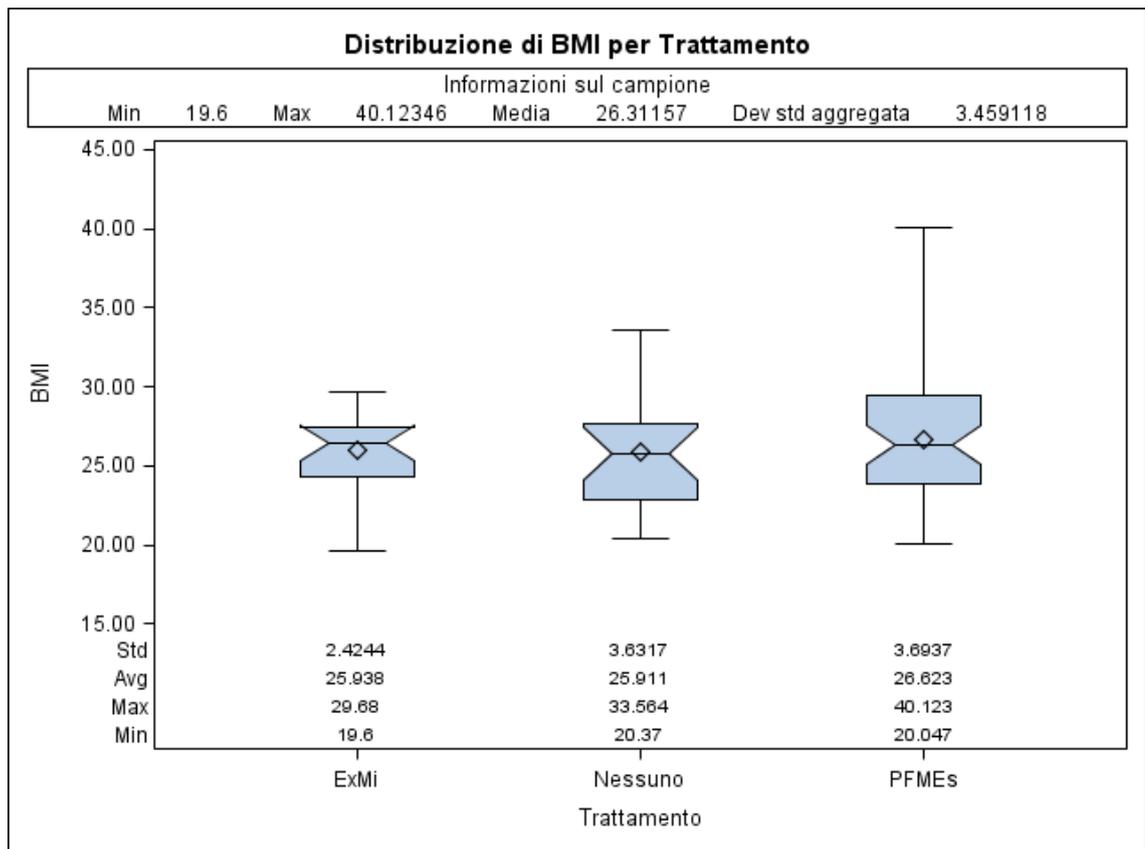


Figura 2 - BMI nei gruppi

La

Tabella 2 presenta una sinossi del tipo d'incontinenza rilevato nei pazienti dei gruppi di studio all'arruolamento<sup>9</sup>.

Tabella 2 - Tipo d'incontinenza iniziale

Tipo incontinenza	Conteggio
Stress	25
Urgenza	64
Mista	14
Dribbling	5
Overflow	1

<sup>9</sup> La tabella non tiene conto dei pazienti non trattati, dei quali non è stato possibile determinare il tipo d'incontinenza, poiché non si sono mai stati sottoposti a valutazione.

Nella Tabella 3 sono riportate le frequenze delle covariate diverse da età e BMI.

**Tabella 3 - Covariate diverse da età e BMI**

<b>Variabile</b>	<b>Conteggio</b>
Stenosi uretrale	2
Terapia corticosteroidica in corso	2
Impianto di sfintere artificiale	1
Radioterapia	3
Tecnica non nerve-sparing	3

Le variabili indicate si riferiscono ai seguenti concetti:

- stenosi uretrale: condizione clinica caratterizzata da diminuzione del lume secondario a esiti cicatriziali dell'intervento chirurgico;
- terapia corticosteroidica: intervento farmacologico di terapia ormonale che agisce sul tono sfinteriale (Gacci et al. 2010; Rhoden et al. 2008);
- sfintere artificiale: impianto di un dispositivo dotato di cuffia gonfiabile, che agisce sull'uretra sotto l'azione di una pompa. La sua presenza aumenta il livello di pressione necessario a iniziare la minzione, diminuendo la probabilità di perdite in caso di tosse, riso e simili (Börgermann et al. 2010);
- radioterapia adiuvante: utilizzo di radiazioni ionizzanti al fine di ridurre la massa tumorale, nota in letteratura come fattore di rischio per l'incontinenza urinaria post-RRP (Hunter et al. 2009);
- tecnica non nerve-sparing: esecuzione della RRP senza conservazione dei rami nervosi, con potenziale impatto sulla continenza (v. pag. 17).

### 3 - Sintomi prostatici nei pazienti PFMEs vs. non trattati

In questa fase è stato condotto un confronto fra i due gruppi in oggetto, considerando i punteggi IPSS ai tempi definiti dal protocollo.

Il diagramma a dispersione (dati trattati con trasformazione PROBIT, Figura 3) suggeriva l'ipotesi di un miglioramento nel gruppo PFMEs: le osservazioni sembravano attestarsi, spesso, su valori più bassi di quelli riscontrati nel gruppo di controllo.

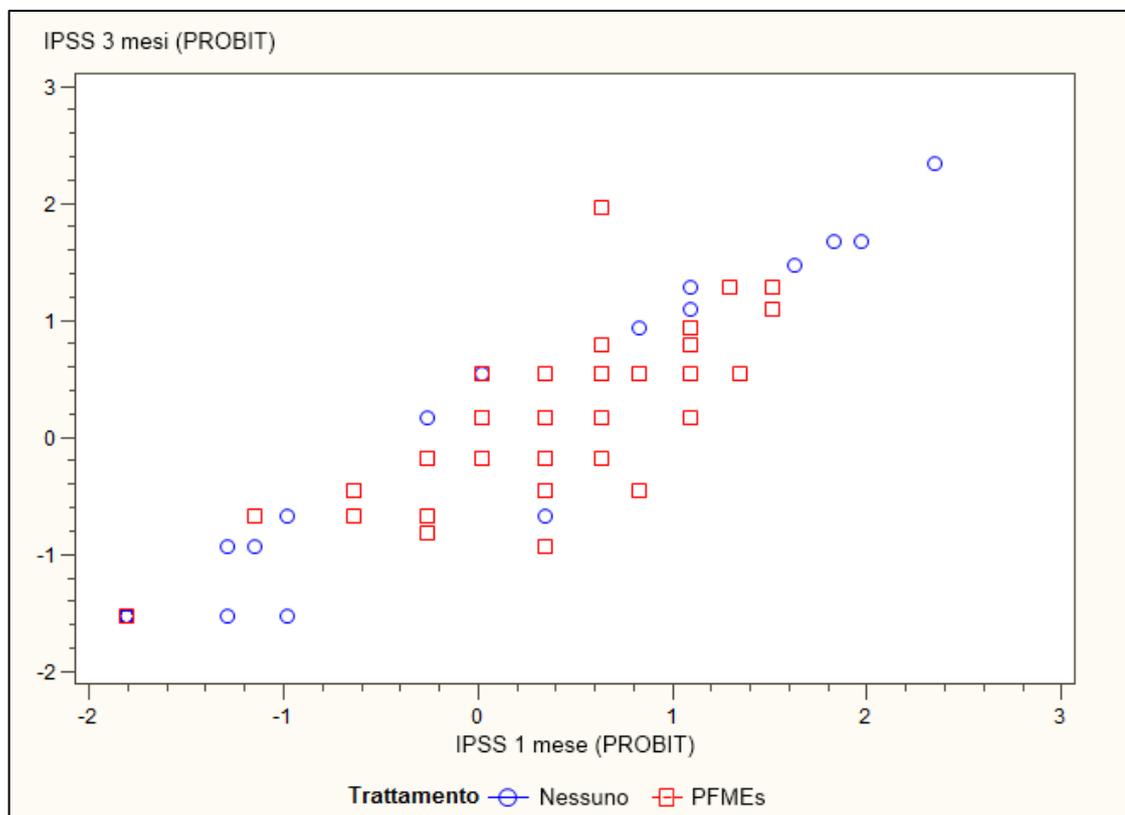


Figura 3 - IPSS I-III mese nei due gruppi dopo trasformazione PROBIT

Per verificare l'ipotesi di una significativa riduzione dell'IPSS attribuibile ai PFMEs, i punteggi IPSS sono stati inizialmente confrontati con il test di Wilcoxon, al fine di verificare che non vi fossero differenze significative tra le condizioni di partenza; il risultato ha confermato tale ipotesi ( $\chi^2(8)=6.33$ ,  $p=0.6104$ ). Fra primo e terzo mese, la differenza di punteggio IPSS all'interno del gruppo di trattamento era significativa ( $\chi^2(16)=44.84$ ,  $p=0.0001$ ), cosa che non avveniva nei non trattati ( $\chi^2(12)=19.88$ ,  $p=0.0693$ ). Esisteva una differenza significativa tra le variazioni di punteggio raggiunte a tre mesi, con il trattamento e senza (test di Wilcoxon:  $\chi^2(1)=16.2039$ ,  $p<0.0001$ ). I punteggi IPSS raggiunti al sesto mese non differivano significativamente nei due gruppi

(test di Wilcoxon,  $\chi^2(3)=1.51$ ,  $p=0.68$ ); ciò suggeriva l'esistenza di un recupero fisiologico nel lungo periodo, come indicato dalla letteratura (Börgermann et al. 2010).

Il passo successivo dell'analisi consisteva nel confrontare i due gruppi nel tempo, considerando l'influenza delle covariate. È stata utilizzata l'analisi della covarianza (ANCOVA) per studiare i due gruppi considerando l'età, il tipo d'incontinenza iniziale, la tecnica chirurgica e l'indice di massa corporea. Tra tutti i modelli lineari, ANCOVA è quello che consente di studiare contemporaneamente, con una sola equazione, l'influenza di predittori categoriali e continui; questo è esattamente il caso in esame. L'analisi richiede che la distribuzione dei dati continui non differisca significativamente da quella gaussiana, quindi è stata eseguita una trasformazione PROBIT preliminare, seguita da verifiche di normalità. Poiché ANCOVA tiene conto della variabilità fra gruppi attribuibile alle covariate, è un metodo consigliabile in uno studio privo di randomizzazione, come questo (Norman & Streiner 2004).

Il modello lineare utilizzato ha prodotto una retta dei minimi quadrati per ogni trattamento, come mostrato in Figura 4.

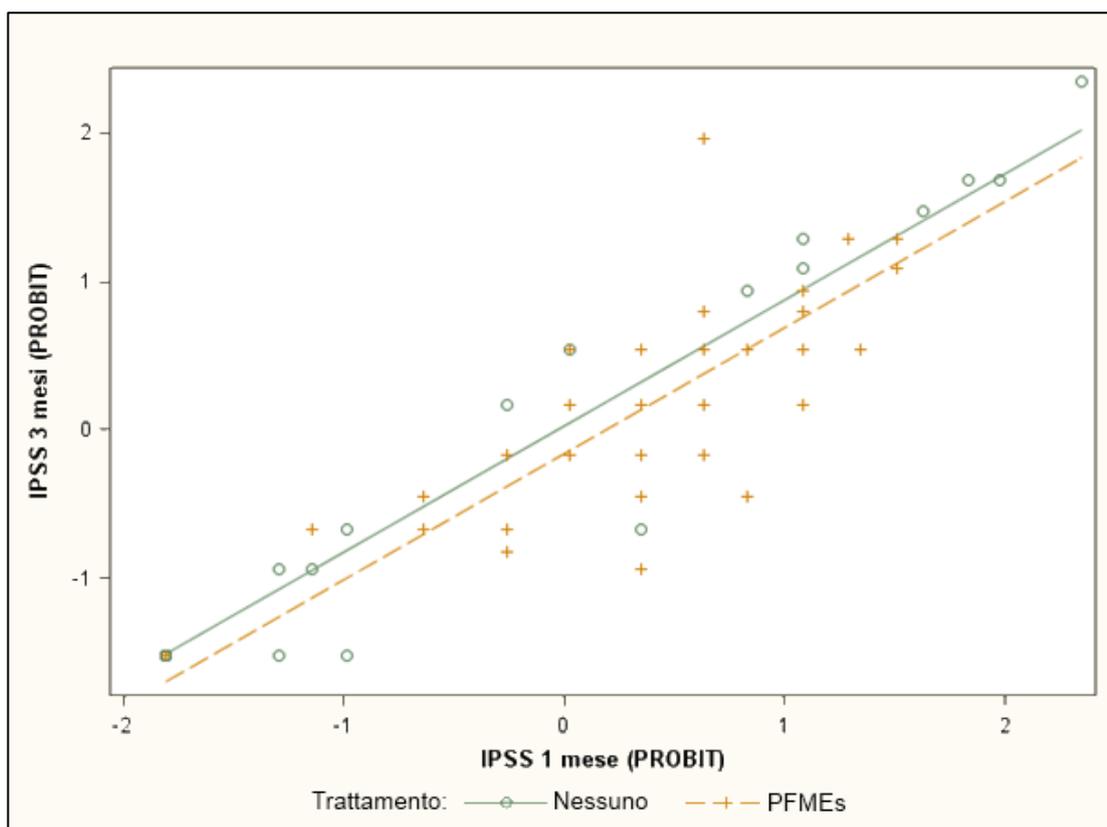


Figura 4 - Rette dei minimi quadrati (ANCOVA)

La retta dei pazienti trattati mostra che i valori IPSS, nel gruppo di trattamento, sono tendenzialmente inferiori a quelli dei pazienti di controllo. Le statistiche del modello confermano che l'IPSS a tre mesi si deve al trattamento ( $p=0.0008$ ,  $R^2=0.8163$ ,  $\omega^2$  nel campione=0.1465). Le medie dei valori trasformati, nei due gruppi, presentano a tre mesi intervalli di confidenza abbastanza stretti (PFMEs:  $-0.064186$ ,  $IC_{95\%} = -0.193611 - 0.065239$ ; nessun trattamento:  $0.128372$ ,  $IC_{95\%} = -0.057683 - 0.314427$ ). L'influenza del tipo d'incontinenza iniziale è meno evidente ( $p=0.0661$ ), forse per la preponderanza di quella da urgenza e da stress (v. tabella 4). Tra le età rilevate nei due gruppi di pazienti non vi erano differenze significative (Figura 5).

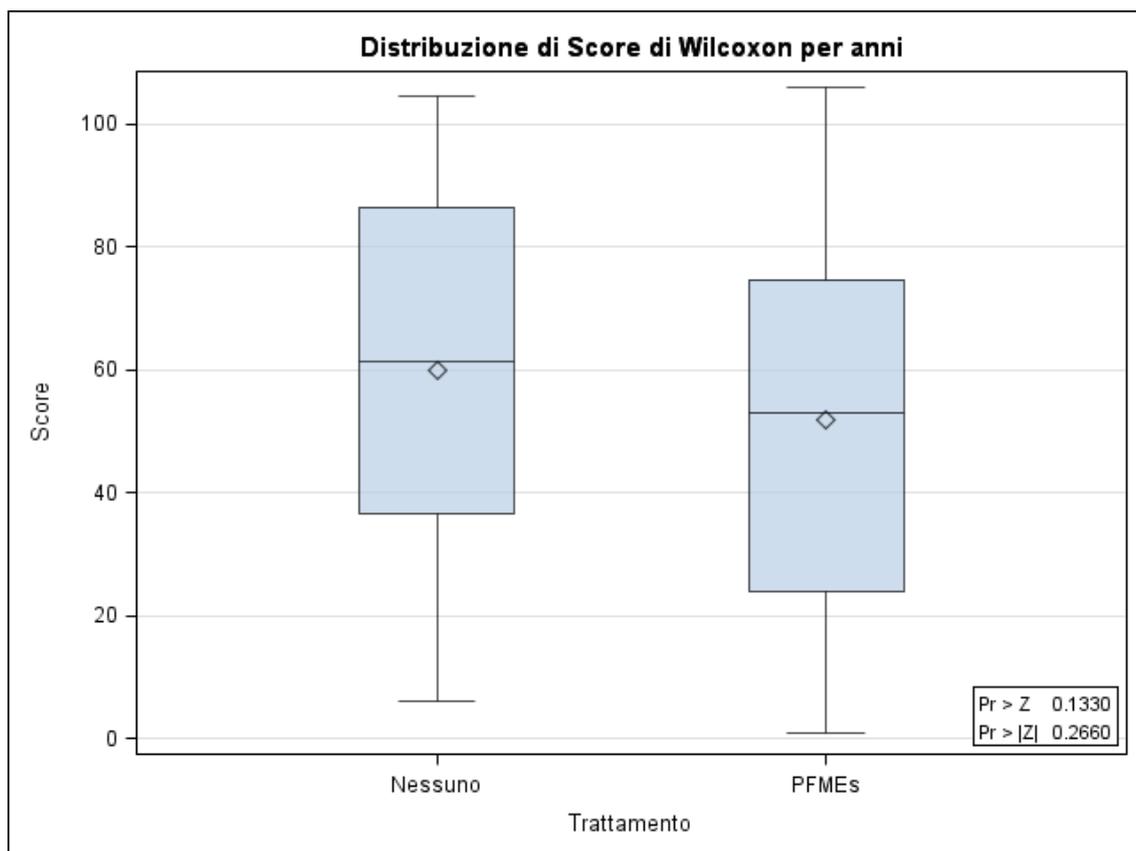


Figura 5 - Confronto fra le età, PFMEs vs. gruppo controllo

La stessa conclusione valeva per l'indice di massa corporea (Figura 6).

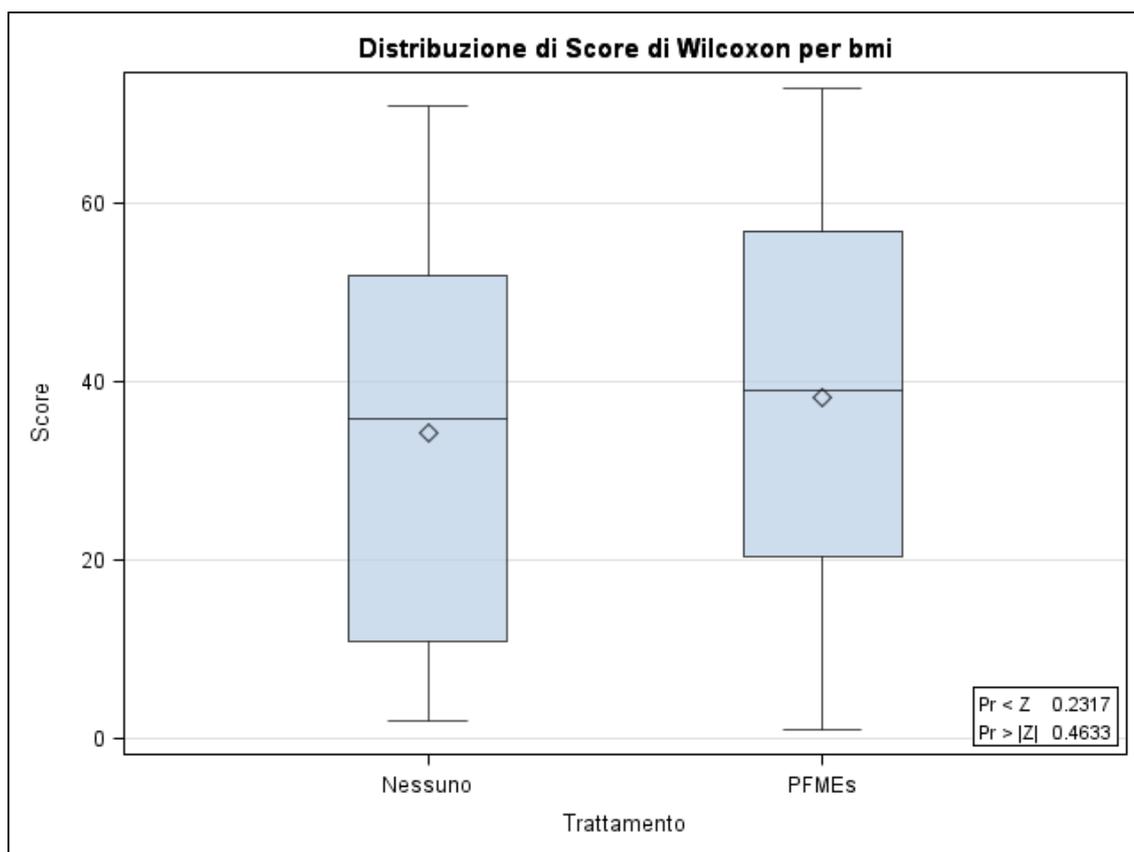


Figura 6 - - Confronto fra i BMI, PFMEs vs. gruppo controllo

L'inserimento delle due variabili in un modello ANCOVA, fatto per scrupolo, ha confermato la modesta entità del loro effetto ( $p=0.9707$  per l'età,  $p=0.2256$  per il BMI). Considerata la presenza di soli tre pazienti operati con tecnica non nerve-sparing, ci si attendeva l'assenza di significative differenze; l'analisi della covarianza ha confermato l'ipotesi ( $p=0.3328$ ).

## Stratificazione in base al tipo d'incontinenza

Sembra che l'incontinenza da stress ottenga buoni risultati a tre mesi (Figura 7), a confronto con gli altri tipi numericamente ben rappresentati nel campione (incontinenza da urgenza e mista). Il grafico non mostra l'incontinenza da overflow, poiché vi è un solo paziente con tale problema e per un punto passano infinite rette. Quest'ultimo punto impedisce di identificarne una in particolare, per il confronto con gli altri tipi d'incontinenza.

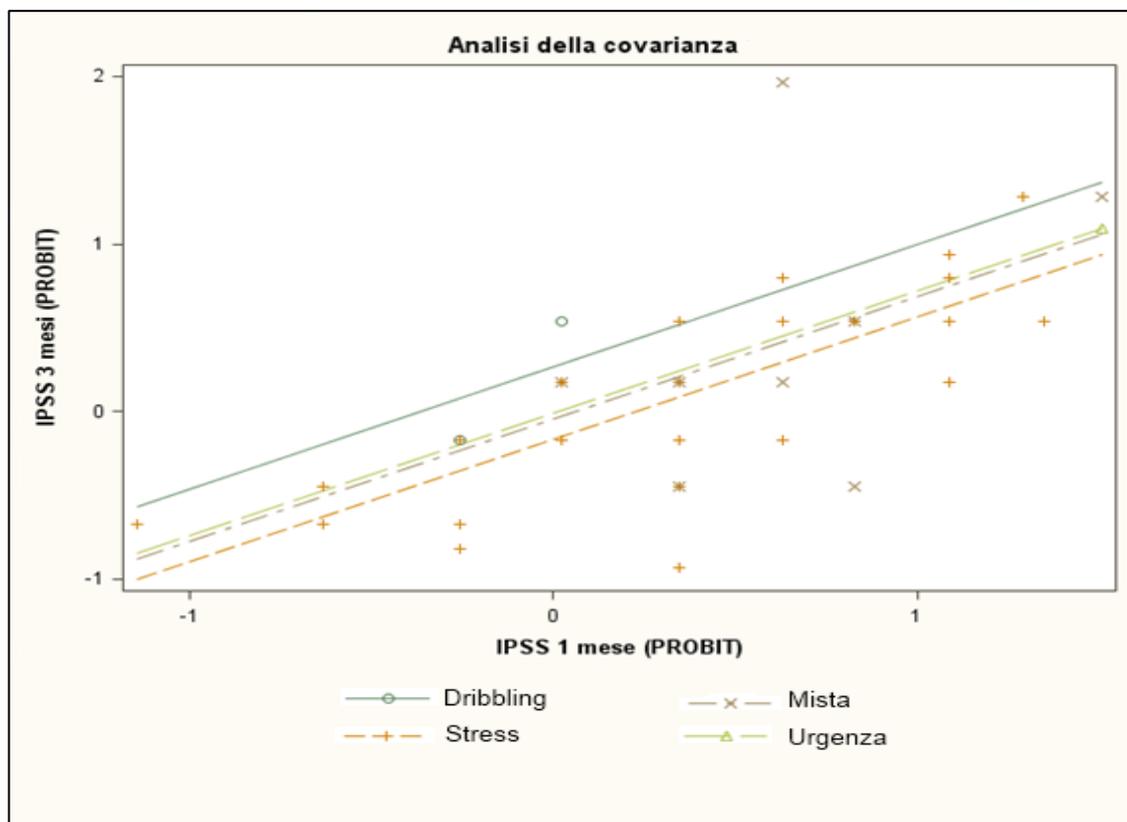
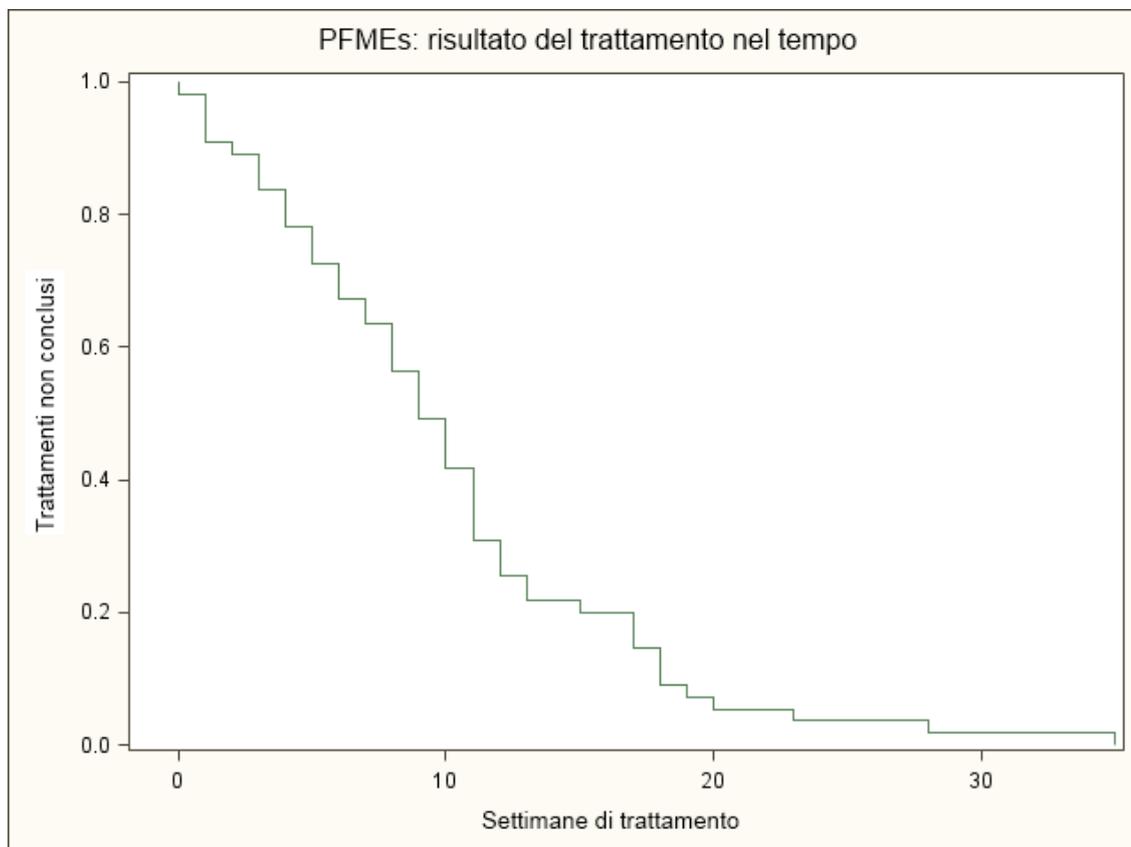


Figura 7 - IPSS I-III mese stratificati per tipo d'incontinenza

Nel complesso, a fronte di condizioni iniziali confrontabili, tra primo e terzo mese i PFMEs portano a un ribasso significativo dei punteggi IPSS. Ciò non avviene nel gruppo di controllo. Il risultato a tre mesi non risente dell'età né del BMI, due covariate che nel campione non differiscono significativamente. La presenza di un esiguo numero di pazienti operati con tecnica non nerve-sparing, non permette di trarre conclusioni sulle potenziali conseguenze di questa tecnica in termini d'incontinenza. I punteggi IPSS rilevati nei due gruppi al sesto mese non differiscono significativamente: sembra dunque che i PFMEs siano efficaci solo entro il terzo mese.

## **Percentuale di pazienti riabilitati nel gruppo PFMEs**

Avendo ottenuto risultati che depongono a favore dell'utilità dei PFMEs nel primo trimestre, è stata condotta un'analisi di sopravvivenza con il metodo Kaplan-Meier, per conoscere con esattezza il numero di pazienti riabilitati. La curva ottenuta è riportata in Figura 8.



**Figura 8 - Curva di sopravvivenza, pazienti trattati con PFMEs**

Il grafico mostra che alla dodicesima settimana la maggior parte dei pazienti è già uscita dal percorso riabilitativo (74.55% sulla tavola di sopravvivenza). Questo dato corrobora quanto detto in precedenza, sull'utilità di utilizzare i PFMEs solo entro il terzo mese dall'intervento. Considerato il modesto numero di pazienti nel gruppo dopo il sesto mese, non si è ritenuto utile procedere con le analisi ai tempi successivi previsti dallo studio.

## **4 – Trattamento con PFMEs vs. ExMi**

### ***Caratteristiche del trattamento ExMi***

A partire dal mese di maggio 2010, presso la Divisione Urologica sede d'indagine è stata installato un apparecchio per ExMi. Lo strumento, fornito in prova dal produttore, è rimasto a disposizione per sei settimane; durante tale periodo è stato possibile sottoporre 23 pazienti al trattamento. I parametri del trattamento per i pazienti ExMi con incontinenza da stress (21 su 23) e mista (1 su 23) erano i seguenti:

- frequenza: 50 Hz
- durata di ogni stimolazione 5", seguiti da 5" di pausa
- tempo di trattamento: 10' nella prima seduta, 20' nelle altre.

Tutti i pazienti hanno raggiunto il 100% d'intensità del trattamento, definito in modo oggettivo dalla macchina tramite apposito comando di regolazione. L'unico paziente con incontinenza da urgenza ha aggiunto, al termine di ogni seduta, dieci minuti di trattamento con i seguenti parametri:

- frequenza: 5 Hz
- durata di ogni stimolazione: 5", seguiti da 5" di pausa.

La persona ha raggiunto il 100% d'intensità anche in questo trattamento.

### ***Confronto PFMEs vs. ExMi***

I risultati raggiunti con l'uso della macchina sono stati confrontati con gli esiti dei PFMEs, utilizzando il metodo Kaplan-Meier. La significatività delle differenze è stata verificata con il Log-rank test; sono state considerate le covariate età e BMI.

In base ai risultati del t-test, l'indice di massa corporea differiva significativamente fra i due gruppi, pur con un valore di probabilità prossimo al limite accettato ( $p=0.0493$ ). La variabile età non presentava tale caratteristica ( $p=0.5960$ ). Per scrupolo, si è scelto di inserirla comunque nel modello, pur con la previsione di un effetto non significativo sull'analisi di sopravvivenza. La Figura 9 mostra le curve relative ai due trattamenti.

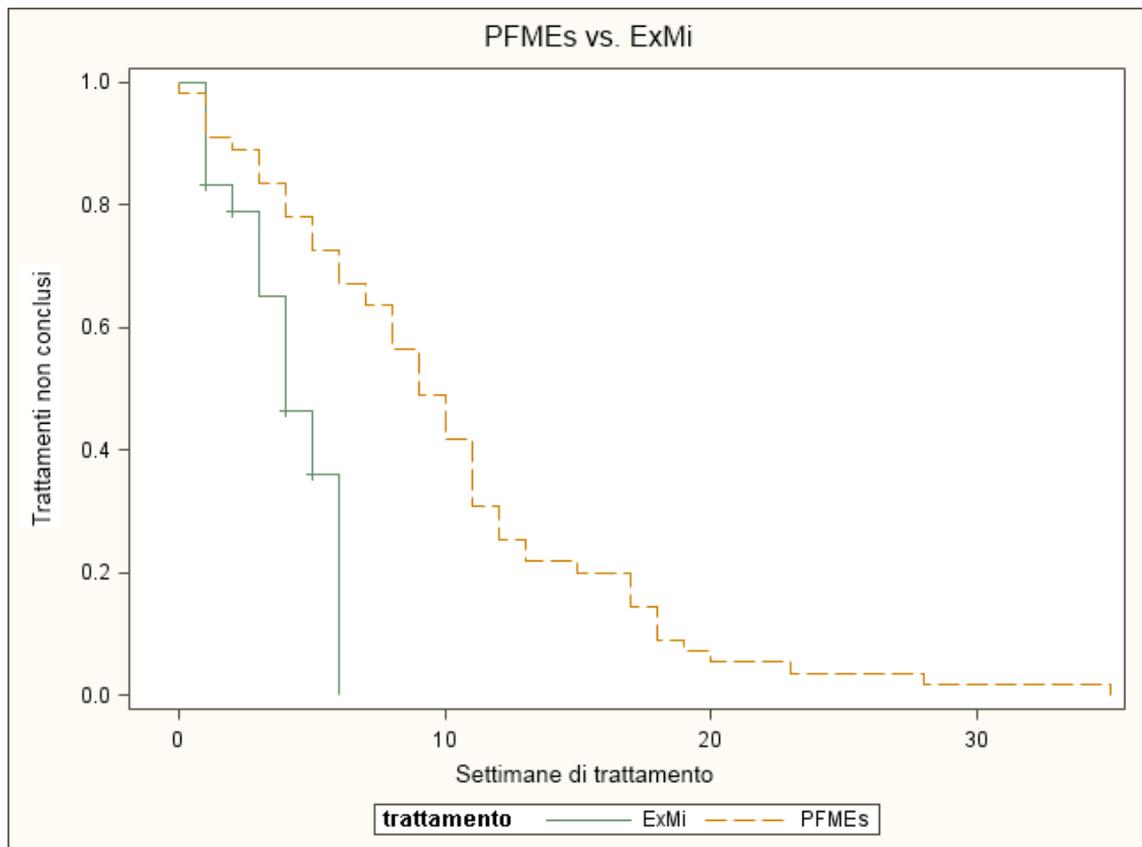


Figura 9 - Curve di sopravvivenza dei pazienti ExMi e PFMEs

Il grafico mostra un netto vantaggio temporale a favore dell'ExMi; i risultati raggiunti da questo trattamento in 6 settimane, sono paragonabili a quelli forniti dai PFMEs in 11. Tra la quinta e la sesta settimana, nel percorso ExMi il 63.88% dei pazienti aveva terminato la riabilitazione. Nel gruppo PFMEs, il dato alla decima settimana era inferiore (58.18%): quello fornito dall'ExMi è stato raggiunto nel corso dell'undicesima, al termine della quale la percentuale era salita al 69.09%. La differenza tra i risultati a 6 settimane è significativa (log-rank test:  $\chi^2(1)=16.287$ ,  $p<0.0001$ ), ma non è influenzata dalle covariate ( $p>0.05$  per età e BMI). Sulla scorta delle considerazioni fatte in precedenza, non si è ritenuto utile stratificare il modello in base alla tecnica chirurgica. In conclusione, l'innervazione magnetica extracorporea sembra essere una valida opzione per il trattamento dell'incontinenza urinaria post-RRP; considerato l'esiguo numero di pazienti, sarebbe auspicabile poter continuare il reclutamento dei pazienti per corroborare i risultati. Un futuro studio, condotto su gruppi più numerosi, potrebbe inoltre confrontare l'utilità dei due trattamenti in base al tipo d'incontinenza post-intervento.

## **5 – Analisi dell'IPSS per l'anamnesi infermieristica**

### ***Descrizione dello strumento e rationale***

Durante i colloqui con i pazienti, è emerso che non sempre essi sono in grado di spiegare compiutamente le caratteristiche della loro incontinenza: si è pertanto pensato che l'individuazione di legami tra i sintomi prostatici potesse facilitare l'anamnesi infermieristica, orientando nell'indagine di aspetti dell'incontinenza importanti, ma non direttamente riferiti dagli interessati. A tale scopo si è scelto di analizzare il questionario IPSS, utilizzato nell'ambito di questo studio; si è pensato che eventuali risultati rilevanti potessero aiutare i colleghi che eseguono l'anamnesi senza usare tale strumento. L'International Prostate Symptom Score, sebbene nato per lo studio dell'iperplasia prostatica benigna, è utilizzato da tempo nell'ambito cui questo lavoro appartiene (v. pag. 23). Consta di sette domande, che indagano la severità dei sintomi prostatici nei trenta giorni precedenti la compilazione:

1. Incompleto svuotamento della vescica dopo la minzione
2. Necessità di urinare entro le due ore successive all'ultima minzione
3. Minzione in più tempi
4. Difficoltà a trattenere lo stimolo urinario
5. Debolezza del getto urinario
6. Necessità di sforzarsi per iniziare a urinare
7. Frequenza delle minzioni notturne.

Considerata la natura delle domande e la notevole consistenza interna, dimostrata anche con pazienti diversi da quelli per cui lo strumento è concepito (pag. 23) ci si attendeva una serie di correlazioni significative. I punteggi utilizzati per l'analisi si riferiscono ai risultati raggiunti entro il terzo mese. Il metodo impiegato è l'analisi fattoriale, una tecnica multivariata condotta su tutti i pazienti, senza distinzioni di gruppo (Norman & Streiner 2004). La sua logica prevede che a una maggiore informazione corrisponda maggior varianza: lo scopo è quello di spiegare la variabilità fra più caratteri statistici in termini di variabili latenti non collegate tra loro (ortogonali).

## **Analisi fattoriale**

Lo studio dei fattori si svolge in varie fasi:

1. Costruzione della matrice di correlazione
2. Esecuzione di un test in grado di verificare l'adeguatezza del campione (Kaiser-Meyer-Olkin o KMO), basato sui quadrati delle correlazioni parziali e calcolato per ogni variabile e complessivamente. Il valore complessivo (Norman & Streiner 2004) non deve essere inferiore a 0.6 (p. 133).
3. Estrazione dei fattori, rotazione nel piano cartesiano.

Al termine della procedura, si ottiene dunque una serie di fattori legati alle variabili; la percentuale di varianza spiegata da ciascuno, insieme alla percentuale cumulativa di varianza e al criterio di scelta degli eigenvalues, consente di individuare quelli che spiegano la maggior parte della varianza nei dati e, quindi, di capire quali si possono ritenere prioritari, evitando di perdere “troppa” informazione se non si considerano gli altri. Nell'espressione lineare che definisce ciascun fattore, figura un pedice riferito al peso, inteso come variabilità spiegata; esso è legato agli eigenvalues, quindi il primo fattore della lista presenta l'eigenvalue più alto (e quindi spiega il maggior numero di variazioni). Per la scelta dei fattori da tenere in considerazione, si è scelto il criterio di Kaiser (Kaiser 1960). In base a esso, un fattore con eigenvalue  $<1.0$  spiega meno variabilità di quella generata da una sola variabile; questo perché, all'inizio della PCA, le variabili sono trasformate in punteggi  $Z$ , in modo che ognuna abbia media 0 e varianza 1. La somma degli eigenvalues di tutti i fattori è pari alla varianza totale nella matrice delle trasformate standard  $Z$ . Lo scree plot consente di rappresentare graficamente i fattori e confermare la scelta operata con il criterio di Kaiser. Nel grafico senza rotazione, che rappresenta sulle ordinate gli autovalori e sulle ascisse i fattori, l'ultimo fattore da ritenere si considera quello che precede la fase di “appiattimento” della curva (Figura 10).

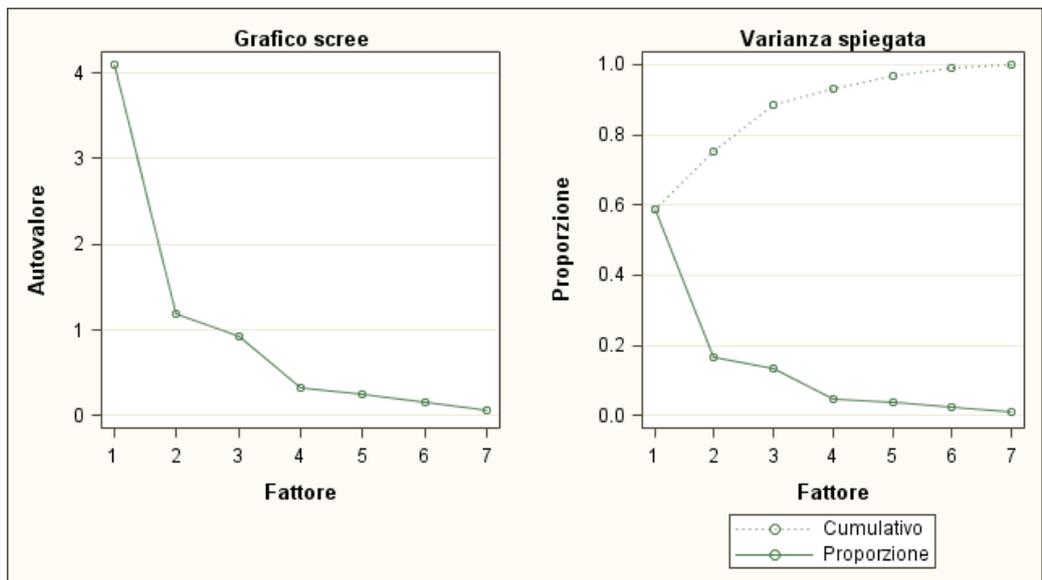


Figura 10- Scree plot e grafico della varianza spiegata (IPSS)

Il pattern dei fattori estratti, anche senza rotazione, suggeriva l'esistenza di due gruppi (Figura 11) tra le domande 1-4 e 3-5-6-7.

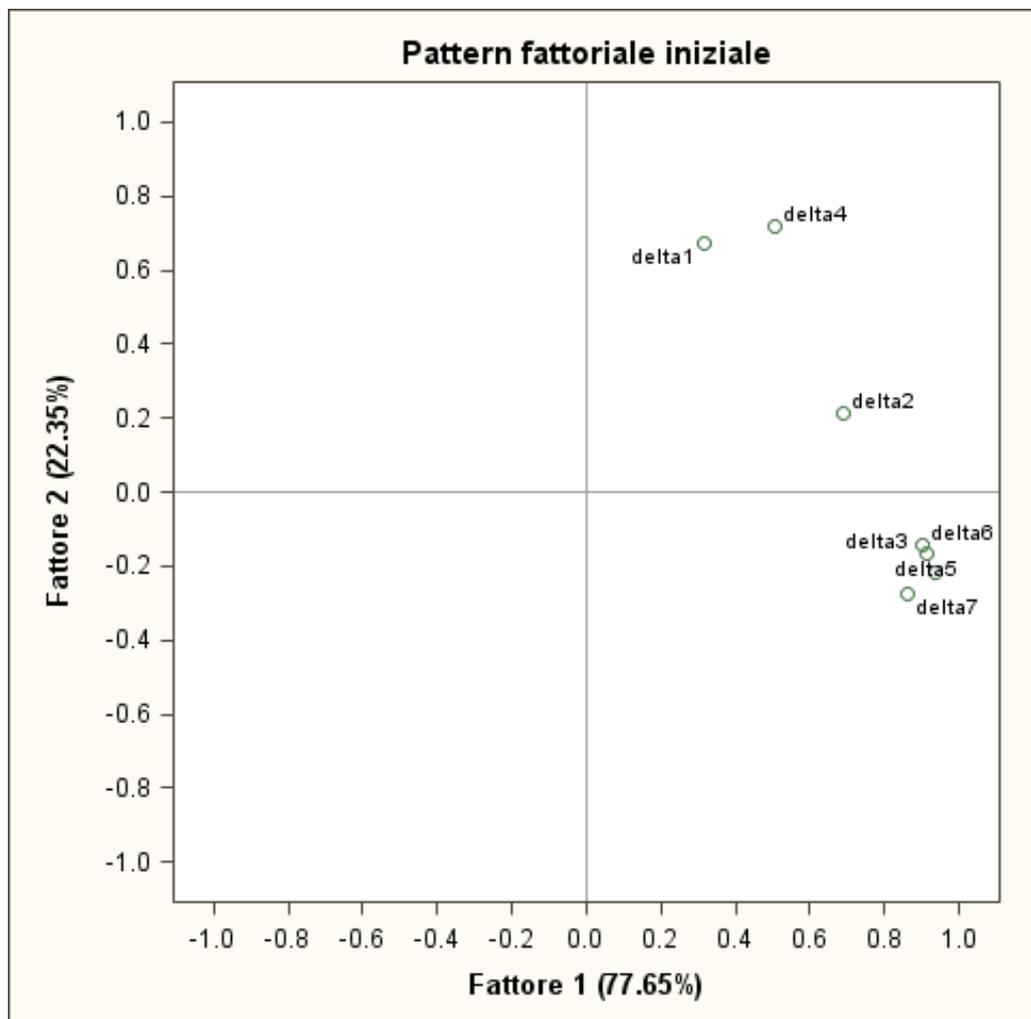
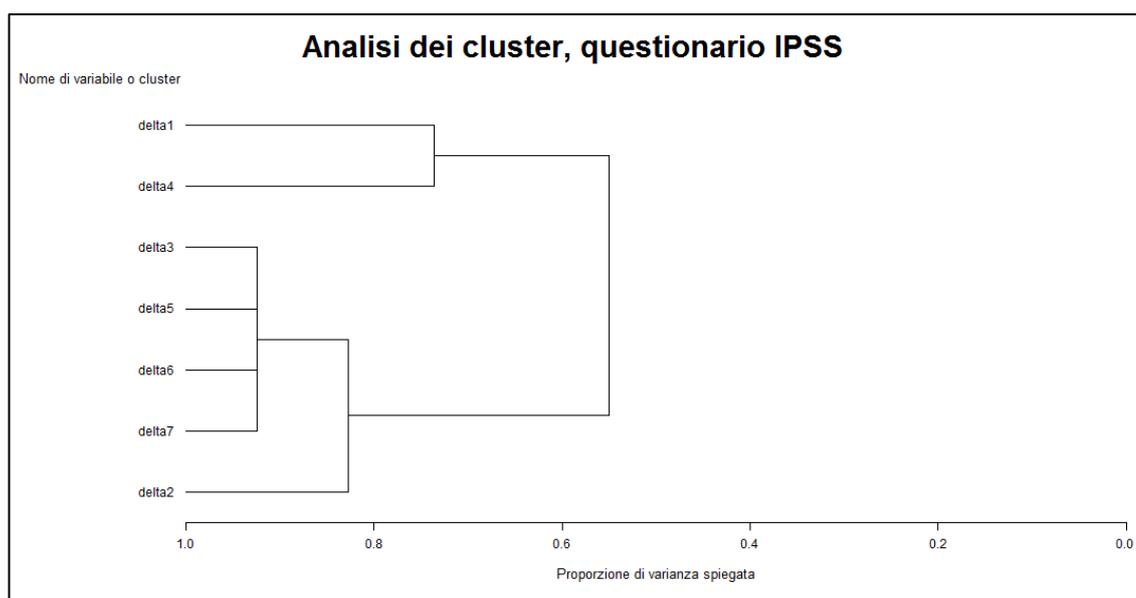


Figura 11 - Pattern fattoriale del questionario IPSS, senza rotazione

Dal punto di vista clinico, il primo gruppo riguarda la sensazione di svuotamento incompleto e la difficoltà a resistere allo stimolo; il secondo comprende la minzione in più tempi, la debolezza del mitto, lo sforzo d'inizio minzione e la frequenza delle minzioni notturne. L'analisi dei cluster è la tecnica scelta per studiare meglio questi apparenti raggruppamenti.

### ***Analisi dei cluster***

Si tratta di una procedura di analisi multivariata, che tenta di identificare gruppi omogenei di variabili o casi in base a caratteristiche comuni. Il metodo produce grappoli piccoli se le variabili sono simili e viceversa. I criteri di similarità sono matematici, poiché il procedimento prevede il calcolo di una matrice di distanze. Dal punto di vista grafico, l'analisi dei cluster produce il cosiddetto dendrogramma; esso rappresenta visivamente la struttura dei cluster individuati dal procedimento di calcolo. Sul grafico, l'asse delle ascisse è una misura di similarità (o distanza); ne consegue che, ai fini dell'interpretazione visiva, si debbano tenere maggiormente in considerazione i segmenti verticali che delimitano cluster con bassi valori di ascissa. L'analisi ha prodotto il dendrogramma mostrato in Figura 12.



**Figura 12 - Dendrogramma dei cluster, questionario IPSS**

L'esistenza dei cluster suggeriti dall'analisi fattoriale è confermata; poiché le due tecniche usate finora sono descrittive, si è ritenuto utile uno studio della matrice di correlazione e dei livelli di probabilità associati ai coefficienti.

## ***Coefficienti di correlazione***

Poiché l'analisi dei cluster è di tipo descrittivo, si è ritenuto utile verificare la significatività delle correlazioni prima di trarre conclusioni. I coefficienti di Spearman in gioco sono i seguenti:

- Domande 1 e 4:  $\rho=0.29059$ ,  $p=0.0179$  (svuotamento incompleto/difficoltà a resistere allo stimolo)
- Domande 3 e 5:  $\rho=0.62$ ,  $p<0.0001$  (minzione in più tempi / debolezza del getto)
- Domande 3 e 6:  $\rho=0.35$ ,  $p=0.0042$  (minzione in più tempi / sforzo per iniziare)
- Domande 3 e 7:  $\rho=0.59$ ,  $p<0.0001$  (minzione in più tempi / minzioni notturne)
- Domande 5 e 6:  $\rho=0.29$ ,  $p=0.0230$  (debolezza del getto / sforzo per iniziare)
- Domande 5 e 7:  $\rho=0.60$ ,  $p<0.0001$  (debolezza del getto / minzioni notturne)
- Domande 6 e 7:  $\rho=0.21$ ,  $p=0.0883$  (sforzo per iniziare / minzioni notturne).

Gli unici legami degni di nota sussistono tra le domande 3, 5 e 7 (minzione in più tempi, debolezza del getto, frequenza delle minzioni notturne). L'evidenza non è fortissima, considerando l'entità del coefficiente; dal punto di vista clinico, la relazione è senz'altro prevedibile. Nel complesso, non emergono fatti di rilievo per l'utilizzo nell'anamnesi infermieristica.

## **6 - Qualità di vita percepita dai pazienti**

L'argomento è stato studiato tramite l'analisi dei questionari EORTC QLQ-PR 25, progettati per pazienti con tumore alla prostata. Nonostante l'aiuto fornito durante la compilazione, solo 27 pazienti sul totale dei due gruppi di studio l'hanno compilato e restituito (22.69%); molti di loro l'hanno giudicato complesso e non hanno portato a termine la compilazione.

### ***Descrizione dello strumento e razionale***

Il questionario consiste in 25 domande ed è suddiviso in tre sezioni, che indagano segni e sintomi riferiti all'incontinenza nell'ultima settimana (16 quesiti) e nelle ultime quattro (5 quesiti). Le ultime quattro domande sono rivolte ai pazienti sessualmente attivi nel mese precedente la compilazione. Ai fini di questo studio, le principali aree d'indagine possono essere riassunte come segue:

- Frequenza delle minzioni (diurne e notturne)
- Presenza d'incontinenza e stranguria
- Impatto dell'incontinenza urinaria sul sonno, sulle attività quotidiane in generale, sulla volontà di uscire di casa, sulla virilità
- Disagio legato all'uso di prodotti per l'incontinenza
- Interesse per il sesso, frequenza degli atti, disagio durante i rapporti.

L'intento dell'analisi consisteva nell'evidenziare i problemi più sentiti dai pazienti, valutando le relazioni eventualmente esistenti, per individuare le aree d'intervento prioritarie tra quelle suscettibili di azioni infermieristiche.

### ***Analisi fattoriale***

Anche in questo caso si è partiti dall'analisi dei fattori, che è stata inizialmente scartata poiché la matrice era singolare. Alle domande 11, 12, 15 e 18, tutti i pazienti hanno risposto indicando il valore 1 («No»). I quesiti riguardano la perdita di feci (domande 11 e 12), la dolorabilità dei capezzoli (15) e l'aumento di peso (18). Essendo tali aspetti estranei alla situazione clinica dei pazienti, si è scelto di ripetere l'analisi non considerando tali dati. Anche la domanda 10 riguardava i problemi intestinali ed è stata esclusa.

Le domande 22, 23, 24 e 25 riguardavano i rapporti sessuali avuti nei 30 giorni precedenti la compilazione del questionario; si è scelto di escluderle dall'analisi, poiché

solo tre pazienti hanno fornito risposte. Lo scree plot della varianza spiegata è mostrato in Figura 13; il numero di autovalori che soddisfano il criterio di Kaiser è elevato.

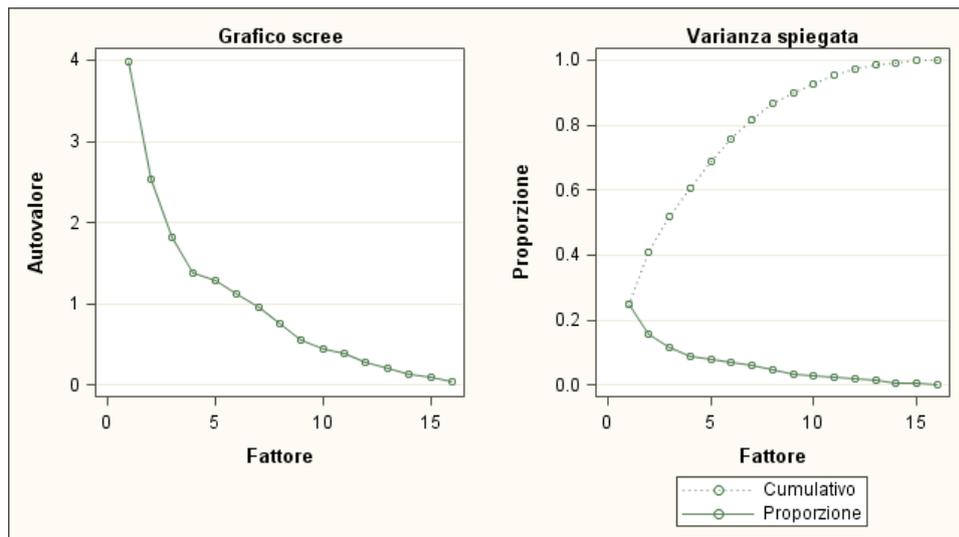


Figura 13 - Scree plot e grafico della varianza spiegata (EORTC QLQ-PR 25)

Il pattern fattoriale non suggerisce, a un primo sguardo, l'esistenza di cluster; la Figura 14 mostra il grafico ottenuto a partire dai due fattori che spiegano la maggior percentuale di varianza, senza rotazione.

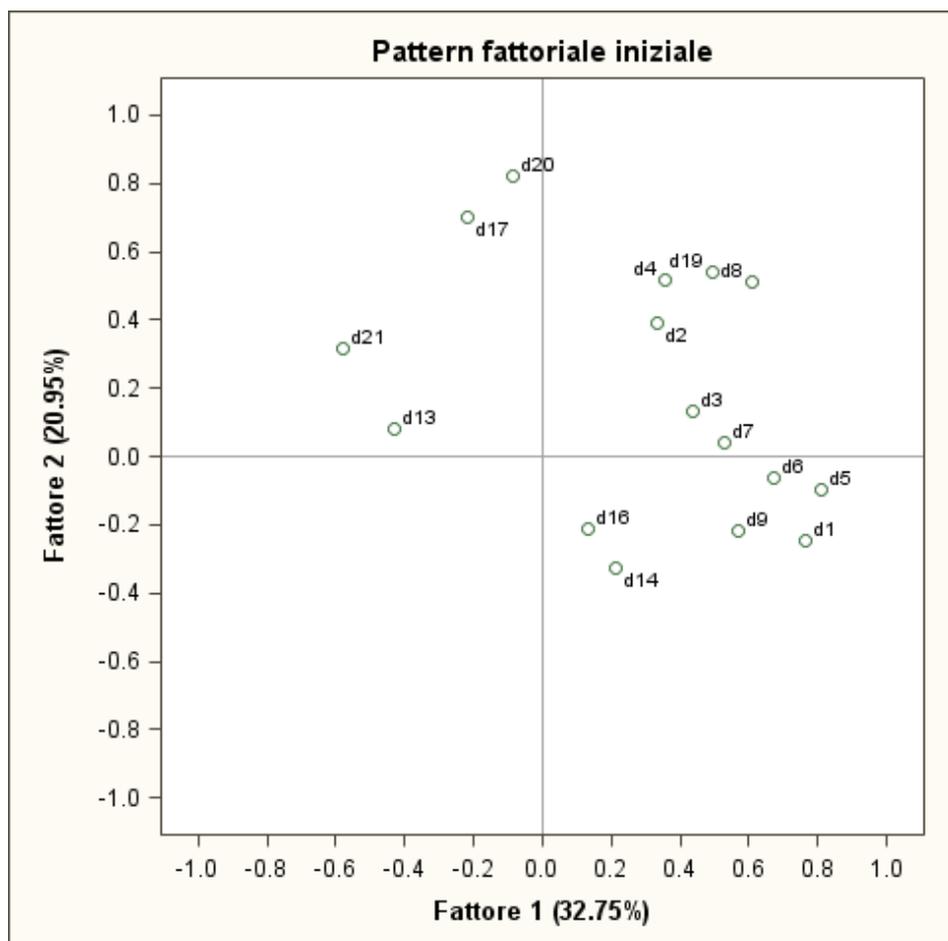
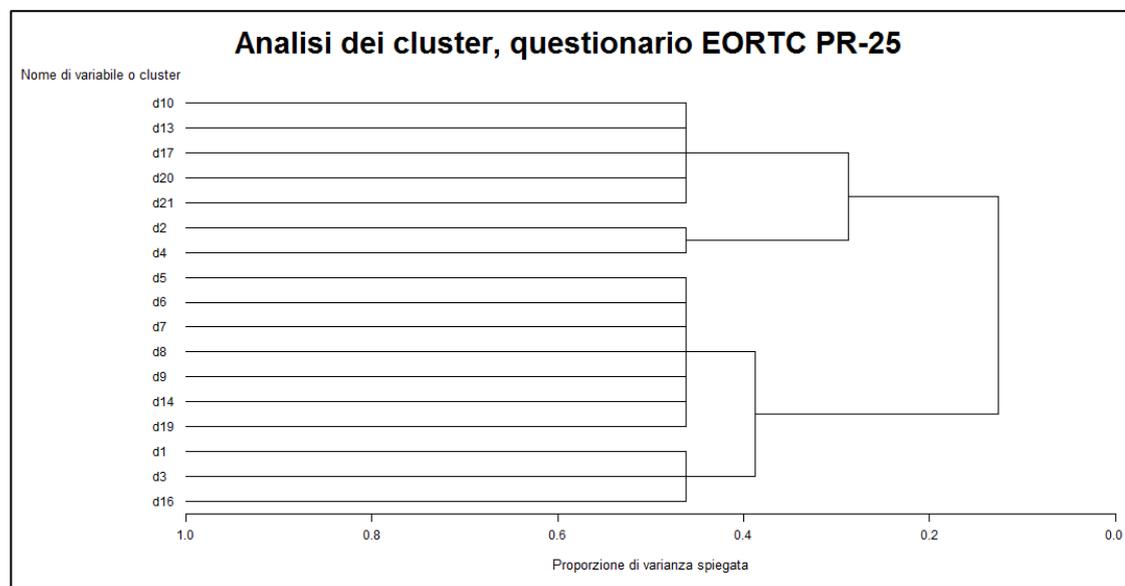


Figura 14 - Pattern fattoriale ruotato (Varimax), EORTC PR-25

Si è scelto di usare l'analisi dei cluster, per cercare raggruppamenti non suggeriti dal pattern fattoriale.

## **Analisi dei cluster**

L'analisi è stata condotta sugli stessi dati descritti nel paragrafo precedente; il dendrogramma prodotto è riportato in Figura 15.



**Figura 15 - Dendrogramma dei cluster per l'EORTC QLQ-PR 25**

Il grafico mostra l'esistenza di vari cluster; i due formati dal minor numero di domande corrispondono alle seguenti domande del questionario:

- 2-4: nicturia, suo impatto sul riposo
- 1-3-16: frequenti minzioni diurne, urgenza, edemi agli arti inferiori
- 13-17-20-21: gonfiore addominale, problemi legati alla perdita di peso, interesse per il sesso, intensità dell'attività sessuale.

Il primo dei due raggruppamenti è ovvio. Il secondo sembra legare l'urgenza e la poliuria a un segno che, dal punto di vista clinico, non mostra una relazione di immediata evidenza. Il terzo accosta l'attività sessuale a un aspetto clinico non strettamente legato all'incontinenza (la perdita di peso). Si è deciso di procedere con l'esame dei coefficienti di correlazione, nella speranza di chiarire la situazione.

L'ultimo cluster raggruppa temi eterogenei:

- Perdite involontarie di urina
- Esitazione a uscire di casa

- Limitazioni alle attività quotidiane
- Vampate di calore
- Perdita di virilità percepita
- Dolore alla minzione.

Per ottenere informazioni più circostanziate, è apparso indispensabile l'uso dei coefficienti di correlazione.

### ***Coefficienti di correlazione***

Sono emerse varie correlazioni significative; in questa sede sono discusse quelle di maggior rilevanza clinica.

- Domande 5-6:  $\rho = 0.61$ ,  $p = 0.0007$  (incontinenza ed esitazione a uscire di casa)
- Domande 8-19:  $\rho = 0.65$ ,  $p = 0.0002$  (uso di presidi e perdita di virilità percepita)
- Domande 9-21:  $\rho = -0.44$ ,  $p = 0.0265$  (incontinenza che limita le attività quotidiane, intensità dell'attività sessuale).

Il fatto che solo tre pazienti abbiano risposto alle ultime quattro domande sul sesso, non implica che l'attività sessuale sia un aspetto poco importante per questi pazienti: i quesiti indagavano infatti i rapporti avuti nei 30 giorni precedenti, periodo in cui il problema dell'incontinenza si era già manifestato. Solo due pazienti hanno dichiarato di aver mostrato interesse per il sesso e di essere stati attivi ( «Un po'» o «Parecchio»); gli altri hanno riferito assenza d'interesse. Nel complesso, i dati emersi dai coefficienti di correlazione sono in linea con quelli presenti in letteratura (Roth et al. 2008).

## **Discussione e implicazioni per l'assistenza infermieristica**

### **Confronto tra PFMEs e assenza di trattamento**

Il reclutamento “a ritroso” dei soggetti nel gruppo di controllo ha presentato difficoltà: molti di loro, a distanza di anni dall'intervento, sono risultati irreperibili (numeri telefonici inesistenti, cambio di domicilio). Per molti pazienti sono stati necessari diversi tentativi di contatto telefonico, sia per la difficoltà a reperire gli interessati in alcune fasce orarie, sia per il tempo che l'intervista richiedeva per l'ottenimento di dati riferiti a più momenti del periodo post-operatorio. Le informazioni cliniche ricavate dai colloqui telefonici sono tutte inquadrabili nelle domande della scala IPSS. I dati raccolti hanno portato a un riscontro d'efficacia dei PFMEs rispetto all'assenza di trattamento, con beneficio per i pazienti e invasività nulla. Alla luce di quanto emerso dalle analisi dei questionari EORTC PR-25, si può affermare che i PFMEs abbiano un impatto positivo sulla qualità di vita dei pazienti.

L'analisi mostra che gli esercizi del pavimento pelvico, utilizzati da soli, sono utili fra il primo e il terzo mese ma non oltre: nel complesso, la riabilitazione con PFMEs è consigliata entro tale periodo, per velocizzare un recupero che il corpo da solo impiega più tempo a raggiungere. Il dato appare in linea con alcuni risultati di letteratura (Simonin et al. 2010). Gli intervalli di confidenza ottenuti durante l'analisi statistica supportano l'ipotesi d'efficacia dei trattamenti nella popolazione, considerando anche i buoni risultati dell'analisi d'effetto (pag. 35).

Una difficoltà, comune a molti pazienti, ha riguardato la presa di coscienza delle funzionalità legate al muscolo pubococcigeo; nel corso dell'indagine qui presentata, i pazienti sono stati istruiti a toccare la regione del perineo con le dita, in modo da avvertire la contrazione. Un futuro studio potrebbe confrontare l'uso di questo metodo con l'associazione tra PFMEs e biofeedback, per fornire un dato d'efficacia che in letteratura non appare adeguatamente documentato (Hunter et al. 2009).

Sembra che le persone con incontinenza da stress traggano i maggiori benefici dagli esercizi del pavimento pelvico; poiché non è stato possibile valutare tale dato nel gruppo ExMI, a causa dell'esiguo numero di pazienti, un futuro studio potrebbe stratificare i pazienti in base a questo criterio, in entrambi i gruppi di trattamento.

## **Confronto tra PFMEs ed ExMI**

Il trattamento con ExMi sembra un'interessante opzione riabilitativa, considerata la velocità di raggiungimento dei risultati e le caratteristiche di riabilitazione passiva. I pazienti hanno molto gradito la possibilità di non svestirsi e di ottenere un risultato senza bisogno di seguire un percorso di esercizi intensivo. La fisiologia dell'allenamento muscolare suggerisce l'utilità di un'associazione con programmi PFMEs, per il mantenimento del tono muscolare dopo la fine del trattamento. Questi ultimi potrebbero essere più blandi rispetto a quelli impiegati nell'altro gruppo di trattamento, poiché il rinforzo muscolare sarebbe già garantito dall'uso della macchina. Nel complesso, i pazienti potrebbero avere risultati duraturi con semplici accorgimenti ed esercizi "leggeri", da eseguire a casa con modesto impatto sui ritmi quotidiani.

Gli esiti del trattamento combinato dovrebbero essere valutati a tre mesi, per un confronto con quelli ottenuti tramite PFMEs; alla luce dei risultati fin qui ottenuti, l'uso di questi ultimi potrebbe terminare al terzo mese.

Rispetto all'altro trattamento considerato, l'uso della ExMI appare senz'altro più costoso; tale aspetto, a fronte di risultati positivi sul piano riabilitativo, potrebbe essere mitigato dal numero di pazienti potenzialmente candidati al suo utilizzo.

Un limite del confronto è rappresentato dalla modesta ampiezza del gruppo ExMI; ciò è dovuto ai ristretti tempi di disponibilità della macchina nel centro sede di studio. Considerando i risultati sarebbe auspicabile proseguire il confronto, magari in uno studio randomizzato. Nella letteratura analizzata non sono presenti considerazioni sull'effetto a lungo termine del campo magnetico, utilizzato nella ExMI per un complessivo di alcune ore in ogni ciclo di trattamento; futuri studi, in collaborazione con altre figure professionali, potrebbero considerare questo aspetto.

## **Analisi dei questionari IPSS**

I punteggi IPSS sono stati ottenuti tramite una batteria di domande che hanno una consistenza interna altissima, anche sui pazienti oggetto di studio in questa sede. Questo è senz'altro un dato positivo, che ha permesso di utilizzare i dati raccolti prima dell'inizio della presente ricerca, nonostante lo score non fosse stato creato per problemi legati al carcinoma prostatico. L'analisi ha rivelato l'esistenza di legami significativi tra alcune delle domande; tuttavia, la scarsa utilità clinica delle relazioni riscontrate fa sì che, prese singolarmente, esse abbiano modeste implicazioni per l'anamnesi infermieristica. L'IPSS si è mostrato peraltro agile nei tempi e modi di compilazione: un eventuale studio di validazione su pazienti con carcinoma prostatico appare possibile.

### **Qualità di vita dei pazienti**

L'incontinenza è stata percepita dai pazienti come una limitazione piuttosto severa alla vita quotidiana: è significativo il legame tra essa e l'esitazione a uscire di casa. Da questo punto di vista, il ruolo dell'infermiere uroriabilitatore è molto importante: poiché infatti basta un colpo di tosse per trovarsi in una situazione molto imbarazzante, i benefici offerti dai trattamenti hanno un notevole impatto sulla qualità di vita. L'attività sessuale è intaccata dall'incontinenza; il problema è complesso e richiede un approccio multidisciplinare. Si potrebbe pensare a una collaborazione con la figura del sessuologo, per affiancare alla riabilitazione un supporto professionale in un momento della vita che appare delicato.

### **Gruppo di controllo**

I pazienti rinunciatari che hanno rifiutato l'intervista telefonica, in genere, hanno manifestato la volontà di non "riaprire" un capitolo della loro vita legato al cancro; il loro rifiuto è stato netto sin dal primo momento

I pazienti che hanno accettato, al contrario, hanno spesso fornito spontaneamente informazioni più dettagliate di quelle richieste, raccontando la propria storia e il vissuto di malattia; molti si sono detti lieti dell'interesse nei loro confronti. Queste osservazioni, lette alla luce dei risultati clinici, portano a sottolineare la necessità di un'intensa educazione sanitaria pre-operatoria da parte dell'infermiere. Essa dovrebbe mostrare al paziente i benefici della riabilitazione, sottolineando l'attenzione verso le limitazioni imposte quotidianamente dall'incontinenza urinaria. I dati provenienti dai questionari PR-25 supportano queste affermazioni e, incrociati con quelli raccolti tramite l'IPSS, mostrano un beneficio in merito agli aspetti della qualità di vita legati all'incontinenza urinaria.

Nonostante l'impossibilità di randomizzare il campione, dovuta al numero di pazienti disponibili, lo studio ha evidenziato risultati degni di nota; per limitare i possibili bias, sono stati considerati nell'analisi gli aspetti che hanno un riconosciuto impatto sul problema. Nel complesso, l'attività infermieristica nel campo dei trattamenti studiati sembra produrre buoni risultati. L'infermiere può senz'altro gestire in autonomia questi percorsi uroriabilitativi; a fronte di un'invasività nulla, i risultati sulla qualità di vita dei pazienti appaiono considerevoli, così come gli spazi da dedicare all'educazione sanitaria e le prospettive di eventuali altri studi.

# Allegato 1 - estratti del codice SAS utilizzato per l'analisi

## Statistiche descrittive

<pre>ods graphics on; title "Boxplot Età e BMI nei gruppi";  proc boxplot data=Sasuser.Descrittive_anni_BMI; plot Anni*Trattamento /notches;     inset min max mean stddev/ header='Informazioni sul campione'     pos=tm;     insetgroup min max mean stddev/header='Nei gruppi'; plot BMI*Trattamento /notches;     inset min max mean stddev/ header='Informazioni sul campione'     pos=tm;     insetgroup min max mean stddev/header='Nei gruppi'; run;</pre>
<pre>title "Età e BMI: intervalli di confidenza (ExMi)"; proc means lclm uclm data=Sasuser.Descrittive_anni_BMI;     by Trattamento;     var anni bmi; run;</pre>
<pre>title "Covariate"; proc freq data=Sasuser.Trattati_e_non; tables     tipo_incontinenza_iniziale     nerve_sparing     stenosi_uretrale     terapia_ormonale     proACT     radioterapia; run;</pre>
<pre>title "Misure di posizione e dispersione, verifiche di normalità"; proc univariate data=Sasuser.Descrittive_anni_BMI;     by Trattamento;     var Anni BMI;     histogram /normal;     qqplot; run;</pre>
<pre>title "Dotplot delle età"; proc sgplot data=sasuser.Descrittive_anni_BMI; dot Trattamento /response=anni stat=mean limitstat=clm; run;  title "Dotplot dei BMI"; proc sgplot data=sasuser.Descrittive_anni_BMI; dot Trattamento /response=BMI stat=mean limitstat=clm; run;</pre>

## Confronto fra pazienti non trattati e gruppo PFMEs

```
title "PFMEs vs. nessun trattamento - Confronto tra i punteggi IPSS
di partenza";
proc nparlway data=Sasuser.Trattati_e_non CORRECT=NO WILCOXON;
  class IPSS_t1_trattati;
  var IPSS_t1_nontrattati;
run;
```

```
title "Confronto tra le età - PFMEs vs nessun trattamento";
proc ttest data=Sasuser.AnniBMI;
  class Trattamento; var Anni;
run;
```

```
title "Confronto tra i BMI - PFMEs vs nessun trattamento";
proc ttest data=Sasuser.AnniBMI;
  class Trattamento; var BMI;
run;
```

```
title "PFMEs 1 mese-3 mesi - pazienti trattati";
proc nparlway data=Sasuser.Trattati_e_non CORRECT=NO WILCOXON;
  class IPSS_t1_trattati;
  var IPSS_t2_trattati;
run;
```

```
title "PFMEs 1 mese-3 mesi, pazienti non trattati";
proc nparlway data=Sasuser.Trattati_e_non CORRECT=NO WILCOXON;
  class IPSS_t1_nontrattati;
  var IPSS_t2_nontrattati;
run;
```

```
title "Confronto delta IPSS a tre mesi, PFMEs vs nessun trattamento";
data Delta_IPSS; set Sasuser.Trattati_e_non;
  Delta_3_mesi=IPSS_T1-IPSS_T2;
run;

proc nparlway data=Delta_IPSS CORRECT=NO WILCOXON;
  class Trattamento;
  var Delta_3_mesi;
run;
```

```
title "PFMEs vs. nessun trattamento - situazione a 6 mesi";
proc nparlway data=Sasuser.Trattati_e_non CORRECT=NO WILCOXON;
  class IPSS_t3_trattati;
  var IPSS_t3_nontrattati;
run;
```

## ANCOVA e grafici: confronto PFMEs vs. nessun trattamento, considerando le covariate

```
/*Normalizzo i dati, che sono dei ranghi, per poi ottenere un grafico
con retta di regressione*/
proc rank data=sasuser.Trattati_e_non out=ranked normal=blom;
/*PROBIT*/
    var IPSS_T1 IPSS_T2 IPSS_T3;
run;

data ranked; set ranked;
    if Trattamento='Nessuno' then Trattamento=0;
    if Trattamento='PFMEs' then Trattamento=1;
    if Trattamento='ExMi' then Trattamento=2;
    Delta_3_mesi=IPSS_T1 - IPSS_T2;
    Delta_6_mesi=IPSS_t2-IPSS_T3;
run;

title "Verifica di normalità dei dati trasformati";
proc univariate data=ranked;
    var IPSS_T1 IPSS_T2 IPSS_T3 Delta_3_mesi Delta_6_mesi;
    histogram/normal;
    qqplot;
run;
```

```
/*Andamento dei punteggi IPSS fra primo e terzo mese*/
title "PFMEs vs. nessun trattamento - 1 mese vs. 3 mesi";
ods graphics on;
symbol1 V=circle C=black I=r;
symbol2 V=star C=red I=r;
proc gplot data=ranked;
    plot IPSS_T2*IPSS_T1=Trattamento;
run;quit;
```

```
title "ANCOVA 1 mese-3 mesi, PFMEs vs. nessun trattamento, con età e
BMI";
proc glm data=ranked plot=meanplot(cl);
    class Trattamento;
    model IPSS_T2=Trattamento IPSS_T1 Anni BMI /effectsiz;
run;
quit;
```

```
title "ANCOVA 1 mese-3 mesi, in base all'incontinenza iniziale";
proc glm data=ranked plot=meanplot(cl);
    class Tipo_incontinenza_iniziale;
    model IPSS_T2=Tipo_incontinenza_iniziale IPSS_T1;
run;quit;
```

## Confronto tra PFMEs ed ExMi

```
/*Verifico l'esistenza di una differenza significativa tra i due
gruppi per età e BMI*/
proc ttest data=Sasuser.Sopravv_trattati;
    class Trattamento;
    var anni;
run;

proc ttest data=Sasuser.Sopravv_trattati;
    class Trattamento;
    var BMI;
run;

title "Confronto fra PFMEs ed ExMi";
proc lifetest data=Sasuser.Sopravv_trattati alpha=0.05 plots=survival;
    strata Trattamento; /*una tabella di sopravvivenza e una curva
per ogni trattamento*/
    TEST anni BMI; /*Covariate*/
    time settimane * percorsoterminato (0);
run;
```

## Analisi del questionario IPSS

```
title "Analisi fattoriale del questionario IPSS";
data Analisi_fattoriale; set Sasuser.Trattati_e_non;
    Delta1=D1_T1 - D1_T2;
    Delta2=D2_T1 - D2_T2;
    Delta3=D3_T1 - D3_T2;
    Delta4=D4_T1 - D4_T2;
    Delta5=D5_T1 - D5_T2;
    Delta6=D6_T1 - D6_T2;
    Delta7=D7_T1 - D7_T2;

    keep
        Delta1
        Delta2
        Delta3
        Delta4
        Delta5
        Delta6
        Delta7;
run;

title 'Analisi fattoriale IPSS - Delta I-III mese';
proc factor data=Analisi_fattoriale
    rotate=promax
    mineigen=1
    outstat=outstat
    method=p
    plots=(scree initloadings preloadings(vector) loadings);
var delta1--delta7;
run;
```

```

/*Analisi dei cluster*/
title "Analisi dei cluster, questionario IPSS";

proc varclus data=Analisi_fattoriale outtree=Tree centroid
maxclusters=4 noprint; /*Raggruppa le variabili in cluster*/
    var delta1--delta7;
run;

/*Produzione del dendrogramma*/
proc tree data=Tree;
proc tree data=Tree lineprinter;

/*Faccio in modo che il grafico sia orizzontale e che sull'asse delle
ascisse vi sia la proporzione di varianza spiegata*/
axis1 order=(0 to 1 by 0.2);

proc tree data=Tree horizontal haxis=axis1;
    height _PROPOR_;
run;

```

---

```

title "Matrice di correlazione, questionario IPSS";
proc corr data=Analisi_fattoriale spearman fisher; /*Fisher fa
l'omonima trasformazione dei coefficienti di
correlazione e calcola la stima intervallare*/
var
            Delta1
            Delta2
            Delta3
            Delta4
            Delta5
            Delta6
            Delta7
;
run;

```

### Analisi dei questionari EORTC QLQ-PR 25

```

/*Analisi fattoriale*/
data Qualita_di_vita; set Sasuser.EORTC_PR_25;
    keep d1--d21;
/*Nel dataset originale vi sono i conteggi di totali e gli ID dei
pazienti; inoltre, solo 3 pazienti hanno risposto alle domande 22, 23,
24 e 25*/
    drop d11 d12 d15 d18;
/*Aspetti estranei alla situazione, tutti i pazienti hanno risposto
"1"*/
run;

title "Analisi fattoriale, questionario EORTC QLQ-PR 25";
proc factor data=Qualita_di_vita
    rotate=promax
    mineigen=1
    outstat=outstat
    method=p
    plots=(scree initloadings preloadings(vector) loadings);
var delta1--delta7;
run;

```

```

/*Analisi dei cluster*/
title "Analisi dei cluster, questionario EORTC QLQ-PR 25";
proc varclus data=Qualita_di_vita outtree=Tree_qualita centroid
maxclusters=4 noprint;
    var d1--d21;
run;

/*Produzione del dendrogramma*/
proc tree data=Tree_qualita;
proc tree data=Tree_qualita lineprinter;

/*Faccio in modo che il grafico sia orizzontale e che sull'asse delle
ascisse vi sia la proporzione di varianza spiegata*/
axis1 order=(0 to 1 by 0.2);
proc tree data=Tree_qualita horizontal haxis=axis1;
    height _PROPOR_;
run;

```

```

title "Matrice di correlazione, questionario EORTC QLQ-PR 25";
proc corr data=Sasuser.EORTC_PR_25 spearman fisher;
    var d1--d21;
run;

title "Conteggio delle risposte sull'interesse per il sesso";
proc freq data=Sasuser.EORTC_PR_25;
    tables d21;
run;

ods graphics off;

```

## Bibliografia

- Abrams, P. & Cardozo, L., 2002. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and urodynamics*, 21(2), pagg.167-78.
- Akdas, A. et al., 2008. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assessing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European Journal of Cancer*, 44(16), pagg.2418-2424.
- Anderson, T., 1962. On the distribution of the Two-Sample Cramer – von Mises Criterion. *The Annals of Mathematical Statistics*, 33(3), pagg.1148-59.
- Anderson, T. & Darling, D., 1952. Asymptotic theory of certain “goodness-of-fit” criteria based on stochastic processes. *Annals of Mathematical Statistics*, (23), pagg.198-212.
- Badía, X., García-Losa, M. & Dal-Ré, R., 1997. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: developing a methodology for multinational clinical trials. *European Urology*, 31(2), pagg.129-140.
- Ball, G.H. & Hall, D.J., 1967. A clustering technique for summarizing multivariate data. *Behavioral Science*, 12(2), pagg.153-155.
- Börgermann, C. et al., 2010. The treatment of stress incontinence in men: part 2 of a series of articles on incontinence. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(27), pagg.484-491.
- Campbell, M., 2007. *Campbell-Walsh urology* 9<sup>o</sup> ed., Philadelphia: W.B. Saunders.
- Cerruto, M. & Zattoni, F., 2008. Anatomia e innervazione del pavimento pelvico. *Urologia*, 75(4), pagg.228-231.
- Delgado Oliva, F.J. et al., 2009. Urinary incontinence after radical prostatectomy: Surgical technique historic evolution and present functional outcomes. *Archivos Espanoles De Urologia*, 62(10), pagg.809-818.
- Dorey, G., 2005. Restoring pelvic floor function in men: review of RCTs. *British Journal of Nursing (Mark Allen Publishing)*, 14(19), pagg.1014-1018, 1020-1021.
- Faithfull, S., Cockle-Hearne, J. & Khoo, V., 2010. Self-management after prostate cancer treatment: evaluating the feasibility of providing a cognitive and behavioural programme for lower urinary tract symptoms. *BJU International*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20942826>.

- Ferlay, J. et al., 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 18(3), pagg.581-592.
- Fuller, E., 1895. Six successful and successive cases of prostatectomy. *Journal of cutaneous and genitor-urinary diseases*, (13), pagg.229-39.
- Gacci, M. et al., 2010. Influence of serum testosterone on urinary continence and sexual activity in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*, 13(2), pagg.168-172.
- Greene, F. & American Joint Committee on Cancer., 2006. *AJCC cancer staging atlas*, New York NY: Springer.
- Hunter, K.F., Glazener, C.M.A. & Moore, K.N., 2009. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (2), pag.CD001843.
- ISTAT, 2010. *Data Presentation System*, Available at: <http://www.istat.it/sanita/Health/>.
- Kaiser, H., 1960. The application of electronic computers to factor analysis. *Educational and Psychological Measurement*, (20), pagg.141-151.
- Kane, J. & Sternheim, M., 2008. *Fisica biomedica*, Roma: Edizioni mediche scientifiche internazionali.
- Kaplan, E. & Meier, P., 1958. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, (53), pagg.457-481.
- Kegel, A., 1948. Progressive resistance exercise in the functional restoration of the perineal muscles. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, (56), pagg.238-48.
- Kessler, T.M., Burkhard, F.C. & Studer, U.E., 2007. Nerve-sparing open radical retropubic prostatectomy. *European Urology*, 51(1), pagg.90-97.
- Ko, W.F.Y. & Sawatzky, J.V., 2008. Understanding urinary incontinence after radical prostatectomy: a nursing framework. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(4), pagg.647-654.
- MacDonald, R. et al., 2007. Pelvic floor muscle training to improve urinary incontinence after radical prostatectomy: a systematic review of effectiveness. *BJU International*, 100(1), pagg.76-81.
- Malik, R., Jani, A.B. & Liauw, S.L., 2010. External Beam Radiotherapy for Prostate Cancer: Urinary Outcomes for Men with High International Prostate Symptom Scores (IPSS). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20643513>.

- Marien, T.P. & Lepor, H., 2008. Does a nerve-sparing technique or potency affect continence after open radical retropubic prostatectomy? *BJU International*, 102(11), pagg.1581-1584.
- Millin, T., 1945. Retropubic prostatectomy; a new extravesical technique; report of 20 cases. *Lancet*, 2, pagg.693-696.
- Moore, K.N. et al., 2008. Return to continence after radical retropubic prostatectomy: a randomized trial of verbal and written instructions versus therapist-directed pelvic floor muscle therapy. *Urology*, 72(6), pagg.1280-6.
- Norman, G.R. & Streiner, D., 2004. *Biostatistica*, Milano: Casa Editrice Ambrosiana.
- Ostergard, D., 1996. *Urogynecology and urodynamics : theory and practice* 4° ed., Baltimore: Williams & Wilkins.
- Pearson, K., 1901. On lines and planes of closest fit to systems of points in space. *Philosophical magazine*, 2(6), pagg.559-572.
- Rhoden, E.L., Averbek, M.A. & Teloken, P.E., 2008. Androgen replacement in men undergoing treatment for prostate cancer. *The Journal of Sexual Medicine*, 5(9), pagg.2202-2208.
- Roth, A.J., Weinberger, M.I. & Nelson, C.J., 2008. Prostate cancer: quality of life, psychosocial implications and treatment choices. *Future oncology*, 4(4), pagg.561-568.
- Simeit, R. et al., 2010. Quality of life and impact of incontinence in male patients with prostate carcinoma after radical retropubic prostatectomy. *Die Rehabilitation*, 49(3), pagg.180-189.
- Simonin, O. et al., 2010. Urinary incontinence following open prostatectomy or laparoscopy for local prostate cancer. A review of relevant literature. *Progrès en urologie: journal de l'Association Française d'urologie et de la Société Française d'urologie*, 20(4), pagg.239-250.
- Smither, A.R. et al., 2007. Quantifying the natural history of post-radical prostatectomy incontinence using objective pad test data. *BMC Urology*, 7, pag.2.
- Snedecor, G., 1934. *Calculation and interpretation of analysis of variance and covariance.*, Ames: Collegiate Press.
- Spearman, C., 1904. General intelligence objectively determined and measured. *American Journal of Psychology*. *American Journal of Psychology*, 15, pagg.201-293.
- Toren, P. et al., 2009. The effect of nerve-sparing surgery on patient-reported continence post-radical prostatectomy. *Canadian Urological Association Journal = Journal De l'Association Des Urologues Du Canada*, 3(6), pagg.465-470.

- Van Roermund, J.G.H. et al., 2009. Impact of obesity on surgical outcomes following open radical prostatectomy. *Urologia Internationalis*, 82(3), pagg.256-261.
- Walsh, P.C. & Donker, P.J., 2002. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. 1982. *The Journal of Urology*, 167(2 Pt 2), pagg.1005-1010.
- Yokoyama, T. et al., 2004. Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urology*, 63(2), pagg.264-267.

## **Ringraziamenti**

Diverse persone hanno dato il loro contributo a questo mio percorso di studi; desidero ringraziare la Dott.ssa Anne Destrebecq, che mi ha seguito passo per passo in questo triennio e la Dott.ssa Maura Lusignani, che ha dato un prezioso contributo nella fase di avvio dello studio. Il Prof. Emanuele Montanari ha acconsentito allo svolgimento delle ricerche nella sua Divisione e mi ha aiutato con la sua lunga esperienza.

Ho un grosso debito con la collega Cristina Mora, per il suo entusiasmo, l'insegnamento clinico e il costante aiuto. Il Dott. Cristian Ricci ha dato un paziente supporto scientifico al mio entusiasmo. Infine, desidero ringraziare le mie due "compagne d'avventura" Paola e Virna, per aver condiviso con me questa splendida esperienza e avermi fatto conoscere meglio il loro interessante mondo professionale.