



Prostat Kanserinde Fokal Tedaviler: HIFU Güncel Durum Değerlendirilmesi

Focal Therapy for Prostate Cancer: Current Status of HIFU

Dr. Tayyar Alp Özkan¹, Dr. Saadettin Eskiçorapçı²

¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Kocaeli, Türkiye

²Aabadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Güncel tedavi kılavuzlarında Prostat Kanseri (PCa) tedavisinde Radikal Prostatektomi (RP), brakiterapi ve pelvik radyoterapi ilk sırada önerilmektedir. Bu makalede lokalize PCa hastalarında High Intensity Frequency Ultrasound treatmentnin (HIFU) etkinliği ve onkolojik sonuçları güncel literatür çerçevesinde derlenmiştir. HIFU ultrason dalgalarının iç bükey bir ultrason probu ile çıkış noktasından yaklaşık 3-4 cm uzaklıkta bir alanda etkili olacak şekilde odaklanması prensibine dayanmaktadır. İlk defa 1995 yılında RP yapılacak tek taraflı tümörü olan (T2a-T2b) 29 hastada kullanılmış ve PCa tedavisinde tümör ablasyonunu başarılı bir şekilde yaptığı gösterilmiştir. Avrupa'da rutin tedavi olarak kullanılmaktadır. Ancak Amerika Birleşik Devletlerinde Food and Drug Administration (FDA) onayı bulunmadığı için sadece klinik çalışmalarda kullanılabilir. Diğer definitif tedavilere göre yeni bir tedavi yöntemi olan HIFU'nun 10 yıllık orta vadeli sonuçları ortaya çıkmaya başlamıştır. Özellikle düşük risk grubu hastalarda tedavi başarısı yüksektir. Ancak yayınlanan çalışmalarda tüm gruplarda %80 negatif biyopsi başarısı sağlayan bir tedavi seçeneği olarak primer definitif tedaviler arasına girmesi için daha kesin sonuçlara ihtiyacı vardır. Başarı oranları düşük de olsa tüm PCa'nın risk gruplarında (düşük, orta, yüksek) kullanılabilmesi, başarısız HIFU, radyoterapi veya brakiterapi sonrası kurtarma tedavisi olarak uygulanabilmesi ile dikkat çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, fokal tedavi, HIFU

Summary

First choice treatment options for Prostate Cancer (PCa) are Radical Prostatectomy (RP), brachytherapy and pelvic radiation therapy in current guidelines. The aim of this paper was to review effectiveness and oncological results of high intensity frequency ultrasound treatment (HIFU) in patients with localized PCa. HIFU technology is based on a principle of focused ultrasound (US) waves in an area-sized 3x3x11 mm with a convex ultrasound probe. HIFU ablation was first successfully used in 1995 for 29 pre-radical prostatectomy patients with unilateral tumors (T2-T2b). This treatment option mostly used in Europe in US it has not been approved yet by Food and Drug Administration (FDA) and is used only for clinical trials. HIFU is a relatively new treatment method and 10 years of mid-term results for survival were began to emerge. HIFU biopsy success rates are about 80%. There need to be more accurate and improved results in order to define it as a new definitive treatment option for prostate cancer. Although it has low success rates, it can be used for all risk groups (low, medium, high), it can be used as a rescue treatment after unsuccessful HIFU treatment, radiotherapy and brachytherapy.

Key Words: Prostate cancer, focal therapy, HIFU

Giriş

Güncel tedavi kılavuzlarında Prostat Kanseri (PCa) tedavisinde Radikal Prostatektomi (RP), Brakiterapi (BrT) ve pelvik Radyoterapi (RT) ilk sıralarda önerilmektedir (1). Doğal seyri oldukça uzun olan PCa'nın özellikle son 20 yılda tedavi ile onkolojik sonuçları iyileşmiş ve hastalısız sağkalım süreleri uzamıştır. Buna bağlı olarak tedavi sonrası ortaya çıkan yan etkiler, yaşam kalitesine olan olumsuz etkileri nedeniyle daha az yan etkileri olan tedavilerin arayışını gündeme getirmiştir.

Fokal tedaviler kriyo-cerrahi ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) kılavuzlarda ilk sıralarda önerilen tedavilere bağlı yan etkilerden korunarak daha az morbidite ile uzun süreli

kanser kontrolünü sağlamayı amaçlamaktadır (2). Bu makalede HIFU'nun lokalize PCa hastalarında etkinliği ve onkolojik sonuçları güncel literatür çerçevesinde derlenmiştir.

HIFU Teknolojisi

HIFU Ultrason (US) dalgalarının iç bükey bir prob yardımı ile çıkış noktasından 3-4 cm uzakta 3 mm x3 mm x11 mm boyutlu bir alanda etkili olacak şekilde odaklanması prensibine dayanmaktadır (Şekil 1). Bu enerji odak noktasında soğutulmuş dokuda 80 °C'den daha yüksek sıcaklıklar ortaya çıkartır. Tedavide US dalgalarının mekanik ve termal etkileri yanında kavitasyon ile doku hasarına yol açması ve toplam etki olarak

koagülasyon nekrozuna yol açarak gerçekleşir (1). Tedavi ve görüntüleme için iki ayrı US probu tek başlıkta birleştirilmiştir. Transrektal yapılan tedavi prostat sınırlarının koronal ve sagittal planlarda işaretlenmesi ile başlar. İşaretli alana bilgisayar yardımlı bir program ile çizilmiş sınırlar içerisinde belirli frekans ve güçte HIFU uygulanarak başlar. Mevcut teknoloji ile saatte yaklaşık 10 gr doku tedavi edilebilmektedir (1,3,4).

Diğer definitif ve ablatif tedavilerden farklı olarak HIFU tedavisi sonrası hastalık nüksünde yeniden HIFU uygulanabilmektedir. Ayrıca RT ve BrT sonrası nükslerde kullanılabilen bir kurtarma tedavisidir (1,5).

Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

PCa için klinik kullanıma sunulduğu ilk yıllarda ek hastalık, yaş gibi nedenlere bağlı RP yapılamayan veya RT ve RP kabul etmeyen hastalara klinik çalışmalar kapsamında uygulanmıştır. Klinik verilerin olgunlaşması ile özellikle Avrupa'da PSA \leq 15 ng/mL, Gleason Toplamı (GT) $<$ 8 ve klinik evre T1-2 hastalıkta tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlamıştır (6).

Hasta seçim kriterleri oldukça sınırlı olan yayınlanmış ilk çalışmalarda şifa amaçlanmadığı için tedavi başarısı değerlendirilirken PSA \leq 4,0 ng/mL ve negatif biyopsi kriterleri kullanılmıştır (5,6,7). İlerleyen yıllarda tedavi başarısı kriterleri daha sıkılaştırılmıştır. Çalışmalarda önce RT için tanımlanmış olan 'The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology' (ASTRO) kriterleri (PSA nadir'e ulaşıldıktan sonra 3 defa üst üste PSA yükselmesi) ve daha sonra Phoenix kriterleri (PSA nadir+2 ng/mL) HIFU sonrası takipte de kullanılmıştır (8,9,10). Yapılan HIFU çalışmalarında PSA nüksü, hastalısız sağkalım değerlendirmesi gibi birbirinden farklı sonlanım noktaları tanımlanmıştır. Kendine özgü bir biyokimyasal nüks tanımı olmayan HIFU için PSA nadir değeri üzerinden 1,2 ng/mL daha fazla artış olması Stuttgart kriterleri olarak tanımlanmıştır (6). PSA nüks kriterleri üzerinde halen bir ortak görüş sağlanmamış olsa da Stuttgart kriterleri geçerlik çalışması yapılmış ve klinik çalışmalarda tercih edilmeye başlamıştır (11,12). Yapılan çalışmalarda farklı PSA nüks kriterinin kullanılması, farklı sonlanım noktaları olması çalışmaların çapraz değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak tanımlanan ortak PSA nadir ve PSA nüks kriterlerinin kullanımı ile rutin biyopsinin yerine biyopsi tetikleyicisi olarak PSA kinetiği kullanılması hem çalışmaların raporlanmasında hem de klinik açıdan faydalı olacaktır.

Lokalize Prostat Kanserinde HIFU Uygulaması

Diğer definitif tedavilere göre yeni bir tedavi yöntemi olan HIFU'nun 10 yıllık orta erimli sonuçları ortaya çıkmaya başlamıştır. İlk defa 1995 yılında RP yapılacak tek taraflı tümörü olan (T2a-T2b) 29 hastada kullanılmış ve PCa tedavisinde tümör ablasyonunu başarılı bir şekilde yaptığı gösterilmiştir (13). Avrupa'da rutin tedavi seçenekleri arasında yer edinmiş olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde Food and Drug Administration (FDA) onayı bulunmadığı için henüz sadece faz 3 klinik çalışmalarda kullanılabilmektedir. Avrupa üroloji kılavuzunda HIFU hastalarına uzun dönem (>10 yıl) karşılaştırmalı çalışmaların sonuçlarının olmadığı açıklandıktan sonra sadece lokalize düşük dereceli PCa için (öneri derecesi 3, kanıt derecesi C) önerilmektedir (1).

Kullanılmakta olan iki ticari HIFU sistemi bulunmaktadır. Tedavide kullanılan bu cihazlar zamanla geliştirilerek

günümüzde 3. jenerasyona ulaşmıştır. Prototiplerden başlayarak farklı jenerasyon cihazların kullanımı nedeniyle yayınlanan çalışmaların sonuçları ve yan etkileri homojen değildir. Temelde aynı prensip ile çalışan Ablatherm® (EDAP TMS SA, Vaulx en Velin, Fransa) ve Sonablate® (Focus Surgery inc, indianapolis, ABD) arasında problemlerin odak uzaklıkları gibi teknik özellikler ile hasta pozisyonu açısından farklılıklar bulunmaktadır. Ancak her iki cihazın birbiri ile karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmadığı için bu farklılıkların sonuçlarını değerlendirmek mümkün değildir.

Tedavi Etkinliği ve Onkolojik Sonuçları

Onkolojik sonuçların nasıl değerlendirileceği net olmasa da sonuçlar olumlu görünmektedir. Thüroff ve ark. çalışmasında hastaları D'Amico risk gruplarına ayırarak tedavi başarısını karşılaştırmışlardır. Erken dönem cihazların kullanımı nedeni ile tedavi iki seans olarak her prostat lobuna ayrı ayrı uygulanmıştır. Biyopsi pozitifliği tedavide başarısızlık olarak kabul edilmiştir. Tedavi sonrası negatif biyopsi oranı tüm hastalarda %87,2 iken düşük risk grubunda bu oran %92,1'e kadar yükselmiştir. 2,25 veya 3,0 MHz frekans ve 4 ile 5 saniye atış süreleri ile 4 farklı tedavi protokolü kullanılmıştır. Yüksek frekans (3,0 MHz) ve daha uzun atış süresi (5 sn) ile tedavi edilen hastalarda negatif biyopsi oranı %95 iken düşük frekans (2,25 MHz) ve kısa atış süresi (\leq 4,5 sn) ile tedavi edilen hastalarda negatif biyopsi oranı %44,4'e kadar düşmüştür ($p<$ 0,001) (14). Bu çalışmada kullanılan rektal soğutma sisteminin henüz bulunmadığı prototip cihazlar kullanılmıştır. Kısa atış süresi nedeniyle prototip cihazların kullanıldığı hastalarda negatif biyopsi oranı düşük iken ilerleyen teknoloji ile sonuçlar daha iyileşmiştir.

HIFU tedavisi Fransa'da oldukça fazla kabul görmüş bu sayede yüksek hasta sayılı çalışmalara kaynak olmuştur. Fransa kaynaklı çok merkezli bir çalışmada 803 hastaya ait ortalama 42 aylık takip süreli sonuçları bildirilmiştir. Çalışmada her 3 jenerasyon Ablatherm® HIFU cihazı da kullanılmıştır (1997-1999 Prototip, 1999-2005 Ablatherm® Maxis, 2005 sonrası Ablatherm®integrated). Çalışmanın sonlanım noktası negatif biyopsi olarak tanımlanmış ve Phoenix kriterleri biyopsi tetikleyicisi olarak kullanılmıştır. Çalışma süresince 2. ve 3. jenerasyon cihazlarla birlikte klinik değişikliklere bağlı 723 hastaya HIFU ile birlikte Transüretral Prostat Rezeksiyonu (TURP) uygulandığı bildirilmiştir. Tedavi sonrası 589 hastaya biyopsi yapılmış biyopsi yapılan hastalarda negatif biyopsi oranı %78 olarak bildirilmiştir. Negatif biyopsi oranları yüksek risk grubunda %72 iken düşük risk grubunda %85'e kadar çıkmıştır. PSA nüksü biyopsi sonucu ne olursa olsun hastalık nüksü olarak kabul edilmiş ve ek tedavi (RT veya hormonoterapi) uygulanmıştır. Sekiz yıllık sonuçlarda Kansere Özgü Sağkalım (KÖS) %99 iken genel sağkalım %89 olarak bildirilmiştir. Yapılan çok değişkenli analiz sonucunda (yaş, GT, PSA, T evresi, prostat hacmi, pozitif biyopsi oranı ile) GT ve PSA'nın hastalık ilerlemesinde (PSA artışı, biyopsi pozitifliği veya adjuvan tedavi [RT, Hormonoterapi]) istatistiksel anlamlı bağımsız prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur. HIFU öncesi PSA değerlerine göre \leq 4, 4-10 ve $>$ 10 ng/mL olarak gruplandırıldığında PSA $>$ 10 ng/mL grubunda hastalık ilerleme riskinin 3,8 kat fazla (%95 CI: 1,90-7,73, $p<$ 0,001) olduğu bildirilmiştir. Gleason derecesine göre gruplamada GT 8'den büyük olan grubun ilerlemesinin 1,9 kat (%95 CI: 1,20-3,03, $p=$ 0,007) daha fazla olduğu bildirilmiştir (15). Ortaya çıkan sonuçlara dayanarak hasta seçiminde PSA ve Gleason

derecesinin kullanılması önerilebilir. Bu çalışma 2014 yılında güncellenmiştir. 1997-2009 yılları arasında 12 yıllık bir zaman diliminde süregelen çalışmada ortalama 6,4 yıl takip edilen 1002 hastanın sonuçlarını bildirmiştir. Düşük risk grubunda %76, orta risk grubunda %63, yüksek risk grubunda %57,8 yıl biyokimyasal nüks olmadığı ve 10 yıllık genel sağkalım %80, KÖS %97 olarak bildirilmiştir. Bu uzun takip süresinde metastaz oranı %4 ve 10 yıllık metastaz olmadan sağkalım oranı %94 olarak bildirilmiştir. Çalışmanın güncellenen çok değişkenli analizinde T evresi, PSA, GT ve uygulanan HIFU tedavi sayısı biyokimyasal nüks için istatistiksel anlamlı değişken olarak saptanmıştır. Ayrıca biyokimyasal nüks için PSA nadirin 0,3 ng/ml'den daha düşük olmasının önemi vurgulanmıştır (16).

Blana ve ark. çalışmalarında 6,4 yıl takip süresi ile orta erimli sonuçlarını yayınlamışlardır. HIFU sonrası 5. yıl hastaliksiz sağkalım %66'lık oranla düşük olmasına rağmen hastanın PCa'ya bağlı ölmediği ve genel sağkalımın %90 olduğu bildirilmektedir (10). Düşük hastaliksiz sağkalıma rağmen KÖS'ün bu kadar yüksek olması yavaş ilerleyen PCa'nın ve etkin kurtarma tedavilerinin sonucudur. Bu çalışmada nüks olan hastaların yarısına HIFU sonrası kurtarma tedavisi olarak tekrar HIFU uygulanmıştır. HIFU sonrası hastalık nüksünde tekrar uygulanan HIFU kurtarma tedavisi olarak da başarılı olmaktadır. Artan klinik bilgi ve gelişen cihazlar ile birlikte tedavi protokolleri de değişmektedir. Prototip cihazlarda rektal soğutma sistemi öncesi yan etkilerden kaçınmak için düşük frekans ve kısa atış süresi kullanılmıştır. Rektal soğutma ile daha yüksek frekans ve uzun atış süreli tedavilerin uygulanması mümkün olmuştur (4,17). Kullanıma başlandığı ilk yıllarda tedavide tek başına HIFU uygulanırken, zamanla TURP ile kombine edilerek HIFU'nun daha büyük boyutlu prostatlar için de kullanımı mümkün olmuştur. Ayrıca prostat boyutu TURP ile yeteri kadar küçültülemeyen hastalarda tedaviye hormonoterapi eklenerek HIFU endikasyonu daha da genişletilmiştir (16).

Limani ve ark. yakın tarihte yayınladıkları çalışmalarında 10 yıllık sonuçlarını bildirmişlerdir. Çalışmaya yaş, ek hastalıklar nedeniyle RP yapılmamış veya RT kabul etmeyen hastalar dahil edilmiştir. Hasta seçim kriterleri oldukça geniş olan bu çalışmada prostat boyutu 40 gr üzerinde olan hastalara önce hormonoterapi uygulanmıştır. Yüzde 72 hastada üriner enfeksiyon riskini ve kateterizasyon süresini azaltmak için operasyon sonrası TURP yapılmıştır. Çalışmada PSA nadir <0,5 ng/mL kabul edilmiş ve %65 hastada tedavi sonrası bu değere ulaşılmıştır. Çok

değişkenli analizde biyokimyasal nüks için PSA nadirin bağımsız değişken olduğu bu çalışmada da gösterilmiştir. Biyokimyasal nüks 10 yıllık takip sonrasında düşük risk grubunda %40, orta risk grubunda %68 olarak saptanmıştır. Yüksek risk grubunda ise tüm hastalarda biyokimyasal nüks izlenmiştir (11). Bu sonuçlara göre HIFU yüksek risk grubu hastalarda nüks olasılığı ve ek tedavilerin gerekliliği ile değerlendirilmelidir. Orta risk grubunda biyokimyasal nüks bağılı tekrar HIFU veya hormonoterapi gerekliliği anlatılarak tedavi önerilmelidir.

2008'de yayınlanan bir çalışmada tedavi başarısızlığı Phoenix kriterleri (nadir PSA+2 ng/mL veya pozitif biyopsi veya kurtarma tedavisi) ile tanımlanmıştır. Yüz üç hastanın ortalama 4,9 yıllık takip sonuçlarının verildiği çalışmada HIFU sonrası PSA nadir değerleri ≤0,2 ng/mL (grup 1), 0,2-1 ng/mL (grup 2) ve >1 ng/mL (grup 3) olarak gruplandırılmıştır. Çok değişkenli analizde hastaliksiz sağkalım için (tedavi öncesi PSA, GT, yaş, prostat hacmi, T evresi ile karşılaştırıldığında) sadece PSA nadirin bağımsız prognostik değişken olduğu saptanmıştır. PSA nadir için grup 1 ile karşılaştırıldığında tedavi başarısızlığı grup 2 için 7,4 (%95 CI: 1,2-43,9 p=0,027) ve grup 3 için 58,3 (%95 CI: 11,2-303,7 p<0,001) kat artmış olarak saptanmıştır (18). Bu sonuçlara bağlı olarak henüz fikir birliği sağlanmamış olsa da PSA nadirin 0,2 ng/mL den küçük olması kabul görmeye başlamış bazı çalışmalarda bu eşik değer kullanılmıştır (6,15).

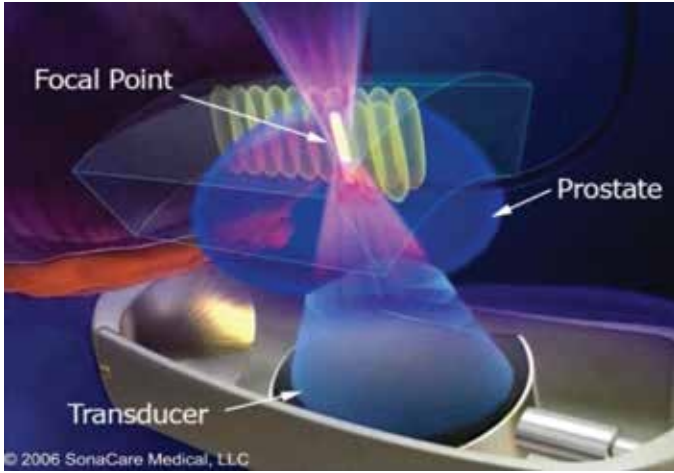
HIFU hem RT, BrT sonrası hemde fokal tedaviler sonrası tekrarlayan hastalıkta kurtarma tedavisi olarak tekrar kullanılabilir. Özellikle RT sonrası nüksde başarılı bir kurtarma tedavisi olabilmektedir. Hem primer tedavi hem de kurtarma tedavisi olarak düşük risk hastalarda daha iyi olmak üzere orta ve yüksek risk hastalarda da oldukça iyi sonuçlar elde edilmektedir (Tablo 1) (15).

HIFU Yan Etkileri

HIFU tedavisi sonrası en sık karşılaşılan yan etkiler erektil disfonksiyon (%44), mesane çıkım yolu tıkanıklığı (%17), üretra darlığı (%12), inkontinans (%8) ve üriner enfeksiyon (%7,5) olarak sıralanmaktadır. Ayrıca daha seyrek diğer yan etkiler idrar retansiyonu, kronik perineal ağrı, epididimit ve prostatit görülmektedir. HIFU'nun en çok endişe edilen ve geniş kapsamlı ciddi tedavi gerektiren komplikasyonu üretro-rektal fistül oranı ise %1 olarak bildirilmektedir (17).

Tablo 1. HIFU çalışmalarının sonuçları

Yazar, tarih	Hasta sayısı (n)	Evre	Yaş (Ortalama)	Prostat hacmi (ml)	Takip Süre (ay)	Negatif biyopsi (%)	Kansere özgü sağkalım (%)
Chaussy (2)	184	T1-2, Nx, M0	72	26	6	80	80
Gelet (5)	82	T1-2, Nx, M0	71	34,9	17	78	62
Thüroff (14)	402	T1-2, Nx, M0	69,3	28	13,5	87,2	87
Blana (10)	140	T1-2, N0, M0	69,1	23,9	86,4	93,4	66
Poissonier (21)	227	T1-2	69		27,5	86	66
Crouzet (16)	1002	T1-3	71	23	83	63	94
Uchida (22)	918	T1-3, N0, M0	68	22,3	18	-	97,4
Ganzer (18)	103	T1-2	65,7	24	59	91	-



Şekil 1. HIFU dalgalarının iç bükey prob ile odaklanması

Akut idrar retansiyonunun en önemli nedeni termal hasara bağlı prostat ödemi ve ortaya çıkan nekrotik doku artıklarının işeme ile atılmasında ki zorluktur (11). Tedavi öncesi yapılan TURP ile bu yan etki anlamlı derecede sınırlandırmaktadır (17).

Prototip cihazlardan sonra gelişen teknoloji ile daha etkin ve daha az yan etkili tedaviler mümkün olmaya başlamıştır. On iki yılda 3 jenerasyon cihazında kullanıldığı onkolojik sonuçlarına yukarıda yer verilen çalışmada yeni ve eski jenerasyon cihazlar arasında inkontinans oranı %6,4'den %3,1'e kadar inmiş mesane çıkım yolu darlık oranı ise %34,9'dan %5,9'a kadar gerilemiştir (16). Bu çalışma ile orta-uzun dönem HIFU tedavisinin güvenilirliğine dair olumlu sonuçlar ortaya çıkmıştır.

HIFU tedavisi yüksek erektil disfonksiyon oranları ile ilişkilendirilmektedir. Ancak çalışmaların çoğunluğunda ortalama yaş 69'un üzerinde bildirilmiştir. Eretil disfonksiyon oranı yüksek olan ileri yaş grubu bu hastalarda HIFU sonrası ortaya çıkan erektil disfonksiyon yüksek görülmeyle birlikte sonuçlar tartışmaya açıktır. Ayrıca çalışmalarda kullanılan farklı ölçekler çalışmalar arası çapraz değerlendirme yapılmasını da zorlaştırmaktadır.

HIFU sonuçlarını netleştirmek amacıyla ABD'de iki ayrı prospektif çalışma başlatılmıştır. Bu iki çalışmanın yayınlanmış olgu serileri sonrası ilk karşılaştırmalı çalışmalar olmaları nedeniyle bir çok klinik soruya cevap vermesi mümkün olabilir. HIFU'nun BrT ile karşılaştırıldığı ilk çalışmada (NCT00770822) birincil sonlanım noktası tedavi sonrası 24. ay PSA'nın 2 ng/mL'den daha yüksek olup olmayacağıdır. Aralık 2013'de son hasta alımı yapılan çalışmanın sonuçları beklenmektedir. Bir diğer çalışmada ise (NCT00295802) HIFU ve kriyoterapi ile 24. ay ASTRO kriterlerine göre PSA ve hastaların belirlenen PSA nadir değeri $\leq 0,5$ ng/mL'ye erişimi araştırılmaktadır. Hasta alımı tamamlanan bu iki prospektif çalışma randomize olmasalar da ilk prospektif çalışmalar olmaları nedeniyle oldukça önemlidir (19).

Sonuç

Lokalize PCa tedavisi için kılavuzlarda önerilen altın standart tedavi halen RP'dir. Hastanın kliniği, tümörün evre ve derecesi, PSA seviyesi gibi değişkenler göz önünde bulundurularak RP dışında RT ve BrT'de yüksek kanıt dereceleri ile önerilmektedir.

Bekle-gör (WW) ve aktif izlem önerilen diğer yöntemlerdir. Doğal seyri oldukça uzun olan PCa için yeni yayınlanmaya başlayan 10 yıl takip süreli çalışmalar ancak orta erimli sonuçlar hakkında bilgi vermektedir. PCa'da %80 civarında negatif biyopsi başarısı sağlayan bir tedavinin definitif tedaviler arasında sayılabilmesi mümkün değildir. FDA onayı bulunmayan henüz uzun erimli sonuçları ve kontrollü çalışmaları olmayan HIFU'nun halen deneysel bir tedavi seçeneği olduğu unutulmamalıdır. Tüm bu olumsuzluklara rağmen tüm risk gruplarına (düşük, orta, yüksek) uygulanabilmesi, özellikle düşük risk grubunda çok yüksek hastalısız sağkalm sağlayabilmesi ileride umut vericidir.

Konsept: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Dizayn: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Literatür Arama: Saadetin Eskiçorapçı

Analiz veya Yorumlama: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Literatür Arama: Tayyar Alp Özkan, Saadetin Eskiçorapçı

Yazan: Tayyar Alp Özkan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

1. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2014.
2. Eskiçorapçı S, Toktaş C. Prostat kanserinde fokal tedavi gelecekte standart tedavilerin yerini alabilir mi? Üroonkoloji Bülteni 2011;2:56-62.
3. MD MOK. chapter 106 - High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer. Tenth Edition: Elsevier Inc.; 2012. sf. 2897-902.e1
4. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-Intensity Focused Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. European Urology 2010;58:803-815.
5. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. J Endourol 2000;14:519-528.
6. Blana A, Brown SCW, Chaussy C, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. BJU Int 2009;104:1058-1062.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. J Urol 1999;161:156-162.
8. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1035-1041.
9. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9:439-443.
10. Blana A, Murat FJ, Walter B, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. Eur Urol 2008;53:1194-11201.
11. Limani K, Aoun F, Holz S, et al. Single High Intensity Focused Ultrasound Session as a Whole Gland Primary Treatment for Clinically Localized Prostate Cancer: 10-Year Outcomes. Prostate Cancer 2014:1-7.
12. Ripert T, Azemar M-D, Menard J, et al. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. BJU Int 2010;107:1899-1905.

13. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55:3346-3351.
14. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003;17:673-677.
15. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric Oncologic Outcomes of High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer in 803 Patients. *Eur Urol* 2010;58:559-566.
16. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, et al. Whole-gland Ablation of Localized Prostate Cancer with High-intensity Focused Ultrasound: Oncologic Outcomes and Morbidity in 1002 Patients. *Eur Urol* 2014;65:907-914.
17. Lukka H, Waldron T, Chin J, et al. High-intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: a Systematic Review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011;23:117-127.
18. Ganzer R, Rogenhofer S, Walter B, ve ark. PSA Nadir Is a Significant Predictor of Treatment Failure after High-Intensity Focussed Ultrasound (HIFU) Treatment of Localised Prostate Cancer. *Eur Urol* 2008;53:547-553.
19. Ganzer R, Blana A. Do We Have Enough Evidence to Recommend the Routine Use of High-Intensity Focussed Ultrasound for the Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer? *Eur Urol* 2010;58:816-818.
20. Chaussy CG, Thuroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:293-299.
21. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381-387.
22. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, et al. Improved Outcomes with Advancements in High Intensity Focused Ultrasound Devices for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Urol* 2015;193:103-110.