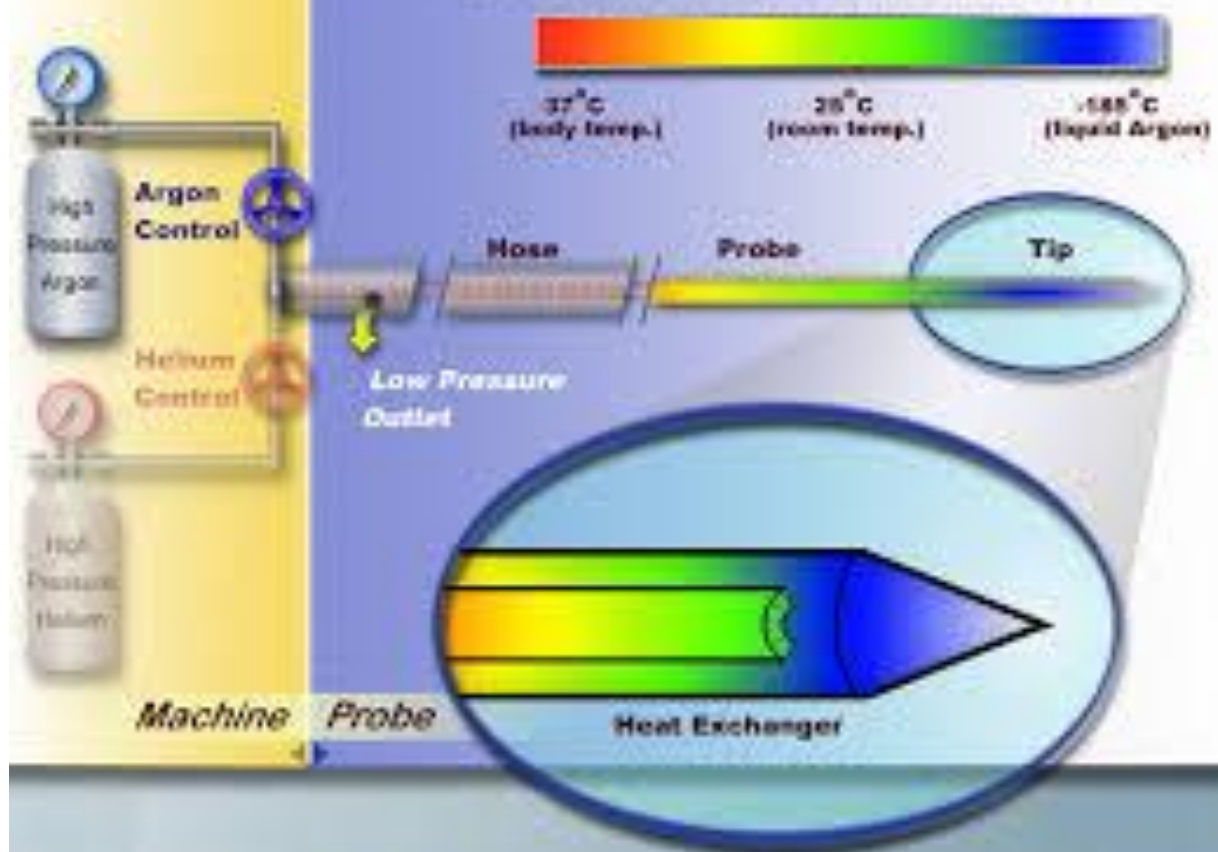


# Κρυοθεραπεία στον καρκίνο του νεφρού- προστάτη

Κοντράρος Μιχάλης  
Ουρολόγος

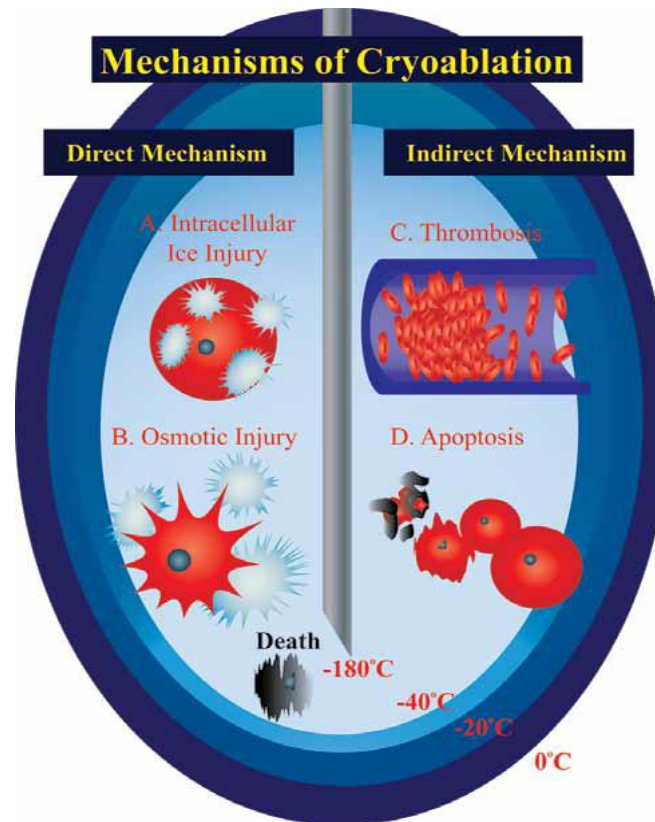
# JOULE-THOMSON PHENOMENON



# Μηχανισμοί Κυτταρικής Βλάβης

- Μηχανική βλάβη
- Οσμωτική βλάβη
- Κυτταρική υποξία

## Mechanisms of Cryoablation



# Μηχανισμοί κυτταρικής βλάβης

- Δημιουργία εξωκυττάριου πάγου
- Μεταφορά νερού από τα κύτταρα στον εξωκυττάριο χώρο  
→ κυτταρική αφυδάτωση, συγκέντρωση τοξινών, διαταραχή pH, ηλεκτρολυτών, λιποπρωτεϊνών
- Δημιουργία ενδοκυττάριου πάγου (< -15°C)
- Μηχανική βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη και τις κυτταρικές δομές
- Η απόψυξη: είσοδος νερού στα κύτταρα με λύση της μεμβράνης, recrystallization με περαιτέρω μηχανική βλάβη
- Ενδοθηλιακή βλάβη-αγγειακή στάση-ισχαιμία

# Παράγοντες που επηρεάζουν την αντίδραση του ιστού

- Τελική θερμοκρασία ( $-40^{\circ}\text{C}$ ) και διάρκεια ψύξης
- Ρυθμός ψύξης
- Ρυθμός απόψυξης
- Αριθμός κύκλων ψύξης απόψυξης (αύξηση της θερμικής αγωγιμότητας-μικρότερη θερμοκρασία στόχος στο 2<sup>ο</sup> κύκλο επιτρέπει πιο ασφαλή προσέγγιση γύρω δομών)
- Δεξαμενές θερμότητας

(Gage and Baust 2007; Babaian et al 2008)

# AUA's Best Practice Statement

1. Ταχεία ψύξη
2. Έλεγχος θερμοκρασίας σε πραγματικό χρόνο
3. Κατώτατη θερμοκρασία στόχος  $<-40^{\circ}\text{C}$  (για τον καρκίνο του προστάτη ίσως και οι  $-20^{\circ}\text{C}$ )
4. Αργή απόψυξη (αν και η ταχεία απόψυξη ίσως και να μην επιδρά στα όρια του κατεψυγμένου ιστού)
5. Δύο κύκλοι ψύξης-απόψυξης

# Εφαρμογές

- Καρκίνος προστάτη
  - Χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου εντοπισμένο καρκίνο προστάτη
    - Ασθενείς με συνοδές παθήσεις που δεν επιτρέπουν χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία
    - Ασθενείς που δεν επιθυμούν ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία
  - <40 ml προστάτη (ADT για μείωση μεγέθους)
  - Κρυοθεραπεία Διάσωσης
- Μικρά Μορφώματα Νεφρού



# Καρκίνος Προστάτη-Τεχνική

- biplanarTRUS
- stand –template
- Κρυογονικό Σύστημα (Argon-Helium, Joule-Thompson Principle)
  - Precise
    - 17g cryoprobes (IceSeeds), 18x27 mm iceball (nr 25)
    - IceRod 32x56 mm iceball
  - CRYOcare
    - 2.4mm cryoprobes, 33x54mm iceball, variable length, nr 8

# Τεχνική

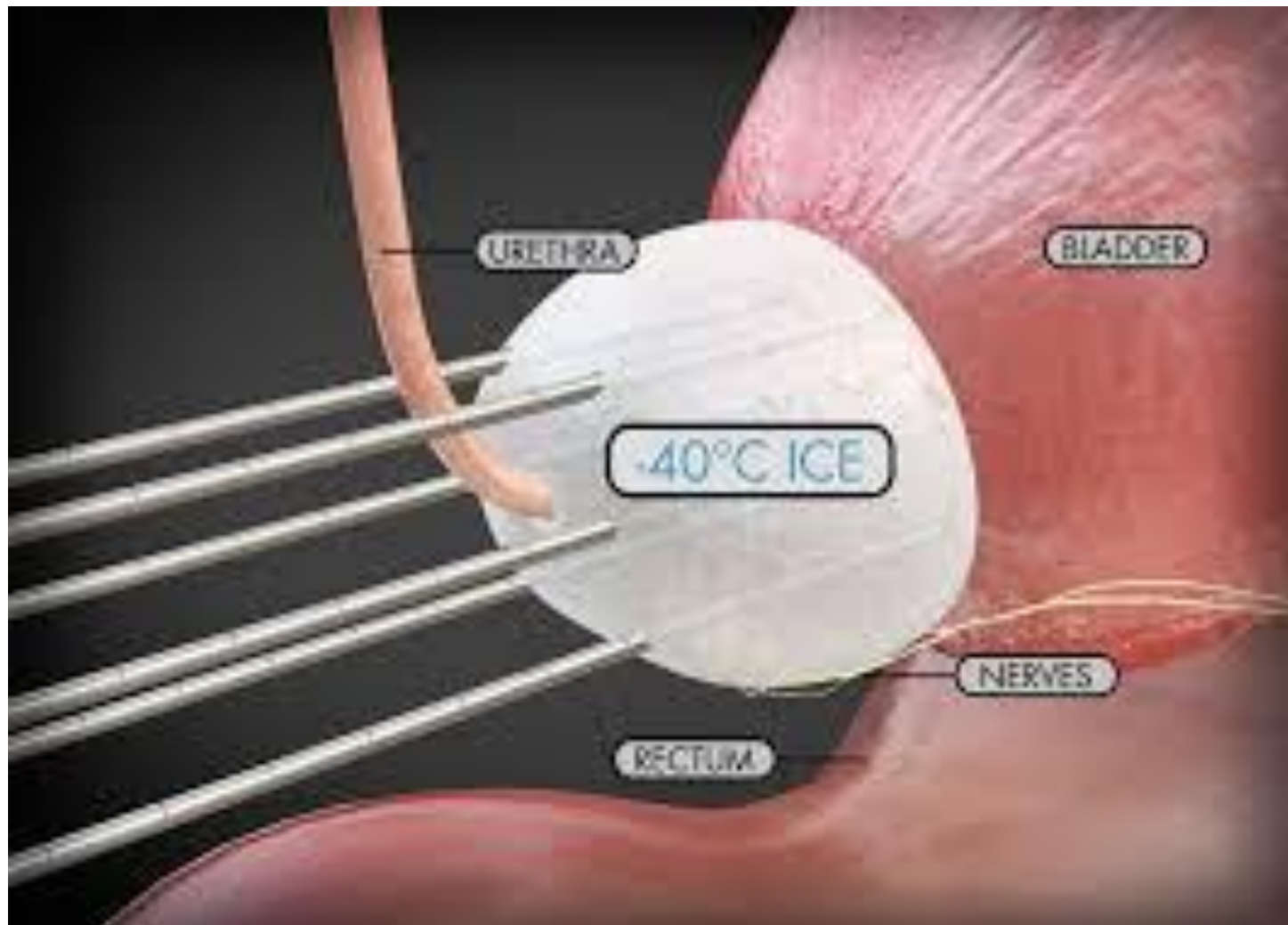
- Συσκευή θέρμανσης της ουρήθρας
  - Προστασία της ουρήθρας για αποφυγή νέκρωσης
  - Προστασία του έξω σφιγκτήρα για αποφυγή ακράτειας
  - Διπλού αυλού καθετήρα από πολυαιθυλένιο, από όπου ρέει 43°C φυσιολογικός ορός με ρυθμό 350-500 ml/min
- Warming probes (Helium)
  - Προστασία δομών όπως NVD (αγγειονευρώδες δεμάτιο)

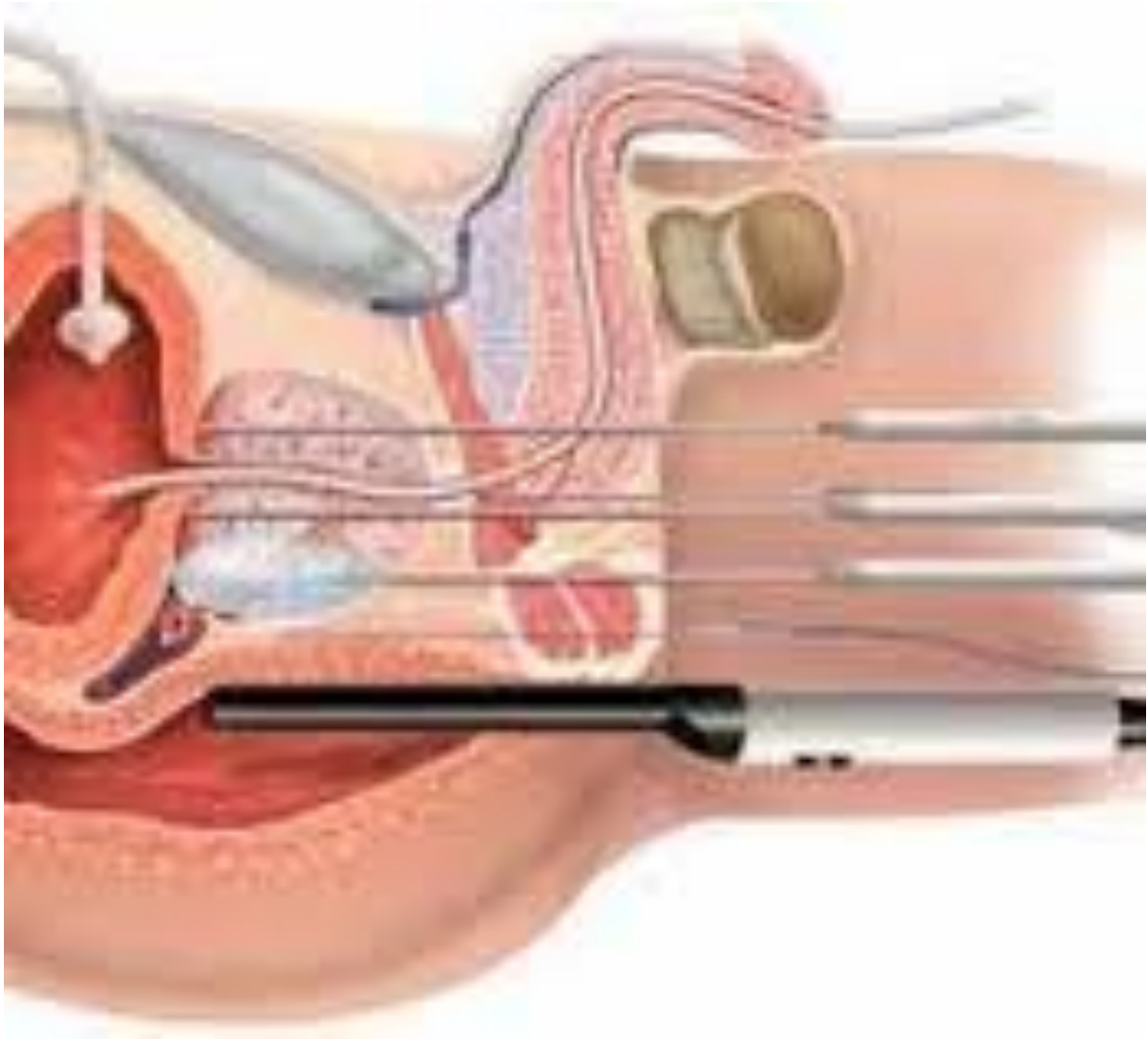
# Τεχνική

## ■ Thermocouplers

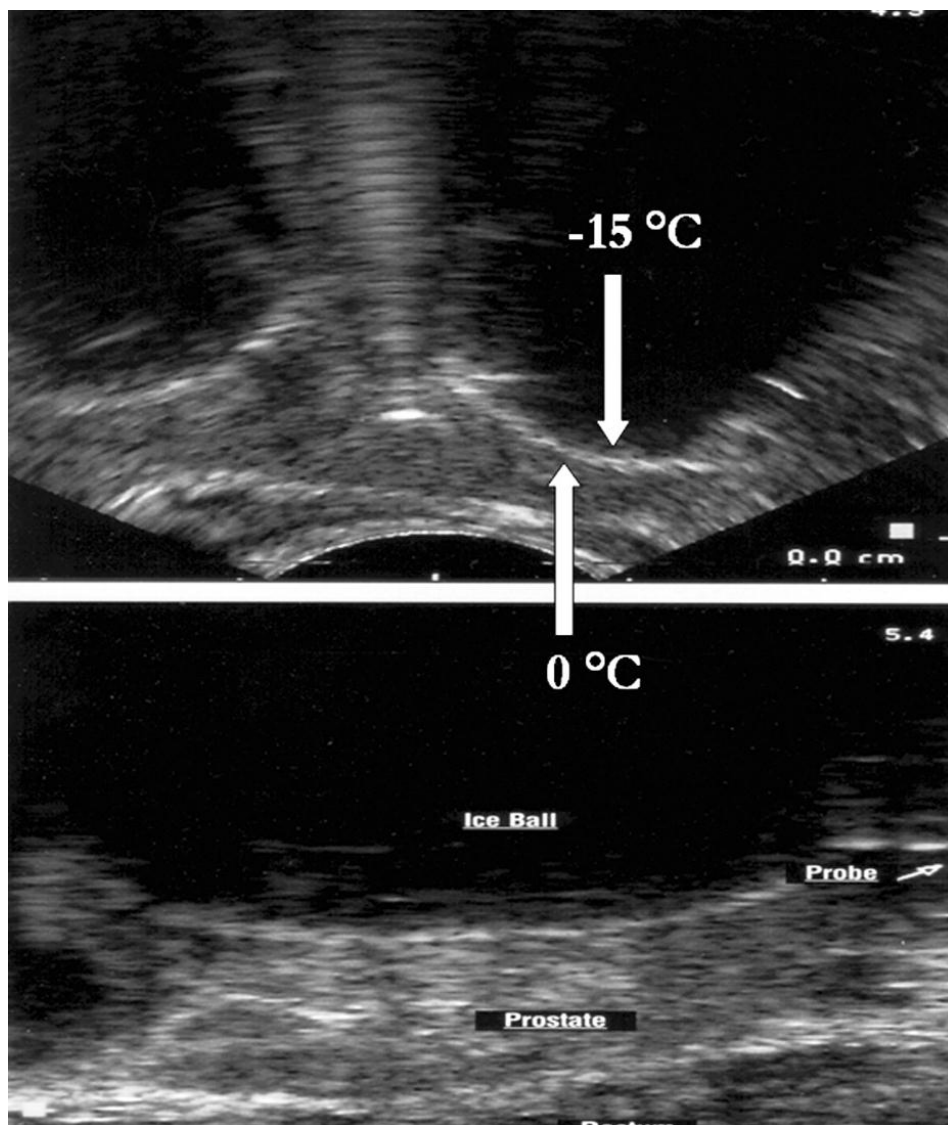
- Ελέγχουν τη θερμοκρασία ώστε να επιτυγχάνεται επαρκώς χαμηλή θερμοκρασία στον προστάτη και προστασία στο ορθό, τον έξω σφιγκτήρα, τον κυστικό αυχένα και τα NVD
- MultiThermalSensor (MTS): 4 μετρήσεις θερμοκρασίας

## ■ Υπολογιστικά συστήματα καθοδήγησης/σχεδιασμού









# FOLLOW-UP

- PSA ανά 3μηνο
- Δεν έχει οριστεί cut-off point για βιοχημική υποτροπή
- Χρησιμοποιούνται οι ορισμοί της ASTRO και Phoenix
- Αν αποφασιστεί βιοψία, τουλάχιστον 6 μήνες μετά



# Αποτελέσματα

- BCR-FS 1198 ασθενείς, 5ετές follow up
  - phoenix
    - 62% high-risk
    - 79% intermediate risk
    - 91% low risk
  - ASTRO
    - 75% high-risk
    - 73% intermediate-risk
    - 85% low-risk

Jones et al,2008

# Αποτελέσματα

- 3995 ασθενείς (systematic review)
- 19 μελέτες (1 RCT, 4 non-randomised comparative studies, 14 case series)
- Υψηλό ρίσκο bias → τα ογκολογικά αποτελέσματα ήταν ασαφή
- Σοβαρές ασάφειες
  - ορισμός ογκολογικών αποτελεσμάτων
  - μετρήσεις

# Αποτελέσματα

- Ακράτεια ούρων στο πρώτο έτος
  - Μικρότερο για την κρυοχειρουργική συγκριτικά με τη ΡΠ (η διαφορά μικρότερη όσο αυξάνει το follow up)
  - Μη σημαντική διαφορά CSAP και EBRT
- Στυτική δυσλειτουργία σε 1 έτος
  - Μικρότερα ποσοστά για τη κρυοχειρουργική αλλά όχι στατιστικά σημαντικά
  - Ανεπαρκή στοιχεία για σύγκριση κρυοχειρουργικής και EBRT
- Κρυοχειρουργική: λιγότερες επιπλοκές (εκτός από οξεία επίσχεση)
  - Στενώματα ουρήθρας λιγότερο συχνά σε σχέση με τη ΡΠ (στατιστικά σημαντικό)

# Κρυοθεραπεία Διάσωσης στον Καρκίνο του Προστάτη

- Προτείνεται ως εναλλακτική της ριζικής προστατεκτομής διάσωσης
  - ευνοϊκότερου προφίλ επιπλοκών
  - αντίστοιχης αποτελεσματικότητας θεραπεία
- Σε μια πρόσφατη μελέτη σύγκρισης της ριζικής προστατεκτομής διάσωσης ΡΠΔ και της κρυοχειρουργικής διάσωσης ΚΧΔ με μέσο follow up 7.8 και 5.5 έτη αντίστοιχα
  - 5ετής επιβίωση ελεύθερη βιοχημικής υποτροπής
    - 61% ΡΠΔ
    - 21% ΚΧΔ
  - 5ετής συνολική επιβίωση
    - 95% ΡΠΔ
    - 85% ΚΧΔ

# ΚΧΔ vs ΡΠΔ

## ■ ΡΠΔ

- 5ετής BCR-FS 47-82%
- 10ετής BCR-FS 28-53%
- 10ετής CSS 70-83%
- 10ετής OS 54-89

Chade *et al.* 2011

## ■ ΚΧΔ

- 5ετής BCR-FS 50-70%
- 5ετής BCR-FS  $54.5 \pm 4.9\%$ .
- Θετικές MTX βιοψίες 32.6%

Ismail, *et al* 2007

Pisters, *et al* 2008

# Επιπλοκές ΡΠΔ vs ΚΧΔ

## ■ ΡΠΔ

- |  |        |
|--|--------|
| <input type="checkbox"/> Στένωμα στην αναστόμωση               | 47%    |
| <input type="checkbox"/> Επίσχεση ούρων                        | 25.3%  |
| <input type="checkbox"/> Συρίγγιο                              | 4.1%   |
| <input type="checkbox"/> Απόστημα                              | 3.2%   |
| <input type="checkbox"/> Τραυματισμός ορθού                    | 9.2%   |
| <input type="checkbox"/> Ακράτεια ούρων                        | 21-90% |
| <input type="checkbox"/> Στυτική Δυσλειτουργία σχεδόν σε όλους |        |

# Επιπλοκές ΡΠΔ vs ΚΧΔ

## ■ ΚΧΔ

- |  |       |
|--|-------|
| <input type="checkbox"/> Ακράτεια ούρων                | 28%   |
| <input type="checkbox"/> Στυτική Δυσλειτουργία         | 90%   |
| <input type="checkbox"/> Άλγος πρωκτού                 | 8-40% |
| <input type="checkbox"/> Επιπλέον χειρουργική επέμβαση | 4%    |

*Cespedes et al, 1997*

- |  |      |
|--|------|
| <input type="checkbox"/> Ακράτεια ούρων          | 4.4% |
| <input type="checkbox"/> Ουρηθρο-ορθικό συρίγγιο | 1.2% |
| <input type="checkbox"/> TURP                    | 3.2% |

*Pisters et al, 2008*

# EAU GUIDELINES 2016 για ΚΧΔ

- χαμηλή συνοσηρότητα
- προσδόκιμο επιβίωσης >10 έτη
- αρχικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη cT1c-cT2
- αρχικό Gleason score  $\leq 7$
- προ διάσωσης PSA-DT  $\geq 16$  μήνες
- προ διάσωσης PSA < 10 ng/mL



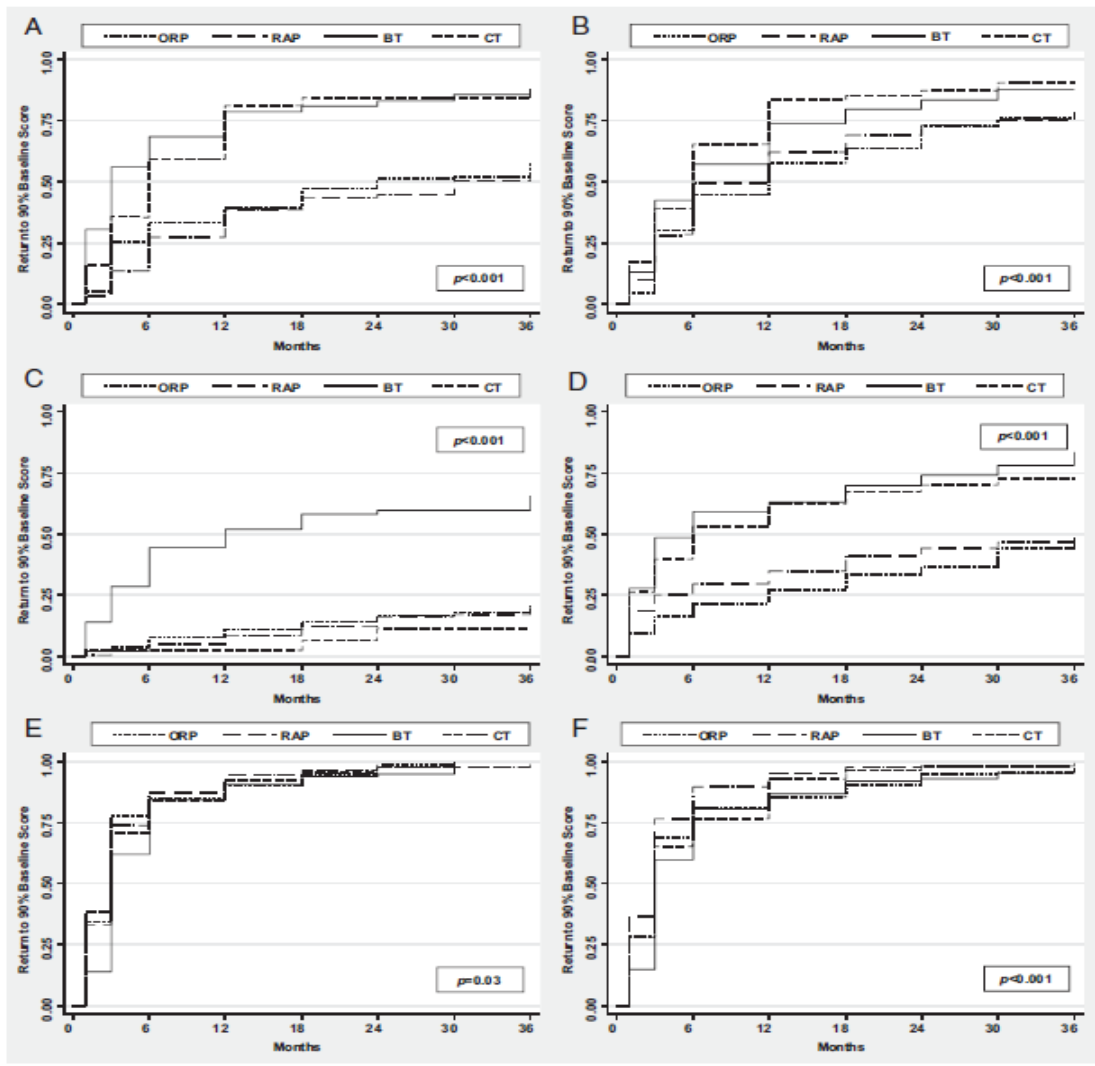
# Focal Cryotherapy

**TABLE 1. Current literature on focal cryotherapy of the prostate**

Source	Case	Age (y)	Follow-up (mo)	Gleason Score (No. of cases)	Clinical stage (No. of cases)	PSA (ng/mL)	Disease-free rate	Incontinence	Potency maintained
Lambert et al. (2007) [44]	25	69	2.3	6 (13), 7 (12)	T1c (25)	Pre, 6.0; post, 1.6	21/25 (88%)	0/25 (0%)	17/24 (71%)
Ellis et al. (2007) [45]	60	69	1.3	≤6 (47), 7 (12), ≥8 (1)	≤T2a (55), ≥T2b (5)	Pre, 7.2; post, 2.15	21/35 (60%)	2/55 (3.6%)	24/34 (70.6%)
Onik et al. (2008) [38]	48	N/A	4.5	N/A	N/A	Pre, 7.8; post, 2.2	45 (94%)	0/48 (0%)	36/40 (90%)
Ward et al. (2012) [43]	1,160	68	1.8	≤6 (844), 7 (240), ≥8 (64)	≤T2a (1,013), ≥T2b (147)	Pre, 7.2; post, 2.15	121 (74%)	8/507 (1.6%)	169/291 (58.1%)
Bahn et al. (2012) [46]	73	64	3.7	6 (30), 7: 43	T1c (41), T2a (31), T2b (1)	Pre, 5.9; post, 1.6	36/48 (75%)	0/73 (0%)	36/42 (86%)

# Ποιότητα ζωής

- 785 ασθενείς
- μέσο follow up 24 μήνες
- BT και κρυοθεραπεία είχαν τα καλύτερα QOLscores για την λειτουργία του ουροποιητικού και την ενόχληση συγκριτικά με ORP και RAP
- BT καλύτερα QOLscores για την σεξουαλική λειτουργία
- RAP δεν παρουσίασε σημαντικό όφελος συγκριτικά με την ORP



Kaplan-Meier analysis of return to 90% baseline HRQOL score over time, with p values comparing return to baseline curves from log rank test. A, urinary function. B, urinary bother. C, sexual function. D, sexual bother. E, bowel function. F, bowel bother.

# Κρυοθεραπεία Νεφρού

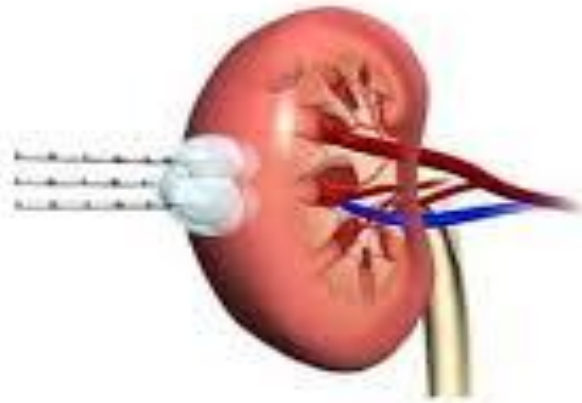
**Table 1 – Indications and contraindications of treatment options for small renal masses**

	Indications	Contraindications
Partial nephrectomy	Enhancing solid or complex cystic renal mass whenever technically feasible Young and fit patients with limited medical comorbidity Hilar tumours (contraindication to ablative treatments) Indications for NSS (see section 3.1)	Severe and irreversible coagulopathy Abdominal scars (relative contraindication)
Ablative treatment (cryoablation or radiofrequency ablation)	Renal masses <3 cm Elderly patients or patients with medical comorbidities and high surgical risk who desire active treatment Patients with solitary kidneys and baseline renal dysfunction Informed younger patients who refuse surgery Renal masses in a postsurgical renal remnant	Healthy young patients (lack of long-term oncologic outcomes) Severe and irreversible coagulopathy Hilar tumours close to proximal ureter and central collecting system Tumours with irregular shape and infiltrative appearance Unwillingness to comply with a strict follow-up (imaging/biopsy)
Active surveillance	Patients with limited life expectancy (elderly, severe medical comorbidities, high surgical risk) Severe renal dysfunction Informed younger patients who refuse active treatment	Healthy young patients Unwillingness to comply with a strict radiologic follow-up

NSS = nephron-sparing surgery.

# Κρυοθεραπεία Νεφρού

- Λαπαροσκοπικά ή Διαδερμικά
- Η διαδερμική σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό επιπλοκών (21.1% vs 13.9%)
- Η λαπαροσκοπική σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό σοβαρότερων επιπλοκών που απαιτούν παρέμβαση



**TABLE 2. Current literature on laparoscopic renal cryotherapy**

Source	Case	Age (y)	Follow-up (mo)	Tumor size (cm)	RCC, n (%)	No. of recurrences (% in RCC)	Major complication
Wyler et al (2006) [63]	15	68	21	2.8	10 (67)	1 (10.0)	No major complications
Weld et al. (2007) [64]	31	65	45.7	2.1	22 (71)	1 (4.5)	3: one urine leak, one open conversion, one heart failure
Wright et al. (2007) [65]	32	67	18	1.9	18 (56)	2 (11.1)	No major complications
Derweesh et al. (2008) [66]	34	67	25	2.1	24 (71)	1 (4.2)	No major complications
Ko et al. (2010) [67]	39	63	23.5	2.5	27 (60)	1 (3.7)	No major complications
Aron et al. (2010) [54]	80	66	95	2.3	55 (69)	11 (20.0)	6: two pneumonia, one pneumothorax, one heart failure, one retroperitoneal bleeding, one intercostal artery injury requiring re-operation
Guazzoni et al. (2010) [68]	44	62	46	2.14	44 (100)	0 (0)	3: two significant blood loss, one UPJ obstruction
Tsivian et al. (2010) [53]	163	66	20	2.4	118 (72.4)	7 (4.3)	1: one open conversion
Tanagho et al (2012) [55]	62	67	76	2.52	35 (57)	6 (17.1)	2: two significant blood loss

**Table 3 – Selected series of cryoablation of small renal masses**

Study	No.	Biopsy-proven RCC, n (%)	Median size, cm	Approach	Follow-up, mo	CSS, %	Tumour recurrence, %
Aron et al [82]	80	55 (68.8)	2.3	Laparoscopic	93 (median)	92	14**
Guazzoni et al [83]	131	69 (56.1)	2.14	Laparoscopic	46 (mean)	100	0
Hegarty et al [90]	179	-	2.5	Laparoscopic	36 (median)	98	1.7*
Schwartz et al [129]	85	50 (58.8)	2.6	Open/laparoscopic	10 (mean)	-	2.4*
Beemster et al [130]	100	51 (51)	2.5	Laparoscopic	30 (mean)	100	8.2*
Davol et al [131]	48	38 (79.2)	2.6	Open/laparoscopic	64 (median)	100	12.5*

RCC = renal cell carcinoma; CSS = cancer-specific survival.

\* Local recurrence.

\*\* Local and distant recurrence.



# Κρυοθεραπεία Νεφρού

## ■ Η διαδερμική

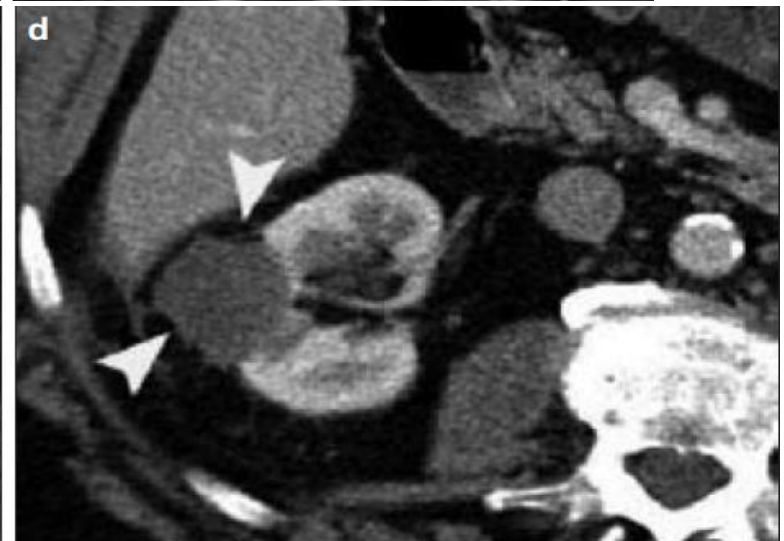
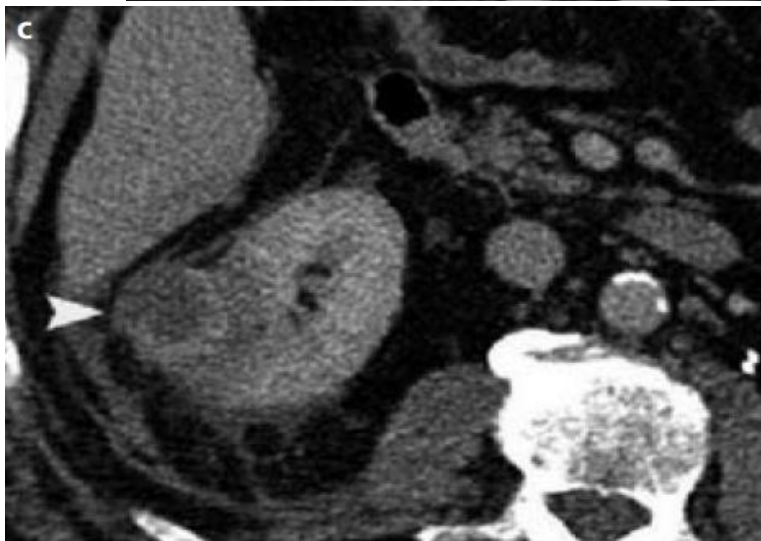
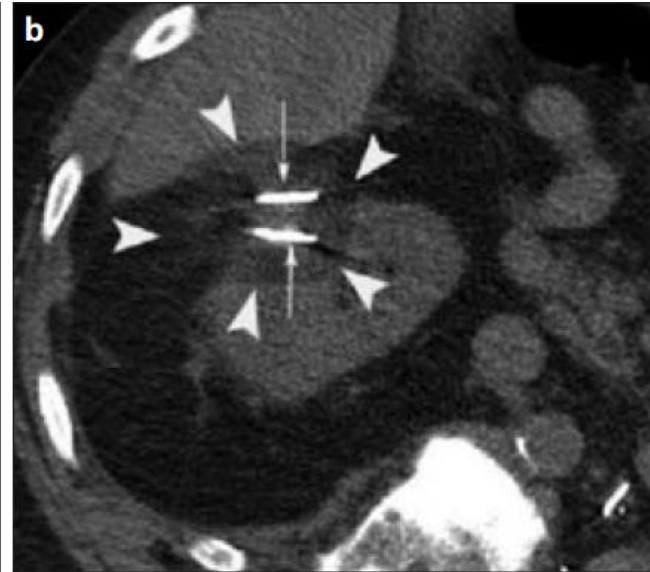
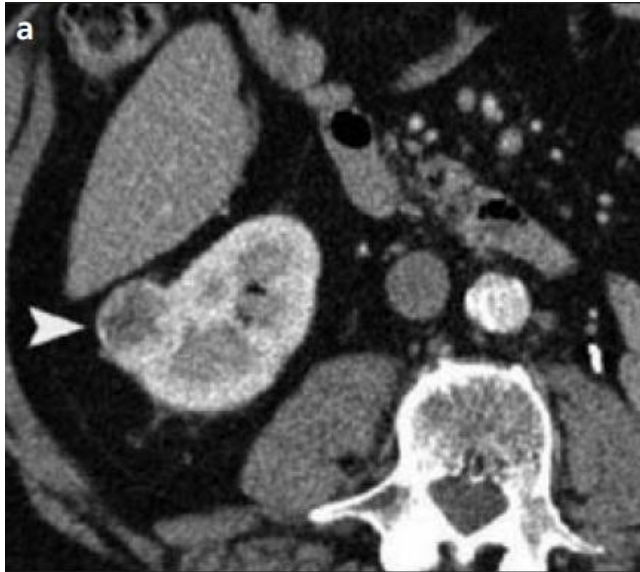
- Λιγότερο μηχ πόνο
- Μικρότερη νοσηλεία
- Μικρότερο διάστημα ανάρρωσης
- Υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας (9% vs 3.1%)

Mues et al, 2010

- Νεότερες συγκριτικές μελέτες δεν βρίσκουν διαφορές ανάμεσα ΤΟΥΣ

- |                      |                |
|----------------------|----------------|
| ■ επιπλοκές          | 7.27% vs 7.29% |
| ■ Μείζονες επιπλοκές | 0.7% vs 3.6%   |
| ■ 5ετής OS           | 89% vs 82%     |
| ■ 5ετής RFS          | 79% vs 80%     |

Zargar et al, 2015



# Κρυοθεραπεία νεφρού

- Follow up με CT ή MRI
- Σπάνια βιοψία
- Καλή συσχέτιση ευρημάτων CT ή MRI με βιοψία στους 6 μήνες

Weight et al, 2008

# Κρυοχειρουργική vs RFA

- Μετα-ανάλυση 99 μελετών
  - Τοπική υποτροπή 4.6% vs 11.7%
  - Και οι δυο έχουν υψηλότερα ποσοστά τοπικής πρόοδου συγκριτικά με τη νεφροσυντηρητική χειρουργική (rr 7.45 vs rr 18.23)
  - Πρόοδος σε μεταστατική νόσο 1.2% vs 2.3% (όχι στατιστικά σημαντική διαφορά με τη χειρουργική αντιμετώπιση)

Kunkle et al, 2008



Ευχαριστώ