

# Prostat Kanseri Nedeniyle Uygulanan Radyoterapi Sonrası Oluşan Alt Üriner Sistem Semptomlarının Tedavisi

Berkan Reşorlu, Recep Büyükalpelli

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

## Özet

Prostat kanseri tedavisinde radyoterapi, son yıllarda yaşanan teknolojik gelişmelere bağlı olarak daha güvenli ve etkin olarak uygulanmaya başlanmıştır; hem hastalar hem de hekimler tarafından daha çok tercih edilir bir tedavi modalitesi olmuştur. Konformal tekniklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte radyoterapiye bağlı izlenen üriner sistem komplikasyonlarının oranı oldukça azalmıştır. Erken (akut) yan etkiler, sıklıkla tedavinin 3. haftasından sonra ortaya çıkmakta ve tedavi bitimini takiben günler-haftalar içinde kendiliğinden gerilemektedir. Alt üriner sistem semptomlarının kalıcı olması durumunda, tedaviye geçmeden önce şikayetlere yol açan patolojiler detaylı olarak sorgulanmalıdır. Mevcut olan depolama yada boşaltım semptomlarına göre tedavi seçenekleri masaya yatırılarak hastaya anlatılmalı, sonuç olarak minimum yan etkiyle optimum semptom kontrolü sağlayacak seçenek ya da kombinasyonların kullanımı tercih edilmelidir. Geç yan etkilerin görülme olasılığı ise modern radyoterapi uygulamalarından sonra oldukça azalmış olup, cerrahi müdahale gerektirecek yan etkiler neredeyse hiç gözlenmemektedir. Yan etkilerin ciddi olması halinde internal ürotomi, mesane boynu rezeksiyonu, perkütan nefrostomi, kutanöz ureterostomi, sistektomi veya üriner diversiyon gibi cerrah işlemler uygulanabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Alt üriner sistem semptomları, prostat kanseri, radyoterapi

## Giriş

Prostat kanseri, batılı ülkelerde erkeklerde en sık izlenen nonkutanöz malignite olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanser vakalarının %27'lik bölümünü oluşturmaktadır. Yaşamı boyunca yaklaşık her 7 erkekte 1'i (%15,3) prostat kanserine yakalanmakta, 38 erkekte 1'i (%2,6) ise bu hastalık nedeniyle ölmektedir (1). Oldukça sık izlenen bu hastalığa yaklaşımda birçok tedavi seçeneği mevcut olup; bu alternatifler arasında seçim yaparken hasta ve tümöre bağlı birçok faktör göz önüne alınmaktadır. Tedavi seçiminde rol oynayan faktörlerden birisini de tedavi sonrası hastanın yaşam kalitesi oluşturmaktadır. Birçok hasta tedavi sonrası gelişebilecek erektil disfonksiyon, inkontinans veya alt üriner sistem semptomları gibi komplikasyonlardan ötürü farklı tedavi seçeneklerine yönelebilmektedir.

Bu tedavi seçenekleri arasında yer alan radyoterapi özellikle son 20 yılda yaşanan teknolojik gelişmelere bağlı olarak

daha güvenli ve etkin olarak uygulanmaya başlanmıştır, hem hastalar hem de hekimler tarafından daha çok tercih edilir olmuştur (2). Erken evre hastalıkta küratif bir tedavi yöntemi olarak tek başına uygulanabilirken; radikal prostatektomi sonrası adjuvan tedavi yöntemi olarak, lokal ileri evre hastalıkta androjen blokajı ile birlikte, lokal nüksü olan hastalarda kurtarma tedavisi olarak, yine metastatik hastalıkta palyasyon amaçlı uygulanabilmektedir (3). Günümüzde brakiterapi, üç boyutlu konformal radyoterapi (3DRT), yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT), görüntüleme eşliğinde radyoterapi (IGRT) gibi modern radyoterapi teknikleri sayesinde özellikle lokalize prostat kanserli olgularda, radikal prostatektomi sonuçlarına benzer biyokimyasal kontrol ve sağkalım oranları alınmaktadır.

Radyoterapiye bağlı komplikasyonlar, sıklıkla gastrointestinal (özellikle rektum) ve genitoüriner (özellikle mesane) sistemlerin etkilenmesine bağlı gelişmekte olup; ortaya

çıkış zamanına göre akut ve kronik komplikasyonlar olarak değerlendirilmektedir. Akut semptomlar, sıklıkla tedavinin 3. haftasından sonra ortaya çıkmakta ve tedavi bitimini takiben günler-haftalar içinde kendiliğinden gerilemektedir. Akut yan etkilerin patogenezinin hızlı bölünen epitel hücrelerinin etkilenmesi sorumludur. Yan etkilerin gelişmesi ve şiddeti; tedavi süresi ile fraksiyon başına düşen radyasyon dozunun miktarı ile ilgilidir. Konformal radyoterapi teknikleri ile birlikte genitoüriner ve gastrointestinal yan etkilerde doz arttırılmasına rağmen %30 oranında azalma izlenmiştir.

Geç komplikasyonlar ise sıklıkla 6. aydan sonra ortaya çıkmakta olup, mesane boynu kontraktürü ve mesane kapasitesinin azalması semptomların en sık nedenini oluşturmaktadır. Geç yan etkilerin patogenezinin ise vasküler hasar sorumlu tutulmaktadır. Modern radyoterapi uygulamalarından sonra ciddi geç yan etki ile karşılaşma olasılığı oldukça azalmış olup, cerrahi müdahale gerektirecek yan etkiler neredeyse hiç gözlenmemektedir. Yan etkilerin ciddi olması halinde internal üretrotomi, mesane boynu rezeksiyonu, perkütan nefrostomi, kutanöz üreterostomi, sistektomi veya üriner diversiyon gibi cerrah işlemler uygulanabilmektedir.

Konformal tekniklerin kullanılmaya başlanması ile birlikte radyoterapiye bağlı izlenen üriner sistem komplikasyonlarının oranı oldukça azalmıştır (4). Bunlar içerisinde cerrahi müdahale gerektiren grade 3 ve 4 komplikasyonlar %1'den daha düşük oranda izlenmektedir. Chennupati ve ark. (4) yapmış oldukları çalışmalarında, IMRT ve IGRT gibi konformal radyoterapi tedavilerini takiben yapılan 4. yıl kontrolünde hastaların %92'de gastrointestinal, %76'da ise genitoüriner sisteme ait grade 2 veya daha yüksek komplikasyonların izlenmediği görülmüştür. Yakın zamanlı yapılmış bir başka çalışmada ise lokalize prostat kanserli vakalarda eksternal radyoterapi sonrası üriner inkontinans oranı %1,3 olarak bildirilmiş; inkontinansın tedavi öncesi transüretal prostat rezeksiyonunun (TUR-P) operasyonu geçiren hastalarda, yapılmayanlara göre daha yüksek oranda gözlemlendiği saptanmıştır (%2'ye karşı %0,2) (5).

Yine brakiterapi sonrası üriner inkontinans oranları, öncesinde TUR-P operasyonu geçirmiş hastalarda daha yüksek oranda bulunmuştur. Mock ve ark. (6) yapmış oldukları çalışmalarında, brakiterapi sonrasında inkontinans oranını %3 olarak bildirmişler; TUR-P operasyonu geçirmiş hastalarda bu oranı %19, TUR-P sonrası birden çok üretral girişim geçi-

ren hastalarda ise %53 olarak tespit etmişlerdir. Brakiterapi tedavisi sonrası medikal tedaviye dirençli obstruktif semptomlar hastaların %2-3'lük kesiminde gelişmektedir (7).

Bilindiği gibi alt üriner sistem semptomları (AÜSS); depolama semptomları (pollaküri, nokturi, sıkışma, sıkışma inkontinansı), boşaltım semptomları (zayıf idrar akımı, kesik kesik veya çatallı işeme, idrarı başlatmakta güçlük, zorlanarak idrar yapma, terminal damlama) ve işeme sonrası semptomlar (rezidü idrar hissi, postmiksiyonel damlama) olarak sınıflandırılmaktadır (8). Radyoterapi sonrası mesanenin etkilenmesi sonucu AÜSS gelişebilmektedir.

Hastaların bir kısmında ise mesane mukozasında meydana gelen ödem ve erozyon neticesinde hematüri ve disüri semptomları oluşabilmektedir. Mukozal hasarı önlemeye yönelik çeşitli intravezikal uygulanan tedavi yöntemleri (formalin veya gümüş nitrat solüsyonları, kondroitin sülfat, vb) veya hiperbarik oksijen tedavisi kullanılabilir. Gerek ürotelyumda meydana gelen hasar, gerekse AÜSS'nin direk etkisi bu hastalarda üriner sistem enfeksiyonu, obstruktif üropati, taş oluşumu, inkontinans vb. komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu şikayetlerin izlendiği hastalarda ana hedef, bu duruma sebep olan temel patolojiyi ortaya koyup, uygun tedavi seçeneğini sunmak olmalıdır.

#### Tedavi Alternatifleri

Prostat kanseri sonrası gelişen AÜSS'nin medikal tedavisinde birçok alternatif yaklaşım mevcut olup, bunlar Tablo 1'de kısaca özetlenmiştir.

Mesane dolum semptomlarının kontrolünde ve birinci basamak tedavisinde antimuskarinik ilaçlar oldukça etkilidir. Günümüzde antimuskarinik olarak kullanılan ajanlar olan darifenasin, fesoterodin, oksibutin, propiverin, solifenasin, tolterodin ve tropisiumun; sıkışmayı, sıkışma inkontinansını, gündüz işeme sıklığını veya işeme frekansını anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Antimuskarinik tedavinin etkinliği tartışılmaz olmasına rağmen hastanın tedaviyi tam olarak kavraması önemlidir. Geniş bir randomize kontrollü çalışmada, sıkışma inkontinansı olan hastaların %95'i plaseboya nazaran tedaviden fayda gördüğünü, özellikle aktif içeriği aldığına inandığı sürece, bildirmiştir (9).

Muskarinik reseptör antagonistleri genel olarak iyi tolere edilirler ve plaseboya kıyasla rezidü idrar artışı veya akut üriner

**Tablo 1. Alt üriner sistem semptomlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar: Modifiye Oxford Sınıflaması'na göre**

İlaç	Kanıt derecesi	Öneri düzeyi
<b>Antimuskarinik ilaçlar</b>		
• Darifenacin	1	A
• Fesoterodine	1	A
• Imidafenacin	1	B
• Propantheline	2	B
• Solifenacin	1	A
• Tolterodine	1	A
• Trospium	1	A
<b>Mikst etkili ilaçlar</b>		
• Oksibutin	1	A
• Propiverine	1	A
• Flavoksate	2	D
<b>Membran kanalları üzerinden etkili ilaçlar</b>		
• Kalsiyum kanal blokerleri	2	D
• Potasyum kanal açıcıları	2	D
<b>Antidepresanlar</b>		
• İmipramin	3	C
• Duloksetin	2	C
<b>Alfa adrenerjik reseptör antagonistleri</b>		
• Alfuzosin	3	C
• Doksazosin	3	C
• Prazosin	3	C
• Terazosin	3	C
• Tamsulosin	3	C
• Silodosin	3	C
• Naftopidil	3	C
<b>Beta adrenerjik reseptör agonistleri</b>		
• Mirabegron	1	B
• Terbutalin	3	C
• Salbutamol	3	C
<b>PDE5 inhibitörleri</b>		
• Tadalafil, vardenafil, sildenafil	1	B
<b>Siklooksijenaz inhibitörleri</b>		
• Indomethacin	2	C
• Flurbiprofen	2	C
<b>Toksinler</b>		
• Botulinum toksin (idiopatik, nörojenik)	1	(A, B)
• Kapsaisin	2	C
• Resiniferatoksin	2	C
<b>Diğer ilaçlar</b>		
• Baklofen	3	C
<b>Hormonlar</b>		
• Estrogen	2	C
• Desmopressin	1	A

PDE5: fosfodiesteraz 5 inhibitörleri

retansiyon insidansları benzerdir. Ancak Herschorn ve ark. (10) yaptığı bir çalışmada fesoterodin 8 mg alan erkeklerin %5,3'ünde üriner retansiyon geliştiği görülmüş ki bu oranın plaseboya göre daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle her ne kadar güvenli oldukları bildirilse de bu hastaların rezidüel idrar açısından düzenli kontrol edilmeleri gerekmektedir.

Radyoterapi sonrası aşırı aktif mesane (AAM) gelişen ve medikal tedaviye dirençli hastalarda intravezikal botulinum toksin enjeksiyonu, temiz aralıklı kateterizasyon ve cerrahi tedavi seçenekleri arasındadır. Botulinum toksin etki mekanizması efferent etki (sinir kas kavşağı, asetilkolin) ve afferent etki (duyusal reseptörler, nörotransmitterler) yoluyla olup, etki süresi ortalama 6-9 aydır. Özellikle son yıllarda geçtikçe popülerite kazanan bir yöntem olmasına karşın, işeme sonrası rezidü idrar miktarını arttırabileceği ve temiz aralıklı kateterizasyon uygulaması gerektirebileceği ve bunun da artmış üriner sistem enfeksiyon sıklığını beraberinde getireceği akıld tutulmalıdır. Optimum doz belirlenememiş olsa da AAM tedavisinde 100-200 U botulinum toksin A'nın sulandırılarak 20-30 noktadan (trigon hariç) intravezikal enjeksiyon şeklinde uygulanması pratikte en sık kullanılan yöntemdir.

Mirabegron, mesane doluluk semptomlarının tedavisinde kullanılan beta-3 agonisti ajandır. Bu reseptörün uyarılması ile birlikte boşaltım basıncı etkilenmeden mesane kapasitesinin arttığı, miksiyon sıklığında önemli ölçüde azalma olduğu gösterilmiştir. Çeşitli faz III çalışmalarda mirabegron, erkek AÜSS'da etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak sunulmuştur (11). Mirabegrona bağlı en sık rapor edilen yan etkiler; hipertansiyon, idrar yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve nazofarenjit olarak bildirilmektedir. Bu ajan radyoterapi sonrası doluluk semptomları olan ve antikolinerjik tedavisine yanıtız ya da yan etkilerinden dolayı tedavi alamayan hastalara bir tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Alfa blokerler, prostat düz kası ve mesane boynunda yoğun olarak bulunan alfa 1 adrenerjik reseptörlerini bloke ederek düz kaslarda relaksasyona yol açan ve mesane çıkım obstruksiyonunu ortadan kaldıran ajanlardır. Yeni yapılan çalışmalarda, bu gevşemeden bağımsız olarak kan damarları, ürotelyum, afferent sinirler ve mesane düz kaslarındaki gevşemenin de klinik etkinliğinin olduğu belirtilmektedir. Kinazolin içerikli alfuzosin, doksazoin ve terazosin, kinazolin içermeyen tamsulosin ve silodosin bu amaçla kullanılmaktadır.

Alfa-blokerler, obstruksiyona bağlı orta ve şiddetli AÜSS'larında hızlı ve güçlü etkinliği ile yan etki oranının düşük olmasından ötürü birincil tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Hem depolama hem de boşaltım ile ilgili olan AÜSS'ni azalttıkları gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda alfa-blokerler ile hastaların International Prostate Symptom Score (IPSS)'lerinde yaklaşık %30-40 azalma ve Qmax değerinde yaklaşık %20-25 artış saptanmıştır (12).

Asteni, baş dönmesi ve ortostatik hipotansiyon en sık görülen yan etkilerdir ve en belirgin olarak doksazosin ve terazosinde görülür. Yine bu ajanlar anormal ejakulasyona (retrograd ejakulasyon, ejakulasyon azalması veya yokluğu) neden olabilmektedirler (silodosin ve tamsulosin de diğer alfa blokerlere göre daha fazla görülmektedir). Oküler bir yan etki olarak intra-operatif floppy iris sendromu, alfa-bloker kullanan hastalarda katarakt cerrahisi sonrası görülen bir komplikasyon olarak 2005 yılında rapor edilmiştir. Tüm alfa-blokerler ile görülmesine rağmen en sık tamsulosin ile izlenmektedir.

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i), intraselüler siklik guanozin monofostat'ı arttırarak detrüsor, prostat ve üretrada ki düz kas tonusunu azaltırlar. Ayrıca prostat ve mesanedeki kronik enflamasyonu azalttığı ve afferent sensor sinirlere etki ettiği, alt üriner sistemin kan akımını ve oksijenizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. AÜSS olan hastalarda birçok selektif oral PDE5i ile yapılan çalışma olmasına rağmen, lisanslı tek ilaç tadalafil 5 mg'dir. Gacci ve ark. (13) bu konuda yakın zamanda yayınlamış oldukları 12 makalelik bir meta-analiz mevcuttur. Bu meta-analizde PDE5i ile  $\alpha$  bloker kombinasyonunda; plasebe ve sadece alfa bloker alan gruba göre IPSS skorunda (-1,8, p=0,05), IIEF skorunda ve Qmax değerinde anlamlı iyileşme saptandığı tespit edilmiştir.

Fitoterapi, RT sonrası gelişen AÜSS'nin tedavisinde kullanılan bir alternatiftir. Bitkisel ilaç preparatları kökler, tohumlar, polen, ağaç kabukları veya meyvelerinden imal edilmektedirler. Sıklıkla kullanılan bitkisel preparatlar; cucurbita pepo (kabak çekirdeği), hypoxis rooperi (Güney Afrika yıldız otu), Pygeum africanum (Afrika erik ağacının kabuğu), Secale cereale (çavdar poleni), Serenoa ekstresi (Sabal serrulata; saw palmetto) and Urtica dioica (ısırgan otu kökü). Bu ajanların nasıl etki ettiği tam olarak bilimese de; fitosterol, sitosterol, yağ asidi ve lektin içeriklerinin anti-inflamatuar, anti-androjenik ve östrojenik etki göstererek semptomlarda iyileşme sağladığı tahmin edilmektedir.

## Sonuç

Prostat kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda sonrasında AÜSS gelişmesi durumunda, tedaviye geçmeden önce şikayetlere yol açan patolojiler detaylı olarak sorgulanmalıdır. Mevcut olan depolama yada boşaltım semptomlarına göre tedavi seçenekleri masaya yatırılarak hastaya anlatılmalı, sonuç olarak minimum yan etkiyle optimum semptom kontrolü sağlayacak seçenek ya da kombinasyonların kullanımı tercih edilmelidir. Ancak hangi hasta grubunda hangi tedavi yönteminin seçilmesi gerektiği konusunda bir standardizasyon yapabilmek için, iyi planlanmış, geniş hasta gruplarını içeren ve uzun dönem takip sonuçları olan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29. [CrossRef]
2. Tanıdır Y, Türkeri L. Prostat kanserinde primer küratif tedavi olarak uygulanan radyoterapi sonrası nükslerin tedavisi. *Üroonkoloji Bülteni* 2012; 11: 134-41.
3. Çaloğlu VY, Çaloğlu M. Prostat kanseri tedavisinde eksternal radyoterapi. *Türkiye Klinikleri* 2014; 7: 101-7.
4. Chennupati SK, Pelizzari CA, Kunnavaikkam R, Liauw SL. Late toxicity and quality of life after definitive treatment of prostate cancer: redefining optimal rectal sparing constraints for intensity-modulated radiation therapy. *Cancer Med* 2014; 3: 954-61. [CrossRef]
5. Mottet N (Chair). EAU Guidelines on prostate cancer, 2016.
6. Mock S, Leapman M, Stock RG, Hall SJ, Stone NN. Risk of urinary incontinence following post-brachytherapy transurethral resection of the prostate and correlation with clinical and treatment parameters. *J Urol* 2013; 190: 1805-10. [CrossRef]
7. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Craig AP. *Campbell-Walsh Urology*. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.
8. McVary KT, Roehrborn CG, Avins AL, Barry MJ, Bruskewitz RC, Donnell RF, et al. Update on AUA guideline on the management of benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2011; 185: 1793-803. [CrossRef]
9. DuBeau CE, Khullar V, Versi E. 'Unblinding' in randomized Wodrich ve Fowler controlled drug trials for urinary incontinence: Implications for assessing outcomes when adverse effects are evident. *Neurourol Urodyn* 2005; 24: 13-20. [CrossRef]
10. Herschorn S, Jones JS, Oelke M, MacDiarmid S, Wang JT, Guan Z. Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactivebladder: a pooled analysis of 2 phase III studies. *Urology* 2010; 75: 1149-55. [CrossRef]
11. Tyagi P, Tyagi V. Mirabegron, a  $\beta_3$ -adrenoceptor agonist for the potential treatment of urinary frequency, urinary incontinence or urgency associated with overactive bladder. *IDrugs* 2010; 13: 713-22.
12. Michel MC, Mehlburger L, Bressel HU, Goepel M. Comparison of tamsulosin efficacy in subgroups of patients with lower urinary tract symptoms. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1: 332-5. [CrossRef]
13. Gacci M, Corona G, Salvi M, Vignozzi L, McVary KT, Kaplan SA, et al. A systematic review and metaanalysis on the use of phosphodiesterase 5 inhibitors alone or in combination with ablockers for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2012; 61: 994-1003. [CrossRef]