

Radikal prostatektomi sonrası penil kısıalma

Uzm. Dr. Eyüp Veli Küçük¹, Uzm. Dr. Yavuz Baştuğ², Doç. Dr. Metin Öztürk³

¹Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

³Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği

Prostat kanseri erkeklerde oldukça sık görülen bir kanser türüdür ve bu hastalık için radikal prostatektomi (RP) en etkin tedavi yöntemlerinden birisidir. Prostat anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi yöntem ve teknolojiye gelişmelere rağmen, RP seksüel disfonksiyon ve üriner inkontinans gibi komplikasyonlarla hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (1,2). Radikal prostat cerrahisi sonrası görülen erektil fonksiyon ve ejakülasyon kaybı, penil çap ve uzunluğunun azalması hastaların sıklıkla başvurduğu yakınmalardır (3).

Bu derlemede, radikal prostat cerrahisi sonrası penil hacim kaybı sıklığı, patofizyolojisi, önleme ve tedavi seçenekleri literatür eşliğinde gözden geçirilmektedir.

Penil kısıalma

Kanser kontrolünün giderek iyileştirildiği, cerrahi tecrübenin arttığı, anatomik yapıların daha tanınır hale geldiği günümüzde operasyon sonrasında gelişen seksüel disfonksiyon hastalarda özgüven kaybına yol açmakta ve yaşam kalitesini azaltmaktadır (3).

Farklı cerrahi tekniklerin kullanıldığı tüm radikal prostatektomi serilerinde tedavi almayan gruba oranla %68 ile %70 arasında penil kısıalma gözlenmiş olup, değişik çalışmalarda bu kısıalma 1.1 cm ile 4 cm arasında bildirilmiştir (4–11).

1999 yılında Fraiman ve ark. tarafından yapılan ve sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi uygulanan erektil disfonksiyonu olan hastalardaki flask penil uzunluğunun, gergin penil uzunluğunun ve penil shaft çevresinin değerlendirildiği çalışmada, penil uzunluk ölçümlerinde ve penil shaft çevresi ölçümlerinde %22 uzunluk kaybı bildirilmiştir (4). Munding ve ark. tarafından bu konuda yapılan ilk prospektif çalışmaya 31 hasta alınmış, bu hastaların preoperatif ve postoperatif 3. ay penil uzunlukları değerlendirildiğinde, hastaların %71'inde flask penil uzunlukları (FPU) ve gergin penil uzunluklarında (GPU) azalma gözlenmiş ve bu azalmanın hastaların %48'inde 1 cm'den

daha fazla olduğu bildirilmiştir (5).

Savoie ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptığı çalışmada 124 radikal retropubik prostatektomi hastası değerlendirilmiş, operasyon öncesinde ve postoperatif her 3 ayda bir hastaların FPU, GPU, prepubik yağ doku derinliği ve penil shaft çevresi ölçülmüştür. Yazarlar gergin penil uzunluk, prepubik yağ doku derinliği ve penil shaft çevresinde azalma olduğunu belirtmişlerdir. Operasyon sonrası 3. ayda gergin penis uzunluğunda %68'lere varan oranda azalma tesbit edilmiştir. Ayrıca yazarlar postoperatif erektil fonksiyonun ve preoperatif prostatik üretral uzunluğun penil kısıalmayı öngörmediğini bildirmişlerdir (6).

Gontero ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmaya 126 açık radikal prostatektomi hastası dahil edilmiş ve bir yıllık izlem yapılmıştır. Hastaların postoperatif, kateter çekimi esnasında, 3. ayda, 6. ayda ve 1 yılda penil ölçümleri değerlendirilmiştir. Yazarlar GPU'da kateter çekimi esnasında yaklaşık 0.84 cm uzunluk kaybı olduğunu, 1. yıl sonunda da yaklaşık 2.3 cm azalma olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada prostat volümü ile kısıalma arasında ilişki saptanmamasına karşın, yaş ve sinir koruyucu cerrahi yapılmış olması bağımsız öngörücüler olarak tespit edilmiştir. Savoie'nin çalışmasından farklı olarak bu çalışmada birinci yıl sonunda penil uzunluğun korunması için erektil fonksiyondaki iyileşmenin önemli bir öngörücü olduğu tespit edilmiştir (7).

Goodwin ve ark. tarafından sinir koruyucu radikal prostatektomi uygulanan hastalarda gece intraüretral alprostadil veya sildenafil tedavilerinin penil morfometri üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 81 hasta ortalama 11 ay süresince takip edilmiştir. Preoperatif ve postoperatif 1. hafta, 6. hafta, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 11. ay ölçümleri yapılmıştır. 1. hafta ölçümlerde bile kısıalma tespit edilmiş, ancak 12. ayda tedavilerin flask penil uzunluk ve shaft çevresini koruduğu gözlenmiş olmasına rağmen, her iki tedavi grubunun da gergin uzunluğu korumada etkin

olmadığı görülmüş ve agresif tedaviyle bile %15 uzunluk kaybı saptanmıştır (8).

Engel ve ark tarafından robot yardımlı laparoskopik prostatektominin penil uzunluğa etkisinin incelendiği bir çalışmada 11 aylık takip süresini tamamlayan 97 hasta ele alınmış ve intraüretral alprostadil ile sildenafil sitrat tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların 1. ayda penil uzunluklarında anlamlı bir düşüş saptansa da, 3. ay ve 6. ayda iyileşme gözlenmiştir. 9. ay, 10. ay, ve 11. ay penil uzunluğun preoperatif değerler düzeyinde olduğu ve tedavi grupları arasında fark olmadığı gözlenmiştir (9).

Kişiyeye bağımlı kılalmanın incelendiği bir çalışmada 1418 prostatektomi hastasına ve 422 kontrol hastasına sorgulama formu üzerinden 30 yaşına göre penis boyunda kılalma varlığı araştırılmış, cevap veren 1288 prostatektomi hastasının %55'i, kontrol grubunun %26'sı kılalma olduğunu belirtmiştir. Yaş, erektil disfonksiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hem operasyon grubunda hem kontrol grubunda kılalma riskini arttıran faktörler olarak görülmüştür (10).

İki bin on iki yılında yapılan bir çalışmada 105 açık radikal prostatektomi uygulanan ve herhangi bir rehabilitasyon yapılmayan hastalar değerlendirilmiş, postoperatif 3. ayda penil uzunluğun ortalama 1 cm azaldığı ve 24. aya kadar bu durumun devam ettiği ancak 36. ay, 48. ay ve 60. ay takiplerinde preoperatif ve postoperatif ölçümlerin farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Yazarlar erektil fonksiyonun penil uzunluk iyileşmesi için bağımsız öngörücü faktör olduğunu belirtmişlerdir (12).

Birçok çalışmada penil uzunlukta azalma bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalar bunun aksini savunmaktadır. Briganti ve ark.'nın çalışmasında preoperatif erektil fonksiyonu iyi olan 33 hastaya (IIEF-EF≥26) tecrübeli tek cerrah tarafından sinir koruyucu radikal prostatektomi uygulanmış ve penil morfometride herhangi bir değişim gözlenmemiştir (13).

Bilateral sinir koruyucu radikal retropubik prostatektomi uygulanan hastaların incelendiği başka bir çalışmada tadalafil tedavisi almayan hastaların 3. ay penil uzunluklarında düşüş olsa da, 3. ay ile 6. ay arasında sadece maksimum ereksiyondaki penil uzunlukta anlamlı kılalma gösterilmiştir. Tedavi almayan hastaların 6. ile 12. ay değerlendirilmesinde farklılık gözlenmemiştir. Tedavi grubunda ise 3. ay ölçümlerinde kılalma yönünde eğilim olsa da, 3. ay ile 6. ay ve 6. ay ile 12. ay arasında anlamlı fark saptanmamıştır (14).

Berookhim ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmaya 118 hasta dahil edilmiş, 2 aylık takipte ortalama 2.4 mm azalma görülmüş ancak 6 aylık takipte anlamlı fark gözlenmemiştir. Altıncı ayda fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri kullanan hastalarda uzunluk kaybı görülmemiştir. Altı ay süreyle (PDE5) inhibitörü kullanımı ve 6. aydaki erektil fonksiyon, penil uzunluk kaybı için öngörücü faktörler olarak ortaya çıkmıştır (15).

Penil kılalma mekanizmaları

Radikal prostatektomi sonrasında penil kılalma açısından anatomik nedenler, akut nöronal hasar, nöropraksi, fibrosis ve atrofi başta olmak üzere birçok mekanizma öne sürülmüştür.

Daha önce penil kılalmanın prostatik üretranın operasyon esnasında çıkarılmasına bağlı olduğu düşünülmekteydi. Ancak bulbomembranöz üretranın pelvik diaframa fikse olduğu ve kolaylıkla retrakte olamayacağı bilinmektedir. Dolayısıyla bu mekanizmanın penil kılalmadan tek başına sorumlu olduğunu düşünmek zordur (3). Bir başka teoride de, membranöz üretranın çıkarılması ile penil yapının pelvise doğru retrakte olabileceği veya penisin gerilme esnasında daha kısa kalmasına yol açabileceği öne sürülmüş ancak bu teori henüz tam olarak kanıtlanamamıştır (7).

Penil ereksiyon, düz kas kasılma ve gevşemesi ile düzenlenmektedir. Penil ereksiyon, nitrik oksit (NO) salınımı ile başlayan, sekonder messenger siklik nukleotidler olan cGMP ve cAMP aracılığıyla devam eden düz kas gevşemesi ile sağlanır. Herhangi bir nedenle NO salınımının azalması, gevşemede azalma, düz kas esneyebilirliğinde azalma ve penil kılalma ile sonuçlanabilir (3).

Kavernöz sinir hasarı sonucu sempatik hiperaktivite ortaya çıkmaktadır. Sempatik hiperaktivite ile düz kas kontraksiyonu artışı olmakta ve erken fazda hipertonic retrakte penis görülmektedir. Postprostatektomi çalışmalarda hasarın postoperatif 1 yıla kadar sürebildiği gözlenmiştir. Bu nedenle erken faz hasarının penil kılalmadan sorumlu mekanizmalardan biri olduğu düşünülebilir (16).

Gözlemsel çalışmalarda sinir hasarının ve kanlanmanın bozulması ile penil kılalma görülebilmektedir. Nokturnal ereksiyonun penisin yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünü sağlamada önemli olduğu düşünülmektedir (17). Prostatektomi sonrası nokturnal ve seksüel ereksiyon kaybı ile fibrojenik sitokinlerin artışı ve penil fibrosis ortaya çıkmak-

ta ve sonuçta penil kısalma oluşmaktadır. Kollajen sentezi artışı ile oluşan korporeal fibrozis için TGF- β 1 sorumlu tutulmaktadır (18). Penil fibrozisin incelendiği bir çalışmada radikal retropubik prostatektomi geçiren hastaların %41'inde erektil disfonksiyon, %28 hastada ise palpabl penil plak görülmüştür. Yazarlar fibrotik değişiklikler ile elastikiyetin ve kompliyansın azaldığını ve buna bağlı olarak penil kısalmanın ortaya çıktığını bildirmişlerdir (19).

Penil doku atrofisi suçlanan diğer bir mekanizmadır. Sıçan deneylerinde bilateral kavernoözal sinir rezeksiyonu sonucunda oluşan korporeal venookluziv disfonksiyon, radikal prostatektomi sonrasında insanlarda da bu durumun mevcut olabileceğini düşündürmüştür (20,21). Başka bir hayvan çalışmasında kavernoözal sinir hasarının penil erektil yapılarda apoptozis ve penil boyutta azalmaya yol açtığı gözlenmiştir (22).

User ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada nörovasküler sinir paketinin korunması ile daha az penil ağırlık kaybı olduğu gösterilmiştir. Bilateral sinir paketinin eksizasyonu ile DNA içeriğinde anlamlı derecede azalma ve apoptotik cisimlerde artış gözlenmiştir (23).

Iacono ve ark.'nın çalışmasında retropubik prostatektomi uygulanan hastalardan postoperatif 2. ve 12. ayda kavernoözal cisimlerden biyopsi alınmış, zamanla ilişkili olarak elastik ve düz kas liflerinde azalma ve kollajen fibrillerde artış gözlenmiştir. Penil dokuda azalma postoperatif 2. ayda hatta postoperatif 7. günde bile gözlenmiştir (24).

Penil kısalmanın önlenmesi ve tedavi seçenekleri

Vasküler ve nöronal hasar penil kısalmaya yol açıyor ise cerrahi sırasında bilateral sinir koruma ile penis boyundaki kaybın azalacağı düşünülebilir. Nitekim bu hipotez temel alınarak çok sayıda araştırma yapılmıştır (11).

Brignati ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada potent, 65 yaş altı, diyabet ve kardiyovasküler hastalığı olmayan 36 hastaya bilateral sinir koruyucu yöntemle retropubik prostatektomi yapılmış, intrakavernoözal enjeksiyonla elde edilen ölçümlerde preoperatif ve postoperatif penil uzunluk ve shaft çevresi arasında fark tespit edilmiştir (13).

Bazı çalışmalar prostatektomi sonrası iyi erektil fonksiyonun uzunluk kaybını önlediğini göstermektedir (11). Bu bilgi eşliğinde nokturnal ve cinsel yolla stimüle edilen ereksiyonların bazı farmakolojik ve mekanik ajanlar ile tedavi edilmesi ile penil kısalma önlenir. PDE 5 inhibitörleri, intraüretral alprostadil, alprostadil papaverin ve fen-

tolamin ile intrakavernoözal enjeksiyon ve kombinasyonları kullanılabilir (25). Seksenbir hasta ile yapılan bir çalışmada hastalara gece alprostadil veya sildenafil tedavisi verilmiş 1. yıl sonunda penil çap kaybı görülmemesine rağmen %15 penil uzunluk kaybı tesbit edilmiştir (8). Tedavinin de incelendiği Engel ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, robot yardımlı laparoskopik prostatektominin penil uzunluğa etkisi incelenmiş, 11 aylık takip süresini tamamlayan 97 hasta ele alınmış ve intraüretral alprostadil ile sildenafil sitrat tedavi gruplarına randomize edilmiştir. Hastaların 1. ayda penil uzunluklarında anlamlı bir düşüş saptansa da 3. ay ve 6. ayda iyileşme gözlenmiştir. 9. ay, 10. ay, ve 11. ay penil uzunluğunun preoperatif değerler düzeyinde olduğu gözlenmiştir (9).

Yapılan hayvan çalışmalarında kavernoözal sinir ablasyonu yapılan deneklerde PDE5 inhibitörü kullanımı ile penil shaft kollajen artışı ve düz kas miktarındaki düşüş açısından medikal tedavinin koruyucu olduğu gözlenmiştir (20,21). Aydoğdu ve ark. çalışmasında tadalafil tedavisi almayan hastaların 3. ay penil uzunluklarında düşüş olsa da, 3. ay ile 6. ay arasında sadece maksimum ereksiyondaki penil uzunlukta anlamlı kısalma gösterilmiştir. Tedavi almayan hastaların 6. ile 12. ay değerlendirmelerinde farklılık gözlenmemiştir. Tedavi grubunda ise 3. ay ölçümlerinde kısalma yönünde eğilim olsa da, 3. ay ile 6. ay ve 6. ay ile 12. ay arasında anlamlı fark saptanmamıştır (14). Bero-okhim ve ark.'nın çalışmasında ise 6. ayda PDE5 inhibitörü alan grupta uzunluk kaybı görülmemiştir (15).

Apoptotik süreci azaltmaya yönelik kalsiyum kanal blokerlerinin teorik olarak faydalı olabileceği düşünülse de bu bilgi ispatlanmaya muhtaçtır (26).

Postoperatif penil rehabilitasyon ve hastaların seksüel ilişki kurabilmesi amacıyla vakum ereksiyon aleti (VEA) kullanılmaktadır. %60–80 etkinlik, %50–70 hasta uyumu bildirilen bu cihazların en önemli uyumsuzluk nedeni rahatsızlık ve his kaybıdır (27). Köhler ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada, tek veya çift taraflı sinir koruyucu prostatektomi yapılan, preoperatif IIEF-EF skoru 11 ve üzeri olan 28 hastada VEA tedavisi uygulanmıştır. Postoperatif 1. ay tedavi başlanan grupta 3. ay ve 6. aylarda IIEF-EF skorunda artış saptanırken, postoperatif 6. ay tedavi başlanan hastaların 3. ay, 6. ay, 9. ay skorlarında azalma tespit edilmiştir. Ortalama 9.5 ay takip süresinde erken tedavi başlanan hastaların %12'sinde ve geç tedavi başlanan hastaların %45'inde; en az 2 cm penil kısalma

gözlenmiştir (28). Benzer şekilde Dalkin ve Christopher tarafından yapılan bir çalışmada 42 sinir koruyucu cerrahi uygulanan hasta kateter alınmasının takiben 90 gün boyunca, günlük VEA tedavisi uygulanmıştır. En az %50 uyum gösteren grupta %3 oranında kılma (≥ 1 cm) saptamışlardır (29).

Eksternal penis traksiyon cihazları için yeterli mevcut değilse de, radikal prostatektomi uygulanmış hastalarda kullanılabileceği düşünülmektedir (11,30).

Kaynaklar

1. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008; 358: 1250–1261
2. Kyrödalén AE, Dahl AA, Hernes E et al. A national study of adverse effects and global quality of life among candidates for curative treatment for prostate cancer. *BJU Int* 2012; 111: 221–232
3. Mulhall JP. Penile length changes after radical prostatectomy. *BJU Int* 2005; 96: 472–474
4. Fraiman MC, Lopor H, McCullough AR: Changes in penile morphometrics in men with erectile dysfunction after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Mol Urol* 1999, 3:109–115.
5. Munding MD, Wessells HB, Dalkin BL: Pilot study of changes in stretched penile length 3 months after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001, 58:567–569.
6. Savoie M, Kim SS, Soloway MS: A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2003, 169:1462–1464.
7. Gontero P, Galzerano M, Bartoletti R, et al.: New insights into the pathogenesis of penile shortening after radical prostatectomy and the role of postoperative sexual function. *J Urol* 2007, 178:602–607.
8. Goodwin B, Brassil D, McCullough A: A 12 month interim analysis of the effect of nightly alprostadil vs sildenafil on penile morphometrics after nerve sparing radical prostatectomy. Presented at the Western Section American Urology Association Conference. Scottsdale, AZ; October 27–November 1, 2007.
9. Engel JD, Sutherland DE, Williams SB et al. : Changes in penile length after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2011 Jan;25(1):65–9.
10. Carlsson S, Nilsson AE, Johansson E et al. : Self-perceived penile shortening after radical prostatectomy. *Int J Impot Res*. 2012 Sep;24(5):179–84
11. Benson JS, Abern MR, Levine LA. Penile shortening after radical prostatectomy and Peyronie's surgery. *Curr Urol Rep*. 2009; 10: 468–74
12. Vasconcelos JS, Figueiredo RT, Nascimento FL et al. : The natural history of penile length after radical prostatectomy: a long-term prospective study. *Urology* 2012 Dec;80(6):1293–6
13. Briganti A, Fabbri F, Salonia A et al.: Preserved postoperative penile size correlates well with maintained erectile function after bilateral nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2007, 52:702–707.
14. Aydogdu O, Gokce MI, Burgu B et al. : Tadalafil rehabilitation therapy preserves penile size after bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2011; 37(3):336–44
15. Berookhim BM, Nelson CJ, Kunzel B et al.: Prospective analysis of penile length changes after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2014 ;113:E131–6
16. Mulhall J.: Can penile size be preserved after radical prostatectomy? *Eur Urol*. 2007; 52(3):626–8
17. Moreland RB: Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res* 1998, 10:113–120.
18. Moreland RB, Traish A, McMillin MA, et al.: PGE1 suppresses the induction of collagen synthesis by transforming growth factor-beta 1 in human corpus cavernosum smooth muscle. *J Urol* 1995, 153:826–834.
19. Ciancio SJ, Kim ED: Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2000, 85:101.
20. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini MG, et al.: Chronic daily tadalafil prevents the corporal fibrosis and veno-occlusive dysfunction that occurs after cavernosal nerve resection. *BJU Int* 2008, 101:203–210.
21. Kovanecz I, Rambhatla A, Ferrini M, et al.: Long-term continuous sildenafil treatment ameliorates corporal veno-occlusive dysfunction (CVD) induced by cavernosal nerve resection in rats. *Int J Impot Res* 2008, 20:202–212.
22. Klein LT, Miller MI, Buttyan R, et al.: Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol* 1997, 158:626–630.
23. User HM, Hairston JH, Zelner DJ, et al.: Penile weight and cell subtype specific changes in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction. *J Urol* 2003, 169:1175.
24. Iacono F, Giannella R, Somma P, et al.: Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy. *J Urol* 2005, 173:1673–1676.
25. Raina R, Agarwal A, Zippe CD: Management of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology* 2005, 66:923–929.
26. Connor J, Sawczuk IS, Benson MC, et al.: Calcium channel antagonists delay regression of androgen-dependent tissues and suppress gene activity associated with cell death. *Prostate* 1988, 13:119–130.
27. Dutta TC, Eid JF: Vacuum constriction devices for erectile dysfunction: a long-term, prospective study of patients with mild, moderate, and severe dysfunction. *J Urol* 1999, 54:891–893.
28. Köhler TS, Pedro R, Hendlin K, et al.: A pilot study on the early use of the vacuum erection device after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2007, 100:858–862.
29. Dalkin BL, Christopher BA: Preservation of penile length after radical prostatectomy: early intervention with a vacuum erection device. *Int J Impot Res* 2007, 19:501–504.
30. Gontero P, Di Marco M, Giubilei G, et al.: Use of penile extender device in the treatment of penile curvature as a result of Peyronie's disease. Results of a phase II prospective study. *J Sex Med* 2009, 6:558–566.

Sonuç

Güncel farmakolojik ve mekanik rehabilitasyon stratejileri ile hastaların sağlıklı seksüel yaşam sürdürmelerine yardımcı olunabilmektedir. Buna ilave olarak mevcut tedavilerin penil morfoloji kayıplarını azaltmada da etkili olduğu yönünde bulgular sıklıkla ortaya konmaktadır ancak bu bulguların geniş çaplı çalışmalarla teyit edilmesine ihtiyaç vardır.