

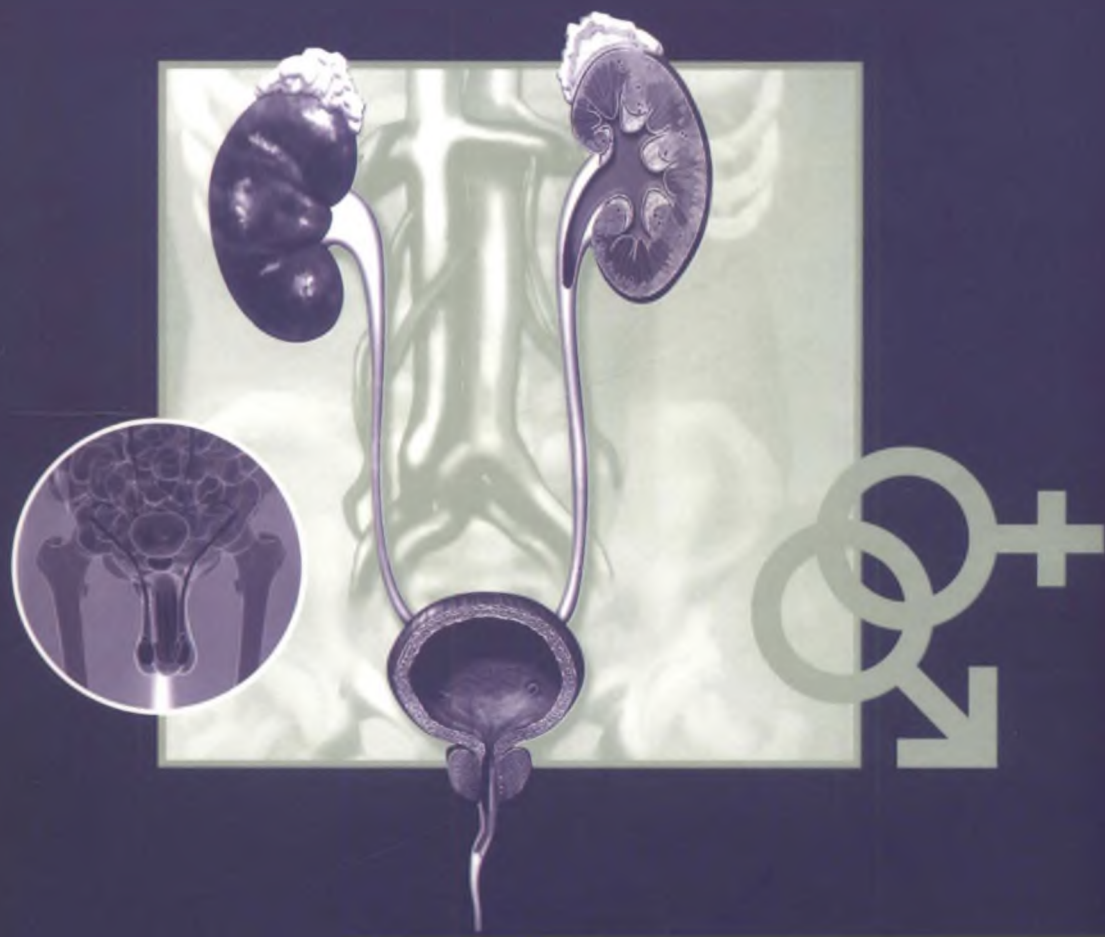


UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

CATEDRA DE UROLOGIE ȘI NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

UROLOGIE ANDROLOGIE NEFROLOGIE CHIRURGICALĂ

Sub redacția Prof. Dr. Emil Ceban



8. HIPERPLAZIA BENIGNĂ A PROSTATEI ȘI CANCERUL DE PROSTATĂ

Vitalii Ghicavii, Alexei Pleșacov, Ivan Vladanov, Artur Colța

Anatomia prostatei. Prostata (de la cuvântul grecesc *prostates*, care în traducere înseamnă „cel ce stă în față”, „gardian”, „protector”) este o glandă aflată la intersecția aparatului urinar cu aparatul genital masculin. Totodată, prostata reprezintă un organ muscular-glandular sub formă de con tăiat, amplasat cu baza spre colul vezicii urinare, iar cu vârful – spre diafragma urogenitală, care cuprinde porțiunea inițială a uretrei. Posterior prostata aderă la rect, anterior – la simfiza pubiană, cu care este legată prin intermediul ligamentelor pubian-prostatice. Masa medie a prostatei la bărbații de 20-30 de ani constituie 20 g. Țesutul glandular include 20-50 de glande separate cuneiforme, fiecare având un canal propriu. Aceste canale se unesc reciproc și în continuare se deschid pe peretele posterior al părții prostatice a uretrei. Prin prostată în uretră trec două canale ejaculatorii. La exterior, prostata este acoperită cu o capsulă formată din țesut conjunctiv dens.

În prostată se evidențiază două zone mari: *centrală*, care ocupă circa 20% din masa prostatei, și *periferică*, ce constituie aproximativ 70% din masa acesteia. Circa 5% din masa țesutului glandei revine zonei sale *intermediare (tranzitorii)*, care înconjoară uretra. Glandele periuretrale ocupă un volum mic de țesut.

Hiperplazia benignă (adenomul) de prostată (HBP) este o tumoră întâlnită mai des la bărbații de vârstă înaintată. Histologic, se diferențiază hiperplazia glandulară, fibroadenomul și forma mixtă.

Prostata este un organ hormono-dependent, care se află sub controlul sistemului hipotalamo-hipofizar-gonadal, iar creșterea, dezvoltarea și funcția acesteia depind în mod direct de nivelul de testosteron din plasmă. Testosteronul este hormonul sexual principal la bărbați, din care 90% sunt secretate de testicule (6-7 mg/zi) și 10% se formează prin transformarea steroizilor produși de glandele suprarenale. Testosteronul liber pătrunde în celulele prostatice prin difuziune pasivă, aici este supus unui metabolism activ, a cărui etapă principală este transformarea testosteronului

în dihidrotestosteron sub acțiunea enzimei de 5 α -reductază. Dihidrotestosteronul format depășește de 1,5–2 ori testosteronul după intensitatea acțiunii androgene și este metabolitul cel mai activ al acestuia.

Se presupune că dezvoltarea hiperplaziei benigne a prostatei este o consecință a perturbării mecanismelor de reglare din sistemul funcțional hipotalamus-hipofiză-gonade-prostată, legată de schimbarea concentrațiilor hormonilor care circulă în sânge și de particularitățile de interacțiune intercelulară din țesutul prostatic propriu-zis, și perturbările mecanismelor de reglare locale a creșterii sale normale.

Focarele primare de hiperplazie prostatică se formează preponderent în partea medială a zonei de tranziție, mai aproape de colicul seminal și de stroma periuretrală, de-a lungul segmentului proximal al uretrei prostatice. Ultimele reprezintă proliferarea țesutului stromal și glandular, cu formarea unor structuri glandulare noi, care elimină tot țesutul glandular de la periferie și creează din acesta „capsula chirurgicală” a prostatei. În continuare, odată cu dezvoltarea procesului, numărul de noduli cu hiperplazie crește, aceștia pot fi depistați deja practic în toată zona de tranziție, fapt ce determină mărirea prostatei și apariția simptomelor clinice. Hiperplazia benignă a prostatei macroscopic reprezintă un nodul cu contururi clare, delimitat prin capsulă, situat în partea densă a organului. Microscopic este compus din parenchim epitelial și stromă conjunctivă.

Rapiditatea apariției manifestărilor clinice este determinată de direcția creșterii preponderente a HBP, care depinde de localizarea modificărilor hiperplazice din prostată și de starea țesutului prostatei. Dacă țesutul prostatic înconjurător se deosebește printr-un grad de elasticitate mai mare, atunci expansiunea are loc ușor, în lipsa sau cu o compresiune minimă a uretrei. Modificările sclerotice, focarele de calcinare și rigiditatea capsulei prostatice pot să faciliteze creșterea nodulilor hiperplaziei înspre uretră și colul vezicii urinare, cu o dezvoltare rapidă a obstrucției infravezicale.

În funcție de direcția de creștere a nodulilor, se deosebesc trei forme de afecțiune:

1) forma *intravezicală*, atunci când creșterea este îndreptată spre lumenul vezicii urinare;

2) forma *subvezicală* (întâlnită cel mai frecvent) – creșterea este îndreptată spre rect;

3) forma *retrotrigonală* (rară), atunci când creșterea este îndreptată sub triunghiul vezicii urinare.

Manifestările clinice ale hiperplaziei benigne (adenomului) a prostatei

Creșterea nodulilor adenomatoși determină lungirea și compresiunea părții prostatice a uretrei și modificarea curburii acesteia. Colul vezicii urinare este ridicat ușor de adenom. În forma retrotrigonală, poate fi supus compresiunii segmentul intramural al ureterelor, cu dezvoltarea ureteropieloectaziei. Ca rezultat al refluxului urinar îngreunat din vezica urinară, se dezvoltă treptat hipertrofia compensatorie a peretelui muscular al acesteia (detrusorului), care ulterior se substituie prin decompensare și atonie.

Orice proces din prostată influențează micțiunea și conduce la apariția unor simptome clinice, definite ca „scorul internațional al simptomelor prostatice” (IPSS). Prevalența IPSS crește, în funcție de vârstă, în limitele cuprinse între 14% (40-49 de ani) și >40% (60-69 de ani). Aceste simptome pot fi manifestări ale hiperplaziei benigne și ale cancerului de prostată, de prostatită și o serie de alte afecțiuni. La „alte afecțiuni” ar trebui raportate stricturile de uretră, scleroza colului vezicii urinare, scleroza de prostată, dereglările funcției contractile a detrusorului (din cauze neurogene sau de altă natură), infecția urinară, cancerul vezicii urinare, un corp străin sau un calcul în vezica urinară, calculii treimii inferioare a ureterului. Astfel, medicul are sarcina de a efectua un diagnostic diferențial la examinarea bolnavilor cu diverse tipuri de dereglări de micțiune și a determina afecțiunea care le provoacă.

Simptomele căilor urinare inferioare, legate de dezvoltarea hiperplaziei benigne, se împart în două grupe:

1. **Simptomele de golire**, condiționate de trei factori:

- *pasiv*, ca urmare a creșterii masei glandei și compresiunii segmentului prostatic al uretrei;
- *dinamic*, condiționat de stimularea a-adrenoreceptorilor, ce reglează contracția elementelor musculaturii netede a prostatei ca rezultat al creșterii prostatei, fapt care conduce la creșterea tonusului structurilor musculaturii netede, ce ocupă circa 40% din volumul prostatei hiperplazice;
- *hipoxic*, legat de dezvoltarea hipoxiei detrusorului și reducerea capacității de contracție a acestuia.

2. **Simptomele de acumulare** sunt o manifestare a hiperactivității detrusorului, provocată de iritarea receptorilor din colul vezicii urinare și din stroma fibromusculară a prostatei.

Simptomele de golire sunt mai răspândite, dar simptomele de acumulare sunt mai deranjante și influențează activitatea cotidiană a pacientului. Anume acestea au un impact considerabil asupra calității vieții și sunt cauza principală pentru care pacienții solicită asistența specialistului.

Tabelul 8.1. Simptomele căilor urinare inferioare

Simptome de golire (obstructive)	Simptome de acumulare (iritative)
• Jet urinar slab	• Micțiune frecventă cu porții mici
• Dificultăți de micțiune	• Necesități imperative de micțiune
• Necesitatea de a încorda peretele abdominal în timpul micțiunii	• Incontinență urinară imperativă
• Creșterea timpului de micțiune	• Polakiurie nocturnă
• Micțiune intermitentă	
• Separarea urinei „picătură cu picătură” la finalul actului micțional	
• Golirea incompletă a vezicii urinare	
• „Ischiurie paradoxală”	

Pe lângă simptomele enumerate în tabelul 8.1, hiperplazia benignă a prostatei se poate manifesta și prin alte simptome: hematurie, retenție urinară acută, precum și prin simptome determinate de prezența unei infecții a căilor urinare și a calculilor vezicii urinare.

Clasificarea manifestărilor clinice ale HBP

Clasificarea clinică a hiperplaziei benigne a prostatei după Guyon (1899) este bazată pe caracteristicile stării funcționale a vezicii urinare și, ca urmare, ale modificării cantității de urină reziduală. În prezent există tentative de creare a unor clasificări mai cuprinzătoare, care să țină cont de caracteristicile clinice principale ale afecțiunii: simptome, indexul calității vieții, viteza maximă a jetului urinar, volumul de urină reziduală, volumul prostatei și gradul de obstrucție, stabilite conform rezultatelor cercetării urodinamice combinate.

Potrivit **clasificării lui Guyon**, în evoluția clinică a HBP se deosebesc trei stadii: I – *de compensare*, II – *de subcompensare*, III – *de decompensare*.

În stadiul I al afecțiunii apar dereglări de micțiune în condițiile unei goliri complete a vezicii urinare. Bolnavii constată modificări ale actului de micțiune, care devine mai puțin intens și mai frecvent. Apare nicturia de până la două ori și mai mult. Ziua, micțiunea poate să nu fie mai frecventă, dar nu survine imediat, ci după o anumită perioadă de așteptare, mai ales dimineața. În continuare se atestă creșterea frecvenței micțiunilor în cursul zilei, pe fundalul reducerii volumului de urină eliminată în timpul unui act. Este caracteristică apariția nevoilor imperative, atunci când bolnavul nu poate amâna începutul micțiunii, chiar până la incontinență urinară. Urina se elimină în jet slab, uneori cade aproape vertical, fără să formeze, ca anterior, o curbă de formă parabolică specifică. Totodată, pentru a ușura golirea vezicii urinare, deseori bolnavii, la debutul sau la finalul micțiunii, sunt nevoiți să încordeze peretele abdominal anterior. În acest stadiu, starea bolnavului poate să rămână stabilă ani în șir, fără să progreseze, datorită posibilităților de rezervă ale vezicii urinare, ale căilor urinare superioare (CUS) și ale rinichilor.

În stadiul II, funcția vezicii urinare se dereglează considerabil și apare urina reziduală. Vezica urinară se golește incomplet în timpul micțiunii, apare urina reziduală într-o cantitate de 100-200 ml și mai mult. Pentru golirea vezicii, bolnavii sunt nevoiți să încordeze mușchii abdominali pe tot parcursul actului de micțiune. Micțiunea se efectuează în valuri, întrerupt, variat, cu perioade de odihnă care ajung la câteva minute. Scăderea crescândă a funcției renale se manifestă prin sete, uscăciune, amărăciune în gură, poliurie și alte simptome caracteristice.

În stadiul III se dezvoltă decompensarea completă a funcției vezicii urinare și se atestă ischiurie paradoxală. În acest stadiu, golirea vezicii urinare este inefficientă chiar și cu participarea unor forțe extravezicale. Peretele vezicii urinare este extins, aceasta este supraplină cu urină și poate fi determinată vizual sau prin palpate în partea inferioară a abdomenului, iar marginea superioară a acesteia ajunge la nivelul ombilicului și mai sus. Pentru decompensarea completă a vezicii urinare sunt caracteristice pierderea tonusului atât a detrusorului, cât și a sfincterului interior al vezicii urinare. Totodată, se atestă o combinație paradoxală a retenției și a incontinenței urinare – eliminarea involuntară a urinei picătură cu picătură atunci când vezica urinară este supraplină (ischiuria paradoxală). Dereglarea funcției rinichilor și a căilor urinare superioare conduce la insuficiență renală cronică. Fără acordarea asistenței medicale, bolnavul decedează cu manifestări clinice de uremie.

În toate stadiile afecțiunii sunt posibile cazuri de **retenție acută de micțiune**, favorizată de consumul de alcool, hipotermie, de continența urinară numită „excesivă situațională”. Retenția acută de micțiune impune cateterizarea vezicii urinare, după care uneori este posibilă restabilirea micțiunii independente. Restabilirea acesteia este foarte probabilă în cazurile în care, concomitent cu cateterizarea, se prescrie terapie medicamentoasă cu $\alpha 1$ -adrenoblocante. Dacă terapia conservatoare nu are succes, astfel de bolnavi vor avea nevoie de asistență chirurgicală urgentă.

La o serie de bolnavi are loc dilatarea venelor superficiale ale colului vezicii urinare, iar ca rezultat al leziunii acestora poate să apară **macrohematuria**. Dacă are loc o hemoragie intensă, este posibilă formarea cheagurilor de sânge și **tamponada** cavității vezicii urinare, proces care impune o intervenție chirurgicală urgentă. Cel mai frecvent, hemoragiile se atestă după cateterizarea vezicii urinare.

Urostaza îndelungată și infecția asociată deseori favorizează formarea **calculilor vezicii urinare**. În aceste cazuri se atestă micțiune frecventă, mai ales în condițiile unor mișcări active, în timpul mersului zdruncinat; dureri ce iradiază în glandul penisului. Creșterea tensiunii intravezicale se transmite căilor urinare superioare, fapt ce conduce la **uretero-hidronefroză** și la apariția insuficienței renale cronice.

Hiperplazia predispune la apariția unui proces inflamator în sistemul urogenital. Cea mai periculoasă patologie este **pielonefrita**, care are o evoluție acută sau cronică, conducând la progresarea insuficienței renale. În afară de aceasta, deseori bolnavii dezvoltă **orhoepididimită, prostatită, uretrită**.

Diagnosticul hiperplaziei benigne a prostatei are ca scop depistarea maladiei, determinarea stadiului acesteia și a complicațiilor asociate, precum și a parametrilor afecțiunii ce permit selectarea metodei optime de tratament. Totodată, în timpul diagnosticării trebuie efectuat diagnosticul diferențial al HBP cu alte afecțiuni ale prostatei care se manifestă prin simptomele căilor urinare inferioare.

1. Diagnosticul clinic:

● **Acuze și anamneză:** măsurarea punctajului sumar după sistemul internațional de evaluare sumară a simptomelor în afecțiunile prostatice la scala de 35 de puncte (IPSS); evaluarea calității vieții la scala de 6 puncte (QOL);

● Examenul digital rectal al prostatei;

- Palparea vezicii urinare;
- Determinarea urinei reziduale.

Deseori, simptomele afecțiunii se manifestă moderat, apar și cresc treptat, într-o serie de cazuri bolnavul se obișnuiește cu acestea și le percepe ca pe niște schimbări legate de vârstă. Bolnavul îi va povesti medicului că urinează normal, dar la întrebarea de precizare „De câte ori vă treziți ca să urinați în timpul nopții?”, poate să răspundă că de 4-5 ori. Foarte frecvent, bolnavii nu acordă atenție unui simptom periculos care este hematuria, mai ales dacă episoadele acesteia au fost unice. Completarea agendei de micțiuni și sistemul internațional de evaluare sumară a afecțiunilor prostatice în puncte (IPSS) ușurează chestionarea și permit evaluarea cantitativă a simptomelor afecțiunii. Ultima reprezintă o serie de întrebări pentru pacienți cu variante posibile de răspuns. Toate punctele se adună și suma acestora reprezintă o evaluare cantitativă a simptomelor de hiperplazie benignă a prostatei. Gradul de manifestare a simptomelor la IPSS 0-7 este apreciat ca unul nesemnificativ, la 8-19 – ca unul moderat, iar la valori cuprinse între 20 și 35 – ca pronunțat.

Examenul digital rectal permite determinarea dimensiunilor prostatei, evaluarea consistenței acesteia, care trebuie să fie netedă, elastică, a lipsei de durere, a caracterului atenuat al scizurii interlobare, a clarității conturilor glandei și a țesuturilor înconjurătoare.

La palpare, dimensiunile prostatei în mod normal variază destul de mult, de la extrem de mici în stări sclerozante până la o prostată foarte mare, care iese în lumenul rectului. De regulă, glanda reprezintă o formațiune simetrică, rotunjită, bombată, cu o scizură care o împarte în lobul drept și cel stâng. Scizura mediană poate fi foarte pronunțată sau poate, practic, să lipsească complet. Prolabarea în lumenul rectului la ambii lobi, de asemenea, poate să fie simetrică, sub formă de două tubercule exprimate moderat, separate ușor prin scizură. Consistența glandei este dens-elastică. În atonie sau atrofie, glanda este laxă, de consistență atonică. Glanda capătă o consistență densă, sau chiar dură ca lemnul, în hiperplazia benignă, tumori, chisturi, abcese sau în procesele sclerotice pronunțate (are loc indurația stromei și cicatrizarea țesutului parenchimos). După masajul efectuat, glanda devine mai elastică, uneori chiar flască, ceea ce denotă evacuarea normală a conținutului în lumenul uretrei. Prezența unor formațiuni palpabile poate fi legată nu doar de starea prostatei, dar și de rect, de stratul de țesut conjunctiv intermediar dintre acestea, precum și de capsula glan-

dei. Deplasarea acestor formațiuni odată cu deplasarea degetului în raport cu peretele rectului permite precizarea localizării lor.

În urma palpării, cel mai frecvent se depistează următoarele semne ale afecțiunilor prostatice:

1. Mărirea simetrică a ambilor lobi prostatici cu menținerea consistenței elastice ferme – un semn caracteristic pentru hiperplazia benignă a prostatei.

2. Prostata asimetrică.

3. Părți de prostată cu consistență densă sau ca lemnul. Densitatea poate fi determinată sub formă de noduli separați sau infiltrați de diferite dimensiuni și chiar cu trecere pe pereții bazinului.

4. Imobilitatea glandei ca urmare a concreșterii acesteia cu țesuturile înconjurătoare.

Ultimele trei semne sunt caracteristice pentru cancerul de prostată, iar prezența lor impune o examinare orientată ulterioară. În afară de aceasta, la examenul digital rectal deseori se determină calculi prostatici, flebolite ale peretelui rectal, polipi sau cancer rectal, prostată dureroasă caracteristică pentru prostatită.

Orice dubii în privința stării prostatei și a zonei pelviene apărute la palpate trebuie să fie precizate obligatoriu sau excluse prin metode de examinare suplimentare.

Investigația vezicii urinare. Palparea vezicii urinare – vezica poate fi palpată ușor în retenția acută de urină sau dacă există o cantitate considerabilă de urină reziduală.

Aprecierea volumului urinei reziduale – poate fi efectuată prin cateterizarea vezicii urinare imediat după micțiune. Acest test permite determinarea stadiului de evoluție clinică a afecțiunii. Lipsa urinei reziduale (golirea completă a vezicii urinare) denotă primul stadiu al afecțiunii, prezența urinei reziduale (golirea incompletă a vezicii urinare) – stadiul al doilea. Atunci când sunt disponibile metode neinvazive de determinare a urinei reziduale cum este ultrasonografia (USG), aceasta trebuie să fie preferabilă.

2. Diagnosticul de laborator la bolnavii cu HBP se reduce la efectuarea unor cercetări care permit depistarea cancerului de prostată, a complicațiilor inflamatorii, a insuficienței renale, a modificărilor în sistemul de coagulare a sângelui. Cel mai frecvent se aplică:

- cercetarea antigenului specific prostatic (PSA) în serul sangvin;

- cercetarea secreției prostatice;
- analiza biochimică a sângelui;
- analiza clinică a sângelui.

Antigenul specific prostatic reprezintă o glicoproteină produsă de epitelul secretor al prostatei și care asigură lichefierea ejaculatului. Cantitatea principală de proteină, prin canalele acinilor, ajunge în regiunea posterioară a uretrei. Concentrația de PSA în ejaculat este egală cu aproximativ 1 mcg/ml, în timp ce în serul sanguin, în lipsa unor afecțiuni prostatice, constituie cel mult 4 ng/ml. Creșterea nivelului de PSA în sânge este legată de leziunea uneia sau mai multor bariere din țesutul glandei, care separă canalele excretoare ale prostatei de capilarele sangvine: celulele epiteliale prostatice, membrana bazală a acestora, stroma, membrana bazală și endoteliul capilarelor sangvine.

Dat fiind faptul că PSA este o proteină care se produce în prostata normală, acesta nu este specific în raport cu afecțiunea. Creșterea nivelului de PSA poate fi condiționată de o serie întreagă de cauze, cele mai importante dintre acestea fiind:

- cancerul de prostată;
- hiperplazia benignă a prostatei;
- prezența unei inflamații în prostată.

În serul sanguin, PSA se află sub două forme: *liberă și legată* cu diferite antiproteaze. Conținutul formei libere constituie circa 20% din cantitatea totală de PSA. O mare parte din antigenul specific prostatic, accesibilă pentru determinarea de laborator, se află în complex cu antichimotripsina. Sub noțiunea de „PSA total” se subînțelege suma de concentrații de PSA liber și PSA legat cu antichimotripsina. Se consideră normal un conținut de PSA total de sub 4 ng/ml, creșterea nivelului de PSA peste 4 ng/l constituie deja o indicație pentru efectuarea unei investigații detaliate cu scopul excluderii cancerului de prostată. La un nivel înalt de PSA total, trebuie efectuată obligatoriu biopsia de prostată.

În cazul unor valori de limită ale PSA total, următorii indicatori au o valoare de diagnostic mare: nivelul de PSA din sânge este influențat de volumul prostatei. Pentru a exclude această influență, se determină indicele de densitate a PSA, egal cu nivelul de PSA total împărțit la volumul prostatei, care se determină la examenul ultrasonografic transrectal. Valoarea indicelui de densitate a PSA nu trebuie să depășească 0,15 ng/ml/cm³. Valorile mai mari ale indicelui de densitate a PSA sunt o indicație pentru efectua-

rea biopsiei de prostată. Dacă rezultatul biopsiei primare se dovedește a fi negativ, atunci creșterea indicelui de densitate a PSA cu timpul impune efectuarea unei biopsii repetate.

Determinarea indicatorilor PSA liber și ale celui total și calcularea raportului dintre aceștia sporesc precizia diagnosticului diferențial al cancerului și al hiperplaziei de prostată, reducând numărul de biopsii necesare. Pentru bărbații la care raportul dintre PSA liber și cel legat este sub 15%, se recomandă efectuarea biopsiei de prostată; atunci când valoarea raportului dintre PSA liber și cel legat este peste 15%, riscul de existență a cancerului de prostată este mic, de aceea biopsia de prostată poate să nu fie efectuată.

Dezvoltarea hiperplaziei benigne a prostatei duce la compresiunea canalelor excretoare ale acinilor, afectează golirea acestora, fapt ce favorizează dezvoltarea inflamației. Pentru a exclude sau a confirma inflamația cronică a prostatei, **se efectuează cercetarea secreției prostatice**. Criteriul principal în evaluarea preparatului este raportul dintre leucocite și granulele de lecitină. La persoanele sănătoase, numărul de leucocite nu depășește 8-10 în câmpul vizual, iar granule de lecitină sunt destul de multe. Atunci când există inflamație, leucocitele devin mai multe, iar dacă procesul capătă un caracter prelungit, numărul de granule de lecitină scade.

Analiza biochimică a sângelui se efectuează pentru a depista hiperazotemia și insuficiența renală cronică. Cu scopul determinării insuficienței renale, pot fi efectuate de asemenea probele Zimnițki și Rehberg-Tareev.

Analiza clinică a sângelui poate atesta prezența unor complicații inflamatorii ale hiperplaziei benigne a prostatei – orhită, epididimită, pielonefrită, urosepticemie.

3. Ecografia transabdominală oferă o informație extrem de necesară despre starea rinichilor, dimensiunile acestora și grosimea parenchimului, despre prezența și gradul modificărilor retenționale din sistemul calice – bazineț (SCB), afecțiunile urologice asociate.

Determinarea cantității de urină reziduală are o importanță de principiu pentru aprecierea stadiului afecțiunii și a indicațiilor pentru tratamentul conservator sau chirurgical. Se recomandă ca aceasta să fie efectuată prin metoda ultrasonografică imediat după micțiune. Indicatorul de determinare a volumului de urină reziduală se înscrie în documentația medicală.

Ecografia transrectală oferă posibilitatea de evaluare a stării și a direcției de creștere a prostatei, de efectuare a unor măsurări exacte a di-

mensiuilor volumului acesteia, de calculare separată a volumului nodulilor hiperplaziei, de studiere a caracterului ecostructurii, de depistare a semnelor ultrasonografice ale cancerului de prostată, a prostatitei cronice, sclerozei de prostată sau a colului vezicii urinare.

4. Examenul radiologic al organelor sistemului urogenital începe cu o radiografie de orientare. În cadrul acesteia pot fi depistate concremente în proiecția rinichilor, a ureterelor, a vezicii urinare. Pe cistograma descendentă în HBP se determină defectul de umplere din regiunea colului vezicii urinare sub formă de proeminență, se pot vizualiza diverticule, calculi și tumori ale vezicii urinare.

În cazul în care porțiunile intramurale ale ureterelor sunt comprimate prin țesutul hiperplazic și segmentele juxtavezicale ale acestora se deformează, se poate observa simptomul radiologic caracteristic de „cârlige de pescuit”.

Tomografia computerizată este foarte importantă în diferențierea HPB în raport cu cancerul, oferă informații despre extinderea procesului malign peste limitele capsulei și apreciază antrenarea ganglionilor limfatici regionali.

Rezonanța magnetică nucleară permite determinarea structurii morfologice a prostatei și a raportului stromal-epitelial.

5. Diagnosticul endoscopic permite depistarea prostatei hiperplazice, determinarea calculilor din vezica urinară, a diverticulelor, a prezenței lobului mediu. Examenul endoscopic al căilor urinare inferioare (uretroscopia) este indicat atunci când există hematurie cu scopul determinării sursei hemoragiei, în suspiciunea de tumoare a vezicii urinare. Uretroscopia poate fi efectuată pentru diagnosticul diferențial cu stricturile de uretră. Concomitent cu examenul endoscopic poate fi determinată urina reziduală.

6. Diagnosticul funcțional – urofluometria – este o metodă neinvazivă, bazată pe determinarea și înregistrarea grafică a modificărilor vitezei micțiunii. În obstrucția infravezicală provocată de HBP, se reduce viteza volumică medie și cea maximă a jetului urinar, crește durata micțiunii. Curba urofluometrică devine mai lină și mai lungă, iar atunci când actul de micțiune este dereglat semnificativ, se separă foarte puțin de nivelul bazal.

Cel mai frecvent, pentru evaluarea curbei urofluometrice se folosesc indicatorii vitezei maxime a jetului (Q_{max}) și ai volumului de urină eliminată

(V comp). În mod normal, la bărbați reducerea Qmax odată cu vârsta se deosebește cu 2 ml/s pe parcursul fiecărui zece ani de viață, indicatorul normal al acestora pentru bărbații fără semne de dereglări ale funcției căilor urinare inferioare la vârsta de 50 de ani constituie 15 ml/s.

Se ține cont și de timpul micțional total – indicatorul normal al acestuia este de 10 secunde pentru un volum de 100 ml și de 23 de secunde pentru 300 ml. De asemenea, se determină timpul de retenție a micțiunii până la apariția primelor picături de urină, timpul de atingere a vitezei maxime a micțiunii și indicatorul vitezei medii a jetului urinar. Totodată, la un volum de urină de sub 100 ml și peste 450 ml, rezultatele urofluometriei nu sunt veridice.

Cistomanometria reprezintă determinarea presiunii intravezicale în diferite stadii de umplere și în timpul micțiunii. În combinație cu electromiografia (EMG) sfincterului, metoda este foarte utilă la bolnavii cu presupuse tulburări de micțiune neurogene.

7. Prin biopsia prostatei se poate efectua diagnosticul morfologic al acesteia pe cale rectală sau perineală, care în cazuri dubioase oferă posibilitatea de stabilire a diagnosticului definitiv de HBP.

Metodele de tratament al hiperplaziei benigne a prostatei

Metode de tratament chirurgical:

- adenomectomia deschisă (transvezicală, retropubiană);
- rezecția transuretrală a prostatei (TURP);
- incizia transuretrală a prostatei (TUIP);
- vaporizarea transuretrală a prostatei;
- chirurgia transuretrală endoscopică cu laser (ablație cu laser a prostatei, vaporizare sau enucleare cu laser a prostatei);
- criodestrucția prostatei.

Metode minim invazive (de alternativă) de tratament al HBP:

- hipertermia (40-45°C);
- termoterapia (45-70°C);
- termoablația (70-100°C);
- dilatarea prostatei cu balonul;
- stenturi prostatice.

Terapia medicamentoasă a HBP:

- α 1-adrenoblocante;
- inhibitori de 5- α -reductază;
- extracte vegetale.

Supravegherea în dinamică

Singura metodă radicală de înlăturare a țesutului hiperplazic al prostatei (adenomului) este cea chirurgicală. **Tratamentul chirurgical** poate fi *urgent* sau *planificat*. Retenția de micțiune acută este unul dintre motivele cele mai frecvente ale intervențiilor chirurgicale urgente.

Indicațiile pentru tratamentul chirurgical sunt:

- retenția de micțiune acută și cea cronică repetitivă;
- formarea calculilor în vezica urinară;
- progresarea insuficienței renale cronice ca urmare a obstrucției infravezicale;
- procese pioinflamatorii recidivante ale căilor urinare;
- macrohematurie cronică;
- diverticulul vezicii urinare;
- prognoza nefavorabilă a evoluției afecțiunii, care nu permite obținerea unui efect clinic suficient în urma aplicării metodelor conservative (creșterea lobului mediu al prostatei, obstrucție infravezicală pronunțată, o cantitate mare de urină reziduală);
- lipsa efectului după tratamentul medicamentos.

Rezecția transuretrală (TUR) este, în prezent, metoda principală („standardul de aur”) în tratamentul chirurgical al bolnavilor cu HBP, datorită caracterului traumatizant redus al acesteia și eficienței ei înalte. Această metodă are o serie de avantaje în comparație cu intervenția chirurgicală deschisă: lipsa traumatismului țesuturilor moi la abordarea prostatei, o hemostază bine controlată, o durată scurtă de reabilitare a bolnavilor în perioada postoperatorie. Utilizarea TUR a extins considerabil indicațiile pentru tratamentul chirurgical al bolnavilor cu HBP, cu afecțiuni intercurrente asociate, care până nu demult erau condamnați la evacuarea urinei prin cistostomă pe tot parcursul vieții (figura 8.1).

În TUR a prostatei, pacientul este o parte din circuitul electric închis. Energia de la generator (instalația diatermică) se livrează pe electrodul

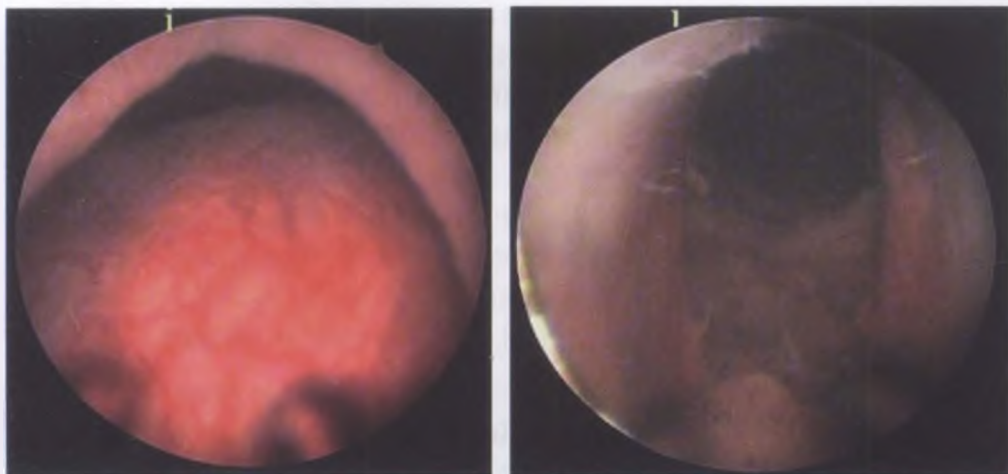


Figura 8.1. Rezecția transuretrală a prostatei. Aspect pre- și postoperatoriu

activ (ansa resectoscopului), trece prin țesutul prostatei și pleacă pe electrodul **pasiv** (o placă de metal sau de silicon). Pentru TUR a prostatei se utilizează tehnica **monopolară** a electrochirurgiei, pentru că electrodul activ (ansa resectoscopului) are o suprafață cu arie mai mică decât electrodul pasiv (neutru). Tăierea țesuturilor (electrotomia) are loc datorită unei acțiuni termice puternice, create de sursa electrochirurgicală. Aceasta provoacă vaporizarea (explozia) lichidului celular, moartea celulelor și disecția țesutului în regiunea arcului electric (ansei resectoscopului). Astfel de efecte fizice se produc într-un volum de țesut foarte limitat, fapt determinat de construcția ansei, elaborate special pentru tăiere. Pentru **coagulare**, se induce o temperatură mai mică, ce provoacă o „secare” mai lentă a celulei, comprimarea, răsucirea și, astfel, închiderea vaselor sangvine disecate, fapt care conduce la stoparea hemoragiei.

TUR paliativă a HBP nu presupune înlăturarea întregului țesut hiperplazic. În cadrul acestei operații, doar se creează un canal pentru urină, care îi permite bolnavului să urineze independent și să evite cistostomia.

Incizia transuretrală a prostatei reprezintă o incizie a segmentului prostatic al uretrei, care se execută pentru a reduce rezistența uretrală și simptomatologia de micțiune dereglată. Această procedură este deosebit de eficientă la bolnavii cu prostate mici și provoacă mai puține complicații decât TUR.

Adenomectomia rămâne a fi metoda cea mai radicală. Avantajele ei sunt posibilitatea de efectuare în orice tip de creștere și la orice dimensiuni

ale glandei. Indicațiile pentru această intervenție chirurgicală sunt dimensiunile mari ale glandei, calculii mari sau multipli în vezica urinară, ureterocel, diverticulele, tumoarea vezicii urinare. Adenomectomia transvezicală este cea mai răspândită, mai rar se execută intervenția prin abordare retropubiană.

Cistostomia se efectuează atunci când există contraindicații sau este imposibilă executarea TUR sau a adenomectomiei din diferite cauze. Trebuie să se acorde preferință cistostomiei troacare. Cistostomia poate fi prima etapă a tratamentului chirurgical, care permite pregătirea bolnavului pentru adenomectomie sau TUR.

Metodele de tratament minim invazive de alternativă sunt bazate pe acțiunea energiei termice. În calitate de sursă de energie pentru ablația țesutului prostatic cel mai des se utilizează radiația cu microunde, de radiofrecvență și ultrasunetul focalizat. Au fost înregistrate tehnologii în funcție de nivelul și metoda de furnizare a energiei și de acțiunea acesteia asupra țesutului prostatic, printre care se evidențiază: **hipertermia** (40-45°C), **termoterapia** (45-70°C) și **termoablația** (70-100°C).

În practica clinică, **termoterapia transuretrală prin microunde** a căpatat răspândirea cea mai largă. Energia se livrează spre prostată cu ajutorul unei antene montate pe cateterul uretral cu balon. Ședința de termoterapie, de obicei, se efectuează o singură dată, cu durata de 60 min. Metoda nu cere suport anesteziologic și poate fi aplicată în condiții de ambulatoriu pe fundal de anestetice locale și administrare intramusculară a preparatelor sedative. Ca rezultat al acțiunii temperaturii, în adâncul prostatei se formează un focar de necroză. Substituirea ulterioară a sectoarelor necrozate prin țesut fibros mai dens conduce la dilatarea segmentului prostatic al uretrei, în urma căreia se micșorează rezistența uretrală și obstrucția infravezicală. Efectul obiectiv al tratamentului prin metoda termoterapiei transuretrale se atestă la 40-75% din bolnavi, iar cel subiectiv - la 50-80%. Peste 2-4 ani, în majoritatea cazurilor are loc revenirea la valorile inițiale. Termoterapia poate fi o metodă de opțiune atunci când există afecțiuni intercurrente, care limitează posibilitatea de aplicare a tratamentului chirurgical radical.

În retenția urinară acută, urina trebuie evacuată urgent din vezica urinară. Cel mai frecvent, cu acest scop se folosește cateterizarea vezicii urinare. Într-o serie de cazuri, trebuie să se recurgă la puncția suprapubiană a vezicii urinare sau la aplicarea unei fistule vezicale suprapubiene (cistostomie).

Cateterizarea vezicii urinare este o procedură foarte serioasă, care impune respectarea minuțioasă a asepticii și a tehnicii de cateterizare. În cazul unei introduceri brutale și forțate a cateterului (mai ales dacă se folosește un cateter de metal), sunt posibile complicații severe: formarea unui canal fals în uretră și prostată, uretroragie, febră uretrală. Ridicarea temperaturii corpului cu frisoane (febră uretrală) se explică prin intrarea masivă a bacteriilor și a toxinelor acestora în patul vascular prin mucoasa lezată a uretrei, stare favorizată de refluxurile uretrovenoase. Bacteriemia poate cauza șoc și urosepticemie.

Tratamentul medicamentos deține un loc important în tratamentul HBP. Principiile de utilizare a medicamentelor se bazează pe concepțiile contemporane despre patogeniza afecțiunii. Între diversele preparate propuse pentru tratamentul hiperplaziei benigne a prostatei, au cunoscut răspândirea cea mai largă:

- blocantele de alfa-1 și alfa-1A-adrenoreceptori;
- inhibitorii de 5-alfa-reductază;
- extractele vegetale.

Utilizarea α -1 și α -1A-adrenoblocantelor. Alfa-1-adrenoreceptorii se localizează preponderent în regiunea colului vezical, a segmentului prostatic al uretrei, în capsula și stroma prostatei. Stimularea acestora ca urmare a creșterii și progresării HBP conduce la majorarea tonusului structurilor musculaturii netede a bazei vezicii urinare, uretrei posterioare, prostatei și la dezvoltarea obstrucției de tip dinamic. Prescrierea α -1 și α -1A-adrenoblocantelor conduce la micșorarea tonusului structurilor musculaturii netede a colului vezicii urinare și a prostatei, fapt care, la rândul său, se manifestă prin scăderea rezistenței uretrale și reducerea obstrucției infravezicale.

Inhibitorii de 5-alfa-reductază blochează la nivelul prostatei transformarea testosteronului în dihidrotestosteron, fapt care, în cazul unei administrări îndelungate, conduce la reducerea volumului prostatei cu 20-30%. Efectul terapeutic se obține abia peste 6-12 luni, iar tratamentul trebuie continuat ani în șir. Rezultate optime se înregistrează la pacienții cu un volum mare al prostatei ($>50 \text{ cm}^3$), în structura căreia predomină țesutul epitelial. Administrarea îndelungată a inhibitorilor de 5- α -reductază micșorează statistic veridic riscul de apariție a retenției urinare acute și scade probabilitatea de intervenție chirurgicală.

Eficiența **extractelor vegetale** este determinată de conținutul de fitosteroli și acizi grași în acestea. Preparatele din acest grup cel mai bine studiate sunt extractele de palmier pitic *Serenoa repens* și de prun sălbatic de Camerun *Pygeum africanum*. Preparatele menționate posedă o acțiune multifactorială, legată de influența asupra metabolismului testosteronului, acțiunea antiestrogenă la nivel de prostată, inhibiția proliferării epiteliului prostatic, acțiune antiedemică, determinată de capacitatea de a suprima sinteza prostaglandinelor, influența asupra fazei vasculare a inflamației, permeabilității capilarelor, stazei vasculare. Reducerea volumului prostatei este mică și constituie 7-15%, dar acțiunea terapeutică depășește veridic efectul placebo. Tratamentul cu preparate vegetale nu are efecte adverse serioase. Acestea sunt tolerate bine de majoritatea covârșitoare a bolnavilor. Despre eficiența tratamentului se judecă peste 2-3 luni după începerea acestuia. Medicamentele de origine vegetală se prescriu în calitate de remedii profilactice la bolnavii cu stadiu incipient de HBP, cu prostatită cronică asociată, precum și în calitate de alternativă pentru supravegherea îndelungată.

Posibilitățile de corecție farmacologică a actului de micțiune sunt destul de mari. Diferite variante de evoluție clinică a afecțiunii, predominarea simptomelor iritative sau obstructive impun o abordare diferențiată a problemei tratamentului, optând pentru monoterapia cu α -1-adrenoblocante, inhibitori de 5- α -reductază, extracte vegetale sau terapia combinată.

Supravegherea în dinamică este admisibilă la pacienții cu o dinamică neseveră a HBP (IPSS <8), precum și la pacienții la care calitatea vieții nu este afectată semnificativ din cauza simptomelor existente. Supravegherea acestor pacienți include conștientizarea acestora privind necesitatea controlului modului de viață, a efectuării regulate a analizelor de sânge și urină, a controlului nivelului de antigen specific prostatic, USG, urofluometriei. Supravegherea în dinamică este rațională la pacienții care au factori de pronostic nefavorabili privind progresul evoluției afecțiunii. Se consideră că astfel de factori sunt: nivelul de antigen specific prostatic (PSA) din serul sangvin de peste 1,4 ng/ml; volumul de prostată hiperplazică de peste 40 cm³; indexul punctajului de simptome la scala IPSS de peste 8 și scăderea vitezei maxime a jetului urinar sub 10 ml/s.

Cancerul de prostată

Cancerul de prostată (CP) este o formă de tumoră malignă care se dezvoltă în majoritatea cazurilor în zona periferică a prostatei și rar – în cea centrală.

Morfologic, tumorile maligne de prostată se împart în *epiteliale* și *ne-epiteliale*. La rândul lor, tumorile epiteliale se împart în adenocarcinom, cancer celular tranzitoriu și cancer pavimentos. Ultimele două forme sunt rar întâlnite. În peste 95% din cazuri, tumora malignă a prostatei reprezintă un adenocarcinom apărut din epiteliul ce căptușește canalul acinar. Celelalte 5% dintre tumori reprezintă carcinoame din celule tranzitorii, din celule plate și carcinosarcoame.

Vârsta este unul dintre factorii etiologici principali care au o influență mare asupra apariției și dezvoltării cancerului de prostată. Afecțiunea rareori apare la bărbații de sub 50 de ani, dar odată cu vârsta, incidența crește brusc.

În cadrul experimentelor pe animale s-a demonstrat posibilitatea de inducție a cancerului de prostată din cauza modificărilor hormonale apărute în organism. Drept confirmare a ipotezei hormonale au servit succesele în tratamentul cancerului de prostată cu estrogeni, care inhibă formarea androgenilor.

Într-o serie de studii s-a constatat corelația dintre incidența cancerului de prostată și alimentația bogată în grăsimi animale. Se presupune că alimentele grase reduc absorbția vitaminei A, fapt care determină scăderea nivelului de beta-caroten în sânge. În același timp, se consideră că beta-carotenu apără organismul de apariția unor tumori maligne. În alimentația locuitorilor țărilor asiatice, unde incidența prin cancerul de prostată este cea mai mică, se conține multă vitamina A și estrogeni de origine vegetală, care neutralizează acțiunea androgenilor asupra prostatei.

Valoarea mediului ambiant. În Japonia, Africa și China, la populația băștinașă CP se întâlnește rar, dar în caz de emigrare în SUA, acesta se dezvoltă mult mai des decât la bărbații albi. Astfel, în timp ce incidența în China constituie 1,2–1,7 la 100.000 de persoane, incidența prin cancer la chinezii care s-au mutat cu traiul în SUA se ridică la 28 la 100.000 de persoane.

Potrivit estimărilor specialiștilor, aproximativ 9% din cazurile de cancer prostatic sunt determinate de cauze genetice, deși localizarea defectului genetic încă nu a fost stabilită. Riscul de cancer de prostată este de aproximativ de 2-3 ori mai mare la bărbații la care rudele apropiate au

acest cancer. Dacă cancerul a fost depistat la mai mult decât o rudă, atunci riscul crește de până la 8 ori.

Etiopatogenia cancerului de prostată. Rolul determinant al androgenilor în dezvoltarea CP a fost demonstrat în cadrul unor studii ce au dovedit că la eunuci acesta nu se dezvoltă. Și deși studiile în vederea obținerii dovezilor asupra existenței unei legături cauzale între conținutul de androgeni în sânge și cancerogeneză nu s-au dovedit a fi tocmai concludente, legătura dintre apariția cancerului de prostată și dereglarea echilibrului de hormoni sexuali la nivelul sistemului hipotalamo-hipofizar, al glandelor suprarenale și al glandelor sexuale se consideră dovedită.

Se consideră că **neoplazia intraepitelială prostatică (NIP)** are un rol important în apariția ulterioară a cancerului de prostată.

Lanțul probabil al dezvoltării CP arată, de pe pozițiile contemporane, în felul următor: cancerul de prostată invaziv se dezvoltă atunci când mutația sau o serie de mutații au loc în celulă, oferindu-i avantaje în viteza de creștere în raport cu celelalte celule. Divizarea celulei materne supuse mutației asigură transferul informației modificate genetic către celulele-fiice, inclusiv și a capacității de a crește rapid. Ciclurile ulterioare de diferențiere a celulelor respective sunt însoțite de mutații suplimentare. Apare capacitatea celulei date de a se infiltra în țesuturile adiacente, dar se obține și capacitatea de a metastaza. Dat fiind faptul că neoplazia intraepitelială a prostatei este legată direct de cancerul de prostată, aceasta impune o atenție sporită din partea urologului.

Au avut loc numeroase discuții privind legătura reciprocă dintre hiperplazia benignă și cancerul de prostată. Este oare hiperplazia benignă a prostatei un predecesor al cancerului de prostată? Argumentul principal împotriva acestei ipoteze este că CP se dezvoltă mai frecvent în zona periferică a prostatei (până la 70% din cazuri), în 10-15% din cazuri, tumoarea apare în zona centrală, în timp ce HBP începe să se dezvolte în zona centrală (parauretrală) a prostatei. Cu toate acestea, în 15-24% din cazuri, cancerul și hiperplazia benignă a prostatei se întâlnesc concomitent. În niciunul dintre studiile numeroase nu s-a reușit depistarea unei legături directe între HBP și CP.

O particularitate unică a CP este existența a două forme de afecțiune: **histologică** (latentă), întâlnită frecvent la bărbații de vârstă înaintată, și **clinică** (invazivă). Potrivit estimărilor existente, până la 30% din populație poate avea cancer de prostată microscopic. În legătură cu particularitățile de dezvoltare clinică, tumoarea ani în șir poate să nu afecteze starea bol-

navului și se va manifesta la numai 10% din bolnavi. Cu timpul, focarele de cancer latent se pot mări și pot pierde trăsăturile caracteristice de diferențiere. Atingând un volum de 0,5 cm³, tumora devine clinic importantă și impune efectuarea tratamentului corespunzător. Aproximativ fiecare al 10-lea caz de cancer latent devine afecțiune cu simptome clinice.

Tabloul clinic al cancerului de prostată este foarte divers și se poate manifesta prin numeroase simptome. Numărul de simptome crește pe măsură ce afecțiunea progresează local și depinde de prezența sau lipsa de metastaze. **Afecțiune limitată** – tumora nu se răspândește peste limitele capsulei prostatice. În perioada incipientă a dezvoltării sale, când se află în stadiul histologic latent și are un volum mic, bolnavii, de regulă, nu prezintă acuze. Posibilitatea de determinare a markerilor tumorali (antigenul specific prostatic), apariția metodelor de biopsie moderne și implementarea metodelor de vizualizare moderne – USG, TRUSG, TRM, TC – permit depistarea tot mai frecventă a afecțiunii în stadiul preclinic, fapt care lărgeste posibilitățile de tratament și ameliorează prognoza.

Pe măsură ce volumul tumorii crește, apar simptomele clinice, care sunt analogice cu simptomele din hiperplazia benignă a prostatei. Se evidențiază simptome *de golire* (obstructive) și simptome *de acumulare* (iritative). Simptomele de golire sunt legate direct de compresiunea uretrei de către tumoră. La acestea se referă: debutul îngreunat al micțiunii, senzația de golire incompletă a vezicii urinare, jetul urinar slab.

Simptomele de iritare a căilor urinare (micțiune frecventă, incontinența urinară) apar ca rezultat al iritării receptorilor din peretele detrusorului prostatei mărite. În afară de aceasta, simptomele descrise pot fi determinate de antrenarea în procesul tumoral a nervilor bazinului și a regiunii triunghiului Lieto.

Tumora răspândită local depășește limitele capsulei prostatice și se răspândește asupra structurilor apropiate: veziculele seminale, colul vezicii urinare, rectul. La simptomele sus-enumerate se adaugă simptomele legate de infiltrația tumorii. Antrenarea plexului nervos al bazinului mic în procesul tumoral cel mai frecvent provoacă dureri în perineu. Răspândirea tumorii asupra veziculelor seminale este însoțită de apariția hemo-spermiei. La infiltrarea segmentului prostatic al uretrei apare hematuria și micțiunea dureroasă. Dacă în procesul tumoral este antrenat sfincterul uretrei, se dezvoltă incontinența urinară. Infiltrarea tumorii în țesuturile înconjurătoare poate să antreneze și fasciculul vascular-nervos, situat

de-a lungul suprafeței laterale a prostatei, ceea ce poate afecta, la rândul său, potența bolnavului. Cancerul de prostată poate să infiltreze segmentul distal al rectului și să comprime lumenul acestuia. În astfel de cazuri, afecțiunea se va manifesta prin constipatii, tenesme, hemoragii, eliminări mucilaginoase din rect și chiar ocluzie rectală. Până la 70% din bolnavii cu cancer de prostată se adresează medicului în stadiile 3-4 ale afecțiunii, atunci când există deja **metastaze la distanță**.

Metastazele limfogene afectează cel mai frecvent ganglionii limfatici obturatori (de închidere). Următorii, după frecvența de localizare a metastazelor, sunt ganglionii limfatici iliaci interni, presacrali și iliaci externi.

Metastazele hematogene cel mai des afectează oasele. Metastazele osoase se depistează la 80% din bolnavii care decedează din cauza cancerului de prostată. În majoritatea cazurilor, acestea au un caracter osteoblastic, deși se întâlnesc afecțiuni litice și mixte. Localizarea cea mai frecventă a afecțiunilor oaselor este coloana vertebrală, oasele femurale și oasele bazinului. De asemenea, se întâlnesc metastaze în plămâni, ficat, creier.

La manifestările enumerate mai sus se adaugă simptomele legate de afectarea metastazică a organelor, iar la o parte din bolnavi, tabloul clinic de metastaze la distanță va prevala în raport cu manifestările locale. Manifestările metastazice principale sunt: dureri în oasele afectate de metastaze (cel mai frecvent, dureri în regiunea lombară și în oasele bazinului); paraplegie, ischialgie din cauza compresiunii măduvei spinării; edeme ale picioarelor, legate de afectarea ganglionilor limfatici și de compresiunea venelor; mărirea ganglionilor limfatici; dureri în regiunea lombară sunt posibile odată cu apariția oliguriei și a anuriei din cauza obstrucției ureterelor; slăbire, cașexie, somnolență, hemoragie intestinală.

Simptomul principal care îl determină pe bolnav să se adreseze medicului sunt durerile ce apar din cauza metastazelor osoase. Localizarea durerilor coincide, de obicei, cu localizarea metastazelor, cu excepția membrilor, în care durerile pot fi conductoare – din cauza comprimării rădăcinilor nervoase în afectarea metastazică a coloanei vertebrale. Durerile au tendința să se intensifice treptat. Metastazele în coloana vertebrală pot provoca paraplegie.

La unii bolnavi, manifestările clinice ale afecțiunii sunt determinate de metastazele din ganglionii limfatici. În prima fază, se măresc ganglionii limfatici iliaci obturatori și cei interni, care, pe măsură ce tumora crește,

antrenează în proces organele și țesuturile înconjurătoare – uretra, vezica urinară, ureterele. Compresiunea sau infiltrarea ureterelor poate provoca obstrucția acestora, fapt care, la rândul său, poate conduce la anurie.

Prognosticul și rezultatele tratamentului CP depind de stadiul afecțiunii. Astfel, **sarcina principală a diagnosticului** este depistarea timpurie a afecțiunii. Deoarece boala poate să nu aibă manifestări clinice un timp îndelungat, depistarea stadiilor incipiente ale afecțiunii pe baza vizitelor la medic este imposibilă. Diagnosticul timpuriu subînțelege, în primul rând, examinarea complexă a tuturor bărbaților cu vârste >50 de ani. Această investigație include inițial trei acțiuni: determinarea nivelului antigenului specific prostatic în serul sangvin; examenul rectal digital; ecografia transrectală a prostatei.

Antigenul specific prostatic (PSA) este cel mai valoros marker tumoral, determinarea conținutului căruia în serul sangvin este necesară pentru diagnosticul și monitorizarea evoluției hiperplaziei și a CP. Nivelul normal de PSA în sângele bărbaților sănătoși variază de la 0 la 4 ng/ml. În CP, nivelul acestuia în serul sangvin poate să crească semnificativ. Cauzele majorării nivelului de PSA, pe lângă cancer, pot fi HBP, prostatita, ischemia sau infarctul prostatic, ejacularea sau examenul rectal digital al glandei în ajunul investigației. Deși nivelul crescut de PSA nu întotdeauna face dovada prezenței unui proces malign, trebuie verificată obligatoriu circumspecția oncologică și trebuie exclus CP prin metoda de biopsie.

Metoda cea mai simplă de diagnostic al CP este **examenul rectal digital**, fiind o metodă ieftină și nepericuloasă. Palparea glandei se efectuează în poziția bolnavului așezat în genunchi-coate sau culcat pe partea dreaptă. Ca rezultat al palpării, medicul poate depista următoarele simptomele ale tumorii prostatice.

1. Prostata asimetrică.
2. Părțile de prostată de consistență densă sau lemnoasă. Densitatea poate fi determinată sub formă de noduli separați sau de infiltrate de diferite dimensiuni, chiar până la trecerea acestora pe pereții bazinului.
3. Imobilitatea glandei ca urmare a concreșterii acesteia cu țesuturile înconjurătoare.

Prezența modificărilor enumerate mai sus este o indicație pentru biopsia prostatei.

Ultrasonografia transrectală a prostatei se aplică pe larg pentru diagnosticul cancerului de prostată. De regulă, această investigație reprezintă etapa a doua în complexul de activități de diagnosticare ce au ca scop depistarea patologiei neoplazice. Ultrasonografia transrectală a prostatei trebuie efectuată în cazurile în care în timpul examenului rectal digital sau la determinarea nivelului de PSA s-au depistat devieri de la normă. Misiunea principală a acestei investigații constă în **asigurarea biopsiei multifocale sistematice** atunci când există suspiciunea de CP.

Cancerul prostatei, de regulă, are o structură cu ecodensitate scăzută și este localizat în zona periferică, deși de multe ori se întâlnește varianta izocogenă, iar în unele cazuri – varianta mixtă și hiperecogenă. La USG transrectală se evidențiază semnele directe și cele indirecte ale tumorii prostatice. Semnele ultrasonografice directe caracterizează tumoarea ca atare. Din acestea fac parte: numărul de formațiuni nodulare; forma acestora; ecostructura; prezența sau lipsa capsulei fibroase și a calcinatelor. Cel mai des, tumoarea are o formă neregulată cu un contur neclar. Semnele indirecte de patologie neoplazică a prostatei sunt deformarea conturului organului, dereglarea integrității capsulei, modificarea ecogenității și deformarea veziculelor seminale. Vizualizarea acestor semne atestă nu numai prezența afecțiunii tumorale maligne, ci și extinderea procesului tumoral peste limitele organului.

Metoda de diagnostic finală în suspiciunea de cancer de prostată este **biopsia**.

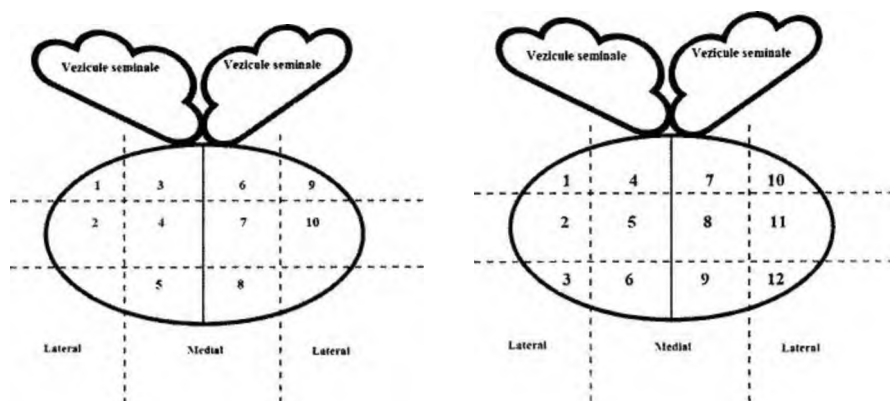


Figura 8.2. Harta prelevării biopatului prostatic

Indicații pentru biopsie:

1. Nivelul de PSA total în serul sangvin = 4,0 ng/ml (sau peste normele de vârstă corespunzătoare).
2. Suspiciunea de CP în timpul examenului rectal digital (DRE).
3. Suspiciunea de CP în timpul ultrasonografiei transrectale (TRUS).

Biopsia prostatei poate fi efectuată prin perineu, transrectal sau prin abord transuretral. Uneori se execută biopsia transvezicală deschisă a prostatei. De regulă, aceasta este o manipulare impusă la bolnavii cu suspiciune de cancer de prostată, la care în legătură cu retenția de micțiune acută, acutizarea pielonefritei cronice și azotemia ridicată a apărut nevoia urgentă de efectuare a cistostomiei. Rezecția transuretrală a prostatei nu numai că permite precizarea diagnosticului, dar și asigură restabilirea micțiunii. Tehnica biopsiei a fost perfecționată semnificativ pe parcursul ultimilor ani, se execută sub controlul cu ultrasunet, utilizând ace speciale pentru biopsie și sisteme automate. Pentru control se folosește un senzor rectal cu ultrasunet, ghidaje speciale pentru ace, care permit efectuarea biopsiei prin abord perineal și transrectal.

Poate fi aplicată **metoda de biopsie lărgită** din 12 puncte și **biopsia multifocală** din 18 puncte. Astfel, numărul total de blocuri de țesut ce se obțin la biopsia transrectală a prostatei prin puncție depinde de situația clinică și poate constitui de la 6 la 18 bioptate și mai multe.

Modificările precanceroase din prostată reprezintă displazia canalelor și a acinelor cu un grad de manifestare diferit. Bostwick și Brawer au propus ca modificările displastice ale epiteliului ductal-acinar al prostatei să fie denumite cu termenul de „**neoplazie intraepitelială prostatică**” (NIP). CP reprezintă, cel mai frecvent, un adenocarcinom cu grad de diferențiere diferit. Potrivit clasificării internaționale a OMS, se evidențiază trei grade de diferențiere a tumorii: cu diferențiere înaltă (G1), diferențiere moderată (G2) și diferențiere redusă (G3).

Clasificarea histologică după Gleason a cancerului de prostată

În prezent, cel mai des se aplică clasificarea histologică a lui Gleason, pentru că aceasta îndeplinește în mare parte cerințele clinicii la selectarea tacticii de tratament și la prognosticul afecțiunii.

Clasificarea Gleason se bazează pe gradul de diferențiere a structurilor glandulare ale tumorii. După indicele Gleason I, tumoarea este formată din glande practic normale, a căror structură, pe măsură ce indicele Gleason crește, se pierde și la indicele 5 aceasta se caracterizează prin celule

nediferențiate. Cu cât mai mult este pierdută diferențierea țesuturilor, cu atât mai nefavorabil este prognosticul la acești bolnavi.

Potrivit clasificării lui Gleason, gradul de diferențiere a tumorii se împarte în cinci gradări:

● gradarea 1: tumora este compusă din glande mici omogene, cu modificări minime în nuclee;

● gradarea 2: tumora este compusă din colecții de glande, care mai sunt încă divizate prin stromă, dar situate mai aproape unele de celelalte;

● gradarea 3: tumora este compusă din glande de diferite dimensiuni și structură și, de regulă, infiltrază stroma și țesuturile înconjurătoare;

● gradarea 4: tumora este compusă din celule vădit atipice și infiltrază țesuturile înconjurătoare;

● gradarea 5: tumora reprezintă straturi de celule atipice nediferențiate.

Cu rare excepții, cancerul de prostată are o structură neomogenă. Astfel, pentru a calcula indicele Gleason, se adună două gradări întâlnite cel mai des. De exemplu, în timpul cercetării se constată că cel mai des este întâlnită tumoarea compusă din celule atipice și care infiltrază țesuturile înconjurătoare, ceea ce corespunde cu gradarea 4. În afară de aceasta, tot frecvent se întâlnește tumora compusă din colecții de glande, care mai sunt încă divizate prin stromă, dar situate mai aproape unele de celelalte, ceea ce corespunde cu gradarea 2. Totodată, pot fi întâlnite, însă mult mai rar, și alte variante de structură a tumorilor, dar se adună doar indicii a două gradări, cele mai mari după semnificație (în exemplul nostru, $4 + 2$, adică indicele Gleason este egal cu 6). Numărul de puncte obținut este un criteriu de prognostic important, care permite să se presupună o progresare mai rapidă a afecțiunii, metastazarea și reducerea ratei de supraviețuire.

Analiza efectuată a efectelor tacticii de așteptare în tratamentul cancerului de prostată a arătat că la bolnavii cu indicele Gleason sub 4, tumora a metastazat în 2,1% din cazuri pe an, la bolnavii cu indicele Gleason de la 5 la 7 – în 5,4% din cazuri, iar la bolnavii cu acest indice peste 7 – în 13,5% din cazuri.

Cunoașterea exactă a stadiului procesului tumoral este o condiție necesară pentru luarea deciziei privind posibilitatea și necesitatea de executare a prostatectomiei radicale la un pacient concret. Candidatul ideal la prostatectomia radicală are o tumoră care nu depășește limitele capsulei prostatice. Totuși, este bine știut că la 50% din pacienții cu tumoră prostatică palpabilă, în stadiul T2 există doar semne de invazie extracapsulară depistabile histologic. Printre pacienții cu stadiul T1, acest indicator se apropie

de 25%. De aici este evidentă nevoia de îmbunătățire a examenului preoperatoriu al bolnavilor cu suspiciune de CP.

Clasificarea cancerului de prostată după sistemul TNM (2018).

Clasificarea este aplicabilă doar pentru adenocarcinom.

■ T – tumoră primară

TX – date insuficiente pentru evaluarea tumorii primare.

T0 – tumora primară nu se determină.

T1 – tumora nu se manifestă clinic, nu se palpează și nu se vizualizează prin metode speciale.

T1a – tumora se depistează întâmplător la cercetarea histologică și constituie mai puțin de 5% din țesutul rezectat.

T1b – tumora se depistează întâmplător la cercetarea histologică și constituie peste 5% din țesutul rezectat.

T1c – tumora este diagnosticată cu ajutorul biopsiei cu ace (efectuată în legătură cu nivelul înalt de antigen specific prostatic).

T2 – tumora se limitează cu prostata sau se extinde în capsulă.

T2a – tumora afectează o jumătate dintr-un lob sau mai puțin.

T2b – tumora afectează peste o jumătate dintr-un lob, dar nu ambii lobi.

T2c – tumora afectează ambii lobi.

T3 – tumora se extinde peste limitele capsulei prostatice.

T3a – tumora se extinde peste limitele capsulei (unilateral sau bilateral).

T3b – tumora se extinde spre vezicula seminală.

T4 – tumoră nedeplasabilă sau tumoare care se extinde spre structurile învecinate (dar nu veziculele seminale): colul vezicii urinare, sfîcterul extern, rect, mușchiul ridicător al anusului și/sau peretele bazinului.

■ N – ganglionii limfatici regionali

Ganglionii limfatici regionali pentru prostată sunt ganglionii limfatici ai bazinului mic, situați mai jos de bifurcarea arterelor iliace comune. Categoria N nu depinde de partea de localizare a metastazelor regionale.

NX – date insuficiente pentru evaluarea ganglionilor limfatici regionali.

N0 – metastazele în ganglionii limfatici regionali lipsesc.

N1 – există metastaze în ganglionii limfatici regionali.

■ M – metastaze la distanță

MX – determinarea existenței metastazelor la distanță este imposibilă.

M0 – semnele de metastaze la distanță lipsesc.

M1 – metastaze la distanță.

M1a – afectarea ganglionilor limfatici neregionali.

M1b – afectarea oaselor.

M1c – alte localizări ale metastazelor la distanță.

În funcție de combinația de criterii T, N, M și G, se determină stadiul afecțiunii:

Tabelul 8.2. Stadializarea cancerului de prostată

Stadiul	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2, 3, 4
	T1b	N0	M0	orice G
	T1c	N0	M0	orice G
	T2	N0	M0	orice G
III	T3	N0	M0	orice G
IV	T4	N0	M0	orice G
	orice T	N1	M0	orice G
	orice T	orice N	M1	orice G

Diagnosticul metastazelor la distanță. Metastazarea în adenocarcinomul de prostată începe cel mai des cu afectarea ganglionilor limfatici regionali ai bazinului și a oaselor scheletului. În majoritatea cazurilor, afectarea ganglionilor limfatici precedă metastazarea la distanță, dar această regulă nu este corectă în 100% din cazuri. Totuși, metastazele în plămâni sau în ficat se determină rareori în lipsa afectării oaselor scheletului și se observă, de obicei, în stadiile terminale ale afecțiunii.

Aprecierea metastazelor în ganglionii limfatici regionali. Ganglionii limfatici ai bazinului reprezintă localizarea cea mai frecventă a metastazelor timpurii ale CP. În primul rând sunt afectați ganglionii mai sus de bifurcația vaselor iliace și zonele nervului obturator. Nici tomografia computerizată, nici tomografia prin rezonanță magnetică nu asigură determinarea suficient de veridică a hotarului invaziei tumorale în CP. Afectarea ganglionilor limfatici poate fi presupusă prin utilizarea metodelor de diagnostic enumerate mai sus numai în cazul în care aceștia sunt măriți

considerabil (peste 1 cm în diametru). S-a dovedit statistic că în stadiile incipiente de CP, de regulă, ganglionii limfatici nu se măresc. De aceea, afectarea tumorală a acestora și stadiul procesului pot fi determinate cu ajutorul **limfadenectomiei laparoscopice**, cu cercetarea morfologică ulterioară. Această operație nu prezintă un risc sporit și nu impune internarea îndelungată a bolnavului în staționar. Histologic, afectarea metastazică a ganglionilor limfatici regionali se observă în 25-30% din cazuri. Dacă ganglionii limfatici au dimensiuni mărite, atunci acest lucru se poate depista la TC sau prin RMN.

Diagnosticul metastazelor osoase. În prezent, cu scop de diagnostic, în compoziția preparatului radiofarmaceutic (PRF) se folosesc radionuclizi cu viață scurtă. Cel mai popular dintre aceștia este tehneciul 99m (perioada de înjumătățire – 6 ore). Acest radionuclid artificial se obține chiar înaintea investigației din dispozitive speciale (generatoare) sub formă de pertechnetat și este utilizat pentru prepararea diferitor PRF. Administrarea PRF este legată cu o doză mică de radiație, care nu este capabilă să provoace efecte specifice nefavorabile. După introducerea PRF în organism, se folosesc metode ce permit detectarea prezenței (radiometrie), a cineticii (radiografie) și a distribuției (scanare) radioindicatorului în organul examinat. Toate acestea se execută în dispozitive cu câmp vizual larg (camere gama scintilatoare), iar metoda de vizualizare a fost denumită *scintigrafie*.

Vizualizarea sistemului osos (osteoscintigrafia) este metoda cea mai exactă de depistare a sectoarelor de metabolism osos dereglat. PRF osteotrope (Ts-fosfonați) au o înrudire puternică cu cristalele de fosfat de calciu, astfel se leagă preponderent de componenta minerală a țesutului osos. Afecțiunile osoase sunt asociate cu o restructurare patologică a țesutului osos, cu formarea osoasă reactivă sau tumorală – mecanismele principale ce condiționează modificarea metabolismului osos și acumularea de PRF osteotrope în segmentele afectate. În funcție de combinația proceselor menționate, crește nivelul de acumulare a PRF osteotrope în afecțiunile tumorale, inflamatorii, degenerative, traumatice.

Sarcina principală și cea mai responsabilă a osteoscintigrafiei este identificarea afecțiunilor metastazice și evaluarea gradului de răspândire a afecțiunilor tumorale ale scheletului. Manifestarea scintigrafică a patologiei poate să apară cu 3-12 luni mai devreme decât apar semnele radiologice. Aceasta se explică prin faptul că modificarea locală a schimbului de PRF osteotrope apare în fazele incipiente de dezvoltare a patologiei, încă înainte să apară nu numai simptomatologia radiologică, ci și cea clinică. Din acest

considerabil (peste 1 cm în diametru). S-a dovedit statistic că în stadiile incipiente de CP, de regulă, ganglionii limfatici nu se măresc. De aceea, afectarea tumorală a acestora și stadiul procesului pot fi determinate cu ajutorul **limfadenectomiei laparoscopice**, cu cercetarea morfologică ulterioară. Această operație nu prezintă un risc sporit și nu impune internarea îndelungată a bolnavului în staționar. Histologic, afectarea metastazică a ganglionilor limfatici regionali se observă în 25-30% din cazuri. Dacă ganglionii limfatici au dimensiuni mărite, atunci acest lucru se poate depista la TC sau prin RMN.

Diagnosticul metastazelor osoase. În prezent, cu scop de diagnostic, în compoziția preparatului radiofarmaceutic (PRF) se folosesc radionuclizi cu viață scurtă. Cel mai popular dintre aceștia este tehneciul 99m (perioada de înjumătățire – 6 ore). Acest radionuclid artificial se obține chiar înaintea investigației din dispozitive speciale (generatoare) sub formă de pertechetat și este utilizat pentru prepararea diferitor PRF. Administrarea PRF este legată cu o doză mică de radiație, care nu este capabilă să provoace efecte specifice nefavorabile. După introducerea PRF în organism, se folosesc metode ce permit detectarea prezenței (radiometrie), a cineticii (radiografie) și a distribuției (scanare) radioindicatorului în organul examinat. Toate acestea se execută în dispozitive cu câmp vizual larg (camere gama scintilatoare), iar metoda de vizualizare a fost denumită *scintigrafie*.

Vizualizarea sistemului osos (osteoscintigrafia) este metoda cea mai exactă de depistare a sectoarelor de metabolism osos dereglat. PRF osteotrope (Ts-fosfonați) au o înrudire puternică cu cristalele de fosfat de calciu, astfel se leagă preponderent de componenta minerală a țesutului osos. Afecțiunile osoase sunt asociate cu o restructurare patologică a țesutului osos, cu formarea osoasă reactivă sau tumorală – mecanismele principale ce condiționează modificarea metabolismului osos și acumularea de PRF osteotrope în segmentele afectate. În funcție de combinația proceselor menționate, crește nivelul de acumulare a PRF osteotrope în afecțiunile tumorale, inflamatorii, degenerative, traumatice.

Sarcina principală și cea mai responsabilă a osteoscintigrafiei este identificarea afecțiunilor metastazice și evaluarea gradului de răspândire a afecțiunilor tumorale ale scheletului. Manifestarea scintigrafică a patologiei poate să apară cu 3-12 luni mai devreme decât apar semnele radiologice. Aceasta se explică prin faptul că modificarea locală a schimbului de PRF osteotrope apare în fazele incipiente de dezvoltare a patologiei, încă înainte să apară nu numai simptomatologia radiologică, ci și cea clinică. Din acest

motiv, investigația cu radionuclizi are o eficiență mai mare la examinarea pre- și postoperatorie a bolnavilor cu tumori cu o frecvență ridicată de metastazare în oase.

Scanarea radioizotopică cu radionuclizi a oaselor scheletului este un standard în examinarea pacienților cu CP, cu suspiciune de o posibilă afectare metastazică a oaselor. Indicatorul cel mai obiectiv pentru necesitatea de scanare a oaselor scheletului este nivelul de PSA. La un nivel de PSA de sub 10 ng/ml, scanarea nu este indicată. Totodată, executarea acestei examinări este obligatorie (indiferent de nivelul de PSA) atunci când punctajul la scala Gleason este ridicat. O indicație absolută pentru examinarea cu radionuclizi a oaselor scheletice este ridicarea nivelului de fosfatază alcalină și acuzele de dureri în oase.

Modificările caracteristice se determină la **radiografia oaselor bazinului și ale regiunii lombare a coloanei vertebrale**, la afectarea metastazică a acestora, care poartă mai frecvent un caracter osteoblastic, mai rar – osteolitic sau mixt. Ca urmare a alternării segmentelor osteoblastice și a celor osteolitice, oasele bazinului au un aspect pătat, de marmură.

Diagnosticul metastazelor din plămâni se efectuează cu ajutorul radiografiei organelor cutiei toracice și al tomografiei computerizate radiologice. Pentru a identifica metastazele în alte organe (ficat, creier), de regulă, se folosește ultrasonografia, tomografia radiologică și cea prin rezonanță magnetică.

În prezent, în tratamentul CP se utilizează, practic, toate metodele cu acțiune specifică folosite în oncologie: chirurgicală, radiologică, hormonală, medicamentoasă. Selectarea metodei de tratament este determinată de stadiul clinic al tumorii la momentul stabilirii diagnosticului, de vârsta bolnavului, de starea de sănătate generală a acestuia, precum și de doleanța pacientului referitoare la terapia viitoare. Trebuie de avut în vedere gradul de diferențiere a tumorii, nivelul de antigen specific prostatic (PSA) înaintea tratamentului și dinamica ulterioară a acestuia. Dat fiind faptul că CP, mai ales în stadiile incipiente, este o maladie cu evoluție lentă, selectarea metodei de asistență este determinată, în mare parte, de durata de viață presupusă a bolnavului. De exemplu, în cazul unui CP localizat la un pacient care, din cauza vârstei sau a afecțiunilor concomitente, poate să trăiască mai puțin de 10 ani, este de dorit să se evite o intervenție activă, pentru că în acest interval de timp afecțiunea nu va reuși să progreseze.

Există următoarele metode principale de tratament al CP primar: tac-

tica de așteptare (supravegherea în dinamică), tratamentul chirurgical, radioterapia și tratamentul hormonal.

Tratamentul cancerului de prostată localizat. În CP localizat (T1-2) se aplică:

- tactica de așteptare;
- radioterapia;
- tratamentul chirurgical.

Tactica de așteptare se utilizează mai frecvent în stadiul T1 (tumoare care nu se determină clinic, depistată întâmplător la cercetarea histologică) la bolnavii de vârstă înaintată cu forme de tumori foarte diferențiate. Se aplică atunci când se depistează focusuri foarte mici de cancer foarte diferențiat în prostată, ce poate să reprezinte CP numit „histologic”, care aproape că niciodată nu se dezvoltă în unul „clinic”; în cancerul asimptomatic – la un pacient de vârstă înaintată sau care suferă de o afecțiune severă, precum și la orice bolnav ce refuză intervenția activă, nedorind să se expună riscului de efecte adverse.

În astfel de cazuri, după stabilirea diagnosticului, tratamentul nu se efectuează până la dezvoltarea simptomelor de cancer sau a unor semne care atestă progresarea CP (de ex., creșterea PSA). Abordarea a cunoscut răspândire după analiza rezultatelor monitorizării bărbaților din țările scandinave, de vârstă înaintată, cu tumori localizate foarte diferențiate: activizarea CP nu a avut loc pe parcursul unui timp îndelungat și majoritatea bolnavilor decedau din cauza altor afecțiuni, preponderent cardiovasculare. Problema principală este exactitatea evaluării duratei de viață presupuse a pacientului concret și a riscului de progresare a CP în această perioadă. Totuși, în forma localizată a cancerului de prostată, metoda de tratament activă este cea mai răspândită, incluzând și aplicarea radioterapiei sau intervenția chirurgicală.

În opinia majorității urologilor, metoda de tratament optimă a CP limitat este **prostatectomia radicală**. Această intervenție este rațională în cazurile în care durata de viață presupusă a bolnavului constituie cel puțin 10 ani. Intervenția se efectuează, de regulă, prin abord retropubian, care permite executarea limfadenectomiei bazinului, presupune înlăturarea prostatei împreună cu capsula, cu veziculele seminale, partea prostatică a uretrei, colul vezicii urinare, ganglionii limfatici regionali. Avantajele prostatectomiei radicale retropubiene sunt înlăturarea completă a tumorii, determinarea exactă a stadiului afecțiunii, vindecarea adenomului de prosta-

tă asociat, suprimarea sigură a nivelelor de PSA sub limita de sensibilitate a analizei calitative. Dezavantajele sunt rata de decese postoperatorii (până la 0,5%) și complicațiile precum impotența (50-90%), strictura anastomozei vezical-uretrale (5-17%), incontinența urinară (3-36%).

În tratamentul CP localizat sau răspândit local pot fi utilizate iradierea de la distanță și **radioterapia interstițială (brahiterapia)**. Iradierea de la distanță a prostatei și a țesutului celular adiacent se efectuează de pe patru câmpuri. Doza unică este de 1,8-2,0 Gr, cea sumară – de 65-70 Gr.

Perfecționarea metodelor de planificare și de asigurare tehnică a radioterapiei a condus la implementarea metodei numite **iradiere conformă**, care asigură corespunderea exactă a volumului de iradiere cu organul afectat. Pentru executarea acesteia, trebuie obținută imaginea tridimensională a prostatei și a organelor învecinate cu ajutorul reconstrucției imaginilor TC. Apoi se efectuează planificarea câmpurilor de iradiere, care are ca scop asigurarea aducerii unei doze posibil mai mari la prostată la o doză de iradiere posibil mai mică, ce revine la vezica urinară și la rect. Aceste realizări tehnice oferă posibilitatea de utilizare a unor doze mari de radiație (circa 70 Gr), fără a crește complicațiile. Întrucât se consideră că efectul radioterapiei este dependent de doză, o direcție în ameliorarea rezultatelor acesteia este escaladarea dozei. O serie de cercetători au demonstrat posibilitatea de aducere a dozei la peste 80 Gr fără toxicitate semnificativă și cu rezultate mai bune, preponderent la bolnavii cu CP răspândit local. Amplasarea rectului, a vezicii urinare, a nervilor cavernoși și a penisului aproape de prostată condiționează spectrul de complicații posibile ale radioterapiei: rectite postradiative, cistite, disfuncție erectilă. Proctitele și cistitele se întâlnesc în 5-20% din cazuri, incontinența urinară, impotența – în 30% din cazuri.

Radioterapia intratisulară (brahiterapia) a cunoscut răspândire în ultimii ani datorită asigurării tehnice și utilizării unor surse radioactive noi. Avantajul constă în posibilitatea de livrare a unei doze de radiație mari la glandă (până la 160 Gr), fără efecte adverse semnificative datorită absorbției rapide a energiei de radiație de către țesuturile înconjurătoare. Se aplică două metode: iradierea cu doze mari și cea cu doze mici. În iradierea *cu doze mari* se folosește acțiunea de scurtă durată cu izotopul de iridiu-92. Deseori se combină cu radioterapia de la distanță. Brahiterapia *cu doze mici* reprezintă o implantare permanentă a izotopului de paladiu-103 sau iod-125 în prostată. Perioada de înjumătățire a ^{103}Pd este de 17 zile, a ^{125}I – de 60 zile. Astfel, prostata este iradiată timp de 3 sau

10 luni, în funcție de izotopul utilizat. Boabele cu izotop se implantează în prostată prin ace speciale, care sub controlul TrUSG se introduc în prostată prin pielea perineului. Pe lângă complicațiile obișnuite ale radioterapiei, în acest tratament se dezvoltă frecvent retenția urinară acută, care impune o cateterizare îndelungată a vezicii urinare.

În legătură cu particularitățile evoluției clinice a afecțiunii și cu imperfecțiunea diagnosticului timpuriu în țara noastră, 60-80% din bolnavii cu CP la prima vizită la medic deja au metastaze. Selectarea metodelor de tratament și a succesiunii acestora depinde de stadiul afecțiunii, de starea generală a pacientului și de sensibilitatea tumorii la o acțiune terapeutică anumită. Cancerul de prostată este o tumoră dependentă de hormoni, terapia hormonală este metoda terapeutică primară la bolnavii la care tratamentul radical, adică prostatectomia radicală este imposibilă. Celulele prostatice normale și cele malignizate sunt sensibile la androgeni. Încă în anul 1941, Huggius și Hodges au arătat, în premieră, că anume castrarea și administrarea de estrogeni sunt capabile să acționeze asupra acestor celule. Există două surse de androgeni principale în organism: celulele Leydig ale testiculelor, care produc testosteron (până la 95% din toți androgenii), și glandele suprarenale, ce produc dehidroandrosteron, sulfat de dehidroandrosteron și androstendion. Funcționarea celulelor Leydig ale testiculelor este reglată de hormonul luteinizant al hipofizei (HL), a cărui producție, la rândul său, este stimulată de hormonul eliberator de hormon luteinizant (HLHR), care este produs în hipotalamus. Există mecanismul legăturii inverse negative, atunci când nivelele scăzute de testosteron în sânge stimulează producția de HLHR, determinând intensificarea producției de HL și creșterea nivelului de testosteron. Secreția androgenilor de către glandele suprarenale este reglată de hormonul adrenocorticotrop. Sinteza androgenului cel mai activ – 5- α -dihidrosteronul – are loc prin transformarea testosteronului cu participarea enzimei 5- α -reductaza, care se conține în țesuturile prostatice. Androgenii acționează prin legarea de receptorul intracelular, după care complexul receptor-hormon interacționează cu anumite segmente de ADN, stimulând transcripția acestuia.

Esența activităților terapeutice în cancerul de prostată diseminat constă în lipsirea celulelor CP de stimularea androgenă.

Căile principale de blocare a acțiunii androgenilor asupra țesutului prostatic:

1. Înlăturarea chirurgicală a organelor ce produc hormoni (orhidectomia bilaterală).

2. Întreruperea legăturilor hipotalamo-hipofizar-gonadale cu scopul scăderii secreției de androgeni testiculari. Aceasta se obține prin prescrierea agonștilor (analogilor) de hormon eliberator de hormon luteinizant. Agoniștii de HLHR acționează asupra receptorilor hipofizari de HLHR, ceea ce conduce la blocada proceselor de sinteză a HL și a testosteronului. Pentru majoritatea pacienților, acest tip de castrare este cel mai acceptabil, pentru că acțiunea agonștilor de HLHR este reversibilă. Din acest motiv, metoda respectivă este numită „castrare medicamentoasă”. Anterior, cu acest scop era folosită terapia cu estrogeni. Estrogenii provoacă castrarea medicamentoasă prin reducerea secreției de HLHR de către hipotalamus, astfel are loc scăderea sintezei HL și a testosteronului. Dar întrucât, din cauza complicațiilor terapiei cu estrogeni, decedau mai mulți bolnavi decât din cauza CP ca atare, în prezent terapia de rutină cu estrogeni, ca primă linie de tratament al cancerului de prostată diseminat, a fost abandonată, practic, pretutindeni.

În prezent, preparatele utilizate pentru „castrarea medicamentoasă” sunt: zoladex (gosorelină), decapeptil, diferelină (triptorelină), prostap (leuprolină acetat) etc. De obicei, toți agoniștii de HLHR se produc sub formă de depot și se injectează subcutanat la intervale de 1, 2 sau 3 luni.

3. Crearea unei concurențe directe față de acțiunea androgenilor la nivelul receptorilor androgeni. Cu acest scop se prescriu preparate denumite „antiandrogeni”. **Antiandrogenii** se leagă de receptorii intranucleari ai celulelor prostatice, blocând astfel accesul la acestea a produselor metabolismului androgenilor endogeni, care stimulează creșterea tumorii.

Există două tipuri de antiandrogeni: **antiandrogeni nesteroidieni** (flucinom, casodex, anandron); **antiandrogeni steroidieni** (androcur).

Antiandrogenii, de asemenea, se clasifică în două tipuri: cu acțiune simplă și cu acțiune dublă. Antiandrogenii *cu acțiune simplă*, precum flutamidul și anandronul, posedă doar activitate periferică în lipsa altor proprietăți endocrine. De asemenea, aceștia blochează receptorii la nivelul prostatei și nu influențează sinteza testosteronului. Antiandrogenii *cu acțiune dublă* (androcur) posedă o acțiune centrală antigonadotropă și activitate antiandrogenă periferică.

Blocada androgenă maximă (combinată) (BAM) este un tip de tratament hormonal în care castrarea chirurgicală sau nesteroidiană se combină cu administrarea antiandrogenilor steroidieni sau nesteroidieni. Fundamentarea teoretică a acestui tratament agresiv a fost ipoteza că suprimarea androgenilor suprarenali, care rămân în sânge după castrare, cu

ajutorul antiandrogenilor poate ameliora rezultatele tratamentului hormonal al CP. În prezent, BAM este folosită la bolnavii primari cu simptomatologie pronunțată, condiționată de CP răspândit, cu nivele ridicate ale PSA și ale fosfatazei alcaline. Dat fiind faptul că la utilizarea BAM se observă o influență mai pronunțată și mai rapidă asupra simptomelor de CP și a markerilor, în ultima grupă de bolnavi efectuarea BAM pe parcursul a 3-6 luni contribuie la jugularea mai rapidă a durerilor și a altor semne de CP, ceea ce ameliorează calitatea vieții pacienților.

Factorii de prognostic în CP. Nivelul inițial de PSA, stadiul clinic T și gradarea după Gleason sunt parametrii de prognostic esențiali ai răspândirii tumorii și ai probabilității de recidivă a afecțiunii (tabelul 8.3).

Tabelul 8.3. Distribuția bolnavilor cu cancer de prostată în grupe de risc

Grupa de risc	Stadiul T	PSA	Gleason
Risc scăzut	T1c/T2a	< 10 ng/ml	< 6
Risc moderat	T2b	10-20 ng/ml	7
Risc înalt	T2c	> 20 ng/ml	> 8

Bibliografie

1. *Tratat de chirurgie*. Vol. IX. *Uro-oncologie*. Coordonator I. Coman. București: Editura Academiei Române, 2016.
2. *Urologie și nefrologie chirurgicală: curs de prelegeri*. Sub red. A. Tănase. Chișinău, 2005.
3. *Urologie: curs pentru studenți*. Sub red. I. Sinescu, UMF „Carol Davila”. București, 2005.
4. GHICAVÎI V. *Obstrucția infravezicală: diagnostic și tratament endoscopic miniinvaziv*. Chișinău, 2017 (Tipogr. „Print-Caro”), 280 p.
5. *European Association of Urology Guidelines. 2019*. Valabil pe <https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/>
6. *Adenomul de prostată*. Protocol clinic național. Chișinău, 2009.
7. Урология: учебник. Под ред. П.В. Глыбочко, Ю.Л. Аляева. Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. 3-е изд. Москва, 2014.