



Editoriale

La correlazione tra infiammazione, IPB e carcinoma prostatico

Bob Djavan

Minima! Invasive and Prostate Translational Center, Department of Urology, New York University, School of Medicine, 150 East 32nd Street, New York, NY 10016, USA

L'iperplasia prostatica benigna (**IPB**) è la forma più comune di adenoma che riguarda il sesso maschile e rappresenta una causa clinicamente significativa di ostruzione all'efflusso vescicale fin nel 40% degli uomini nel corso della vita. La diagnosi di **IPB** viene posta sempre più frequentemente a causa dell'aumento dell'aspettativa di vita e della generale tendenza a richiedere un parere medico in uno stadio più precoce della malattia.

Il trattamento predominante per la **IPB** negli ultimi 60 anni si è fondato sull'approccio chirurgico ablativo. Le conoscenze recentemente acquisite sull'epidemiologia e la fisiopatologia (di prostata e vescica), così come le informazioni ricavate grazie a studi di endocrinologia e urodinamica, hanno indotto gli urologi a una rivalutazione delle linee guida convenzionali su cui si fondano sia la diagnosi sia la terapia. La maggiore consapevolezza pubblica sulle nuove opzioni di trattamento disponibili ha rafforzato questa tendenza e ha determinato un progressivo allontanamento dall'ablazione chirurgica della prostata a favore, alternativamente, della chirurgia minimamente invasiva oppure, in particolar modo, della terapia farmacologica.

La crescente importanza della fitoterapia per la cura delle patologie prostatiche, più specificamente nel contesto della medicina complementare, non deve essere ulteriormente ignorata e deve invece attrarre l'attenzione degli urologi che operano nella pratica clinica.

L'interesse nei confronti della fitoterapia va sviluppandosi stabilmente dal momento che le cifre indicano che il 3050% dei pazienti urologici negli Stati Uniti si sta orientando all'assunzione di estratti di piante. Nell'anno 2000 i prodotti a base di erbe medicinali si collocavano tra i primi 200 farmaci tra i 2000 maggiormente prescritti e rimborsati dalle assicurazioni sanitarie statali in Europa. Fondandosi su una tradizione di lunga data, gli estratti di piante rappresentano il trattamento iniziale più comunemente raccomandato agli uomini con sintomi del tratto urinario inferiore da lievi a

moderati in Germania e Francia, Paesi in cui i prodotti fitoterapici sono farmaci prescrivibili e vengono sottoposti alle classiche procedure di registrazione. La storia naturale della **IPB** rende questa patologia un target logico per la medicina alternativa. La nozione di un farmaco che è composto da ingredienti naturali, con bassi effetti collaterali e che può avere una validità è particolarmente attraente, in particolare nella prospettiva dei pazienti che preferiscono alternative "naturali e non dannose" ai prodotti chimici e di sintesi. I medici devono riconoscere e affrontare questa evoluzione. I clinici devono inoltre stabilire un equilibrio tra la fitoterapia e la accresciuta consapevolezza dell'importanza e della necessità di prendere le decisioni mediche con un approccio basato sulle evidenze. Ci si chiede se la fitoterapia non sia più efficace di quanto abitualmente ritenuto e se il suo meccanismo d'azione non sia più sofisticato di quanto previsto.

Dal momento che la **IPB** non è una condizione potenzialmente fatale, il trattamento deve essere ponderato rispetto a quanto è efficace e a quanto è tollerabile per il paziente. Quando i sintomi sono giudicati gravi e/o sussiste un'emergenza clinica, il trattamento più efficiente continua a essere quello chirurgico; tuttavia casi da lievi a moderati possono essere affrontati con una vigile attesa, con inibitori della 5α-reduttasi, con α-bloccanti e, in maniera crescente, con farmaci fitoterapici.

È stato in precedenza sottolineato che gli estratti di piante devono essere considerati come miscele complesse di diverse sostanze e, in un certo senso, come prodotti unici in quanto le procedure di estrazione differiscono da azienda ad azienda, l'esatta composizione delle preparazioni varia ed è definita solo in parte dal punto di vista chimico. Di conseguenza, il prodotto di un'azienda può essere differente da quello di un'altra in rapporto alla composizione specifica e, forse, ai componenti efficaci, anche se le preparazioni originano dalla stessa pianta [1]. Ciascuna delle differenti preparazioni dei diversi produttori con le loro dosi raccomandate deve essere

sottoposta a valutazioni distinte, dal momento che i risultati della ricerca di base e degli studi clinici non possono essere trasferiti automaticamente da un prodotto a un altro.

Malgrado gli studi di ampie dimensioni, controllati con placebo, condotti sugli inibitori della 5 α -reduttasi e i bloccanti dei recettori α -adrenergici, in aggiunta al braccio placebo, siano rari, le sostanze indagate maggiormente sono l'estratto lipidosterolico di *Serenoa repens* l'uva ursina e la bromelina.

I possibili meccanismi d'azione possono essere raggruppati in tre classi generali [2].

- Attività antiandrogenica: il prodotto sembra sviluppare proprietà antiandrogeniche e ha dimostrato di essere un inibitore dell' α -reduttasi, sia per l'enzima 1 sia per l'enzima 2 [3-6]. Non è chiaro perché Permixon® non abbia effetti sui livelli sierici di antigene prostatico specifico [7].
- Attività antiproliferativa: sono state oggetto di pubblicazione alcune informazioni sulla sua attività antiproliferativa, inibizione dei fattori di crescita e induzione dell'apoptosi (riduzione delle concentrazioni del fattore di crescita epidermico ed effetto sulla proliferazione delle cellule prostatiche indotta da b-FGF) [4,8-10].
- Attività antinfiammatoria: il prodotto ha anche evidenziato un'attività sui mediatori proinfiammatori (interleuchina 1, *transforming growth factor* β) [11] e un effetto sugli enzimi della cascata dell'acido arachidonico, fosfolipasi A2 [12], lipossigenasi [13] e ciclossigenasi [13], e dunque tramite la riduzione della produzione di prostaglandine e leucotrieni.

Si è quindi sviluppato un interesse notevole riguardo la formulazione di combinazioni di queste sostanze rivelatesi utilissime nella prevenzione e nella cura dei LUTS e per la riduzione dei valori di psa alterati.

In anni recenti l'infiammazione è emersa come un'entità nuova e largamente trascurata nella patogenesi delle malattie prostatiche benigne e maligne. Le vie dell'infiammazione cronica non portano solo ai sintomi, ma scatenano anche una serie di meccanismi mediati da linfocine che influiscono da ultimo sulla progressione e la storia naturale della malattia. Dati recenti hanno mostrato un impatto diretto di *Serenoa repens* su queste vie infiammatorie.

Bibliografia

- [1] Habib FK, Wyllie MG. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:195-200.
- [2] Buck AC. Is there a scientific basis for the therapeutic effects of *Serenoa repens* in benign prostatic hyperplasia? Mechanisms of action. *J Urol* 2004;172:1792-9.
- [3] Bayne CW, Donnelly F, Ross M, Habib FK. *Serenoa repens* (Permixon): a 5 α -reductase types I and II inhibitor-new evidence in a coculture mode of BPH. *Prostate* 1999;40:232-41.
- [4] Di Silverio F, Monti S, Sciarra A, et al. Effects of long-term treatment with *Serenoa repens* (Permixon) on the concentrations and regional distribution of androgens and epidermal growth factor in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 1998;37:77-83.
- [5] Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, Luz Macairan M, Cruz Santos PB, Gyler VE. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens. *Urology* 2001;57:999-1005.
- [6] Bayne CW, Ross M, Donnelly F, Habib FK. The selectivity and specificity of the actions of the lipid-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the prostate. *J Urol* 2000;164:876-81.
- [7] Habib FK, Ross M, Ho CK, Lyons V, Chapman K. *Serenoa repens* (Permixon) inhibits the 5 α -reductase activity of human prostate cancer cell lines without interfering with PSA expression. *Int J Cancer* 2005;114:190-4.
- [8] Paubert-Braquet M, Cousse H, Raynaud J-P, Mencia-Huerta JM, Braquet P. Effect of the lipidosterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon®) and its major components on basic fibroblast growth factor-induced proliferation of cultures of human prostate biopsies. *Eur Urol* 1998;33:340-7.
- [9] Vacherot F, Azzouz M, Gil-Diez-De-Medina S, et al. Induction of apoptosis and inhibition of cell proliferation by the lipid-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSEsR, Permixon) in benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2000;45:259-66.
- [10] Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: Jack of apoptotic action. *Prostate* 2004;61:73-80.
- [11] Vela Navarrete R, Garcia Cardoso JV, Barat A, Manzarbeitia F, López-Farré A. BPH and inflammation: pharmacological effects of Permixon on histological and molecular inflammatory markers. Results of a double blind pilot clinical assay. *Eur Urol* 2003;44:549-55.
- [12] Raga A, Ragab-Thomas JMF, Delhan A, et al. Effects of Permixon (*Serenoa repens* in Spain) on phospholipase A2, activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. In: Di Silverio F, Steg A, editors. *New trends in bladder cancer chemotherapy - new trends in BPH etio-pathogenesis*. Rome, Italy: ActaMedica; 1998. p. 293-6.
- [13] Paubert-Braquet M, Mencia Huerta JM, Cousse H, Braquet P. Effect of the lipidic lipid-sterolic extract of *Serenoa repens* (Permixon) on the ionophore A23187-stimulated production of leukotriene B4 (LTB4) from human polymorphonuclear neutrophils. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57:299-304.