

HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE PROSTATĂ – ASPECTE ACTUALE DE DIAGNOSTIC ȘI DE TRATAMENT (state of the art lecture)

Prof. Dr. F.Miclea

Clinica Urologică, UMF Timișoara, România

Hiperplazia benignă de prostată (HBP) reprezintă o afecțiune frecventă în rândul bărbaților de peste 60 de ani. Se consideră că aproximativ 60% dintre aceștia au leziuni histologice de HBP. Procentul de mai sus crește la 70% la cei de peste 70 de ani și la 90% la cei de peste 90 de ani. Mai mult, se consideră că aproximativ 50% dintre bărbații trecuți de 60 de ani au simptome urinare joase produse prin HBP.

Multă vreme, majoritatea pacienților cu HBP se prezentau la medic doar în stadiile avansate ale bolii, ca urmare a apariției retenției acute de urină sau a complicațiilor uropatiei obstructive subvezicale.

În ultimele decenii, îmbunătățirea gradului de educație sanitară și de informare medicală, coroborate cu publicitatea uneori agresivă a companiilor farmaceutice producătoare de medicamente utilizate în tratarea HBP a făcut ca numărul pacienților care se adresează medicului pentru simptome urinare joase să crească considerabil. Deși nu dispunem de date statistice certe, putem să apreciem amploarea fenomenului comparând cu ceea ce se întâmplă în SUA unde, la o populație de peste 200 milioane de locuitori, se înregistrează anual peste 1,7 milioane de consulturi la medicul de familie pentru simptome dovedite a fi produse de HBP.

În ceea ce privește diagnosticul pacientului cu HBP, la ora actuală, ghidurile de referință (EAU, AUA) recomandă : **anamneza, evaluarea simptomatologiei (scorul prostatei-IPSS), tușeul rectal, PSA, ecografia (volum prostatic, reziduu postmictional, impactul HBP pe aparatul urinar superior), uroflowmetria și evaluarea funcției renale (creatinina) și urocultura** ca obligatorii în evaluarea pacientului cu HBP.

Legat de aceste aspecte, aș dori să punctez doar trei elemente pe care le consider importante:

- tușeul rectal rămâne „standard” în evaluarea pretratament în ciuda sensibilității reduse a metodei în depistarea cancerului de prostată (20-30%) și a utilizării pe scară largă a PSA. Ghidurile Asociației Americane de Urologie menționează, de altfel, că tușeul rectal rămâne ca procedură standard în evaluarea HBP doar din considerente de tradiționalism și nu bazat pe mult-utilizata medicină bazată pe dovezi. În condițiile noastre socioeconomice însă, în care doar o parte dintre pacienți își pot permite să își dozeze PSA, metoda rămâne una necesară și obligatorie.

- dozarea PSA ar trebuie să devină treptat regula pentru a depista precoce cancerule de prostată și a evita situațiile jenante în care tratăm medicamentos pacientul pentru simptome urinare joase cauzate, de fapt, de cancerul de prostată. Ghidurile americane menționează posibilitatea de a nu determina PSA doar dacă pacientul, caz nou, urmează să fie tratat chirurgical (cu condiția ca metoda chirurgicală să furnizeze material pentru examen histopatologic).

- uroflowmetria este obligatorie în evaluarea pretratament, deoarece, pe de o parte, s-a constatat că cei care beneficiază cel mai mult de tratamentul chirurgical sunt pacienții cu obstrucție subvezicală certă (Q max sub 10 ml/sec), iar, pe de altă parte, este utilă pentru urmărirea răspunsului la tratament (medicamentos sau chirurgical). Reamintesc că volumul minim de urină pentru ca uroflowmetria să fie interpretabilă este de 150 ml (nomogramele Siroky). Explorările urodinamice complexe se impun în următoarele situații: volum urinar sub 150 ml, repetat (uroflowmetria nerelevantă), Q max peste 15 ml/sec (cu simptome severe), reziduu postmictional peste 300 ml, suspiciune de vezică neurologică (detrusorul hiperactiv), pacient peste 80 ani, eșec al tratamentului chirurgical prealabil sau în caz de chirurgie pelvină în antecedente. Datele din literatură menționează că hiperactivitatea detrusoriană (detrusor overactivity – DO) apare la 52-80% dintre pacienții cu obstrucție subvezicală prin HBP. Aceasta poate explica de ce aproximativ 20% dintre pacienții cu TURP continuă să aibă LUTS, din cauza prezenței detrusorului hiperactiv.

Dezvoltarea cunoștințelor privind HBP a fost explozivă în ultimele decenii, probabil și stimulată de presiunea companiilor farmaceutice interesate în introducerea produselor lor pe piață. Au apărut multiple alternative de tratament non-chirurgical care au făcut ca numărul intervențiilor chirurgicale să scadă cu peste 60%. În plus, chiar și metodele de tratament chirurgical s-au diversificat astfel încât în prezent chirurgia clasică a devenit excepție, iar rezecția transuretrală a prostatei (TURP), deși încă “golden standardul” tratamentului chirurgical, este contestată (să nu uităm că, așa cum arătam anterior, Thomas Stamey, urolog de renume din SUA, afirma în 1993, entuziasmat de primele rezultate ale terapiei minim invazive în hiperplazia benignă de prostată că “de acum TURP devine istorie a urologiei”).

La ora actuală, opțiunile de tratament ale HBP includ :

- urmărirea fără tratament (watchful waiting);
- tratamentul medicamentos (alfa blocante, inhibitori de 5 alfa reductază, terapia combinată între cele două, fitoterapia, iar ca medicație adjuvantă anticolinergicele și inhibitorii de fosfodiesterază 5);
- tratamentul chirurgical include TURP, chirurgia clasică și metodele de tratament minim invazive.

Spațiul nu ne permite o prezentare exhaustivă a acestor metode. S-au scris biblioteci întregi despre tratamentul adenomului de prostată, motiv pentru care voi puncta doar aspectele importante pentru practica curentă.

Urmărirea fără tratament – watchful waiting – se recomandă în cazul pacienților cu HBP cu simptome ușoare (IPSS 1-7) și fără complicații. Urmărirea se face la 6-12 luni, iar recomandările includ modificarea stilului de viață.

Subliniem încă o dată importanța dozării PSA la începerea tratamentului.

Tratamentul medicamentos se adresează pacienților cu HBP necomplicat și cu simptome moderate. Este considerat la ora actuală în lume tratamentul de primă intenție în adenomul de prostată, deoarece tot mai mulți pacienți se prezintă la medic în stadiile inițiale ale bolii, înainte de apariția complicațiilor. Dintre clasele de medicamente utilizate, cele mai frecvente sunt alfa blocantele care se adresează adenoamelor mici și medii (în mod clasic sub 40 cmc, după alți autori sub 30 cmc) deoarece aceste cazuri au în structura HBP componenta musculară netedă (leiomiomatoasă) – ținta alfablocantelor- mult mai bine reprezentată decât cea adenomatoasă. Pentru prostatele mari (peste 40, respectiv 30 de grame) se recomandă inhibitorii de 5 alfa reductază, în care raportul leiomiom:adenom se inversează.

Alfablocantele actuale (doxazosin, terazosin, tamsulosin și alfuzosin), dincolo de multitudinea de date din literatură, au rezultate asemănătoare privind eficiența (ameliorarea simptomatologiei, Q max, instalarea rapidă a efectului), singurele diferențe, minore, fiind cele legate de reacțiile adverse, dar și în aceste cazuri, per global, incidența lor este asemănătoare. Se pare că uroselectivitatea, verificată pe studii comparative (head to head), nu aduce beneficii nete, din punct de vedere clinic.

Inhibitorii de 5 alfa reductază (finasterida, dutasterida) au efecte similare privind ameliorarea simptomatologiei, a debitului urinar maxim (Qmax) și a reducerii volumului prostatei, cu efecte vizibile după o perioadă mai lungă (3-6 luni). Legat de studiul PCPT (prostate cancer prevention trial) care a demonstrat că finasteridul reduce cu 25% riscul de cancer de prostată, dar că, se pare, cei care fac cancer de prostată în aceste cazuri fac forme mai agresive (Gleason 8-10) (6,4% vs. 5,1%), ultimul consens EAU (iulie 2006), bazându-se pe analiza statistică suplimentară a datelor trialului a arătat că e vorba doar de detectarea mai frecventă a acestor cancere, comparativ cu placebo și nu de risc suplimentar al chemoprevenției pentru cancere mai agresive.

Terapia combinată (alfa blocant + inhibitor de 5 alfa reductază) este benefică, studiul MTOPS (doxazosin, finasterid, placebo și combinația) fiind singurul care a demonstrat beneficiul net în cazul prostatelor peste 40 cmc cu PSA > 1,5 ng/ml după minim 1 an de tratament.

Un alt aspect, foarte interesant, care se cuvine a fi menționat, este legat de observația lui Roehrborn (pe studiul MTOPS), comunicată la Congresul AUA din 2005, este că HBP, asociată cu leziuni de prostatită cronică, răspunde mai slab la tratament medicamentos (progresiune, retenție acută de urină) decât cei fără leziuni de prostatită cronică.

Începând din anii 2000 “dogma” incompatibilității dintre HBP și tratamentul anticolinergic a dispărut din urologie, deoarece s-a observat că tratamentul anticolinergic asociat alfablocantelor nu crește reziduul postmictional și nici nu mărește incidența RAU. Mai mult, alfa blocantele, asociate cu tolterodine 2 mgx2 pe zi sau 4mg/zi doză unică, par să aibă efect benefic în ameliorarea LUTS când există hiperreactivitate detrusoriana, iar alfa blocantele în monoterapie nu dau rezultat.

Se pare că nu există o relație între LUTS și disfuncția erectilă ci, mai degrabă, ambele sunt consecința modificărilor fiziopatologice produse de îmbătrânire, diabet, ateroscleroză, reducerea sintezei de NO etc. Prin urmare, la întrebarea „Este utilă asocierea Alfa blocant + sildenafil în HBP + disfuncție erectilă?” răspunsul este - DA, dar fiecare acționează pe componenta corespunzătoare și cu efecte de potențare a acțiunii sildenafilului de către alfa blocant (prin vasodilatația indusă de alfa blocant).

Fitoterapia. La ora actuală nu există studii care să ateste superioritatea acestor produse față de placebo, dar unele dintre ele (*Pigeum Africanum*, *Serenoa Repens*) au ameliorat IPSS și Q max în studii simple, non placebo-controlate.

Depart de noi gândul de a contesta în vreun fel avantajele certe ale terapiei medicamentoase în HBP însă, reprezentând un centru de referință în endourologia românească (la Târgu Mureș și Timișoara s-au pus bazele chirurgiei endourologice românești) ne-am pus de mai multe ori problema locului pe care îl ocupă în prezent și îl va ocupa TURP în cadrul armamentariumului terapeutic al HBP, al modului în care rezultatele se pot îmbunătăți și al măsurii în care elementele moderne de diagnostic și de investigație paraclinică preoperatorie pot servi acestui scop, deoarece terapia medicamentoasă, deși în mare vogă la ora actuală, ridică două probleme:

- *costurile mari* pe care le implică *pe termen lung* (spre exemplu, în urma unui studiu efectuat pe un număr mare de pacienți cu HBP, efectuat în Marea Britanie cu finasterid în scopul prevenirii episoadelor de retenție acută de urină s-a ajuns la concluzia că pentru prevenirea a 86 de retenții acute de urină care ar fi necesitat ulterior intervenții chirurgicale totalizând 200.000 de lire sterline s-au cheltuit 1,6 milioane de lire sterline!);

- *eficiența tratamentului*, care trebuie dovedită pe termen lung și pe loturi mari de bolnavi.

Pe de o parte ne confruntăm cu dorința pacientului care are dreptul de consimțământ informat („informed-consent”) privind orice aspect legat de suferința sa și își alege metoda de tratament dorită, iar, pe de altă parte, suntem conștienți de faptul că sistemul de asigurări de sănătate (și în parte pacientul) nu poate suporta cheltuieli nelimitate atâta vreme cât acestea nu își regăsesc utilitatea în raportul cost-eficiență.

Indicațiile absolute ale tratamentului chirurgical în HBP sunt: retenția acută de urină (repetată!), infecțiile urinare recurente, litiaza vezicală secundară HBP, insuficiența renală secundară HBP, hematuria macroscopică, diverticuli vezicali mari secundari HBP.

Deși numărul procedurilor a scăzut semnificativ în ultimi ani, TURP rămâne standardul în tratamentul chirurgical al adenomului de prostată, nefiind detronat, până în prezent de nici una dintre metodele minim invazive. Mai mult, acumularea de experiență, expertiza, ne permit ca în timp să rezeccăm adenoame din ce în ce mai mari, iar în mâinile unui urolog cu experiență putem afirma că tratamentul chirurgical clasic poate fi complet sau cvasicomplet eliminat (pentru volumul mare al adenomului, în sine).

Diferențele dintre aceste TURP și metodele minim invazive sunt că în cazul TURP există o incidență ceva mai mare a

incidentelor și a complicațiilor intraoperatorii, însă în cazul metodelor minim invazive trebuie luate în calcul complicațiile postoperatorii și rata de reintervenție pe termen lung.

Chirurgia deschisă rămâne metoda chirurgicală de rezervă, în cazuri bine precizate, deși ea produce, de departe, ameliorarea cea mai mare a Q max (175% vs. TURP 125% sau alfa blocantele 25%).

Factorii predictivi de răspuns nefavorabil la tratamentul chirurgical, fie el endoscopic, clasic sau minim invaziv sunt considerați: simptomatologia predominant iritativă (actual - "storage symptoms") (ce poate traduce o hiperactivitate detrusoriană) și pacienții cu simptome ușoare (IPSS sub 8), detrusorul hiperactiv, Q max peste 15 ml/sec, volumul rezidual mare, volumul prostatic mic și vârsta pacientului peste 80 de ani.

În concluzie, se poate constata că:

1. Tratamentul HBP s-a modificat semnificativ în ultimele două decenii.

2. Tratamentul medicamentos al adenomului de prostată s-a impus ca o alternativă la tratamentul chirurgical, consecință a dorinței pacienților de a li se ameliora suferința urinară fără a fi necesară pentru aceasta intervenția chirurgicală.

3. Rezultatele tratamentului medicamentos sunt foarte bune, DAR se întrezăresc două probleme:

- eficiența tratamentului pe termen lung (în special a terapiei cu alfa blocante care este eminentamente simptomatică);
- costurile pe care le implică pe termen lung terapia medicamentoasă a HBP în condițiile creșterii speranței de viață și a îmbătrânirii populației.

4. Tratamentul anticolinergic trebuie luat în considerare la pacienții care nu au indicație de tratament chirurgical și nu răspund la terapia cu alfa blocante.

5. TURP s-a impus ca metodă de elecție de tratament chirurgical.

6. Acumularea de experiență face posibil tratamentul prin TURP chiar și în cazul adenoamelor mari, de peste 100 grame.

7. Terapia minim invazivă nu a fost confirmată încă, din punct de vedere al rezultatelor la distanță.