

Pelvik radyoterapiler sonrası ereksiyon bozuklukları

Yrd. Doç. Dr. A. Seydi Bozkurt, Prof. Dr. Murat Çakan
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji AD

Prostat kanseri (PC) batı ülkelerinde cilt-dışı malignitelerin en sık olanıdır (1). Hem prostata spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanımı hem de hastaların erken tedavinin küratif olduğu konusundaki bilgilerinin artması sonucu tanı konulan hasta sayısı artmaktadır. Prostat kanserinin küratif tedavisi radikal prostatektomi (RS) ve radyoterapidir (RT). Radyoterapide esas olarak external-beam radyoterapi (EBR) veya brakiterapi (BT) yöntemleri kullanılmaktadır. Her iki tedavi yönteminde de hastalar yıllarca verilen tedavinin sekeli ile yaşarlar. Bu nedenle verilen tedavilerin insan yaşam kalitesine etkilerinin bilinmesi gereklidir. Zira hastaların çoğu bu tedaviler arasında karar verirken tedavi sonrası görülen erektil disfonksiyon (ED) oranlarını göz önüne alırlar. RT'nin verildiği diğer bir önemli hasta grubunu mesane ve rektum kanserliler oluşturur.

RT sonrası ED gelişimini içeren çalışma sayısı azdır (1). Genelde RT'nin barsak ve üriner sisteme etkisi sorgulanmıştır. 1970'lerdeki ilk yayınlarda EBRT sonrası ED oranının %41'in üzerinde olduğu belirtilmiştir (2, 3). 1980'lerde teknikteki modernleşme (daha modern Megavolt enerjilerinin kullanımı) ile ED oranı %11-73 olarak rapor edildi (2, 3). 1990'larda 3-boyutlu konformal RT (3D-CRT) teknikleri gelişmiş ve daha çok alan ve şekilli bloklar, bilgisayar planlayıcı sistem ve 3-boyutlu tedavi planlarının kullanımı ile daha küçük tedavi volümleri kullanılarak toksisite azaltılmıştır (1). Yeni yapılan çalışmalarda RT sonrası saptanan ED oranı %6-84'dir (4). Fransson ve Widmark'ın çalışmasında bu oran %56 iken adjuvan hormonoterapi alan grupta ise oran %87'dir (5). BT, EBRT'nin komplikasyonlarını azaltmak için geliştirilmiş bir RT yöntemidir ve BT sonrası ED oranları %24-50'dir (6). Sadece 125I veya 103Pd kullanıldığında belirtilen ED oranı %5-51 iken (7, 8) en yüksek oran 192Ir ile EBRT'nin kombinasyonunda (%25-89) saptanmaktadır (2, 8). Mesane kanserli hastalar genelde PC'lı hastalardan daha yaşlıdır ve sigara içme oranı yüksektir. Bu hastalarda RT sonrası ED oranı Lynch ve ark.nın

çalışmasında %41 bulunmuş iken, Zietman ve ark çalışmasında RT+kemoterapi alan hastalarda %36 full ereksiyon, %54 vajinal penetrasyona yetecek kadar ereksiyon olduğu rapor edilmiştir (9, 10). Pelvik alana verilen radyasyon dozunu azaltarak hasarı azaltmak amacıyla yeni teknikler ["intensity modulated RT (IMRT)", "referans markerlerin implantasyonu" gibi] geliştirilmiştir (1). Birçok çalışmada RT ile radikal prostatektomi sonrası uzun dönem seksüel disfonksiyon oranlarının benzer olduğu rapor edilmiştir (11, 12). Aslında RT'nin etkilerini tam olarak saptamak için yapılacak bir çalışmada RT ile konservatif tedavi kollarının olması gereklidir. Ancak, bilgilerimize göre, bugüne kadar yapılmış böyle bir çalışma bulunmamaktadır.

RT sonrası ED sonuçlarını içeren çalışmaların çoğu retrospektiftir. Çoğu yayında uygun tanımlama olmaksızın "potens" veya "impotens" tanımını kullanılmış ve RTC QLQ-C30 gibi bazı sorular hariç yaşam kalitesi değerlendirilmesi yapılmamıştır. ED tanısı genellikle sorgulama formu veya telefon görüşmeleri ile ortaya konmuş ve erektil fonksiyon tek bir soru ile değerlendirilmiştir (1). Dahası, takip süreleri 3 yıldan kısadır. Oysa bu hastalar daha uzun süre yaşamakta ve ED oranları da zamanla artmaktadır. Nitekim yapılan bir çalışmada ereksiyondaki bozulmanın 4 yıl sonra dahi devam ettiği belirtilmiştir (5). Bu nedenle çalışmalarda geç dönem sonuçlarının değerlendirilmesi önemlidir. Birçok dile çevrilmiş olan Uluslararası Eretil Fonksiyon Sorgulama Formu (IIEF) spesifik olarak kanser hastaları için geliştirilmese de bu çalışmalarda kullanılması gereken sorgulama formudur.

RT sonrası ED gelişmesinde en önemli prognostik faktörler radyasyon dozu ve tedavi öncesi ereksiyon durumu olarak belirtilmektedir. RT öncesi iyi ereksiyonu olan, genç ve sigara içmeyen hastaların daha iyi prognoza sahip oldukları rapor edilmiştir (13). Diğer bir çalışmada da sigara içmeme, BMI>25 olması ve fiziksel aktivitenin RT sonrası ED gelişimini azaltan faktörler olduğu rapor edilmiştir (14).

RT sonrası görülen ED'nin etiyolojisi multifaktöryel olup vasküler toksisite, fibrozis, nörotoksisite ve psikolojik faktörleri içerir (15). Penil arter ve kruralar prostat dokusuna yakınlığı nedeniyle RT'den etkilenirler. Kolorektal kanserli hastalara verilen RT'nin veziküla seminalise etkisi nedeniyle ejakülatuvar disfonksiyon gelişebilmektedir (16). Testislerin etkilenmesi sonucu testiküler disfonksiyon da gelişebilmektedir (17). 1980'lerde ve 90'ların başında PC'lı hastalara verilen RT dozu 65-70 Gy iken bugün doz 70 Gy'in üzerindedir ve genellikle adjuvan hormonoterapi de verilmektedir (18). Bu durumda tanı ve tedavide karmaşıklığı arttırmaktadır. RT'nin peniste temel etkisi arteriyoller seviyede olsa da yüksek (>20Gy) dozlarda daha büyük arterlerde de hasar oluşur (19). Akut fazda mikrodamarlarda rüptür olurken kronik fazda endarteritis obliterans meydana gelmektedir (20). Ayrıca, düşük dozlarda dahi (0.1-1 Gy) endotelial hücre hasarı olabilmektedir (21).

1980'de Goldstein ve ark. nın 32 hastayı detaylı değerlendirdikleri bir çalışmalarında RT verilen vakalarda %79 oranında ED geliştiğini, ED gelişmesi süresinin ortalama 13.9 ay olduğunu, 1-5 yıllık takipte ereksiyonda düzelme olmadığını ve çoğu hastada nedenin vasküler hasar olduğunu rapor edilmiştir (22). Chuang VP'nin çalışmasında da RT sonrası peniste arteriyel hasar ve sonuçta da, oklüzyon geliştiğini belirtilmiştir (23). Zelefsky ve Eid EBRT sonrası ED gelişen hastalarda %63 arteriyojenik disfonksiyon ve %32 oranında kavernozaal disfonksiyon olduğunu rapor etmişlerdir (24). Mulhall ve ark. EBRT sonrası ED gelişen 16 hastada kombine arterio-venöz disfonksiyon olduğunu (%100 arteriyel yetmezlik, %90 oranında VOD) ve venöz kaçağın çoğu hastada kruralardan olduğunu belirtmiştir (19). En çok radyasyon penil yapıların en proksimal porsiyonuna olduğundan venöz kaçağın daha sık kruralardan olması sürpriz değildir (19, 25). Nitekim total planlanan RT dozunun %35'inin korporal yapının en proksimal 2-3 cm'ini etkilediği ortaya konmuştur (25). Mittal ve ark.nın çalışmasında ise penil vasküler akımda bir değişiklik saptanmamıştır (26). RT sonrası kavernozaal düz kaslarda ve endotelde de hasar oluşmaktadır (27). Nitekim, Wiedermann ve ark.nın çalışmasında RT sonrası kavernozaal düz kaslar'ın nitrogliserine cevabında azalma olduğu (28); Carrier ve ark. nın çalışmasında da RT verilen ratlarda NOS içeren lif miktarında belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir (29).

RT sonrası ED gelişmesinde hem verilen RT dozu hem

de radyasyon verilen alanın genişliği önemli gözükmektedir. Bilindiği üzere penil-kavernozaal arteriyel sistem bir end-arter sistemidir ve kollateral gelişimi kısıtlıdır. Dolayısıyla, ancak küçük alanlara RT verilince sağlam komşu alanlardan kolleteraal gelişebilmektedir (30). Fisch ve ark. EBRT'de bulbusun %70'ne ≥ 70 Gy radyasyon verilmesinin ED gelişmesi için çok yüksek bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir (31). Benzer sonuç BT için de rapor edilmiştir (32). DiBiase ve ark.da ED'nin penil nörovasküler demete yüksek miktarda radyasyon verilmesi sonucu oluştuğunu rapor etmişlerdir (33). Ancak, bazı çalışmalarda ise böyle bir ilişki bulunmamıştır (34, 35).

Pelvik vasküler yapılar verilen radyasyon miktarının azaltılması ED oranını düşürebilir. Aslında, daha küçük alana RT verilmesinin daha iyi seksüel sonuçları olduğu rapor edilse de (36) konvansiyonel ve konformal radyasyon tekniklerinin ED oranları benzer bulunmuştur (37). 3D-RT'de dahi erektil cisimlerin posterior kısmına ciddi miktarda radyasyon gelmektedir. Bu doz prostata uygulanan dozun %30'udur (8). Sethi ve ark.nın çalışmasında BT veya IMRT'de penil bulbus ve korporal cisimlere uygulanan dozun yaklaşık %50 oranında daha düşük olduğu tespit edilmiştir (38). IMRT tekniği penil bulbus ve korporal yapılar en az seviyede radyasyon verilmesini sağlayan bir teknolojiyi içerir. IMRT 1996'da PC tedavisine girdikten sonra 3D-CRT'ye göre mesane ve rektum gibi kritik yapılara verilen doz ciddi oranda azalmıştır (38). IMRT tedavisi image-guided RT (IGRT) ile uygulandığında daha iyi sonuçlar elde edilmekte ve yan etkiler daha az olmaktadır (39). Prostata altın markerler konularak konturları daha iyi seçilebilmekte ve rektum ve penil yapılara verilen doz azaltılabilmektedir (40). MRI ile intraprostatik referans markerlerin kullanılması sayesinde CT'den daha iyi görüntüleme sağlanabilmektedir (41). Ayrıca, 3D-CRT de "MRI ve CT imaj füzyon software" sistemi kullanıldığında penil bulbus ve korporal yapılar daha iyi tanımlanabilmektedir. Bütün bu bilgiler yorumlanırken bulbusun ereksiyona katkısının çok az veya hiç olduğu, asıl önemli yapının korpus kavernozaum olduğu da akılda tutulmalıdır.

Teorik olarak RT sonrası ED gelişen hastalarda sırayla 1. 2. ve 3. basamak tedavileri uygulanabilir. Weber ve ark. sildenafil 100 mg ile tedavi edilen hastalarda %77 oranında erektil fonksiyonda iyileşme olduğu rapor etmiştir (42). Bu çalışmada adjuvan hormonoterapi alan hastaların da yaklaşık yarısında sildenafil tedavisi başarılı bulunmuş-

tur. Sildenafil ile benzer sonuçlar Zelefsky ve ark tarafından da rapor edilmiştir (43). Incrocci ve ark. sildenafil ve tadalafil'in 3D-CRT sonrası ED gelişen hastalarda sırasıyla %57 ve %55 oranında başarılı olduğunu rapor etmişlerdir (44). Yeni yapılan bir açık uçlu, kör çalışmada tadalafil ile hastaların %84'de ereksiyonda iyileşme ve %69'unda başarılı koit olduğu saptanmıştır (45). Pisansky ve ark.'nın yeni yayınlanan bir çalışmasında ise günlük 5 mg tadalafil verilmesinin 1 yıllık takip süresince ereksiyon fonksiyonunda iyileşme yapmadığı rapor edilmiştir (46).

Kaynaklar

1. Incrocci L. Radiation therapy for prostate cancer and erectile (dys)function: The role of imaging.; *Acta Oncologica*. 2005;44:673-678.
2. Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: A review.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:681-693.
3. Incrocci L, Slob AK. Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer.; *Urology*. 2002;60:1-7.
4. Pinkawa M, Gagel B, Piroth MD, et al. Erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer.; *Eur Urol*. 2008;55:227-236. One of the few prospective assessments of erectile function after radiotherapy.
5. Fransson P, Widmark A. Self-assessed sexual function after pelvic irradiation for prostate carcinoma. Comparison with an age-matched control group.; *Cancer*. 1996;78:1066-1078.
6. Van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: a critical review.; *Radiother Oncol*. 2007;84:107-113.
7. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE. Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47:1261-1266.
8. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer.; *J Urol*. 2001;165:436-439.
9. Lynch WJ, Jenkins BJ, Fowler CG, et al. The quality of life after radical radiotherapy for bladder cancer.; *Br J Urol*. 1992;70:519-521.
10. Zietman AL, et al. Organ conservation in invasive bladder cancer by transurethral resection, chemotherapy and radiation: results of a urodynamic and quality of life study on long-term survivors.; *J Urol*. 2003;170:1772-1776.
11. Mark S, Litwin, et al. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from capsure.; *Urology*. 1999;54:503-508.
12. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study.; *J Clin Oncol*. 1998;16:275-283.
13. Banker FL. The preservation of potency after external beam irradiation for prostate cancer.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15: 1988;219-220.
14. Thomas RJ. Lifestyle factors correlate with the risk of late pelvic symptoms after prostatic radiotherapy. *Clinical Oncology*. 2013;25:246-251.
15. Morgentaler A. Male impotence. *Lancet*. 1999;354:1713-1718.
16. Zelefsky MJ, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:491-500.
17. Buchli C, Martling A, Arver S, Holm T. Testicular function after radiotherapy for rectal cancer. A review.; *J Sex Med*. 2011;8:3220-3226.
18. Ganswindt U, et al. 70 Gy or more: Which dose for which prostate cancer?; *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131:407-419.
19. Mulhall JP, Ahmed A, Mohideen N. The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer.; *JSM*. 2004;1(Suppl 1):109, Abstract UP38.
20. Fajardo L FaB, M. Vascular lesions following radiation.; *Pathol Annual*. 1988;23:297-330.
21. Wiedermann JG, Marboe C, Amols H, Schwartz A, Weinberger J. Intracoronary irradiation markedly reduces neointimal proliferation after balloon angioplasty in swine: Persistent benefit at 6-month follow-up.; *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1451-1456.
22. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, Babayan RK, Krane RJ. Radiation-associated impotence.; *JAMA*. 1984;251:903-910.
23. Chuang VP. Radiation-induced arteritis.; *Sem Roent*. 1994;29:64-69.
24. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40:129-133.
25. Mulhall JP, Yonover PM, Sethi A, Yasuda G, Mohideen N. Radiation exposure to the corporal bodies during 3-dimensional conformal external beam radiation therapy for prostate cancer.; *J Urol*. 2002;164:539-542.
26. Mittal B. A study of penile circulation before and after radiation in patients with prostate cancer and its effect on impotence.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:1121-1125.
27. Hall SJ, Basile G, Bertero EB, de las Morenas A, Goldstein I. Extensive corporeal fibrosis after penile irradiation.; *J Urol*. 1995;153:372-377.
28. Wiedermann JG, Leavy JA, Amols H, Schwartz A, Homma S, Marboe C, Weinberger J. Effects of high-dose intracoronary irradiation in vasomotor function and smooth muscle histopathology.; *Am J Physiol*. 1994;267:125-132.
29. Carrier S, et al. Radiation-induced decrease in nitric oxide synthase containing nerves in the rat penis.; *Radiology*. 1995;195:95-99.
30. Himmel PD, Hassett JM. Radiation-induced chronic arterial injury.; *Semin Surg Oncol*. 1986;2:225-247.
31. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, Roach M. Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer.; *Urology*. 2001;57:955-959.
32. Merrick GS, Wallner K, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Benson ML. A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy induced erectile dysfunction.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50:597-604.
33. DiBiase SJ, Wallner K, Tralins K, Sutlief S. Brachytherapy radiation doses to the neurovascular bundles.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46:1301-1307.
34. Wright JL, Newhouse JH, Laguna JL, Vecchio D, Ennis RD. Localization of neurovascular bundles on pelvic CT and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in erectile dysfunction after prostate brachytherapy.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:426-435.
35. Selek U, et al. Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59:1039-1046.
36. Beard CJ, et al. Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multi institutional outcomes study.; *J Clin Oncol*. 1997;15:223-229.
37. Nguyen LN, Pollack A, Zagars GK. Late effects after radiotherapy for

- prostate cancer in a randomized dose response study: results of a self-assessment questionnaire.; *Urology*. 1998;51:991-997.
38. Sethi A, Mohideen N, Leybovich M, Mulhall JP. Role of IMRT in reducing penile doses in dose escalation for prostate cancer.; *Int J Radiat Oncol Biol*. 2003;55:970-978.
 39. Rivin del Campo, K Thomas, V Weinberg, M Roach. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects III.; 2013;25(5):161-165.
 40. Dehnad H, Nederveen AJ, van der Heide UA, van Moorselaar RJ, Hofman P, Lagendijk JJ. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation.; *Radiother Oncol*. 2003;67:295-302.
 41. Parker CC, Damyanovich A, Haycocks T, Haider M, Bayley A, Catton CN. Magnetic resonance imaging in the radiation treatment planning of localized prostate cancer using intraprostatic fiducial markers for computed tomography coregistration.; *Radiother Oncol*. 2003;66:217-224.
 42. Damien C. Weber, Sabine Bieri, John M. Kurtz, and Raymond Miralbell. *Prospective Pilot Study of Sildenafil for Treatment of Postradiotherapy Erectile Dysfunction in Patients With Prostate Cancer.*; *J Clin Oncol*. 1999;17:3444-3449.
 43. Zelefsky MJ, et al. Efficacy of oral sildenafil in patients with erectile dysfunction after radiotherapy for carcinoma of the prostate.; *Urology*. 1999;53:775-778.
 44. Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma.; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 66:439-444.
 45. Incrocci L, Slob AK, Hop WC. Tadalafil (Cialis) and erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: an open-label extension of a blinded trial.; *Urology*. 2007; 70:1190-1193.
 46. M. Pisansky, et al. Tadalafil for prevention of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. the radiation therapy oncology group [0831] Randomized clinical trial.; *JAMA*. 2014;311(13):1300-1307.