

# Kryoterapi ved prostatakraft

## Sammendrag

**Bakgrunn.** I artikkelen beskrives prinsipper og teknikk ved kryoterapi for prostatakraft.

**Materiale og metode.** I løpet av perioden september 2003–januar 2005 har vi behandlet 40 pasienter med kryoterapi for lokalisert prostatakraft. Blant pasienter med T1–2-svulster, Gleason-skåre < 7 og PSA-verdi < 10 ng/ml var gjennomsnittlig PSA-verdi tre måneder etter behandling 0,32 ng/ml (<0,05–1,2 ng/ml). Blant pasienter med T1–2-svulster, Gleason-skåre ≥ 7 eller PSA-verdi ≥ 10 ng/ml var gjennomsnittlig PSA-verdi 0,56 ng/ml (< 0,05–1,9 ng/ml) etter tre måneder.

**Resultater og fortolkning.** To pasienter hadde behov for intermitterende kateeterisering en kort periode og gjennomgikk transurethral revisjon av prostatakaviteten. Alle de andre hadde normal vannlating. Prostata var ikke palpabel hos noen. Erfaringene er så langt oppmuntrende og i overensstemmelse med nylig publiserte resultater fra andre land.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

## Truls E. Bjerkland Johansen

tebj@sthf.no  
Urologisk seksjon  
Sykehuset Telemark  
3901 Porsgrunn  
og  
Universitetet i Tromsø

Behandlingen av prostatakraft faller i to kategorier: radikal eller palliativ. Radikal behandling har helbredende siktemål. Palliativ behandling er symptomlindrende, men ikke helbredende. Viktigste er hormonbehandling som stanser produksjonen av testosteron eller blokkerer virkningen av det.

Kryoterapi er en av flere radikale behandlingsformer ved prostatakraft. Nå brukes det argon som kjølegass og en ny generasjon tynne nåler som føres inn i prostata via perineum (1). Hensikten med denne artikkelen er å beskrive metoden og kort omtale våre initiale erfaringer.

## Materiale og metode

### Prinsipp

Ved gjentatt nedfrysing og tining drepes prostatakraftceller ved at cellulært ødem sprenner cellemembranen. Det tilstrebes raske temperaturfall til under minus 40 °C (2). Frysingen fører til vevsnekrose med etterfølgende inflammasjonsreaksjon. Nedkjøling oppnås ved hjelp av gass som sirkulerer gjennom 1,4 mm tykke nåler som er ført inn i prostata. I tuppen av nålene slippes gassen ut gjennom en tynn dyse, og temperaturen faller på grunn av en Joule-Thompson-effekt. Rundt tuppen av nålene dannes det isballer, som konfluere slik at hele prostata blir en eneste stor isball.

### Utstyr

Vi benytter tredjegenasjons engangs kryonåler og termosensorer fra Galil Medical/Onkura/Amersham. Gassen styres inn i nålene av et dataprogram. Som regel benyttes tre grupper av fire nåler som fryses og tines gruppevis (fig 1). Til nedkjøling benyttes argon, til tining heliumgass. Under behandlingen anvendes varmekateter i urethra, som sirkulerer vann med en temperatur på 43 °C. Varmekateteret benyttes for å beskytte slimhinnen i urethra.

Til visuell fremstilling av prostata benyttes Bruel & Kjær's ultralydapparat Falcon 2101 med sonotrode B-K 8658 S 7,5 MHz.

Sonotroden monteres på et eget stativ, en såkalt brakystand. Nær sonotroden har brakystanden et templat eller gjennomhullet stålplate. Hullene i platen vises på ultralydskjermen som et gitter. Dette gjør det mulig å føre nålene i ønsket posisjon inn i prostata (fig 2).

### Prosedyre

Inngrepet utføres i epiduralanestesi og narkose. Epiduralkateteret fjernes neste dag. Først legges det inn et suprapubisk kateter som beholdes til spontan vannlating er kommet i gang, vanligvis 1–2 dager etter operasjonen. Via cystoskop legges det inn en guidewire i urethra, ved siden av dette et 16 Charriere foleykateter. Dette gjør det lettere å identifisere urethra ved ultrasonografi og å legge inn varmekateteret der.

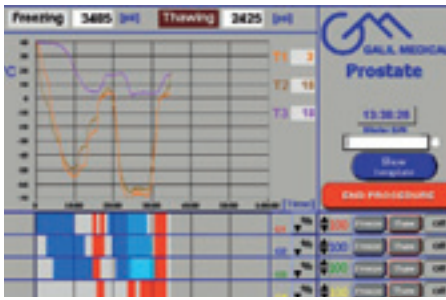
Prostata fremstilles i begge plan på ultralyd, og man bestemmer hvor mange nåler som skal benyttes. Nålene settes i ca. 7 mm avstand fra prostatakapselen og med inntil 10 mm innbyrdes avstand (1). Hver nåls posisjon kontrolleres i et transverselt (fig 3) og longitudinelt plan. Termosensorer plasseres i begge kjertelhalvdeler og utenfor fascien mellom prostata og rectum. Varmenåler settes i rectumveggen og ev. ved den nevrovaskulære bunt for å redusere faren for erektsjonssvikt (3). Når nålene er plassert, gjøres fiberoptisk cystoskopi for å kontrollere at ingen av dem perforerer urethra. Så legges varmekateteret inn.

Frysingen kontrolleres med ultrasonografi. Man kan se at det dannes isballer rundt nåletuppene, isballer som etter hvert konfluere. Isens ekspansjon mot rectum følges med spesiell oppmerksomhet (fig 4). Ved behov kan rectumveggen varmes med var-

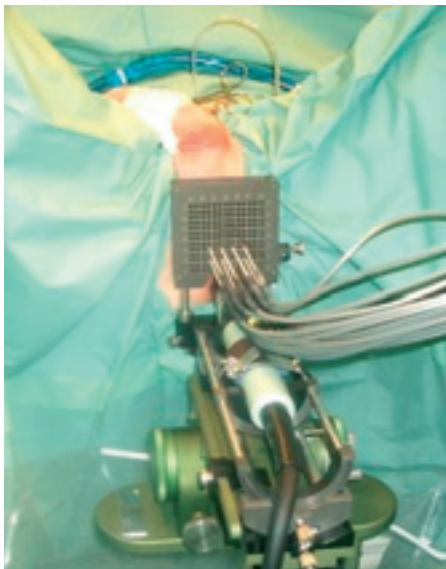


## Hovedbudskap

- Kryobehandling av prostatakraft kan gjennomføres med meget kort liggetid i sykehus
- Forekomsten av urininkontinens er lavere enn etter radikal kirurgisk behandling
- Tre måneder etter behandlingen har ca. 75 % av pasientene PSA-verdi < 0,5 ng/ml
- Initiale norske erfaringer med denne behandlingen tilsvarer resultatene fra andre land



**Figur 1** Skjerm bilde fra kryomaskin som viser temperaturkurver under behandlingen fra sensorer plassert i hver kjertelhalvdel (T1 og T2), angitt med rød og sort kurve, og i rectumveggen (blå kurve – T3). Kurven viser at temperaturen i prostata når ned i minus 70 °C. Nederst på diagrammet vises varighet av kjøleperioder med blå farge, som varierer etter intensitet, og tining med rød farge. Det er en rad for hver gruppe av nåler (G1–4)



**Figur 2** Brakystand med ultralydsonotrode (med sort kabel) plassert i rectum og nåler som går inn i prostata via templat. Slangene til høyre på bildet fører gass til nålene for frysing og tining. Det ligger varmekateter i urethra

menålene, eventuelt med varmt vann som sprøytes inn via en sonde (3). Hvert område i prostata fryses i ti minutter. Frysesonen rundt nålene er 2,7 cm lang. For å fryse hele kjertelen må det som regel gjøres «pull back», der nålene trekkes tilbake i passende avstand for å fryse apikale del av prostata. Inngrepet varer omtrent to timer. Det gis antibiotikaproylaks. Pasientene er som regel på beina og får mat samme kveld.

## Resultater

I tidsrommet september 2003 til januar 2005 behandlet vi 40 pasienter med gjennomsnittsalder 64,5 år, PSA-verdi 9,14 ng/ml (0,5–21 ng/ml) og prostatavolum 32,8 ml (14–50 ml). 11 pasienter hadde Gleason-skåre  $\geq 7$ , 29 hadde Gleason-skåre  $< 7$ . 18 pasienter hadde klinisk og sonografisk T1-tumorer, 20 hadde T2-tumorer og to hadde T3-tumorer.

Gjennomsnittlig postoperativ liggetid var 1,5 dager. Det suprapubiske kateteret ble fjernet 1–14 dager etter operasjonen. To pasienter hadde behov for intermitterende tapping av blæren to uker etter at det suprapubiske kateteret var fjernet. Hos begge ble det gjort cystoskopi og revisjon av prostatakaviteten med fjerning av nekrotisk vev.

29 pasienter har vært til tremånederskontroll. For dem med T1–2-tumor, Gleason-skåre  $< 7$  og PSA-verdi  $< 10$  ng/ml var da gjennomsnittlig PSA-verdi 0,32 ng/ml ( $< 0,05$ –1,2 ng/ml). 73 % av pasientene i denne gruppen hadde PSA-verdi  $< 0,5$  ng/ml ved tremånederskontrollen. Blant pasienter med T1–2-tumor, Gleason-skåre  $\geq 7$  eller PSA-verdi  $\geq 10$  ng/ml, var gjennomsnittlig PSA-verdi 0,56 ng/ml ( $< 0,05$ –1,9 ng/ml) etter tre måneder. 57 % av pasientene i denne gruppen hadde PSA-verdi  $< 0,5$  ng/ml etter tre måneder. Sju av 29 pasienter hadde PSA-verdi  $> 1,0$  ng/ml. Tre av dem har vært til kontrollbiopsi, som ikke har vist tegn til cancer. Det antas at disse pasientene har metastaser.

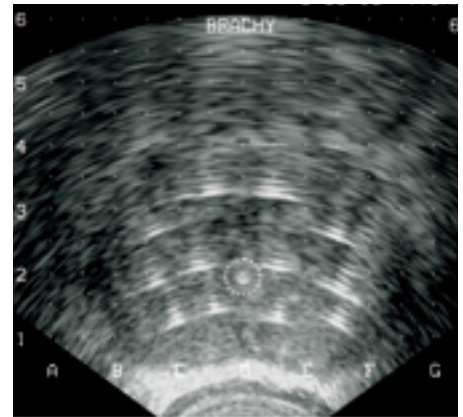
Alle hadde normal vannlating bedømt ved spontan urinstrømsmåling og resturin. En pasient hadde moderat stressinkontinens og benyttet truseinnlegg. Han var operert med transurethral prostatareseksjon fire måneder før fysebehandlingen. Prostata var ikke palpabel hos noen. Ereksjonsevnen er foreløpig ikke systematisk evaluert, men ca. 30 % av pasientene har ønsket medikamenter eller vakuumpumpe for å bedre ereksjonen.

## Diskusjon

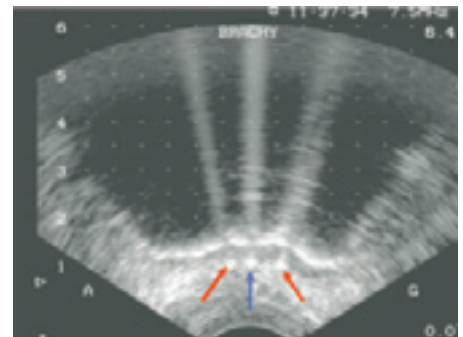
I en fersk utredning om brakyterapi ved prostatakreft ble det pekt på verdien av mindre invasiv og kortvarig behandling (4, 5). Dette er bakgrunnen for at vi ønsker å finne ut om kryoterapi kan gi tilstrekkelig tumor kontroll med lavere morbiditet. Virksomheten inngår i et nordisk samarbeidsprosjekt.

Nedfrysing er i mange år brukt for å oppnå celledød på overflater. Ved prostatakreft har det tidligere vært vanskelig å tilføre kulde under tilstrekkelig kontroll. Nålene var grove og det var vanskelig å kontrollere posisjonen og å avgrense området som ble fryst. Moderne ultralydutstyr og tynnere nåler gir meget god visuell kontroll med nåleplassering og isutvikling. Med flere tynne nåler oppnås en mer fullstendig frysing av prostata samtidig som urethra skånes med varmekateter. Stikkanalene er tynne. Termosensorer og varmenåler gir god sikkerhet mot skade på rectumveggen.

Kliniske erfaringer gjenspeiler den tekniske utviklingen av utstyret. I et arbeid fra Göteborg rapporterte Aus og medarbeidere sine erfaringer med nitrogenbasert kryoterapi av prostatakreft hos 50 pasienter, med gamle nåler med diameter 3,5 mm. Gjennomsnittlig observasjonstid var 58,5 måneder. Progredieringsfri overlevelse var bare 38,9 %, og komplikasjonsraten var så høy at metoden ikke kunne anbefales (6). Wæhre



**Figur 3** Sonografisk tverrsnitt av prostata etter at frysenålene er plassert. Urethra er markert med en stiple ring. Baksiden av prostata er nederst på bildet



**Figur 4** Sonografisk tverrsnitt under frysing av prostata. Bildet viser isballens ekspansjon (sort sone) mot rectum. I rectumveggen ses termosensor (blå pil) med varmenåler på hver side (røde piler). Nålene kaster skygger over isen i prostata

fra Radiumhospitalet presenterte imidlertid et materiale på 107 pasienter, der 86 % hadde negative biopsier etter tre måneder. 7 % av pasientene hadde behov for transurethral prostatakтоми, 23 % hadde pyuri, 43 % hadde sliming per urethra, mens 26 % hadde bivalent ereksjon. En pasient hadde fistel til rectum (7). I et arbeid fra California er 975 pasienter fulgt i fem år etter kryoterapi. Man fant 36–76 % overlevelse uten PSA-stigning, avhengig av risikogruppe, og positive biopsier hos 18 % (8). I et annet amerikansk arbeid med over 590 pasienter med sju års observasjonstid rapporteres 61–87 % overlevelse uten PSA-stigning og bare 13 % positive biopsier. Ved sammenlikning er resultatene bedre enn det som oppnås ved ekstern strålebehandling (9). Onik og medarbeideres arbeid er av spesiell interesse, idet de kun har behandlet den kjertelhalvdelen der tumor var. Etter seks år har pasientene stabil PSA-verdi og normal ereksjon (10).

Resultater av kryobehandling med multiple nåler med diameter 1,4 mm og nedkjøling med argongass er beskrevet i flere arbeider, med opptil 122 pasienter. Observasjonstiden er kort, men lang nok til å registrere det initiale PSA-fall og kortidsbivirkningene. PSA-nadir  $< 0,5$  ng/ml rapporteres hos  $> 80$  % av pasien-

tene. Fistler til rectum er ikke beskrevet, og forekomsten av andre bivirkninger er < 5% (1, 3, 11).

Sammenliknet med radikal prostatektomi ser det ut til at kryoterapi gir vesentlig færre tilfeller av urininkontinens, kortere sykehusopphold og mindre katetertid. Kryoterapi krever betydelig kortere behandlingstid enn ekstern strålebehandling. Det er ingen strålebelastning på blære eller rectum. Kryobehandling kan gjentas. Forekomsten av ereksjonssvikt er omtrent den samme ved alle metodene. Ved kryoterapi er det mulig å behandle én kjertelhalvdel om gangen, og ereksjonen kan komme tilbake etter et års tid (S. Cytron, personlig meddelelse).

Kryoterapi er håndstyrt behandling. Riktig plassering av nålene er avgjørende for resultatet. Operatøren må orientere seg i to plan med ultrasonografi. Skjermbildet er det samme som ved prostatabiopsi, noe de fleste urologer har meget god erfaring med. Kryoterapi ved prostatakraft møtes med økende interesse av urologer og pasienter. Våre initiale erfaringer er i overensstemmelse med nylig publiserte arbeider fra andre land.

#### Litteratur

1. Zisman A, Pantuck AJ, Cohen JK et al. Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template – technique and preliminary results. *Urology* 2001; 58: 988–93.
2. Mazur P. Cryobiology: the freezing of biological systems. *Science* 1970; 168: 939–49.
3. Cytron S, Paz A, Kravchick S et al. Active rectal wall protection using direct transperineal cryoneedles for histologically proven prostate adenocarcinomas. *Eur Urol* 2003; 44: 315–21.
4. Johansen TEB. Radikal behandling av prostatakraft i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 1658–60.
5. Johansen TEB, Dahl O, Heikillae R et al. Brakysterapi ved prostatakraft, SMM-rapport nr. 2/2002. Oslo: Sintef Helse, 2002.
6. Aus G, Pileblad E, Hugosson J. Cryosurgical ablation of the prostate: 5-year follow-up of a prospective study. *Eur Urol* 2002; 42: 133–8.
7. Wæhre H. Cryoablation av prostata ved lokalisert adenocarcinom. Oslo: Norsk kirurgisk forening, 1999: 76.
8. Long J, Bahn D, Lee F et al. Five-year retrospective analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57: 518–23.
9. Bahn DK, Lee F, Badalament R et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7 year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (suppl 2A): 3–11.
10. 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* 2002; 60: 109–14.
11. Han KR, Cohen JK, Miller RJ et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: Preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003; 170: 1126–30.