

Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Facultatea de Medicină
Catedra de Urologie

**CRIOTERAPIA PRIMARĂ, METODĂ DE TRATAMENT MINIM
INVAZIV AL CANCERULUI DE PROSTATĂ**

Doctorand: Asist Univ. Dr Suciu Mihai Coordonator științific: Prof Dr Lucan Mihai

- Rezumatul tezei de doctorat -

Cuprins:

Introducere

1. Cancerul de prostată

1.1. Anatomia prostatei

1.2. Date epidemiologice

1.3. Etiopatologie

1.4. Clasificarea histologică a cancerului de prostată

1.4.1. Neoplazia prostatică intraepitelială (PIN)

1.4.2. Adenocarcinomul prostatic

1.4.3. Carcinomul tranzițional prostatic

1.4.4. Adenocarcinomul mucinos

1.4.5. Carcinomul scuamos

1.4.6. Tumorile mezenchimale

1.4.7. Alte tumori maligne

1.5. Stadierea cancerului de prostată

1.5.1. Clasificarea Whitmore-Jewett

1.5.2. Clasificarea TNM în cancerul de prostată elaborată de Asociația Europeană de Urologie din 2009.

1.5.3. Gradarea Gleason

1.6. Diagnosticul cancerului de prostată

1.6.1. Diagnostic clinic

1.6.1.1. Simptome

1.6.1.2. Semne

1.6.2. Diagnostic de laborator

1.6.2.1. Antigen specific prostatic

1.6.2.2. Markerul PCA 3

1.6.2.3. Markerul PAP

1.6.2.4. Antigen specific membranar prostatic (PSMA)

1.6.2.5. Alte investigații de laborator

1.6.3. Biopsierea prostatei

- 1.6.4. Evaluarea imagistică
 - 1.6.4.1. Ecografia transrectală
 - 1.6.4.2. Elastografia
 - 1.6.4.3. Ecografia cu contrast intravenos
 - 1.6.4.4. Computer Tomografia
 - 1.6.4.5. Rezonanța magnetică nucleară (RMN)

1.7. Metode de tratament în cancerul de prostată

- 1.7.1. Watchful Waiting
- 1.7.2. Monitorizarea activă
- 1.7.3. Tratamentul hormonal
 - 1.7.3.1. Ablația sursei de androgeni
 - 1.7.3.2. Inhibitori ai sintezei de androgeni
 - 1.7.3.3. Antiandrogenii
 - 1.7.3.4. Inhibitori LH-RH
 - 1.7.3.5. Antagoniști LH-RH
 - 1.7.3.6. Terapia estrogenică
- 1.7.4. Prostatactomia radicală
- 1.7.5. Radioterapia
 - 1.7.5.1. Radioterapia externă
 - 1.7.5.2. Radioterapia internă
- 1.7.6. HIFU

2. Crioterapia prostatică

- 2.1. Istoricul crioterapiei
- 2.2. Mecanismul de acțiune al crioterapiei
- 2.3. Indicațiile crioterapiei
 - 2.3.1. Crioterapia primară
 - 2.3.2. Crioterapia de salvare
 - 2.3.3. Crioterapia focală
- 2.4. Contraindicațiile crioterapiei
- 2.5. Complicațiile postcrioterapie
 - 2.5.1. Impotența
 - 2.5.2. Incontinența
 - 2.5.3. Slough-ul uretral
 - 2.5.4. Stricture de uretră
 - 2.5.5. Durerea pelvină sau rectală
 - 2.5.6. Insensibilitatea peniană
 - 2.5.7. Fistula rectouretrală
 - 2.5.8. Hidronefroza
 - 2.5.9. Ocluzia intestinală

Contribuția personală

1. Ipoteza de lucru și obiectivele
2. Material și metodă
3. Rezultate
4. Discuții
5. Concluzii
6. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Referințe

Anexe

Cuvinte cheie: crioterapie, cancer de prostata , tratament minim invaziv

Introducere:

Cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer la bărbați, incidența în Uniunea Europeană fiind de 78,9/100000 bărbați cu o mortalitate de 30,6/100000 bărbați reprezentând a doua cauză de deces prin cancer la bărbat. Cancerul de prostată a fost cel mai frecvent neoplasm visceral la bărbați în SUA înainte de 1984. Riscul de apariție a bolii a fost estimat la 17,6% pentru rasa albă și 20,6% pentru americanii de origine africană. Riscul de deces a fost estimat la 2,8% pentru rasa albă și 4,7% pentru americanii de origine africană. Pe plan mondial, cancerul de prostată este situat pe locul patru ca frecvență la bărbați. Incidența cea mai scăzută de apariție a cancerului de prostată este relatată în Asia (1,9 cazuri la 100000 locuitori în Tianjin, China) iar cea mai ridicată în America de Nord și Scandinavia (272 cazuri la 100000 locuitori).

În 1996 Asociația Americană de Urologie (AUA) a recunoscut crioterapia ca opțiune de tratament pentru cancerul de prostată. Crioterapia reprezintă ablația țesuturilor prin inducerea rapidă a unor temperaturi extrem de scăzute. Dezvoltarea tehnologiei crioterapiei a dus la eficientizarea procesului de înghețare la nivelul prostatei, reducând leziunile țesuturilor înconjurătoare, în special cele de la nivelul rectului, uretrei, sfincterului urinar extern. În prezent, crioterapia oferă pacienților un tratament minim invaziv cu morbiditate scăzută, pierdere minimă de sânge intra și postprocedural, zile puține de spitalizare și reintegrare socio-profesională rapidă. De-a lungul timpului au existat trei generații de aparate de crioterapie.

Lucrarea de față descrie efectuarea unui studiu prospectiv pe un lot semnificativ de pacienți cu cancer de prostată tratați prin crioterapie prostatică primară. Prin acest studiu am urmărit tipul și frecvența complicațiilor postoperatorii imediate și tardive identificând factorii de predicție a complicațiilor descrise. De asemenea, am urmărit rezultatele oncologice pe termen mediu postcrioterapie identificând factorii de prognostic pentru succesul terapiei. Am urmărit apariția

recidivei biochimice și tumorale postcrioterapie și am realizat analize statistice care să evidențieze factorii relaționați cu recidiva biochimică și tumorală.

Ipoteza de lucru și obiectivele:

1. Evaluarea tipului și frecvenței complicațiilor imediate și tardive ale crioterapiei primare prostatice transperineale ecoghidate.
2. Stabilirea unor factori de predicție ale apariției complicațiilor postoperatorii
3. Evaluarea rezultatelor oncologice pe termen mediu în urma crioterapiei primare în cancerul de prostată în funcție de clasele de risc D'Amico
4. Stabilirea unor factori de predicție a recidivei biochimice și tumorale postcrioterapie.
5. Certificarea eficienței metodei terapeutice de crioterapie prostatică
6. Identificarea intervalului de atingere a nivelului minim al PSA postcrioterapie (PSA nadir) și asocierea acestui nivel cu recidiva biochimică respectiv tumorală.

Material si metoda: Am efectuat un studiu analitic prospectiv pe un număr de 556 pacienți diagnosticați cu adenocarcinom de prostată, tratați prin crioterapie primară, în perioada octombrie 2006 – iulie 2010 la Institutul Clinic de Urologie și Transplant Renal Cluj-Napoca și Clinica de Urologie Lukmed. Diagnosticul a fost stabilit prin puncție biopsie prostatică transrectală și transperineală ecoghidată. Pacienții au fost evaluați preoperator clinic (scorul internațional al simptomatologiei prostatice și tușeu rectal), biochimic (dozarea PSA) și imagistic (ecografie transrectală, CT torace, abdomen și pelvis cu substanță de contrast, RMN transrectal, scintigrafie osoasă). Urmărirea pacienților s-a realizat prin examinare clinică și determinări seriate ale PSA-ului la 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 luni. S-a considerat recidivă biochimică trei creșteri consecutive ale PSA. Pacienții cu recidivă biochimică au beneficiat de rebiopsie prostatică transperineală ecoghidată iar cei cu rezultat pozitiv au fost incluși în categoria recidivă tumorală. Pacienții cu recidivă biochimică și rezultat negativ la rebiopsie au fost urmăriți periodic prin monitorizarea PSA, examen clinic și imagistic, cu repetarea biopsiei în funcție de evoluție. Am urmărit complicațiile postoperatorii potențiale la pacienții tratați prin crioterapie prostatică și anume funcția erectilă la o lună respectiv un an postoperator, incontinența urinară imediat postprocedural și la trei luni de la operație, hematuria, infecția tractului urinar inferior, simptomele de tract urinar inferior (LUTS), stricturi uretrale, fistulă urinară, parestezii peniene, dureri rectale, echimoză perineală, echimoză testiculară, edem testicular, hidronefroză, ocluzie intestinală. Am urmarit stabilirea unor factori de predicție ale apariției complicațiilor postoperatorii. De asemenea am urmarit rezultatele oncologice pe termen mediu în urma crioterapiei primare în cancerul de prostată în funcție de clasele de risc D'Amico (rata recidivei biochimice și tumorale după crioterapie în funcție de clasele de risc) si am stabilit factori de predicție a recidivei biochimice și tumorale postcrioterapie. Am identificat intervalul de atingere a nivelului minim al PSA postcrioterapie (PSA nadir) si asocierea acestuia cu recidiva biochimica respectiv tumorală. Certificarea eficienței metodei terapeutice de crioterapie

prostatic s-a realizat prin măsurarea parametrilor clinici și paraclinici preoperator și îmbunătățirea acestor parametri postoperator (IPSS, volumul prostatei, valoarea PSA periodic măsurată postoperator).

Subiecții au fost împărțiți în trei grupe de risc conform riscului D'Amico. Grupul cu risc scăzut: pacienți cu PSA ≤ 10 ng/ml, stadiu tumoral $\leq T2a$, Gleason ≤ 6 . Grupul cu risc intermediar: pacienți cu PSA între 10 și 20 ng/ml, stadiu tumoral T2b, Gleason 7. Grupul cu risc crescut: pacienți cu PSA ≥ 20 ng/ml, stadiu tumoral $\geq T2c$, Gleason 8-10.

Pentru realizarea crioterapiei în tratamentul cancerului de prostată sunt necesare următoarele: aparat crioterapie Oncura 200 Golden SeedNet 2, ace de crioterapie Ice Rod, ecograf transrectal biplan, cistoscop rigid, cistoscop flexibil, încălzitor uretral.

Crioablația a fost realizată folosind sistemul de crioterapie Oncura 200 Golden SeedNet 2 care folosește argonul ca agent de răcire și heliul pentru încălzire activă și care poate folosi simultan până la 25 ace de crioterapie și 5 senzori de temperatură. Acele de crioterapie utilizate au fost Ice Rod 17 Ch. Intervenția se realizează cu pacientul aflat în poziție ginecologică, în anestezie generală. Inițial se practică evaluare uretrocistoscopică cu cistoscopul rigid de 17 Fr marca Olympus cu vedere de 30 grade utilizând ca agent de irigare soluție salină. Dimensiunea cistoscopului trebuie să fie potrivită diametrului uretrei. Am inspectat meatul uretral iar în situația în care diametrul meatului a fost inadecvat pentru diametrul cistoscopului am efectuat dilatarea acestuia cu sonde metalice. După lubrefierea uretrei cu anesteziezic lubrifiant hidrosolubil cistoscopul a fost trecut sub vizualizare directă respectând curbura fiziologică ale uretrei până în vezica urinară. Sunt vizualizate fosa naviculară, uretra anterioară, uretra bulbară, uretra membranoasă, sfincterul urinar extern (zona cu falduri de mucoasă ce pornesc de la un lumen îngust în fața endoscopului), uretra prostatică (vizualizarea veru montanum), colul vezical și vezica urinară. Cu ajutorul lentilei de 30 grade și vezica umplută parțial am identificat meatele ureterale, bandeleta interureterală, distanța dintre meatele ureterale și colul vezical, evaluând calitatea efluxului urinar bilateral. De asemenea, am inspectat peretele vezical posterior, peretele vezical retrotrigonal și peretele vezical anterior prin exercitarea unei presiuni cu o mână suprapubian. Sunt notate posibilele stricturi de la nivelul uretrei, stenoze de col vezical sau alte leziuni asociate. Se introduce o sondă uretrovezicală Foley în vezica urinară care este clampată pentru a permite vezicii urinare să se destindă și care facilitează vizualizarea ecografică a uretrei. Cu ajutorul ecografiei transrectale se vizualizează prostata și se măsoară dimensiunile acesteia. În funcție de volumul prostatic măsurat ecografic s-au plasat un număr de 4-8 ace de crioterapie cu acoperirea în totalitate a volumului prostatic. Înainte ca acele de crioterapie să fie plasate la nivelul prostatei acestea sunt verificate în soluție salină. Acele de crioterapie sunt plasate la distanță de 10 mm de uretră și de capsula prostatică. S-au plasat până la 5 senzori de temperatură la următoarele nivele: periuretral, la nivelul sfincterului extern, lateroprostatic și la nivelul fasciei Denonvilliers (interfața cu peretele rectal). Senzorii de temperatură plasați la nivelul sfincterului extern și al fasciei Denonvilliers sunt utili pentru monitorizarea variației de temperatură la acest nivel și permit modularea intensității procesului de crioterapie în vederea minimizării riscului de

incontinență și/sau de fistulă rectouretrală. Temperatura sfincteriană a fost menținută peste valoarea de 15°C. Controlul înghețării transprocedural pune în balanță necesitatea obținerii unor temperaturi crioletale în țesutul prostatic, dar și menținerea de temperaturi pozitive la nivelul structurilor învecinate (rect, sfincter extern, uretră, trigon vezical) și s-a realizat prin monitorizarea temperaturii de la nivelul specificat anterior, vizualizarea directă în timp real prin ecografie transrectală a bolului de gheață, folosirea dispozitivului de încălzire uretral (la 43°C) și a acelor de protecție termică plasate la interfața cu rectul. Controlul plasării acelor în poziție corectă s-a realizat cu ajutorul ecografiei transrectale biplane (secțiuni transversale și longitudinale) și prin cistoscopie flexibilă cu vizualizarea retrogradă a colului vezical și a uretrei prostatice. S-a urmarit ca acele de crioterapie să nu perforoze uretra sau vezica urinară. În cazul în care perforația a avut loc, acele respective de crioterapie au fost repositionate. După evaluarea uretrocistoscopică este introdus pe uretră pe un fir ghid încălzitorul uretral prin care circulă ser fiziologic la temperatura de 43°C pe toată durata procedurii. Pentru asigurarea unui tratament eficient al cancerului, uneori bolul de gheață a trebuit extins 2-4 mm lateral în țesuturile periprostatice sau în spațiul rectoprostatic. Se realizează 2 cicluri de îngheț-dezghet, fiecare ciclu cu durata de 10 minute. Am monitorizat pe tot parcursul procesului de înghețare extensia bolului de gheață, atât în secvența transversală cât și longitudinală. După prima înghețare, am practicat timp de doua minute încălzire pasivă pentru a crește rata distrucției celulare, încălzire care a fost urmată de încălzire activă până când ecografic nu s-a mai vizualizat gheața. Numai după aceea am început ciclul 2 de îngheț. La sfârșitul ciclului 2 de înghețare am practicat 5 minute de încălzire activă pentru a desprinde acele de crioterapie de bolul de gheață iar acele au fost îndepărtate treptat. Încălzirea pasivă completează procesul de topire a gheții. După completarea ciclurilor de îngheț-încălzire activă, încălzitorul uretral a fost menținut adițional încă 15 min pentru protecția uretrei iar la nivelul perineului în locul unde au fost introduse acele de crioterapie se aplică o presiune timp de 5 minute. Un cateter uretrovezical de 18 Ch a fost menținut aproximativ 5 zile post procedural. Postoperator pacienții au urmat tratament cu Ciprofloxacin 500 mg de două ori pe zi timp de 5 zile, alfa blocant o dată pe zi timp de o lună.

Rezultate: Pacienții din eșantionul studiat au fost urmăriți pe o perioadă cuprinsă între 12 și 54 de luni cu o medie de 31.6 luni și o abatere standard de 12.9 luni. Vârsta pacienților incluși în cercetare variază între 50 și 89 de ani, cu o medie de 65.96 ani cu o abatere standard de 6.54 ani. Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin PSA preoperator. Astfel, un număr de 10 pacienți (1.80%) au avut PSA preoperator sub 4 ng/ml, 502 pacienți (90.29%) au avut PSA preoperator între 4 și 10 ng/ml, 36 pacienți (6.47%) au avut PSA preoperator între 10 și 20 ng/ml iar 8 pacienți (1.44%) au avut PSA preoperator peste 20 ng/ml. Pacienții au fost diagnosticați cu adenocarcinom de prostată în urma puncției prostatice transperineale sau transrectale. 541 pacienți au fost diagnosticați cu cancer de prostată prin puncție biopsie transperineală ecoghidată iar un număr de 15 pacienți au fost diagnosticați prin puncție biopsie transrectală. Valorile scorului Gleason înregistrate au fost cuprinse între 4 și 9, cu o medie $m=6.24$ și o abatere standard $SD=0.69$. Sub aspect calitativ, distribuția intervalelor scorurilor Gleason este următoarea: Gleason între 2-6, -413 cazuri (74.28%), Gleason 7, -111 cazuri (19.96%), respectiv

Gleason între 8-10, -32 de cazuri (5.75%). Distribuția stadiului tumoral în lotul studiat a fost următoarea: T1c – 129 pacienți (23.28%), T2a – 305 pacienți (54.85%), T2b - 69 pacienți (12.41%), T2c – 40 pacienți (7.19%), T3a – 13 pacienți (2.33%). În funcție de valoarea PSA preoperator, scorul Gleason și stadiul tumoral pacienții au fost încadrați în trei grupe de risc conform clasificării D'Amico. Astfel au fost incluși un număr de 62 pacienți în grupa de risc crescut (11.15%), un număr de 97 pacienți în grupa de risc intermediar (17.44%) respectiv un număr de 397 pacienți în grupa de risc scăzut (71.40%). Un număr de 26 pacienți (4.68%) au beneficiat de tratament hormonal preoperator datorită unui volum prostatic mai mare de 50 ml. Din totalul pacienților tratați prin criogenie, 105 (18.88%) prezentau disfuncție erectilă severă, 106 (19.06%) prezentau disfuncție erectilă moderată, 210 (37.76%) prezentau disfuncție erectilă medie spre moderată iar 102 (18.34%) prezentau disfuncție erectilă medie preoperator. Un număr de 33 (5.93%) de pacienți nu aveau disfuncție erectilă preoperator. Timpul operator a fost de 90 min în 61 de cazuri (10.97%), 100 min în 355 de cazuri (63.84%), 110 min în 114 cazuri (20.50%) respectiv 120 min în 26 de cazuri (4.67%). Numărul de zile de spitalizare a pacienților a fost de 2 zile pentru 315 pacienți (56.65%), 3 zile pentru 107 pacienți (19.24%), 4 zile pentru 59 pacienți (10.61%), 5 zile pentru 31 pacienți (5.57%), 6 zile pentru 17 pacienți (3.05%), 7 zile pentru 21 pacienți (3.77%), 8 zile pentru 1 pacient (0.17%) și 10 zile pentru 5 pacienți (0.89%). Pacienții cu recidivă biochimică au urmat puncție biopsie prostatică transperineală ecoghidată. În urma biopsiei prostatice 36.36% din pacienți au avut rezultat negativ, 54.55% au avut rezultat pozitiv la biopsie cu menținerea scorului Gleason iar 9.09% au avut recidivă tumorală cu creșterea scorului Gleason. În ceea ce privește simptomatologia prostatică, aceasta a fost măsurată prin IPSS iar pacienții au fost cuantificați în funcție de severitatea simptomatologiei în: pacienți cu simptomatologie ușoară 359 (64.56%), simptomatologie moderată 190 (34.17%), simptomatologie severă 7 (1.25%). De remarcat faptul că marea majoritate a pacienților cu cancer de prostată au avut simptomatologie ușoară spre moderată. Simptomatologia prostatică măsurată prin IPSS s-a ameliorat la o lună postoperator față de momentul preoperator. În ceea ce privește complicațiile postoperatorii, primele trei poziții sunt ocupate, în ordinea frecvenței de apariție, de echimoza perineală (59.9%), urmată de LUTS (33.1%) și echimoza scrotală (27.2%). În ceea ce privește complicațiile cele mai puțin frecvente, în afara celor care n-au apărut deloc în eșantionul studiat (ocluzie intestinală respectiv hidronefroza) acestea sunt fistula uretrala (0.2%) incontinența urinară la 3 luni postoperator (2.9%) respectiv strictura uretrală (3.4%). Analiza statistică a diferențelor de valori medii ale volumului prostatei și valoarea PSA între loturile cu complicații vs. fără complicații postoperatorii s-a realizat cu ajutorul testului t pentru eșantioane independente. Rezultatele prezentate sugerează faptul că atât volumul prostatei măsurat preoperator cât și valoarea PSA preoperator se află într-o legătură semnificativă cu complicațiile apărute postoperator. Analizând evoluția disfuncției erectile din preoperator la un an în postoperator, putem constata că practic, 303 cazuri (54.69%) și-au conservat starea, iar 251 (45.30%) și-au înrăutățit-o. Am realizat o analiză statistică prin care să evidențiez o posibilă legătură între PSA nadir și apariția recidivei biochimice. Rezultatul testului χ^2 a evidențiat o relație semnificativă statistic între cele două variabile, χ^2 (2, N=547)= 288.47 p<0.01. Aceasta se

traduce prin faptul că pe măsură ce crește valoarea PSA nadir, crește și proporția cazurilor cu recidivă biochimică. Alți factori potențial relaționați cu recidiva biochimică analizați în această secțiune sunt categoriile de scor Gleason, stadiile tumorale respectiv valoarea PSA. Proporția recidivei biochimice crește de la 11.5% pentru un scor Gleason cuprins între 2 și 6, la 24.8% pentru grupul cu un scor Gleason egal cu 7 respectiv la 46.9% în lotul cu un scor cuprins între 8 și 10. Sintetic spus, cu cât scorul Gleason este mai mare, cu atât e mai probabilă prezența recidivei biochimice. Recidiva biochimică crește de la 2.36% în stadiul tumoral T1c, la 12.58% în stadiul tumoral T2b, la 38.23% în stadiu T2b, respectiv la 66.66% în stadiul tumoral T3a. Așadar, putem concluziona că, cu cât stadiul tumoral este mai avansat, cu atât este mai probabilă recidiva biochimică. Recidiva biochimică crește de la 0% pentru un PSA mai mic decât 4 ng/ml, la 12.7% pentru PSA între 4-10 ng/ml, respectiv la 57.1% la PSA între 10-20 ng/ml și la 75% pentru un PSA mai mare de 20 ng/ml. Așadar, cu cât valoarea PSA preoperator este mai mare, cu atât este mai probabilă recidiva biochimică. Am urmărit volumul prostatic atât preoperator cât și postoperator la 6 luni și am concluzionat scăderea volumului prostatic la șase luni postoperator.

Pentru a analiza valoarea discriminativă a scorurilor PSA, Gleason și volumului prostatei în discriminarea prezenței vs. absenței complicațiilor postoperatorii, procedura la care am apelat este Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysis. Aceasta analizează acuratețea (senzitivitatea, specificitatea) unei scale în discriminarea prezenței sau absenței unui diagnostic stabilit după un criteriu valid. Pentru fiecare asemenea scală discriminativă în conjuncție cu fiecare complicație înregistrată, am desfășurat analiza în următorii pași. În primul pas am descris grafic aria trasată de curba ROC, comparativ pentru scorul PSA, Gleason și volumul prostatei. În pasul al doilea, am testat dacă fiecare dintre cele trei scale discriminează semnificativ mai bine decât un test aleator. În acest context comparând fiecare arie ROC cu aria AUC=0.500, trasată de un test aleator precum predicția apariției unei complicații pe baza probei aruncării monedei. În pasul al treilea am identificat pentru fiecare scală valoarea scorului la care acuratețea în discriminare este maximă, determinând senzitivitatea și specificitatea discriminării la scorul optim identificat.

Discuții: În era modernă aproximativ 94% din pacienții cu cancer de prostată în stadiu incipient beneficiază de tratament. O dată cu creșterea posibilității de depistare a pacienților cu cancer de prostată în stadiu incipient, metode de tratament minim invaziv au apărut ca metode concurențiale tratamentului chirurgical clasic, laparoscopic sau radioterapic care uneori nu este justificat. Crioterapia prostatică de ultimă generație (generația a-III-a) a făcut posibil atacul urologului mult mai precis în lupta cu cancerul de prostată. Trecerea de la agentul de răcire lichid (nitrogen) la cel gazos (argon) a contribuit semnificativ la dezvoltarea și introducerea în practică a acelor de crioterapie ultrasubțiri de 17 gauge cu ajutorul cărora este mult mai bine controlat procesul de distrucție tumorală. Diagnosticul pacienților tratați prin crioterapie prostatică s-a realizat în marea majoritate a cazurilor prin puncție biopsie prostatică transperineală ecoghidată cu recoltarea a 10 fragmente prostatice (91.90%). Un număr de pacienți (6.47%) au beneficiat de puncție biopsie prostatică transperineală ecoghidată de saturație cu recoltarea a 20 fragmente

prostatice. La un procent de 1.61% din pacienți diagnosticul s-a realizat în urma recoltării a 8 fragmente prostatice. Avantajul metodei transperineale este reprezentat de accesul longitudinal asupra prostatei cu posibilitatea recoltării fragmentelor din zona apicală și periferică a glandei. Biopsiile de suprasaturație au avantajul depistării cancerului prostatic la pacienții cu stadii incipiente ale bolii. Crioterapia poate determina scăderea fluxului de sânge la nivelul penisului și leziuni la nivelul nervilor cavernoși responsabili de funcția erectilă. După crioterapie, în comparație cu prostatectomia sau radioterapia, are loc regenerarea nervoasă cu recăpatarea potenței în timp. Unele studii au arătat faptul că la 3 ani după crioterapie 13% din pacienți și-au recăpătat potența fără tratament iar 34% și-au recăpătat potența cu tratament medicamentos. În studiul de față am observat că 66.72% din pacienți și-au accentuat disfuncția erectilă la o lună postoperator în timp ce la 1 an postoperator doar 45.30% au rămas cu funcția erectilă afectată. Incontinența urinară este o complicație rar întâlnită, însă are un impact negativ important asupra calității vieții pacienților. Standford și colegii au arătat o incidență de 8.4% a incontinenței urinare la pacienții tratați prin prostatectomie radicală. În studiul de față am observat incidența acestei complicații imediat postoperator de 7.9% cu reducerea ratei complicației la trei luni postoperator. Pacienții cu LUTS au fost într-un procent de 33.1% aceștia fiind tratați medicamentos cu alfa blocant. Pacienții cu hematurie persistentă postcrioterapie au fost tratați prin administrare de clorocalcin timp de 7 zile. Pacienții cu stricturi uretrale (3.4%) au fost tratați prin uretrotomie internă LASER cu evoluție favorabilă. Durerile rectale apar într-un procent scăzut după crioterapie și se datorează ischemiei de la nivelul peretelui rectal. Durerile rectale și pelvine care au apărut într-un procent de 9.2% au remis spontan până la o lună postprocedural. Infecția de tract urinar a fost prezentă la 9.7% din pacienți și a fost tratată prin administrarea de antibiotice conform antibiogramei. Fistula rectouretrală este cea mai de temut complicație după crioterapie putând apărea fie imediat după procedură fie câteva luni mai târziu. Orice gest de tratament chirurgical al fistulei rectouretrale trebuie amânat 4-6 săptămâni până când procesul inflamator este redus complet. Fistula uretro-rectală a fost prezentă la 0.2% din pacienți și a fost tratată prin intervenție chirurgicală prin abord perineal la 6 săptămâni postcrioterapie. Am urmărit rezultatele din punct de vedere oncologic ale pacienților tratați prin crioterapie prostatică. Astfel, am definit recidiva biochimică ca trei creșteri consecutive ale PSA. În urma acestei definiții am avut 16.21% pacienți cu recidivă biochimică. Pacienții cu recidivă biochimică au beneficiat de puncție biopsie prostatică transperineală ecoghidată. În urma biopsiei prostatice am înregistrat un procent de 63.64% pacienți cu rezultat pozitiv din cei cu recidiva biochimică. În urma crioterapiei prostatice valorile PSA nu scad imediat la valoarea zero decât în unele cazuri deoarece persistă o cantitate de țesut periuretral care este preservat prin utilizarea încălzitorului uretral. Volumul prostatic preoperator poate influența rezultatul crioterapiei, prostatele de dimensiuni mari fiind mai dificil de tratat deoarece nu se poate realiza o temperatură uniformă de-a lungul întregii glande. La prostatele mari este necesar tratament neoadjuvant de citoreducție

Concluzii: Crioterapia prostatică primară de ultimă generație (generația a III a) care utilizează argonul gaz ca agent de răcire și heliu pentru încălzire activă este o metodă de tratament eficientă din punct de vedere oncologic în cancerul de prostată, cu o rată de

supraviețuire fără recidivă tumorală de 95.41%, 80.21% respectiv 68.86% la pacienții cu risc scăzut, intermediar, respectiv crescut. Efectul citodistructiv al crioterapiei este susținut de examenul histo-patologic ce demonstrează leziunile vasculare. Microscopia evidențiază tromboze vasculare și infiltrate hematice care susțin mecanismele leziunilor endoteliale vasculare. Pe lângă rezultatele oncologice favorabile, crioterapia prostatică primară duce și la ameliorarea simptomatologiei urinare a pacientului începând cu o lună postprocedural. Perioada scurtă de spitalizare și timpul operator redus contrabalansează costurile crescute ale procedurii datorate consumabilelor, comparativ cu celelalte proceduri adresate cancerului de prostată (durata de spitalizare medie < 4 zile, timp operator mediu 100 minute). Reducerea costurilor crioterapiei prostatice se poate realiza și prin utilizarea acelor de crioterapie Ice Rod care au doua focare active de înghețare, permițând astfel folosirea unui număr mai mic de ace de crioterapie. Selecția adecvată a pacienților cu cancer de prostată pentru crioterapie face posibilă creșterea rezultatelor pozitive postprocedural (eficientizarea metodei terapeutice cu complicații postoperatorii minime). Scorul Gleason, stadiul tumoral și valoarea PSA înregistrate preoperator sunt factori de prognostic în evoluția pacienților tratați prin criogenie prostatică. Pacienții ideali pentru crioterapie prostatică primară sunt cei incluși în grupa de risc scăzut (PSA<10 ng/ml, stadiu tumoral ≤ T2a, scor Gleason ≤ 6). Volumul prostatic este în strânsă legătură cu complicațiile postoperatorii, cu cât acesta este mai mare, cu atât rata de apariție a complicațiilor este mai mare. Pacienții cu prostată mai mare de 50 ml necesită tratament hormonal neoadjuvant trei luni preoperator. Un procent de 66.72% din pacienții tratați prin crioterapie prostatică primară și-au accentuat disfuncția erectilă la o lună postoperator. La un an postoperator doar 45.30% din pacienții criotratați și-au accentuat disfuncția erectilă. Valoarea PSA nadir (cea mai mica valoare a PSA înregistrată postcrioterapie) este în relație cu apariția recidivei tumorale. Procentul recidivei tumorale a fost de 0.75% pentru PSA nadir < 0.5 ng/ml, de 3.29% pentru PSA nadir între 0.5-1ng/ml și de 6.03% pentru PSA nadir >1ng/ml. Distrucția tisulară maximală post crioterapie sugerată de atingerea PSA nadir a fost înregistrată la un interval mediu de trei luni postoperator.

Tehnica crioterapiei prostatice este o noutate la nivel național, centrul nostru o practică în exclusivitate. Studiul de față este primul studiu prospectiv din România, pe un lot semnificativ statistic de pacienți cu cancer de prostata tratați prin crioterapie primară.

Referințe: 109 citații

University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca
Faculty of Medicine
Urology Department

**PRIMARY CRYOTHERAPY, THE MINIMALLY INVASIVE THERAPEUTIC
METHOD OF LOCALIZED PROSTATE CANCER**

PhD student: Asist Univ. Dr Suciu Mihai Scientific Coordinator: Prof Dr Lucan Mihai

- Summary of the PhD Thesis -

Table of content:

Introduction

3. Prostate cancer

3.1. The anatomy of the prostate

3.2. Epidemiological data

3.3. Etiopathology

3.4. The histology classification of prostate

3.4.1. Intraepithelial neoplasia of the prostate (INP)

3.4.2. Prostate adenocarcinoma

3.4.3. Transitional prostate adenocarcinoma

3.4.4. Mucinous adenocarcinoma

3.4.5. Squamous cell carcinoma

3.4.6. Mezenchimal tumors

3.4.7. Other malign tumors

3.5. Study of the prostate cancer

3.5.1. The Whitmore-Jewett Classification

3.5.2. The TNM classification in prostate cancer elaborated by the American
Urological Association (AUA) in 2009

3.5.3. Gleason score

3.6. The diagnosis of the prostate cancer

3.6.1. Clinical diagnosis

3.6.1.1. Symptoms

- 3.6.1.2. Signs
- 3.6.2. Laboratory diagnosis
 - 3.6.2.1. Prostate-specific antigen
 - 3.6.2.2. PCA 3 marker
 - 3.6.2.3. PAP marker
 - 3.6.2.4. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)
 - 3.6.2.5. Other laboratory investigations
- 3.6.3. Prostate biopsy
- 3.6.4. Imaging examination
 - 3.6.4.1. Transrectal ultrasound
 - 3.6.4.2. Elastography
 - 3.6.4.3. Intravenous ultrasound contrast
 - 3.6.4.4. Computer Tomography
 - 3.6.4.5. Nuclear magnetic resonance (NMR)
- 3.7. Methods of treatment in prostate cancer
 - 3.7.1. Watchful Waiting
 - 3.7.2. Active surveillance
 - 3.7.3. Hormonal therapy
 - 3.7.3.1. Androgen ablation source
 - 3.7.3.2. Androgen synthesis inhibitors
 - 3.7.3.3. Antiandrogens
 - 3.7.3.4. LH-RH inhibitors
 - 3.7.3.5. LH-RH antagonists
 - 3.7.3.6. Estrogen therapy
 - 3.7.4. Radical prostatectomy
 - 3.7.5. Radiation therapy
 - 3.7.5.1. External radiation therapy
 - 3.7.5.2. Internal radiation therapy
 - 3.7.6. HIFU

4. Prostate cryotherapy

4.1. History of cryotherapy

4.2. Mechanism of action of cryotherapy

4.3. Indications of cryotherapy

4.3.1. Primary cryotherapy

4.3.2. Salvage cryotherapy

4.3.3. Focal cryotherapy

4.4. Contraindications of cryotherapy

4.5. Postcryotherapy complications

4.5.1. Erectile dysfunction

4.5.2. Incontinence

4.5.3. Urethral slough

4.5.4. Urethral stricture

4.5.5. Pelvic or rectal pain

4.5.6. Penile numbness

4.5.7. Rectourethral fistula

4.5.8. Hydronephrosis

4.5.9. Intestinal occlusion

5. Personal contribution

7. Work hypothesis and objectives

8. Material and methodology

9. Results

10. Debates

11. Conclusions

12. The originality and the innovative contribution of the thesis

Key words: cryotherapy, prostate cancer and minimally invasive technique

Appendix

Introduction:

The prostate cancer is the most common form of male cancer, the incidence rate in the European Union being of 78,9/100000 men with a mortality of 30,6/100000 men representing the second leading cause of male cancer death. Prostate cancer was the most common visceral malignancy in the U.S. men before 1984. The risk of disease was estimated at 17.6% for the white race and at 20.6% for the Americans of African descent. The risk of death was estimated at 2,8% for the white race and at 4,7% for the Americans of African descent. Prostate cancer is the fourth most common male cancer worldwide. The lowest incidence of developing prostate cancer is related in Asia (1.9 cases per 100,000 population in Tianjin, China) and the highest in North America and Scandinavia (272 cases per 100,000 inhabitants).

In 1996 the American Urological Association (AUA) recognized cryotherapy as a treatment option for the prostate cancer. Cryotherapy is the tissue ablation through rapid induction of extremely low temperatures. The cryotherapy technology development has resulted in streamlining the process of freezing the prostate, reducing the surrounding tissue injuries, especially those of the rectum, urethra and the external urinary sphincter. Nowadays cryotherapy offers to patients a minimally invasive treatment with low morbidity, minimal blood loss Intra- and Post-procedure, fewer days of hospitalization and a rapid socio-professional reintegration. Over the years there have been three generations of cryotherapy equipment.

The present thesis describes a prospective study conducted on a significant sample of patients with prostate cancer treated by primary prostate cryotherapy. Throughout this study I observed the type and frequency of immediate and late postoperative complications establishing the predictive factors of the above mentioned complications. I also observed the medium term postcryotherapeutical oncological outcomes identifying prognostic factors for an optimal therapy. I observed the development of biochemical and tumoral postcryotherapeutical recurrence and I conducted statistical analysis which highlight the factors related to biochemical and tumoral recurrence.

Work hypothesis and objectives:

1. Evaluation of the type and frequency of immediate and late postoperative complications of ultrasound-guided transperineal primary prostate cryotherapy.
2. Establishing predictive factors of postoperative complications development.
3. Assessment of the medium term oncological outcomes after primary cryotherapy in prostate cancer according to D'Amico's risk classes.
4. Establishing predictive factors of biochemical and tumor recurrence after cryotherapy.
5. The certified effectiveness of prostate cryotherapeutical method.
6. Identification of the range to reach the minimum level of postcryoterapeutical PSA (PSA nadir) and its correlation with biochemical and tumor recurrence.

Materials and methodology: I have performed a prospective study including 556 patients diagnosed with prostate adenocarcinoma, treated by primary cryotherapy at the Clinical Institute of Urology and Renal Transplantation of Cluj-Napoca and Lukmed Clinic between October 2006–July 2010. The diagnosis was established by transrectal prostate biopsy and ultrasound-guided transperineal biopsy. Patients were clinically evaluated preoperatively (the international prostate symptoms score and digital rectal examination), biochemical (PSA dosage) and imaging (transrectal ultrasound, CT thorax, abdomen and pelvis with contrast substance, transrectal MRI, bone scintigraphy). Patient follow-up included clinical examinations and prostate specific antigen (PSA) determinations at 1, 2, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, and 54 months.

Biochemical recurrence was established after three consecutive increased levels of PSA. Patients with biochemical recurrence received ultrasound-guided transperineal prostate biopsy and those with positive results were included in the category of tumor recurrence. Patients with biochemical recurrence and negative outcome at re-biopsy were followed regularly by monitoring PSA, clinical examination and imaging, with repeated biopsies according to the evolution. I watched potential postoperative complications in patients undergoing prostate cryotherapy namely erectile dysfunction after a mean time period of one month or one year after surgery, post procedural urinary incontinence and three months after the surgery, hematuria, lower urinary tract infection, lower urinary tract symptoms (LUTS) , urethral strictures, urinary

fistula, penile numbness, rectal pain, perineal echymosis, scrotal echymosis, testicular swelling, hydronephrosis, intestinal occlusion. My focus was to establish predictive factors of the development of postoperative complications. I also observed the medium term oncological outcomes after primary cryotherapy in prostate cancer according to D'Amico's risk classes (biochemical and tumor recurrence rate after cryotherapy according to risk classes) and I established predicting factors of biochemical and tumor recurrence after cryotherapy. I identified the range to reach the minimum level of postcryotherapeutic PSA (PSA nadir) and its association with biochemical and tumor recurrence. The certified effectiveness of prostate cryotherapeutic method was achieved by measuring preoperatively clinical and laboratory parameters and postoperatively improving these parameters (IPSS, prostate volume, PSA value measured periodically after surgery).

Subjects were divided into three risk groups according to D'Amico's risk. Low risk group: patients with PSA ≤ 10 ng / mL, tumor stage \leq T2a, Gleason ≤ 6 . Intermediate risk group: patients with PSA between 10 and 20 ng / ml, T2b tumor stage, Gleason 7. High-risk group: patients with PSA ≥ 20 ng / ml, tumor stage \geq T2c, Gleason 8-10.

In order to achieve cryotherapy in the treatment of prostate cancer the following are needed: The Oncura 200 Golden SeedNet 2 system, Ice Rod cryotherapy needles, biplane transrectal ultrasound, rigid cystoscope, flexible cystoscope, urethral warming catheter.

Cryoablation was performed applying the Oncura 200 Golden SeedNet 2 cryotherapy system which uses argon as cooling agent and helium for active heating and which can use up to 25 cryotherapy needles simultaneously and 5 temperature sensors. The cryotherapy needles used were 17 Ch Ice Rod. The procedure is carried out with the patient in gynecological position, under general anesthesia. Initially the urethrocytoscopic examination is conducted with the aid of the 17 Fr rigid cystoscope Olympus brand at 30 degrees view using saline as irrigation agent. The size of the cystoscope must be appropriate to the urethral diameter. I inspected the urethral meatus and where the diameter of the meatus was inadequate with the diameter of the cystoscope I dilated it with metal probes. After the urethral lubrication with water-soluble lubricant anesthetic the cystoscope was passed under direct visualization respecting the physiological curves of the urethra to the urinary bladder. The navicular fossa, the anterior urethra, the bulbar urethra, the membranous urethra, the external urinary sphincter (the area of mucosal folds that spring from a narrow lumen in the endoscope), the prostatic urethra (the veru montanum view), the neck of the

urinary bladder and the urinary bladder are viewed. With the aid of 30 FPS lens and partially filled bladder I identified the urethral meati, the intraurethral dipstick, the distance between the urethral meati and the neck of the urinary bladder assessing bilateral urinary efflux quality. I have also inspected the posterior urinary bladder wall, the retrotrigonal urinary bladder wall and the anterior urinary bladder wall wall applying suprapubic pressure with one hand. Possible strictures of the urethra, bladder neck stenosis or other associated injuries are being noted. A Foley urethral bladder catheter is introduced into the urinary bladder clamped in order to allow the bladder to relax and facilitating the ultrasound visualization of the urethra. The transrectal ultrasound reveals the prostate and measures its dimensions. Depending on ultrasound measured prostate volume a number of 4-8 cryotherapy needles were placed with full coverage of the prostate volume. Before cryotherapy needles are placed in the prostate they are checked in saline. Cryotherapy needles are placed at a distance of 10 mm from the urethra and prostatic capsule. Up to 5 temperature sensors were placed at the following levels: periurethral, the external sphincter, lateroprostate and the Denonvilliers' fascia (rectal wall interface). The temperature sensors placed in the external sphincter and in the Denonvilliers' fascia are useful for monitoring the temperature variation at this level and allow the intensity modulation of the cryotherapy process to minimize the risk of incontinence and / or colovesical fistula. The sphincter temperature was maintained above 15 ° C. Transprocedural freeze control balances the need for cryolethal temperatures in prostatic tissue, and maintaining positive temperatures in the surrounding structures (rectum, external sphincter, urethra, bladder trigon) as well and was achieved by monitoring the temperature stated above, direct visualization in real-time through transrectal ultrasound of the ice bowl, use of urethral warming device (at 43 ° C) and of thermal protection needles of those placed in the rectum interface. The control of the needles' placement in the correct position was performed by using biplane transrectal ultrasound (transverse and longitudinal sections) and flexible cystoscopy with retrograde visualization of the urinary bladder neck and of prostatic urethra. The focus was placed on the cryotherapy needles not to puncture the urethra or the urinary bladder. If perforation has occurred, the needles of cryotherapy were repositioned. After the urethrocystoscopy examination, the urethral warming catheter is instilled in the urethra via a guide wire through which the urethral warmer saline flows at a temperature of 43 ° C throughout the procedure. In order to ensure effective treatment of cancer, sometimes the bowl of ice had to be extended 2-4 mm laterally in periprostatic tissues

or rectoprostatic space. 2 freeze-thaw cycles are carried out, each cycle lasting 10 minutes. I monitored throughout the process of freezing the extension of the bowl of ice in both transverse and longitudinal sequence. After the first freeze, I practiced for two minutes the passive heating in order to increase the rate of cell destruction, followed by active heating until the ice was not visible anymore in imaging. Freezing cycle 2 did not start any sooner. At the end of the freezing cycle 2 I practiced 5 minutes of active heating so as to loosen the cryotherapy needles of the bowl of ice and the needles were gradually removed. Passive heating complements the melting ice process. After the completion of freezing-heating cycles the active urethral warming catheter was additionally maintained for 15 minutes so as to protect the urethra and in the perineum in the place where the cyotherapy needles were inserted a 5-minutes pressure is applied. A 18-Ch urethrovesical catheter was maintained approximately 5 days post procedure. Postoperatively, patients were treated with Ciprofloxacin 500 mg twice a day for 5 days, alpha blocker once a day for a month.

Results : Patients in the study sample were followed for a period of 12 to 54 months with an average of 31.6 months and a standard deviation of 12.9 months. The age of patients included in the research varies between 50 and 89 years, with an average of 65.96 years with a standard deviation of 6.54 years. All patients in the study were evaluated by preoperative PSA. Therefore, a total of 10 patients (1.80%) had preoperative PSA less than 4 ng / ml, 502 patients (90.29%) had preoperative PSA between 4 and 10 ng / ml, 36 patients (6.47%) had preoperative PSA between 10 to 20 ng / ml and 8 patients (1.44%) had preoperative PSA above 20 ng / ml. Patients were diagnosed with prostate adenocarcinoma following the prostate transperineal or transrectal puncture. 541 patients were diagnosed with prostate cancer through ultrasound-guided transperineal biopsy and a total of 15 patients were diagnosed through transrectal biopsy puncture. Gleason score values recorded were between 4 and 9, with an average $\mu = 6.24$ and a standard deviation $SD = 0.69$. In terms of quality, the distribution of Gleason score ranges was as follows: Gleason between 2-6, -413 cases (74.28%), Gleason 7, -111 cases (19.96%) and Gleason 8-10, -32 cases (5.75%). Tumor stage distribution in the study sample was as follows: T1c - 129 patients (23.28%), T2a - 305 patients (54.85%), T2b - 69 patients (12.41%), T2c - 40 patients (7.19%), T3a - 13 patients (2.33%). Based on the preoperative PSA value, the Gleason score and the tumor stage, patients were ranked into three risk groups according to D'Amico's classification. Therefore a total of 62 patients were included in the high risk group (11.15%), a

total of 97 patients in the intermediate risk group (17.44%) and a total of 397 patients in the low risk group (71.40%). A total of 26 patients (4.68%) received preoperative hormonal therapy due to a prostate volume greater than 50 ml. Out of the total of patients treated with cryogenics, 105 (18.88%) had severe erectile dysfunction, 106 (19.6%) had moderate erectile dysfunction, 210 (37.76%) had mild to moderate erectile dysfunction and 102 (18.34%) had mild preoperative erectile dysfunction. A total of 33 (5.93%) patients did not have any preoperative erectile dysfunction. The duration of surgery was 90 min in 61 cases (10.97%), 100 min in 355 cases (63.84%), 110 min in 114 cases (20.50%) and 120 min in 26 cases (4.67%). The number of days of hospitalization per patient was 2 days for 315 patients (56.65%), 3 days for 107 patients (19.24%), 4 days for 59 patients (10.61%), 5 days for 31 patients (5.57%), 6 days for 17 patients (3.05%), 7 days for 21 patients (3.77%), 8 days for 1 patient (0.17%) and 10 days for 5 patients (0.89%). Patients with biochemical recurrence followed Ultrasound-guided Transperineal Prostate Biopsy. Following the prostate biopsy 36.36% of patients had negative results, 54.55% had positive results while maintaining the Gleason score and 9.09% had tumor recurrence with increasing Gleason score. As for the prostate symptoms, this was measured by IPSS and patients were quantified according to the severity of the symptoms: patients with slight symptoms 359 (64.56%), moderate symptoms 190 (34.17%), severe symptoms 7 (1.25%) . Note that the vast majority of patients with diagnosed prostate cancer had mild to moderate symptoms. Prostatic symptoms measured by IPSS ameliorated at one month postoperatively as compared to the preoperative time. As for the postoperative complications, the first three positions are held in the range of the frequency of occurrence by perineal ecchymosis (59.9%), followed by LUTS (33.1%) and scrotal ecchymosis (27.2%). As for the less frequent complications except those who have not appeared at all in the studied sample (intestinal occlusion or hydronephrosis), these are urethral fistula (0.2%), urinary incontinence at 3 months postoperatively (2.9%) and urethral stricture (3.4%). The statistical analysis of differences in average values of prostate volume and the PSA value between samples with or without postoperative complications was carried out using the test for independent samples. The results presented suggest that not only the prostate volume measured preoperatively but also the preoperative PSA value are tightly related to the postoperative complications undergone. Analyzing the evolution of preoperative erectile dysfunction at one year postoperatively, we notice that almost 303 cases (54.69%) have preserved its condition and 251 (45.30%) have worsened. I carried out a statistical analysis that

highlights a possible link between PSA nadir and the development of biochemical recurrence. The result of the χ^2 test showed a statistically significant relationship between the two variables, $\chi^2(2, N = 547) = 288.47$ $p < 0.01$. This means that the more the value of PSA nadir increases, the more the proportion of cases with biochemical recurrence increases as well. Other factors potentially related to biochemical recurrence analyzed in this section are Gleason score categories, tumor stages and PSA value. The proportion of biochemical recurrence increases from 11.5% for a Gleason score between 2 and 6, to 24.8% for the sample with a Gleason score of 7 and to 46.9% for the sample with a score between 8 and 10. To put it in a nutshell, the higher the Gleason score, the higher the risk of biochemical recurrence. Biochemical recurrence increases from 2.36% in the T1c tumor stage to 12.58% in the T2b tumor stage, to 38.23% in the T2b tumor stage, respectively to 66.66% in the T3a tumor stage. Therefore, we may conclude that the more advanced the tumor stage is, the more increased the risk of biochemical recurrence is. Biochemical recurrence increases from 0% for a PSA < 4 ng / ml to 12.7% for PSA between 4-10 ng / ml, respectively 57.1% for PSA between 10-20 ng / ml and 75% for PSA > 20 ng / ml. Hence, the higher the preoperative PSA value is, the higher the risk of biochemical recurrence is. I surveilled both the preoperative and the postoperative prostate volume at 6 months and I concluded the decrease of prostate volume at six months postoperatively.

In order to analyze the discriminative value of PSA scores, Gleason score and the prostate volume in discrimination of presence vs absence of postoperative complications, the procedure applied was the Receiver Operating Characteristics (ROC) Analysis. It examines the accuracy (sensitivity, specificity) of a scale in discriminating the presence or absence of an established diagnosis according to a valid criterion. For each such a discriminative scale in conjunction with each complication recorded, I conducted the analysis in the following steps. In the first step I graphically described the drawn ROC curve area compared to PSA score, Gleason score and prostate volume. In the second step, I tested whether each of the three scales discriminate significantly better than a random testing. Under this context, comparing each ROC area to AUC area = 0.500, drawn by a random test as prediction of the occurrence of complications based on coin throwing. In the third step, I identified for each scale the score value at which the accuracy in discrimination is maximum, determining the sensitivity and specificity of discrimination at the optimal identified score.

Debates: In the modern era about 94% of patients with early-stage prostate cancer are receiving treatment. As a result of the increased ability to detect patients with early-stage prostate cancer, minimally invasive therapeutic methods have emerged as competitive methods of classical surgery, laparoscopic or radiotherapy which sometimes is not justified. *Last generation prostate cryotherapy* (generation-III) has enabled a more precise urologist's attack in the battle with prostate cancer. The transition from liquid cooling agent (nitrogen) to the gas agent (argon) contributed significantly to the development and introduction into practice of ultra thin cryotherapy needles of 17 gauge which better control the tumor destruction process. The diagnosis of patients treated by prostate cryotherapy was performed in most cases by ultrasound-guided transperineal prostate biopsy with prostate collection of 10 fragments (91.90%). A number of patients (6.47%) received saturated ultrasound-guided transperineal prostate biopsy with prostate collection of 20 fragments. At a rate of 1.61% of patients, the diagnosis was made after a prostate collection of 8 fragments. The advantage of the transperineal method is the longitudinal access in the prostate with the possibility of collecting the fragments of the apical and peripheral gland. Supersaturation biopsies have the advantage of detecting prostate cancer in patients with early stages of the disease. Cryotherapy may decrease blood flow to the penis and affect cavernosum nerves responsible for erectile function. After cryotherapy, compared with prostatectomy or radiation therapy, nerve regeneration occurs while regaining potency. Some studies have shown that after a mean time period of 3 years after cryosurgery 13% of patients regained potency without treatment and 34% regained potency through medication. In this study I found that 66.72% of patients had worsened the erectile dysfunction after a mean time period of one month after the operation while after a mean time period of one year after the operation only 45.30% of patients remained with impaired erectile function. Urinary incontinence is a rare complication, but has a significant negative impact on the quality of life. Stanford and colleagues showed a 8.4% incidence of urinary incontinence in patients undergoing radical prostatectomy. In the present study I observed the incidence of this immediate postoperative complication of 7.9% with immediate a reduction rate of complication after a mean time period of three months after operation. Patients with LUTS were at a rate of 33.1% being treated with alpha blocker drug. Patients with persistent hematuria after cryotherapy were treated by administration of clorocalcin for 7 days. Patients with urethral strictures (3.4%) were treated by internal urethrotomy LASER with favorable evolution. Rectal pain occurs in a small percentage after

cryotherapy and is due to ischemia of the rectal wall. Rectal and pelvic pain that occurred at a rate of 9.2% were eliminated spontaneously up one month after the operation. Urinary tract infection was present in 9.7% of patients and was treated with antibiotics according to antibiogram. The urethro-rectal fistula is the most feared complication after cryotherapy and it may appear either immediately after the procedure or a few months later. Any gesture of surgical treatment of urethro-rectal fistula must be delayed for 4-6 weeks until the inflammation is completely reduced. Urethrorectal-rectal fistula was present in 0.2% of patients and was treated by surgery after 6 weeks postcryotherapy by perineal approach. I observed the results of patients treated by cryotherapy prostate in terms of oncology. Thus, I defined biochemical recurrence as three consecutive increases in PSA. Following this definition we had 16.21% of patients with biochemical recurrence. Patients with biochemical recurrence received ultrasound-guided transperineal prostate biopsy. Following the prostate biopsy a rate of 63.64% of the patients with positive biochemical recurrence were recorded. Following the prostate cryotherapy the PSA values do not fall immediately to zero except for some cases because the periurethral tissue persists which is preserved by applying the urethral warming catheter. Preoperative prostate volume may influence the outcome of cryotherapy as large prostates are more difficult to treat because you cannot achieve a uniform temperature throughout the gland. Large prostates need neoadjuvant treatment for cytoreduction.

Conclusions: Primary prostate cryotherapy of last generation (Generation III) using argon gas as cooling agent and helium as active heating agent is an effective treatment method in terms of oncology in prostate cancer, with a tumor recurrence-free survival rate of 95.41%, 80.21% and 68.86% in patients with low risk, intermediate, or high. The cytodestructive effect of cryotherapy is supported by the histo-pathological examination showing vascular lesions. Microscopy shows vascular thrombosis and hematic infiltrations supporting the mechanisms of vascular endothelial lesions. In addition to favorable oncological outcomes, primary prostate cryotherapy improves urinary symptoms starting one month post-procedural. The short period of hospitalization and the reduced duration of surgery outweigh the increased costs of the procedure due consumables as compared to other procedures related to prostate cancer (average period of hospitalisation <4 days, average duration of surgery 100 minutes). Prostate cryotherapy cost reduction can be achieved through the use of Ice Rod cryotherapy needles which have two active foci of freezing, thus allowing the use of fewer cryotherapy needles. Appropriate selection of

patients with prostate cancer for cryotherapy makes possible the increase of positive results post-procedural (efficientization of the therapeutic method with minimal postoperative complications). The Gleason score, the tumor stage and the PSA value recorded preoperatively are prognostic factors in the evolution of patients treated by cryogenic surgery of the prostate. The ideal patients for primary prostate cryosurgery are those included in the low risk group (PSA <10 ng / mL, T2a tumor stage, Gleason score 6). The prostate volume is strongly correlated with postoperative complications, the higher it gets, the higher the risk of complications is. Patients with prostate greater than 50 ml require three months neoadjuvant hormonal therapy before surgery. A percentage of 66.72% of patients treated with primary prostate cryotherapy have increased erectile dysfunction at one month postoperatively. One year postoperatively only 45.30% of patients treated with cryotherapy have increased erectile dysfunction. The PSA nadir level (the lowest PSA value recorded postcryotherapy) is related to the development of tumor recurrence. The percentage of tumor recurrence was 0.75% for PSA nadir level <0.5 ng / ml, 3.29% for PSA nadir level between 0.5-1ng/ml and 6.03% for PSA nadir level > 1ng/ml. The maximum tissue destruction post-cryotherapy suggested once reached the PSA nadir level, was recorded at an interval of three months postoperatively.

The prostate cryotherapy technique is an innovation at national level; our center practices it exclusively. This study is the first prospective study in Romania, on a statistically significant sample of patients with prostate cancer treated by primary cryotherapy.

