

# Benign prostat hiperplazisi tedavisinde termoterapi yöntemleri

Dr. Deniz Ersev

InterMed Üroloji Direktörü, İstanbul

## ÖZET

Benign prostat hiperplazisi erkeklerde yaş ilerledikçe daha da belirginleşen idrar yakınmalarına neden olur. İlaçlarla tedavinin genellikle yetersiz olması ve ameliyatın bazı riskler taşıması nedeniyle, ilaçlar gibi nispeten az yan etkiye sahip ama ameliyata benzer etkinlikte tedavi metodları araştırılmaktadır. Prostat adenomunun tedavisinde denenen yöntemlerden, mikrodalga termoterapi yapılan çalışmalarda umut vaat etmektedir. Bu makalede termoterapi prensipleri incelenmiş ve sonuçları yorumlanmıştır.

## ABSTRACT

Benign prostatic hyperplasia causes lower urinary tract symptoms, especially with the advancing age in men. Drugs can be administered with somehow low efficacy or operation can be performed. Treatment strategies with low risk as drugs but highly efficient like operations are being investigated. Among the treatments aiming to subside the bothersome effects of prostatic adenoma, microwave thermotherapy is one of the promising methods. Principles of thermotherapy are investigated and comments on its results are made in this article.

## Genel Bilgi

Benign Prostat Hiperplazisi (BPH) sonucu oluşan Alt Üriner Sistem Semptomları (AÜSS), yaş ilerledikçe sıklaşır. Yaşları 60-69 arasındaki erkeklerde %69 oranında ve yaşla giderek artan oranlarda, noktüri, mesaneyi tam boşaltamama veya idrar yapmadan önce bekleme belirtilerinden en az biri görülür (1). Elli yaşını geçen erkeklerin %30'u orta şiddette hatta belirgin AÜSS yakınmaları gösterirken, bunların da üçte ikisi günlük yaşamının aksadığını belirtmektedir (2).

Yakınmaların tedavisinde ilk olarak alfa-1 bloker veya 5 alfa-redüktaz ile oral tedavi düşünülür. Büyük hacimli prostat, düşük akım hızı ve fazla miktarda residüel idrar gibi yüksek risk grubunda olan hastaların semptomatik tedavisi için her iki ilaç grubunu beraberce kullanmak daha da yararlıdır (3).

Yine de, hastaların çoğu medikal tedaviye cevap vermediğinden, daha invazif tedaviler gerekir. En sık kullanılan cerrahi tedavi Trans Üretral Prostatektomi (TUR-P)'dir. TUR-P, çok etkili, semptomları hızla düzelten, kalıcı bir tedavi metodudur. Buna rağmen, kabul edilebilecek boyutlarda da olsa, anestezi riski, kanama olasılığı, hastanın hastanede yatması, üretra darlığı, retrograd ejakülasyon, inkontinans ve erektil disfonksiyon gibi problemleri beraberinde taşır. Bu nedenle, medikal tedavi başarısızlığı sonrasında hemen cerrahiye geçmeden, daha az invazif yöntemlerle hastalığın tedavisinin çareleri araştırılmaktadır. Minimal invazif BPH tedavileri arasında en çok rağbet görenler, yüksek ısı ile adenoma müdahale etmeyi hedefleyen tekniklerdir.

Isı ile prostatın tedavisini ilk olarak McCaskey düşünmüş ve 1921'de ultraviyole ile prostatizm tedavini planlamıştır (4). Günümüzde prostat için minimal invazif ısı tedavileri için Yüksek Yoğunluk Odaklı Ultrason (HIFU), Trans Üretral İğne Ablasyonu (TUNA), Suyu İndüklenen Termoterapi (WIT) ve Trans Üretral Mikrodalga Termoterapisi (TUMT) yöntemleri kullanılmaktadır.

Tedavi yöntemleri, ısı kaynağı, ısı dağıtım yöntemi, yan etkiler ile tedavi seanslarının süresi ve sayısı konusunda küçük farklılıklar gösterse de, ana prensip üretrayı obstrükte eden prostatik adenomun basısını kaldırma ve semptomatik iyileşme sağlamaktır.

Diğer yöntemlere göre, üzerinde çok daha fazla çalışma yapılmış olması nedeniyle, bu makalede Termoterapi yöntemleri üzerinde durulacaktır.

## Yöntemin tarihçesi

Mikrodalga enerjisi ilk olarak Yerushalmi 1985'te ameliyat veya anestezi riski taşıyan BPH hastaları için transrektal olarak uygulamıştır (5). Daha sonra, transüretral kateter ile uygulanmaya başlanan TUMT tedavisinin ilk zamanlarında prostat içi ısı 40-45°C arasında değişmekteydi. Devam eden araştırmalarda, prostat içindeki ısının 45°C'yi geçmeden hücrelerde nekroz oluşturmanın mümkün olmadığı saptanarak, 45°C'ye kadar olan sıcaklıklardaki uygulamalara "hipertermi" ve 45°C üstünde prostat içi ısıya ulaşılabilen sistemlere "termoterapi" tanımlaması yapılmıştır (6).

Bu amaçla yapılan çalışmalar ışığında, transüretral soğutma ile üretinin korunduğu durumlarda, hasta tarafından tolere edilebilecek daha yüksek ısılarla ulaşmak mümkün olmuştur. Bu gelişmeler sonucu üretral soğutmalı ilk TUMT cihazı 1990 yılında Devonec tarafından uygulamaya sokulmuş (7) ve bu sistem aynı yıl Türkiye'de de uygulanmaya başlanmıştır (8). Termoterapinin bu şekilde, tedavinin etkinliği objektif ama özellikle subjektif parametrelere yansımıştır. Histolojik incelemelerde hücrelerinin az bir kısmında nekroz olduğu saptanmış olduğundan, idrar yapmadaki objektif düzelmenin daha az görülmesi belirgin bir prostatik kavite oluşmaması sonucu olarak görülmüştür. Semptomatik yararların daha fazla olması ise, alfa-adrenerjik sinirlerin harabiyetine bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Daha sonraları kavite oluşturmak amacıyla, üretral soğutmadan vazgeçilerek, intraprostatik anestezi kullanılmasıyla üretranın da nekroze edildiği yöntemlere geçilmiştir. Mikrodalga antenindeki gelişmeler adenomun esas kaynağı olan transizyonel zondaki uygun enerji dağılımına olanak sağlamıştır (9). Yüksek enerjili termoterapi (HE-TUMT) kullanıma girdikten sonra, prostat içi ısıların 55°C'den de yüksek ısılara ulaşabildiği ve dokunun termo-ablasyonunun gerçekleşmekte olduğu görülmüştür (10).

Sonuçta, üretral soğutmalı termoterapiye nazaran kavite oluşturma avantajıyla, yeterli semptomatik iyileşme ve objektif parametrelerde çok daha belirgin düzelme sağlanmıştır. Fakat bunlar yine de TUR-P ameliyatında görülen daha hızlı iyileşmeden ziyade, bir kaç aylık zaman dilimine yayılan giderek düzelme şeklinde olmaktadır.

## Cihazlar

Dünya piyasasındaki TUMT cihazları arasında; ProstaLund CoreTherm (ProstaLund Operations AB; Lund, İsveç), Targis (Urologix; Minneapolis, ABD),

Prostatron (Urologix; Minneapolis, ABD), TherMatrix Dose-Optimized ThermoTherapy system (AMS; Minnetonka, ABD), Urowave (Dornier MedTech; Kennesaw, ABD),

Prolieve system (Boston Scientific; Natick, ABD) sayılabilir. Bunlar arasında ilk FDA onayını Aralık 2002 tarihinde, ProstaLund CoreTherm System almıştır.

CoreTherm cihazında, bir mikrodalga antenin ve üç intraprostatik sıcaklık sensörü içeren transüretral kateter kullanılır. Bu sistem, hastaların değişik boyut ve şekillerde prostata ve değişik intraprostatik kan akışlarına sahip olduklarını dikkate alır. CoreTherm tedavi kateterindeki prostatın üç ayrı bölgesini kontrol eden termosensörler ile rektumda üç ayrı seviyede ve penis ventralinde üretranın ısısını monitorize eden termosensörler mevcuttur. Bunların yardımıyla prostatın değişik yerlerindeki sıcaklıkların sürekli izlenmesi, intraprostatik kan akış hızı, hedef dokunun tahribat miktarının değerlendirilmesi ve ayarlanabilir mikrodalga gücü ile doktorun her hastaya özel tedavi yapmasını sağlar. Bu bilgiler seans boyunca hesaplanır ve gerçek zamanlı olarak bilgisayar ekranında gösterilir. Bu da tedavi seansının ne zaman sonlandırılması gerektiği konusunda yol gösterir.

## Kontrendikasyonlar

Aktif üriner enfeksiyon, tedavi seansının yapılmasına engeldir. TUMT öncesi bu problemin çözülmesi gerekir. Prostatik anatomi

*“Seansın bitiminde hastalara, belirgin prostatik ödem sonucu oluşan üriner retansiyon nedeniyle, üretral kateter takılması gerekir. Bu kateter haricinde, hastaların büyük çoğunluğu tedaviden hemen sonra normal hayatlarını sürdürebilirler.”*

bakımından ise en önemli kontrendikasyon belirgin ve özellikle asimetric medyan lopl varlığıdır.

Tedavi kateterinin yerleştirilmesini engelleyen üretra darlığı, mesane taşı vb. intravezikal patoloji, 25 mm.den kısa prostatik üretra, penil protez, artifisiel sfinkter diğer kontrendikasyonlardır.

Geçirilmiş BPH operasyonu, koagülopati, metalik implant, kardiyak pace-maker, nörojenik mesane, ağrı eşiği çok düşük hastalar, 100 gr.dan büyük prostatlar rölative kontrendikasyonlar arasında sayılmaktadır.

Bazı prostat kanseri ve prostatit olguları kesin kontrendikasyon olarak kabul edilmez. Belirgin obstrüksiyon yapan prostat kanserinde idrar akımını sağlamak veya sondadan kurtarmak amacıyla, zorlu kronik non-bakteriyel prostatitlerde ise semptomatik olarak hastayı rahatlatmak için kullanılması gündeme alınmıştır (11).

## Uygulama

Tedaviye hazırlık olarak idrar kültürü ve TransRektal Ultrason (TRUS) yapılır. Genellikle idrar kültürünün steril olması tedaviye başlamak için yeterlidir. TRUS ile prostat boyutları ve prostatik üretra uzunluğu ile medyan lopl durumu değerlendirilmesi yapılır. Prostatın boyutlarına göre seans şemasını cihaz otomatik olarak belirler.

Tedavi seansı öncesi hastalara antibiyotik ve oral analjezik veya anti-enflamatuar, bazen de anksiyolitik haplar verilir. İşlem öncesi hastada jel ile üretral analjezi sağlanır. Üretraya yerleştirilen anestezi kateteri ile prostata lokal anestetik madde uygulanır.

Prostat içinde tutulması istenen ısının damarlarda artan kan debisi yoluyla kaybolması tedavi seansının süresini uzatır. Son zamanlarda uygulanmaya başlanan adrenalin enjeksiyonu ile sağlanan vazokonstriksiyon yardımıyla, seans süresi yaklaşık %60 oranında kısalmıştır (12). Bu amaçla, Schelin

kateteri kullanılarak prostatik üretradan mesane ile birlikte düşük doz adrenalin prostat içine enjekte edilir.

Seansın bitiminde hastalara, belirgin prostatik ödem sonucu oluşan üriner retansiyon nedeniyle, üretral kateter takılması gerekir. Bu kateter haricinde, hastaların büyük çoğunluğu tedaviden hemen sonra normal hayatlarını sürdürebilirler. Son zamanlarda ProstaLund sistemindeki tedavi sonrası özel üretral stentler uygulanmaktadır. Oluşan nekrotik dokuların bir kısmı üretradan dökülür ya da vücut tarafından 4-6 haftada rezorbe edilir. 2 ila 6 haftalık süreçte BPH belirtleri de yavaş yavaş düzelir.

## Yan etkiler

TUMT seansı sırasında görülen yan etkiler mesane spazmı ve rektumda basınç, idrar yapma veya dışkılama hissi ile perineal ya da peniste sıcaklık ve yanma hissi olarak tarif edilebilir. Seans sonrasında, geçici hematüri veya üretroraji, rektum veya üretrada yanma hissi, urgency ve üriner enfeksiyon görülebilmektedir. Ödeme bağlı üriner retansiyon mutlaka görülür. Retrograd ejakülasyon ve erektil disfonksiyon oranları düşüktür (13).

## Yorum

Yapılan çalışmalarda, hastalar 3 ila 60 ay süreyle izlenmişlerdir. Ortalama yaş 66.8 yıldır. Ortalama semptom skoru TUMT ile %65 ve TUR-P ile %77 azalmıştır. Ortalama maksimum idrar akımı ise TUMT ile %70 ve TUR-P ile %119 artmıştır. TUR-P ile kıyaslandığında, TUMT retrograd ejakülasyon, üretra darlığı, hematüri, kan transfüzyonu ve TUR sendromu için daha az risk ile; ancak dizüri, idrar retansiyonu ve özellikle tekrar edilmesi gereken tedavi konusunda daha yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir (14).

Her ne kadar değişik cihazlar ve değişik enerji seviyeleri kullanılmış olsa da, TUMT yönteminde genel sistemin aynı olması nedeniyle ortak değerlendirmeye alınmalarında belirgin bir sakınca yoktur. Ayrıca, randomize karşılaştırmalı çalışmalar olması bu sonuçların değerini arttırmaktadır.

Prostat hacmi, BPH semptomlarının süresi, uygulanan enerji miktarı, seans uzunluğunun tedavi sonuçları üzerine etkileri henüz tam bilinmemektedir.

TUR-P veya açık prostatektominin aksine, TUMT ile hiçbir histolojik örnek elde edilmemiştir. Referans aralığındaki PSA düzeyli hastalar ve önceki negatif biyopsi bulguları olanların, klinik olarak sessiz prostat kanseri için hala risk altında olduğu gözönünde tutulmalıdır.

TUR-P, semptom skoru ve idrar akım gücü değerlerinde genellikle daha fazla bir iyileşme sağlamaktadır. Görüldüğü kadarıyla, uzun süredir üretral kateterli olan ama anestezi alma şansı olmayan hastaların tedavisi için kullanılması en önemli avantajı oluşturmaktadır.

Minimal invazif bir yöntem olarak, mikrodalga termoterapiyi BPH tedavisinde oldukça güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olarak değerlendirmek mümkündür. Yine de, uzun bir süre içinde mikrodalga termoterapinin ne kadar işe yaradığına karar

vermek ve hangi mikrodalga termoterapi cihazının ve enerji ayarlarının ve ne kadar ısı kullanılmasının en etkili olduğunu belirlemek için daha fazla çalışmaya gerek duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Platz EA, Smit E, Curhan GC, Nyberg LM, Giovannucci E. Prevalence of and racial/ethnic variation in lower urinary tract symptoms and noncancer prostate surgery in U.S. men. *Urology*. 2002;59(6):877-83.
2. Collins MF, Friedman RH, Ash A, Hall R, Moskowitz MA. Underdetection of clinical benign prostatic hyperplasia in a general medical practice. *J Gen Intern Med*. 1996;11(9):513-8.
3. Trachtenberg J. Treatment of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in relation to the patient's risk profile for progression. *BJU Int*. 2005 95 Suppl 4:6-11.
4. McCaskey D. Ultra-violet light as a medical adjuvant. *Am J Electrother Radiol*. 1921;39:152-4.
5. Yerushalmi A. Localized Deep Microwave Hyperthermia (LDMWH) for BPH: Comparison of Short & Long Term Results. *J Urol*. 1987; 358A.
6. Devonec M, Berger N, Perrin P. Transurethral Microwave Heating of the Prostate-Or from Hyperthermia to Thermo-therapy. *J Endourol*. 1991;5(2):129-35.
7. Devonec M, Tomera K, Perrin P. Review: transurethral microwave thermo-therapy in benign prostatic hyperplasia. *J Endourol*. 1993;7(3):255-9.
8. Esev D, İlker Y, Simsek F, Kuyumcuoglu U, Akdas A. Preliminary results of transurethral microwave thermo-therapy in the treatment of benign prostatic hyperplasia in Turkey. *Eur Urol*. 1992;21(3):187-91.
9. Wagrell L, Schelin S, Bolmsjo M, Brudin L. Intraprostatic temperature monitoring during transurethral microwave thermo-therapy for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 1998;159(5):1583-7.
10. Van Hest P, D'Ancona F. Update in minimal invasive therapy in benign prostatic hyperplasia. *Minerva Urol Nefrol*. 2009; 61(3): 257-68.
11. Kastner C, Hochreiter W, Huidobro C, Cabezas J, Miller P. Cooled transurethral microwave thermo-therapy for intractable chronic prostatitis—results of a pilot study after 1 year. *Urology* 64(6):1149-54.
12. Schelin S. Mediating transurethral microwave thermo-therapy by intraprostatic and periprostatic injections of Mepivacain Epinephrine: Effects on treatment time, energy consumption and patient comfort. *J Endourol*. 2002;16(2):117-21.
13. Tzortzis V, Gravas S, de la Rosette J. Minimally Invasive Surgical Treatments for Benign Prostatic Hyperplasia. *Eur Urol*. (suppl 8) 2009: 513–22.
14. Hoffman RM, Monga M, Elliott SP, MacDonald R, Wilt T. Microwave thermo-therapy for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No: CD004135.