BPH'nin Progresyonunu Öngörebilir Miyiz?

Ali Atan¹

¹Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH), prostatın stromo-glanduler hiperplazisini ifade eden histolojik bir tanıdır. BPH yaşlanma ile artış gösteren bir hastalıktır. Barry ve ark.'larının çalışmalarında 30 yaş altı erkeklerde histolojik olarak da BPH'nin bulunmadığı, 31-40 yaş arası erkeklerde %8, 51-60 yaş arası erkeklerde %50, 61-70 yaş arası erkeklerde %70, 81-90 yaş arası erkeklerde %90 civarında histolojik olarak BPH olduğu saptanmıştır (1). Histolojik BPH'sı bulunan erkeklerin yaklaşık yarısında makroskopik olarak büyüme meydana gelir. Bu histolojik bulgunun klinik anlamlılığı için alt üriner sistem yakınmaları (AÜSY) ve/veya mesane çıkım tıkanıklığı (MÇT) olmalıdır. BPH hastalarının klinik ve ürodinamik olarak değerlendirilmesinde öykü ve uluslararası semptom skoru, genel fizik muayene ve parmakla rektal muayene, tam idrar analizi, serum kreatinin ve PSA düzeylerinin saptanması, maksimum idrar akım hızının (Q_{max}) ve postmiksion rezidüel idrar miktarının (PMR) ölçümü ve seçilmiş hastalarda batın ultrasonografisi kullanılmaktadır. Bu parametrelere göre BPH'nin nasıl bir seyir göstereceği öngörülebilir. Bu derleme makalesinde BPH'nin progresif bir hastalık olup olmadığı, hangi klinik parametrelerin klinik progresyonda önemli olduğu, hangi hastalarda progresyonun görüldüğü ve progrese olacak hastaların nasıl tanınabileceği konuları detaylandırılacaktır.

BPH Progresyon Gösteren Bir Hastalık Mıdır?

Büyük ölçekli randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda BPH'nin doğal seyri incelenmiştir. Bu çalışmalar kabaca şu şekilde özetlenebilir. Olmsted County çalışması, longitudinal bir çalışmadır. Random seçilen 40-79 yaş arası 2115 erkek 12 yıla kadar takip edilmiştir (2). PLESS (Proscar Long Term Efficacy and Safety Study), çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmadır. Ortalama yaşları 64 yıl olan 3040 erkek çalışmaya alınmıştır ve 4 yıllık sürede takip edilmişlerdir (3,4). MTOPS (Medical Therapy of Prostatic Symptoms) çalışması çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Ortalama yaşları 62 yıl olan 3047 erkek çalışmaya alınmıştır ve 4.5 yıllık sürede takip edilmişlerdir (5). Bu çalışmaların ortak sonucu BPH'nin devamlılık gösteren, progresif bir hastalık olduğudur. Ancak BPH'de progresyonun tanımlanması konusunda bir fikir birliği yoktur.

Hangi Klinik Parametreler Klinik Progresyonda Önemlidir?

Değişik araştırmacılar farklı kriterleri kullanarak BPH progresyonunu tanımlamışlardır. Bu amaçla kullanılan kriterler renal yetmezlik, tekrarlayan üriner enfeksiyon, üriner inkontinans, semptomatik kötüleşme (4 puandan fazla), prostat volüm artışı, Q_{max} azalmasıdır (5-8). Ancak her BPH hastası progresyon göstermemektedir. Progresyon gösterme olasılığını değerlendirmede bazı parametreler kullanılmıştır. Progresyon olasılığı yüksek olan BPH hastalarının ileri yaşta, başlangıçta yüksek semptomlu, düşük Q_{max} değeri bulunan, yüksek PSA saptanan ve büyük prostat volümlü hastalar olduğu belirtilmektedir (2,9). MTOPS çalışmasının bir analizinde belirlenen progresyon kriterleri ise yaşı ≥ 62 yıl, prostat volümünün ≥ 31 ml, bazal PSA düzeyinin ≥ 1.6 ng/ml, Q_{max} değerinin < 10.6 ml/sn ve PMR'nün ≥ 39 ml olmasıdır (10).

İlk Görüldüğünde Progrese Olacak BPH Hastaları Nasıl Tanınabilir?

BPH progresyonu olduğunda hastalarda akut üriner retansiyon (AÜR) meydana gelebilmekte ve cerrahi tedavi ihtiyacı ortaya çıkabilmektedir. Her iki durumda da; hastalarda emosyonel bozukluk, hayat kalitesinde azalma, komplikasyon artışı ve yüksek maliyetli tedaviler gerekebilmektedir. Bu nedenle BPH hastaları ilk görüldüğünde sürecin nasıl gelişeceği, progresyon olup olmayacağı konusunda bir kanaatimizin olması çok önemlidir. Yukarıda bahsedilen parametrelerin tamamının bir anlamı vardır. Ancak bu kriterler içerisinde serum PSA düzeyinin klinik progresyonun en önemli göstergesi olduğu bulunmuştur (3,11). Çünkü serum PSA düzeyinin yaş, prostat volümü, Q_{max} ve semptom düzeyi ile direkt bağlantılı olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca serum PSA düzeyinin prostat kanseri (PKa) tanısında, MÇT tanısında ve BPH medikal tedavisinin seçiminde de önemi vardır.

a. Serum PSA düzeyinin yaş ile arttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle genç hastalarda kanser saptama oranını, yaşlı hastalarda ise PSA testinin özgüllüğünü arttırmak için yaşa bağlı referans aralıkları belirlenmiştir. Bu amaçla yapılmış bir klinik çalışmada normal serum PSA düzeyinin 40-49 yaş arası erkeklerde 0-2.5 ng/mL, 50-59 yaş arası erkeklerde 0-3.5 ng/mL, 60-69 yaş arası erkeklerde 0-4.5

ng/mL ve 70-79 yaş arası erkeklerde ise 0-6.5 ng/mL olduğu belirtilmektedir (12).

b. Serum PSA düzeyi ile prostat volümü arasında da bir korelasyon saptanmıştır. Plasebo kontrollü BPH çalışmalarının analizinde 50-59 yaş aralığında serum PSA düzeyi >1.6 ng/ml, 60-69 yaş aralığında serum PSA düzeyi >2.0 ng/ml ve 70-79 yaş aralığında serum PSA düzeyi >2.3 ng/ml iken prostat volümünün >40 ml olduğu bulunmuştur (13). Longitudinal Baltimor Yaşlanma çalışması sonuçlarına göre de; 40-70 yaş arası erkeklerde serum PSA düzeyinin artması ile prostat volümü arasında net bir ilişki olduğu saptanmıştır (14). Mochtar ve ark.'larının çalışmasında da; serum PSA düzeyi ≥ 1.5 ng/ml olduğunda hastaların %89'unda prostat volümünün >30 ml olduğu gösterilmiştir (15). Bu çalışmaların sonuçlarına göre serum PSA düzeyi prostat volümü için önemli bir göstergedir ve prostat volümü ile PSA düzeyi koreledir (8).

c. Serum PSA düzeyi ile AÜSY arasında da bir ilişki olduğu bilinmektedir. PLESS'de serum PSA düzeyi ile AÜSY'nin, hayat kalitesinin ve Qmax değişiminin öngörülebileceği gösterilmiştir (4). Tek başına PSA ile PSA, prostat volümü, idrar yapmaya başlamada gecikme, 2 saatten sık idrara gitme, semptom sıkıntı indeksi ve Qmax kombinasyonu AÜR gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Sadece PSA değeri, diğer parametrelerin kombinasyon analizi ile aynı sonuçları vermiştir. Yani serum PSA değeri arttığında prostat volümü, alt üriner sistem yakınmaları ve AÜR gelişim riski artmaktadır (16). Djavan ve ark.'larının bir çalışmasında da serum PSA düzeyi 1.4 ng/ml altında iken prostat volüm artışının 0.7 ml/yıl, 1.4 ng/ml üstünde iken prostat volüm artışının 3.3 ml/yıl olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada PSA artışı ile semptomların arttığı, Qmax azalması, AÜR gelişimi ve bunlara bağlı olarak hayat kalitesinde anlamlı bozulma olduğu da saptanmıştır (7).

d. Sınırlı sayıda yapılmış çalışmada serum PSA düzeyinin MÇT'nın bir göstergesi olabileceği saptanmıştır. Serum PSA düzeyi 2 ng/ml altında ise MÇT riskinin %33 olduğu; ancak serum PSA düzeyinin 4 ng/ml üzerine çıktığında ise MÇT riskinin %89 olarak saptandığı belirtilmektedir (17). Lim ve ark.'larının çalışmasında ise 50 yaş üzeri 114 erkekte MÇT göstergesi olarak prostat volümünün, intravezikal prostatik protrüzyonun ve serum PSA düzeyinin faydalı olduğu bulunmuştur (18).

e. Serum PSA düzeyinin BPH medikal tedavisinin seçiminde de önemi bulunmaktadır. Serum PSA düzeyi 1.4 ng/ml üzeri ise 5-ARI tedavisinin daha faydalı olduğunu bilmekteyiz (4). Plasebo kontrollü, çok merkezli, çok uluslu, 2 yıl takipli 3 çalışmanın analizinde PSA düzeyinin ve prostat volümünün AÜR üzerindeki etkisi incelenmiştir. Büyük prostat volümünün ve yüksek serum PSA düzeyinin AÜR için yüksek risk oluşturduğu saptanmıştır. Prostat volümünün 40 ml'den az olduğu hastalarda AÜR riski %1.6 iken 40 ml üzeri volümü olan hastalarda AÜR riski %4.2 bulunmuştur. Serum PSA düzeyi 1.4 ng/ml'nin altında iken AÜR riskinin %0.5, 1.4 ng/ml'nin üzerinde iken %3.9 olduğu belirtilmiştir (19). Büyük prostat ve yüksek PSA düzeyi olan kişilerde tek başına alfa bloker ajanların yetersiz kaldığı gösterilmiştir (20). Alfa bloker ile tedavi başarısızlığı prostat volümü 40 ml üzerinde ise %72, 40 ml altında ise %48 bulunmuştur (21).

Sonuç olarak, BPH progresyon gösterme olasılığı bulunan bir hastalıktır. Progresyonu öngörmede çeşitli para-

metreler kullanılmış olmasına karşın bunlar içerisinde en faydalısı serum PSA düzeyi gibi görülmektedir. Serum PSA düzeyi ile hem BPH'nin nasıl bir seyir göstereceği hem de hangi medikal tedavinin daha faydalı olacağı konusunda öngörümüz olacaktır.

Kaynaklar

1. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* 1984; 132: 474-479.
2. Jacobsen SJ, Jacobson DJ, Girman CJ, Roberts RO, Rhodes T, Guess HA et al. Natural history of prostatism: risk factors for acute urinary retention. *J Urol* 1997; 158: 481-487.
3. Roehrborn CG, McConnell JD, Lieber M, Kaplan S, Geller J, Malek GH et al. Serum prostate-specific antigen concentration is a powerful predictor of acute urinary retention and need for surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 53: 473-480.
4. Roehrborn CG, Boyle P, Bergner D, Gray T, Gittelman M, Shown T et al. Serum prostate-specific antigen and prostate volume predict long-term changes in symptoms and flow rate: results of a four-year, randomized trial comparing finasteride versus placebo. PLESS Study Group. *Urology* 1999; 54: 662-669.
5. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW et al. Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med* 2003; 349: 2387-2398.
6. Emberton M, Andriole GL, de la Rosette J, Djavan B, Hoefner K, Vela Navarrete R et al. Benign prostatic hyperplasia: a progressive disease of aging men. *Urology* 2003; 61: 267-273.
7. Djavan B, Waldert M, Ghawidel C, Marberger M. Benign prostatic hyperplasia progression and its impact on treatment. *Curr Opin Urol* 2004; 14: 45-50.
8. John M. Fitzpatrick and Walter Artibani. Therapeutic Strategies for Managing BPH Progression. *Eur Urol*. 2006; 6: 997-1003.
9. Emberton. The Hallmarks of BPH Progression and Risk Factors. *Eur Urol suppl*. 2003; 2(8): 2-7.
10. Crawford ED, Wilson SS, McConnell JD, Slawin KM, Lieber MC, Smith JA et al. MTOPS Research Group. Baseline factors as predictors of clinical progression of benign prostatic hyperplasia in men treated with placebo. *J Urol* 2006; 175: 1422-1427.
11. Djavan B, Fong YK, Harik M, Milani S, Reissigl A, Chaudry A et al. Longitudinal study of men with mild symptoms of bladder outlet obstruction treated with watchful waiting for four years. *Urology* 2004; 64: 1144-1148.
12. Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993; 42: 276-82.
13. Roehrborn CG, Boyle P, Gould AL, Waldstreicher J. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 53: 581-589.

BPH'NİN PROGRESYONUNU ÖNGÖREBİLİR MİYİZ?

14. Wright EJ, Fang J, Metter EJ, Partin AW, Landis P, Chan D et al. Prostate specific antigen predicts the long-term risk of prostate enlargement: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Urol 2002; 167: 2484-2487.
15. Roehrborn CG, Malice M, Cook TJ, Girman CJ. Clinical predictors of spontaneous acute urinary retention in men with LUTS and clinical BPH: a comprehensive analysis of the pooled placebo groups of several large clinical trials. Urology 2001; 58: 210-216.
16. Mochtar CA, Kiemeny LA, van Riemsdijk MM, Barnett GS, Laguna MP, Debruyne FM et al. Prostate-specific antigen as an estimator of prostate volume in the management of patients with symptomatic benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 2003; 44: 695-700.
17. Laniado ME, Ockrim JL, Marronaro A, Tubaro A, Carter SS. Serum prostate-specific antigen to predict the presence of bladder outlet obstruction in men with urinary symptoms. BJU Int 2004; 94: 1283-1286.
18. Lim KB, Ho H, Foo KT, Wong MY, Fook-Chong S. Comparison of intravesical prostatic protrusion, prostate volume and serum prostatic-specific antigen in the evaluation of bladder outlet obstruction. Int J Urol 2006; 13: 1509-1513.
19. Marberger MJ, Andersen JT, Nickel JC, Malice MP, Gabriel M, Pappas F et al. Prostate volume and serum prostate-specific antigen as predictors of acute urinary retention. Combined experience from three large multinational placebo-controlled trials. Eur Urol 2000; 38: 563-568.
20. Lo KL, Chan MCK, Wong A, Hou SM, Ng CF. Long-term outcome of patients with a successful trial without catheter, after treatment with an alpha-adrenergic receptor blocker for acute urinary retention caused by benign prostatic hyperplasia. Int Urol Nephrol 2010; 42: 7-12.
21. de la Rosette JJ, Kortmann BB, Rossi C, Sonke GS, Floratos DL, Kiemeny LA. Long-term risk of re-treatment of patients using alpha-blockers for lower urinary tract symptoms. J Urol 2002; 167: 1734-1739.

Yazışma Adresi:

Ali Atan,

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

Tel: +90 532 424 20 82

e-mail: aliatanpitt@hotmail.com