

KONU 9d

**Erken Evre Prostat Kanserinde
Ablatif Tedaviler**

Özcan ATAHAN

Mustafa KADIHASANOĞLU

Erken Evre Prostat Kanserinde Ablatif Tedaviler

Prostat kanseri, erkeklerde en sık tanı alan birinci kanser olup akciğer kanserinden sonra ikinci en sık kansere bağlı ölüm nedenidir (1). Ülkemizde ise Üroonkoloji Derneği'nin 2010 yılında yapmış olduğu çalışmada erkeklerde ikinci sıklıkta görülen kanser türüdür (2). Özellikle gelişmiş ülkelerde insan ömrünün artışına bağlı olarak daha çok prostat kanseri tanısı konulacak ve daha çok prostat kanseri tedavi edilecektir. Son yıllarda tanı yöntemlerinin gelişmesi ve özellikle de prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanımı sonucu biyopsiye yönlendirilen hasta sayısının artması prostat kanserinde daha erken evre ve küçük hacimde prostat kanseri tanısının konulmasına neden olmaktadır. 1995 yılından önce radikal prostatektomiden (RP) elde edilen spesimenlerde tümör hacmi $2,16 \text{ cm}^3$ iken sonrasında bu hacmin $1,25 \text{ cm}^3$ 'e düşmüş olduğu tespit edilmiştir (3). Lokalize prostat kanseri de diyebileceğimiz erken evre prostat kanseri; transrektal ultrasonografi (USG) eşliğinde biyopsi (TRUS-Bx) ile elde edilen örneklerde prostat kanserinin saptandığı ve yapılan radyolojik ve laboratuvar tetkikleri ile hastalığın prostat kapsülünü aşmadığı –organa sınırlı olduğu- hastalığı tanımlar. Buna paralel olarak organa sınırlı ve iyi diferansiye kanserlerde biyokimyasal rekür-rensin çok nadir uzak metastaz ve hastalığa bağlı ölümün olmadığı görülmüştür (4). Amerika Birleşik Devleti'nde yapılan bir araştırmada 2011'de yeni saptanan prostat kanseri olgularının % 90'ı erken evrede tespit edilmiştir (5).

Güncel pratikte prostat kanserli hastalara tedavi edici bir yöntem planlanırken öncelikle hastanın en az 10 yıl yaşam beklentisi olmasına ve eşlik eden

diğer hastalıklarının durumuna göre karar verilmektedir. Ayrıca tedavi şansı olan her hastaya tedavi gerekli olup olmadığı ve mutlaka tedavi gereken her hastaya da tedavi sağlanıp sağlanamayacağı tartışılan bir konudur (6). Tüm bu soruları aştıktan sonra üroloji alanında meydana gelen gelişmeler neticesinde ortaya çıkan birçok farklı tedavi yönteminden birine karar vermek gerekmektedir. Farklı tedavi seçeneklerinden hangisinin hangi hastaya uygulanacağı konusunda kesin bir yargıya varmak oldukça güçtür. Bunun en önemli nedenlerinden birisi de tüm metotların hem etkinlik hem de yan etki açısından karşılaştırılmamış olmasıdır. Sonuçta hastaya sağlayacağımız uzun yaşam beklentisinin yanında hayat kalitesini ciddi biçimde etkileyecek yan etkilerin varlığı da akılda tutularak tedavi yöntemi seçiminde karar alınırken hastanın tüm özellikleri göz önünde bulundurularak hasta ile beraber buna karar vermek en doğru seçimi sağlayacaktır.

Erken evre prostat kanseri hastaları için günümüzde kabul edilen önerilebilecek tedavi yöntemleri klasik olarak; aktif izlem, radikal prostatektomi, radyoterapi (RT), hormonal tedavi, brakiterapi şeklindedir. RP ve RT ile çok iyi onkolojik sonuçlar alınabilmektedir. Fakat son yıllarda bu tedavi yöntemlerinin ciddi yan etkilerinin olması, hastanede uzun süre yatmasını gerektirmesi ve idrar kaçırma ve sertleşme bozukluğuna neden olarak yaşam kalitesini bozmalarından dolayı kriyoterapi, yüksek yoğunluklu odaklanmış USG (HIFU), radyofrekans interstisyel tümör ablasyonu (RİTA) ve fotodinamik tedavi gibi yeni yöntemler araştırılmakta ve uygulamaya konulmaya çalışılmaktadır. Günümüzde tümörü *in situ* yok edip komplikasyonları en aza indirerek hastaların hasta-

nede kalış sürelerinin azalmasını ve rutin günlük aktivitelerine en kısa sürede dönmelerini sağlayan minimal invazif tedavi yöntemleri giderek kabul görmekte ve yaygınlaşmaktadır (7). Her ne kadar dikkat çekici avantajları olsa da henüz emekle dönemindeki uygulamalar olduklarından birincil tedavi yöntemi olarak önerilmeleri için daha çok çalışmayla yeterli kanıtlar sağlanmalıdır.

I. Kriyoterapi

a. Giriş

Aslında kriyoterapi yönteminin tarihçesi çok eskilere dayanmaktadır. Son yıllarda teknolojinin gelişmesi, TRUS dondurma işlemi esnasında eşzamanlı takibe 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. Üçüncü kuşak kriyoterapinin geliştirilmesi ile primer ve rekürren prostat kanserinde özellikle yaşlı ve eşlik eden hatalıkları olan hastalarda güvenli bir seçenek olarak görülmektedir (8).

b. Tarihçe

Prostatın kriyoablasyonu hem kanser hem de canlı prostatik hücreleri imha etmek için glandın kontrollü şekilde dondurulmasını içerir. İlk kez 1851'de serviks kanserinin buz ve tuz karışımı ile tedavisi denenmiştir. 1966 yılında sıvı nitrojenle soğutulmuş problemlerin kullanılması ile modern kriyoterapi başlamış ve Soanes ilk uygulamayı benign prostat hiperplazisinde (BPH) uygulamıştır. 1968'de Gonder ve Soanes prostat kriyoablasyonu ile başarılı bir şekilde doku nekrozu olduğunu ortaya koymuşlardır (8,9).

Bununla birlikte dondurma işlemi büyük zorluklar içerdiğinden ve doğru görüntüleme yapılamadığı için yüksek komplikasyon oranları görülmesi nedeniyle terk edilen bir yöntem olmuştur. 1988'de Onik, gerçek zamanlı USG kullanılarak dondurma seyrini monitörize etmiş ve kriyocerrahinin tekrar gündeme gelmesini sağlamıştır. TRUS'un yaygın kullanımı, üretral darlık ve doku dökülme riskini en aza indiren üretral ısıtma sistemleri ile başarılı klinik uygulamalar başlatılmıştır (10).

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 (11). Günümüzde kriyocerrahide, Joule-Thompson etkisini (yüksek basınçtaki gaz daha düşük basınçlı bir alana salındığında

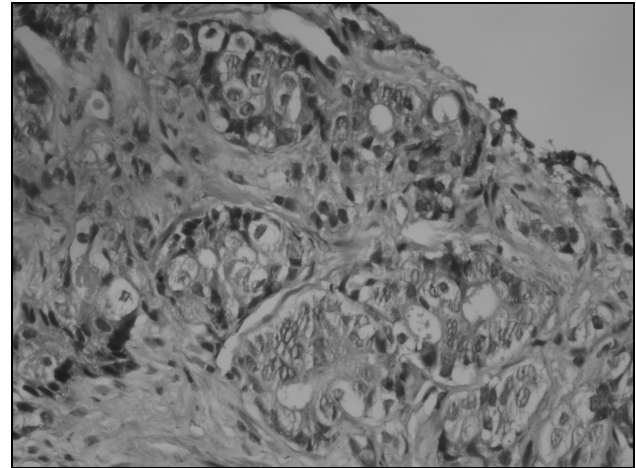
ısı değişikliğine yol açar) kullanan yüksek basınçlı gaz sistemleri kullanılmaktadır (9).

Amerikan Üroloji Derneği 1996 yılında kriyoablasyonun prostat kanserinde bir tedavi seçeneği olduğunu kabul etmiş (12), *The National Institute for Health and Clinical Excellence* Mayıs 2005'de rekürren prostat kanserinde kriyoterapi kullanımını destekleyen rehber yayınlamıştır (8).

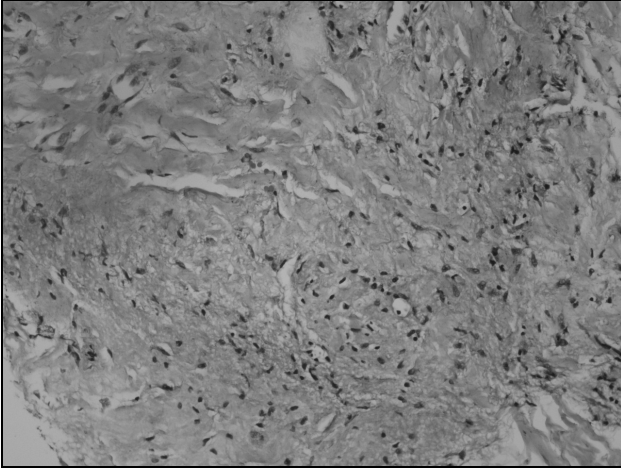
c. Kriyobiyoloji

Kriyoablasyon denilen yöntem, prostat dokusun sıvı argon veya nitrojen gazı ile -40 derecenin altında dondurulması işlemidir. Doku ısısı 0°C'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 (13).

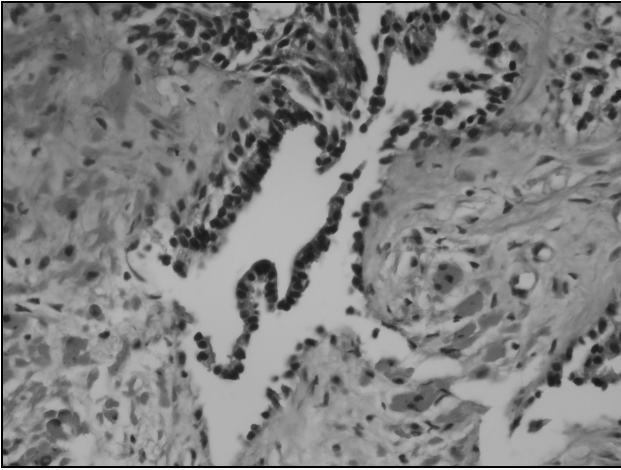
Normal prostat dokusunda fibromusküler stromada iki sıralı epitel ile döşeli glandüler yapılar izlenir. Kanser dokusunda ise epitelde çekirdekçik belirginliği ve hiperkromazi görülür. Bu epitel ile döşeli glandlar, aradaki stromal mesafenin daralmasıyla bir araya gelmiştir (Şekil 1). Kriyoterapi sonrası dokuda bir takım histopatolojik değişiklikler dikkat çekicidir. Bunlar lakün formasyonu ve stromal hasarlanma bulgularıdır (Şekil 2a). Ayrıca kriyoterapi sonrası epitelyal hücrelerde hasarlanma olduğu ve bağ doku stromasından ayrıldıkları gözlenmektedir (Şekil 2b) (10).



Şekil 1. Tedavi öncesi prostat kanserinde gleason grade 3+3 olan olguda histopatolojik değişiklikler. Nükleol belirginliği gösteren atipik epitelyal hücrelerden oluşan tümöral gelişim (H&E, x200).



Şekil 2. a Kriyoterapi sonrası stromal hasar ve çok sayıda stromal lakün varlığı (H&E, x100).



Şekil 2 b. Kriyoterapi sonrası epitel hücrelerinde hasar ve epitelin stromadan ayrılması (H&E, x200). (Fotoğraflar Doç. Dr. Şafak Atahan'ın özel arşivinden alınmıştır).

d. Birincil Tedavide Kriyoablasyon

Uygun hasta seçimi, prostat kanserinin diğer tedavi yöntemlerinde olduğu gibi önemlidir ve iyi sonuç alabilmek için, işlem öncesi tümör özellikleri net biçimde ortaya konulmalıdır. En iyi sonuç alınabilecek hastalar düşük riskli (serum PSA seviyesi < 10 ng/ml, tanıdaki Gleason biyopsi skoru ≤6, klinik evre T1c veya T2a) hastalardır. Daha yüksek dereceli veya ileri evre hastalığı olanlarda lokal veya uzak yayılım riski yüksektir. Bu nedenle 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 verilip prostat ve kanserli doku küçültülerek sonrasında kriyoablasyon işlemi uygulanır. Prostat büyük ise tedavi zorlaşır. 40 ml'den

büyük glandlarda neoadjuvan androjen baskılayıcı tedavi ile gland önce küçültülür daha sonra kriyoterapi uygulanır (12).

The Agency for Healthcare Research and Quality tarafından yapılan bir değerlendirmede lokalize prostat kanseri tedavisinde bu konuyla ilişkili yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmadığından kriyoterapinin diğer tedavi yöntemlerine göre daha başarılı ya da başarısız olduğu konusunda bir kanıya varmanın güç olduğu yönünde görüş bildirilmiştir (14). Amerikan Üroloji Derneği, 2008 yılında lokalize prostat kanserinde kriyoterapi uygulamasıyla ilgili bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuzda kanıt düzeyi II-2-3 olmak üzere herhangi bir metastaz bulgusu olmayan klinik olarak organ sınırlı prostat kanseri olan hastalara kriyoterapi uygulanmasının önerilmesini destekleyen bulguların olduğu belirtilmiştir. Klinik evre T3'ü de içeren yüksek riskli hastalara bu konudaki veriler sınırlı olsa da multimodal tedavi gerekli olabilir.

Kriyoablasyon lokal semptomları için palyatif girişimler gerektiren, bilinen metastatik hastalığı için sistemik tedavi alan hastalarda hastalığın lokal kontrolü için de kullanılabilmektedir (15).

e. Kurtarma Tedavisinde Kriablasyon

En düşük PSA seviyesine ulaşamayan veya RT sonrası yükselen PSA'ya sahip hastalar için lokal tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu hastaların tedavisinde ek brakiterapi ve RP düşünülebilir. Fakat bu durumdaki çoğu hasta, kanseri birkaç yıl kontrol edebilen ama tam olarak kür sağlayamayan sistemik androjen yoksunluk tedavisi almaktadır. Son günlerde RT'nin yetersiz kaldığı bu hastalar için kriyocerrahi tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır (16-18). Androjen yoksunluğuna, kemoterapiye ve RT'ye dirençli tümör hücreleri dondurma ve ısıtma döngüleri ile fiziksel travmaya uğratarak parçalanabilmektedir. Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına göre kanıt düzeyi II-3 olmak üzere RT'nin başarısız olduğu özellikle biyopsi ile prostat kanserinin lokal olarak persiste veya nüks ettiği, klinik olarak lokalize ve PSA'sı 10 ng/ml'nin altında olan hastalara kriyoterapi önerilmektedir.

Kurtarma tedavisine uygun adaylar dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Hastalığın tedavisi amaçlandıysa gizli uzak metastaz olmadığı ve persiste eden veya tekrarlayan lokal hastalığın RT yetersizliğine bağlı olduğunun ortaya konulması gerekmektedir. Kemik ve pelvik lenf nodlarına metastaz varlığını ekarte etmek için nükleer sintigrafi veya pelvik bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmesi yapılmalıdır.

Bununla birlikte bu testlerin özellikle pelvik lenf nod tutulumu için duyarlılığı % 50'nin altındadır (19).

Bazı araştırmacılar canlı, tedavi edilebilir lokal hastalığı TRUS-Bx ile tespit etmektedir (20). RT 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 yayınlar EBRT'ye dirençli hastalarda uygulanan kriyoterapilerdir ama brakiterapiye dirençli hastalarda da başarılı sonuçlar bildirilmiştir (20).

f. Endikasyonlar

Günümüzde kriyoterapi için kabul edilen endikasyonlar şunlardır (12,21):

1. Organ sınırlı prostat kanseri olması
2. Prostat hacminin 40 ml'nin altında olması
3. PSA'nın 20 ng/ml'nin altında olması
4. Gleason skorunun 7'nin altında olması
5. Hastanın yaşam beklentisinin 10 yıldan fazla olması
6. Diğer tedavi yöntemlerini reddeden veya RP'ye kontrendike yüksek riskli lokalize prostat kanseri olması
7. RT sonrası progresyon gösteren prostat kanseri olması
8. RP sonrası lokal rekürrens gösteren prostat kanseri olması
9. Metastatik hastalık olan veya olmayan büyük primer tümörlerin küçültülmesi

g. Kontraendikasyonlar

Rölatif kontrendikasyonlar:

1. Prostatın daha önceden büyük doku defektli transüretal 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 tedaviyle prostat küçültülmelidir (22).

4. Rektal kanser, darlık veya diğer ciddi rektal patolojilere yönelik abdominoperineal rezeksiyon ameliyatı

Kriyoterapi ile pelvik lenf nodlarının tedavisi ve evrelemesi yapılamadığından, lenf nodu metastaz riski yüksek hastalar kriyoterapi için ideal aday olmayabilir. Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına göre bu tür hastalarda tedavi öncesinde veya eş zamanlı lenf nodu diseksiyonu yapılması daha uygun görülmektedir (23). Bu hastalar aynı zamanda daha uygun farklı bir birincil tedavi yöntemi ile tedavi edilebilir

h. Kriyocerrahi Uygulaması

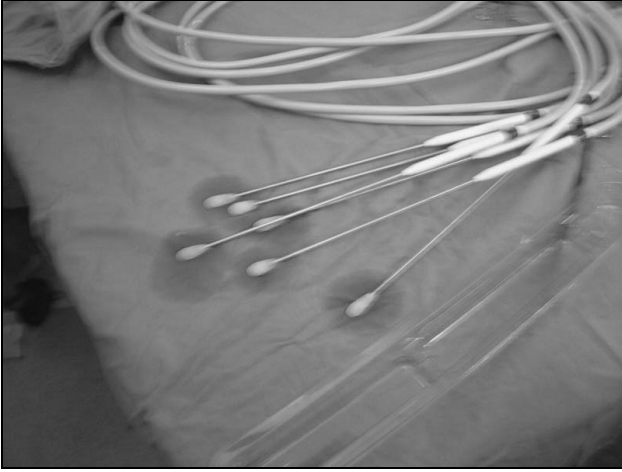
Amerikan Üroloji Derneği kılavuzlarına kriyoterapi uygulamasında teknik ilkeler kısaca şunlardır (23):

1. Daha iyi doku yıkımı için hızlı dondurma yöntemi kullanılması
2. Doku ısısını takip için ısı çiftlerinin kullanılması
3. 40 °C'ye kadar donma
4. Pasif (yavaş) eritme uygulanması
5. Çift donma-eritme döngüsü uygulanması

Hastalar rutin ameliyata girecek gibi hazırlanır. Operasyondan bir gün önce barsak hazırlığı yapılır, sadece sulu gıdalar verilir, işlem sabahı enema ile bağırsaklar 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 gözlenebiliyorsa yeri doğrulanır. Dondurma işleminin yapılacağı problemlerin (Şekil 4) nereye yerleştirileceği USG üzerinden ölçüm yapılarak belirlenir.



Şekil 3. Kriyoterapi öncesi hastanın litotomi pozisyonunda hazırlanması.



Şekil 4. Kriyoterapide kullanılan problar ve argon gazıyla uçlarında oluşturulan demonstratif buz topları.

Prostatın dondurulması bir multiprob kriyocerrahi aleti kullanılarak yapılır. İlk kriyoterapi uygulamalarında prostat içine 18 G iğne ile transperineal girilmekte, içinden kılavuz tel atılarak üzerinden trakt dilate edilmekteydi. Genellikle 5 adet kılavuz tel yerleştirilerek kanüller ve dilatatörler tellerin üzerinden ilerletilir. Kanül, kapsülün proksimal uzantısına kadar yerleştirilir ve tel ile dilatatörlerin her ikisi de çıkarılır (Şekil 5a). Kriyoprob (3 mm.) yerleştirilir ve kanüller geri çekilir. Modern üçüncü nesil kriyoterapi sistemlerinde dilatasyon yapılmaksızın doğrudan prostat içine cilt yoluyla yerleştirilen daha küçük, iğnebiçimli problar kullanılmaktadır. Otuza kadar prob çok daha muntazam donma alanı sağlamak üzere yerleştirilebilmektedir (24,25). Genellikle ikisi antero-mediale, ikisi posterolaterale ve biri posteriora olmak üzere 5-8 adet prob yerleştirilir (Şekil 5b). Problar üretradan en az 8 mm uzaklıkta olmalıdır. Isıölçerler probların çevresindeki organların ısını ölçmek üzere apekse, dış sfinktere, Denonvillier aponevrozu boyunca, prostatın ortasına ve her iki damar-sinir paketine direkt ciltten TRUS rehberliğinde yerleştirilir. Eksternal sfinkter ve Denonvillier's fasyasında ısının 0°C'nin üzerinde kalması inkontinans ve rektouretral fistül riskini azaltmaktadır. Rektumla prostat arasına serum verilerek rektumun zarar görmesi önlenir. Üretrayı korumak ve postoperatif dokularda dökülmeyi önlemek için üretral ısıtıcı kullanılır. Burada alet içinde ısıtılmış su dolaştırılır. Isıölçer cihazlar kriyocerraha prosedür boyunca eş zamanlı ölçümler vererek yardımcı olur. Bu aletlerin anterior rektal duvar ve eksternal sfinktere yerleştirilmesi rektouretral fistülü ve kriyocerrahi sonrası üriner inkontinans oranlarının düşürülmesini sağlar. Tüm iğneler ve problar yerlerinden çıkmaması için sabitlenir. Fleksible sistos-kopla üretra ve mesane ek patolojiler açısından değerlendirilir ve iğnelerin yerleri kontrol edilir (7).



Şekil 5 a. Prob kanülünün perineal bölgeden transrektal ultrasonografi eşliğinde prostat içine yerleştirilmesi.



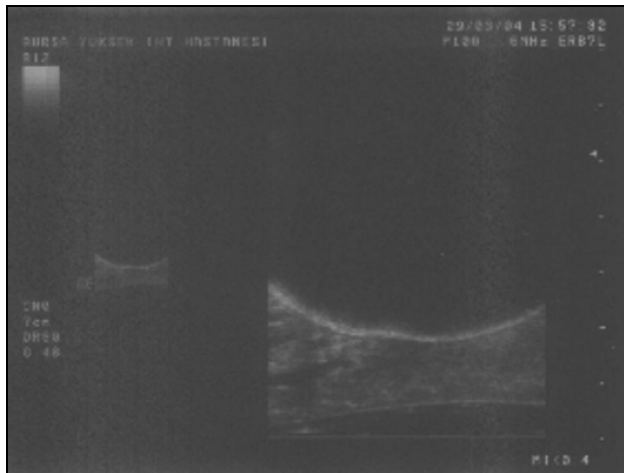
Şekil 5b. İçlerine kriyoprob konulmak üzere hazırlanmış 6 adet prob kanülünün görünümü

Sıvı nitrojen veya argon akımı başlatılır ve bunun meydana getirdiği donmanın olduğu bölgeler veya daha belirgin şekilde görülen buz topları USG ile görüntülenir. İlk olarak ön tarafa yerleştirilmiş problar aktive edilerek buz topunun lateral-periprostatik dokuyla apekse 2-4 mm kalıncaya kadar arkaya ve laterale doğru büyümesi beklenir (Şekil 6). Eğer tümörün kapsül dışına taştığından şüpheleniliyorsa tutulan alan dışında laterale doğru dondurma işlemine devam edilir. Isıölçerlerle kontrol edilerek hedef dokuda tam doku nekrozu sağlamak amacıyla ısının en azından -40°C'ye kadar düşmesi beklenir (Şekil 7). Damar-sinir paketi ve orta prostattaki ısı -40°C'ye ulaşınca argon gaz akımı kesilir ve helyum gaz akımı başlatılarak ısıtma işlemine geçilir. Her hastaya 2 dondurma ve eritme döngüsü uygulanmalıdır. Dondurma işleminin en az 10 dakika sürmesi gerekmektedir. Gerçek hücre yıkımı -25°C ile -50°C arasında oluşmakta ve buz toplarının sınırındaki ısı da 0°C ile -2°C arasında seyretmektedir (26). Donma hızının buz topu kenarında sitotoksiteyi arttırdığı, çevresinde ise hasarı azalttığı in

vitro olarak gösterilmiştir (27). Hedeflenen duruma ulaşıldığında ön problemler helyumla eritmeye başlanır ve posterior problemler aktive edilir. Posterior buz toplarının rektal muskularis propriaya kadar ulaşması sağlanmalı; fakat ötesine geçmesi engellenmelidir (Şekil 5). Buz topları prostatın apeksine yeterli mesafede uzamazlarsa kriyoproblar geriye apeksin içine doğru çekilir ve ek dondurma işlemi uygulanır. Apeksin yeteri kadar dondurulmadığı bu durumda rekürrens oranının arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle kriyoterapide rekürrensin en sık görüldüğü bölge apektir. Kanser tedavisinin başarılı olması için buz toplarının periprostatik dokuların 2-4 mm lateraline, apeksin 6 mm uzağına ve rektumun posterior muskuler propriası içine uzanması gerekir. Eğer seminal vezikül invazyonu düşünülüyorsa bu bölgeye de ek bir prob yerleştirilebilir. Günümüzde hastaya göre 4 ile 16 arasında değişen sayıda kriyoprob kullanılmaktadır (7,9).



Şekil 6. Kriyoterapi esnasında prostat apeksine, dış sfinktere, denonvillier fasyasına, prostatın ortasına ve her iki nörovasküler bandla yerleştirilmiş ısı ölçerlerle dondurma ve eritme sikluslarının takibi



Şekil 7. Transrektal ultrasonografide kenarı parlak çizgi şeklinde siyah büyük bir top halinde gözlenen buz topunun rektal mukozaya kadar uzandığı gözlenmektedir.

İkinci döngüden sonra kriyoproblar ve iğneler çıkarılır. Perineal bölgeye 15 dakika basınç uygulanması hematom gelişimini engelleyecektir (8). Eritme işlemi tamamlanıncaya kadar üretral ısıtmaya devam edilir. Bazı araştırmacılar üretral ısıtma işleminin birkaç saat daha sürdürülmesinin üretral hasarı en aza indirdiğini bildirmiştir (11). Profilaksi amaçlı olarak florokinolon grubu bir antibiyotik başlanabilir.

Son zamanlarda dondurma işlemi için sıvı nitrojen yerine argon kullanılmaktadır. Argon'un avantajları, argon kriyojeni sıvı nitrojenden daha çabuk ve daha fazla soğutur ve çevre dokulara zarar vermeden hemen kapatılabilme özelliğindedir. Argon temelli kriyojen -100°C'ye bir dakikadan daha kısa sürede ulaşır.

i. Uygulama Sonrası Bakım

Yeni nesil kriyoterapi yöntemlerinin kullanıma girmesiyle ayaktan da uygulanabilen bir tedavi yöntemi olup nadiren hospitalizasyon gerektirir. Üriner retansiyonun önlenmesi için Foley sonda ile veya sonrasında suprapubik sistostomi kateteri ile 2-3 hafta drenaj sağlanabilir. Bazı çalışmalarda dördüncü günden sonra sistostomi veya sonda kapatılıp normal miksiyon sonrasında 100 ml'den daha az miktarda rezidü kalması halinde kateter çekilebileceği gösterilmiştir (28).

Genellikle girişim sonrası en sık görülen erken dönem komplikasyon işlem bölgesinde hafif ağrıdır. Bunun dışında bazen penis ve skrotumda şişme, yanma hissi, hematüri, glans peniste hissizlik de olabilir. Bu komplikasyonlar antibiyotik, analjezik, anti-inflamatuvar ve spazmolitik ilaçlarla tedavi edilebilirler (22).

j. Subtotal Prostat Kriyoterapisi

Prostat ve çevresindeki yapılar korunurken, sadece kanser odağına yönelik radyasyon veya enerji-tabanlı ablasyon tekniklerini kullanan fokal tedaviler için giderek artan bir ilgi söz konusudur. Klinik olarak tek taraflı, düşük ve orta riskli, lokalize tümörlerde daha kaliteli bir yaşam sağlanmasıdır.

Prostat kanserinde fokal tedavinin primer güçlüğü, kanserin sıklıkla birden çok odakta olması ve dağılımının günümüzde mevcut görüntüleme yöntemleri ile güvenilir bir şekilde tespit edilememesidir. Gelecekte bilgisayar ve/veya robot yardımcı biyopsi ve girişimsel platformlar, biyopsilerin 3 boyutlu koordinatlarını ve eğrilerini daha iyi belirleyip 3 boyutlu kanser haritalanmasını kolaylaştıracaklardır (29).

Fokal, tek taraflı veya subtotal kriyoterapi yapılan küçük seriler bildirilmiştir ama genelde bu yaklaşımın deneysel olduğu kabul edilmektedir. Amerikan

Üroloji Derneği kılavuzlarında seviye III kanıt düzeyi olarak bir tedavi önerisi yapılmasından önce, subtotal prostat kriyoterapi olgularının tanımlanması, prospektif olarak veritabanında toplanması ve çok titiz bir şekilde çalışılması gerektiği ifade edilmiştir (23). Yeni geliştirilen TRUS tekniklerinde kontrast kullanımı ve MRI-TRUS kombinasyonları prostat kanserinin sınırlarının belirlenmesinde önemli roller oynayacaktır.

Amerika'da bulunan ulusal kriyoterapi çevrimiçi veri tabanları, fokal tedavi etkinliğinin tüm gland kriyoblasyonundaki sonuçlara benzer olduğunu göstermektedir (30). Ayrıca fokal tedavinin üriner, seksüel ve bağırsak fonksiyonları üzerine etkisinin radikal tedavilerden daha az olduğu da bildirilmektedir.

k. Komplikasyonlar

Günümüzdeki teknolojik ilerlemeler, kriyoterapiden sonra gözlenen komplikasyonlarda dramatik bir azalmaya yol açmıştır. Tüm serilerdeki en yaygın komplikasyon erektil disfonksiyondur (ED) ve zamanla düzelme şansı vardır (Tablo-1) (12).

Tablo 1. Prostat kanseri tedavisinde kriyoterapi komplikasyonları.

Komplikasyon	İnsidans (%)	
	Primer Tedavi	Kurtarma Tedavisi
Eretil Disfonksiyon	40-100	
Üriner 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	

i. İnkontinans

İnkontinans oranı değişik serilerde tanıma bağlı olarak % 4-27 arasında bildirilmektedir (31,32). Primer kriyoterapi yapılan büyük serilerde günde en azından bir pet kullanımı gerektiren inkontinans oranı % 4,3 olarak ve % 11,6'sı daha az derecelerde inkontinans olarak bildirilmiştir (33). Radyasyon tedavisinin yetersiz kaldığı hastalarda kurtarma tedavisi olarak kriyoterapi yapıldığında inkontinans oranları % 7,9'la % 95,5 arasında değişmektedir (34,35). Modern teknik ve cihazlar kullanıldığında inkontinans oranları primer tedavide % 5'e ve kurtarma tedavisinde % 10'a kadar düşmektedir (36). Anamnezinde transrektal prostat rezeksiyonu (TURP) hikâyesi olan hastalar kriyocerrahi sonrası inkontinans için daha yüksek riske sahiptir (36).

ii. ED

Kriyoterapi penil arteriyel kanlanmayı bozmakta (37) ve erektil fonksiyonu sağlayan kavernoza sinirlerin zarar görmesine neden olmaktadır (38). Bu durum, tedavi gören hastaların % 40-100 oranında bildirilen birden çok dondurma-eritme döngüsü, oluşturulan buz toplarının büyüklüğü, tedavi öncesi erektil fonksiyon durumu, ED'yi değerlendirmede kullanılan yöntemlere bağlı olarak ED ile sonuçlanmaktadır (33). Sinir renesiluna bağlı olarak tedaviden 2 yıl sonra hastaların bir kısmında erektil fonksiyonun geri döndüğü bildirilmiştir. Kriyoterapi öncesi potent olan hastaların % 95'inde ED geliştiği ve bunların % 5'inin 16 ay içerisinde geri döndüğü gösterilmiştir (33). Son yıllarda sinir-koruyucu kriyoterapi gibi yeni tekniklerin geliştirilmesi ED oranlarının azalabileceğini düşündürmektedir (39). Tedaviden sonraki 3 yıllık takiplerde yaşam kalitesi ve cinsel hayat açısından kriyoterapinin prostat kanserinde uygulanan diğer tedavi yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha kötü olmadığı gösterilmiştir (40). Robinson ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde lokal tedavi sonrası görülen ED oranları değerlendirilmiştir (41). Kriyoblasyondan bir yıl sonra erektil fonksiyonu idame ettirebilme oranı % 14 olarak öngörülürken brakiterapi sonrası bu oran % 84, EBRT sonrası %67 ve RP sonrası da % 38 olarak saptanmıştır. 36 ay sonra hastaların % 13'ünün normal erektil fonksiyona döndüğü; % 34'ünün de farmakolojik tedavi desteğiyle ereksiyon sağlayabildikleri görülmüştür (40,42). Bir başka çalışmada da kriyoterapi gören hastaların % 11,8'inin ED şikâyetlerinin geçtiği ve ayrıca % 14,7'sinin de fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleriyle ereksiyon sağlayabildiği bildirilmiştir (43).

iii. Doku dökülmesi

Kriyoterapi, prostat dokusunda nekroza yol açar. Üretra tedavi sırasında donarsa hem mukozal bariyerlerin yetersiz kalması hem de nekrotik prostat dokusunun üriner sisteme dökülmesi sonucu enfeksiyon gelişimi için risk oluşmaktadır. Bu doku dökülmesi en çok tedavi sonrası 3-8. haftalarda gözlenmektedir. İrritatif ve obstrüktif işeme semptomlarına, piyüriye ve üretranın tıkanmasıyla üriner retansiyona sebep olabilir. Üretral ısıtma cihazı kullanılmasının bu riski % 85'den % 37'ye indirdiği bildirilmiştir (44). Kriyoterapi uygulanan hastalarda tedavi sonrası TURP gereksinim oranı üretral ısıtma cihazı kullanımlarında % 10 iken kullanılmayanlarda % 44 olarak bulunmuştur (45). Primer kriyoterapi alanlarda doku dökülme oranı % 3,8 ile % 23 arasında değişirken (46-48) kurtarma tedavisi olarak alanlarda % 5-44 (11,15) olarak bildirilmiştir. Tedavide antibiyotikler ve üriner drenaj kullanımı önerilmektedir. Bazı olgularda nekrotik dokunun transüretral yoldan çıkarılması

veya rezeksiyonu gerekebilir. Kriyoterapi sonrası TURP yapılan hastaların yaklaşık % 50'sinde inkontinans gelişeceğinden rezeksiyondan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir (22).

iv. Pelvik ve Rektal ağrı

Primer kriyoterapi alanların % 11'inde (32,48,49), RT sonrası kriyoterapi alanların % 21-77'sinde (15, 35) pelvik ve/veya rektal ağrı bildirilmiştir. Bu ağrının etiyojisi 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 antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi edilir.

v. Penil hissizlik

Kriyoterapi gören hastaların ortalama % 10'unda penil dorsal sinirin zarar görmesine bağlı penil hissizlik gelişmektedir. Bu komplikasyon geçici olup ortalama 2-3 ayda kendiliğinden düzelmektedir (22).

vi. Rektoüretal fistül

Prostatın arka dokularının tamamıyla donması, idrar ekstavazasyonu ve enfeksiyona bağlı olarak fistül oluşma oranı % 0-3 oranında bildirilmiştir (32,46,50). RT sonrası kriyoterapi yapılanlarda bu oran % 11 gibi primer tedavi alanlara göre biraz daha yüksektir (50). Son yıllarda Denonvillier fasyasının içine salın 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 kriyoterapi teknikleri bildirilmiştir (51).

Rektoüretal fistül tedaviden aylar sonra ortaya çıkar ve hasta tipik olarak diyare ve pnömatüri ile başvurur. Tanı, işeme sistoüretrogram veya bilgisayarlı tomografi ile doğrulanır. Konservatif tedavide Foley üretral kateter kullanılır. Formal fistül onarımının 4-6 ay geciktirilmesi önerilmektedir (36). Üçüncü nesil kriyoterapi sistemlerinin kullanımı ile rektoüretal fistül komplikasyonu görülme riski çok aza indirilmiştir (12).

vii. Üretral darlık

Üretral darlık yoğun doku dökülmesine bağlı olarak genellikle mesane boynunda görülür ve üretral ısıtma cihazı kullanılmasıyla görülme sıklığı azalmıştır. Transüretral insizyon veya balon dilatasyonla başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

viii. Hidronefroz

Seminal vezikül veya mesane boynunun dondurulma işlemi sırasında üreteral orifisin veya distal üreterin zarar görmesine bağlı olarak meydana gelir. RT sonrası rekürrenste uygulanan kurtarma kriyoterapi sonrasında % 0-36 oranında bildirilmiştir (15, 35). Tedavi sırasında trigon ve üreteral orifislerin TRUS ile kontrol edilmesi hidronefroz gelişimini önleyici temel yaklaşımdır.

ix. İnce Bağırsak Obstrüksiyonu

Buz topunun peritoneal *cul-de sac* yönünde büyümesi nedeniyle 176 olguluk bir seride 1 hastada intestinal obstrüksiyon gözlenmiştir (52). İşlem esnasında TRUS ile devamlı kontrollerin yapılması; mesanenin doldurularak bağırsakların işlem alanında uzaklaştırılması intestinal obstrüksiyonu engelleyecek önemli önlemlerdir (52).

Üçüncü kuşak kriyocerrahi sistemleri kullanan çalışmaların ilk sonuçları komplikasyon oranlarının düşüklüğü ile çok daha ümit verici gözükmektedir (12,48). Kriyocerrahi sonrası ortaya çıkan komplikasyonların RP ve EBRT ile karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Üriner inkontinans oranları kriyocerrahide RT'ye göre biraz daha az, RP'ye göre ise oldukça az oranlarda saptanmıştır. Kriyocerrahi ve RP'de RT'ye göre daha yüksek oranlarda ED gözlenmektedir. Üriner trakt obstrüksiyonları RT'de en az, kriyocerrahide orta derecede ve RP'de en yüksek oranda görülmektedir.

x. Hasta Takibi ve Prognoz

Hastada rutin olarak klinik rekürrensin semptom ve bulgularıyla geç dönem komplikasyonları izlenmelidir. Takipte kriyocerrahiden 3 ay sonra USG ve PSA ile kontrol gereklidir. Kriyocerrahiden 6 ay, 1 yıl ve 2 yıl sonra serum PSA seviyesinin ölçümü ve TRUS-Bx yapılması 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 seviyelere ulaşabilmektedir. Bu yüzden tedavinin başarılı olarak kabul edilebilmesi için PSA'nın işlem sonrası 0.4 ng/ml'ye düşmesi gerekmektedir. Lokal kontrol amacıyla 6. ve 12. aylarda TRUS-Bx tekrarlanır.

PSA yüksekliği veya lokal nüks tedaviden sonraki ilk 12 ayda oluşmaya eğilimlidir. Onikinci aydan sonra biyopsi pozitifliğinin % 0'lara indiği tespit edilmiştir.

Gelecekte, hem tedaviyi girişim öncesinde planlamada hem de tedavi esnasında aynı anda takip etmede bilgisayar işletim sistemleri geliştirilecektir (53).

i. Lokal kontrol

Standart 5 proba yapılan kriyoterapi sonrası 3-24 ayda yapılan kontrol biyopsilerde rezidüel malign gland görülme oranı % 7,7-25 olarak bildirilmiştir (54-56). Fokal alanlarda canlı benign epitelyum adaları ise % 42-71 arasında saptanmıştır (22,35,56).

Kriyoablasyondan sonra pozitif biyopsi ihtimali evre arttıkça artmaktadır. Evre T1 ve T2'de pozitif biyopsi oranı % 9 iken evre T3'de % 21'e çıktığı saptanmıştır (57). Nüks eden veya persistans eden kanserlerin daha çok prostatik apeks veya vezikula seminaliste lokalize olduğu gösterilmiştir (47). 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 döngüsü kullanıldığında pozitif biyopsi oranları primer tedavide % 64'den % 11'e (22), RT sonrası kurtarma tedavisinde % 29'dan % 9'a düşmektedir (15). Kriyoterapide meydana gelen teknik gelişmeler tedavinin başarısını da arttırmaktadır. Tedavi sırasında ısıölçer kullanılmasıyla pozitif biyopsi oranı % 83'den % 10'a düşmüştür (44). Klasik 5 prob yerine 6-8 prob kullanılmasıyla pozitif biyopsi oranı sadece % 2,5 olarak bulunmuştur (58). Son yıllarda yüksek riskli hasta grubunda dahi pozitif biyopsi oranı % 12,5 olarak bulunmuştur (59).

ii. Biyokimyasal başarısızlık

Kriyoterapi sonrası hastaların büyük bölümünde PSA seviyesi aniden düşer 3. ayda nadir seviyeye iner. Kriyoterapi işlemi mikroskopik olarak tüm prostat

glandını tamamıyla 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. Bu tanım da tartışmalı olup biyokimyasal yetersizlikle ilgili literatürde 152 farklı tanım kullanılmıştır (60). 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 (47).

Ortalama 24 aylık takipli serilerde biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranı PSA seviyesi 0,5 ng/ml olarak alındığında, düşük risk gruplarında % 60, orta risk gruplarında % 45 ve yüksek risk gruplarında % 36 olarak bulunmuştur (45). Bir başka çalışmada ise yüksek riskli hastalarda ortalama 35 aylık takipte biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranı % 83,3 olarak bildirmiştir (47,59). Aynı seride PSA hastaların % 50'sinde 4 ng/ml'nin altında, % 35'inde ise 1 ng/ml'nin altında ve morbitide oranlarının da oldukça düşük olduğu bildirilmiştir. William ve arkadaşları kurtarıcı kriyoablasyon yapılan erkeklerde 10 yıllık sağkalım süresini % 87, hastalığa özgü sağkalım oranını % 64 ve hastalısız sağkalım oranını da % 39 olarak bildirmişlerdir (61). Ayrıca prognostik faktörlere göre değerlendirildiğinde, en düşük PSA'nın 1 ng/mL'nin üzerinde olmasının en kötü prognozla korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Kriyoterapi yapılan hasta serilerinde hasta takip ve prognoz sonuçları Tablo 2'de özetlenmiştir.

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)
Han 2003	106		1	<0.4ng/ml	78 (düşük risk) 71(yüksek risk)
Prepelica 2005	65		35 ay	ASTRO	83
Cresswell 2006	51		9 ay	<0.5 ng/ml	79
Jones 2008	1198	14.5/38.4	2 yıl	ASTRO/Phoenix	85 (düşük risk) 73 (orta risk) 75 (yüksek risk)

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

iii. Kurtarma Tedavisinde Takip

Teknolojik gelişmeler sonucunda, radyasyon tedavisinin yetersiz kaldığı hastalarda, RP yerine henüz daha uzun takip süresi sonuçları bilinmemesine rağmen kriyoterapi kurtarma tedavisi olarak uygulanmaktadır. Kriyoterapi, kurtarıcı RP'den daha az invazif olup, seksüel disfonksiyon dışında daha az komplikasyona yol açmaktadır (9).

İki dondurma-eritme döngüsü kullanılan 150 hastalık bir seride negatif biyopsi oranı % 93 ve biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranı % 66 olarak bildirilmiştir (15). Tedavi öncesi PSA seviyesi 10 ng/ml'nin üzerinde, biyopsi Gleason skoru 8'den fazla olan hastalarda rekürrens riski daha yüksektir (15). PSA seviyesinin 0,1 ng/ml'nin üzerinde olması da rekürrens riskini arttırmaktadır (11). Argon tabanlı kriyoterapi sisteminin kullanıldığı RT sonrası rekürren hastalık gözlenen 118 hastalık bir seride negatif biyopsi oranı % 94 ve ortalama 18,6 aylık takipte PSA seviyeleri ise hastaların % 97'sinde 0,5 ng/ml'nin altında bildirilmiştir (20). Bahn ve arkadaşları 59 hastanın 7 yıllık takiplerinde PSA'nın 0,5 ng/ml'nin altı olmasının kriter alındığında biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranını % 59 olarak bildirmişlerdir (62). Tedavi sonrası tekrarlanan biyopsilerde hastaların hiçbirinde lokal nüks saptanmamıştır. Katz ve arkadaşları da kurtarma kriyoterapi uyguladıkları 67 hastanın 6 yıllık takiplerinde hastaların % 72'sinde PSA seviyelerinin 1 ng/ml'nin altına düştüğünü göstermişlerdir (63).

Pisters ve arkadaşları günümüze kadar en geniş kurtarma serisi olan 279 hastanın sonuçlarını bildirmişlerdir (64). Çalışmaya alınan hastaların tedavi öncesi PSA seviyeleri $7,6 \pm 8,2$ ng/ml, ortalama Gleason skorları 7,5 olup % 51'i tedavi öncesi hormon tedavisi almış oldukları bildirilmiştir. Ortalama $21,6 \pm 24,9$ ay takip sonrası hastaların % 17'sinde PSA seviyesi 0,2 ng/ml'nin altındaydı. 5 yılda biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranı ASTRO tanımlamasına göre % $58,9 \pm 5,7$ ve Phonix tanımlamasına göre % $54,5 \pm 4,9$ olarak saptamıştır. Kriyoterapi sonrası biyopsi yapılan 46 hastanın % 32,6'sında pozitif sonuç bulunmuştur.

I. Kriyoterapinin Geleceği ve Tartışmalar

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, RT alan hasta serilerinden daha iyi sonuçlar gösterilmiştir. Kriyoterapi için hasta sonuçlarında standardizasyona ihtiyaç vardır. Diğer tedavi yöntemleri ile karşılaştırılmalı randomize çalışmalar yapılmalıdır. Bugün kriyoterapi RT sonrası yetersizlik gösteren hastalarda progresyon gösterse dahi iyi bir tedavi alternatifi olarak gözükmektedir. Kriyoterapinin avantaj ve dezavantajları Tablo 3'de özetlenmiştir.

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. RT 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 RT 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

Teknoloji ve klinik algoritmelerdeki gelişmelerle kriyoterapi yapılan hastaların kanser kontrolü ve yaşam kalitesinde belirgin düzeltilmeler umulmaktadır. Gould ve arkadaşları 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 (65). Rukstalis ve arkadaşlarıysa kontinans ve potensi korumak amacıyla prostat parenkimini koruyucu kriyoterapiyi önermişlerdir (66). Onik ve arkadaşları da 9 hastalık küçük bir seride fokal, tek taraflı sinir-koruyucu kriyoterapiyi test etmişlerdir (39). 36 aylık takiplerinde tüm hastaların PSA'ları değişmeden kalmış, 6 hastanın biyopsi spesmeni negatif gelmiş ve 9 hastanın 7'si erektil fonksiyonlarını korumuştur.

Yenilikçi kombinasyon tedavileri de gelecekte rol oynayabilir. 5-fluoro urasille kombine edilmiş kriyoterapi çalışmaları ile kemo-kriyoterapi kavramı ortaya çıkmıştır (67,68). Antifriz proteinleri gibi diğer biyolojik yanıt değiştiricilerle donma işleminin etkinliğinin artırılması da gündemdedir (69).

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.

m. Sonuç olarak kriyoterapi

1. Erken evre prostat kanseri tedavisinde etkili bir yöntemdir
2. RT ve açık cerrahi sonrası başarısız olgularda alternatif bir tedavi yöntemidir
3. Komplikasyon oranları RP'den daha az olup RT ile karşılaştırılabilir oranlardadır.

2. Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason

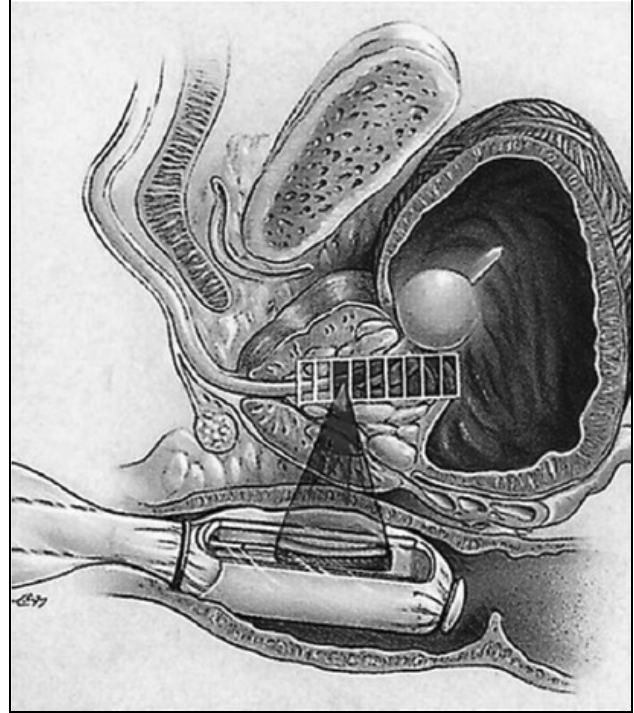
a. Giriş

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (*high intensity focused ultrasonography* (HIFU)) dalgaları dokunun içinde ilerlerken hızla emilen ve sahip olduğu enerji ısıya dönüştükçe tedavi sağlayan girişimsel bir tekniktir. HIFU, ultrason dalgalarının belli bir noktada odaklanması sonucu ortaya çıkan ısı enerjisiyle dokuda meydana gelen protein yıkımı ve inersiyel kavitasyon sonucu doku destrüksiyonu sağlamaktadır.

b. Temel Prensipler

Transdüserden salınan yüksek yoğunluktaki ultrason dalgalarının odağı daraltılıp bilinen bir doku derinliğindeki enerjisi yoğunlaştırıldığında ortaya çıkan ısı enerjisi lipid içerikli membranların destrüksiyonuna ve protein denatürasyonuna neden olması tedavinin

prensibini oluşturmaktadır (Şekil 8). Tanısal amaçlı kullanılan ultrason dalgalarında santimetrekareye uygulanan enerji 720 mW iken HIFU'da 100 ile 10.000 W'dir. Hem enerjinin bu kadar yüksek olması hem de 1-3 mm çapında ve 10-17 mm uzunluğundaki sınırlandırılmış bir alana uygulanması HIFU'nun etkisini arttırmakla beraber çevre dokulara olabilecek



Şekil 8. HIFU'nun şematik gösterimi [72].

zararını azaltmaktadır. Enerjisi bu derece yüksek oranda ve dar bir alanda yoğunlaştırılan ultrason dalgaları sayesinde birkaç saniyede 85-1000 C arasına çıkan ısı, doku yıkımını sağlamaktadır. Böylece elips şeklindeki bir alanda koagülasyon nekrozu meydana getirme özelliği bulunmaktadır. Histolojik olarak ultrason dalgalarının etkilediği alanda homojen koagülatif nekrozla inflamatuvar yanıt oluşmakta ve bunun takiben de granülasyon oluşumu meydana gelmektedir (70). Bunun dışında HIFU enerjisinin yoğunlaşması sonucu doku içindeki suyun buharlaşmasıyla meydana gelen gaz baloncuklarının patlaması kavitasyon olarak adlandırılan mekanik etkiyi oluşturmaktadır. Bu da prostat kanserli dokularda ayrı bir yıkım etkisi yapar. Tüm bunların bileşkesiyle tekrarlayan ultrason dalgaları sonucunda prostat dokusunun -özellikle de kanserin yoğun olduğu bölgelerin- yıkımı meydana gelir. Nekroz ve kavitasyon oluşumunun gözlenmesi aylar alabilir. Bu nedenle tedaviden ancak ortalama 3-6 ay sonra prostat boyutlarında küçülme gözlenebilir. Tedavi sonrası yapılan biyopsilerde fibrosis görülmektedir. Ablasyon meydana gelen dokunun büyüklüğü ve ablasyonun meydana getirilmek istendiği nokta piezoseramik parçanın şekline ve fokusu sağlayan

sisteme bağlıdır. Bunun dışında ultrason frekansı, uygulama süresi ve uygulanan dokunun absorpsiyon katsayısı da etkili diğer faktörlerdir (71). Enerjinin odak bölge dışında sert biçimde düşmesi hedeflenen dokuyu çevreleyen bölgelerin etkilenmeden korunmasını sağlar. Bu sayede diğer tedavi alternatiflerine göre HIFU'nun ED ve üriner inkontinans oluşturma insidansı daha düşüktür.

c. Tarihçe

HIFU tedavi amaçlı olarak ilk defa 1942'de serebral lezyonlarda kullanılmaya başlanmış ve 1990'larda hayvanlarda yapılan çalışmalarda prostat kanseri hücrelerini yok ederek etkili olabileceği gösterilmiştir. Transdüser gelişimini sağlayan teknolojik ilerlemeler, enerji iletiminde ve gerçek zamanlı görüntülemedeki gelişmeler HIFU'nun kanser tedavisindeki kullanımını arttırmak yönünde teşvik edici olmuştur.

Prostatın rektuma komşu ve anüsten kolayca ulaşılabilir olması; ayrıca solunum hareketlerinden etkilenmediğinden odaklanmayı kolaylaştırması HIFU için uygun bir tedavi alanı olmasını sağlamıştır. Bu düşünceyle köpeklerde yapılan çalışmalar HIFU'nun prostat kanseri için uygulanabilir ve güvenilir bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermiştir. 1994'te insanlarda BPH tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve 1995'te prostat kanserinin fokal tedavisindeki uygulaması bildirilmiştir (73). RP öncesi kanseröz prostatlara HIFU uygulanıp operasyon sonrası dokular incelendiğinde koagülasyon nekrozunun gösterilmesi yeni bir dönemin başlangıcı olmuştur (74).

Prostat kanseri dışında kasa geçmemiş mesane kanserinde transabdominal olarak; prostat kanserinde ise transrektal yoldan kullanılabilir. Bunlar dışında transdermal veya transmukozal olarak dalak, karaciğer, meme, uterus ve kemik hastalıklarının tedavisinde de kullanılmaktadır.

d. Uygulama

HIFU, genel ya da reyonel anestezi yöntemlerinden biri uygulandıktan sonra üriner retansiyon gelişmesin diye üretral veya suprapubik sistostomi kateteri yerleştirilmesinin ardından hiç gaz içermeyen soğuk veya oda sıcaklığındaki su dolu balon içindeki transdüserin rektuma yerleştirilmesiyle işlem başlar. Ayrıca soğutma sistemi ile de rektum duvar sıcaklığının 37° C'nin üstüne çıkması engellenir. Prostat hem sagittal hem de koronal planda görüntülenir. Tedavi edilecek alan belirlenir ve prostatın kapsülü ile transdüserin yerleştiği rektum mukozası arasındaki mesafe ölçülür. Prostatın rektuma çok yakın olmasından dolayı transdüserin odak uzaklığı kısa tutulup 3-4 mHz ultrason frekansı ile etkili bir tedavi yapılabilir. Elde edilen ölçüler bilgisayara girilir ve tedavi bu plan doğrultusunda devam ettirilir. Transdüserin bu plana göre kontrollü bir biçimde hareket ettirilmesiyle istenilen genişlikte alanın yıkımı sağlanır. Her 4-7 saniyede bir 3-7 saniye sürecek kadar ultrason dalgaları salınır. Her dalga ile 2 mm kalınlığında ve 10-18 mm uzunluğunda eliptik bir alanda ablasyon sağlanır. HIFU'nun uygulandığı alanlar ile uygulanmadığı alanlar USG'de belirgin olarak birbirlerinden farklı görünürler.

Günümüzde ticari olarak pazarlanan Ablatherm (EDAP Technomed, Lyon, Fransa) ve Sonoblate (Focus Surgery, Indianapolis, Indiana, Amerika Birleşik Devletleri) adlarıyla iki farklı sistem bulunmaktadır (Şekil 9). Her iki sistem, transrektal probun ucuna monte edilmiş tedavi edici ve görüntüleyici başlıkların bir araya getirilmesi ile oluşturulmuştur. Bu iki sistem birbirinden kısmen odak uzaklığı, ablasyon hacmi ve tedavinin hastaya uygulanma pozisyonu açısından farklıdırlar (Tablo 4). Her iki sistemin Amerikan Gıda İlaç Dairesi tarafından kabulü için yapılan çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 9. HIFU sistemleri (75).

Tablo 4. İki farklı HIFU sisteminin teknik özellikler açısından karşılaştırılması (77).

Özellik	Ablatherm	Sonablate
Üretici	EDAP-TMS, Fransa	Focus Surgery, ABD
Frekans (mHz)	3	4
Odaklama Yöntemi	Fazlı dizi	Arka arkaya birleştirilmiş 2 parça
Odak Uzunluğu (mm)	45	30 ve 40
Görüntüleme Frekansı (mHz)	7,5	4
Prob Boyutu (mm)	40x22	30x22
Döngü/Odak (saniye)	5 açık/ 5 kapalı	3 açık/ 3 kapalı
Hacim/Odak (mm)	1,7x1,7x19-26 (0,05-0,08 ml)	3x3x10 (0,09 ml) ve 3x3x12 (0,11 ml)
Eş zamanlı Görüntüleme	Evet	Evet
Rektal Soğutma Sistemi	Evet	Evet
Rektal Duvar Tümör Ölçümü	Evet	Evet
3 Boyutlu Görüntüleme	Evet	Evet
Renkli Doppler	Hayır	Evet
Güvenlik Sistemi	Otomatik hareket tespiti	Yansıma indeksi İstifleme Doku değişimi gözlemlene
Hasta Pozisyonu	Sağ lateral dekübit	Supin

Ablatherm'de aynı probda 3 mHz'lik tedavi kristali ve eş zamanlı görüntüleme sağlayan 7,5 mHz'lik görüntüleme transdüserleri bulunmaktadır. Odak noktası kristalden 45 mm uzaklıktadır. Prostat içinde 25 mm'lik mesafede ablasyon sağlayabilmektedir (76). Bir ile dört arasında doku katına prostat apeksinden tabanına doğru eksternal sfinkterden 6 mm uzaktan başlamak üzere ablasyon uygulanır (71). A-mod ultrason tespit sistemiyle eksternal ultrason tarayıcısı tedavi sırasında eş zamanlı denetim yaparak rektum duvarının koagülasyonunu önleyip aynı zamanda sistemin kullanıcıya olan bağımlılığını da azaltmaktadır (77).

Sonoblate sisteminde hem görüntüleme hem de tedavi için iki farklı boyutta tek kristal ve 2 adet 4 mHz'lik transdüser bulunmaktadır (Şekil 10). Transdüserler, odak uzaklığı 3 ve 4 cm olacak şekilde arka arkaya yerleşmişlerdir. Prostat içine doğru istenilen doku derinliğine bağlı olarak prob içindeki tedavi başlığının çevrilmesiyle değişimli olarak kullanılabilirler. Her bir transdüserin iki farklı fonksiyonu bulunmaktadır. Merkezi bölümü görüntüleme için kullanılırken periferik bölümü tedavi amaçlıdır. Dalga süresi 6 saniye aralıklarla 3 saniyedir. Üç cm'lik transdüser prostatın posterioru içinken 4 cm'lik olanı ön bölümü içindir. Yeni model sistemde soğutma sistemi otomatik ve devamlı şekilde soğutma yapacak şekilde tasarlanmıştır. Ayrıca sinir-damar paketini görüntülemek için renkli Doppler sistem de eklenmiştir.

**Şekil 10.** HIFU sistemlerinde kullanılan probalar (75).

Prostat kanserinin yalnızca bir odakta olma ihtimali düşük olduğundan tedavinin tüm prostat dokusuna uygulanması gereklidir. Transdüserin odak uzaklığı tedavi edilen dokunun derinliği ile direk ilişkilidir. Odak uzaklığının kısa olmasından dolayı 25 ml hacmindeki bir prostatı tedavi edebilmek 3 saate yakın bir süreyi almaktadır (7). Eğer ki tümör anterior yerleşimli ise tedavi daha da zor olmaktadır. Bu nedenle büyük hacimdeki prostatların HIFU ile ablasyonu tek seansta olmayabilir. Güncel birçok çalışmada prostatın transizyonel zonunun transüretal rezeksiyonu veya hormonoterapi sonrasında HIFU uygulanmasının tedavi süresini kısaltarak işlemi kolaylaştıracağı iddia edilmektedir (78,79). Prostat hacminin bir başka dezavantajı tedavinin etkinliğini direk etkilemesidir. Transdüserin sınırlı penetrasyon derinliği, ön-arka çapın 25 mm'den büyük olduğu vakalarda uygulama öncesinde TURP ile rezeksiyonu gerekli kılmaktadır (76,79).

e. Endikasyonlar

HIFU, genel olarak lokalize prostat kanseri (T1b, T1c, T2a) tanısı olup da operasyona uygun olmayan hastalar için bir tedavi alternatifidir. Yaş, genel sağlık durumu, eşlik eden hastalıkları ve hasta tercihi nedeniyle RP uygulanamayanlara önerilebilecek bir yöntemdir. Klinik uygulamada deneyim arttıkça endikasyonlar da genişleyebilmektedir. Tek taraflı, düşük hacimli ve düşük Gleason skorlu (T1-T2a, Nx/OM0) kanserlerin kısmi tedavisinde de uygulanmaktadır. RP, RT veya hormonoterapiden sonra nüks eden hastalara (tüm TNx/OM0, tüm Gleason skoru ve PSA seviyesi) kurtarma tedavisi olarak da önerilmektedir. İleri prostat kanserli vakalarda (T3-4Nx/OM0, tüm Gleason skoru ve PSA seviyesi) ek neoadjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. HIFU'da tümör ablasyonu dar odakta ve düşük hacimle olduğundan prostat hacminin 40 ml'den fazla olduğu hastaların tedavisinde başarı oranı düşmektedir (80). Prostat yüksekliğinin 35 mm'nin altında olması transdüserden uygulanan enerjinin anterior zonun apeksine kadar ulaşması açısından gereklidir (81).

f. Kontrendikasyonlar

HIFU'da kontrendikasyonlar kullanılan sisteme göre değişiklik göstermektedir. Sonoblate kullanılması durumunda prostat hacminin 40 ml'den küçük olması gerekmektedir. Fakat Ablatherm sisteminde büyük hacimli prostatlara TURP ve/veya luteinizan hormon agonsitleri ile küçültme uygulandıktan sonra hastalar tedaviye uygun hale gelmektedir (82). Her iki sistem için de ortak kontrendikasyonlardan biri rektal fistüldür. Hem fistülün iyileşmesi tam olmayabilir hem de azalmış kan akımı nedeniyle zaten

beslenmesi sıkıntılı olan dokular HIFU ile daha da fazla travmatize olmaya eğilimli olurlar. Rektum duvarının rektal fistül gelişim açısından risk olarak görüp bu nedenle kontrendikasyon olarak kabul edenler de bulunmaktadır (83). Bunlar dışında probun yerleştirilmesi mümkün olmayan rektal stenozlu veya amputasyon-lu hastalar da tedaviye uygun değildirler. Ayrıca USG altındaki görüşü engelleyen prostatik kalkülle-rin de olması tedaviyi engelleyici durum oluşturmaktadır (84). Bu nedenle 1 cm'den büyük kalkülleri olan hastalara HIFU öncesinde TURP uygulanması önerilmektedir.

g. Lokalize Prostat Kanserinin Primer Tedavisinde HIFU

i. Ablatherm

Lokal prostat kanserine ait HIFU ile ilk tedavi sonuçlarını 1996'da Gelet ve arkadaşları yayınlamıştır (85). RPy'e uygun olmayan T1 veya T2 evresindeki 14 hastaya Ablatherm sistemi ile HIFU uygulamışlardır (Şekil 11). Tedavi uygulanan hastaların % 50'sinde PSA konsantrasyonu 4 ng/ml'nin altına düşmüş ve kontrol biyopsileri de negatif olarak tespit edilmiştir. En sık görülen komplikasyon da % 64 oranında görülen rektal yanmadır. Tedavinin başarısını gösteren bir başka çalışmada T1-2N0M0 evresinde, PSA'sı 20 ng/ml'nin ve Gleason skoru 7 ve altında olan primer lokalize prostat kanserli hastalara Ablatherm ile HIFU uygulanması sonuçları oldukça etkileyicidir. Üç yıllık takip sonrasında hastaların % 86,4'ünde PSA değeri 1 ng/ml'nin altında ve negatif biyopsi oranı da % 92,7 olarak bildirilmiştir (86). Beş yıllık takip sonrasında biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranı % 75; hastalıksız sağkalım oranı % 66 ve herhangi bir ek tedavi gereksinimine ihtiyaç duyanların oranı da % 12 olarak saptanmıştır. Ablatherm ile yapılan HIFU'nun uzun dönem onkolojik başarısını değerlendiren bir çalışmada çok merkezden elde edilen veriler sunulmuştur (87). Hastalar, d'Amico risk gruplarına göre ayrılmış ve ortalama 42 ay boyunca takibe alınmışlar; takip sonundaki prostat biyopsilerinin % 85'i negatif gelirken PSA değeri % 54,3 hastada 0,3 ng/ml'nin altında seyretmiştir. Sekiz yıllık takipte ise bildirilen genel sağ-kalım oranı % 89 ve kanser spesifik sağkalım oranı da % 99'dur. Ayrıca 5 ve 7 yıllık biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım oranı düşük risk grubu için % 83-75, orta risk grubu için % 72-63, yüksek risk grubu için de % 68-62 olarak saptanmıştır. Başarılı sonuçlar bildirildiği kadar başarısız sonuçların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur. Fransa'da Ablatherm ile HIFU uygulanan prostat kanserli hastalar ASTRO kriterlerine göre değerlendirilmişler ve ortalama 3,9 yıllık takipte %

43,7 oranında biyokimyasal rekürrens ve % 30 oranında biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağ kalım bildirilmiştir (88).



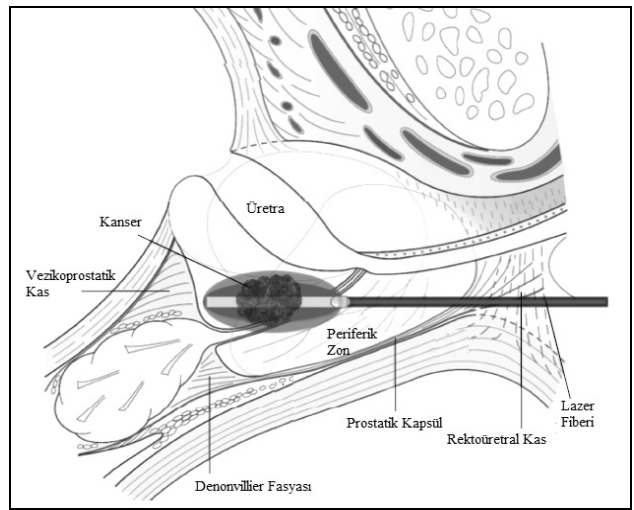
Şekil 11. Ablatherm sistemi (89).

ii. Sonablate

Daha çok Japonya, Kanada ve İngiltere’de kullanılan Sonablate ile prostat kanserine uygulanan HIFU’ya ait ilk sonuçlar 2002’de yayınlanmıştır (Şekil 12). Sonablate ile yapılan çalışmalarda ortalama 2-7 yıl takip edilen hastalarda biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım Phoenix kriterlerine göre % 71-78 ve negatif biyopsi oranları % 66-91 arasında bildirilmiştir (77). Biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım, düşük risk grubunda % 84-91, orta risk grubunda % 64-81 ve yüksek risk grubunda da % 45-61 olarak bildirildiği görülmektedir (77). Sonablate ile yapılmış en kapsamlı çalışmada T1c-3N0M0 evreli primer prostat kanserli hastaların medyan 24 aylık takiplerinde biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım tüm hastalarda 5. yılda % 72 olarak bildirilmiş ve evre arttıkça sağkalımın da azaldığı gözlenmiştir (84). Özellikle düşük ve orta risk grubunda sağkalım oranlarının oldukça iyi olduğu belirtilmiştir. Sonablate ile yapılmış bir başka araştırmada HIFU’nun prostat hacmine olan etkisi de bildirilmiştir (90). Organa sınırlı prostat kanserli hastaların % 21’ine iki seans HIFU uygulanmış ve ortalama 23 ay takip sonucunda prostat hacminin 26,2 ml’den 13,3 ml’ye düştüğü saptanmıştır. Tedavi öncesi PSA değerlerine göre gruplandırılan hastaların 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranları PSA’sı 10 ng/ml’nin altında olanlarda % 82, 10-20 ng/ml arasında olanlarda % 62 ve 20 ng/ml’nin üstünde olanlarda da % 20 olarak bulunmuştur. Ayrıca tedavi sonrası nadir PSA değerinin 3 yıllık hastalıksız sağkalımla korelasyon gösterdiği tespit edilmiş ve 3-4 ay içinde nadir PSA’ya ulaşamayanlarda tedavinin başarısız olduğunun anlaşılması gerektiği bildirilmiştir.



Şekil 12. Sonablate 500 sistemi (90).



Şekil 13. Fokal lazer ablasyonun uygulama prensibi (103).

h. RP Sonrasında HIFU

Günümüzde lokalize prostat kanserinin altın standart tedavisi olan RP operasyonu sonrasında PSA’daki yükselme lokal rekürrensi akla getirmektedir. Görüntüleme yöntemleriyle herhangi bir odakta şüpheli bulgu olmaması gizli metastaz ihtimalini düşürmektedir. Lokal rekürrensin erken evredeki saptanması hastanın daha yüksek başarı oranıyla tedavi edilebilmesini sağlayabileceği gibi başka ek tedavi almasını da engelleyecektir. Radikal protatektomi sonrasında lokal rekürrens görülmesi durumunda RT en sık tercih edilen tedavi seçeneklerinden biridir. Fakat hastanın genel durumu ihtimaliyle uygulanması bazı durumlarda mümkün olmamaktadır. Bu nedenle HIFU’nun kurtarma tedavilerinde alternatif bir seçenek olarak kullanılması gündeme gelmiştir. Hem tedavinin kısa sürmesi hem de lokal anestezi ile uygulanabilmesi HIFU’yu alternatif bir yöntem yapmaktadır. Bu amaçla günümüze kadar yapılan 2 çalışmada umut verici sonuçlar elde edilmiştir. RP sonrası biyokimyasal nüks saptanan ve TRUS ile herhangi bir odakta tümör görülmeyen hastaların vezikoüretral anastomoz bölgesine HIFU uygulandığında

0,555 ng/ml olan PSA seviyesinin 0,054 ng/ml'ye düştüğü saptanmıştır (91). Bir başka araştırmada gene RP sonrası biyopsi ile vezikoüretral bölgede lokal nüksün olduğu tespit edilen hastalara HIFU uygulanmış ve sonrasında alınan biyopsilerde kogülasyon nekrozu ve fibrozis görülmesiyle başarılı sonuçlar elde edilmiştir (92).



Şekil 14. Fotodinamik tedavinin şematik gösterimi (106).

i. RT Sonrası HIFU

Prostat kanserinin RTsi sonrası biyokimyasal rekürrens görülen hastalarda lokal nüks, uzak metastaz veya her ikisi de görülebilir. Her ne kadar uzak metastazı dışlamak kolay olmasa da lokalize nüks olduğu düşünülen hastalar, RP, androjen ablasyon tedavisi veya gözlem ile takip ediliyordu. Bu tedavi yöntemlerinin de kendilerine göre başarı ve yan etkileri bulunmaktadır. Bütün bunlar düşünülüp hastaların daha az invazif bir yöntemle de tedavi edilebileceği fikrinin ortaya atılmasıyla HIFU RT sonrası lokal nüks görülenlerde kurtarma tedavisi olarak uygulanmaya başlanmıştır. Fakat klinik deneyim oldukça sınırlıdır. Ablatherm sisteminin kullanıldığı ilk çalışmada ortalama 18,1 ay takip edilen primer olarak eksternal beam RT (EBRT) almış hastaların % 80'inin biyopsilerinde tümör izlenmemiş ve ortalama 14,8 aylık takipte % 61'inde nadir PSA değeri 0,5 ng/ml'nin altında saptanmıştır (93). Üç yıllık progressyonsuz sağkalım oranları düşük risk grubu için % 53, orta risk grubu için % 42 ve yüksek risk grubu için % 25 olarak bildirilmiştir. RT sonrası olduğu için hasar görmüş rektum duvarına HIFU uygulamasının komplikasyon oranlarını yükselttiği saptanmıştır. Sonablate ile HIFU uygulanan primer EBRT'li hastaların % 71'inde 7 aylık takiplerde tümör izine rastlanmadığı bildirilmiştir (94). Bu hastalardan 6-9 aylık takiplere yetişenlerinin yarısında PSA değeri 0,2

ng/ml olarak saptanmıştır. EBRT, brakiterapi ve proton tedavisi almış ve lokal nüks etmiş hastalara HIFU'nun uygulandığı bir başka çalışmada düşük ve orta risk grubunda sırasıyla % 100 ve % 86 biyokimyasal ilerleme olmaksızın sağkalım elde edilmişken yüksek risk grubunda bu oran % 14 olarak kalmıştır. Tüm bu araştırmaların sonucu toplandığında HIFU, RT sonrası düşük ve orta riskli hastalarda iyi bir kurtarma tedavisi alternatifi olabilir. Kurtarma HIFU'sunda primer HIFU'ya göre daha yüksek oranda komplikasyon izlenmektedir. Özellikle de üriner inkontinans en sık görülen komplikasyondur (77).

j. Komplikasyonlar

HIFU sonrası en sık görülen komplikasyonlar, üretra darlıkları, mesane boynu darlığı, üriner retansiyon, epididimit başta olmak üzere idrar yolu enfeksiyonu, üriner inkontinans, rekto-üretral fistül, perineal ağrı ve ED'dir. Ablatherm ve Sonablate sistemleri arasında komplikasyonlar açısından herhangi bir fark olmadığı görülmüştür (77). Tedavinin tekrarlanması komplikasyon gelişme ihtimalini arttırmaktadır (95).

i. Üretra Darlıkları

HIFU sonrası görülen üretra darlıkları % 0 ile % 41,2 arasında bildirilmiştir (84). Genelde şiddetli derecede olmayıp çoğunlukla hastanın kendi kendine yapacağı kateterizasyonla tedavi edilebilmektedir. Bazı hastalarda ise TURP veya internal üretratomiyeye gerek duyulacak şekilde darlıklar da gelişebilmektedir. Organ sınırlı prostat kanserine yapılan HIFU sonrası hastaların % 22'sinin üretral dilatasyon veya internal üretratomiyeye gerektirecek darlıkları olduğu bildirilmiştir (96). Öncesinde veya sonrasında TURP ile kombine edildiğinde Sonablate ve Ablatherm yöntemlerinin her ikisinde de üretral darlık görülme oranı % 9'lara kadar düştüğü görülmüştür (83).

ii. Üriner Retansiyon

HIFU uygulamasına bağlı olarak meydana gelen ısınin oluşturduğu ödem nedeniyle prostat hacminin ortalama % 20-30 oranında artması ve nekroza uğrayan dokuların dökülüp üretrayı kapatması sonucu hastaların % 3,9-22,3'ünde üriner retansiyon görülebilmektedir (77). Çok merkezli bir çalışmada Ablatherm sisteminin kullanıldığı HIFU sonucu medyan 5 gün hastaların kateterize edilmiş halde kaldıkları ve % 12,2'sinin tedavi girişimi gerektirecek şekilde uzun süre kateterli kaldıkları bildirilmiştir (97). Retansiyon gelişen hastaların kendi kendilerine uyguladıkları kateterizasyon veya kısa süreli kateterizasyon retansiyonun çözümünü sağlamaktadır. HIFU öncesinde veya sonrasında TURP de üriner retansiyon gelişme riskini önemli derecede düşürmektedir. Ayrıca, mesane drenaj süresini, IPSS skorunu, inkontinans riskini, morbiditeyi ve rezidüel

kanser nedeniyle tekrar tedavi gereksinimini de ciddi oranda düşürmektedir (78).

iii. Üriner Enfeksiyon

Uygun antibiyotiklerle tedavi edildiği zaman kolayca eradike edilebilen -epididimit başta olmak üzere- üriner enfeksiyonlar HIFU uygulanan hastaların % 0-47,9'unda görülmektedir (77).

iv. Üriner İnkontinans

Günümüzde teknolojinin ilerlemesiyle geliştirilen yeni nesil HIFU sistemlerinin hem prostat apeksini daha iyi görüntülemesi hem de hedef doku dışındaki yapılara daha az zarar vermesi sayesinde gittikçe azalan sıklıkta görülen üriner inkontinans yapılan çalışmalarda % 0,8 ile % 17,5 oranında bildirilmiştir (84). Tek seans sonrası üriner inkontinans oranı % 7,6 olarak görülürken ikinci seans sonrası bu oran % 12,2'ye çıkmaktadır (95). HIFU'ya ek olarak uygulanan TURP'nin üriner inkontinans oranlarını arttırmadığı görülmüştür (83). Hafif dereceli inkontinans spontan veya konservatif yöntemlerle düzelebilen şiddetli olduğu zaman cerrahi girişim gerekebilmektedir.

v. Rektoüretal Fistül

HIFU'nun en önemli komplikasyonlarından olan rektoüretal fistül görülme sıklığı tıpkı üriner inkontinans

da olduğu gibi gelişen teknoloji ve daha iyi soğutma sistemlerinin kullanılmasıyla gittikçe azalmaktadır. Rektoüretal fistül, % 0,6 ile % 0,9 arasında bildirilmektedir. Tedavinin erken dönemlerinde daha çok görülen fistüller, HIFU probunun rektuma balon içerisinde yerleştirilip direk temasın azaltılmasıyla ve rektum duvarının işlem sırasında devamlı soğutulmasıyla daha az görülmeye başlanmıştır. RT sonrası HIFU uygulamalarında rektoüretal fistül görülme oranı artmaktadır. Rektoüretal fistül geliştiğinde cerrahi onarım ile tedavisi mümkündür. Referans

vi. ED

HIFU'nun neden olduğu ED özellikle RP ve RT'ye kıyasla daha az sıklıkla görülmektedir. Literatürde HIFU sonrası ED % 18,4 ile % 53,4 arasında bildirilmektedir (77). Geçerli sorgulama formları ile HIFU sonrası erektil fonksiyonun sorgulandığı bir araştırmada tedavi öncesi normal ereksiyonları olan erkeklerin % 39'unda ED geliştiği bildirilmiştir (99). Yine aynı çalışmada damar sinir paketinin korunduğu HIFU olgularının % 69'unda ereksiyon korunmuştur.

vii. Kronik Perineal Ağrı

Kronik perineal ağrı ortalama % 3,3 oranında görülen ve zamanla kendiliğinden düzelen komplikasyondur (83).

Tablo 5. Primer prostat kanserli hastalara uygulanan HIFU'ya ait sonuçlar (84).

Çalışma	Sistem	Hasta Sayısı	Dahil Edilme Kriterleri Evre/Gleason Skoru/PSA (ng/ml)	Yanıt Kriteri	5 Yıllık Biyokimyasal İlerleme Olmaksızın Sağkalım Toplam/ Düşük/ Orta/ Yüksek Risk Grubu	Negatif Biyopsi Oranı	Takip Süresi (ay)
Crouzet [87]	Ablatherm	803	T1-2/2-10/≤ 50	Phoenix	7/82/72/68	% 78	43 ± 33
Chaussy [78]	Ablatherm	271*	T1-2/2-10/≤ 15	ASTRO	84/-/-/- 80/-/-/-*	% 88 % 82*	19 + 12 (3-46) 11 + 6 (3-27)*
Blana [86]	Ablatherm	163 [‡]	T1-2/≤ 7/≤ 20	Negatif biyopsi oranı	75/77/71/-	% 93	58±14 (36-103)
Vallancien [79]	Ablatherm	30 [‡]	-/4-7/≤ 10	Phoenix	Belirtilmemiş	% 87	20 (3-38)
Misrai [88]	Ablatherm	119 [‡]	T1-2/4-8/≤ 25	ASTRO	30/-/-/-	% 30	46 (12-82)
Lee [109]	Ablatherm	58 [‡]	T1-2/2-10/<30	Stuttgart	7/85/77/47 (1,5 yıl)	Belirtilmemiş	14 ± 4 (6-21)
Ripert [110]	Ablatherm	53	T1-2/≤ 7/≤ 15	Phoenix	22/-/-/-	% 40	45 ± 16 (16-71)
Uchida [84]	Sonablate	517	T1-3/2-10/<50	Phoenix	72/84/64/4	% 81	24 (2-88)
Sumitomo [111]	Sonablate	129*	T1-3/2-10/<50	Phoenix	61/-/-/- 75/-/-/- [‡]	% 79 % 83 [‡]	43 (24-68) 37 (30-47)
Inoue [112]	Sonablate	139	T1-2/-/≤ 100	Phoenix	78/91/81/61	% 91	36 (12-84)
Mearin i [95]	Sonablate	163	T1-3/2-10/≤ 10	Phoenix	72/86/80/56 (3 yıl)	% 66	24 (12-41)
Fujisue [113]	Sonablate	114	T1-2/2-10/<50	Phoenix	71/-/-/-	% 74	42 (12-70)
Ahmed [114]	Sonablate	72	T1-3/-/-	PSA ve biyopsi §	92/-/-/-	Belirtilmemiş	12 (5-25)

*: 96 hastaya sadece HIFU, 175 hastaya HIFU öncesinde TURP

‡: Tüm hastalara HIFU öncesinde TURP

*: 65 hastaya sadece HIFU, 64 hastaya HIFU sonrasında TURP

§: PSA < 0,5 ng/ml ve negatif biyopsi

k. Tedavi Sonrası Takip

HIFU'nun önemli bir dezavantajı tedavi sonrasındaki sonuçların etkin olarak görüntülenememesidir. Me-me kanserine uygulanan HIFU sırasında online manyetik rezonans görüntüleme termometrisi ile ısı iletiminde ve enerji absorpsiyonundaki lokal farklar tespit edilerek tedavinin etkinliğinin tespitinde başarılı sonuçlar elde edilmiştir (100). Fakat prostatın lokalizasyonu nedeniyle teknik güçlüklerle karşılaşmaktadır. HIFU transdüserinde modifiye görüntüleme transdüseri kullanan ultrasonik elastografi deneysel çalışmalarda denenmeye başlamıştır (101). HIFU'nun uygulandığı alanda B-mod USG ile gri skala değişimleri görülmeye çalışılmıştır. Uygulanan enerji miktarı arttıkça HIFU'nun mekanik etkisini oluşturan kaynama ve bunun sonucundaki kavitasyon, mısır patlağı görünümünde hiperekoik lezyonlar şeklinde USG'de görülebilmektedir (101). Hedef dokuda hipe-rekoik lezyonların görülmeye başlaması verilen enerjinin yeterli olduğunu göstermektedir. Fakat bu hiperekoik lezyonlar çevre dokulara doğru yayılmaya başladığında tedaviyi durdurmak gerekmektedir.

2. İntersitisyel Lazer Termoterapiyle Fokal Lazer Ablasyon

İndigo Optima Lazer (Ethicon, New Jersey, ABD) kullanılarak yapılan bir tekniktir. Kullanımı kolay ve maliyeti düşük bir tedavi yöntemidir. Lazer enerjisi kullanılarak prostat dokusunun termal destrüksiyonudur. Bir veya iki kaynaktan gelen fiberler fotothermal enerji oluşturarak elipsoid hacimde koagülasyonlar oluşturlar (Şekil 5). Bu elipsoid lezyonlar 1 cm çapında ve 1,5 cm uzunluğundadır (102). Isılçiftlerinin tümör alanının periferine yerleşmesi kanser dokusunun yıkılmasını sağlamaktadır. Doku destrüksiyonun ısı ve etkileşim süresine bağlı olmasından dolayı işlemin başarılı olabilmesi için 20-30 dakika sürmesi ve dokunun 90° C'ye kadar ısıtılmasını gerektirmektedir. Dokular tarafından absorbe edilen lazer enerjisi çok kısa içinde ısı enerjisine dönüşmekte ve *in vivo* destrüksiyona neden olmaktadır. Dokuda meydana gelecek bu yıkım kullanılan lazerin dalga boyuyla ilişkilidir.

Tedavi öncesinde uygulanacak dozun hesaplanabilmesi için meydana getirilmek istenen koagülasyon nekrozunun boyutlarının bilinmesi gerekmektedir (103). Daha sonrasında lazer ışığının dağılımı, ısının yükselme derecesi, termal hasarın yayılım alanı ve ısının dokuda iletimi beraberce düşünülerek matematiksel ve kimyasal hesaplama yöntemleriyle gerekli olan doz ve süre hesaplanarak tedavi planlanır (103). İnsan dokusunda en iyi fotothermal etkiyi yaratan lazer dalga boyu 590 ile 1064 nm arasındadır. Diode lazerin 830 nm dalga boyunda doku penetras-

yonu daha zayıf göstermekte ve enerjinin mükemmel derecede etkin biçimde kullanılarak aynı zamanda daha az soğutmaya gerek duymaktadır. Multiparameterik MRG cihazları ile lazer fiberin ilerlemesi ve meydana gelen koagülasyon nekrozu görüntülenebilmektedir (103). Günümüze kadar yapılan çalışmalar çok az sayıda hasta içeren pilot çalışmalardır. Bu çalışmalardan ilgi çekici bir tanesinde PSA'sı 10 ng/ml'nin altında, klinik evre T1c-T2a, Gleason skoru 6 ve altında, % 30'dan az kor pozitif sayısı ve bir korun % 50'sinden azında tümörü olan hastalara USG rehberliğinde lazer fiberleri yerleştirilip MRG ile takip edilerek kanseröz bölgelerin ablasyonu sağlanmıştır (104). Orta derecede ve kendini sınırlayan yan etkiler görülmüş; seksüel ve üriner fonksiyonlar etkilenmemiştir. Kontrol biyopsilerinde hastaların % 50'sinde tümör görülmemiş; % 33'ünde ise tümöre rastlanmıştır.

3. Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapide ışığa duyarlı ilaçlar verilerek dokularda veya vasküler yapılarda toplanması sağlanır. Daha sonra belli dalga boylarında ışıkla bu ilaçlar aktive edilir. Etkin tedavi için dokunun yeterli derecede oksijenasyonu da gereklidir. İlaç aktive olduğunda depolandığı dokuda vasküler tromboz ve koagülasyon meydana getirerek hasar oluşturmaya başlar. Prostat kanseri tedavisinde uygulanan fotodinamik terapide transperineal yol kullanılır. Brakiterapide kullanılan kalıplar ile düşük güçte lazer ışığı taşıyan fiberler yerleştirilir. Ablasyonu hedeflenen doku hacmi en çok 18 cm³'e ayarlanır. Daha sonra bu fiberlerden iletilen lazer ışığı ile ilaç aktivasyonu sağlanır. Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda sadece tedavi sonrasındaki PSA seviyeleri takip edilmiş çalışmaların çoğunda kontrol biyopsisi yapılmamıştır. Fotodinamik terapiyle ilk yapılan çalışmada hematoporfirin derivatifi veya poliporfirin fotofirin kullanılmış transüretal yolla prostata ulaştırılmıştır (105). İlk üretilen fotosensitif ilaçların yarılama ömürleri daha uzun ve ciltte depolanmaları daha fazla iken günümüzde daha kısa yarı ömürlü ve daha stabildirler. Günümüzde en çok WST09 koduyla bilinen Tookad kullanılmaktadır. Tookad maksimum 763 nm'de enerji absorpsiyonu sağlamaktadır. Bu uzun dalga boyuyla daha derin doku penetrasyonu sağlanır. Gelecek vadede bu yöntemde uzun dönemli takip ve yaşam kalitesine etkileri henüz yoktur.

4. Radyofrekans Tümör İntersitisyel Tümör Ablasyonu:

Son zamanların yeni teknolojisi olan radyofrekans tümör ablasyonunda transperineal olarak perkütan yoldan USG eşliğinde yerleştirilen iğnelerle düşük

seviyede radyofrekans enerjisi ile dokuların ısıtılıp ablasyonlarının sağlanması hedeflenmektedir. Dokular radyofrekans enerjiyle 1000'ye kadar ısıtılıp koagülasyon nekrozu sağlanmaktadır. İlk defa BPH hastalarında uygulanmış olan bu yöntem 2005 yılında RT sonrası rekürrens görülen prostat kanserli hastalara da uygulanarak ilk pilot çalışma yapılmıştır (107). Transperineal olarak transrektal USG eşliğinde yerleştirilen radyofrekans iğneleriyle işlem gerçekleştirilmiş ve sonrasında hastalar evlerine gönderilmiştir. Hastaların % 90'ının PSA değerlerinde % 50'den fazla; % 46'sının ise % 80'den fazla düşme olmuştur. Bir başka çalışmada radyofrekans uygulaması sonrasında RP uygulanan hastaların spesimenleri değerlendirilmiş ve makroskopik olarak ablasyon uygulanan odakların çevre dokulardan kesin sınırlarla ayrıldığı tespit edilmiştir. Bu odakların histopatolojik incelemesinde canlı tümör hücresine rastlanılmamıştır (108).

5. Sonuç

Tanı ve taramadaki gelişmeler arttıkça daha çok tanı konulacak prostat kanserinde artık eskisi gibi ileri evreden çok lokalize hastalığa tanı konulacaktır. Buna bağlı olarak da hastalara daha az invazif tedavi yöntemleri önerilecektir.

Anahtar Noktalar:

- Düşük morbidite, minimal kan kaybı, kısa hastanede kalış süresi, tedavi sonrası yüksek oranda negatif biyopsi oranları ile kriyoterapiye ilgi giderek artmaktadır.
- 1851'de serviks kanserinin tedavisinde denenmesinden sonra 1966 yılında sıvı nitrojenle soğutulmuş problemlerin kullanılması ile modern kriyoterapi başlamış ve prostatta ilk BPH'da uygulanmıştır.
- Kriyoablasyon, prostat dokusun sıvı argon veya nitrojen gazı ile -40 derecenin altında multiprob kriyocerrahi aletiyle dondurulup sonrasında eritilmesidir.
- En az 2 dondurma-eritme döngüsü uygulanır.
- Hücresel proteinler denatüre olur, hücre zarları mekanik olarak parçalanır. Damar duvarının geçirgenliği artar ve mikrotrombüsler oluşarak doku iskemisine yol açar.
- Kriyoablasyon ve HIFU nadiren hospitalizasyon gerektirir ve üriner retansiyonun önlenmesi için Foley sonda ile veya sonrasında suprapubik sistostomi kateteri gerekebilir.
- Kriyoablasyon ve HIFU'da en iyi sonuç serum PSA seviyesi < 10 ng/ml, tanıdaki Gleason biyopsi

skoru ≤ 6 , klinik evre T1c veya T2a olan hastalardır.

- Kriyoablasyon, diğer tedavi yöntemlerini reddeden veya RP'ye kontrendike, yüksek riskli lokalize prostat kanserli; RT sonrası progresyon gösteren; RP sonrası lokal rekürrens gösteren hastalarda; metastatik hastalık olan veya olmayan büyük primer tümörlerin küçültülmesinde uygulanmaktadır.
- Düşük riskli lokalize tümörlerde subtotal kriyoablasyon uygulanması, aynı etkinlikte ama daha kaliteli bir yaşam sağlayacak gibi gözükmektedir.
- RT'nin başarısız olduğu hastalara kriyoterapi veya HIFU önerilebilir.
- Kriyoablasyonda en yaygın komplikasyon ED olup gelişen yeni sistemlerle azalmaktadır.
- HIFU, ultrason dalgalarının belli bir noktada odaklanmasıyla ortaya çıkan ısıyla dokuda protein yıkımı ve inersiyal kavitasyon meydana getirir.
- Ablasyonun büyüklüğü piezoseramik parçanın şekline ve fokusu sağlayan sisteme, ultrason frekansı, uygulama süresi ve uygulanan dokunun absorpsiyon katsayısına bağlıdır.
- Günümüzde FDA onayı henüz olmayan Ablatherm ve Sonoblate gibi iki farklı sistem bulunmaktadır.
- HIFU sonrası en sık üretra darlıkları, mesane boynu darlığı, üriner retansiyon, ve epididimit gibi komplikasyonlar görülür.
- Kriyoterapi ve HIFU kurtarma tedavisinde RP'ye alternatif olabilecek; tekrarlanabilir yöntemlerdir.
- Diğer fokal tedavi yöntemleri henüz geliştirilme aşamasındadır.

