

Bölüm 47

MEME KANSERİNDE KRİYOCERRAHİ

Emre GÜNDOĞDU¹

GİRİŞ

Kriyoterapinin klinik uygulamaları 19. yüzyıla kadar uzanmaktadır. Bin sekiz yüz ellilerden önce salin solüsyonları -18 ila -24 C dereceye kadar soğutulurak meme ve serviks tümörleri gibi yüzeysel tümörlerin tedavisinde kullanılırdı [1]. Yirminci yüzyılın başlarında -78,5 C derece ile daha etkili bir kriyojen ajan olan kuru buz (katı CO₂) keşfedildi ve böylelikle primer olarak dermatolojide olmak üzere kriyoterapi uygulamalarında büyük bir artış oldu. Sıvı nitrojenin ticari olarak piyasaya sunulması ise modern kriyoterapinin başlangıcı olarak anılmaktadır. Bu ileri derecede etkili kriyojen -196 C derecelere ulaşabiliyordu ve çeşitli aplikatörlerin geliştirilmesiyle de daha derin lokasyonlara uygulama yapılabilmesine olanak sağlandı.

1961'de vakum yardımcı aplikatörlerin ortaya çıkışı nöroşirürji alanında, kriyoterapi için belirleyici bir dönüm noktası oldu [2]. Başlangıçta dermatolojik bir tedavi yöntemi olan kriyoterapi primer intraoperatif uygulamaların yapıldığı bir grup tedavi metoduna evrildi ve böylelikle kriyocerrahi terimi ortaya çıkmış oldu. Kriyoterapi, 1990'larda modern görüntüleme ve aplikatörlerin minyatürleştirilmesiyle tekrar klinik öneme sahip oldu. Günümüzde girişimsel radyolojide kullanılan görüntü kılavuzlu kriyoterapi sistemleri bir gazın hızlı genişleme sırasında çevreleyen bölgeden termal enerji çekebilme yeteneği olan gazların isenthalpik azaltma etkisini tanımlayan Joule-Thomson etkisini kullanmaktadır. Bu görüntü rehberli tedavi şekli günümüzde kriyoablasyon terimi ile isimlendirilmesi ile sonuçlandı ve böylece bugün kriyoterapi, kriyocerrahi ve kriyoablasyon terimleri sıklıkla eşanlamlı olarak kullanılmaktadırlar.

¹ Doktor Öğretim Üyesi Emre GÜNDOĞDU, İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, dremregundogdu@gmail.com

yordu. Multifokal kanserler hariç tutulursa, tedavi başarısının 87 hastanın 80'ine (% 92) yükselecek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada, kriyoablasyondan önce 1,0 cm'den küçük tümörlerde başarı oranı % 100'dü ve tümör boyutunun ablasyon için önemli bir seçim kriteri olduğunu doğruladı. Littrup ve ark. [25], 18 aydaki % 100 lokal başarı oranlarını, tedavi edilen 22 tümör odağı olan 11 hastada, multiprobe yaklaşımla tedavi edilmelerine bağladılar. Cerrahiye reddeden bu hastalarda 18 ayda nüks saptanmadı. Yazarlar düşük sıcaklıklara ne kadar hızlı ulaşırsa, başarılı tedavi olasılığının o kadar iyi olacağına inanmaktadır.

Sonuç olarak Kriyoterapide meydana gelen donma işlemi hastaya ek analjezi sağladığından, genellikle sadece lokal anesteziye ihtiyaç duyulması bakımından avantajlıdır. Maliyetler, özellikle çoklu problemler kullanıldığı durumlarda kriyoablasyonun bir dezavantajıdır. Ek olarak, prosedür diğer yöntemlerden daha fazla zaman alabilir [26]. Potansiyel bir komplikasyon olan cilt nekrozu deneyimli operatörler ile nadir görülür ve tümör ile cilt yüzeyi arasına yapılacak salin enjeksiyonu ile hafifletilebilir [27]. Sentinel lenf nodlarının nasıl yönetileceği halen tartışmalıdır.

Retrospektif ve prospektif çalışmalar, erken meme kanseri tedavisi için kriyoablasyonun uygulanabilirliğini ve güvenliğini göstermiştir. Faz 2 ACOSOG Z1072 çalışması, kriyoablasyonun ardından nispeten daha iyi tam yanıt oranı göstermiştir. Diğer iki faz-2 çalışması olan FROST çalışması (NCT01992250) ve Ice3 çalışması (NCT02200705), maksimum tümör büyüklüğü $\leq 1,5$ cm olan meme kanseri hastalarında daha sonra ameliyat edilmeden kriyoablasyon sonrası lokal nüksü değerlendirmek için halen devam etmektedir. Kriyoablasyonun neden olduğu immünomodülatör etki, immün checkpoint inhibitörleri çağında ilginç bir araştırma konusudur. Primer tümör için yapılan kriyoablasyon, meme kanserli hastalarda immün checkpoint inhibitörlerinin tedavi etkisini artırabilir. Bu yeni terapötik stratejinin daha fazla araştırılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Arnott J. Practical illustrations of the remedial efficacy of a very low or anaesthetic temperature. I. In cancer. Lancet 1850; 2: 257-259
2. Cooper IS, Lee A. Cryostatic congelation: a system for producing a limited controlled region of cooling or freezing of biologic tissues. J Nerv Ment Dis 1961; 133: 259-263
3. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. Cryobiology 1998; 37: 171-186
4. Hoffmann NE, Bischof JC. The cryobiology of cryosurgical injury. Urology 2002; 60 (Suppl. 1): 40-49
5. Wen J, Duan Y, Zou Y et al. Cryoablation induces necrosis and apoptosis in lung adenocarcinoma in mice. Technol Cancer Res Treat 2007; 6: 635-640
6. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. Cryobiology 2009; 59: 229-243
7. Shepherd JP, Dawber RP. Wound healing and scarring after cryosurgery. Cryobiology 1984; 21: 157-169
8. Gage AA, Guest K, Montes M et al. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental

- cryosurgery. *Cryobiology* 1985; 22: 175–182
9. Wansapura JP, Daniel BL, Vigen KK et al. In vivo MR thermometry of frozen tissue using R2* and signal intensity. *Acad Radiol* 2005; 12: 1080–1084
 10. Janzen NK, Perry KT, Han KR et al. The effects of intentional cryoablation and radio frequency ablation of renal tissue involving the collecting system in a porcine model. *J Urol* 2005; 173: 1368–1374
 11. Whittaker DK. Degeneration and regeneration of nerves following cryosurgery. *Br J Exp Pathol* 1974; 55: 595–600
 12. Beazley RM, Bagley DH, Ketcham AS. The effect of cryosurgery on peripheral nerves. *J Surg Res* 1974; 16: 231–234
 13. Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23: 109–114
 14. Edwards MJ, Broadwater R, Tafra L et al. Progressive adoption of cryoablative therapy for breast fibroadenoma in community practice. *Am J Surg* 2004; 188: 221–224
 15. Kaufman CS, Littrup PJ, Freman-Gibb LA et al. Office-based cryoablation of breast fibroadenomas: 12-month followup. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 914–923
 16. Sabel MS, Kaufman CS, Whitworth P et al. Cryoablation of early-stage breast cancer: work-in-progress report of a multiinstitutional trial. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 542–549
 17. Pfliederer SO, Freesmeyer MG, Marx C et al. Cryotherapy of breast cancer under ultrasound guidance: initial results and limitations. *Eur Radiol* 2002; 12: 3009–3014
 18. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC et al. Technical success, technique efficacy and complications of minimally-invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27: 3199–3210
 19. Littrup PJ, Bang HJ, Currier BP, et al. Soft-tissue cryoablation in diffuse locations: feasibility and intermediate term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:1817–1825
 20. Cazzato RL, de Lara CT, Buy X, et al. Single-centre experience with percutaneous cryoablation of breast cancer in 23 consecutive non-surgical patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2015; 38:1237–1243
 21. Manenti G, Scarano AL, Pistolese CA, et al. Subclinical breast cancer: minimally invasive approaches-our experience with percutaneous radiofrequency ablation vs. cryotherapy. *Breast Care (Basel)* 2013; 8:356–360
 22. Poplack SP, Levine GM, Henry L, et al. A pilot study of ultrasound-guided cryoablation of invasive ductal carcinomas up to 15 mm with MRI follow-up and subsequent surgical resection. *AJR* 2015; 204:1100–1108
 23. Lanza E, Palussiere J, Buy X, et al. Percutaneous image-guided cryoablation of breast cancer: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1652.e1–1657.e1
 24. Simmons RM, Ballman KV, Cox C, et al. A phase II trial exploring the success of cryoablation therapy in the treatment of invasive breast carcinoma: results from ACOSOG (Alliance) Z1072. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2438–2445
 25. Littrup PJ, Jallad B, Chandiwala-Mody P, D'Agonstini M, Adam BA, Bouwman D. Cryotherapy for breast cancer: a feasibility study without excision. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1329–1341
 26. Yilmaz S, Özdoğan M, Cevener M, et al. Use of cryoablation beyond the prostate. *Insights Imaging* 2016; 7:223–232
 27. Roubidoux MA, Yang W, Stafford RJ. Imageguided ablation in breast cancer treatment. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014; 17:49–54