

Kryoterapi af prostatakræft



Af Michael Borre, Overlæge, dr.med., Ph.d.
Urinvejskirurgisk afdeling K,
Århus Universitetshospital, Skejby

kryoterapi, (gr. *kryo-* + *terapi*), inden for medicin anvendelse af frysning til ødelæggelse af sygt væv

Dybfrost og celledød

Anvendelse af kulde i medicinsk behandling har sine rødder tilbage så tidligt som 2.500 f. kr. hvor lave temperaturer blev anvendt til at stoppe blødning og hævelse. Eksperimentelle studier har vist at kulde kan dræbe væv, og at celledød indtræffer ved hurtig nedkøling til min. -20°C efterfulgt af langsom optøning. Virkningsmekanismen er dels fysisk betinget ved frost og celsprængning, dels resultat af apoptose (programmeret celledød) og endeligt iltmangel i vævet på baggrund af ødelæggelse af blodårer samt dannelse af mikroblodpropper. I 1900 tallets London anvendtes is-salt blandinger i behandling af bryst og livmoderkræft.

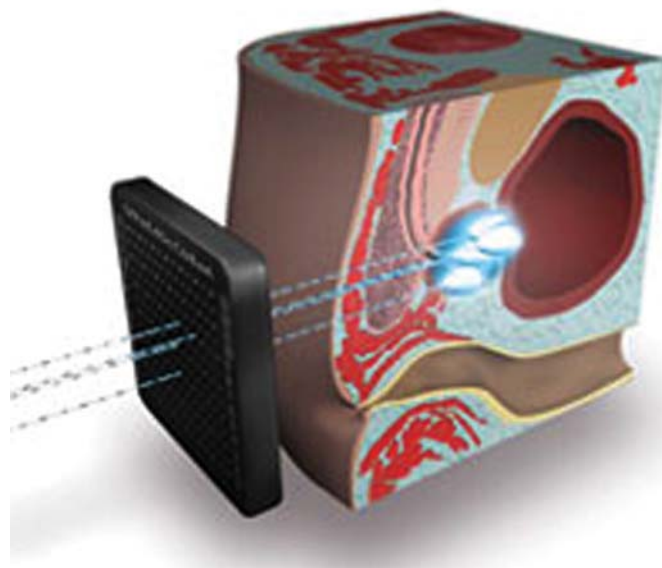
Tidlige svært kontrollerbare eksperimenter

Den moderne kryoterapi opstod først sidst i 1960erne med udviklingen af nedkølede sonder via lukkede

kredsløb med flydende nitrogen. På dette tidspunkt påbegyndte eksperimenterende behandling. Først af godartet forstørret prostata væv gennem urinrøret; herefter fulgte de første behandlinger af prostatakræft via åben kirurgisk adgang gennem mellemkødet (området mellem pung og endetarmsåbning). Med erfaringer på godt og ondt herfra introduceredes i 1974 den minimalt invasive (indtrængende) teknik ved nedkøling af prostata via en enkelt blindt (på må og få) indført fryseseonde gennem mellemkødet. Herved øgedes behandlingseffekten, samtidig med at komplikationerne reduceredes. Imidlertid blev behandlingsmetoden i sin tidlige form hindret på grund af den manglende mulighed for nøjagtigt at placere fryseseonden og sikre dannelsen af den altafgørende iskugle.

Præcisions kryoterapi

Den seneste teknologiske udvikling har ledt til 3. generations 1,4 mm tynde kryoterapinåle baseret på gasserne argon og helium. Inde i nålespidsen ekspanderer gassen argon gennem en tynd dyse og ved udnyttelse af Joule Thompson's effekt dannes herved en iskugle rundt om nålens ende. Når flere nåle anvendes, flyder iskuglerne rundt om hver nål sammen til en stor iskugle (figur 1). Et udvalg af nåle giver iskugler med forskellig længde og form.

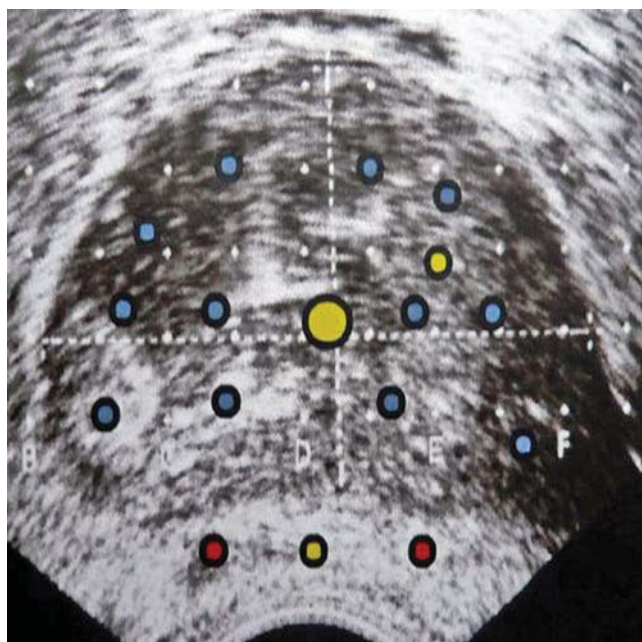


Figur 1. Sammenflydende iskugler i prostata. Ultralydsapparatet i endetarmen er ikke vist.

Til beskyttelse af nabostrukturer mod kulden benyttes gassen helium, som afgiver varme, medens et specielt varmekateter (i urinrøret) med en ydre manchete med cirkulerende 43°C varmt vand beskytter urinrøret. Sammen med muligheden for transrektal ultralydskanning (TRUS) til sikring af en nøjagtig placering af de typisk 12 frysenåle, har disse afgørende tekniske landvindinger nu gjort kryoterapi til en anerkendt minimal invasiv behandling af bl.a. prostatakræft. Siden 1997 har kryoterapi af prostatakræft således specielt vundet frem i USA, og der foreligger nu 10 års opfølgingsdata, som har vist at behandlingen er sammenlignelig med de eksisterende former for helbredelig behandling af prostatakræft. Dette har medført at bl.a. den europæiske urologiske association (EAU) har medtaget behandlingen i sine seneste anbefalinger.

Den generelle procedure

Da det er en forudsætning, at patienten ligger helt stille under proceduren, foretages behandlingen i fuld narkose. Indledningsvist efterses urinrøret og blæren med kikkert, inden der typisk anlægges et kateter gennem bugen (via huden) til blæren. Fastmonteret på et stativ indføres ultralydsinstrumentet i endetarmen, hvilket sikrer at operatøren, udover den nøjagtige nåleplacering, tillige under hele proceduren kan følge iskugler-



Figur 2. Demonstration af nåleplaceringen.

nes formation. Der anlægges typisk 12 frysenåle med en passende afstand til prostatas omgivelser – med særlig respekt for endetarmen, urinrøret, lukkemusklen og skambenet. Nålenes placering er demonstreret i figur 2, som gengiver et transrektalt ultralydsbillede af prostata i tværsnit med centralt stillet (gult) urinrør. Desuden demonstreres placeringen af de 12 (blå) frysenåle, 2 (røde) varmenåle mod endetarmen samt 2 (gule) termosensorer – dels centralt i prostata, dels tæt på endetarmen.

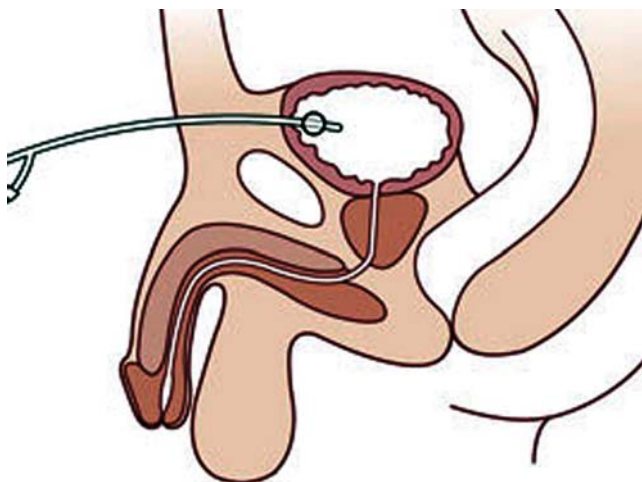
Der tilstræbes to gange nedfrysning til under -40°C af en varighed på 10 minutter med en mellemliggende dels aktiv dels passiv optøningsperiode af ligeledes 10 minutter. Det er selvsagt afgørende, at omkringliggende strukturer ikke medfryses, hvorfor proceduren kontinuerligt overvåges med henblik på iskuglernes udvikling og udviklingen i vævenes temperaturer. De enkelte nåles fryseintensitet reguleres løbende afhængigt af iskuglernes udbredelse på ultralydsbilledet samt temperaturudviklingen i prostata og ved endetarmen.

Der fryses dybt, og temperaturen tæt på frysenålens spids når ofte under -70°C. Patientens hud beskyttes mod frostskaade, da kondens på nålene straks fryser til is.

Efter den sidste fryseperiode fjernes samtlige nåle og ultralydsinstrumentet efterfulgt af 20 minutters fortsat opvarmning af urinrøret og kompression (sammenpresning) af mellemkødet. Herefter vækkes patienten. Kryoterapien giver umiddelbart så få gener, at det har vist sig at patienten kan udskrives senere samme dag.

Blærekateter

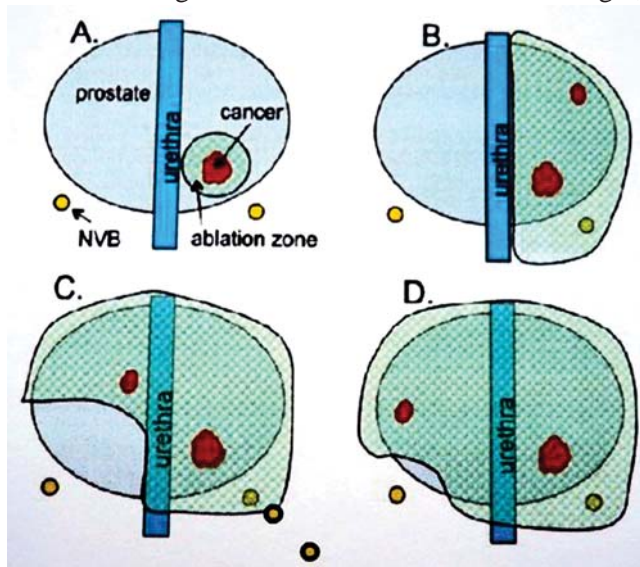
Under behandlingen anlægges typisk et topkateter gennem bugen til urinblæren (figur 3). Dette kateter bibeholdes efter udskrivelsen, og efter ca. 8 dage afklemmer patienten kateteret for at se om vandet kan lades den naturlige vej. Er dette tilfældet, samtidigt med at blæren tømmes, kan kateteret fjernes. I modsat fald bevares kateteret åbenstående endnu nogle dage inden nyt afklemningsforsøg. Har patienten tidligere gennemgået maveoperationer, kan det være nødvendigt at undlade anlæggelse af topkateteret og lade det erstatte af et almindeligt blærekateter gennem urinrøret.



Figur 3. Placering af et topkateter.

3 forskellige former for kryoterapi

Der findes aktuelt to forskellige anerkendte indikationer for kryobehandling af prostatakraft. Herudover er en tredje på vej i form af en protokolleret forsøgsbehandling. Den første type udgøres af patienter med lokal restsygdom i prostata efter tidligere forsøg på helbredende strålebehandling. Denne behandling benævnes salvage kryoterapi i modsætning til primær kryoterapi, som gives til tidligere ubehandlet prostatakraft på lige fod med operation og strålebehandling. I begge tilfælde fryses principielt hele prostatakirtlen. Da ikke hele prostatakirtlen nødvendigvis er kræftramt, og da totalbehandling medfører risiko for flest bivirkninger,



Figur 4. Fire eksempler på frysebehandlingens omfang ved fokalterapi. Urethra = urinrør; ablation zone = frysezone; NVB = (rejsnings)nerve-kar bundtet; røde områder = kræftforandringer.

vil man i løbet af 2010 i Skejby påbegynde en protokolleret forsøgsbehandling, hvor kun den syge del af prostata nedfryses. For at sikre sig bedst muligt mod overset sygdom i den øvrige del af prostata, er det nødvendigt først at kortlægge sygdommen optimalt gennem flere biopsier og fremtidige nye skanningsmetoder. Alt efter sygdommens udbredelse kan frysning medinddrage større eller mindre områder af prostata (figur 4).

Bivirkninger

De umiddelbare gener ved kryoterapi af prostata er meget små, og den typiske patient vil kunne behandles ambulant og sendes hjem til smertelindrende behandling med håndkøbsmidler. Indenfor den første måned oplever nogle patienter, at de ukarakteristiske smerter i prostataområdet vender tilbage, og de anbefales derfor at genoptage den smertelindrende behandling i endnu et par uger. Få procent vil efterfølgende få vandladningsproblemer, hvoraf nogle må opereres. Urinlækage rammer kun nogle få procent, og er typisk af lettere grad, medens rejsningsevnen, ligesom efter operation for prostatakraft, bortfalder/nedsættes kraftigt hos omkring halvdelen af patienterne. I nogle få tilfælde vil der kunne udvikles fisteldannelse (falske gangsystemer) mellem urinrør/prostata og typisk endetarmen. Der er to forhold der generelt øger risikoen for langtidsbivirkninger: dels omfanget af frysebehandling, dels tidligere strålebehandling. Af samme grund påbegyndes derfor den nævnte protokollerede forsøgsvisse fokalbehandling, hvor kun den syge del af prostata medfryses. Medens skader på sundt væv oftest heler hurtigt og sikkert, vil skader på tidligere bestrålet normalt væv have en meget ringe helingssevne. Derfor ses desværre helt naturligt flere alvorlige bivirkninger efter salvage kryoterapi. Til gengæld er frysebehandling eneste helbredende behandlingstilbud til patientgruppen med lokalt sygdomstilbagefald efter tidligere strålebeholdt prostatakraft.

Hvem er egnet til kryoterapi af prostatakraft

For at kunne tilbydes kryoterapi er det et krav, at patientens sygdom er lokaliseret til prostata, idet dissemineret (spredt) sygdom ej heller med denne behandling kan kureres. På lige fod med de eksisterende behandlingsformer fordres det, at patienten har en forventet restlevetid på ca. 10 år, hvilket generelt gør, at patienter ældre end 75-80 år gamle og patienter med i øvrigt dårligt helbred er uegnede til behandlingen. Herudover kan prostatastørrelsen og tidligere prostataoperationer ligeledes være af betydning for egnethed til kryoterapi.

Patienter med relativ beskeden og tilfældig diagnosticeret sygdom, som aktuelt opereres i stort omfang og med risiko for livskvalitetsnedsættende bivirkninger i form af urinlækage og tab af rejsningsevne, vil være en oplagt målgruppe for fokal kryoterapi – ofte mister netop denne patientkategori modet i forbindelse med aktiv overvågning af sygdommen og kaster sig ud i kirurgisk behandling.

Fremtidens kryoterapi af prostatakræft

I lighed med brystbevarende kirurgi hos brystkræftsyge forsøges den i forvejen minimalt invasive fryse-

behandling af prostatakræft gennem fokalterapi optimeret, således at kun den syge del af kirtlen behandles. Forventningen hertil er langt lettere bivirkningsprofil, omend sygdomskontrollen herefter aktuelt er mere usikker og må være mere omfattende. Urinvejskirurgisk afdeling i Skejby og Kompetencecenter Nord bliver ligeledes fra 2010 hovedsædet for den europæisk kryobehandlings- og forskningsdatabase af prostatakræft, *EU-CAP*. Dette til styrkelse af såvel behandlingsresultat, forskning som udvikling af den minimalt invasive perkutane (via huden) kryoterapi af prostatakræft.



Figur 5. Frosne frysenåle placeret i prostata, samt ultralydsskannende instrument i endetarmen