

ERKEN EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE RADYOFREKANS VE KRİYOTERAPİ

Dr. Özcan Atahan

ERKEN EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE RADYOFREKANS

Giriş

Radyofrekans ablasyon tekniği ve prensipleri

Deneyisel çalışmalar ve patoloji

Tedavi teknikleri

RCC'da RFA Endikasyonları

Görüntüleme Kılavuzluğu ve Ablasyonun Monitorizasyonu

Komplikasyonlar

Takip

ERKEN EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE RADYOFREKANS VE KRİYOTERAPİ

Giriş

Böbrek hücreli kanser genitoüriner tümörler içinde prostat ve mesane kanserlerinden sonra üçüncü en sık görülen tümördür. Modern tanısal görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle beraber böbrek kanseri tanı oranı 1973 yılından itibaren hızla (%43) artmıştır. İleri teknolojiye dayalı görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve yaygınlaşması ile artık klinik pratiğimizde büyük boyutlu ve lokal yayılmış tümörler yerine daha fazla rastlantısal olarak tespit edilen küçük boyutlu tümörler yer almaya başlamıştır. İnsidental olarak tanı alan böbrek tümör oranı 1962'de %13 iken 1997'de %60'a çıkmıştır. Olguların yaklaşık yarısı da 65 yaşın üzerindedir (Stein JS 2007). Tanı anında böbrek tümörlerinin yaklaşık %70'i 4 cm'den küçüktür (klinik evre T1a). (Berger A 2008) 3cm'den küçük böbrek tümörlerinin metastatik potansiyeli %2 gibi düşük bir orandadır. (McDougall 2007) Lokalize böbrek tümörlerinin ortalama yıllık büyüme hızı 0.28 cm'dir. (Kunkle ve ark 2007). Küçük böbrek tümörlerinin %15-30'u benignidir (Escrig ve ark 2008). Bu yüzden yaşlı popülasyonda bulunan küçük böbrek tümörlerinde azalmış morbiditeli tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Erken evre asemptomatik hastalarda tedavi yöntemleri halen tartışmalıdır. Özellikle yaşlı, komorbiditesi yüksek hastalarda yakın takip te giderek daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. Böbrek tümörlerinde standart tedavi radikal nefrektomi idi. Erken evrede saptanan küçük tümörlerin tanısıyla zamanla cerrahi yaklaşım giderek yerini minimal invaziv yöntemlere bırakmaktadır. Günümüzde minimal invaziv nefron koruyucu cerrahiler laparoskopik veya parsiyel nefrektomi, RFA veya kriyoablasyon gibi ablatif işlemler ve radyocerrahidir.(Berger A 2008).

Artık günümüzde minimal invaziv tedavi yöntemleri giderek kabul görmekte ve yaygınlaşmaktadır. Bu yeni tekniklerin amacı tümörü in situ yok etmek, morbitideyi azaltmak, komplikasyonları en aza indirmek, hastanede kalış süresini ve iyileşmeyi kısaltmak ve rutin günlük aktiviteye en kısa sürede geri dönmektir .(Boss A2007, Carraway WA 2009)

ERKEN EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE RADYOFREKANS

Radyofrekans ablasyon (RFA) yöntemi insidental bulunan küçük böbrek tümörlerinde minimal invaziv tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Yaşlı hastalarda komorbiditeden dolayı cerrahi rezeksiyon için uygun olmayan bir hasta grubu vardır. Bu tür hastalarda sağlıklı böbrek parenkimini koruyarak lokal tümör kontrolünü sağlamak için minimal invaziv perkütan ablasyon teknikleri etkili bir biçimde kullanılabilir. Böylece cerrahinin getirdiği morbidite azalacak, hasta erken taburcu edilebilecek, iyileşme devresi kısalacak ve maliyet düşecektir. Perkütan ablasyon tekniklerinde bir radyofrekans uygulayıcı görüntüleme rehberliğinde tümör içine yerleştirilir ve oluşan termal enerji hücre ölümüne yol açmak üzere tümör içine uygulanır. En yaygın kullanılan iki ablasyon tekniği kullanım rahatlığı ve etkinliği ile daha yaygın kullanılan radyofrekans ablasyon ve kriyoablasyondur. (Boss A et al Eur Radiol 2007)

Radyofrekans ablasyon tekniği ve prensipleri (Boss A et al Eur Radiol 2007)

Termal ablasyon tekniklerinde patolojik doku içerisinde 48-50 ° C hedef ısısına ulaşılarak koagülasyon nekrozu ve hücre ölümüne yol açarak tümör doku yıkımı sağlanır. Dokudaki termal hasar lineer olarak tedavi süresine ve ısıdaki ekspanansiyel artışa bağlıdır. Farklı tip dokular arasında ısıya maruziyetin duyarlılığı değişkendir. RFA'da hedef dokuda dirençli ısınma oluşturmak üzere dalgalı elektrik akımı kullanılır. RF jeneratörlerinin frekansları 375 ile 480 KHz arasında olup jeneratör gücü ise 250 W'ın üzerindedir. Elektrik enerjisi 2-5 cm'lik aktif uçlama yalıtılmış alanda 1.6-2.5 mm çaplı iğne uygulayıcılar aracılığıyla doku içinde depolanmaktadır (Boss A). Hedef dokuya aktarılan elektrik akımı iyonik ajitasyona, ısınmaya, kurumaya yol açarak koagülatif nekroza gider (Carraway 2009).

Radyofrekans enerji direkt dokuya verilirse kuru RFA adını alır. Elektrod ile doku arasında yüksek akım yoğunluğu oluşarak 100 ° C'den fazla ısı elde edilir. Elektroda 1 mm mesafede dokuda kuruluk ve buharlaşma sağlanır. Kömürleşen doku lokal empedansı artırarak etkili doku ablasyonunun ilerlemesini engeller. Yüksek sıcaklığın neden olduğu bu problemi ortadan kaldırmak için ıslak RFA yöntemi geliştirilmiştir. Radyofrekans enerjisi uygularken doku içine iyonik solüsyonlar verilerek daha fazla ablasyon sağlanır. 45° C'de hücre fonksiyonları bozulur. 60° C'de proteinler denatüre olur. 50° C'nin üzerinde irreversible hücre ölümü için gereken süre 4-6 dakikadır. 100° C'de ise hücreler artık buharlaşır. (Mc Dougall 2007) Isı direkt sitotoksik etki yapar, ayrıca mikrovasküler ve arterioller tıkanma ile sekonder iskemik hasarlanmaya yol açar.(Carraway 2009).

Klasik monopolar RFA sistemlerinde elektrik akımı hastanın ayağına konulmuş bir veya daha fazla topraklama pedi ile aktif uygulayıcı arasında tesis edilmektedir. Termal ısı aktif iğne ucuna yakın en yoğundur. En yüksek doku sıcaklığına uygulayıcı ucunu çevreleyen 1-2 mm'lik alanda ulaşılır ve koagülasyon nekrozuna yol açar. Atımlı (pulsed) enerji yayılımı, elektrod yüzeyinin genişletilmesi, internal soğutma veya perfüzyon gibi yöntemlerle yaklaşık 3 cm'nin üzerinde küresel nekroz alanı sağlanmaktadır. Şu anki sistemlerle 3 cm'nin üzerine çıkmak zordur. Bu yüzden 3 cm'den büyük tümörlerde bu sorun uygulayıcının aralıklı olarak yer değiştirilmesi ile aşılmaya çalışılır. Yeni bipolar ve multipolar cihazlarla daha büyük çapta koagülasyon oluşturmak mümkündür ve enerji depolanması daha iyi kontrol edilebilmektedir. Bununla beraber henüz RCC'nin tedavisinde değerlendirilememiştir. Başlangıç multipolar ablasyon protokolleri üçaçılı konfigürasyonda 3 uygulayıcı yerleştirilmesi ile maksimum 7 cm'lik ablasyon çapı ile ex vivo karaciğer dokusunda test edilmiştir.

Deneyel çalışmalar ve patoloji

Hayvan modellerinde RFA ile oluşturulan renal koagülasyon lezyonlarının patolojik ve histolojik incelemeleri yapılmıştır. Gross incelemede koagülasyon nekrozu soluk iyi sınırlanmış ve sarımsak-beyaz renkte izlenir. Işık mikroskopisinde incelemede nükleer kromatin dağılımı gözlenir, sitoplazmik eozinofili artar, hücre sınırları düzensizleşir ve interstisyumda kanama vardır. Elektron mikroskopisinde belirgin sitoplazmik granülarite, sitoplazmik organellerin ultrayapısal detaylarında tama yakın kayıp ve hücresel parçalanma

gözlenir. Nükleusların erimesiyle hücresel bütünlüğün kaybı, hücre zarlarının bozulması ve hücresel parçalanma ile yaklaşık 2-4 hafta sonra koagüle alanda tam nekroz gelişir. Etkilenen doku ile normal böbrek parankimi arasında keskin hatlarıyla net bir sınır belirir. Koagülasyon alanı çevresinde doku ödemi, inflamasyon, neovaskülarizasyon ve kanama ile karakterize belirgin enflamasyon gözlenir. Merkezden periferik aplikatörün hemen çevresinde karbonizasyon, tam koagülasyon nekrozu, tekerlek şeklinde çevresinde inflamasyon ve kanama, normal böbrek dokusu olmak üzere dört bölge ayırtdılır (Boss 2007). Koagülatif nekroz sonuçta fibrosizle yer değiştirecektir (Carraway 2009).

Biyopsinin Önemi

Böbrek biyopsileri %97.7 sensitivite, %100 spesifiteye sahip olup %2 gibi düşük komplikasyon oranlarına sahiptir. Benign hastalık oranı %4-40 , tanı konamama oranı %4-12 arasındadır. Küçük böbrek tümörlerinde intraoperatif biyopsilerde malignensi oranı %59, benignensi oranı %27 ike %14 olguya tanı konulamamaktadır. Beland ve ark görüntüleme eşliğinde yaptıkları böbrek biyopsilerinde %73 malign %27 benign sonuçlar bildirmiştir. Başka bir çalışmada 4 cm'den küçük böbrek tümörlerinin %20'sinin , 1 cm'den küçüklerin ise %46.3'ünün benign olduğu gösterilmiştir. Bu durumda gereksiz tedaviden kaçınmak için 1 cm'den küçük tümörlerin ablasyonuna, eğer ablasyon yapıldıysa da takibine gerek yoktur Krehbiel ve ark 2008).

Tedavi teknikleri

Böbrek RFA'da intraoperatif açık cerrahi, laparoskopik ve görüntüleme eşliğinde perkütan yaklaşım olmak üzere çeşitli yaklaşım tipleri mevcuttur. Laparoskopik yaklaşımın avantajı tümör dokusu içine direkt görüş altında probun yerleştirilmesi ve komşu organ yaralanmalarından kaçınma imkanındır. Perkütan yaklaşım arka yerleşimli tümörlerde daha uygun, hasta iyi tolere ediyor, sedasyon altında yapılabilir, ayaktan tedaviye uygun.(Berger A 2008)

RFA'da tümör yerleşiminin ve büyüklüğünün etkisi: (McDougall 2007)

RFA'da tümör büyüklüğü 1.2-5.5 cm arasında ise tedavi başarılıdır. Egzofitik tümörler <5.1 cm ise %100'ü başarıyla ablate edilmektedir. 3 cm'den büyük tümörlerde birden fazla seans gerekmektedir. Tümör merkezi yerleşim alanında ise başarı %44'lere düşmektedir. Bu yüzden genelde 5 cm'den büyük veya merkezde yerleşimli ve üretere komşu tümörlerde RFA yerine cerrahi rezeksiyon önerilmektedir.

Görüntüleme rehberliğinde US, CT veya MRI kullanılabilir. Hasta Petidin Midazolam ile geçici sedasyon yapılarak işleme alınır. Bazen genel anestezi gerekebilir. Hasta supin veya yarı-supin pozisyonudadır. Preoperatif görüntüleme ile tümör yeri belirlenir, delme alanı ve iğne trasesi planlanır. Alan boyanır, dezenfekte edilir, steril örtüyle örtülür. %1 xylocaine solüsyonu ile cilt ve cilt altı uyuşturulur. Görüntüleme eşliğinde aplikatör lezyon içine yerleştirilir. Yaklaşık 10-15 dk enerji depolanır. Gerekliğinde aplikatörün yeri değiştirilerek kalan rezidü tümör dokusuna da koagülasyon uygulanır. 5 cm'ye kadar böbrek tümörleri başarıyla tedavi edilebilmektedir. Lokal tümör rölapsından kaçınmak için komplet tümör ölçümüne göre yaklaşık 5-10 mm peritümöral alanda da koagülasyon zonu oluşturulmalıdır. Komplet tümör yıkımından sonra kanama ve tümör ekiminden kaçınmak için, iğne giriş yolu 25-30 W güç kullanılarak ısıtılır ve koagüle edilir.

Hasta kısa bir süre gözlem altında tutulur ve evine gönderilir. İşlem öncesi ve sonrası profilaktik antibiyotik önerilmez. Hastaneden ayrılmadan önce ablasyona bağlı komplikasyonları ekarte etmek için standart abdominal USG yapılmalıdır.

RCC'da RFA Endikasyonları

RFA tedavi öncesi hastanın yaşı, yaşam beklentisi, labaratuvar parametreleri belirlenmeli, hastalığın lokal ve genel yayılımı radyolojik olarak değerlendirilmelidir. RCC'da tedavide halen altın standart radikal nefrektomidir. Son yıllarda nefron koruyucu nefrektomiler düşük evre hastalıklı (tek, küçük tümör ≤ 4 cm) ve karşı taraf normal böbrekli hastalarda radikal nefrektomi kadar etkin bulunmuştur. Anlamli komorbiditesi olan, yaşam beklentisini azaltan kronik konjestif kalp yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya başka primer maligniteye sahip yaşı hastalarda GAA'da parsiyel nefrektomi yapmak önemli bir operasyon riski doğurmaktadır. RCC'da tümör büyüme hızı düşüktür, tümör çapında yılda 0.2-1.2 cm'lik bir artış söz konusudur. Tümör >4 cm ise nadiren metastaz yapar. Yaşam beklentisi bir yılın altında olan hastalarda izlem yöntemi en uygundur.

Perkütan RFA genel anestezi gerektirmeksizin minimal invaziv bir tedavi yöntemi olarak yaşı hastalarda uygun olabilir ve önemli kanama olmaksızın böbrek fonksiyonlarını koruyabilir. NKC ile kıyaslandığında daha fazla sağlıklı böbrek parenkimi korunmaktadır. Ayrıca azalmış böbrek fonksiyonlu ve multiple RCC'da NKC'yi takiben diyaliz gerektirebilecek hastalarda alternatif olabilir. RFA için kontrendikasyonlar düzeltilemeyen kanama bozukluğu ve sepsis gibi akut hastalıktır. Pacemaker radyofrekansla etkilenebilir.

Tümör büyüklüğü ablasyon sonucu için kuvvetli bir prediktördür. 4 cm'den küçük tümörler RFA için en uygun tümörlerdir. Bu tümörler bir veya daha çok seansla %92-100 başarıyla tedavi edilirler. 3 cm'den küçük tümörler tek bir seansda tedavi edilebilir. Aplikatörün yer değiştirilmesi ve daha uzun süre radyofrekans uygulanması ile 5.5 cm'ye kadar tümörlerde de tam ablasyon bildirilmiştir. Büyük hacimli tümörlerde ablasyon etkinliğini arttırmak için ablasyon öncesi embolizasyon önerilmektedir.

İkinci prediktör tümör yerleşim yeridir. Perirenal yağ dokusuna uzamış egzofitik tümörlere girilmesi merkezde yer alan tümörlere göre daha kolaydır. Merkezde yerleşmiş tümörlerde kanama riski daha yüksektir. Merkezdeki tümörlerde bir veya daha fazla seansla %61-78'inin tamamıyla ablasyonu bildirilmiştir. Buna rağmen bazı serilerde tümör yerleşiminin tedavi başarısında fark etmediği gösterilmiştir.

Kistik komponentli RCC'da RFA'un etkisi daha azdır. Benign kistlerin RFA'la başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmişse de büyük kistik komponentli RCC için RFA'nın etkinliği henüz yayınlanmamıştır.

Görüntüleme Kılavuzluğu ve Ablasyonun Monitorizasyonu

RFA'da görüntüleme kılavuzluğu US, CT veya MRI ile yapılır. US ile buharlaşmaya bağlı oluşan buhar kabarcığı izlenebilir. US güvenli ablasyon izlenmesi için uygun değildir. CT'de ablasyona ait önemli değişiklikler bulunmayabilir. Rezidüel tümör dokusu kontrast tutulumu ile CT'de tespit edilebilir. RFA'da optimal olarak en uygun teknik MRI'dir. MRI kılavuzluğunda tek seansda yapılan RFA'la tam tümör ablasyon başarı oranı %92-100 olarak bildirilmiştir.

Komplikasyonlar

RFA'da komplikasyon oranı %2.8-17.6 arasındadır ve çoğu minör komplikasyonlardır. Spesifik majör komplikasyonlar %2.8-3.1 oranında olup, üreteral obstrüksiyon, piyelokaliksiel yaralanma, barsak yaralanması, kolonefrik fistül, pnömotoraks ve eksplorasyon veya embolizasyon gerektiren gross hematüridir. Minör komplikasyonlar %3.5-17.6 oranında olup ağrı, parestezi, küçük miktarda kanamalar, pnömoni, üriner enfeksiyon, yara enfeksiyonu, serum kreatininde hafif yükselme, sınırlı perinefrik hematom ve anesteziyle ilgili minör komplikasyonlardır. (Krehbiel 2008, carraway 2009)

RFA'da komplikasyonlar nadir olup 5 ana grupta toplanabilir

1.Kanama toplayıcı sisteme, perinefrik boşluğa olabilir, ürinoma gelişebilir. %6 hastada problem yaratır. Kolik varsa üreteral stent gerekebilir. Genelde kan transfüzyonuna ihtiyaç yoktur. Ürinoma perkütan drenajla tedavi edilir.

2.Toplayıcı sistem yaralanması (üreterik darlık)

3.Komşu organ yaralanması (kolon)

4.Nöromuskuler yaralanma (nöropraksi), aylar içinde çözülür.

5.Topraklama ped yaralanmaları (ciltte termal hasar, yanıklar)

RFA'da komplikasyon oranı %0-11 olup, parsiyel veya radikal nefrektominin %14-26 oranlarına göre daha azdır. RFA'da morbidite minimal olup mortalite hiç yoktur.

En yaygın komplikasyon kanamadır ama nadiren transfüzyon gerektirir. Muhtemel komplikasyonlardan biri, termal etkiyle sağlıklı dokuda oluşan istenmeyen hasarlanmalardır. Santral yerleşimli tümörlerde üreter lokal ısınma ile yaralanabilir ve darlık veya idrar kaçağına yol açabilir. Nadiren nefrostomi veya üreteral stent gerekebilir.

Lomber pleksus ve genitofemoral sinir etkilenmesiyle birkaç ay sürebilen inguinal alan derisinde duyarsızlık ve ağrıya yol açabilir.

Sadece 1 olguda giriş traktında tümör ekimi bildirilmiştir.

Enfeksiyon ve cilt yanığı çok nadirdir.

Son günlerde ısıya duyarlı organları ablasyon alanından uzaklaştırmak için paranefrik alana sıvı, hava veya CO2 verilmesi, balonla şişirilmesi gibi pozisyonel manevralar bildirilmiştir. Lomber pleksus ve genitofemoral sinir hasarından kaçınmak için böbrek psoas kasından uzaklaştırılmalıdır.

MRI kılavuzluğu en iyi sistem olarak gözükmektedir. (Boss 2007)

Takip

RFA'da koagüle dokunun in situ kalmasından dolayı potansiyel dezavantajı, rezidüel tümör veya rölapsı belirlemek için sık aralıklarla takip edilmesi zorunluluğudur. RCC'nin büyüme hızı yavaş olduğundan uzun yıllar takip gerekmektedir. İlk 1 yıl 3 ayda bir 2. yıl 6 ayda bir sonraları yıllık takip gerekir. 1. ayda yapılan CT'de enhancement varsa kayboluncaya kadar RF tekrarı yapılır İyotlu kontrasta karşı nefrotoksisite oranı %20-30 olduğundan dolayı takipte kontrastlı CT'den kaçınılmalı, MRI takibi tercih edilmelidir. Takipte tedavi edilen alanda enhancement olmamalı, büyüklüğü giderek azalmalıdır. Tümör rekürrenslerinin %70'i ilk 3 ay içerisinde görülür. İşlem sonrası görüntüleme 5 yıl süresince yapılmalıdır (Krehbiel ve ark 2008).

Onkolojik Sonuçlar (Carraway 2009)

Gervais ve ark ortalama yaşı 70, ort tümör büyüklüğü 3.2 cm olan 100 RCC'lı 85 hastaya perkütan yaklaşımla RFA uyguladı. Ort 28 aylık takipte tümörlerin %90'ı başarılı bir şekilde ablate edildi. Subgrup analizlerinde tümör <3 cm ve egzofitik ise %100'ünün tamamıyla ablasyona uğradığını, tümör >3 cm ise ikinci seans gerektirdiğini, 5 cm'den büyük tümörlerin ise sadece %25'inin başarı ile ablasyona uğradığını bildirdi.

Park ve ark. 2006 yılında, ort tümör büyüklüğü 2.4 cm olan 94 tümörlü 78 hastaya perkütan laparoskopik RFA uyguladı. Biyopsiyle yaklaşık %75 lezyonun RCC olduğu doğrulandı. Otörler nüksüz sağkalım oranını %96.8, kanser-spesifik sağ kalım oranını %98.5, tümüyle sağ kalım oranını %92.3 olarak bildirdi. Clear cell patolojili 3.5 cm büyüklüğünde tümör olan bir olguda 1 yıl sonra plevral effüzyon gelişerek ex oldu. 3 cm'den büyük 2 olguda da perkütan ablasyon inkomplet oldu.

Zagoria ve ark 2007'de, ort tümör büyüklüğü 2.7 cm (0.6-8.8 cm) olan 125 tümörlü ortalama takip süresi 13.8 ay olan 104 hastaya RFA uyguladı. 109 olguya 1 seans, 7 olguya 2 seans ile tümörlerin %93'ünde başarılı ablasyon bildirdi. Görüntüleme yöntemleri ile takipte 9 olguda rezidüel tümör gözlemlendi. Subgrup analizinde 3.7 cm'den küçük tümörlerin tamamıyla ablate olduğunu gösterdi.

Levinson ve ark 2008'de, en uzun takip süreli (ort 61.6 ay) yayınlarında ort tümör büyüklüğü 2.0 cm olan 31 hastaya 34 RFA uyguladı. Nüksüz sağkalım oranı %90.3, kanser-spesifik sağkalım oranı %100, tümüyle sağ kalım oranını %71 olarak bildirdi. 1 olgu inkomplet ablasyon gösterirken 3 rekürrens bildirildi.

Böbrek fonksiyonlarına etkisi (Carraway 2009)

RFA değişik derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda alternatif bir tedavi yöntemidir. 2008'de Lucas ve ark KBK(küçük böbrek kitleli)hastalarda RFA, parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektominin böbrek fonksiyonları üzerine etkisini araştırdı. Preoperatif GFR ları RFA, parsiyel nefrektomi ve radikal nefrektomide sırasıyla 73.4, 70.9 ve 74.8 olarak bulundu. 3 yıllık takip sonunda Evre 3 KBY'e (GFR < 60 ml/dk/1.73 m²) gidişin en fazla radikal nefrektomide en az gidişin RFA'da olduğunu gösterdi. Cerrahi çıkarmayla karşılaştırıldığında ablatif işlemlerin böbrek koruyucu olduğu düşünülmektedir.

Jacobsohn ve ark tek böbrekte tümör olan ve RFA uygulanan 16 hastada preop ort serum kreatinin değerini 1.4 ng/dl olarak bildirdi. Ablasyondan 1 hafta sonra kreatinin klirensin %13.1, 15.3 ay sonra %9.1 azaldığını gösterdi. Ramani ve ark da tek böbrekli tümöre uygulanan RFA'la GFR'nin ort 30.7 ay sonra sadece %11.8 azaldığını göstererek tek böbrekli küçük tümörlerde RFA yönteminin alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülmesi gerektiğini belirttiler.

Sonuç olarak Böbrek kitlelerinin görüntüleme eşliğinde RFA'ü güvenli ve etkin bir yöntemdir. Cerrahi tedavi istemeyen, önemli komorbiditesi olan hastalarda minimal invaziv bir tedavi yöntemi olarak uygulanabilir. MRI kılavuzluğu US ve CT'ye göre daha avantajlıdır. Yeni nesil cihazlarla işlem daha da güvenli olacaktır.

ERKEN EVRE BÖBREK TÜMÖRLERİNDE KRİYOTERAPİ

Aslında kriyoterapi yönteminin tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi, ultrasonografinin (US) dondurma işlemi esnasında eşzamanlı takibine olanak sağlaması, dondurma biyolojisinin daha iyi anlaşılması, kullanılan cihazların daha iyi hale getirilmesi ile kriyoterapi yöntemi tekrar gündeme gelmiştir. Düşük morbidite, minimal kan kaybı, kısa hastanede kalış süresi, tedavi sonrası yüksek oranda negatif biyopsi oranları ile üçüncü-kuşak kriyoterapi cihazlarının geliştirilmesi ile kriyoterapiye ilgi giderek artmaktadır (2). Zaten günümüzde artık tedaviler giderek minimal invaziv yöntemlere kaymaktadır. Kryoablasyonun başlıca avantajı ablasyon alanının ve buztopunun gerçek zamanlı izlenebilmesidir. Dezevantajı ise genelde daha zaman alıcı bir işlem olması ev kompleks ekipman gerektirmesidir (Krehbiel ve ark 2008).

TARİHÇE

İlk kez 1851'de servikal kanserin buz ve tuz karışımı ile tedavisi denenmiştir. 1966 yılında likit nitrojenle soğutulmuş problemlerin kullanılması ile modern kriyoterapi başlamış ve Soanes ilk uygulamayı benign prostat hiperplazisinde uygulamıştır. İlk deneysel böbrek kryocerrahi 1968'de Lutzeyer ve ark tarafından uygulanmıştır. 1995 yılında Uchida ve

ark. köpek böbreğinde perkütan kryoablasyonu tarif etti, ertesini yıl da ilerlemiş böbrek kanseri olan 2 hastada uyguladılar. (Escgrih ve ark 2008).

Son yıllardaki önemli gelişmelerden birisi de sıvı nitrojen yerine argon gazını kullanan problemlerin kullanıma sunulmasıdır. Argon çok hızlı bir şekilde prob ucunu -187 °C'ye soğutmakta ve helyumla da 67 °C'ye hızla ısıtılmaktadır (6). Günümüzde kriyocerrahide, Joule-Thompson etkisini (yüksek basınçtaki gaz daha düşük basınçlı bir alana salındığında ısı değişikliğine yol açar) kullanan yüksek basınçlı gaz sistemleri kullanılmaktadır (1)

KRİYOBİYOLOJİ

Kriyoablasyon denilen yöntem, böbrek tümör dokusunun sıvı argon veya nitrojen gazı ile -40 derecenin üzerinde dondurulması işlemidir. Doku ısı 0 °nin altına düşüncü hücre dışı sıvı kristalleşmeye başlar. Donmamış kısımdaki hücre içi osmotik basınç artar. Su hücre içinden dışarı çıkar, hücre dehidrate olur. Hücre pH'ı da değişir. Hücresel proteinler denatüre olur, hücre içi kristalizasyonla hücre zarları mekanik olarak parçalanır. Daha sonra buzun erimesiyle hücre dışı sıvı tekrar hücre içine girer, bu da hücrelerin patlamasına yol açar. Hedef doku çevresindeki kan damarları başlangıçta dilate olur. Endotelial hücrelerde hasarlanma ile damar duvarının geçirgenliği artar. Birkaç saat sonra hasarlanmış damar duvarında mikrotrombüsler oluşur, bu da bölgesel doku iskemisine yol açar (2,8). Hücre ölüm mekanizması buz kristalinin yapmış olduğu direkt fiziksel yıkıma, hücre zarının yırtılmasına, protein denatürasyonuna, mikrovasküler enfarkta ve sitotoksik serbest radikallerin salınımına bağlıdır (Krehbiel ve ark 2008).

İki seans dondurma-eritme işlemi daha fazla likefaksiyon nekrozuna yol açmaktadır. Tedaviden günler haftalar sonrası dahi hücre ölümünün subakut komponenti başlar, etkilenen dokunun vasküler yapısı yıkıma uğrar.

Buz topu büyüklüğü, ısı ve hücre ölümü (stein 2007)

Chasy ve ark (Stein 2007 15.lit) domuz böbrek modelinde ısının 0-19.4 °C arasında dokunun %80'sinin tam nekroza gittiğini, 19.4°C'in altında ise tam hücre ölümünün gerçekleştiğini gösterdi.

Campbell ve ark. köpek böbrek modelinde -20°C'nin altında buz topunun hedeflenen sınırın 3.1 mm ötesine geçtiğinde hedef dokunun tamamını içine aldığı gösterdiler. Günümüzde klinik olarak hedef tümörün en azından 0.5 cm kadar dışına buz topu oluşturulmasıdır. Öldürücü zon yaklaşık -40°C'dir.

Nakada ve ark transplante böbrek tümürlü tavşan modelinde kryoablasyon ve radikal nefrektominin uzun dönem sonuçlarını karşılaştırdığında in vivo modelde hastaliksız sağ kalım süresi bakımından fark olmadığını gösterdi.

İŞLEM (stein ve ark 2007)

Böbrek tümörlerinde cerrahi yaklaşım açık, laparoskopik ve perkütan yollarla olmaktadır

Açık Cerrahi Yaklaşım

1996'da Delworth ve ark. soliter böbrekli 2 hastada başarılı olan böbrek kryoablasyonu bildirdiler. Rukstalis ve ark. ortalama büyüklüğü 2.2 cm olan 29 tümörüne 6-8 cm'lik bir insizyon kullanarak açık yöntemle böbrek kryoablasyonu uyguladılar. 2 dondurma-eritme siklusu ile takipte görüntüleme yöntemleri ile hastaların %91'inde kryoablasyonun artmadığını buldular. Kan kaybı ortalama 200 ml olup sadece 2 olguya transfüzyon ihtiyacı duyuldu.

Laparoskopik yaklaşım

Özellikle ön ve ön-yanda yerleşimli böbrek tümörlerinin kryoablasyonunda laparoskopik yaklaşım tercih edilen yöntemdir. Tümör posterior veya posteromedialde ise

retroperitoneoskopik yaklaşım tercih edilir. Laparoskopinin avantajları probun yerleştirilmesinin direkt görüş altında yapılabilmesi, buz topunun kitleyle ilişkili progresyonun d al (hem göz hem US) izlenmesi, geniş patoloji örnekleme imkanını sağlaması, tedavi alanından hayati organların uzaklaştırılabilmesi ve gerektiğinde hemostaz yapılabilmesidir. Yöntem olarak çeşitli protokoller tarif edilmiştir.

böbreğin gerota fasyası ve evre yağlardan mobilizasyonu
kitlenin üzerindeki yağ ve evre dokulardan biyopsi amaçlı rezeksiyonu
laparoskopik USG prob ile değerlendirilmesi
biyopsi iğnesi ile kitleden biyopsi  rneği alınması

kryoprobun yerleştirilmesi, probun ucu tümörün derin kenarının sınırına kadar ilerletilir, nedeni buz topunun prob ucuna kadar ilerlemesidir. Tümörün b y kl ğine göre birden fazla prob konulabilir, genelde probler arası mesafe takriben 1 cm kadardır.

fleksible USG probu böbrek üzerine buz topunun ilerlemesini gözlemek için yerleştirilir.

tümör içine ve çevresine ısıolerler yerleştirilir

dondurma işlemi başlatılır, 10.dakikada ısı merkezde -70 C, periferde -40 C'ye ulaşır..

buz topu US'de posterior akustik gölgelenme ile hiperekoik bir görüntü verir.

buz topu tümör sınırının en az 0.5 cm kadar uzağına ilerlemelidir.arkasından ilk eritme işlemi başlatılır, 5 dk aktif 5 dakika pasif olmak üzere 10 dakika eritme işlemi uygulanır, ek dondurma-eritme siklusu yapılacaksa buz topu ilk donma sikusunun kenarını keskin bir hatla gösteren hemorajik mavi haloyu geçmemelidir

genelde 2 siklus dondurma ve eritme uygulanır

kryoprob çıkarıldıktan sonra hemostaz

lokal baskı ile,

surgicelle

floseal ile

gerekirse argon-ışın koagülasyonu ile sağlanmalıdır.

port ıkışları kapatılır, drene gerek yoktur

Laparoskopik yaklaşım sonuçları ve 5 yıllık takip

Schwartz ve ark. ort yaşı 67 ort. tm büyüklüğü 2.6 cm (1.2-4.7) olan 85 olguyu retrospesifik olarak analiz etti. Tüm lezyonlara 2 siklus dondurma-eritme uygulandı. 70 işlem laparoskopik 15'i ise açık yöntemle uygulandı. Ortalama kan kaybı 58 ml olup, sadece 2 olguya kan transfüzyonu yapıldı. Takiplerde 3. ve 12. ayda 2 olguda anormal görüntü artması gözlenince radikal nefrektomi uygulandı, 1 olguda tm pozitif bir olguda negatif idi. Başlıca komplikasyon bir olguda böbrek fraktürü, 1 olguda inme stroke idi.

Cestari ve ark. 22'si transperitoneal 15'i retroperitoneal olmak üzere 37 hastaya laparoskopik böbrek kryoablasyon uyguladı. Ort. ameliyat süresi 194 dk, ort tümör büyüklüğü 2.6 cm, ort kan kaybı 165 ml idi. Komplikasyon olarak geçici hipertermi, böbrek frakt r ne bağlı iki hematoma, gross hematüri gözlendi. Ort 20.5 ay takip edilen olgularda geç dönemde 1 olguda pyeloplasti gerektiren UPJ darlığı izlendi.25 olguya 6. ayda CT rehberliğinde biyopsi uygulandı ve tümünde tm negatif geldi.

Bechman ve ark ince kryoprob kullanıldığında kanamanın daha az olduğunu gösterdi.

Son günlerde 2 seri 5 yıllık takip bildirdi.

Hegarty ve ark. 66 hastada laparoskopik kryoablasyon uygulanan 5 yılın üzerindeki takip sonuçlarını bildirdi. Olguların %73'  soliter böbrekte sporadik renal lezyonu. Ot yaş 66, ort tm büyüklüğü 2.3 (1-4.5) cm idi. 3 olguda (%6) tümör rekürrensi gözlendi nefrektomi uygulandı. 1 olgu tedaviden 19 ay sonra metastatik RCC'dan dolayı ex oldu. Tek sporadik t m rl  hastalarda 5 yıllık sağkalım %81, 5 yıllık kanser-spesifik sağ kalım %98 olarak bulundu.

Postoperatif görüntüleme yöntemleri önemlidir. MRI'la yapılan takiplerde kalan kryoablatif lezyonun büyüklüğünün zamanla giderek küçüldüğü gösterilmiştir. 1. gün 3.7 cm ile başlayan lezyon 3. yılın sonunda 0.9 cm'ye kadar ufalmaktadır. (1.gün 3.7, 3.ay 2.8, 6.ay 2.3, 1.yıl 1.7, 2. yıl 1.2, ve 3. yıl 0.9 cm) Kryoablatiyonda başlayan küçülme %26 ile başlamakta sonunda %75'e kadar gitmektedir. Major komplikasyon olarak splenik hematoma ve kalp yetmezliği bildirilmiştir.

5 yıllık diğer seri 24 açık, 24 laparoskopik CA uygulanan 48 hastadır. Ort tmm büyüklüğü 2.6 (1.1-4.6) cm idi. Ort sağ kalım oranı %89.5 idi. 5 (%12.5) olguda ısrar eden hastalık 1'i tekrar CA, 2'si laparoskopik radikal nefrektomi, 1'i laparoskopik parsiyel nefrektomi, 1'i de gözlem ile tedavi edildi. Kanser-spesifik sağkalım oranı %100, kansersiz sağkalım oranı tek seans CA'da %87.5, birden fazla seansda %97.5 olarak bulundu.

Perkütan yaklaşım:

Böbrek tümörlerinde perkütan yaklaşım giderek daha popüler hale gelmektedir. Argon teknolojisinin ve daha ince problemlerin geliştirilmesi, CT, MRI gibi görüntüleme yöntemleri ile buz topunun gerçek-zamanla izlenebilmesi bu işlemi güvenilir ve tekrarlanabilir yapmaktadır (Escrig ve ark 2008). Takip süreleri henüz kısadır. Kullanılan problemlerin çapı 1.5-2.4 mm arasındadır (Krehbiel ve ark 2008). Perkütan yaklaşımın avantajları daha az invaziv olması, hastanede kalış süresini kısaltması, MRI ile buztopunun daha mükemmel görüntülenmesi, daha az ağrı tedavisi gereksinimi göstermesi ve maliyetinin daha düşük olmasıdır. Dezentajı ise kryoablatiyonun direkt görüş altında yerleştirilememesi, tedavi alanından vital organları uzaklaştırmanın daha güç olması (son günlerde perinefritik alana SF verilerek bu durum sağlanabiliyor) ve eğer CT kullanılıyorsa radyasyona maruz kalınmasıdır. US rehberliği daha düşük maliyet sağlar, taşınabilir olması ve iyonize radyasyon olmaması bir avantajdır.

MRI'm ise buztopunu ve çevreleyen anatomik yapıları mükemmel göstermesi, iyonize radyasyon olmaması avantajdır ama MRI'ya uyumlu kryoablatiyon gereksinimi ve pahalı bir yöntem olması dezavantajdır.

Shingleton ve Sewel ort yaşı 58, ort tmm büyüklüğü 3 (1.8-7.0) cm olan 20 hastaya CA uyguladı. Ort tedavi süresi 97 dk idi. Ort. 9.1 aylık izlemde 1 olguda MRI'da tümör kanıtı gözlenince tekrar CA uygulandı. Tek komplikasyon yüzeysel yara apsesi idi.

CT rehberliği buz topunun izlenmesinde yararlıdır, lokal anestezi ile tolere edilebilir, MRI gibi özel kryoablatiyona gereksinim göstermez ama iyonize radyasyona maruz bırakır. 20 hastalık bir seride 1 radyografik yetersizlik gözlenmiş olup 1 olguda kan transfüzyonu gerektiren hemoraji olmuştur.

Komplikasyonlar ve toplayıcı sisteme etkileri

En yaygın gözlenen komplikasyon prob girişi yerinde kendiliğinden sınırlı ağrı ve parestezidir. Nadiren de hemoraji, enfeksiyon, pnömotoraks ve geç dönemde UPJ'da darlık gözlenebilir.

Böbrek fraktürü ve kanamadan kaçınmak için kryoablatiyonu böbrek içine dikey olarak yerleştirmekten kaçınmak gerekir, işlem esnasında da problemin pozisyonu dikkatle muhafaza edilmelidir. Kryoablatiyonu çevreleyen böbrek dokusunun tekrar eritilmesi sonrası prob çıkarırken özen gösterilmelidir.

139 hastalık bir seride 2 major 18 minör komplikasyon izlenmiştir. Üriner fistül çok nadirdir. Domuz modelinde 15 olguda renal pelvisin kryoablatiyonu hedeflenmiş ama hiçbirinde idrar ekstravazasyonu gözlenmemiştir. Klinik olarak da kryoablatiyonu esnasında buz topunun renal pelvisi de içerdiği olgularda ekstravazasyon ve darlık gözlenmemiştir.

179 laparoskopik böbrek kryoablatiyonluk bir seride hemotoraks, konjestif kalp yetmezliği ve MI olmak üzere 3 major; idrar kaçağı, obstrükte soliter böbrek, perirenal sıvı

kolleksiyonu, pnömotoraks ve kan transfüzyonu gerektiren toplam 8 minör olmak üzere toplam 11 komplkasyon bildirilmiştir.

Kryoablasyon böbrek fonksiyonları üzerine minimal etkiye sahiptir. Gill ve ark. 3 yıllık takip sonucunda preoperatif 1.2 mg/dl olan serum kreatininin postoperatif 1.4 mg/dl' olduğunu gösterdi. Soliter böbrekli on hastanın serum kreatinin değerleri ise preop ve post op sırasıyla 2.2 ve 2.6 mg/dl idi. Tersine sınırdaki böbrek yetmezlikli 13 hastada bu değerler preop 3.0 iken postop 2.7 mg/dl olarak tespit edildi. Kryoablasyon kan basıncını etkilememektedir.

Böbrek kriyoblasyon tedavi endikasyonları

Günümüzde kriyoblasyon tedavisi endikasyonu 4cm'den küçük lokalize böbrek tümörüne sahip ve artmış komorbiditeli hasta grubudur. Kesin kontrendikasyon düzeltilmeyen kanama diyatezidir. Rölatif kontrendikasyonlar ise kistik kitleler, genç yaşta hasta grubu ve 4 cm'den büyük böbrek tümörleridir.

Laparoskopik parsiyel nefrektomi daha az postoperatif ağrı, çabuk mobilizasyon avantajlarına sahip olsa da artmış komplikasyon oranı da göstermektedir. Yapılan karşılaştırmalarda lap PN'lerde komplikasyon oranı %16.3 iken kriyoblasyonda %2.2 kadardır.

Kunkle ve ark yaptığı meta analizde küçük böbrek tümörlerinde 99 serinin incelenmesinde %77.8 ile en fazla tedavinin parsiyel nefrektomi olarak yapıldığını, en fazla rekürrens de %11.7 ile RFA yönteminde olduğunu gösterdi. Metastatik hastalığa progresyon perkütan PN, RFA ve CA incelendiğinde sırasıyla %5.6, %2.3 ve %1.2 olarak tespit edildi. Böbrek tümörlerinde 5 yıllık sağkalım evreye bağımlı olup, evre arttıkça azalmakta, Evre T1a, Evre t1b ve Evre T4'de sırasıyla %97, %87, %20 olarak bildirilmektedir. Metastaz gelişmesinde ilgili tek faktör tümör büyüklüğüdür. Seriler incelendiğinde daha yaşlı ve küçük tümörlerde daha az invaziv yöntem olan RFA veya CA yönteminin; daha genç hastalarda ve büyük tümörlerde parsiyel nefrektominin tercih edildiği gözlenmektedir. Seçimde hastanın yaşı ve tümör büyüklüğü önemli rol oynamaktadır. Bu meta analiz küçük böbrek tümörleri için fazladan tedavi yapılmaya bir eğilim olduğunu da düşündürmektedir.

Komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında oranlar 18575 radikal nefrektomide %18.20 iken 3019 parsiyel nefrektomide %17.16 olarak bildirilmiştir. Perkütan RFA ve CA'da ise komplikasyon oranı daha düşük olup %11 olup major komplikasyon oranı ise sadece %1.8'dir. (Krehbiel ve ark 2008).

KRİYOTERAPİNİN GELECEĞİ VE TARTIŞMALAR

Yenilikçi kombinasyon tedavileri de gelecekte rol oynayabilir. 5-fluorürasille kombine edilmiş kriyo çalışmaları ile kemo-kriyoterapi kavramı ortaya çıkmıştır (48,49). Antifriz proteinler gibi diğer biyolojik yanıt değiştiricilerle donma işleminin etkinliğinin artırılması da gündemdedir (50). Kryoablasyonun siklofosfamid ve radyoterapi ile kombinasyonları denenmektedir.

Kombinasyon tedavilerinin ve cihazların geliştirilmesi, donma işleminin etkinliğinin artırılması gibi gelişmelerle kriyocerrahi gelecek yıllarda böbrek kanserinin tedavisinde muhtemelen artan bir role sahip olacaktır.

Sonuç olarak kriyoterapi

Daha büyük böbrek tümörlerinde CA RFA'a tercih edilmelidir. Renal pelvis veya proksimal üretere yakın tümörlerde de CA ile komplikasyondan kaçınılabılır.

KAYNAKLAR:

Tablo 1 :Prostat kanseri tedavisinde kriyoterapi komplikasyonları

Komplikasyon	İnsidans (%)	
	Primer tedavi	Kurtarma tedavisi

Empotans	40-100	
İnkontinans	5	10
Doku dökülmesi	3.8-23	5-44
Pelvik ve rektal ağrı	11	21-77
Hidronefroz	0	0-36
Fistül	0-0.5	11
Penil hissizlik	10	

Tablo 2 : Kriyo yapılan hasta serilerinde hasta takip ve prognoz sonuçları

Çalışma	Sayı	Rezidüel kanser %	Takip süresi	bDFS* kriteri	bDFS %'si
Onik, 1993	23	17	3 ay		

Miller 1994	62	21	3 ay		
Bahn 1995	130	8			
Coogan 1995	87	17	1 yıl	≤0.2 ng/ml	33
Wieder 1995	61	13	3 ay	<0.5 ng/ml	57
Bales 1995	23	14	1 yıl	<0.3 ng/ml	14
Shinohara 1996	102	23	3 ay	<0.1 ng/ml	48
Wake 1996	63	25	3 ay	<0.1 ng/ml	25
Cohen 1996	383	18	2 yıl	<0.4 ng/ml	55
Pisters 1997	150	18		<0.2 ng/ml	46
Lee 1999	81	3			
Gould 1999	27		6 ay	<0.2 ng/ml	96
Long 2001	975	18	24 ay	<0.5 ng/ml	60 (düşük risk) 45 (orta risk) 36 (yüksek risk)
Bahn 2002	590	13	5.4 yıl	<0.5 ng/ml	61 (düşük risk) 68 (orta risk) 61 (yüksek risk)

*bDFS (biochemical disease free survival=biyokimyasal hastalıksız sağkalım)

