

ERKEN EVRE PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ

Doç. Dr. Özcan Atahan
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Üroloji Klinik Şefi

Giriş

Tarihçe

Kriyobiyoloji

Primer Tedavide Kriyoablasyon

Kurtarma Tedavisinde Kriyoablasyon

Prostat Kanserinde Kriyoterapi Endikasyonları

Kriyoterapi Kontrendikasyonları

Kriyocerrahi Uygulaması

Postoperatif Bakım

Kriyoterapi Komplikasyonları

İnkontinans

Empotans

Doku Dökülmesi

Pelvik ve Rektal Ağrı

Penil Hissizlik

Rektoüretral Fistül

Üretral Darlık

Hidronefroz

İnce Barsak Obstrüksiyonu

Hasta Takibi ve Prognoz

Lokal Kontrol

Biyokimyasal Başarısızlık

Kurtarma Tedavisinde Takip

Kriyoterapinin Geleceği ve Tartışmalar

ERKEN EVRE PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİNDE KRİYOTERAPİ

Prostat kanseri erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Son yıllarda tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile daha çok hasta tespit edilebilmektedir. Erken evrede yakalanan prostat kanserinde tedavi yöntemleri klasik olarak radikal prostatektomi ve radyoterapi şeklindedir. Son yıllarda bu tedavi yöntemlerinin bazı yan etkilerinin olması, hastanede uzun süre yatmasını gerektirmesi, kanamalara yol açması gibi nedenlerden dolayı, kanserli dokuların dondurulması gibi yeni yöntemler araştırılmış ve uygulamaya konulmuştur. Artık günümüzde minimal invaziv tedavi yöntemleri giderek kabul görmekte ve yaygınlaşmaktadır. Bu yeni tekniklerin amacı tümörü in situ yok etmek, komplikasyonları en aza indirmek, hastanede kalış süresini kısaltmak ve rutin günlük aktiviteye en kısa sürede geri dönmektir (1).

Aslında kriyoterapi yönteminin tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi, transrektal ultrasonografinin (TRUS) 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 kriyoterapiye ilgi giderek artmaktadır (2). Üçüncü-kuşak kriyoterapinin geliştirilmesi ile primer ve rekürren prostat kanserinde özellikle yaşlı ve daha az uygun hastalarda güvenli bir seçenek olarak görülmektedir (3).

TARİHÇE

Prostatın kriyoablasyonu hem kanser hem de canlı prostatik hücreleri imha etmek için glandın kontrollü şekilde dondurulmasını içerir. 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. 1968'de Gonder ve Soanes prostat kriyoablasyonu ile başarılı bir şekilde doku nekrozu olduğunu ortaya koymuşlardır (3,4).

Bununla birlikte dondurma işlemi büyük zorluklar içerdiğinden, doğru monitörizasyon yapılamadığı için görülen yüksek komplikasyon oranları nedeniyle terkedilen bir yöntem olmuştur. 1988'de Onik, real-time ultrasonografi kullanarak dondurma seyrini monitörize etmiş ve kriocerrahinin tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır. TRUS'nin yaygın kullanımı, üretral darlık ve doku dökülme riskini en aza indiren üretral ısıtma sistemleri ile başarılı klinik uygulamalar başlatılmıştır (5).

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)

Amerikan Üroloji Derneği 1996 yılında kriyoablasyonun prostat kanserinde bir tedavi seçeneği olduğunu kabul etmiş (7), The National Institute for Health and Clinical Excellence Mayıs 2005'de rekürren prostat kanserinde kriyoterapi kullanımını destekleyen rehber yayınlamıştır (3).

KRİYOBIYOLOJİ

Kriyoablasyon denilen yöntem, prostat dokusunun sıvı argon veya nitrojen gazı ile -40 derecenin üzerinde dondurulması işlemidir. Doku ısısı 0 °'nin altına düşünce 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. Damar duvarının geçirgenliği artar. Birkaç saat sonra hasarlanmış damar duvarında mikrotrombüsler oluşur, bu da bölgesel doku iskemisine yol açar (2,8).

Normal prostat dokusunda fibromusküler stromada iki sıralı epitel ile döşeli glandüler yapılar izlenir. Kansere dokusunda ise epitelde nükleol belirginliği ve hiperkromazi görülür. Bu epitel ile döşeli glandüller aradaki stromal mesafe daralarak bir araya gelmiştir (Şekil 1). Kriyoterapi sonrası dokuda bir takım histopatolojik değişiklikler dikkat çekicidir. Bunlar lakün formasyonu ve stromal hasarlanma bulgularıdır (Şekil 2a). Ayrıca kriyoterapi sonrası epitelyal hücrelerde hasarlanma ve konnektif stromadan ayrılması gözlenmektedir (Şekil 2b) (5).

PRİMER TEDAVİDE KRİYOABLASYON

Uygun hasta seçimi, prostat kanserinin diğer tedavi yöntemlerinde olduğu gibi önemlidir ve iyi sonuç alabilmek için, işlem öncesi tümör özellikleri ortaya konulmalıdır. En iyi sonuç alınabilecek hastalar düşük-risk tümör özelliklerine sahip (serum PSA seviyesi < 10 ng/ml, tanıdaki Gleason biyopsi skoru ≤ 6 , klinik evre T1c veya T2a) hastalardır. Daha yüksek gradeli veya büyük ve ilerlemiş hastalığı olanlarda lokal veya uzak yayılım riski yüksektir. Bu yüzden hastalar işlem öncesi çok iyi değerlendirilmeli, kanserin yayılmadığı ispatlanmalıdır. Şüpheli hastalara, görüntüleme yöntemleri ve radyonüklid kemik taramaları yapılmalıdır. Lenf bezlerine yayılım riski düşünülüyorsa bölgesel lenf nodları çıkarılmalı patolojik olarak kanser olmadığı gösterilmelidir. Eğer kanser uzak bölgelere yayılmamış, sadece prostat dışına çıkmış ve komşu bölgelere yayılmış ise işlem öncesi en az 3 ay hormon tedavisi verilebilir, böylece prostat ve kanserli doku küçültülmüş olur, daha sonra kriyoablasyon işlemi uygulanır. Prostat büyük ise tedavi zorlaşır. 40 cc'den büyük glandüllerde neoadjuvan androjen baskılayıcı tedavi ile gland önce küçültülür daha sonra kriyoterapi uygulanır (2,7).

Kriyoablasyon lokal semptomları için palyatif girişimler gerektiren, bilinen metastatik hastalığı için sistemik tedavi alan hastalarda hastalığın lokal kontrolü için de kullanılabilir (9).

KURTARMA TEDAVİSİNDE KRİYOABLASYON

En düşük PSA seviyesine ulaşamayan veya radyoterapi sonrası yükselen PSA'ya sahip hastalar için lokal tedavi seçenekleri sınırlıdır. Ek brakiterapi ve radikal prostatektomi düşünülebilir ama çoğu hasta bu durumda, kanseri birkaç yıl kontrol edebilen ama tam kür sağlayamayan sistemik androjen yoksunluk tedavisi almaktadır. Son günlerde radyoterapinin yetersiz kaldığı bu hastalar için kriyocerrahi tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (10). Androjen yoksunluğuna, kemoterapiye ve radyoterapiye dirençli tümör hücreleri dondurma ve ısıtma siklusları ile fiziksel travmaya uğrayarak parçalanabilmektedir.

Kurtarma tedavisine uygun adaylar dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Hastalığın kürü amaçlandıysa hekim, gizli uzak metastaz olmadığını ve ısrar eden veya tekrarlayan lokal hastalığın radyoterapi yetersizliğine bağlı olduğunu ortaya koymalıdır. Kemik ve pelvik lenf nodlarına metastaz varlığını ekarte etmek için nükleer sintigrafi veya pelvik bilgisayarlı tomografi veya MRI ile görüntüleme testleri yapılmalıdır. Bununla birlikte bu testlerin özellikle pelvik lenf nod tutulumu için sensitivitesi %50'nin altındadır (11).

Bazı araştırmacılar canlı, tedavi edilebilir lokal hastalığı prostat biyopsisi ile tespit etmektedir (12). Radyoterapi öncesi PSA seviyesi 20 ng/ml'nin üzerinde, Gleason skoru 8-10 veya tedavi sonrası hızla yükselen PSA'ya sahip yüksek-risk içeren hastalarda laparoskopi veya mini laparotomi ile pelvik lenfadenektomi düşünülmelidir.

Prostat kanserinden ayrı olarak, hastalar yılları bulan bir yaşam beklentisi içerisinde ve bu kurtarma tedavisine bağlı artmış yan etki riskleri konusunda bilgilendirilmelidirler.

Çoğu yayımlar eksternal beam radyoterapiye dirençli hastalarda uygulanan kriyoterapilerdir ama brakiterapiye dirençli hastalarda da başarılı sonuçlar bildirilmiştir (12).

PROSTAT KANSERİNDE KRİYOTERAPİ ENDİKASYONLARI (7):

Avrupa Ürolojik Kriyocerrahi Çalışma Grubu'nun endikasyonları:

1. Diğer tedavi yöntemlerini reddeden veya radikal prostatektomiye kontrendike yüksek riskli lokalize prostat kanserli hastalar,
2. Radyasyon tedavisi sonrası progresyon gösteren hastalar,
3. Radikal prostatektomi sonrası lokal rekürrens gösteren hastalar,
4. Metastatik hastalık olan veya olmayan büyük primer tümörlerin küçültülmesi.

KRİYOTERAPİ KONTRENDİKASYONLARI:

Rölatif kontrendikasyonlar

1. Prostatın daha önceden büyük doku defektli transüretral rezeksiyonu,
2. Tedavi öncesi ciddi üriner obstrüksiyon semptomlarına sahip olma,
3. Büyük prostat hacmi: 50 cm³ 'den büyük prostat bezinde birden çok prob kullanılsa dahi bezin tamamıyla ablasyonu zordur ve daha çok prob yerleştirilmesi ve uzamış dondurma süresi gerektirir. Bu durumda kriyoablasyon öncesi neoadjuvan hormonal ablasyonla prostat küçültülmelidir (13).
4. Rektal kanser, darlık veya diğer ciddi rektal patolojilere yönelik abdominoperineal rezeksiyon ameliyatı.

KRİYOCERRAHİ UYGULAMASI:

Hastalar rutin ameliyata girecek gibi hazırlanır. Operasyondan bir gün önce barsak hazırlığı yapılır, sadece sulu gıdalar verilir, işlem sabahı enema ile barsaklar boşaltılır.

Hastalar bölgesel ya da genel anestezi sonrasında litotomi pozisyonuna getirilir. Foley sonda konulur, mesane serum fizyolojikle doldurulur, böylece intraperitoneal içeriğin dondurulacak alandan uzak tutulması sağlanır. Perine bölgesi temizlenir, skrotum ve testisler alandan uzaklaştırılır (Şekil 3). Rektuma yerleştirilen USG transdüseri ile prostatın anatomisi değerlendirilir ve kanserli doku gözlemleniyorsa yeri doğrulanır. Dondurma işleminin yapılacağı problemlerin (Şekil 4) nereye yerleştirileceği ultrason üzerinden ölçüm yapılarak belirlenir.

Prostatın dondurulması bir multiprob kriocerrahi aleti kullanılarak yapılır. İlk kriyo uygulamalarında prostat içine 18 G iğne ile transperineal girilmekte, içinden kılavuz tel atılarak üzerinden trakt dilate edilmektedir. Genellikle 5 adet kılavuz tel yerleştirilerek kanüller ve dilatatörler tellerin üzerinden ilerletilir. Kanül kapsülün proksimal uzantısına kadar yerleştirilir ve tel ve dilatatörlerin her ikisi de çıkarılır (Şekil 5a). Krioproblar (3 mm.) yerleştirilir ve kanüller geri çekilir. Modern üçüncü-jenerasyon kriyoterapi sistemlerinde dilatasyon yapılmaksızın doğrudan prostat içine cilt yoluyla yerleştirilen daha küçük, iğne-biçimli problemler kullanılmaktadır. Otuza kadar prob çok daha muntazam donma alanı sağlamak üzere yerleştirilebilmektedir (14, 15). Genellikle ikisi anteromediale, ikisi posterolaterale ve biri posteriora olmak üzere 5-8 adet prob yerleştirilir (Şekil 5b). Problemler üretradan en az 8 mm uzaklıkta olmalıdır. Isıölçerler problemlerin çevresindeki organların ısısını ölçmek üzere apekse, dış sfinktere, Denonvillier aponörozuna boyunca, prostatın ortasına ve her iki nörovasküler banda direkt ciltten TRUS rehberliğinde yerleştirilirler. Eksternal sfinkter ve Denonvillier's fasyasında ısının 0°C'nin üzerinde kalması inkontinans ve rektoüretral fistül riskini azaltmaktadır. Rektumla prostat arasına serum verilerek rektumun hasarlanması önlenir. Üretrayı korumak ve postoperatif dokularda dökülmeyi (sloughing) önlemek için üretral ısıtıcı kullanılır. Burada alet içinde ısıtılmış su sirküle edilir. Isıölçer cihazlar kriocerraha prosedür

boyunca reel zamanlı ölçümler vererek yardımcı olur. Bu aletlerin anterior rektal duvar ve eksternal sfinktere yerleştirilmesi rektoüretral fistülü ve kriocerrahi sonrası üriner inkontinans oranlarının düşürülmesini sağlar. Tüm iğneler ve problar yerlerinden çıkmaması için sabitlenir. Fleksible sistoskopi uretra ve mesane ek patolojiler açısından değerlendirilir ve iğnelerin yerleri kontrol edilir (1).

Sıvı nitrojen veya argon sirküle edilir ve sonuçta bölgeler ya da buz-topları (ice-ball) USG ile monitörize edilir. İlk olarak anterior problar aktive edilerek buz-topu lateral periprostatik dokuya ve apekse 2-4 mm kalıncaya kadar posterior ve laterale uzatılır (Şekil 6). Eğer tümörün kapsül dışına taşıdığından şüpheleniliyor ise tutulan alan dışına laterale doğru dondurma işlemine devam edilir. Isıölçerler kontrol edilerek hedef dokuda tam doku nekrozu sağlamak üzere en azından -40 °C 'ye ulaşılır (Şekil 7). Nörovasküler band ve orta prostatdaki ısı -40 °C'ye ulaşınca argon gazı kesilir ve ısıtma işlemine geçilir. Donma hızının buz-topu kenarında sitotoksitesiyi arttırdığı, çevresinde ise hasarı azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir (16). Arzulanan duruma ulaşıldığında anterior problar helyumla eritmeye başlanır ve posterior problar aktive edilir. Posterior buz topları rektal muskularis propria'ya kadar uzanmalıdır ama geçmemelidir (Şekil 5). Buz topları prostatın apeksine yeterli şekilde uzanmazlarsa krioproblar geriye apeksin içine çekilir ve ek dondurma işlemi uygulanır. Çünkü bir çok çalışma da rekurrensin en sık olduğu bölgelerden birisinin apeks olduğu ortaya konmuştur. Daha tutarlı sonuçlar elde etmek için 2 dondurma/erime siklusu kullanılması yararlıdır. Çünkü gerçek hücre yıkımı -25°C ile -50°C arasında oluşmaktadır. Buz-toplarının kenarındaki ısı 0°C ile -2°C arasındadır (17). Kanser tedavisinin başarılı olması için buz-toplarının periprostatik dokuların 2-4 mm. laterale, apeksin 6 mm. uzağına ve rektum posteriorunun muskuler propriası içine uzanması gerekir. Eğer seminal vezikül invazyonu düşünülüyorsa bu bölgeye ek bir prob yerleştirilebilir. Günümüzde olguya göre 4-16 kriyoprob kullanılmaktadır (1,4).

İkinci sikludan sonra kriyoproblar ve iğneler çıkartılır. Eritme işlemi tamamlanıncaya kadar üretral ısıtmaya devam edilir, arkasından Foley sonda ile veya suprapubik tüp ile değiştirilir. Bazı araştırmacılar üretral ısıtma işleminin birkaç saat daha sürdürülmesinin üretral hasarı en aza indirdiğini bildirmiştir (6).

Son zamanlarda dondurma işlemi için sıvı nitrojen yerine argon kullanılmaktadır. Argon'un avantajlarını özetlersek; argon kriojeni sıvı nitrojenden daha çabuk ve daha fazla soğutur ve çevre dokulara zarar vermeden hemen kapatılabilir. Argon temelli kriojen -100°C'ye 1 dakikadan daha kısa sürede ulaşır.

POSTOPERATİF BAKIM

Nadiren hospitalizasyon gerekir. İşlem genellikle ayaktan yapılabilir. Hasta 2-3 hafta süre ile bölgenin drenajı için foley katater ile taburcu edilir. Bazı cerrahlar suprapubik katater yerleştirerek 4-6 hafta kalmasını yeğlerler.

Genellikle ameliyat sonrası işlem bölgesinde hafif ağrı dışında pek problem olmaz. Bazen penis ve skrotumda şişme, yanma, hematüri, penis glansında hissizlik görülebilir. Antibiyotik, ağrı kesici, enflamasyon önleyici, spazm çözücü ilaçlarla sorun halledilir (2).

KRİYOTERAPİ KOMPLİKASYONLARI

Günümüzdeki teknolojik ilerlemeler kriyoterapiden sonra gözlenen komplikasyonlarda dramatik bir azalmaya yol açmıştır. Tüm serilerdeki en yaygın komplikasyon empotansdır ve zamanla düzelme şansı vardır (Tablo 1) (7).

1.İnkontinans:

Bir ya da daha fazla ped tanımlama olarak kullanılmaktadır. İnkontinans oranı değişik serilerde tanıma bağlı olarak %4 (18)-27 (19) arasında değişmektedir. Primer kriyoterapi

yapılan büyük serilerde günde en azından bir ped kullanma gerektiren inkontinans oranı %4.3 olarak ve %11.6'sı daha az derecelerde inkontinans olarak bildirilmiştir (20). Radyasyon tedavisinin yetersiz kaldığı hastalarda kurtarma tedavisi olarak kriyo yapıldığında inkontinans oranları %7.9'la (21) %95.5 (22) arasında değişmektedir. Modern teknik ve cihazlar kullanıldığında inkontinans oranları primer tedavide %5'e, kurtarma tedavisinde %10'a düşmektedir (23). Anamnezinde TURP hikayesi olan hastalar kriyocerrahi sonrası inkontinans için daha yüksek riske sahiptir (23).

2.Empotans:

Kriyoterapi penil arteryel kanlanmayı bozmakta (24) ve erektil fonksiyonu sağlayan kavernoza sinirleri hasarlamaktadır (25). Bu durum tedavi gören hastaların, birden çok dondurma-eritme siklusu kullanılması, oluşturulan buz toplarının büyüklüğü, tedavi öncesi potans durumu, potansi değerlendirmede kullanılan yöntemlere bağlı olarak %40-100'ünde empotansla sonuçlanmaktadır (20). Sinir rejenerasyonuna bağlı olarak tedaviden 2 yıl sonra bazı hastalarda potensin geri döndüğü bildirilmiştir. Kriyoterapi öncesi potent olan hastaların %95'inde empotans geliştiği ve bunların %5'inin 16 ay içerisinde geri döndüğü gösterilmiştir (20). Son yıllarda sinir-koruyucu kriyoterapi gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi empotans oranlarının azalabileceğini düşündürmektedir (26). Kriyoterapiden sonrası 3 yıllık takipte, yaşam kalitesi ve seksüalitenin, prostat kanserinin diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha kötü olmadığı gösterilmiştir (27).

3.Doku dökülmesi:

Kriyoterapi prostat dokusunda nekroza yol açar. Üretra tedavi sırasında donarsa, mukozal bariyerler yetersiz kalır, nekrotik prostat dokusu üriner sisteme dökülür ve enfeksiyon riskine yol açar. Bu doku dökülmesi tedaviden sonra 3 ila 8. haftalarda gözlenir ve irritatif obstrüktif işeme semptomlarına, piyüriye ve muhtemelen de üriner retansiyona sebep olur. Üretral ısıtma cihazının kullanılması bu riski %85'den %37'ye indirir (28). Kriyoterapi yapılan hastalarda tedavi sonrası TUR-P yapma oranı üretral ısıtma cihazı kullanılanlarda %10 iken, kullanılmayanlarda %44 olarak bulunmuştur (29). Primer kriyoterapi alanlarda doku dökülme oranı %3.8 ila %23 iken (30,31,32) kurtarma tedavisi alanlarda %5-44 (6,9) olarak bildirilmiştir. Tedavide antibiyotikler ve üriner drenaj kullanılır. Bazı olgularda nekrotik dokunun transüretral çıkarılması veya rezeksiyonu gerekebilir. Kriyoterapi sonrası TUR-P yapılan hastaların yaklaşık %50'sinde inkontinans gelişecektir (13), bu yüzden rezeksiyondan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir.

4.Pelvik ve rektal ağrı:

Primer kriyoterapi alanların %11'inde (19,32,33), radyoterapi sonrası kriyoterapi alanların %21-77'sinde (9,22) pelvik ve/veya rektal ağrı bildirilmiştir. Bu ağrının etyolojisi bilinmemektedir ama rektal duvar iskemisi, pelvik taban kaslarının ve/veya pubik kemiğin donması, idrarın prostat çevresine kaçmasının neden olduğu sanılmaktadır. Bu hastalarda ürinoma veya apse gözden kaçırılmamalıdır. Bu ağrı, en iyi antienflamatuvar ilaçlarla tedavi edilir.

5.Penil hissizlik:

Kriyoterapi gören hastaların ortalama %10'unda penil dorsal sinirin hasarlanmasına bağlı penil hissizlik gelişmektedir. Bu komplikasyon geçici olup ortalama 2-3 ayda kendiliğinden çözülmektedir (13).

6.Rektoüretral fistül:

Prostatın arka dokularının tamamıyla donması, idrar ekstavazasyonu ve enfeksiyona bağlı olarak fistül oluşması %0 (30,34) -3 (19) oranında bildirilmiştir. Radyoterapi sonrası kriyo yapılanlarda bu oran %11 gibi biraz daha yüksektir (34). Son yıllarda Denonvillier fasyasının içine salin enjeksiyonu ile birlikte bu komplikasyon %0- %0,5 oranlarına kadar gerilemiştir. Prostat ve rektal duvar arasına yerleştirilen iki kriyoprola ısı 0°C'nin altında düşünce ısıtma moduna geçilmesi ve rektal lümenin sürekli 40°C sıcak suyla yıkanması gibi uygulaması basit ve güvenli, rektal yaralanmaya yol açmayan yeni kriyoteknikler bildirilmiştir (35).

Bu komplikasyon tedaviden aylar sonra ortaya çıkar ve hasta tipik olarak diyare ve pnömatüri ile başvurur. Tanı voiding sistoüretrogram veya bilgisayarlı tomografi ile doğrulanır. Konservatif tedavide Foley üretral kateter kullanılır. Formal fistül onarımı 4-6 ay geciktirilmelidir (23). Üçüncü-jenerasyon kriyoterapi kullanımı ile rektoüretral fistül komplikasyonu görülme riski çok aza indirilmiştir (7).

7.Üretral darlık:

Üretral darlık yoğun doku dökülmesine bağlı olarak genellikle mesane boynunda gelişir. Bu komplikasyon üretral ısıtma cihazı kullanıldığında nadir gözlenir ve transüretral insizyon veya balon dilatasyonla başarılı bir şekilde tedavi edilir.

8.Hidronefroz:

Seminal vezikül veya mesane boynunun dondurulma işlemi sırasında üreteral orifisin veya distal üreterin hasarlanmasına bağlı olarak, radyoterapi sonrası rekürrensde kurtarma kriyoterapi sonrası %0-36 oranında bildirilmiştir (9,22). Tedavi sırasında trigon ve üreteral orifislerin TRUS ile dikkatli izlenmesi gerekmektedir.

9.İnce barsak obstrüksiyonu:

Buz topunun peritoneal cul-de sac'a ilerlemesiyle 176 olguluk bir seride sadece 1 hastada gözlenmiştir. İşlem esnasında TRUS ile dikkatli izlem yapılması, mesanenin doldurularak barsakların işlem alanında uzaklaştırılması ihmal edilmemelidir (36).

Üçüncü kuşak kriyocerrahi kullanan çalışmaların ilk sonuçları komplikasyon oranlarının düşüklüğü ile çok daha ümit verici gözükmektedir (7,32). Kriocerrahi sonrası ortaya çıkan komplikasyonların radikal prostatektomi ve eksternal radyasyon tedavisiyle karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Üriner inkontinans oranları kriocerrahide radyoterapiye göre biraz daha az, radikal prostatektomiye göre ise oldukça az oranlarda saptanmıştır. Kriocerrahi ve radikal prostatektomide radyoterapiye göre daha yüksek oranlarda empotans gözlenmektedir. Üriner trakt obstrüksiyonları radyoterapide en az, kriocerrahide orta derecede ve radikal prostatektomide en fazla oranda görülmektedir.

HASTA TAKİBİ VE PROGNOZ:

Hastada rutin olarak klinik rekürrensin semptom veya bulguları ve geç dönem komplikasyonları izlenmelidir. İzlemde kriocerrahiden 3 ay sonra USG ve PSA ile kontrol gereklidir. Kriocerrahiden 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl sonra PSA ve biopsi takibi gereklidir. İşlem sonrası PSA 3. ay civarında nadir seviyeye ulaşır. Tedavi sonrası PSA seviyeleri hastaların %96'sında 0.2 ng/ml'nin altındadır. PSA seviyesi 0.5 ng/ml'nin üzerinde olanlarda pozitif biyopsi oranı %55 gibi yüksek oranlara ulaşabilmektedir. B yüzden başarılı tedavi için PSA işlem sonrası 0.4 ng/ml'ye düşmesi gerekir.

Lokal kontrol amacıyla 6. ve 12. aylarda prostatik biyopsi tekrarlanır.

PSA yüksekliği veya lokal nüks tedaviden sonraki ilk 12 ayda oluşmaya eğilimlidir. 12. aydan sonra biyopsi pozitifliği %0'lara inmektedir (2).

Gelecekte, hem tedaviyi preoperatif planlamada hem de tedavi esnasında aynı anda takip etmede kompüter soft-ware sistemleri geliştirilecektir (37).

Lokal kontrol:

Standart 5 probla yapılan kriyoterapi sonrası 3-24 ay sonra yapılan rebiyopsilerde rezidüel malign gland oranı %7.7-25 (38,39,40), fokal alanlarda canlı benign epitelyum adaları %42-71 (13,22,40) arasında bulunmuştur

Kriyoablasyondan sonra pozitif biyopsi oranı evreye göre değişmektedir. Evre T1 ve T2'de pozitif biyopsi oranı %9 iken evre T3'de %21'e çıkmaktadır (41). Nüks eden veya ısrar eden kanserlerin daha çok prostatik apeks veya vezikula seminalisde lokalize olduğu gösterilmiştir (31). Risk gruplarına göre analiz edildiğinde pozitif biyopsi oranı düşük ve orta risk grubunda %12, yüksek risk grubunda %24, genelde ise %18 oranında bulunmuştur. Bir yerine iki dondurma-eritme siklusu kullanıldığında pozitif biyopsi oranları primer tedavide %64'den %11'e (13), radyoterapi sonrası kurtarma tedavide %29'dan %9'a düşmektedir (9). Kriyoda diğer teknik gelişmeler de sonuçları düzeltmektedir. Tedavi sırasında ısıölçer kullanılmasıyla pozitif biyopsi oranı %83'den %10'a düşmektedir (28). Klasik 5 prob yerine 6-8 prob kullanılmasıyla pozitif biyopsi oranı sadece %2.5 olarak bulunmuştur (42). Son yıllarda yüksek riskli hasta grubunda dahi pozitif biyopsi oranı %12.5 olarak bulunmuştur (43).

Biyokimyasal başarısızlık:

Kriyo sonrası hastaların çoğunda PSA seviyesi aniden düşer 3. ayda en alt seviyeye iner. Kriyo işlemi mikroskopik olarak tüm prostat glandını tamamiyle yok edemediğinden PSA seviyelerinin ölçülebilir seviyede olması hastalığın devam ettiği anlamına gelmemektedir. PSA seviyesinin 0.5 ng/ml'nin altına indiği en alt seviyeden sonra 0.2 ng/ml'lik bir seviyede artışı biyokimyasal yetersizlik olarak tanımlanır. Pozitif biyopsi oranları da PSA nadir seviyelerine bağlı olup, 0.1, 0.1-0.5 ve 0.5 ng/ml'nin üzerinde olduğu taktirde sırasıyla % 1.5, %10 ve % 55 olarak bulunmuştur (31).

Ortalama 24 aylık takipli serilerde biyokimyasal hastalısız sağkalım (biochemical Disease Free Survival: bDFS) analizlerinde PSA seviyesi 0.5 ng/ml olarak alındığında, düşük risk gruplarında %60, orta risk gruplarında %45 ve yüksek risk gruplarında %36 olarak bulunmuştur (29). Prepelica ve ark. ise yüksek riskli hastalarda ortalama 35 aylık takipte bDFS oranını %83.3 olarak bildirmiştir. Aynı seride PSA hastaların %50'sinde 4 ng/ml'nin altında, %35'inde ise 1 ng/ml'nin altında ve morbitide oranları da oldukça düşük, neoadjuvan hormonal tedavi alanların oranı %65 olarak raporlandı (43).

Kriyo yapılan hasta serilerinde hasta takip ve prognoz sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Kurtarma Tedavisinde Takip:

Teknolojik gelişmeler sonucunda, radyasyon tedavisi sonrası yetersiz kalan hastalarda, radikal prostatetektomi yerine henüz daha uzun takip süreleri gerektirmesine rağmen kriyoterapi kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Kriyoterapi, kurtarıcı radikal prostatektomiden daha az invaziv olup, seksüel disfonksiyon dışında daha az komplikasyona yolaçmaktadır (4).

İki dondurma-eritme siklusu kullanılan 150 hastalık bir seride negatif biyopsi oranı %93 ve biyokimyasal hastalısız sağkalım oranı %66 olarak bildirilmiştir (9). Preoperatif PSA seviyesi 10 ng/ml'nin üzerinde, biyopsi Gleason skoru 8'den fazla olan hastalarda rekürrens riski daha yüksektir (9). PSA seviyesi 0.1'in üzerinde olanlarda rekürrens riski daha fazladır (6). Argon-tabanlı kriyo sistemi kullanan, radyoterapi sonrası rekürren hastalık gözlenen 118 kişilik bir seride negatif biyopsi oranı %94 olarak, ortalama 18.6 aylık takipte

PSA seviyeleri ise hastaların %97'sinde 0.5 ng/ml'nin altında bildirilmiştir (12). Bahn ve ark 59 hastanın 7 yıllık takiplerinde PSA 0.5 ng/ml'nin altı kriter alındığında bDFS oranını %59 olarak ve tekrarlanan biyopsilerde hiçbirinde lokal nüks gözlenmediğini bildirmiştir (44). Katz ve ark kurtarma kriyoablasyon uyguladıkları 67 hastanın 6 yıllık takiplerinde hastaların %72'sinin PSA seviyelerinin 1 ng/ml'nin altına düştüğünü gösterdi (45).

KRIYOTERAPİNİN GELECEĞİ VE TARTIŞMALAR

Teknolojideki gelişmeler prostat kanserinin tedavisinde diğer lokal tedavilere bir seçenek olarak kriyoterapinin tekrar gündeme gelmesine yol açmıştır. En az 7 yıllık hasta takip sonuçları bildirilmiş olup, radyoterapi alan hasta serilerinden daha iyi sonuçlar gösterilmiştir. Kriyoterapi için hasta sonuçlarında standardizasyona ihtiyaç vardır. Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırılmalı randomize çalışmalar yapılmalıdır. Bugün kriyoterapi radyoterapi sonrası yetersizlik gösteren hastalarda progresyon gösterse dahi iyi bir tedavi yöntemi olarak gözükmemektedir. Kriyoterapinin avantaj ve dezavantajları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Teknoloji ve klinik algoritmelerdeki gelişmelerle kriyoterapi yapılan hastaların kanser kontrolü ve yaşam kalitesinde belirgin düzelmeler umulmaktadır. Gould ve ark total kriyocerrahi tekniğini tanımlamış, üretral ısı cihazı kullanmaksızın tüm prostatik üretranın ablasyonu ile birlikte yaptıkları prostat kriyoterapisinde radikal perineal prostatektomi yapılan hastalara yakın sonuçlar almıştır (46). Rukstalis ve ark. kontinans ve potensi korumak amacıyla prostat parenkimini koruyucu kriyoterapiyi önermişlerdir (47). Onik ve ark da 9 hastalık küçük bir seride fokal, tek taraflı sinir-koruyucu kriyoterapiyi test etmişlerdir. 36 aylık takiplerinde tüm hastaların PSA'ları stable kalmış, 6 hastanın biyopsi spesmeni negatif gelmiş ve 9 hastanın 7'si potent kalmıştır (26).

Yenilikçi kombinasyon tedavileri de gelecekte rol oynayabilir. 5-fluorourasille 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).

Prostat kanserinde agresif gidecek tümörler daha iyi ortaya konuldukça erken, multimodal tedaviler uygulanacaktır. Teknolojideki bu gelişmelerle kriyocerrahi gelecek yıllarda prostat kanserinin tedavisinde muhtemelen artan bir role sahip olacaktır.

Sonuç olarak kriyoterapi

1. Erken evre prostat kanseri tedavisinde etkili bir yöntemdir
2. Radyoterapi ve açık cerrahi sonrası başarısız olgularda alternatif bir tedavi yöntemidir
3. Komplikasyon oranları radikal prostatektomiden daha az olup radyoterapi ile karşılaştırılabilir oranlardadır.

KAYNAKLAR:

- 1.Ahmed S, Lindsey B, Davies J: Emerging minimally invasive techniques for treating localized prostate cancer. *BJU Int* 96: 1230-1234,2005.
- 2.Shinohara K and Carroll PR: Cryotherapy for Prostat Cancer: In Walsh PC (eds) Eighth Edition, Volum 4, Chapter 93,3171-3180, 2002.
- 3.Cresswell J, Asterling S, Chaudhary M et al: Third-generation cryotherapy for prostate cancer in the UK: a prospective study of the early outcomes in primary and recurrent disease. *BJU Int*, 97:969-974,2005.
- 4.Ahmed S, Lindsey B, Davies J: Salvage cryosurgery for locally recurrent prostate cancer following radiotherapy. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 8: 31-35,2005.
- 5.Onik GM: Prostate Cryoablation: A Reappraisal; In:Onik GM, Rubinsky B, Watson G, Ablin RJ (eds) *Percutaneous Prostate Cryoablation*, 1-12,1995.
- 6.De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, et al: Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 85: 281-286,2000.
- 7.Rees J, Patel B, MacDonagh R, Persad R: Cryosurgery for prostate cancer *BJU Int*, 93:710-714,2004.
- 8.Hoffman NE and Bischof JC: The cryobiology of cryosurgical injury. *Urology*, 60:40-49,2002.
- 9.Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, et al: The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 157: 921-925,1997.
- 10.Katz AE and Ghafar MA: Selection of salvage cryotherapy patients. *Rev Urol* 4 (suppl 2):S13-S23, 2002.
- 11.Reckwitz T, Potter SR, Partin AW: Prediction of locoregional extension and metastatic disease in prostate cancer: a review. *World J Urol* 18: 165-167,2000.
- 12.Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, et al: Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol* 165: 1937-1941; discussion 1941-1942, 2001.
- 13.Shinohara K, Connolly JA, Presti JC, Carroll PR: Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol* 156: 115-120; 1996.
- 14.Zisman A, Pantuck AJ, Cohen JK, Beldegrun AS: Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template-technique and preliminary results. *Urology* 58: 988-993,2001.

- 15.Han KR, Belldegrun AS: Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int* 93:14-18,2004.
- 16.Yang WH, Liao ST, Shen SY, Chang HC: The speed of ice growth as an important indicator in cryosurgery. *J Urol*; 172: 345-348,2004.
- 17.Larson TR, Robertson DW, Corica A, Bostwick DG: In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology*; 55: 547-552,2000.
- 18.Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA: Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology*: 47:395-401, 1996.
- 19.Cox RL, Crawford ED: Complications of cryosurgical ablation of the prostate to treat localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 45: 932-935,1995.
- 20.Bahn DK, Lee F, Badalament R, et al: Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology*; 60: 3-11, 2002.
- 21.Ghafar MA, Johnson CW, De La Taille A, et al: Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *J Urol* 166:1333-1337, 2001.
- 22.Bales GT, Williams MJ, Sinner M, et al: Short-term outcomes after cryosurgical ablation of the prostate in men with recurrent prostate carcinoma following radiation therapy. *Urology*; 46: 676-680,1995.
- 23.Ahmed S, Davies J: Managing the complications of prostate cryosurgery. *BJU Int* 95: 480-481,2005.
- 24.Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, et al: The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *Br J Urol Dec*; 80: 918-922,1997.
- 25.El-Sakka AI, Hassan MU, Selph C, et al: Effect of cavernous nerve freezing on protein and gene expression of nitric oxide synthase in the rat penis and pelvic ganglia. *J Urol*; 160: 2245-2252, 1998.
- 26.Onik G, Narayan P, Vaughan D, et al: Focal "nerve-sparing" cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology*; 60: 109-114, 2002.
- 27.Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JS et al: Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 60:12-18,2002.
- 28.Wong WS, Chinn DO, Chinn M, et al: Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma: results and complications. *Cancer* 1; 79: 963-974,1997.
- 29.Long JP, Bahn D, Lee F, et al: Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 57: 518-523, 2001.

30. Wieder J, Schmidt JD, Casola G, et al: Transrectal ultrasound-guided transperineal cryoablation in the treatment of prostate carcinoma: preliminary results. *J Urol*; 154: 435-41, 1995.
31. Shinohara K, Rhee B, Presti JC, Carroll PR: Cryosurgical ablation of prostate cancer: patterns of cancer recurrence. *J Urol*; 158: 2206-2209; discussion 2209-2210, 1997.
32. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, et al: Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol*; 170: 1126-1130, 2003.
33. Coogan CL, McKiel CF: Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary results after 95 procedures. *J Urol*; 154: 1813-7, 1995.
34. Long JP, Fallick ML, LaRock DR, Rand W: Preliminary outcomes following cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinically localized prostate carcinoma. *J Urol* ; 159: 477-484, 1998.
35. Cytron S, Paz A, Kravchick S et al: Active rectal wall protection using direct transperineal cryo-needles for histologically proven prostate adenocarcinomas. *Eur Urol* 44:315-320, 2003.
36. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, et al: The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol*; 162: 427-32, 1999.
37. Sandison GA: Future directions for cryosurgery computer treatment planning. *Urology* 60:50-55, 2002.
38. Bahn DK, Lee F, Solomon MH, et al: Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation. Work in progress. *Radiology*; 194: 551-6, 1995.
39. Wake RW, Hollabaugh RS, Bond KH: Cryosurgical ablation of the prostate for localized adenocarcinoma: a preliminary experience. *J Urol*; 155: 1663-1666, 1996.
40. Chin JL, Touma N, Pautler SE, et al: Serial histopathology results of salvage cryoablation for prostate cancer after radiation failure. *J Urol*; 170: 1199-1202, 2003.
41. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR: Should cryosurgery be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? *Urol Clin North Am*; 23: 623-631, 1996.
42. Lee F, Bahn DK, Badalament RA, et al: Cryosurgery for prostate cancer: improved glandular ablation by use of 6 to 8 cryoprobes. *Urology*; 54: 135-140, 1999.
43. Prepelica KL, Okeke Z, Murphy A, Katz AE: Cryosurgical ablation of the prostate: high risk patient outcomes. *Cancer* 15; 103: 1625-1630, 2005.
44. Bahn DK, Lee F, Silverman P, et al: Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. *Clin Prostate Cancer*; 2: 111-114, 2003.

- 45.Katz AE: Targeted cryosurgical ablation of the prostate (TCAP) for patients failing radiation: 6-years observations. J Urol, 171::272, 2004.
- 46.Gould RS: Total cryosurgery of the prostate versus standard cryosurgery versus radical prostatectomy: comparison of early results and the role of transurethral resection in cryosurgery. J Urol; 162: 1653-1657, 1999.
- 47.Rukstalis DB, Goldknopf JL, Crowley EM, Garcia FU: Prostate cryoablation: a scientific rationale for future modifications. Urology 60(2 Suppl 1): 19-25, 2002.
- 48.Clarke DM, Baust JM, Van Buskirk RG, Baust JG: Chemo-cryo combination therapy: an adjunctive model for the treatment of prostate cancer. Cryobiology; 42: 274-285,2001.
- 49.Clarke DM, Baust JM, Van Buskirk RG, Baust JG: Addition of anticancer agents enhances freezing-induced prostate cancer cell death: implications of mitochondrial involvement. Cryobiology; 49: 45-61, 2004.
- 50.Pham L, Dahiya R, Rubinsky B: An in vivo study of antifreeze protein adjuvant cryosurgery. Cryobiology ; 38: 169-175, 1999.

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 sağkalm)

Tablo 3 :Prostat kanseri tedavisinde kriyoterapinin avantaj ve dezavantajları

Avantajlar:

- 1.Minimal invaziv bir tedavi yöntemi olması,
kan kaybına yol açmaması
cerrahi insizyon olmaması,
ayaktan yapılabilmesi
- 2.5 yıllık takiplerde uygun başarı oranları ve düşük komplikasyon oranları
- 3.Kısa sürede iyileşme
- 4.Radyoterapi veya açık cerrahiyi takiben rezidü tümörde başarıyla uygulanabilmesi
- 5.Lokal olarak yayılmış (Evre T3) hastalarda dahi başarılı olması
- 6.İlk kriyoterapi başarısız olduğunda tekrarlanabilir olması
- 7.İşlem başarısız olsa bile radyoterapi ve açık cerrahinin hala bir seçenek olarak sunulabilmesi
- 8.Geleneksel tedavi yöntemlerinden daha ucuz olması (ABD’de)

Dezavantajlar:

- 1.Uzun süreli randomize çok merkezli çalışmaların olmaması
- 2.İşlemin yapan hekime bağımlı olması