

UNIVERSITATEA LUCIAN BLAGA DIN SIBIU

ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ

DOMENIUL DE DOCTORAT –MEDICINĂ

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

**CORELAȚII ÎNTRE DIMENSIUNILE ECOGRAFICE ALE
PROSTATEI, PSA ȘI NICTURIE ÎN HIPERPLAZIA BENIGNĂ DE
PROSTATĂ**

DOCTORAND:

BOGDAN BUMBULUȚ

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF.UNIV. DR. LORANT KISS

SIBIU

2024

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ :	3
1) Introducere	3
2) Fundamentarea științifică a temei	3
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	4
Obiectivele de cercetare propuse	4
A – Obiectivul principal	4
B – Obiectivul secundar	4
A) CORELAȚIA ÎNTRE DIMENSIUNILE ECOGRAFICE ALE PROSTATEI, PSA ȘI NICTURIE ÎN HBP	4
1) Scopul lucrării	4
2) Material și metodă	4
3) Studiul statistic	8
4) Rezultate și discuții	10
5) Concluzii	13
B) EFECTUL ALFA- BLOCANTELOR ASUPRA IRISULUI	14
1) Introducere	14
2) Material și metodă	15
3) Rezultate	15
4) Discuții	15
5) Concluzii	16
CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ELEMENTE DE ORIGINALITATE A TEZEI	16
BIBLIOGRAFIE	17

PARTEA GENERALĂ :

1) Introducere

Orientarea mea asupra hiperplaziei benigne de prostată (HBP) în cadrul studiului doctoral se datorează cazuisticii numeroase, cu incidență crescută, la pacienții peste 50 de ani și raportat la aceasta a impactului major pe care îl are asupra calității vieții. Este o afecțiune cronică, progresivă cu implicații multiple atât din punct de vedere medical cât și social și financiar.

Investigațiile care se impun în vederea identificării prezenței acestei afecțiuni, pe lângă diagnosticul clinic sunt : ecografia, PSA (antigenul specific prostatic). Aceste investigații se pot completa cu : urografie cu substanță de contrast, computer tomograf (CT), rezonanță magnetică nucleară (RMN) și puncție -biopsie de prostată.

2) Fundamentarea științifică a temei

Partea teoretică cuprinde mai multe subcapitole care prezintă pe lângă anatomia și dezvoltarea embriologică a prostatei, noțiuni recente despre fiziologia și fiziopatologia glandei. Am insistat pe rolul receptorilor androgeni în HBP, pe rolul sistemului complement, pe rolul limfocitelor B și T și nu în ultimul rând pe mutația genei P53 care poate avea un rol semnificativ în promovarea hiperplaziei în celulele prostatice.

De asemenea, sunt prezentate mijloacele actuale de diagnostic insistând asupra parametrilor clinici, atât cei obiectivi (volumul prostatei, debitul urinar și reziduul postmicțional) cât și a celor subiectivi (frecvența, intermitența, urgența, încordarea, nicturia, jet urinar slab și senzația de golire incompletă). Un capitol aparte l-am dedicat PSA (antigenul specific prostatei) care se utilizează în practica clinică din 1988 și care a revoluționat practica clinică a urologiei. Deși a devenit cel mai valoros marker tumoral utilizat pe scară largă în screeningul cancerului de prostată s-a demonstrat că volumul și vârsta prostatei sunt factori care contribuie la creșterea PSA și în HBP. De asemenea PSA crește în prostatite și traumatisme ale prostatei. Două studii mari, care au înglobat un număr mare de pacienți, cel european –ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer) și american- PLCO (Prostate-Lung-Colorectal-Ovarian Cancer Screening Trial) au rezultate diferite în ceea ce privește mortalitatea la pacienții cu screening PSA. Studiul american nu constată scăderea mortalității pe când cel european susține scăderea mortalității specifice cu 20%.

CONTRIBUȚIA PERSONALĂ

Obiectivele de cercetare propuse

A – Obiectivul principal

B – Obiectivul secundar

A) CORELAȚIA ÎNTRE DIMENSIUNILE ECOGRAFICE ALE PROSTATEI, PSA ȘI NICTURIE ÎN HBP

1) Scopul lucrării

Hiperplazia benignă de prostată este o afecțiune frecventă a sexului masculin, care interesează mai ales bărbații peste 50 de ani, este o boală cronică, progresivă, caracterizată prin simptome ale tractului urinar inferior, creșterea în dimensiuni a prostatei și scăderea debitului urinar.

Datorită frecvenței în creștere la pacienții vârstnici, odată cu creșterea speranței de viață pe mapamond, are multiple implicații atât din punct de vedere social cât și financiar.

Am dorit să văd care diametru din ecografia prostatei este cel mai mult corelat cu nicturia, care sunt corelațiile în zona noastră geografică între volumul glandei, nicturie și PSA. De asemenea am făcut comparații cu alte studii.

2) Material și metodă

În vederea finalizării prezentului studiu, s-au calificat prin aplicarea criteriilor un număr de 204 pacienți din Sudul Transilvaniei, marea majoritate fiind din județul Sibiu, din care pe parcursul anilor de studiu (2018-2022), 7 cazuri au ieșit din studiu prin diagnosticarea ADK-P, astfel rămânând în studiu 197 de cazuri.

Toți pacienții și-au dat consimțământul pentru participarea la studiu, sub protecția anonimatului.

Vârsta pacienților a fost între 40 și 90 de ani.

Criterii de includere în studiu :

Pacienții care s-au prezentat la urologie cu simptomatologie prostatică și cărora li s-a efectuat ecografie abdominală suprapubiană și analize de sânge (PSA). De asemenea au fost rugați să completeze un chestionar corespunzător scorului IPSS în prezența personalului medical, accentul punându-se pe prezența nicturiei. Au fost luați în studiu doar pacienții cu nicturie.

Criterii de excludere din studiu :

- pacienții cu adenocarcinom de prostată
- pacienții cu tratament hormonal
- pacienții cu infecții ale tractului urinar inferior
- pacienții cu tratamente recente de inhibitori de 5-alfa-reductază
- pacienții cu intervenții anterioare pe prostată

Ecografia s-a realizat transabdominal, suprapubian, cu vezica în repleție, printr-o scanare frontală și una sagitală și nu transrectal. Am măsurat diametrele antero-posterior (înălțime), cranio-caudal (lungime) și transversal (lățime) iar apoi am calculat volumul prostatei. În funcție de datele obținute am făcut corelații între dimensiunile prostatei, volum, simptomatologia clinică și PSA. De asemenea am luat în calcul simptomatologia pacientului (luând în considerare în special nicturia) și scorul internațional al simptomelor de prostată- IPSS (International Prostate Symptom Score), precum și aspectele legate de calitatea vieții pacientului – QOL -, până la urmă ținta medicală fiind aceea a asigurării unei longevități cât mai puțin presărată de momentele neplăcute ale afecțiunilor de prostată.

Un criteriu luat în considerare este **mediul** din care provin pacienții.

Din grupul de studiu 68,5%, respectiv 129 de persoane sunt din mediul urban și 34,5%, respectiv 68 de persoane din mediul rural. Am făcut corelații între mediul din care provin pacienții, gradele scorului IPSS și volumul prostatei.

Dintre cei 68 de pacienți din mediul rural 19 se încadrează în gr. III al scorului IPSS, 49 în gradul II și niciunul în gradul I. Dintre pacienții din mediul urban 34 se încadrează în gradul III al scorului IPSS, 7 în gradul II și 17 în gradul I.

Se observă că la pacienții din rural adresabilitatea este mai scăzută decât la cei din mediul urban. Ei se prezintă la consultație când simptomatologia urinară e foarte deranjantă, probabil datorită nivelului educațional mai scăzut, adresabilității scăzute, neglijenței, dificultății cu deplasarea.

Un alt criteriu luat în considerare este **vârsta pacienților**, știind că prevalența HBP crește cu vârsta, vârsta înaintată fiind un factor de risc pentru debutul clinic al bolii și progresia ei. Dintre cele 197 de persoane luate în studiu, între 40 și 94 de ani, marea majoritate a pacienților care se prezintă la medicul urolog pentru simptomatologie asociată prostatei, au peste 60 de ani, grupa cu adresabilitatea cea mai mare fiind cea de 60-69 de ani (44,67%). Este de remarcat faptul că și pacienții sub 50 de ani se prezintă la medic pentru afecțiuni prostatice, sigur că în procent mult mai mic decât restul categoriilor de pacienți, la fel și pacienții peste 70 de ani, deși ne-am aștepta la un procent mult mai mare. Probabil pacienții vârstnici se obișnuiesc cu simptomatologia și nu se mai prezintă la consultație decât când apar complicații.

Incidența cazurilor corelată cu **nicturia**.

După frecvența nicturiei am concluzionat că :

- 56 de pacienți au urinat o dată pe noapte (28,42%)
- 66 de pacienți de două ori pe noapte (33,50%)
- 43 de pacienți de trei ori pe noapte (21,82%)
- 16 pacienți de patru ori pe noapte (8,12%)
- 16 pacienți de 5 și mai multe ori pe noapte(8,12%)

Dacă am corelat nicturia cu volumul prostatei, pe decade de vârstă, am observat că frecvența nicturiei crește cu creșterea volumului prostatei, dar nicturia nu se corelează pozitiv cu vârsta.

În ceea ce privește DIMENSIUNILE ECOGRAFICE ale prostatei am efectuat măsurătorile pe două ecografe în două unități medicale diferite. Studiind literatura de specialitate am văzut că nu au existat diferențe când se compară rezultatele diametrelor prostatei pe ecografe diferite, dar există mici diferențe când se efectuează de medici diferiți, mai ales la diametrul antero-posterior.

În acest studiu am constatat următoarele:

DIAMETRUL TRANSVERSAL se găsește sub 40 mm la 45 de pacienți (22,83%), între 40 și 60 mm la 137 de pacienți (69,54%) și peste 60 mm la 15 pacienți (7,6%).

Pornind de la dimensiunile ecografice normale ale prostatei -40/30/25 mm-observăm ca prostata crește pe seama diametrului transversal în majoritatea cazurilor cu 10-20 mm.

Din studiul statistic el este cel mai puțin corelat cu simptomatologia clinică, respectiv nicturia.

DIAMETRUL CRANIO-CAUDAL este sub 30 mm la 23 de pacienți (11,67%), între 30 și 50 mm la 148 de pacienți (75,12%) și peste 50 mm la 26 de pacienți (13,2%).

Diametrul cranio-caudal la peste 75% dintre pacienți se situează între 30 și 50 mm.

Diametrul cranio-caudal este corelat din punct de vedere statistic cel mai mult cu nicturia și cu calitatea vieții. Conform acestui studiu diametrul cranio-caudal e cel mai bun predictor al evoluției clinice a afecțiunii.

DIAMETRUL ANTERO-POSTERIOR a fost sub 30 mm la 31 de pacienți (15,73%), între 30 și 50 mm la 14 de pacienți (68,01%) și peste 50 mm la 32 de pacienți (16,24%).

Diametrul antero-posterior, din punct de vedere statistic e corelat pozitiv cu nicturia, dar corelația nu e la fel de puternică ca la diametrul cranio-caudal, dar e mai mare decât la diametrul transversal.

Volumul prostatei se consideră cel mai mare factor de risc asociat progresiei HBP, deoarece bărbații cu volumul prostatei de 30 ml sau mai mare au o probabilitate de 3-4 ori mai mare de a dezvolta complicații, cum ar fi retenția acută de urină.

Am calculat volumul prostatei după formula: diametrul antero-posterior x diametrul cranio-caudal x diametrul transversal x 0,523. La aproximativ 43% dintre pacienți volumul a fost între 30 și 50 cm³ iar la aproximativ 30% a fost peste 60 cm³.

La pacienții din acest studiu la un volum al prostatei de peste 70 cm³ frecvența nicturiei este de peste 3 ori, ajungând și la șapte ori pe noapte.

La un volum al prostatei între 50 și 69 cm³ frecvența nicturiei se situează între două și cinci urinări nocturne, cea mai frecventă fiind de trei ori.

La un volum al prostatei între 30 și 49 cm³, nicturia este între o dată și patru ori pe noapte cu predominanța cifrei doi.

La volume sub 30 cm³ nicturia apare o dată sau de două ori pe noapte.

În concluzie putem spune că frecvența nicturiei crește în general cu creșterea volumului prostatei, dar nu putem să estimăm volumul prostatei doar după simptomatologia clinică deoarece sunt cazuri în care la volum mare al prostatei frecvența urinării e redusă și invers, când la volum mic frecvența e crescută. Explicația poate fi creșterea neuniformă a volumului prostatei preponderent pe seama lobului median și atunci nicturia e mai frecventă, sau preponderent pe seama lobilor laterali și atunci nicturia se instalează mai târziu și frecvența urinării e mai scăzută.

CORELAȚIE ÎNTRE VALOAREA PSA, VÂRSTĂ ȘI NUMĂRUL DE PACIENȚI

Un alt criteriu luat în studiu a fost valoarea PSA.

Până în prezent determinarea concentrațiilor serice ale PSA este considerată un test util pentru detectarea unei prostate mărite la bărbații la care s-a exclus cancerul de prostată. Este un test util, recomandat bărbaților de peste 50 de ani, ușor de efectuat, care are drept scop precizarea volumului prostatei la bărbații cu HBP, o afecțiune foarte frecventă a sexului masculin.

Normal, la bărbații sănătoși, în condiții fiziologice, valoarea PSA este scăzută. Doar când arhitectura țesutului prostatei e perturbată, PSA trece în spațiul extracelular înconjurător și ajunge în circulația sistemică fiind întotdeauna un marker al unei afecțiuni prostatice.

Am încercat să urmărim valorile PSA în dinamică, dar acest studiu nu a fost concludent datorită valorilor fluctuante ale PSA-ului în perioadele de inflamație prostatică, LUTS (low urinary tract syndrome) sau tratamentele de specialitate (Dutasterida) care modifică valorile PSA

În acest studiu, valorile PSA au fost următoarele :

- 51 de pacienți au avut valori între 0-1ng/ml (25,88%);
- 32 de pacienți între 1-2 ng/ml (16,24 %);
- 46 de pacienți între 2-3 ng/ml (23,35);
- 28 de pacienți între 3-4 ng/ml.(14,21 %);

- 32 de pacienți între 4 și 10 ng/ml (16,2%);
- 8 pacienți valori peste 10 ng/ml (4,06%);

Între PSA și

- a) **vârsta** am găsit o **corelație pozitivă semnificativă**;
- b) **volumul prostatei - corelație pozitivă**;
- c) **dimensiunile ecografice ale prostatei - corelație pozitivă** mai ales pe seama diametrului antero-posterior și cranio-caudal;
- d) **Nicturie - corelație pozitivă**.

3) Studiul statistic

Analiza datelor

Tendențele centrale pentru variabilele continue au fost prezentate sub forma de mediană și interval interquartilic (P25 -Percentila 25, P75 - Percentila 75). Coeficientul de corelație Spearman a fost utilizat pentru analiza corelațiilor dintre dimensiunile ecografice ale prostatei și PSA, IPSS, QOL, nicturie, vârstă. Pentru a identifica grupuri distincte de pacienți în funcție de dimensiunile ecografice ale prostatei și nivelul nicturiei, s-a utilizat analiza cluster. Analiza multivariată, folosind arbori de decizie (metoda CART), a fost utilizată pentru a determina asocierea dintre dimensiunile ecografice ale prostatei, PSA și gradul IPSS. Pentru reprezentarea grafică au fost utilizate grafice de tip scatter, boxplot, simple și grupate, arbori de decizie. Analiza datelor s-a realizat folosind pachetul software SPSS v.20.

- S-a observat o corelație pozitivă între PSA și dimensiunile ecografice ale prostatei: diametrul cranio-caudal ($r = 0.262$, $p=0.000$), diametrul antero-posterior ($r = 0.256$, $p=0.000$), diametrul transversal ($r = 0.176$, $p=0.013$). Analog, o corelație pozitivă semnificativă a fost observată între PSA și volumul prostatei ($r = 0.299$, $p=0.000$), respectiv între PSA și vârstă.
- S-a observat o corelație pozitivă între IPSS și dimensiunile ecografice ale prostatei: diametrul cranio-caudal ($r = 0.438$, $p=0.000$), diametrul antero-posterior ($r = 0.406$, $p=0.000$), diametrul transversal ($r = 0.215$, $p=0.002$). Analog, o corelație pozitivă semnificativă a fost observată între IPSS și volumul prostatei ($r = 0.450$, $p=0.000$), respectiv între IPSS și vârstă.

Analiza valorilor medii ale dimensiunilor ecografice în funcție de gradul IPSS, confirmă rezultatele analizei de corelație. Se observă valori crescute ale acestor dimensiuni odată cu creșterea gradului IPSS.

S-a observat o corelație pozitivă între QOL și dimensiunile ecografice ale prostatei: diametrul cranio-caudal ($r = 0.467$, $p=0.000$), diametrul antero-posterior ($r = 0.425$, $p=0.000$), diametrul transversal ($r = 0.209$, $p=0.003$). Analog, o corelație pozitivă semnificativă a fost observată între QOL și volumul prostatei ($r = 0.475$, $p=0.000$), respectiv între IPSS și vârstă ($r = 0.343$, $p=0.000$)

S-a observat o corelație pozitivă între nicturie și dimensiunile ecografice ale prostatei: diametrul cranio-caudal ($r = 0.404$, $p=0.000$), diametrul antero-posterior ($r = 0.279$, $p=0.000$), respectiv o corelație pozitivă dar ne semnificativă statistic cu diametrul transversal ($r = 0.128$, $p=0.072$). O corelație pozitivă semnificativă a fost observată între nicturie și volumul prostatei ($r = 0.352$, $p=0.000$), iar un coeficient de corelație foarte scăzut a fost observat între nicturie și vârstă ($r = 0.176$, $p=0.013$)

Analizând media valorilor dimensiunilor ecografice ale prostatei pentru fiecare valoare a nicturiei, se observă o creștere a nicturiei odată cu creșterea diametrului cranio-caudal ($p=0.000$) și antero-posterior ($p=0.003$), respectiv odată cu înaintarea în vârstă ($p=0.000$).

S-au observat corelații pozitive între PSA și scorul IPSS ($r=0.366$, $p=0.000$), QOL ($r=0.365$, $p=0.000$), nicturia ($r=0.261$, $p=0.000$). De asemenea, scorul IPSS s-a corelat pozitiv cu QOL ($r=0.696$, $p=0.000$), nicturia ($r=0.581$, $p=0.000$). O valoare crescută (semnificativă) a coeficientului de corelație a fost observată între QOL și nicturie ($r=0.719$, $p=0.000$), pacienții cu valori mai mari ale nicturiei având valori crescute ale QOL, deci calitatea vieții e scăzută.

Analiza legăturii dintre nicturie, dimensiunile ecografice ale prostatei și PSA

Utilizarea analizei cluster a oferit o imagine de ansamblu privind legătura dintre nicturie, dimensiunile ecografice ale prostatei și PSA. Pot fi observate 4 grupuri de pacienți [figura 1]. Grupul de pacienți care au valoarea nicturiei de 1 (roșu) și 2 (albastru deschis), prezintă dimensiuni mai reduse în comparație cu grupurile de pacienți care au valoarea nicturiei de 3 (albastru închis) respectiv 4 (verde), astfel:

- diametrul cranio-caudal: grup roșu: 39.23, grup albastru deschis: 36.29 vs. grup albastru închis: 44.51, grup verde: 47.2
- diametrul antero-posterior: grup roșu: 38.69, grup albastru deschis: 37.82 vs. grup albastru închis: 43.53, grup verde: 44.53;
- diametrul transversal: grup roșu: 49.25, grup albastru deschis: 47.05 vs. grup albastru închis: 49.20, grup verde: 50.28

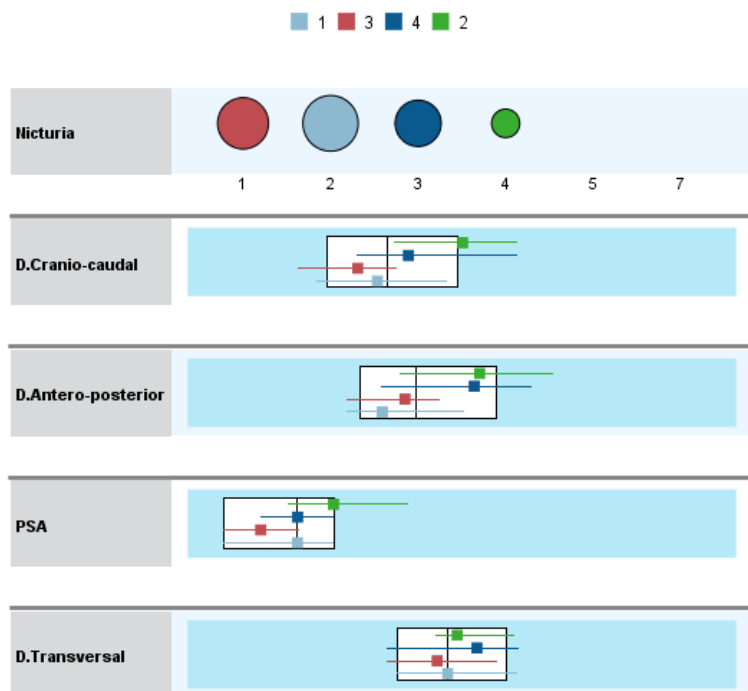


Figura 1: Analiza legăturii dintre nicturie, diametrele prostatei și PSA

Există o corelație pozitivă între nicturie și volumul prostatei. De asemenea există o corelație pozitivă între PSA și volumul prostatei.

De asemenea, se pot observa valori ale PSA mult mai crescute pentru grupul cu valoarea nicturiei de 4 (verde) comparativ cu celelalte grupuri (valoare mediana a PSA grup verde: 4.53 vs. roșu: 2.95, albastru deschis: 2.67, albastru închis: 3.29)

4) Rezultate și discuții

Hiperplazia benignă de prostată este o afecțiune frecventă a sexului masculin, care interesează mai ales bărbații peste 50 de ani, este o boală cronică, progresivă, cu implicații multiple atât din punct de vedere medical cât și social și financiar.

De asemenea preocupă lumea medicală, în special pe medicii urologi, datorită raportului dintre HBP și adenocarcinomul de prostată. HBP contribuie mult la morbiditate, afectează calitatea vieții pacienților în principal datorită nicturiei care duce la tulburări de somn și căderi nocturne. Nicturia este de fapt principalul motiv pentru care bărbații se prezintă la medic.

În acest studiu am luat un eșantion din populația din sudul Transilvaniei care s-a prezentat la urologie cu afecțiune prostatică, fără să ținem cont de comorbidități.

Am făcut corelația între dimensiunile ecografice ale prostatei, volumul ei, și simptomatologia clinică, în special nicturia, și am constatat că HBP avansează cu înaintarea în vârstă și cu creșterea volumului prostatei. De asemenea pacienții din mediul rural se prezintă mai târziu la consultație urologică, cu simptomatologie mai accentuată.

În ceea ce privește corelația cu vârsta rezultatele obținute sunt asemănătoare cu cele obținute de Krimpen și Baltimore care în Longitudinal Study of Aging sugerează o rată de creștere a prostatei de 2 - 2,5% pe an la bărbații vârstnici [1]

Dimensiunile ecografice ale prostatei sunt în mod normal – 40/30/25 mm. În acest studiu diametrul transversal a avut valori între 40 și 60 mm la 69,54 % dintre pacienți, diametrul cranio-caudal între 30 și 50 mm la 75% dintre pacienți, iar diametrul antero-posterior între 30 și 50 mm la 68% dintre pacienți. Putem deci concluziona că în majoritatea cazurilor diametrele prostatei cresc cu 10-20 mm.

Dintre cele trei diametre ale prostatei măsurate ecografic, diametrul cranio-caudal este corelat cel mai mult cu accentuarea simptomatologiei clinice, în special a nicturiei. Tot acest diametru influențează cel mai mult scorul IPSS și calitatea vieții.

Nicturia în schimb nu s-a corelat pozitiv cu vârsta.

Creșterea volumului prostatei duce la accentuarea simptomatologiei clinice, a creșterii IPSS și a scăderii QOL. IPSS este utilizat pentru a evalua LUTS.

Rezultatele noastre sunt în concordanță și cu cele obținute și de Kim E H et al în “The use of 5-alpha reductase inhibitors in the treatment of PHB” care a concluzionat că bărbații cu volume de prostată de peste 30 ml au o creștere de 3-4 ori mai mare a simptomatologiei, cu o incidență de 3-4 ori mai mare a complicațiilor, decât bărbații cu prostate sub 30 ml. [2]. O Leary et al a concluzionat și el că există o corelație pozitivă puternică între scorul IPSS, nicturie și hipertrofia benignă de prostată și este un instrument convenabil pentru a evalua calitatea vieții și a trasa strategiile de tratament [3].

Jung JW consideră că estimarea ecografică a volumului prostatei este importantă în alegerea celei mai bune opțiuni de tratament (ghidurile actuale recomandă utilizarea inhibitorilor de 5-alfa reductază doar la volume de prostată de peste 40 cm³) și prezicerea simptomelor bolii și ia în discuție mai multe studii mari, printre care și studiul MTOPS [4].

Raza I et al ajunge și el la concluzia că volumul prostatei crește cu vârsta, la fel și scorul IPSS. El spune că volumul prostatei e de maximă importanță deoarece ajută chirurgii în alegerea conduitei terapeutice-prostata cu lobul median mărit necesită intervenție chirurgicală, iar cea fără lobul median mărit poate fi tratată cu inhibitori de 5-alfa reductază [5]. Kim J.M. et al corelează și el pozitiv volumul prostatei cu simptomatologia, dar adaugă în studiu și indicele de masă corporală. [6] Dai X et al a investigat asocierea dintre HBP și cancerul urologic și a ajuns la concluzia că HBP este asociată cu un risc scăzut de cancer de prostată și de cancer vezical [7].

Totuși studiul PLCO efectuat pe 500 de bărbați nu a găsit o corelație puternică între dimensiunile prostatei și LUTS. Overland et al a raportat și el o corelație slabă între volumul prostatei și IPSS la

bărbații norvegieni. Bosch et al a raportat și el o corelație slabă între volumul prostatei și simptomatologia clinică [8,9]

Având în vedere că concluziile studiilor nu sunt unitare, probabil că datele statistice depind de zona geografică, de eșantionul luat în studiu, de comorbidități. Totuși cele mai multe studii dau o corelație pozitivă între simptomatologia clinică și volumul prostatei [10,11,12]

În studiul nostru dintre cele trei dimensiuni ecografice ale prostatei, nicturia se poate corela în mod special cu diametrul cranio-caudal. Nu am găsit însă studii cu care să putem face comparații.

O altă corelație este cea între volumul prostatei, PSA și vârstă

PSA se consideră la valori normale de sub 1,4 ng/ml până la 40 de ani, sub 2 ng/ml până la 50 de ani, sub 3,1 ng/ml până la 60 de ani, sub 4,1 ng/ml până la 70 de ani și sub 4,4 ng/ml peste 70 de ani. S-a constatat că PSA crește de la 60 de ani cu aproximativ 0,04 ng/ml/an [13]

La o valoare a PSA de peste 4 ng/ml valoarea predictivă pozitivă este de aproximativ 30%, ceea ce înseamnă că aproximativ unul din trei bărbați cu PSA peste 4 ng/ml va fi diagnosticat în viitor la puncție –biopsie de prostată cu adenocarcinom

PSA e cel mai important marker tumoral în depistarea cancerului de prostată, dar la valori între 4 și 10 ng/ml, în așa numita – zonă gri – acest test de screening pentru cancerul de prostată nu este ideal. S-a încercat găsirea altor metode care să fie cât mai concludente - și aici amintim calcularea densității antigenului specific prostatei- PSAD- care este raportul dintre concentrația PSA seric și volumul prostatei. Există studii (Aksoi Ylmaz et al) care au concluzionat că PSAD e semnificativ mai mare la pacienții cu adenocarcinom decât la cei cu hipertrofie benignă e prostată. [14]

Studiul nostru s-a axat însă pe creșterea volumului prostatic în absența adenocarcinomului, în afecțiunea benignă de prostată și am găsit o corelație pozitivă, semnificativă statistic între: PSA, vârstă și volumul prostatei. Datele sunt similare cu cele din literatura de specialitate, în care apar variații mai ales după etnie – de exemplu bărbații japonezi au prostata mai mică decât europenii sau americanii.

Hochberg et al a raportat un coeficient de corelație între PSA și volumul prostatei de 0,33-0,41 la o serie de pacienți albi. Studiile pe japonezi, sud-coreeni și indieni au raportat un coeficient de corelație semnificativ pozitiv între PSA și PV de 0,65, 0,1 și 0,7 [15] MOON D.G. în „The influence of prostate volume on the prostate specific antigen level” -spune că volumul prostatei este un factor important care contribuie la creșterea nivelului seric al PSA în absența adenocarcinomului.

Utilizarea PSA pentru a putea prezice volumul prostatei poate fi utilă în evidențierea progresiei clinice și în luarea deciziilor terapeutice pentru pacienții cu HBP. Mosli et al într-un studiu pe bărbați saudiți a constatat că volumul prostatei și PSA sunt puternic corelate [16]. Roehrborn et al a evaluat pentru prima dată valorile PSA ca predictor al volumului prostatei în ideea că PSA seric poate fi

utilizat în luarea deciziilor terapeutice. Mochtar et al a raportat că pragul PSA de 2 și 2,5 ng/ml anticipează volume ale prostatei de 30 și 40 ml. Chung et al raportează la bărbații coreeni un coeficient de corelație de 0,56. Alte studii raportează coeficienți de corelație de 0,37- 0,6. Variațiile sunt mari în funcție de etnie și mai ales de metodele utilizate pentru măsurarea PSA și volumului prostatei [17]

Stone BV et al în „Prostate size, nocturia and digital rectal examination” a concluzionat că nivelul antigenului specific prostatei s-a dovedit a fi semnificativ corelat cu dimensiunea prostatei măsurată ecografic [8]. La aceeași concluzie a ajuns și Weber et al. Bohnen et al a concluzionat că un nivel de PSA seric mai mare de 1,5 ng/ml ar putea fi o valoare limită pentru un volum al prostatei mai mare de 30 cc. Și alte studii au demonstrat că evoluția HBP este maximă la bărbații cu PSA peste 1,5 și un volum al prostatei mai mare de 30cc.[16]. Bagus I et al a concluzionat că la bărbații indonezieni atât volumul prostatei cât și PSA au crescut cu vârsta [15].

Corelația între volumul prostatei, PSA și vârstă, a făcut obiectul mai multor studii care au găsit ca și în studiul nostru o corelație pozitivă între cele trei elemente [18,19,20,21]

Există studii care au încercat să vadă dacă raportul între PSA liber și PSA complexat cu alfa1-antichimotripsina și PSA total ar avea o utilitate diagnostică mai mare decât PSA. Rezultatele nu au fost promitatoare pentru Jung et al în timp ce Brawer et al. a constatat că PSA complexat diferențiază mai bine adenomul de cancerul de prostată și ar putea înlocui PSA total și liber [22].

5) Concluzii

Rezultatele studiului arată corelații pozitive între dimensiunile ecografice ale prostatei și PSA, nicturie și vârsta.

Valori mai crescute ale coeficienților de corelație au fost observate în cazul diametrului cranio-caudal. Pe de alta parte, diametrul cranio-caudal este identificat ca prim factor ce determina grupe de pacienți în funcție de valorile nicturiei și celelalte dimensiuni ecografice ale prostatei, grupul pacienților cu valori ale nicturiei peste 4 având o mediana de 47 pentru diametrul cranio-caudal (semnificativ mai crescută față de celelalte grupuri).

Din studiul statistic rezultă o corelație pozitivă, semnificativă statistic, între PSA și vârstă și volumul prostatei. Tot o corelație pozitivă este între PSA și dimensiunile ecografice ale prostatei. De asemenea PSA are valori mai crescute la grupul cu nicturie mare, la scor IPSS mai mare.

Analizând media dimensiunilor ecografice ale prostatei pentru nicturie, se observă o creștere semnificativă a nicturiei mai ales cu diametrul cranio-caudal, apoi cu diametrul antero-posterior și o corelație nesemnificativă cu diametrul transversal. Nicturia are o corelație pozitivă, semnificativă statistic cu volumul prostatei, dar un coeficient de corelație scăzut cu vârsta.

HBP avansează cu înaintarea în vârstă și cu creșterea volumului prostatei. Trebuie menționat că am luat în studiu un grup de pacienți aleatoriu, cu antecedente clinice diferite.

Legat de vârsta pacienților putem concluziona ca cea mai frecventa grupa de vârsta afectata este între 60-69 de ani (44,7%)

Majoritatea pacienților se încadrează în gradul II al scorului IPSS, iar frecvența nicturiei este de 1-3 ori pe noapte, doar 16% dintre pacienți acuzând nicturie de mai mult de patru ori.

Frecvența nicturiei crește în general cu creșterea volumului prostatei, dar nu putem să estimăm volumul prostatei doar după simptomatologia clinică deoarece sunt cazuri în care la volum mare al prostatei frecvența urinării este redusă și invers, când la volum mic frecvența e crescută.

În ceea ce privește corelația între dimensiunile ecografice ale prostatei și PSA în acest studiu s-a constatat că atât volumul prostatei cât și valorile PSA cresc cu înaintarea în vârstă.

- Volumul prostatei prezis de vârstă și nivelul PSA prezintă variații individuale mari;
- Există o corelație semnificativă între PSA și dimensiunile ecografice ale prostatei și volumul ei, date care coincid cu cele din literatura de specialitate;
- Valoarea PSA și volumul prostatei sunt utilizate pentru evidențierea progresiei clinice și a răspunsului la tratament medicamentos în afecțiunile prostatei;
- Modificarea valorilor PSA este influențată și de alți factori (inflamații, infecții, traumatisme, tratamente medicamentoase - inhibitori de 5-alfa reductază - finasterida și dutasterida) și nu numai de creșterea în dimensiuni a prostatei;
- La valori mari ale PSA (peste 10 ng/dl) frecvența ADK-P este crescută – 57% în studiul acesta. La valori mai mici de 4 ng/dl nu s-a depistat în acest studiu nici un pacient cu ADK-P.

B) EFECTUL ALFA- BLOCANTELOR ASUPRA IRISULUI

1) Introducere

Un alt aspect pe care l-am luat în discuție este efectul alfa-blocantelor asupra irisului, așa numitul Sindrom Intraoperator de Iris Flasc (IFIS) sau Floppy Iris Syndrome, care poate să apară în timpul intervenției chirurgicale pentru operația de cataractă. Este descoperit în 2005 și interesează atât medicii urologi cât și medicii oftalmologi. Tamsulosinul, alături de alte alfa-blocante doxazosin, alfuzosin, terazosin, silodosin – relaxează musculatura netedă a prostatei și a colului vezicii urinare cu scăderea frecvenței urinării și îmbunătățirea calității vieții pacienților urologici.[23]

Există dovezi că blocarea receptorilor adrenergici α_1 determină relaxarea mușchiului dilatator al irisului, cu tonus pupilar slab.

2) Material și metodă

În ceea ce privește efectul asupra irisului al tamsulosinei au fost luați în studiu 100 de pacienți de sex masculin din cei 601 de pacienți operați de cataractă la Clinica Oftatotal din Sibiu în decursul unui an (2022). Vârsta pacienților înrolați în studiu a fost între 60 și 89 de ani.

Dintre cei o sută de pacienți doar 24 au luat medicamente pentru HBP. Dintre aceștia 5 pacienți au luat prostamol, un preparat fitoterapic, care este un extract de *Serenoa repens*, iar restul de 19 au luat tamsulosin (cu denumirea comercială de omnic, fokusin, tamsol), care este un alfa-blocant, cel mai frecvent utilizat în tratamentul HBP.

3) Rezultate

Toți pacienții operați pentru cataractă luați în studiu, au fost tratați anterior în serviciul urologie pentru tulburări de micțiune și hipertrofie benignă a prostatei.

Am urmărit modificările apărute preoperator, intraoperator și postoperator precoce. Toți pacienții au fost operați de același chirurg și cu anestezie topică, prin metoda facoemulsificării cu implant de cristalin artificial în sacul capsular.

La toți pacienții au fost probleme legate de dilatarea pupilei preoperator. La 15 pacienți s-a reușit intraoperator o midriaza medie prin dilatare farmacologică inclusiv administrarea intracamerular de fenocaina și dilatare mecanică sau striping. La patru pacienți a fost necesară aplicarea de dilatoare de iris. Datorită pupilei mici la doi pacienți s-a prins irisul în sonda de facoemulsificare, și s-a format un mic coloboma irian incomplet. Uneori s-a produs un rulaș al descemetului la patru pacienți., după care pupila a rămas în midriază și areflectivă. Acuitatea vizuală a pacienților a fost mulțumitoare, **între 0,9 - 1 și 0,6**. La doi pacienți s-a produs o reacție uveală, ușor de stăpânit prin tratament cu antiinflamatoare steroidiene. Nu au fost complicații majore cum ar fi dezlipirea de retină sau endoftalmia.[24]

4) Discuții

Subiectul ridică numeroase discuții.

Se pare că oprirea administrării tamsulosin pe termen scurt nu împiedică apariția IFIS, deoarece leziunile iriene par să fie ireversibile. Un studiu a raportat, de asemenea, interacțiunea medicament-melanină, care provoacă atrofia musculară dilatoare a irisului și, prin urmare IFIS. [25]

Pe de altă parte IFIS, perturbă operația de cataractă la unii pacienți la care apare floppy iris.

Pupila devine treptat mai mică pe măsură ce procedura progresează. Chiar dacă pupila este dilatată înainte de operația de cataractă, devine miotica pe parcursul operației, iar o pupilă prea mică

face deosebit de dificilă îndepărtarea cataractei. În floppy iris acesta are tendința de a ieși prin plagă și pot să apară dificultăți de dilatare a pupilei. [26]

5) Concluzii

Colaborarea dintre medicii oftalmologi și urologi este necesară în intervenția pentru operația de cataractă la pacienții tratați cu tamsulosin, pentru că ambele afecțiuni (HBP și cataracta) apar la vârste înaintate.

CONTRIBUȚII PERSONALE ȘI ELEMENTE DE ORIGINALITATE A TEZEI

Acest studiu este primul care s-a făcut în sudul Transilvaniei atât în ceea ce privește corelația între dimensiunile ecografice, PSA și nicturie, cât și în ceea ce privește efectul alfa-blocantelor (tamsulosinului) asupra irisului.

Datele obținute se încadrează în general cu cele obținute în alte studii, rezultatele arătând corelații pozitive între volumul prostatei, PSA și nicturie. Dacă PSA și volumul prostatei au o corelație pozitivă, semnificativă statistic cu nicturia, coeficientul de corelație este foarte scăzut între nicturie și vârstă. Ceea ce nu am găsit în alte studii este corelația care există între diametrul cranio-caudal și nicturie. Acest diametru este legat cel mai mult de accentuarea simptomatologiei clinice, în special al nicturiei, și de calitatea vieții. Sigur că studiul are limite pentru că s-a adresat relativ unui număr mic de pacienți, doar dintr-o anumită zonă a țării- Transilvania. Așteptăm alte studii care să confirme sau să infirme datele noastre.

În ceea ce privește efectul tamsulosinului asupra irisului ne-am propus să sensibilizăm atât urologii cât și oftalmologii asupra complicațiilor care pot să apară după utilizarea îndelungată a alfa-blocanților. Dacă urologii sunt mulțumiți de efectul medicamentului asupra prostatei, nu același lucru putem spune despre oftalmologi, care din cauza efectului asupra irisului, pot avea complicații la intervenția pentru operația de cataractă. Tema este una relativ nouă și vrea să tragă un semnal de alarmă asupra unui efect advers al medicamentului frecvent utilizat în urologie.

BIBLIOGRAFIE

- 1) Lim K.B., Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia, *Asian Journal of Urology*, doi:10.1016/j.ajur.2017.06.004, 2017, vol. 4, issue 3, pp. 148-151.
- 2) Van der Worp H., Jellema P., Hordijk I., Lisman-van Leeuwen Y., Korteschiel L., G Steffens M.G., Marco H Blanker H., Discontinuation of alpha-blocker therapy in men with lower urinary tract symptoms: a systematic review and meta-analysis, *BMJ Journals*, 2019, doi:10.1136/bmjopen-2019-030405, pp. 9:e030405
- 3) O Leary M, Wei J.T.,Roehborn C:G., Miner M.-Correlation beteen International Prostate Symptom Score bother question with the Benign Prostatic Hiperplazia Impact Index in a clinical practice setting. *British Journal of Urology International*,20,vol 101, pp 1531-1535
- 4) Jung J.W., Yu Y.D, Lee Y J., Kim J.J., Lee H.M., Oh J.J., Lee S., Sang Wook Lee S.W., Sang Eun Lee S.E., Seong Jin Jeong S.J., Does prostate specific antigen (PSA) mass or free PSA mass improve the accuracy of predicting total prostate volume in relation to obesity in men with biopsy proven benign prostatic hyperplasia?, *Asian Journal of Andrology*, 2019, vol. 21, pp. 86–91.
- 5) Dai X., Fang X., Ma Y., Jianbo Xianyu J., Benign prostatic hyperplasia and the risk of prostate cancer and bladder cancer, *Medicine Journal*, 2016, vol. 95, issue 18, pp. 1-8.
- 6) Kim J.M.,Song P H,Kim H.T., Moon K.H. Effect of obesity on prostate specific antigen, prostate volume,and international prostate symptom score in patients with benign prostatic hyperplasia, *Korean Journal of Urology*,2011,vol 52 pp 401-405
- 7) Chan S.W., Pathology and Medical Therapy of Benign Prostatic Hyperplasia, *The Hong Kong Medical Diary*, 2011, Vol. 16 Nr. 6, pp. 4-8.
- 8) Stone B.V., Shoag J., Halpern J.A., Mittal S., Lewicki P, Golombos D.M., Bedretdinova D., Chughtai B., Barbieri C.E., Lee R.K., Prostate size, nocturia and the digital rectal examination: a cohort study of 30 500 men, *British Journal of Urology International*, 2016, doi:10.1111/bju.13613, vol. 119, pp. 298–304.
- 9) Son H., Park J., Song S.H., Kang J.Y., Hong S.K., Lee H.M., Kim S.H., Park B.J., Lee H.L., Lee K.S., Rapid increase of health care utilisation and costs due to BPH in Korean men, *Journal of Korean Medical Science*, 2015, vol. 30, pp. 180-185.
- 10) Braeckman J., Denis L., Management of BPH then 2000 and now 2016 e From BPH to BPO, *Asian Journal of Urology*, 2017, vol. 4, pp.138-147.

- 11) Chapple C.R., Moving beyond BPH-A contemporary update of LUTS, *Asian Journal of Urology*, 2019, vol. 6, pp.208-209.
- 12) Prcic A, Begic E, Hiros M., Usefulness of total PSA value in prostate diseases diagnosis/ *Acta Informatica Medica*, 2016, vol 24, issue 3, pp156-161
- 13) Mosli H.A., Abdel Meguid T.A. The relationship between prostate volume, prostate specific antigen and age in Saudi men with benign prostatic conditions, *African Journal of Urology*, 2010-16(3) :39-45
- 14) Aksoy C.Y, Oral A., Aksoy H., Demirel A., Akcay F., PSA Density and PSA Transition Zone Density in the Diagnosis of Prostate Cancer in PSA Gray Zone, 2013, *Annals of Clinical & Laboratory Science*, vol. 33, no. 3, pp.320-323.
- 15) Bagus I., Putra O.W., Hamid R.A.H., Mochtar C.A., Umbas R., Relationship of age, prostate-specific antigen, and prostate volume in Indonesian men with benign prostatic hyperplasia, *Prostate international*, 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.prnil.2016.03.002> p2287-8882 e2287-903X/Published by Elsevier, pp. 2287-8882.
- 16) Park D.S., Oh J.J., Hong J.Y., Hong Y.K., Choi D.K., Gong I.H., Hwang J.H., Kwon S.W., Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume and lower urinary tract symptoms in a community-based cohort: a large-scale Korean screening study, *Asian Journal of Andrology*, 2013, vol. 15, pp. 249–253.
- 17) Xie L. Li J., Wang X., Update in prostate cancer detection,, *Asian Journal of Urology*, 2018, vol. 5, pp. 3-7.
- 18) Zhang K., Bangma C.H., Roobol M.J., Prostate cancer screening in Europe and Asia, *Asian Journal of Urology*, 2017, vol. 4, pp. 86-95.
- 19) Zhou L., Liu Y., Wang F., Zhijian Ji Z., *ş.a.*, Classification analyses for prostate cancer, benign prostate hyperplasia and healthy subjects by SERS-based immunoassay of multiple tumour markers, *Talanta*, 2018 vol.188, <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.05.070>, pp. 238-244
- 20) Descotes J.L., Diagnosis of prostate cancer, *Asian Journal of Urology*, 2019, vol. 6, pp.129-136.
- 21) Glina S., Roehrborn C.K., Esen A., Plekhanov A., Sorsaburu S., Hennes C., Büttner H., Viktrup L., Sexual Function in Men with Lower Urinary Tract Symptoms and Prostatic Enlargement Secondary to Benign Prostatic Hyperplasia: Results of a 6-Month, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Study of Tadalafil Coadministered with Finasteride,, *Journal of Sexual Medicine*, 2015, vol. 12, pp.129–138.
- 22) Joung J.Y., Cho K.S., Chung H.S., Cho I.C., Kim J.E., Seo H.K., Chung J., Park W.S., Choi M.K., Lee K.H., Prostate specific membrane antigen mrna in blood as a potential predictor of biochemical

recurrence after radical prostatectomy, *Journal of Korean Medical Science*, DOI: 10.3346/jkms.2010.25.9.1291, 2010, vol. 25, pp. 1291-1295.

- 23) Zaman F, Bach C, Junaid I, Papatsoris AG, Pati J, Masood J, Buchholz N. The Floppy Iris Syndrome – What Urologists and Ophthalmologists Need to Know, *Current Urology*. 2012; 6: 1-7.
- 24) Chatziralli IP, Peponis V, Parikakis E, Maniatea A, Patsea E and Mitropoulos P. Risk factors for intraoperative floppy iris syndrome: a prospective study. *Eye*. 2016; 30: 1039–1044.
- 25) Chang DF, Osher RH, Wang L, Koch DD. Prospective multicenter evaluation of cataract surgery in patients taking tamsulosin. *Ophthalmology*. 2007;114(5):957–964. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.011.
- 26) Christou CD, Tsinopoulos I, Ziakas N, Tzamalis A. Intraoperative Floppy Iris Syndrome: Updated Perspectives, *Review Clin Ophthalmol*. 2020 Feb 20; 14: 463-471.

ABREVIERI

HBP- hipertrofia benignă de prostată

ADK-P- adenocarcinomul de prostată

PSA- antigenul specific prostatei