

Ruolo del trattamento a breve termine con dutasteride nella resezione transuretrale endoscopica della prostata (TURP)

Role of short term treatment with dutasteride in transurethral prostate resection

Summary

The bleeding associated with transurethral prostate resection can often be significant and may be prolonged, leading to clot retention and blood transfusion. We hypothesized that bleeding could be decreased in patients undergoing TURP by administering dutasteride for one week before surgery. A total of 57 patients scheduled to undergo elective TURP were prospectively randomized to receive 0,5 mg of dutasteride a day before TURP or TURP alone. Serum haemoglobin was measured before and after surgery, and on the following day. There was a significantly lower mean blood loss in irrigation fluid in the dutasteride group than in the control group. The mean difference was more significant when blood loss was calculated per gram of resected prostate. This study shows that dutasteride administered preoperatively for one week decreases bleeding in patients undergoing TURP.

Arena F. Role of short term treatment with dutasteride in transurethral prostate resection. *Trends Med* 2008; 8(2):103-106.

© 2008 Pharma Project Group srl

Key words:
**transurethral resection of prostate
dutasteride
hematuria**

Introduzione

La dutasteride utilizzata per il trattamento della ipertrofia prostatica benigna (IPB), è un 6 aza-steroido che inibisce gli iso-enzimi della 5 alfa-reduttasi tipo 1 e 2, responsabili della conversione del testosterone a diidrotestosterone necessario per la crescita regolare, la funzione e lo sviluppo dell'IPB¹. L'azione del diidrotestosterone si esplica mediante una azione paracrina favorendo la diffusione dei fattori di crescita da una cellula a quella adiacente, una azione autocrina, mediante l'utilizzo dei fattori di crescita da parte della stessa cellula e una azione endocrina attraverso la produzione dei fattori di crescita in periferia, che per via ematica si diffondono alle cellule¹. Le 5 alfa reduttasi hanno una affinità 10 volte superiore per i recettori androgeni rispetto al testosterone². L'isoenzima tipo 1 prevale in linee cellulari di neoplasia della prostata ed è localizzato principalmente nei follicoli piliferi, ghiandole sebacee, fegato e rene¹. L'isoenzima tipo 2 è localizzato nella prostata e nell'IPB¹. La finasteride riduce il diidrotestosterone sierico di circa il 70,4%, mentre la dutasteride al dosaggio di 0,5 mg riduce il diidrotestosterone del

Fabio Arena

Unità Semplice di Urologia
Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma
Ospedale S. Maria
Via Benefattori 11
Borgo val di Taro -PR-
Tel 0525 970288
fabio_arena@virgilio.it

94%¹. L'azione della dutasteride presenta sia un effetto paracrino e autocrino, bloccando l'attività intraprostatica delle 5 alfa reduttasi tipo 2, che un effetto endocrino, bloccando l'attività della 5 alfa reduttasi tipo 1 presente in circolo¹. La finasteride è il primo inibitore dell'enzima 5 alfa reduttasi tipo 1 utilizzato per il trattamento della IPB riducendo il volume prostatico, i sintomi da ostruzione delle vie urinarie associati alla IPB e le sue complicanze³. La finasteride, inibisce i fattori di crescita responsabili dell'angiogenesi controllati dagli androgeni quali il fattore di crescita epidermico, il fattore di crescita fibroblastico, il fattore di crescita vascolare endoteliale⁴. Essa inoltre riduce gli antigeni per il CD-34, il fattore VIII e il fattore vascolare endoteliale (VEGF); quest'ultimo è un potente fattore angiogenetico che regola l'angiogenesi patologica e fisiologica, risulta essere 50 volte più potente dell'istamina nell'aumentare la permeabilità vascolare ed è altamente espresso nel tessuto muscolare liscio dell'IPB^{5,6}. Una alterata espressione del VEGF mRNA è stata dimostrata nei tumori e negli acini dell'epitelio cellulare suburetrale rispetto alle cellule stromali: tutto questo ha evidenti implicazioni nella terapia dell'IPB e dei tumori prostatici¹⁻⁵. Diversi lavori riportano l'utilizzo della finasteride per un periodo di almeno 4 settimane per ridurre la macroematuria da sanguinamento prostatico associato a IPB e il sanguinamento perioperatorio secondario a resezione endoscopica della prostata⁷. E' anche riportato l'utilizzo per almeno 4 settimane della finasteride per ridurre la macroematuria secondaria a sanguinamento prostatico associato ad IPB⁷ e il sanguinamento perioperatorio secondario a TURP⁸. Una settimana di terapia con dutasteride riduce il flusso ematico a livello prostatico dello 0,64 a livello della zona periferia e dello 0,30 a livello della zona periuretrale⁹; inoltre la maggiore riduzione del diidrotestosterone e l'inibizione di entrambe le 5 alfa reduttasi tipo 1 e 2¹ dovrebbero comportare una azione più precoce ed efficace nella riduzione del sanguinamento intra e post-operatorio nei pazienti sottoposti a TURP.

Lo scopo del lavoro presentato è quello di verificare in maniera prospettica se un pre-trattamento per una sola settimana con dutasteride possa essere utile nel limitare il sanguinamento intra e post-operatorio nei pazienti sottoposti a TURP.

Materiali e metodi

Lo studio prospettico comprende 57 pazienti con età media di 68 anni (range compreso tra 50-86 anni) sottoposti a TURP dall'Ottobre 2004 al Novembre 2005. Il gruppo di pazienti 1-29 è stato trattato una settimana prima dell'intervento di TURP con dutasteride al dosaggio di 0,5 mg die, mentre il gruppo 2-28 è stato trattato con la sola TURP. Sono stati esclusi dallo studio i pazienti sottoposti precedentemente a chirurgia prostatica, con insufficienza renale cronica, con diagnosi di carcinoma prostatico o che erano stati trattati precedentemente alla TURP con anticoagulanti vari e i pazienti in cui si è verificato durante l'intervento una perforazione della capsula o l'apertura di seni venosi. Tutti i pazienti presentavano una esplorazione digitorettale senza evidenza di particolari patologie e un valore di PSA minore di 4 ng/ml. Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardanti l'età, il PSA, il volume prostatico, il valore pre-operatorio di emoglobina, l'ematocrito, il tempo operatorio medio e il tipo di liquido irrigante utilizzato. In tutti i casi è stato valutato il grado di sanguinamento rilevando la riduzione dei valori dell'emoglobina e dell'ematocrito dopo 4 ore e la mattina successiva all'intervento. Tutti i pazienti sono stati operati nello stesso reparto e dallo stesso urologo. I frammenti di prostata resecata sono stati valutati dallo stesso patologo sia per la determinazione del peso che per la diagnosi istopatologica. I pazienti sono stati monitorati sia per il sanguinamento perioperatorio sia per l'eventuale presentarsi di ritenzione urinaria da coaguli o macroematuria richiedente terapia specifica entro il mese dal trattamento.

Risultati

Dei 57 pazienti sottoposti a TURP 3 sono stati esclusi dallo studio per perforazione della capsula prostatica durante la TURP, 2 appartenevano al gruppo non trattato con dutasteride e 1 a quello trattato con dutasteride. Nello studio entrarono 54 casi, di cui 28 trattati una settimana prima con dutasteride e 26 nel gruppo di controllo. Non è stata rilevata alcuna differenza per l'età, il peso del tessuto prostatico resecato e in tutti è stata utilizzata l'anestesia spinale. Nessuno dei pazienti ha richie-

sto emotrasfusioni. Il peso medio del tessuto prostatico resecato è stato di 19 gr. E' stata rilevata una significativa riduzione della presenza di emoglobina nel liquido irrigante nel gruppo trattato con dutasteride rispetto al gruppo controllo (46,3 *versus* 74,6 gr di emoglobina, $p=0.01$) (tabella 1). In riferimento a interventi di più lunga durata e come conseguenza a maggiori perdite ematiche, è stata divisa la quantità di emoglobina presente nel liquido irrigante per il peso della prostata resecata. In tal modo la differenza per la riduzione delle perdite ematiche è stata più evidente nel gruppo trattato con dutasteride rispetto al gruppo di controllo (2,72 *versus* 4,78 gr di emoglobina per grammi di prostata resecata) (tabella 1). Due pazienti del gruppo controllo non trattato preoperatoriamente con dutasteride sono stati nuovamente ricoverati a distanza rispettivamente di 8 e 13 giorni per ritenzione urinaria da coaguli e sono stati sottoposti a revisione endoscopica della loggia prostatica.

Discussione

L'emorragia intra e post-operatoria durante TURP è una delle complicanze che maggiormente può angosciare il chirurgo in quanto, alterando la visione endoscopica e conseguentemente i reperi anatomici, può comportare il rischio di lesioni sfinteriche, perforazione della capsula prostatica, allungamento dei tempi operatori, rischio di ricorrere a emotrasfusioni e incompleta resezione della prostata. L'incidenza di emotrasfusioni eseguite dopo TURP è del 3,9% e la percentuale di ritenzione urina-

ria da coaguli è del 3,3%¹⁰. La finasteride riduce il volume prostatico, induce atrofia e apoptosi nell'epitelio del tessuto prostatico benigno, che risulta essere un importante indice di regressione prostatica conseguente a terapia antiandrogena^{4,5}. Dopo terapia con finasteride è riportata una riduzione della densità microvascolare (MVD) nei pazienti che hanno eseguito un intervento di TURP⁶. Questo dato è stato osservato anche in quelli trattati con dutasteride¹. E' inoltre riportata una più alta densità microvascolare nei pazienti con ematuria da IPB⁸. La terapia con dutasteride provoca una significativa diminuzione (18%) della ampiezza media delle cellule epiteliali benigne, con un grado di atrofia simile sia nella zona transizionale che in quella periferica¹. Il diidrotestosterone intraprostatico nei pazienti trattati con finasteride si riduce del 68%, mentre in quelli trattati con dutasteride del 97%¹. Il periodo necessario per ridurre l'ematuria di origine prostatica attuato dagli inibitori della 5-alfa reduttasi è sicuramente più veloce rispetto al periodo necessario per ridurre il volume prostatico, ed è legato alla riduzione della neoangiogenesi e del flusso ematico prostatico come evidenziato all'ecodoppler, già evidente dopo una settimana di trattamento con dutasteride⁹. A conferma che sono coinvolti altri meccanismi al di fuori del volume prostatico, è stato mostrato come il trattamento con finasteride riduce gli episodi di macroematuria da ipertrofia prostatica benigna già dopo 4 settimane di terapia⁷. Una settimana di terapia con dutasteride prima dell'intervento di TURP è il periodo minimo,

Tabella 1. Effetti del pre-trattamento con dutasteride sul sanguinamento in corso di resezione prostatica transrettale.

Variabili	Trattamento		p
	TURP + Dutasteride (n=28)	TURP (n=26)	
Età media (range)	68 (50-86)	68,5 (51-87)	Non significativo
Prostata resecata (g)	19,3 (7-62)	18,8 (6-58)	Non significativo
Riduzione media Hb			
dopo 4 ore dalla TURP	1,62 (0,1-5,9)	1,93 (0,9-4,8)	0,3
la mattina seguente	1,02 (0,2-3,6)	1,53 (1,3-4,6)	0,6
Perdita di emoglobina			
nel liquido irrigante (g)	46,3 (6-196)	74,6 (8-242)	0,01
per peso di prostata resecata (g)	2,72 (0,4-7,11)	4,78 (1,06-29)	<0,01

ma già efficace per ridurre l'angiogenesi e quindi le perdite ematiche nei pazienti sottoposti a TURP. Inoltre essendo assunto per un breve periodo, esso è ben accettato dal paziente e pratico da gestire nel periodo pre-operatorio. Sono necessari ulteriori studi per verificare se un periodo più lungo di terapia con dutasteride possa essere più appropriato nel ridurre maggiormente le perdite ematiche anche in rapporto al volume prostatico. L'utilizzo della dutasteride nei pazienti con IPB, oltre ad avere l'indicazione per la riduzione dei sintomi ostruttivi, potrebbe essere utile nei pazienti con episodi di macroematuria ricorrente, sia da sola che in associazione agli alfa-litici, nella fase interlocutoria o prepara-

toria all'intervento di TURP.

Conclusioni

Il trattamento con dutasteride una settimana prima dell'intervento di TURP è utile per ridurre le perdite ematiche indipendentemente dal volume prostatico, benchè nel nostro studio in nessuno dei due gruppi è stato necessario ricorrere ad emotrasfusioni. Ulteriori studi sono necessari sia per valutare la durata ottimale del pre-trattamento con dutasteride sia per verificare se tale profilassi riducendo le perdite ematiche possa migliorare la visione endoscopica e quindi il risultato chirurgico. **TiM**

Bibliografia

1. **Andriole G, Humprey P, Ray P, et al.** Effect of the dual 5 alpha reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer. *J Urol* 2004; 172:915-919.
2. **Zhu Y, Cai L, You X, et al.** Androgen-induced prostate-specific antigen gene expression is mediated via dihydrotestosterone in LNCaP cells. *J Andrology* 2003; 24:512-516.
3. **Gormley G, Stoner E, Bruskewitz R, et al.** The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327:1185-1188.
4. **Ravindranath N, Wion D, Brachet P, et al.** Epidermal growth factor modulates the expression of vascular endothelial growth factor in the human prostate. *J Androl* 2001; 22:432-436.
5. **Hochberg D, Basilote J, Armenakas N, et al.** Decreased suburethral prostatic microvessel density in finasteride treated prostates: a possible mechanism for reduced bleeding in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2002; 167:1731-1737.
6. **Foley S, Bailey D.** Microvessel density in prostatic hyperplasia. *BJU int*, 2000; 85:70-74.
7. **Foley S, Soloman L, Weddenburn A, et al.** A prospective study of the natural history of hematuria associated with benign prostatic hyperplasia and the effect of finasteride. *J Urol* 2000; 163:496-498.
8. **Donohue J, Sharma H, Abraham R, et al.** Transurethral prostate resection and bleeding: a randomized, placebo controlled trial of the role of finasteride for decreasing blood loss. *J Urol* 2002; 168:2024-2026.
9. **Ives E, Gomella L, Halpern E, et al.** Effect of dutasteride therapy on Doppler US evaluation of prostate: preliminary results. *Radiology* 2005; 237:197-201.
10. **Mebust W, Holtgrewe H, Cockett A, et al.** Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluation of 3,885 patients. *J Urol* 1989; 141:243-247.

