

7. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer. 2017, p.18-19.
8. Lehana Yeo, Dharmesh Patel, Christian Bach, Athanasios Papatsoiris, Noor Buchholz, Islam Junaid and Junaid Masood Barts and the London NHS Trust UK The Development of the Modern Prostate Biopsy. p.12.
9. Remzi M, Yan K, Dobrivits M et al. The vienna nomogram: Validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume, The Journal of Urology, 2005, vol. 174 (1), p. 1256-1261.
10. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
11. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM et al. American Cancer Society guideline for early detection of prostate cancer: update 2010. CA Cancer J Clin. 2010 Mar-Apr. 60(2):70-98.



COMPLICAȚIILE TRATAMENTULUI ANTIANDROGENIC LA BĂRBAȚII CU CANCER DE PROSTATĂ

COMPLICATIONS OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN MEN WITH PROSTATE CANCER

Piterschi Alexandru, Mustea Anatolie

IMSP Institutul Oncologic

Rezumat

Tratamentul hormonal reprezintă terapia standart pentru pacienții cu cancer de prostată metastatic. Această terapie este asociată cu numeroase efecte adverse bine cunoscute, incluzând bufeurile, pierderea libidoului, oboseala, ginecomastia, anemia, osteoporoza și complicațiile metabolice. Acest studiu a fost realizat pentru a familiariza medicii cu diferite efecte secundare ale terapiei de deprivare de androgeni și discută despre strategiile de optimizare a managementului.

Summary

Androgen deprivation therapy (ADT) is the standard treatment for men with metastatic prostate cancer. This therapy is associated with numerous well recognized adverse effects, including vasomotor flushing, loss of libido, fatigue, gynecomastia, anaemia, osteoporosis and metabolic complications. This study was conducted in order to familiarize clinicians with various side effects of androgen deprivation therapy, and discusses strategies to optimize management.

Introducere

Cancerul de prostată este al doilea cel mai frecvent diagnosticat cancer la bărbați, reprezentând 15% din toate tipurile de cancer diagnosticate [1]. Deși de menționează o îmbunătățire a terapierilor anticancerose, cancerul de prostată metastatic rămâne o provocare globală pentru sănătate. Supraviețuirea medie a pacienților cu metastaze nou diagnosticate este de aproximativ 42 de luni [2].

Tratamentul hormonal reprezintă terapia standart pentru pacienții cu cancer de prostată metastatic. Pentru prima dată, efectul castrației asupra cancerului de prostată a fost descris de către Huggins, în 1941. Inițial, efectul de deprivare androgenică era obținut prin castrare chirurgicală, ulterior aprobarea agoniștilor LHRH, în 1985, a pus începutul castrației chimice. Drept nivel castrațional este considerată o valoare a testosteronului mai mică de 50 ng/dL (1,7 nmol/L).

Deși un control prelungit al bolii poate fi realizat prin această abordare, utilizarea terapiei de deprivare androgenică (ADT) este asociată cu o gamă largă de efecte secundare, care pot reduce semnificativ calitatea vieții. În acest articol au fost rezumate efectele secundare-cheie asociate ADT și au fost evidențiate strategiile pentru a le atenua.

Scopul studiului: familiarizarea clinicienilor cu diferite efecte secundare ale terapiei de deprivare androgenică.

Material și metode

Pentru realizarea acestei cercetări, a fost efectuată o căutare de date pe PubMed în perioada anilor 2000-2019. În total au fost identificate 4774 de publicații. Au fost selectate cele mai recente studii clinice prospective, inclusiv studii clinice randomizate și non-randomizate și meta-analize privind intervenția preventivă și terapeutică pentru diferite efecte secundare ale ADT.

Rezultate

Complicații vasomotorii

Bufeurile de căldură sunt una dintre cele mai frecvente și deranjante efecte secundare asociate cu ADT. Acestea vor apărea la până 80% dintre pacienții care sunt supuși tratamentului antiandrogenic. Mecanismul de apariție se explică prin pierderea feedback-ului negativ în producerea hipotalamică a noradrenalinei, ca rezultat hormonii sexuali resetează centrul termoregulator hipotalamic, conducând la înroșirea vasomotorie. Bufeurile sunt descrise ca o senzație intensă de căldură, ocazional asociată cu greață și transpirații

nocturne. Mulți pacienți vor obține o îmbunătățire a gravității simptomelor, deoarece corpul lor se va acomoda la starea scăzută de testosteron, deși unii dintre aceștia nu se vor aclimatiza. Tratamentul este în mare parte extrapolat din studiile efectuate la pacienții cu cancer mamar care au primit tamoxifen. [3]

Opțiunile terapeutice disponibile în prezent pentru bufeuri pot fi împărțite în tratamente hormonale și non-hormonale. Într-un studiu clinic randomizat, Irani și colegii săi au demonstrat că ciproteronul acetat, un antiandrogen steroidian, administrat în doză zilnică de 100 mg, realizează o reducere remarcabilă a bufeurilor comparabilă cu efectul agenților progestaționali [4]. Cu toate acestea, acetatul de ciproteron interferează cu terapia hormonală și, prin urmare, agenții progestativi, cum ar fi megestrolul și medroxiprogesteronul (20 mg o dată sau de două ori pe zi), sunt considerați ca terapie hormonală standard pentru bufeuri [5]. Deși eficient în controlul bufeurilor, tratamentul hormonal este asociat cu multiple reacții adverse, printre care cel mai frecvent este descrisă ginecomastia. Dintre opțiunile non-hormonale, cele mai cunoscute sunt gabapentina și venlafaxina, a căror eficacitate a fost demonstrată în studii clinice randomizate [6]. Utilizarea acestor medicamente este limitată din cauza multiplelor reacții adverse, cum ar fi xerostomia, greața, cefaleea și creșterea în greutate (venlafaxina); leucopenie, sindrom pseudogripal, somnolența, durerile musculare (gabapentina).

Acupunctura tradițională a demonstrat un efect pozitiv moderat, pe o durată de până la 9 luni. [7] Strategiile conservatoare de a întrerupe bufeurile includ dormitul cu o fereastră deschisă sau consumul băuturilor reci. Exercițiile fizice regulate pot contribui la scăderea frecvenței și severității bufeurilor; dat fiind beneficiul exercițiilor pentru alte efecte secundare ale ADT, dar și pentru sănătatea generală, această recomandare este puternic încurajată.

În general, se recomandă o abordare treptată pentru gestionarea bufeurilor, inclusiv exerciții fizice, utilizarea medicamentelor hormonale sau non-hormonale, în timp ce se cântăresc riscurile potențiale față de beneficiile fiecărei opțiuni de tratament. Având în vedere riscul semnificativ de apariție a bufeurilor și lipsa unei soluții ideale pentru rezolvarea acestora, recomandăm discutarea cu pacienții a reacțiilor adverse ale hormonoterapiei, înaintea inițierii ADT.

Disfuncțiile sexuale

Scăderea libidoului și disfuncția erectilă sunt efecte secundare deranjante care apar secundar lipsei de testosteron, ceea ce conduce la scăderea nivelului de oxid nitric și la pierderea presiunii intracavernoase. Gradul disfuncției erectile la pacienții tratați cu ADT este influențat de funcția sexuală prealabilă, precum și de modificările libidoului; la pacienții, care anterior au fost capabili să realizeze o erecție, pot fi utilizați inhibitori de fosfodiesterază 5, terapia cu injecții intracavernoase, dispozitivele cu vacuum sau agenții topici. Având în vedere interacțiunea complexă dintre fiziologia, psihologia, stresul și emoția implicată în funcția sexuală, se recomandă adresarea la un serviciu psihologic sau de consiliere cu accent pe sănătatea sexuală pentru pacienții interesați și partenerii lor.

Ginecomastia

Ginecomastia poate apărea în condiții de activitate estrogenică nelimitată și poate fi tulburătoare din motive cosmetice sau din cauza durerii. Mai frecvent, ginecomastia apare la pacienții tratați cu antiandrogeni, în mod special cu doze mai mari, datorită acumulării androgenilor și transformării lor

periferice în estrogen în țesutul mamar. Tamoxifenul și iradierea glandei pectorale sunt două opțiuni de tratament; prima este mai benefică cu scop de profilaxie primară, în timp ce cea din urmă poate fi folosită la ginecomastiile deja stabilite [8,9]

Complicații din partea scheletului

ADT este asociată cu modificări semnificative ale oaselor. Scăderea densității minerale a oaselor crește cu 20% riscul pentru apariția fracturilor. Este recomandat ca bărbații care urmează să inițieze ADT să fie evaluați pentru riscul de osteoporoză. Regimul alimentar trebuie suplinit cu minim 1000 mg de calciu și 800 UI de vitamina D. De asemenea, se recomandă abandonarea fumatului, scăderea consumului de alcool, normalizarea indicelui masei corporale și stimularea activității fizice, în special prin exerciții ce sporesc rezistența.

Sindromul metabolic

Tratamentul ADT conduce spre o varietate de modificări metabolice, cel mai frecvent fiind evidențiate creșterea în greutate, dislipidemia, hiperglicemia și sarcopenia. Creșterea în greutate, în special, este un efect secundar recunoscut al ADT [10]. Studiile retrospective au descoperit că bărbații pe ADT pentru cancer de prostată nonmetastatic au avut o creștere medie în greutate de 1 până la 2 kg după 1 an de tratament. Modificări similare au fost observate și la pacienții metastatici [11]. Cu cât mai mare este creșterea în greutate, cu atât mai severe pot fi consecințele pentru sănătatea mentală și cea cardiovasculară. Mecanismul de dezvoltare a diabetului zaharat este explicat prin apariția insulinorezistenței induse de ADT.

Efecte cognitive

Datele disponibile arată că bărbații cu cancer de prostată care primesc ADT prezintă risc sporit pentru un spectru de complicații neurocognitive, cum ar fi depresia, dificultăți de memorie și oboseala. [12] Vârsta avansată, stadiul bolii și comorbiditățile pot influența semnificativ asupra apariției tulburărilor cognitive la pacienții cu ADT. Utilizarea ADT pentru o perioadă mai mare de 12 luni este asociată cu cel mai mare risc absolut de demență. În prezent, nu există recomandări cu privire la prevenirea sau tratarea tulburărilor cognitive la această populație. În ciuda rezultatelor promițătoare ale terapiei cu estradiol transdermic pe termen scurt, estradiolul administrat oral nu reușește să îmbunătățească parametrii cognitivi la pacienții care primesc ADT [13]. Având în vedere efectele secundare grave ale tratamentului cu estradiol exogen, cum ar fi tromboembolismul, dar și lipsa de consens asupra timpului ideal pentru tratament (adică înainte sau concomitent cu ADT), terapia exogenă cu estradiol nu este în prezent recomandată.

Concluzii

ADT este piatra de temelie a tratamentului pentru bărbații cu cancer de prostată metastatic. Beneficiile ADT sunt bine cunoscute și descrise în literatura de specialitate. Deși se menționează avantajele ADT, acest tratament este asociat cu numeroase efecte secundare care pot influența calitatea vieții. Bufeurile, disfuncția sexuală, ginecomastia, osteoporoza, sindromul metabolic și depresia sunt printre cele mai frecvente complicații ale ADT. Medicii care tratează pacienții cu cancer de prostată, precum și medicii din sectorul primar, trebuie să fie conștienți de potențialele efecte secundare grave, care pot apărea în decursul anilor de tratament și pot avea consecințe letale nerecunoscute. Stimularea pacienților de a efectua exerciții fizice, de a modifica regimul alimentar, dar și de a trata sindromul metabolic, sunt măsuri simple care pot avea

efecte importante. Clinicienii ar trebui să ia în considerare și să evalueze comorbiditățile și starea funcțională a pacienților înainte de inițierea ADT, ținând cont de faptul că cel mai bun

mod de a preveni efectele secundare este utilizarea ADT numai atunci când este indicată absolut.

Bibliografie

1. FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359.
2. JAMES, N.D. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol*, 2015. 67: 1028.
3. SMITH JA JR. Management of hot flushes due to endocrine therapy for prostate carcinoma. *Oncology (Williston Park)*. 1996;10:1319-22; discussion 24.
4. IRANI J, SALOMON L, OBA R, BOUCHARD P, MOTTET N. Efficacy of venlafaxine, medroxyprogesterone acetate, and cyproterone acetate for the treatment of vasomotor hot flushes in men taking gonadotropin-releasing hormone analogues for prostate cancer: a double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 2: 147-54.
5. MOHILE SG, MUSTIAN K, BYLOW K, HALL W, DALE W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 3: 235-55.
6. LOPRINZI CL, DUECK AC, KHOYRATTY BS et al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of gabapentin in the management of hot flashes in men (N00CB). *Annals of Oncology*. 2009;20:542-9.
7. BEER TM, BENAVIDES M, EMMONS SL et al. Acupuncture for hot flashes in patients with prostate cancer. *Urology*. 2010;76:1182-8.
8. TUNIO MA, AL-ASIRI M, AL-AMRO A. et al. Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: results of a meta-analysis. *Curr Oncol*. 2012;19:e280-e288.
9. VIANI GA, BERNARDES DA SILVA LG, STEFANO EJ. Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83:e519-e524.
10. SEIBLE DM, GU X, HYATT AS et al. Weight gain on androgen deprivation therapy: which patients are at highest risk? *Urology*. 2014;83:1316-21.
11. MITSUZUKA K, KYAN A, SATO T et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19:57-62.
12. SHAHINIAN VB, KUO YF, FREEMAN JL, GOODWIN JS. Risk of the 'androgen deprivation syndrome' in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2006;166:465-71.
13. MOHILE SG, MUSTIAN K, BYLOW K, HALL W, DALE W. Management of complications of androgen deprivation therapy in the older man. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 3: 235-55



VAPOREZECȚIA TRANSURETRALĂ THULIUM LASER ÎN TRATAMENTUL HIPERPLAZIEI BENIGNE DE PROSTATĂ

TRANSURETHRAL THULIUM LASER VAPORESECTION IN BENIGN PROSTATIC HIPERPLASIA TREATMENT

Alexei Pleșacov, Ivan Vladanov, Ghenadie Scutelnic, Artur Colța, Vitalii Ghicavii

Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Hiperplazia benignă de prostată reprezintă cauza cea mai frecventă a simptomelor tractului urinar inferior. Actualmente tratamentul chirurgical rămâne cea mai eficientă opțiune de tratament a acestor pacienți. Conform studiilor, utilizarea chirurgiei transuretrale Thulium laser reduce considerabil riscurile de hemoragie și practic exclude posibilitatea apariției sindromului TUR. Luând în considerare eficiența similară cu metodele endourologice clasice și siguranța sporită a tehnicii, vaporezecția transuretrală Thulium laser este recomandabilă utilizării pe larg.

Summary

Benign prostatic hyperplasia is the most common cause of lower urinary tract symptoms. Currently, surgical treatment remains the most effective treatment option for these patients. According to the studies, the use of Thulium laser transurethral surgery significantly reduce the risk of bleeding and basically excludes the possibility of TUR syndrome. Taking into account its efficiency, similar to classical endourological methods and increased safety of the technique, Thulium laser transurethral vaporization is advisable for the extensive use.

Introducere

E cunoscut că hiperplaza benignă de prostată reprezintă cauza cea mai frecventă a simptomelor tractului urinar inferior [1]. Mai multe studii au demonstrat creșterea incidenței concomitent cu vârsta. Astfel, circa 8% dintre bărbați suferă de

hiperplazie benignă de prostată în decursul celui de-al patrulea deceniu al vieții și peste 50% din cei cu vârsta cuprinsă între 51 și 60 de ani. Ulterior, incidența hiperplaziei benigne de prostată crește considerabil, constituind 80-90% la vârsta de 80 de ani. Actualmente tratamentul chirurgical rămâne cea mai eficientă