

Ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη στην αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας: πρώτη δημοσίευση στην Ελλάδα

Κ. Σταματίου¹, Ι. Μοσχούρης², Ι. Κορνέζος², Αθ. Λαμπρακόπουλος¹

¹ Ουρολογική Κλινική και ² Τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας, ΓΝ Πειραιά "Τζάνειο"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν στην αντιμετώπιση της μετεγχειρητικής και νεοπλασματικής αιμορραγίας του οργάνου ωστόσο, μόλις πρόσφατα η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε κάπως πιο συστηματικά στην αντιμετώπιση των ενοχλημάτων ούρησης που σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Σήμερα, με βάση την τρέχουσα εμπειρία ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματικός και τείνει να καθιερωθεί ως εναλλακτική λύση στις χειρουργικές θεραπείες για ασθενείς με συμπτωματική καλοήγη υπερπλασία του προστάτη που δεν μπορούν να υποβληθούν σε οποιαδήποτε επέμβαση. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε την μεθοδο αυτή με την ευκαιρία της εφαρμογής της σε έναν ευάλωτοασθενή με επίμονα συμπτώματα και συζητούμε τους πιθανούς μηχανισμούς δράσης της.



Λέξεις Ευρητηρίου: Εμβολισμός αρτηριών του προστάτη, ενοχλήματα του κατώτερου ουροποιητικού, καλοήγη υπερπλασία του προστάτη.



Παραπομπή

Κ. Σταματίου, Ι. Μοσχούρης, Ι. Κορνέζος, Α. Λαμπρακόπουλος. Ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη στην αντιμετώπιση της καλοήθους υπερπλασίας: πρώτη δημοσίευση στην Ελλάδα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2016;21(2): 185-196

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη έχει χρησιμοποιηθεί ήδη απο την δεκαετία του 1970 στην αντιμετώπιση της

μετεγχειρητικής και νεοπλασματικής αιμορραγίας [1,2]. Αργότερα δοκιμάστηκε ως μέσο τοπικής χημειοθεραπείας στον τοπικό και προχωρημένο καρκίνο του προστάτη [3,4], ενώ έχει αναφερθεί καθετηριασμός των

αρτηριών του προστάτη για εφαρμογή σκληροθεραπείας στην αντιμετώπιση καλοήθων όγκων του οργάνου [5].

Είναι λιγότερο απο μια δεκαετία που η μέθοδος αυτή δοκιμάστηκε στην αντιμετώπιση των ενοχλημάτων ούρησης που σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη [6]. Τα ενοχλήματα αυτά περιλαμβάνουν τις: νυκτουρία, συχνουρία, επείγουσα αναγκαστική ούρηση, μειωμένη ροή των ούρων, καθυστέρηση στην έναρξη και διστακτικότητα, ατελή κένωση της ουροδόχου κύστης. Με τον καιρό, επέρχεται κατακράτηση ούρων που μπορεί να προκαλέσει λιθίαση της ουροδόχου κύστης, ακράτεια, υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις και να επιπλακεί με νεφρική βλάβη [7]. Αξιοσημείωτα τα παραπάνω συμπτώματα εμφανίζονται στο ήμισυ των ανδρών με ιστολογική διάγνωση υπερπλασίας του προστάτη είναι εξελισσόμενα και μπορεί να είναι σοβαρά ήδη απο πρώιμο στάδιο [8].

Οι θεραπευτικές επιλογές καθορίζονται απο το βαθμό των ενοχλημάτων και την κατάσταση του ασθενή. Για τους ασθενείς με ήπια συμπτώματα αρκεί η παρακολούθηση, ωστόσο στην αύξηση της έντασής τους χορηγούνται α-αποκλειστές (αναστολείς α1- αδρενεργικών υποδοχέων ή αναστολείς α1-AR), αναστολείς της 5α-αναγωγάσης, συνδυασμός τους, καθώς και συνδυασμός α-αποκλειστή με αντιχολινεργικό παράγοντα. Ο μηχανισμός δράσης των τριών παραγόντων διαφέρει καθώς οι αναστολείς α1-AR διαστέλουν την προστατική ουρήθρα και χαλαρώνουν το προστατικό στρώμα, οι αναστολείς της 5α-αναγωγάσης μειώνουν το μέγεθος του αδένα, ενώ το αντιχολινεργικό μειώνει τη συσπαστικότητα του εξωστήρα [9]. Οι πιο

συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτούς τους παράγοντες είναι οι: ορθοστατική υπόταση, ζάλη, κόπωση, παλίνδρομη εκοπερμάτιση ενώ λιγότερο συχνές είναι οι: ρινική συμφόρηση, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, σεξουαλική δυσλειτουργία [10].

Η χειρουργική επέμβαση (διουρηθρική εκτομή ή ανοικτή προστατεκτομή) είναι η κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με σοβαρότερα συμπτώματα ή/και κατακράτηση ούρων, λιθίαση κύστης, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας ή άλλη επιπλοκή της καλοήθους υπερπλασίας του προστάτη [11]. Η εξέλιξη των εργαλείων και η βελτίωση των τεχνικών έχουν περιορίσει το φάσμα και την έκταση πρώιμων των επιπλοκών, ωστόσο σε ένα ποσοστό έως 5% παραμένουν οι: αιμορραγία, λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και αποτυχία ούρησης. Σε ποσοστό έως 10% μπορεί να εμφανιστούν όψιμα διαταραχές της στύσης, σύγκλειση του αυχένα της κύστης, στένωμα της ουρήθρας και επανεμφάνιση των συμπτωμάτων [12]. Οι ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές πραγματοποιούνται χωρίς αναισθησία, έχουν πολύ μικρότερο ποσοστό παρενεργειών αλλά υστερούν σε αποτελεσματικότητα [13].

Από το 2008 που πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη με σκοπό την αντιμετώπιση των ενοχλημάτων ούρησης που σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία έχουν δημοσιευτεί πλέον των 20 μελετών. Μια πρόσφατη μετανάλυση τριών απο αυτές τις μελέτες, που πληρούσαν κριτήρια αξιοπιστίας, συγκρίνε τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμβολισμό με εκείνους που έλαβαν άλλες θεραπείες. Διαπιστώθηκε

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

μεγαλύτερη βελτίωση στα συμπτώματα (I-PSS), τη μέγιστη ροή των ούρων και μεγαλύτερη μείωση του όγκου του προστάτη σε σχέση με τις ομάδες ελέγχου [14]. Οι παρενέργειές του θεωρούνται ήπιες με πιο συχνό το μεθεμβολικό σύνδρομο (ναυτία, έμετος, πυρετός σε απουσία βακτηριακής λοίμωξης, καύσος ουρήθρας, περιπροστατικός ή πυελικός πόνος, μικρή ποσότητα αίματος στα ούρα ή/και τα κόπρανα για 2-3 ημέρες) [14]. Με βάση τα παραπάνω, ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη θεωρείται ασφαλής και αποτελεσματικός. Αν και εξακολουθεί να θεωρείται μια πειραματική μορφή θεραπείας τείνει να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση στις χειρουργικές θεραπείες για ασθενείς με συμπτωματική καλοήγη υπερπλασία του προστάτη που δεν μπορούν να υποβληθούν σε οποιαδήποτε επέμβαση [15]. Αξιοσημείωτα έχουν καταγραφεί περισσότερα από χίλια περιστατικά παγκοσμίως, ενώ στην χώρα μας έχουν πραγματοποιηθεί περί τα 15 περιστατικά. Στο άρθρο αυτό παρουσιάζουμε την μέθοδο αυτή με την ευκαιρία της εφαρμογής της σε έναν ευάλωτο ασθενή με επίμονα συμπτώματα.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Άνδρας ηλικίας 67 ετών με ιστορικό αγγειοπάθειας στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας σε έδαφος παχυσαρκίας προσήλθε στο ΤΕΙ λόγω επιδείνωσης μακροχρόνιων ενοχλημάτων που σχετίζονται με καλοήγη υπερπλασία του προστάτη. Το ιστορικό των συμπτωμάτων ούρησης περιλαμβάνει εντονότατη στραγγουρία που συνδυάζεται με συχνοουρία, νυκτουρία, καθυστέρηση στην έναρξη της

ούρησης και αδύναμη ροή ούρων από έτους. Το λοιπό ουρολογικό ιστορικό του περιλαμβάνει υποτροπές χρόνιας προστατίτιδας για τις οποίες έλαβε αντιμικροβιακή θεραπεία διάρκειας 15 έως 30 ημερών και λιθίαση με αυτόματη αποβολή του λίθου. Για την κύρια νόσο του, έχει λαβει αγωγή με αναστολέα α1-AR για ένα έτος, συνδυασμό αναστολέα α1-AR με αναστολέα της 5α-αναγωγάσης για περίπου ένα έτος και συνδυασμό αναστολέα α1-AR με αντιχολινεργικό παράγοντα για 3-4 μήνες. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις που διενεργήθηκαν μέχρι την εισαγωγή του δεν προέκυψε νεφρική δυσλειτουργία (τιμές κρεατινίνης ορού έως 1 mgr/dl) ενώ οι τιμές του PSA στον ορό εμφάνιζαν αξιοσημείωτες αυξομοιώσεις. Οι εξετάσεις ούρων ήταν στην πλειοψηφία τους φυσιολογικές. Ο απεικονιστικός έλεγχος του ουροποιητικού (διακοιλιακά υπερηχογραφήματα) δεν έδειξε βλάβες στους νεφρούς και την ουροδόχο κύστη ενώ το μέγεθος του προστάτη υπολογίζονταν άνω των 90cm³ σε όλες τις μετρήσεις. Το υπόλειμμα των ούρων ήταν κλινικά μη σημαντικό σε όλες τις μετρήσεις. Ο ασθενής υποβλήθηκε σε κυστεοσκόπηση και βιοψία προστάτη τα αποτελέσματα των οποίων ήταν φυσιολογικά. Λόγω της συννοσηρότητας συστήθηκε η εξαχνωση με laser σε άλλο δημόσιο ίδρυμα την οποία αρνήθηκε ο ασθενής και, με την σύμφωνη γνώμη του, αποφασίστηκε εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη. Πριν την θεραπευτική παρέμβαση διενεργήθηκε αξονική τομογραφία πυέλου με έγχυση σκιαστικού μέσου για να κατανοηθεί στον συγκεκριμένο ασθενή η ανατομία της πυέλου και να προσδιοριστεί η ανατομία των αγγειακών κλάδων της ουροδόχου κύστης, του προστάτη και του ορθού ώστε να

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

αποφευχθεί ο εμβολισμός αγγείων που δεν αποτελούν στόχο για να αποφευχθούν τυχόν επιπλοκές. Σημειώνεται ότι η κάτω κυστική αρτηρία διακλαδώνεται στις αρτηρίες της προστατικής κάψας αλλά και στις ουρηθραίες αρτηρίες, ενώ αρτηριακή αιμάτωση προς τον προστάτη φέρουν επιπλέον οι έσω αιδοϊκές και οι μέσες αιμορροϊδικές αρτηρίες.

Τεχνική

Πριν την διενέργεια του εμβολισμού των αρτηριών του προστάτη καταγράφηκε το εύρος των συμπτωμάτων (με βάση το I-PSS ορίστηκε στο 32), η μέγιστη ροή των ούρων (με βάση το flow ορίστηκε στα 9ml/sec) και μετρήθηκε το ακριβές μέγεθος του αδένου (με βάση το διορθικό υπερηχογράφημα ορίστηκε στα 94,50cm³).

Πριν από την επεμβαση τοποθετήθηκε καθετήρας Foley (16Fr) στην ουροδόχο κύστη. Στη συνέχεια διενεργήθηκε τοπική αναισθησία (xylocaine 1%) στα μαλακά μόρια πέριξ της δεξιάς μηριαίας αρτηρίας, καθετηριασμός της με τεχνική Seldinger και εισαγωγή σε αυτήν αγγειακού θηκαριού 5 Fr. Με τη βοήθεια αγγειογραφικού καθετήρα τύπου Cobra 1 (Imager II, Boston Scientific) και υδρόφιλου σύρματος 0.035 (Zipwire, Boston Scientific) καθετηριάστηκε η δεξιά έσω λαγονίος αρτηρία και έγιναν αγγειογραφίες και λήψεις σε προσθιοπίσθια και δεξιά λοξή θέση με επιπλέον ουραιοκεφαλική γωνίωση της λυχνίας κατά 10°, ώστε να σκιαγραφηθούν οι κλάδοι της έσω λαγονίου κατά το δυνατόν χωρίς επιπλοκές. Μετά την ανεύρεση της κάτω κυστικής αρτηρίας, προωθήθηκε σε αυτήν μικροκαθετήρας 2,7Fr (Asahi Stride, Asahi

INTECC CO., LTD) και εκτελέστηκε αρτηριογραφία με έγχυση μικρής ποσότητας σκιαγραφικού (2,5 κ.εκ.). Αναγνωρίστηκε η έκφυση της δεξιάς προστατικής αρτηρίας, η σχέση της με το περίγραμμα του προστάτη και η χαρακτηριστική ελικοειδής πορεία των κλάδων αυτής, η οποία παρατηρείται σε περιπτώσεις υπερτροφίας του προστάτη. Επιπλέον έγινε επιβεβαίωση της ανατομίας με την διενέργεια υπερήχου με σκιαστική ενίσχυση (CEUS). Μετά από καθετηριασμό της έκφυσης της δεξιάς προστατικής αρτηρίας, πραγματοποιήθηκε εμβολισμός με χρήση μικροσφαιριδίων υδρογέλης διαμέτρου 250μm (CeloNova BioSciences, Inc.), τα οποία προετοιμάστηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή και χορηγήθηκαν δια του μικροκαθετήρα, με βραδεία έγχυση και υπο συνεχή ακτινοσκοπικό έλεγχο, μέχρι τη σχεδόν πλήρη διακοπή της ροής εντός της προστατικής αρτηρίας. Ακολούθησε καθετηριασμός της αριστερής έσω λαγονίου αρτηρίας, με τη βοήθεια του ίδιου αγγειογραφικού καθετήρα και του υδρόφιλου σύρματος, ανάδειξη της αγγειακής ανατομίας και εμβολισμός της αριστερής προστατικής αρτηρίας με την ανωτέρω περιγραφείσα τεχνική (Εικόνα 1). Επιπλέον επιβεβαίωση της απόφραξης των αρτηριών του προστάτη επιτεύχθηκε με την διενέργεια υπερήχου με σκιαστική ενίσχυση (CEUS).

Για τον εμβολισμό και των 2 προστατικών αρτηριών απαιτήθηκε σχεδόν ολόκληρο το περιεχόμενο μιας σύριγγας (2κ.εκ.) μικροσφαιριδίων. Κατά τα τελευταία 30' της επέμβασης ο ασθενής παραπονέθηκε για έντονο άλγος και καύσο στην ουροδόχο κύστη, το περίνεο και την ουρήθρα και έλαβε



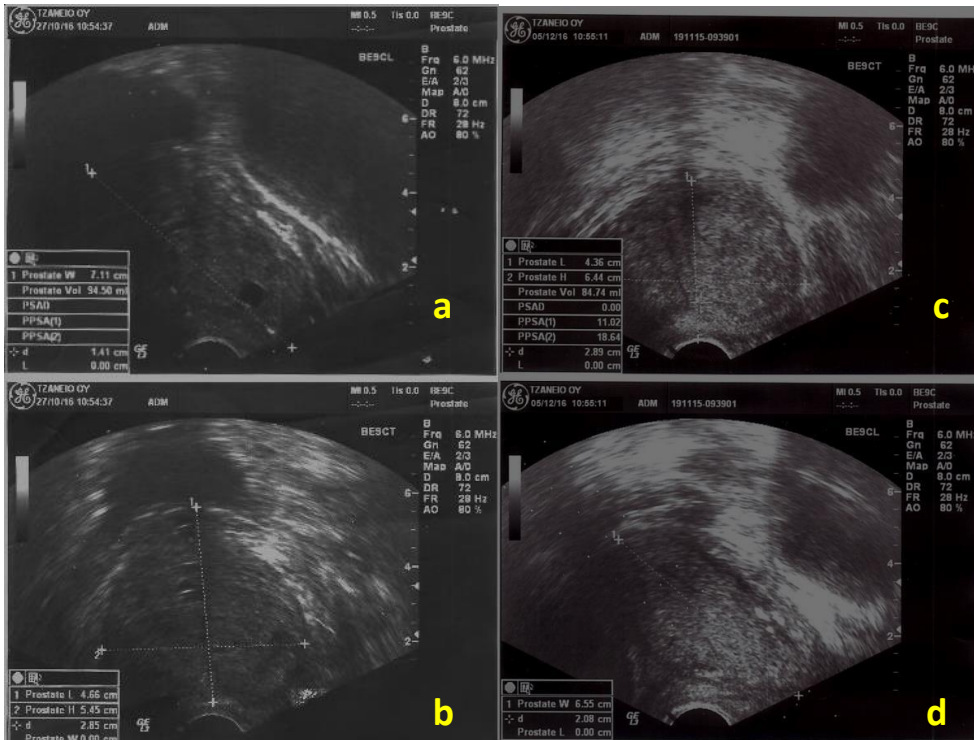
Εικόνα 1. Ενδεικτικές εικόνες ψηφιακής αφαιρετικής αγγειογραφίας από τον εμβολισμό. **(a,b)** Αγγειογραφικές λήψεις της δεξιάς προστατικής αρτηρίας, αντίστοιχα πριν και μετά από τον εμβολισμό αυτής, οπότε παρατηρείται εξάλειψη της σκιαγράφησης των περιφερικών κλάδων αυτής που τροφοδοτούν τον προστάτη, **(c)** Αγγειογραφική λήψη της αριστερής προστατικής αρτηρίας, πριν από τον εμβολισμό αυτής και **(d)** Αγγειογραφική λήψη της αριστερής έσω λαγονίου αρτηρίας, μετά από τον εμβολισμό, οπότε παρατηρείται εξάλειψη της αγγείωσης του προστάτη.

pthidine (50mg σε 100ml φυσιολογικό ορό, σε βραδεία ε.φ έγχυση). Κατά το πέρας της διαδικασίας αφαιρέθηκαν όλα τα αγγειογραφικά υλικά και έγινε αιμόσταση με τοπική πίεση επί της μηριαίας αρτηρίας για 10' και τοποθέτηση επιθέματος και ελαστικού επιδέσμου. Η συνολική διάρκεια της επέμβασης ήταν 1 ώρα και 35 λεπτά. Ο ασθενής παρέμεινε κλινήρης για 18 ώρες και έλαβε ενδοφλέβια αντιβίωση (Ciprofloxacin 400mgr x 2).

Αποτελέσματα

Ο ασθενής παρέμεινε άπυρετος το πρώτο 24ωρο και εξήλθε με την οδηγία να συνεχίσει την αγωγή (συνδυασμός α-αποκλειστή με αντιχολινεργικό παράγοντα και αντιβίωση από του στόματος) και να επιστρέψει για follow-up σε 15 μέρες. Αρχικά

ανέφερε μια ήπια βελτίωση των συμπτωμάτων αλλά πέντε μέρες αργότερα ανέφερε δυσχέρεια ούρησης. Στο διακοιλιακό υπερηχογράφημα βρέθηκε υπόλειμμα ούρων 300c.c., και τοποθετήθηκε καθετήρας Foley ο οποίος αφαιρέθηκε μετά απο λίγες ώρες λόγω δυσανεξίας του ασθενή σε αυτόν. Ο ασθενής ανέφερε ένα επεισόδιο ήπιας ορθοραγίας και βελτίωση της στραγγουρίας η οποία όμως συνεχίστηκε τις επόμενες 2-3 μέρες για την οποία του συστήθηκε επανατοποθέτηση του καθετήρα Foley. Ο ασθενής αρνήθηκε και πεντε μέρες αργότερα ανέφερε πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων πλήν ήπιας καθυστέρησης στην έναρξη της ούρησης. Δεν προσήλθε στην προκαθορισμένη εξέταση των 15 ημερών γιατί ξεκίνησε να εργάζεται. Ένα περίπου μήνα μετά τον εμβολισμό αναφέρει πλήρη εξάλειψη των συμπτωμάτων. Στην επίσκεψη



Εικόνα 2. Εικόνα διορθικού υπερηχογραφήματος προ (a,b) και ένα μήνα μετά (c,d) την διενέργεια εμβολισμού των αρτηριών του προστάτη. Παρατηρείται ελαφρά μείωση του όγκου του προστάτη (της τάξης του 11%).

ελέγχου καταγράφηκε το εύρος των συμπτωμάτων (με βάση το I-PSS ορίστηκε στο 14), η μέγιστη ροή των ούρων (με βάση το flow ορίστηκε στα 14ml/sec) και μετρήθηκε το ακριβές μέγεθος του αδένος (με βάση το διορθικό υπερηχογράφημα ορίστηκε στα 84,74cm³) (Εικόνα 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη συμβάλλει στην αντιμετώπιση των ενοχλημάτων ούρησης που σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος. Ως τεχνική επιτυχία θεωρείται ο πλήρης εμβολισμός των κύριων προστατικών αρτηριών αμφοτερόπλευρα

ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη δυνατή ισχαιμία του αδένος. Πράγματι, έχει παρατηρηθεί ότι ο πλήρης εμβολισμός των κύριων προστατικών αρτηριών συνδέεται με καλύτερη μακροπρόθεσμη κλινική επιτυχία (επιτυχής ούρηση μετά την αφαίρεση του καθετήρα Foley σε ασθενείς με επίσχεση ούρων, βελτίωση των συμπτωμάτων ούρησης και βελτίωση της ποιότητας ζωής -σύμφωνα με τα ερωτηματολόγια IPSS και QoL- και βελτίωση των ουροδυναμικών παραμέτρων) [16]. Με δεδομένο ότι αυτή η θεραπευτική παρέμβαση για την αντιμετώπιση των ενοχλημάτων ούρησης είναι κατ'εξοχήν "προστατοκεντρική", τα παραπάνω ευρήματα ανακινούν το ενδιαφέρον για την παθοφυσιολογία των ενοχλημάτων αυτών. Για δεκαετίες είχε θεωρηθεί ότι τα ενοχλήματα ούρησης που παρατηρούνται

στην καλοήγη υπερπλασία προέρχονταν ακριβώς από τον προστάτη. Η απόφραξη και το σχετικό με αυτήν σύνδρομο (που εκδηλώνεται με μικρή ροή, διστακτικότητα και διακοπτόμενη ούρηση) αποδόθηκαν στην αυξημένη προστατική μάζα ή/και στη διέγερση των α1- αδρενεργικών υποδοχέων του προστάτη, ενώ τα ερεθιστικά ή συμπτώματα πλήρωσης (συχνότητα, νυκτουρία και επείγουσα ούρηση) αποδόθηκαν στην αστάθεια του εξωστήρα μυός της ουροδόχου κύστης, που σχετίζεται με δομικές αλλαγές στην ουροδόχο κύστη λόγω της απόφραξης. Ωστόσο, η θεαματική βελτίωση των συμπτωμάτων ούρησης που παρέχουν οι αναστολείς των α1-ΑΥ και το δεδομένο ότι είναι αποτελεσματικοί σε όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την παρουσία διογκωμένου προστάτη ή απόφραξης, άλλαξαν τον παραδοσιακό τρόπο σκέψης σχετικά με αυτή την πάθηση, τη φυσική ιστορία αλλά και τη σχετική ορολογία [17,18]. Οι νεότερες απόψεις υποστηρίζουν μια πολυκεντρική αιτιολογία για τα ενοχλήματα ούρησης όπου και άλλοι παράγοντες εκτός του προστάτη (όπως για παράδειγμα το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα περιφερικά γάγγλια και η ουροδόχος κύστη) εμπλέκονται άμεσα στην ανάπτυξή τους. Έτσι, σε ένα σημαντικό ποσοστό, τα συμπτώματα αποδίδονται σε άμεση διέγερση των α1D-ΑΥ της ουροδόχου κύστης ή τη διέγερση των α1-AR στις ένευρες δομές της [19].

Ο μηχανισμός με τον οποίο οεμβολισμός των προστατικών αρτηριών θεραπεύει τα συμπτώματα ούρησης που σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία του προστάτη θεωρείται ότι περιλαμβάνει δύο στοιχεία: ένα μηχανικό, τη συρρίκνωση του προστάτη αδένος ως αποτέλεσμα του

ισχαιμικού έμφρακτου που προκαλεί οεμβολισμός και ένα βιοχημικό, την χαλάρωση του τόνου λείου μυός στο στρώμα του προστάτη ως αποτέλεσμα της μείωσης του αριθμού και της πυκνότητας των α1-αδρενεργικών υποδοχέων [20]. Ο παραπάνω μηχανισμός είναι αντίστοιχος με εκείνο του συνδυασμού αναστολέα α1-AR και αναστολέα της 5α-αναγωγάσης. Ο συνδυασμός αυτός παρέχει ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων μολονότι η δράση του αναστολέα 5α-αναγωγάσης χρειάζεται από 3 (ντουαστερίδη) έως 6 μήνες (φιναστερίδη) για να επιτύχει το μέγιστο της δράσης της [21]. Οι μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες MTOPS (Medical Therapy of Prostate Symptoms) [22] και CombAT (Combination therapy of Avodart and Tamsulosin) [23] απέδειξαν ότι μακροπρόθεσμα (πάνω από 4 χρόνια θεραπείας) ο συνδυασμός αυτός εμπόδιζε την κλινική εξέλιξη (οξεία επίσχεση ούρων ή χειρουργική επέμβαση), παρείχε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων από οποιαδήποτε μονο-θεραπεία. Ειδικότερα, η μελέτη CombAT που περιλάμβανε άνδρες με πιο προηγμένη καλοήγη υπερπλασία του προστάτη (μέτρια έως σοβαρά συμπτώματα, όγκο του προστάτη τουλάχιστον 30 cm³, και PSA τουλάχιστον 1,5 ng/ml) που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης, παρέχει στοιχεία για την αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας που μπορούν να συγκριθούν με εκείνη του εμβολισμού των αρτηριών του προστάτη (δεδομένου ότι αυτή η μέθοδος έχει διενεργηθεί σε άτομα με αυτά τα χαρακτηριστικά: IPSS 12 και άνω, PSA μεταξύ 1.5 και 10 ng/ml, όγκο προστάτη τουλάχιστον 30 cm³, Q_{max} μεγαλύτερη από 5 και έως 15 ml/s, και υπόλειμμα ούρων τουλάχιστον 125 ml) [16].

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης CombAT, ο συνδυασμός αναστολέα α1-AR και αναστολέα της 5α-αναγωγάσης επιτυγχάνει αύξηση της ροής των ούρων (Q_{max}) κατά $2,4 \pm 5,26$ ml/s, μείωση της βαθμολογίας των συμπτωμάτων κατά 35,2%-41,3% σε σύγκριση με της ταμσουλοσίνης και ντουταστερίδης καθώς και μείωση του όγκου του προστάτη κατά 27.3% σε τρεις μήνες από την έναρξη της θεραπείας [23]. Είναι δε γνωστό ότι ο συνδυασμός αναστολέα α1-AR και αναστολέα της 5α-αναγωγάσης ελαττώνει τα επίπεδα του PSA στο αίμα έως 50% μετά από τρεις μήνες από τη χορήγησή του όπως ακριβώς η ντουταστερίδη [24].

Αντίστοιχα, ο εμβολισμός των αρτηριών του προστάτη φαίνεται να επιτυγχάνει μείωση του όγκου του προστάτη κατά 30-40%. Και εδώ, η μείωση είναι περισσότερο εμφανής μετά τους πρώτους 3 μήνες από τον εμβολισμό και διατηρείται σε βάθος χρόνου. Αξιοσημείωτα σε προστάτες μεγέθους >90cc έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό μείωσης (40%) σε σύγκριση με τους μικρότερους προστάτες (30%). Επιπλέον επιτυγχάνεται αντίστοιχη της παραπάνω φαρμακευτικής θεραπείας βελτίωση της ροής των ούρων (Q_{max}) με μείωση του υπολειπόμενου όγκου ούρων. Αντίστοιχα με τη φαρμακοθεραπεία, το αποτέλεσμα του εμβολισμού είναι μακροπρόθεσμο (σε περισσότερα από 4 χρόνια παρακολούθησης μόνο σε ένα ποσοστό ασθενών έως 5% επανεμφανίζονται τα συμπτώματα). Από 1 μήνα μετά τον εμβολισμό, οι τιμές του PSA πέφτει στο 50% της αρχικής [25]. Η μείωση αυτή διατηρείται με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που επιβεβαιώνει κυτταρική απόπτωση στον προστάτη αδένα μετά τον εμβολισμό. Τα παραπάνω επιβεβαιώνουν την

συγγένεια των μηχανισμών δράσης της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας και του εμβολισμού των προστατικών αρτηριών. Με δεδομένο ότι 24 ώρες μετά τον εμβολισμό το PSA αυξάνεται κατά 10-20 φορές σε σχέση με την αρχική του τιμή θεωρείται βέβαιο ότι προηγείται φλεγμονή του προστάτη λόγω μετεμβολικής ισχαιμίας. Ωστόσο, είναι πιθανό η απόπτωση να ενισχύεται από την διακοπή της παροχής ανδρογόνων λόγω του περιορισμού της αιματικής κυκλοφορίας στον εμβολισμένο προστάτη. Τέλος, η δράση της οδού του μονοξειδίου του αζώτου αμέσως μετά τον εμβολισμό καθώς και η επακόλουθη του εμβολισμού απονεύρωση του προστάτη είναι επίσης πιθανοί επικουρικοί μηχανισμοί [16].

Οι πιο σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας οφείλονται στους αναστολείς της 5α-αναγωγάσης και περιλαμβάνουν τη στυτική δυσλειτουργία (3-15.8%), διαταραχές της σεξουαλικής επιθυμίας (2-10%), διαταραχές εκσπερμάτισης (1-7.7%) και γυναικομαστία (0,4-0,7%) [26]. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός των τριών πρώτων δεν είναι ακριβώς γνωστός, αλλά αποδίδεται στη μείωση της διϋδροτεστοστερόνης (DHT) και στη μείωση του μονοξειδίου του αζώτου στα σπυραγγώδη σώματα του πέους. Κατα τρόπο τινά ανεξήγητο δεν έχουν αναφερθεί σεξουαλικές διαταραχές από τη θεραπεία με εμβολισμό. Η δυσουρία και συχνουρία είναι τα πιο κοινά συμπτώματα αμέσως μετά τον εμβολισμό των προστατικών αρτηριών και συνήθως διαρκούν 3-5 ημέρες. Τα συμπτώματα αυτά δεν παρατηρούνται κατά την έναρξη της συνδυαστικής φαρμακοθεραπείας.

Αξιοσημείωτα, οι αναστολές της 5-α-αναγωγάσης με κάποιον αδιευκρίνιστο μηχανισμό φαίνεται ότι προλαβαίνουν ή καθυστερούν την έναρξη του καρκίνου του προστάτη περίπου κατά 25% σε άνδρες άνω των 55 ετών ενώ φαίνεται ότι αυξάνουν ελαφριά τον κίνδυνο ανάπτυξης υψηλότερης κακοήθειας καρκίνου του προστάτη. Δεν υπάρχουν ακόμα στοιχεία για αντίστοιχες δράσεις του εμβολισμού.

Σε σχέση με θεραπείες φαρμακευτικές ή ελάχιστα επεμβατικές με διαφορετικό μηχανισμό απο εκείνο του εμβολισμού έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη βελτίωση στα συμπτώματα (I-PSS), τη μέγιστη ροή των ούρων και μεγαλύτερη μείωση του όγκου του προστάτη στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εμβολισμό [14]. Αντίθετα σε σχέση με την διουρηθρική προστατεκτομή που επίσης λειτουργεί με διαφορετικό μηχανισμό και θεωρείται η ιδανική θεραπεία (gold standard) των ενοχλημάτων ούρησης που σχετίζονται με την καλοήγη υπερπλασία, δεν υπερείχε ο εμβολισμός ως προς την αποτελεσματικότητα: Σε μία μικρή μελέτη 114 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε διουρηθρική προστατεκτομή (57 ασθενείς) και εμβολισμό των προστατικών αρτηριών (57 ασθενείς). Το ποσοστό κλινικής αποτυχίας ήταν 3,9% και 9,4%, αντίστοιχα. Επιπλέον η ομάδα της διουρηθρικής προστατεκτομής εμφάνισε -στατιστικά σημαντικά- μεγαλύτερο βαθμό βελτίωσης στη βαθμολογία των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής (IPSS και QOL), τη μέγιστη ροή των ούρων, και τον υπολειπόμενο όγκο ούρων στους 1 και 3 μήνες, καθώς και μεγαλύτερες μειώσεις στο επίπεδο PSA και του όγκου του προστάτη σε όλα τα χρονικά σημεία παρακολούθησης, σε σύγκριση με την ομάδα του εμβολισμού.

Μάλιστα η ομάδα του εμβολισμού εμφάνισε μεγαλύτερο συνολικό αριθμό ανεπιθύμητων ενεργειών και επιπλοκών (οξεία επίσχεση ούρων - 25,9%, μεθεμβολικό σύνδρομο - 11,1%) [27]. Μια μικρότερη μελέτη με παρόμοια χαρακτηριστικά βρήκε όμοια αποτελεσματικότητα στους 18 μήνες παρακολούθησης αλλά αναφέρει μεγαλύτερη επιβάρυνση απο παρενέργειες της διουρηθρικής προστατεκτομής (παλίνδρομη εκσπερμάτωση στο 100% των ασθενών και πρόσκαιρη ακράτεια στο 27%) οι οποίες είναι πρακτικά ανύπαρκτες στον εμβολισμό [28]. Δεν υπάρχει μελέτη αντιπαράθεσης των δυο μεθόδων σε σχέση με το κόστος. Στην πραγματικότητα δεν υπάρχει ο ικανός αριθμός περιστατικών και η αναγκαία μακροπρόθεσμη παρακολούθηση που χρειάζονται για να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα. Καθώς όμως πρόκειται για μια νέα τεχνική που σιγα σιγα θα πάρει τη θέση της, είναι πιο σημαντικό να καθοριστεί ποιοι ασθενείς θα μπορούσαν να ωφεληθούν απο την μέθοδο αυτή [29].

Μελέτες σε εξέλιξη στις Ηνωμένες Πολιτείες διερευνούν την θέση του εμβολισμού των αρτηριών του προστάτους εναλλακτική στην ανοικτή και διουρηθρική προστατεκτομή καθώς και κλινικές δοκιμές φάσης 1 και 2 για να αξιολογηθούν οι παρενέργειες, ιδιαίτερα οι επιπλοκές που μπορεί να συμβούν στην ουροδόχο κύστη και το ορθό.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο εμβολισμός αρτηριών του προστάτη άρχισε πρόσφατα να θεωρείται ως μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος που θα μπορούσε να

αποτελέσει εναλλακτική λύση σε υπερπλασίας του προστάτη, ειδικά σε διαφορετικές θεραπείες της καλοήθους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mitchell ME, Waltman AC, Athanasoulis CA, et al. Control of massive prostatic bleeding with angiographic techniques. *J Urol*. 1976;115(6):692-5.
2. Bischoff W, Goerttler U. Successful intra-arterial embolization of bleeding carcinoma of the prostate. *Urologe A*. 1977;16(2):99-102.
3. Nemoto R, Mori H, Abe R, et al. Clinical study on chemo-embolization in malignant urogenital cancer. II. Intra-arterial injection of mitomycin C microcapsules in advanced prostatic cancer. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*. 1983;74(3):390-400.
4. Kato T, Nemoto R, Mori H, et al. Arterial chemoembolization with microencapsulated anticancer drug. An approach to selective cancer chemotherapy with sustained effects. *JAMA* 1981;245(11):1123-7.
5. Fiorelli RL, Koolpe HA, Klaus RL. Use of polyvinyl alcohol in treatment of bladder and prostatic hemangioma. *Urology*. 1991;38(5):480-2.
6. Carnevale FC, Antunes AA, da Motta Leal Filho JM, et al. Prostatic artery embolization as a primary treatment for benign prostatic hyperplasia: preliminary results in two patients. *CardiovascInterventRadiol*. 2010;33(2):355-61.
7. Kirby RS. The natural history of benign prostatic hyperplasia: what have we learned in the last decade? *Urology*. 2000;56(5 Suppl 1):3-6.
8. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, et al. Benign prostatic hyperplasia. A progressive disease of aging men. *Urology* 2003;61:267-273
9. Oelke M, Martinelli E. Pharmacological treatment of benign prostatic hyperplasia. *Urologe A*. 2016;55(1):81-94.
10. Silva J, Silva CM, Cruz F. Current medical treatment of lower urinary tract symptoms/BPH: do we have a standard? *Curr Opin Urol*. 2014;24(1):21-8.
11. McVary KT. BPH: epidemiology and comorbidities. *Am J Manage Care* 2006;12(5 Suppl):S122-S128
12. Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention. *Eur Urol*. 2006;50(5):969-79.
13. Lu YP, Liang JY. Minimally invasive techniques in the treatment of benign prostatic hyperplasia: An update. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2016;22(5):387-92.
14. Shim SR, Kanhai KJ, KoYM, Kim JH. Efficacy and Safety of Prostatic Arterial Embolization: Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Urol*. 2016: S0022-5347(16)31197-1.
15. Mirakhur A, McWilliams JP. Prostate Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Current Status. *Can Assoc Radiol J*. 2016:S0846-5371(16)30084-5.
16. Carnevale FC, Antunes AA. Prostatic artery embolization for enlarged prostates due to benign prostatic hyperplasia. How I do it. *CardiovascInterventRadiol*. 2013;36(6):1452-63.
17. Takeuchi M, Masumori N, Tsukamoto T. Contemporary patients with LUTS/BPH requiring prostatectomy have long-term history of treatment with alpha1-blockers and large prostates compared with past cases. *Urology*. 2009;74(3):606-9.
18. Stamatiou K. Management of benign prostatic hypertrophy-related urinary retention: current trends and perspectives. *Urol J*. 2009;6(4):237-44.

19. Schwinn DA, Michelotti GA. alpha1-adrenergic receptors in the lower urinary tract and vascular bed: potential role for the alpha1d subtype in filling symptoms and effects of ageing on vascular expression. *BJU Int.* 2000;85Suppl 2:6-11.
20. Mirakhur A, McWilliams JP. Prostate Artery Embolization for Benign Prostatic Hyperplasia: Current Status. *Can Assoc Radiol J.* 2016;S0846-5371(16)30084-5.
21. KruepEJ, Phillips E, Hogue S, Eaddy M. Early symptom improvement and discontinuation of 5- α -reductase inhibitor (5ARI) therapy in patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Ann Pharmacother.* 2014;48(3):343-8.
22. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349:2387-98
23. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, et al. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol.* 2010;57:123-31
24. Choi JD, Kim JH, Ahn SH. Transitional Zone Index as a Predictor of the Efficacy of α -Blocker and 5 α -Reductase Inhibitor Combination Therapy in Korean Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Urol Int.* 2016;96(4):406-12.
25. Antunes AA, Carnevale FC, da Motta-Leal-Filho JM et al. Clinical, laboratorial and urodynamic findings of prostatic artery embolization for the treatment of urinary retention related to benign prostatic hyperplasia: a prospective single center pilot study. *CardiovascInterventRadiol.* 2013;36(4):978-986
26. Nickel JC, Fradet Y, Boake RC, et al. Efficacy and safety of finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia: results of a 2-year randomized controlled trial (the PROSPECT study). *PROscar Safety Plus Efficacy Canadian Two year Study. CMAJ* 1996;155(9):1251-9.
27. Gao YA, Huang Y, Zhang R, et al. Benign prostatic hyperplasia: prostatic arterial embolization versus transurethral resection of the prostate – a prospective, randomized, and controlled clinical trial. *Radiology.* 2014;270(3):920-928.
28. Carnevale FC, Iscaife A, Yoshinaga EM, et al. Transurethral Resection of the Prostate (TURP) Versus Original and PErFecTED Prostate Artery Embolization (PAE) Due to Benign Prostatic Hyperplasia (BPH): Preliminary Results of a Single Center, Prospective, Urodynamic-Controlled Analysis. *CardiovascInterventRadiol.* 2016;39(1):44-52.
29. Bagla S, Martin CP, van Breda A, et al. Early results from a United States trial of prostatic artery embolization in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J VascIntervRadiol.* 2014;25(1):47-52.

Embolization of prostate arteries in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia

K. Stamatiou¹, H. Moschouris², I. Kornezos², A. Lambrakopoulos¹

¹ Department of Urology and ² Department of Interventional Radiology, General Hospital "Tzaneio", Piraeus, Greece

ABSTRACT

Embolization of prostate arteries has been used previously for the treatment of post-operative and neoplastic bleeding however, only recently this method was tested somewhat more systematically in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. Today, based on current experience, embolization of prostatic arteries is considered safe and effective and tends to be established as an alternative to surgical treatment for patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia who cannot undergo any surgery. On the occasion of the embolization of prostate arteries for the treatment of persistent symptoms in a vulnerable patient with benign prostatic hyperplasia, we present this method and we discuss the possible mechanism of action.



Keywords: Embolization of prostate arteries, complaints of the lower urinary tract, benign prostatic hyperplasia



Citation

K. Stamatiou, H. Moschouris, I. Kornezos, A. Lambrakopoulos. Embolization of prostate arteries in the treatment of lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *Scientific Chronicles* 2016; 21(2): 185-196

Συγγραφείας επικοινωνίας

Κωνσταντίνος Σταματιού, E-mail addresses: stamatiouk@gmail.com