

Eski yöntem, yeni umut: Prostat kanserinde kriyoterapi

Prof. Dr. Ümit Şimşek



1953 Turhal doğumludur. Orta öğrenimini TED Ankara Koleji'nde tamamlamıştır. 1977'de Hacettepe Tıp Fakültesi'nden mezun olmuş, 1981'de Eskişehir Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üroloji uzmanı olmuştur. Haydarpaşa Asker Hastanesi'nde ve Elbistan Devlet Hastanesi'nde üroloji uzmanı olarak görev yaptıktan sonra 1985'te U. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı'na yardımcı doçent olarak atanmıştır. Aynı fakültede 1988'de doçent, 1994'te profesör olmuştur. 2003 yılında kendi isteği ile emekli olmuştur. Halen İstanbul Medipol Hastanesi'nde çalışmaktadır.

İnsan dokusu hücrelerinin donma derecesinde bir ısıda kısa bir süre kalmaları onları öldürmeye yeter." İşte bu temel biyolojik kuralı uygulayarak hastalıkları tedavi etme işi yüzyıllardır doktorların gündeminde olan bir gerçek. Herodot, Eski Mısır ve Yunan medeniyetlerinde ağrı tedavisinde soğuk

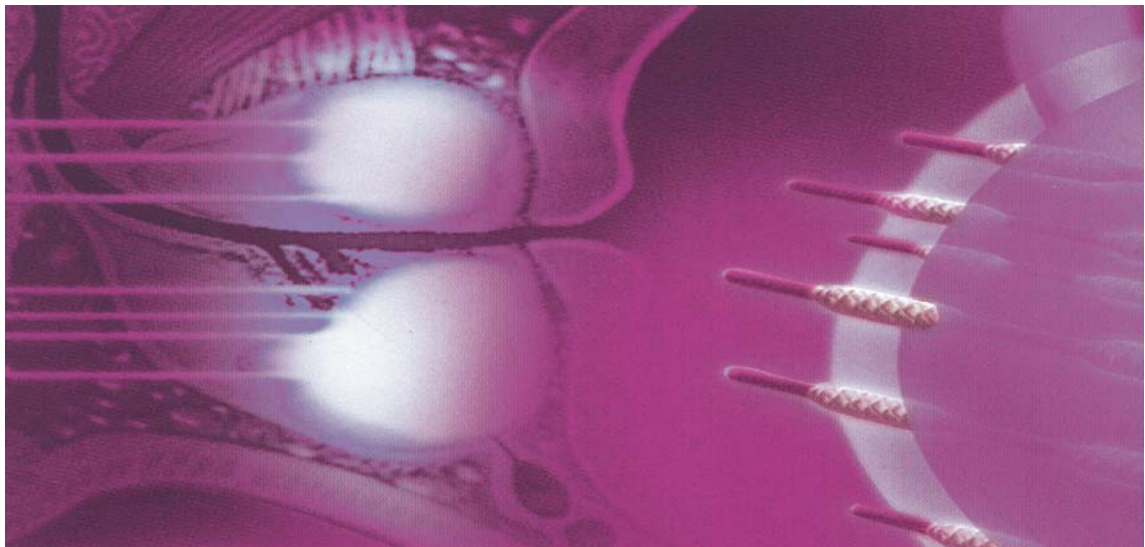
uygulamaların olduğunu yazıyor. Özellikle deri hastalıklarında önceden soğutulmuş demir plakalarla tedaviyi 1865'te İngiliz James Arnott uyguluyordu. Ünlü JAMA dergisi 1901 yılındaki bir sayısında sıvı oksijen ile -180 °C'ye kadar soğutulan bazı ağız ve deri lezyonlarının iyileştiğini belirten ciddi bir makaleyi basmıştı. Deri ve

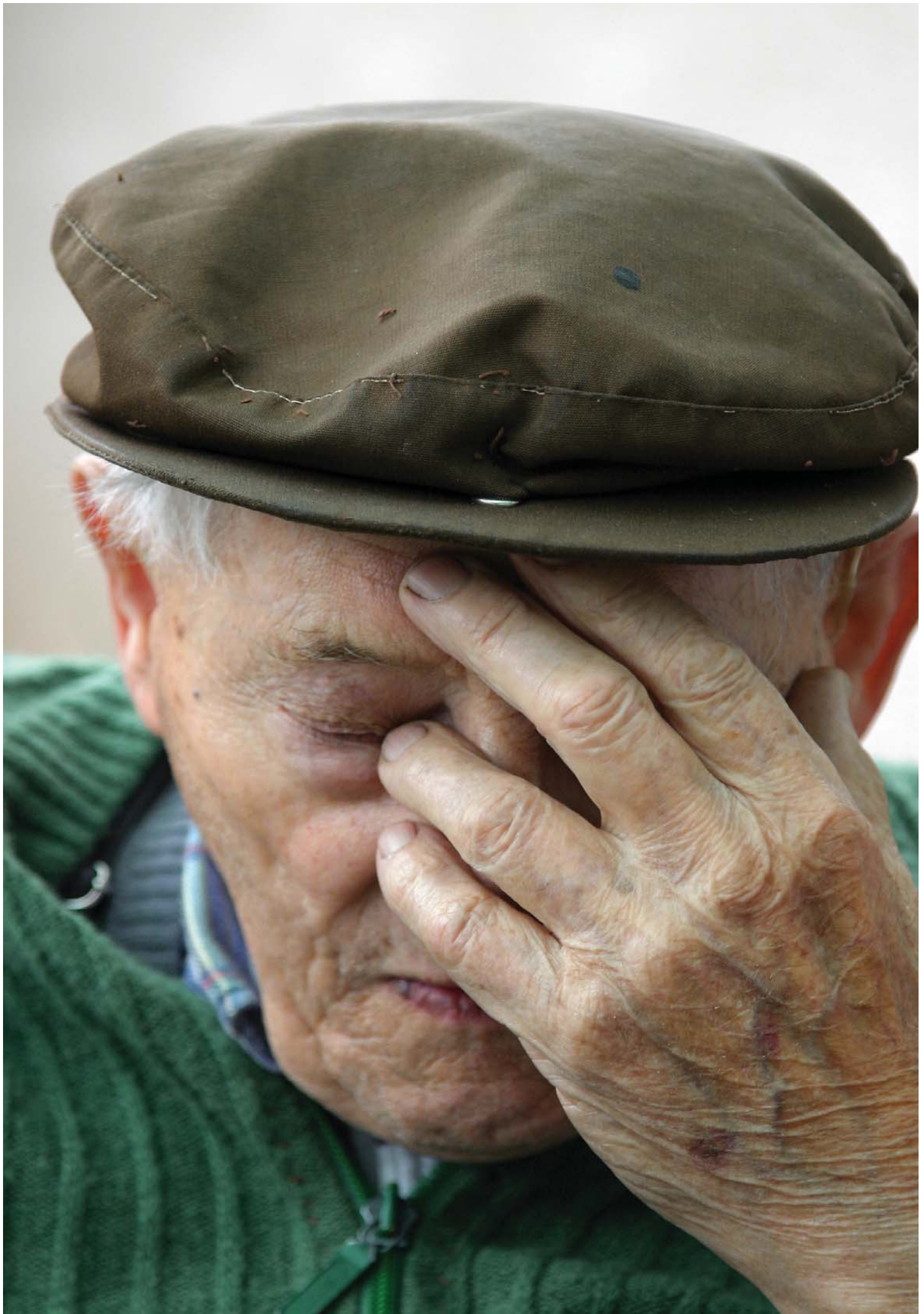
ağız derken 1938'de ilk kapalı devre aygıtı kullanarak sinir lezyonunda deneyen ve kriyoterapide belki de bir çığır açan Amerikalı bir beyin cerrahıydı. Bu kez sıvı oksijenin yerini sıvı azot almıştı. Sıvı azot sayesinde 50'li yıllarda katarakt ameliyatlarında, jinekolojik problemlerde de kriyoterapinin giderek yaygınlaştığını görüyoruz.

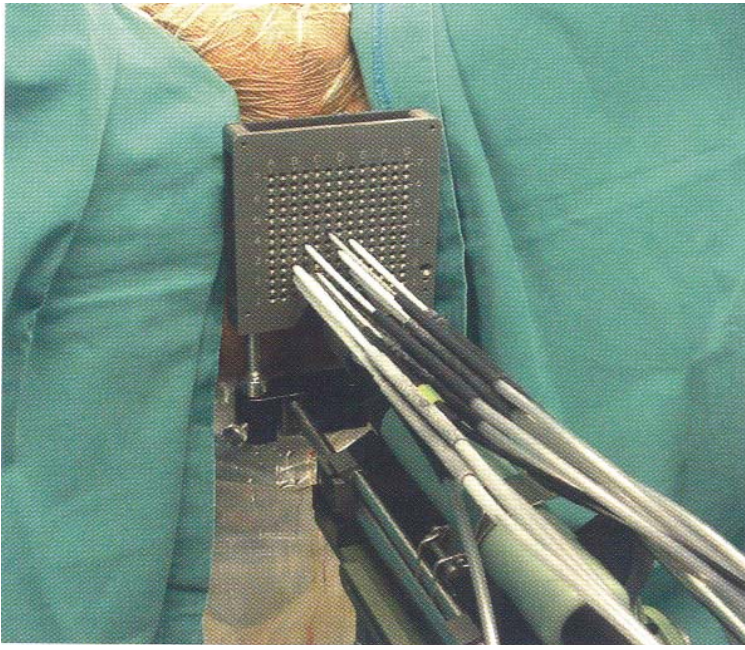
Prostat kanserinde kriyoterapi yapılan hasta grupları

GRUP	DÜŞÜK RİSK GRUBU	ORTA RİSK GRUBU	YÜKSEK RİSK GRUBU
PSA değeri	< 10 ng/dl.	10 - 20 ng/dl.	> 20 ng/dl.
GLEASON SKORU	≤ 6	7	≥ 7
EVRE	T1c, T2a		T2b, T2c

Tablo 1







Buraya kadar kriyoterapinin mutlaka yüzeysel lezyonlarda kullanıldığı anlaşıyor. Daha derin organlara dondurucu gazı iletmek için teknolojinin biraz daha ilerlemesi gerekiyordu.

Prostat büyümesi ister iyi huylu olsun, isterse malign, oldukça sık rastlanan hastalıklardandır. Perine ve rektum bu organa kolayca ulaşılabilen noktalar ve tabii ki üretra yolunu da unutmuyoruz... Ayıca prostat, bulunduğu yer nedeni ile zarar görmeleri halinde ciddi bir zarara uğrayabilecek önemli organ komşuluklarına sahip değildir.

Gonder'in 1964'te hayvanlarda başlayıp 1966'da insanların prostatlarında sürdürdüğü kriyoterapi, 1972'de Flocks'la devam etti. Ancak Flocks, bu kez açık perineal yolu tercih etmişti. Cerrahların korkusu hep yanlış yeri dondurmak ve bir de prostatın tamamını donduramamaktı.

1983 yılında ünlü fizikçiler Rzasa ve Wallach, gazın Joule Thomson etkisi-

nin tam olarak uygulanabildiği "kriyoprobe" lar tanımladılar.

Buzlu prostat dönemi

Kriyoprobların üretilmesi ve kullanılması 1994 – 1996 yıllarına kadar sarkmıştır. On sene kriyoterapide belki de kaybedilmiş senelerdir. Gecikilmesinin iki temel sebebi vardır: Bunlardan biri, bugüne göre ilkel sayılan yöntemler sayesinde çok yüksek oranlarda komplikasyonların ortaya çıkması ve hekimlerin cesaretlerini yitirme noktasına gelmeleridir.

İkincisi de, ameliyat sırasında yapılan işi görebilmenin mümkün olmamasıydı. O günlerde kullanılan görüntüleme yöntemleri çok yetersiz kalıyordu.

Bir şeyler eksikti

Önce ultrasonografi gelişti; görüntü netleşti ve transrektal problemler sayesinde prostatın burnunun dibine kadar kolayca gidilebildi. Cerrah rahatladı derken bir de 1996 ve 1997 yıllarında

Wong ve Chin tarafından Joule Thomson etkisini kullanabilen 1.47 mm. kalınlığında (17G) ultra ince iğneler üretilince kriyoterapi tekrar giderek artan bir hızla kullanıma geri döndü. Bu ince iğneler sayesinde dondurulacak dokunun içerisine daha çok sayıda iğne batırmak ve organın her noktasına aynı derecede etki etmek mümkün olmaktadır.

Argon gazı ideal bir gaz olarak dondurma işleminde öncelikle tercih edildi. Ayrıca Helium da eritmek için sisteme ilave edildi. Aslında argon gazının Joule Thomson etkisi altında tek başına hem dondurma hem de eritme görevlerini yerine getirebileceğini bilerek artık sadece Argon ile çalışan aygıtlar üretilmektedir.

Bugün üçüncü jenerasyon olarak tanımlanan teknoloji artık ultra ince iğneleri, argon gazını ve transrektal ultrasonografiyi kullanmaktadır.

Üçüncü jenerasyon kriyoterapi ile ilk prostat kanserli olguların tedavisine 1999 yılında dünyanın birkaç yerinde birden başlandı.

Prostat kanserinde iyi bir belirteç olan serum t.PSA seviyesi, yapılan tedavinin başarısını ölçmekte kullanılması ve sonuçların başarısını tedaviden kısa süre sonra anlayabilmek kriyoterapinin yaygınlaşmasında çok önemli bir etkindir.

Artık birinci ve ikinci jenerasyon kriyoterapilerden bahsetmiyoruz, hatta onları hatırlamak bile istemiyoruz.

Buzlu prostat çağı başlamıştır.

Dondurulan dokuda neler oluyor?

Kısaca hücreler ölüyor tabii ki. Dokuda -20 °C'ye ulaşıncaya hücre dışındaki sıvı kristal haline dönerken oluşan hiperosmolarite hücre içindeki suyun dışarıya çıkmasına sebep olarak hücreyi denatüre eder. Erime sırasında da hücre zarı parçalanır. Ayrıca hücre içinin de donması ile hücre ölümü gerçekleşir. Isının düşmesi ve yeniden yükselmesi de vazokonstriksiyon ve damar endotelinde bozulma yaratarak bu kez damar içi pıhtılaşmasına ve dolaşımın durması noktasında doku nekrozuna sebep olur. Kriyoterapi sırasında -20 °C'nin çok üzerine çıkılması, donma ve erimenin iki kez peş peşe tekrarlanması hücre ölümü ve nekrozun kalıcı olması demektir.

Tümör immünolojisi açısından kriyo-

Tablo 2: Hasta gruplarına göre tedavi başarı oranları (Tümörsüzlük oranı = PSA < 0.4 ng/dl.)

İmpotans	% 93
İnkontinans (geçici)	% 1.3
Skrotal ödem	% 48
Perineal rahatsızlık	% 0.4
Üriner obstruksiyon	% 3
Rektal, üretral fistül	% 0.5
Üriner enfeksiyon	0
Üretral darlık	0

GRUP	Beş yıllık tümörsüzlük oranı
Düşük risk grubu	% 90
Orta risk grubu	% 82
Yüksek risk grubu	% 72

Tablo 3: 2.500'den fazla hastadan elde edilen beş yıllık verileri bir meta analize tabi tuttuğumuzda çıkan sonuçlar

terapinin kanser hücrelerine karşı immünomodülatörleri artırarak etki gösterdiği de belirlenmiştir. Chao 2004 yılında kriyoterapi sonrasında prostat dokusunda sitokinlerin çoğalarak antitümör immüniteyi artırdığını; Baust da 2005'te yayımladığı makalesinde bu konuyu daha ayrıntılı bir şekilde inceleyerek kriyoterapi ile elde edilen doku nekrozu sınırının dışında ciddi bir şekilde artmış hücre ölümü görüldüğünü ve bunun da yine artan antitümör immünitesine bağlı olduğunu belirtmiştir.

Hasta seçiminde sınırlar genişliyor, limitler kalkıyor

Bugün hasta seçimine ait yelpaze daha açılmıştır. Endikasyon kriterleri artmıştır.

Özetle söylemek gerekirse, önünde 10 yıldan daha fazla bir ömür olduğu düşünülen, prostat kanseri organ içerisinde veya lokal olarak yayılım göstermiş (evre T1 ve T2) her hasta kriyoterapi adaydır. Ayrıca yine bu kriterlere bağlı kalmak kaydıyla, daha önceden yapılmış ve başarısız kabul edilmiş radyoterapi, brakiterapi, radikal prostatektomi ya da antiandrojenik tedavilerden sonra da rahatlıkla uygulanabilir. Kriyoterapinin önemli bir özelliği de tekrarlanabilir olmasıdır.

Kriyoterapi, tüm dünyada giderek artan bir eğilime sahiptir. Çin ve ABD gibi ülkelerde tedavi edilen hasta sayısı çok artmıştır. Sadece ABD'de 2007 yılında 10.000'den fazla hastaya kriyoterapi uygulanmıştır. Üçüncü jenerasyon ile elde edilen yüksek başarı ve düşük komplikasyon oranları bu artışın temel sebebidir. Elimizde bugün beş yıllık kontrol süreleri tamamlanmış hasta grupları vardır.

Beş yıl tümörsüzlük oranı düşük risk gruplarında (biyolojik olarak PSA değerleri < 0.4 ng/dl.) % 90'a ulaşmaktadır. (Tablo 1 ve 2)

Sadece iki komplikasyon problemi gibi görünüyor. Erektile fonksiyonların yüksek oranda ve hemen post-operatif dönemde gelişmesi önemli bir sorun. Ancak nörolojik kayıpların zamanla rejenerasyonu ve penil rehabilitasyon ile 4 yıl içerisinde % 50'ye yakın hastanın ereksiyonuna tekrar kavuştuğu gösterildi. Ellis'in 2007'deki makalesinde kriyoterapinin iyi bir yanı böylece açığa çıkmış oldu. Ameliyatlardan sonra erkeğin en önemli endişesi olan erektil disfonksiyonun birkaç sene içerisinde düzeldiğini bilmek hastalara cesaret verecektir. Skrotal ödem ise geçici bir problem-



dir. Kriyoterapi sırasında istenilen ve olması gereken damar tıkanıklığının bir sonucudur. Skrotal ödem gelişen hastanın başarılı bir girişimin izlerini böylece görmesi problemi önemsiz bir hale getirmektedir. Ödem birkaç gün içerisinde düzelecektir.

Kriyoterapi diğer radikal tedavilerle (radikal prostatektomi, radyoterapi, brakiterapi, HIFU) kıyaslandığında komplikasyonlar açısından gerçekten "minimal invaziv" bir yöntemdir.

Modern kriyoterapi, kolayca öğrenilebilen, ufak bir hastanede dahi uygulanabilen etkili ve güvenli bir yöntemdir. Bugün uygulayıcılar kriyoterapiyi prostat içerisinde bölgesel olarak kullanmaya çalışmaktadırlar. Kriyoterapi, kanserlerin %20'sinde malign hücrelerin prostat içerisinde sadece bir odağı tuttuğu göz önüne alınırsa, tedaviyi sadece o bölgeye odaklamak ve hastayı böylece takip ederek gerektiğinde daha sonra diğer bölgelere de uygulama şansını vermektedir. Buna "fokal hedefli kriyoterapi" denilmektedir. Böylece erektil disfonksiyon gibi önemli bir komplikasyonun daha az görülmesini sağlayabiliyoruz. Ayrıca, sinir koruyucu kriyoterapinin de şimdilik hayvanlar üzerinde denenmekte olduğunu da belirtmeliyiz.

Kaynaklar

Baust G.J., Gage A.A.: *The molecular basis of cryosurgery*. *BJU Int.*, 95 : 1187-1191, 2005.

Chao B. H., He X, Bischof J.C.: *Pre-treatment inflammation induced by TNF-alpha augments cryosurgical injury on human prostate cancer*. *Cryobiology*, 49: 10-27, 2004.

Cresswell J. 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, 2006.

Han R. K., Belldegrun A. S.: *Third generation*

cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int.*, 93: 14-18, 2004.

Mouraviev V., Polascik J. T.: *Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006*. *Curr Opin Urol*, 16: 152-156, 2006.

Wong et al.: *Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma, results and complications*. *Cancer*, 79: 963-974, 1997.

JOULE – THOMSON etkisi:

Diğer adı Joule-Kelvin etkisi olan bu kurala göre sabit bir entalpi altında herhangi bir gazın serbest olarak genişmesi sağlanırsa ideal gazın ısısı değişmezken, gerçek gazın ısısı ya azalır ya da artar.

Gaz genişlerken moleküllerinin arasındaki mesafe artar ve moleküller arası çekim kuvveti de azalacağından gazın potansiyel enerjisi çoğalır. Böylece kinetik enerji ve ısı azalır. İkinci bir mekanizma ile de moleküllerin aralarındaki mesafe artarken çarpışma olasılıkları düşünce, potansiyel enerjilerinin azalması ve kinetik enerjilerinin ve dolayısıyla ısı ile ısının artması ortaya çıkar. Her iki durumda da gazın toplam enerjisi değişmez. Gazların inversiyon ısılarına göre kimi genişirken soğutur, kimi de ısıtır. Örneğin inversiyon derecesi çok düşük olan Helyum genişlerken ısıtır, inversiyon dereceleri yüksek olan oksijen, azot ve argon genişlerken soğuturlar.

Daha çok petrokimya endüstrisinde gazların sıvılaştırılması sırasında kullanılan bu etki kriyogenik işlemler içinde idealdir. Sıvı oksijen, azot ya da argon gazları bu sıvılaştırma işlemi için ideal gaz olarak bilinirler. Böylece sıvılaştırılmış gazların depolanması ve transferi kolaylaşmış olur.