

Prostat kanserinde fokal tedavi gelecekte standart tedavilerin yerini alabilir mi?

Could focal therapy in prostate cancer replace standard therapy in the future?

Dr. Saadettin Y. Eskiçorapçı, Dr. Cihan Toktaş

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Denizli

ÖZET

PSA kullanımının yaygınlaşması küçük hacimli, düşük dereceli ve organ sınırlı prostat kanserlerinin sayısında önemli bir artışa yol açmıştır. Aktif izlemin de bu grup hastalarda giderek popülerize olduğu günümüzde fokal terapi gibi organ koruyucu tedaviler seçilmiş hasta gruplarında iyi bir seçenek olabilir. Bu yüzden fokal terapiler(HIFU, CSAP vs.) seçilmiş vakalarda ilgi çekici bir tedavi stratejisi olarak gelişimini sürdürmektedir

Fokal tedavinin amacı radikal tedaviye bağlı yan etkilerden korunarak minimal morbidite ile uzun süreli kanser kontrolü sağlamaktır. Fakat fokal tedaviler için uygun seçim kriterleri henüz netleşmemiştir. Fokal tedavide tanı amaçlı kullanılan haritalandırma biyopsi protokolleri, görüntüleme yöntemleri ve biyokimyasal belirteçler gibi tanısal yöntemler fokal tedavinin etkinliğinin artırılması için kullanılmaktadır.

Bu tekniğin dezavantajları ise prostat kanserinin net olarak evre ve derecelendirmesinin yapılamaması, tedavi edilmeyen kanser odaklarının doğal seyrinin tam olarak bilinmemesi, takipteki zorluklar ve diğer tedavi yöntemleriyle henüz karşılaştırılmamasıdır.

Fokal tedavi konusundaki ilk tecrübeler olumlu ve cesaret vericidir fakat çalışmaların dizaynları ve hasta sayılarının yetersizliği bu konudaki yetersizliklerdir.

Fokal tedavi cesaret verici bir tedavi alternatifidir ve zaman içinde düşük riskli ve iyi seçilmiş prostat kanseri hastaları için değerli bir tedavi seçeneği haline gelebilir. Fakat fokal tedavinin klinik pratikte daha fazla kullanılması için prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: fokal terapi, prostat kanserir, adikal prostatektomi

İletişim (✉): drsye@yahoo.com

ABSTRACT

Prostate-specific antigen screening has led to a dramatically increased detection of small-volume, low grade and organ-confined prostate cancer. In an era where active surveillance is now considered a feasible alternative for low-risk prostate cancer patients, it is possible that organ-sparing treatments like focal treatments options (HIFU, CSAP vs.) could also be good treatment alternatives in selected patient groups. Focal therapy is an appealing strategy for any tumor and in time may prove to be a valuable treatment option for low-risk, carefully selected prostate cancer patients.

The aim of focal therapy is to achieve long-term cancer control with minimal morbidity yet without the side effects of radical therapy. Appropriate selection techniques for focal therapy are developing. Diagnostic methods for focal therapy like extensive mapping prostate biopsies, imaging techniques, and biomarkers are obligatory to improve the efficacy of focal therapy.

Limitations of focal therapy consist of the incapability to stage or grade the prostate cancer accurately, suboptimal diagnostic methods, uncertainty regarding the natural history of untreated cancer foci, difficulties in follow-up and the lack of comparison with other treatment strategies. Early experiences of focal therapy evaluating a variety of modalities are encouraging but hampered by study design limitations and small sample sizes.

Focal therapy is an encouraging treatment alternative and in time may be proven to be a valuable treatment option for low-risk, carefully selected prostate cancer patients. Prospective clinical trials had to be done before the strategy of focal treatment is accepted in clinical practice.

Key words: focal therapy, prostate cancer, radical prostatectomy

Prostat kanseri, gelişmiş ülkelerde son yıllarda artan PSA kullanımı sayesinde erkeklerde en sık tanı alan kanser sıralamasında 1. sırada yer almaktadır(1). Ülkemizde ise prostat kanseri Üroonkoloji Derneğinin 2010 yılında açıkladığı insidans çalışmasında ikinci sıklıkta görülmektedir.

2011 yılı itibarı ile PSA kullanımının da yaygınlaşması ile prostat kanserlerini çok önemli bir kısmı organa sınırlı kanserlerden oluşmaktadır.(2,3) Bu hasta grubunda radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi uzun dönemde çok iyi onkolojik etkinlik sağlamaktadır (4). 1987 ile 2005 yılları arasında 4 merkezde RP yapılan 11 000 hastada 15 yıllık kanser spesifik mortalite oranı % 4-7 olarak bulunmuştur (5). Benzer hasta grubunda radyoterapi uygulanan hastalarda da 10 yıllık kanser spesifik mortalite oranı % 3-6 olarak bulunmuştur (6,7). Fakat her iki yöntemde hastaların belli bir kısmında uzun süreli inkontinans ve erektil disfonksiyona neden olabilmektedir. Ayrıca ameliyat için perioperatif morbidite ve hatta mortalite, radyoterapi içinse barsak problemleri sözkonusudur.

Yakın zamandaki RP serilerinde ortalama tümör hacminin ~1 cm3 (8) olduğu bulunmuş ve organa sınırlı ve iyi diferansiye hastalıkta kansere bağlı ölüm oranının çok düştüğü hatta neredeyse olmadığı belirtilmiştir (5,9,10). Örneğin 3756 organa sınırlı ve Gleason skoru ≤ 6 olan 3756 hastalık bir seride sadece 1 hasta prostat kanseri nedeniyle ölmüştür (5). Son yıllarda yukarıda bahsedilen sebeplerden dolayı düşük riskli prostat kanserlerinde aktif izlem politikaları geliştirilmiştir. Bu serilerde 10 yıllık kansere özgü survi oranları %92 ile % 100 arasında değişmektedir (11,12-14). Fakat gözlem yöntemleri hastalarda anksiyeteye neden olabilmektedir ve klinisyenler genç, sağlıklı ve uzun yaşam beklentisi olan hastalara bu yöntemi önermede kararsızlıklar yaşamaktadır (15,16). Güncel tedavi yöntemlerinin yukarıda sayılan dezavantajları nedeni ile son yıllarda fokal tedavi çalışmaları hız kazanmıştır.

Fokal terapi şöyle tanımlanır: Minimal invaziv yöntemleri kullanarak normal prostat dokusunu, nörovasküler demeti ve sfinkteri koruyarak prostata sınırlı kanserin ablasyonu. Fokal tedavi kriyoterapi [CSAP (Cryosurgical Ablation of Prostate)], HIFU (High Intensity Focused Ultrasound), RITA (Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation), FDT (PhotoDynamic Therapy), MRgFUS (Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound) gibi yöntemler kullanılarak yapılabilir (Tablo1).

Tablo 1. Prostat kanserinde fokal tedavi yöntemleri.

Prostat kanserinde fokal tedavi yöntemleri

- 1- Kriyoterapi (CSAP:Cryosurgical Ablation of **Prostate**)
- 2- HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)
- 3- RITA(Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation),
- 4- FDT (PhotoDynamic Therapy)
- 5- MRgFUS (Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound)

Prostat kanserinde fokal terapinin kullanımının en önemli problemlerinden birisi prostat kanserinin çok odaklı olma eğilimidir (17). Bununla birlikte multifokal tümörlerin ayrı ayrı kolları incelendiğinde bu tümörlerin %40-80'i 0.5 cc'den daha az olduğu ve bu tümörlerin klinik önemsiz tümörler olabileceğini öngören bir çok çalışma bulunmaktadır (18-20).

Prostat kanserinde fokal tedaviye uygun hastalar birçok araştırmacı tarafınca tek taraflı kanseri olan hastalar olarak tanımlanmıştır. Tareen ve ark. radikal prostatektomi yapılan 1458 hastayı incelemiş ve düşük riskli tek taraflı kanseri olanlarla iki taraflı kanser olanlar arasında sonuçlara arasında fark olmadığı bulmuş ve hasta seçimi için hastalığın tek veya iki taraflı olmasından ziyade klinik riskin kullanılması gerekliliğini vurgulamıştır (21).

Sonuç olarak 2011 yılı itibarı ile hastalar prostat kanserinin tedavi edilmesini istemekle beraber bunun en az morbid ve en konforlu şekilde olmasına da önem vermektedirler. Ayrıca, özellikle ülkemizde birçok hasta izlem politikaları ile çok fazla stres yaşamakta ve herhangi bir tedavi yöntemini tercih etmektedirler.

Bu derlemede organa sınırlı prostat kanserinin tedavisinde fokal tedavinin (CSAP, HIFU, RITA, Fotodinamik tedavi ve MR guided US) günümüzdeki yeri ve gelecekte cerrahi ve radyoterapiye alternatif olup olmayacağı konusu irdelenecektir (Tablo 1).

Neden fokal terapi?

Çünkü 2011 yılı itibarı ile hastalar prostat kanserinin tedavi edilmesini istemekle beraber bunun en az morbid ve en konforlu şekilde olmasına da önem vermektedirler. Bu aşamada fokal tedaviler hastaların hem tedavi hem de en az yan etki isteklerini karşılayabilecek olan bir tedavi yöntemi olarak karımıza çıkmaktadır

Fokal tedavilerin kullanımının artması ve hastalara bir seçenek olarak sunulmaya başlanması 'index tümör' kavramının oluşmasına yol açmıştır. Index tümör birçok kaynaktan kanserin toplam hacminden, kanser rekürrensinden ve Gleason skorundan sorumlu olan kanserin en geniş lezyonu olarak tanımlanmıştır (22).

500 hastalık bir RP serisi değerlendirildiğinde toplam hacim kadar indeks tümör hacmini de rekürrensi öngörmeye yararlı olduğu (22) ayrıca düşük riskli hastalarda sekonder tümör odağının olmasının rekürrens oranlarını etkilemediği bulunmuştur (23).

100 RP hastasını değerlendiren başka bir seride ise hastaların sadece %3'ünde indeks tümörün primer Gleason skorunun diğer lezyonların primer skorundan daha düşük olduğu bulunmuştur (24).

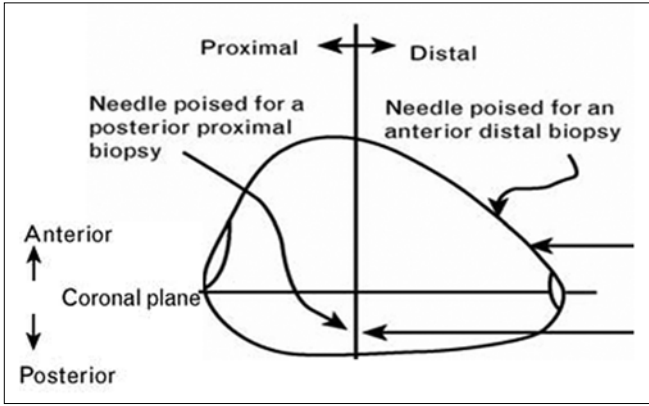
Bu detaylı çalışmalar prognozu belirlemede genelde tek etken olan indeks lezyonun hedeflenmesini desteklemektedir.

Fokal terapi için en uygun hasta seçimi

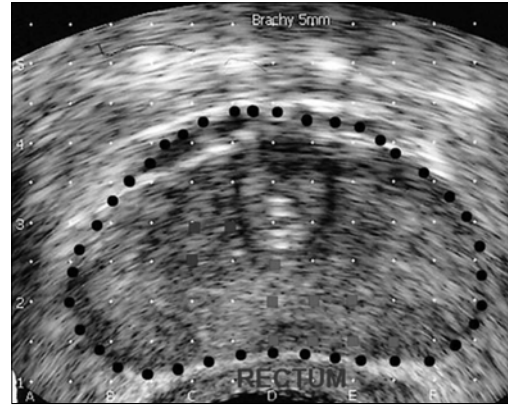
Fokal terapi prostatın subtotal ablasyonunun amaçlayan herhangi bir minimal invaziv yöntemdir. İdeal hasta grubu tek odaklı, tek taraflı veya indeks lezyona eşlik eden ve düşük risk karakterlerini taşıyan hastalar olarak değerlendirilebilir. Çok odaklı ve iki taraflı lezyonu olan hastalar günümüz şartlarında fokal tedaviye uygun değillerdir.

Fokal terapiye görüntüleme ve biyopsi

Fokal tedavi öncesi tüm kanser odakları saptanmalı ve görüntülenmelidir. Bu hem tedavi seçimi hem de takip için önemlidir. Hedeflenen alanlar radyolojik olarak kanser ile uyumlu ve biopsi ile kanıtlanmış alanları içerir. Bu alanlara 1/6, yarım veya ¾ ablasyon yapılabilir.



Şekil 1. Haritalandırma biyopsisi



Şekil 2. Haritalandırma biyopsisi için yöntemde prostatın bölgelere ayrılması alanların 5mm aralıklarla belirlenmesi

USG

Son 20 yıldır gri skala USG prostat görüntülemesi ve biyopsinin temelini oluşturmaktadır. Renkli ve power doppler yöntemleri eş zamanlı kan akımını izleyerek tekniği geliştirmek amacıyla kullanılmıştır. Ek olarak kontrastlı transrektal USG (CEUS) vasküler perfüzyonu paternini görüntülemek için kullanılmıştır. 3 boyutlu power doppler CEUS >5mm tüm tümörlerin %68-%79'unu belirleyebilmektedir (25).

PSA değerleri 4-10 ng/ml aralığında olan 380 hastaya CEUS hedefli ve random biyopsinin kombine olarak uygulanmış ve % 37 oranında kanser saptanmış. Bu hastalara bu yöntemlerden sadece birisi uygulandığında ise %27 oranında kanser saptanabileceği ve bu kanserlerin daha çok yüksek Gleason skorlu tümörlerden oluşacağı bulunmuştur (27).

Buna karşın, CEUS hedefli biyopsilerin; random biyopsilerde CEUS hedefli biyopsilerin yarısı kadar sayıda biyopsi alınmasına rağmen random biyopsilerle benzer oranlarda kanser saptadığı da bulunmuştur (26).

Halpern ve Ark. sextant biyopsi yapılan 60 hastanın kontrast öncesi ve sonrası görüntüleri skorlamışlar ve geleneksel gri skalaya oranla kontrast kullanımının spesifitede azalma olmadan (%83-80), sensitiviteyi % 38'ten %65'e yükselttiğini saptamışlardır (28).

Elastografi prostat kompresyonu ve dekompresyonu sonrası sinyal değişikliklerini karşılaştırarak USG'nin etkinliğini arttırmayı amaçlayan bir yöntemdir. Bilgisayar yardımıyla USG (Histo-Scanning; Advanced Medical Diagnostics, Waterloo, Belgium) ise USG bilgilerinin bilgisayar ile analizine dayanan bir tekniktir. Bu teknikle yapılan ve RP yapılacak 13 hastanın incelenmesinde hastaların 12 tanesindeki >0.5 cm3 hacmindeki tümörler doğru olarak saptanmıştır (29).

MRG

Multiparametrik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) prostatın anatomik ve metabolik özelliklerini öngörebilmektedir ve en umut vaat eden görüntüleme yöntemidir. Endorektal coil aracılığıyla T2 ağırlıklı, dinamik kontrastlı, difüzyon ağırlıklı ve spektroskopik görüntüler alınır. Bu yöntemin kullanıldığı küçük seriler bu yöntem açısından cesaretlendirici sonuçlar vermiştir.

Yakın zamanlı bir çalışmada, Endocoil MR sonrası RP yapılan 49 hastanın 1,5 T MRI ile yapılan incelemesinde prostat alanı 0-4 arasında skorlanmıştır (kesinlikle tümör değilken kesinlikle tümöre doğru). RP bulguları ile MRG karşılaştırıldığında >4 mm ve Gleason skoru ≤6 olan tümörlerin difüzyon ağırlıklı yöntemle (%81 sensitivite ve %84 spesivite) T2 ağırlıklı yöntemle saptanabilirliği (%54 ve % 91) karşılaştırılmıştır (30).

Villers ve ark. 24 hastada prostatın morfolojik özelliklerini ve T1-T2 görüntülerini prostatın kadranslarını skorlamak için kullanmışlar ve >0.5 cm3 tümörler için %90 sensitivite ve %88 spesifite saptamışlardır (31).

Son olarak 52 hastaya RP öncesi 3 T dinamik kontrastlı MR görüntüleri patolojik inceleme ile karşılaştırılmış. Kanser dokuların normal periferik zon ile karşılaştırıldığında kanserli dokuların % 56 oranında daha fazla kontrastlandığı saptanmıştır. Ayrıca bu MR tekniği kanserli dokuyu saptamada %89 sensitivite ve %90 spesifite göstermiştir (32).

Haritalandırma biyopsisi

Haritalandırma biyopsisi adından da anlaşılacağı üzere prostat glandının ayrıntılı haritalandırılmasını ve hem hastanın hem de doktorun tedaviye karar verme aşamasında daha iyi bilgilenmesini ve doğru karar verilebilmesini sağlar. Haritalandırma biyopsisi

endikasyonları; anormal rektal muayene, yüksek PSA, PSA ikilenme zamanının kısa olması gibi yüksek riskli hastalarda daha önce yapılan prostat biyopsilerinin negatif olması ve prostat kanser tanısı olan ve ablatif tedavi yöntemi planlanan hastaların kanserli dokularının tam olarak odaklanmasını sağlamaktır (33).

Haritalandırma için transperineal saturasyon biyopsisi Barzell ve Melamed ile Barzell ve Ark tarafınca tarif edilmiştir (34,35). Prostat 3 hat ile 8 bölgeye ayrılır (Şekil 1-3). Bu hatlar;

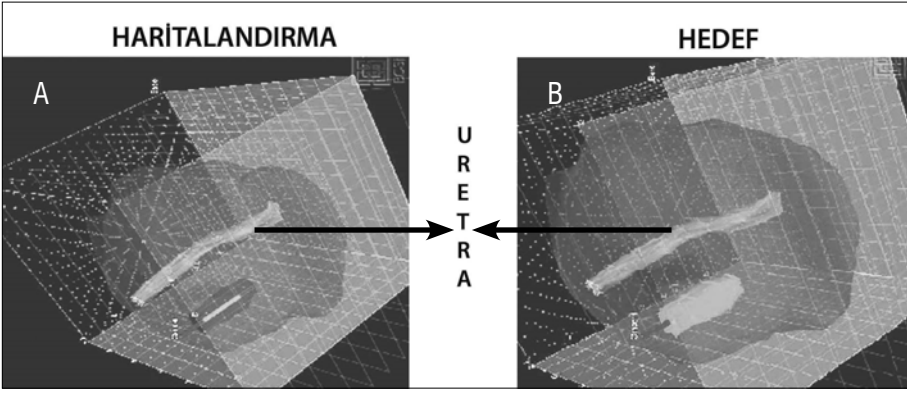
- 1- Transvers bir hat proksimal (base) ve distal (apex) olarak ikiye böler.
- 2- Sagittal bir hat sağ lob ve sol lob olarak ikiye böler.
- 3- Koronal bir hat ise anterior ve posterior alanlar olarak ikiye böler (35)

Bu işlem sırasında istenirse üretranın net izlenebilmesi için foley kateter takılabilir (36). Ardından perineal bölgeye bir brakiterapi template'i yerleştirilir ve prostatın dış kenarından başlanarak mediale doğru her biyopsi 5-10 mm olacak şekilde biyopsiler alınır. Bu biyopsiler yukarıda anlatılan 3 hat yardımıyla prostatta oluşan 8 alandan da alınır. Mapping biyopside alınacak olan biyopsi sayısı prostatın hacmine göre değişiklik gösterir (17). 2005'te Crawford (37) biyopsiler arasındaki uzaklığın 5 mm olmasının 10 mm olmasına oranla kanser tanısı koymada daha etkin olduğunu söylemiştir.

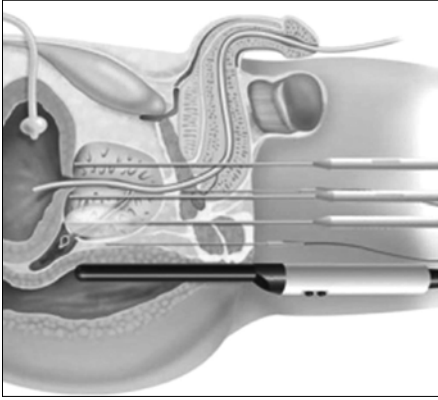
Fokal terapi teknikleri

CSAP (cryosurgical ablation of prostate) kriyoterapi

Kriyoterapi prostat dokusunun çok düşük ısı indüksiyonu yoluyla ablasyonudur. İlk kez 1966 yılında Gonder ve ark. tarafınca uygulanmıştır (38).



Şekil 3. (A) Haritalandırma biyopsisinde saptanan tümör odağı (ince sarı hat) (B) Bu tümör odağına uygulanacak tedavinin hedeflenmesi (yeşil alan)



Şekil 4. CSAP

Sıvı nitrojen bazlı birinci kuşak kriyoterapi görüntüleme yöntemlerinin gelişmemiş olması ve üretral ısıtıcıların olmaması nedeniyle etraf dokularda ciddi komplikasyonlara neden olmuştur. Bu komplikasyonlar üretral darlıklar, rektal fistüller ve idrar- gaita inkontinansı olarak sıralanabilir

İkinci kuşak olarak değerlendirilebilecek uygulamalarda ise üretral ısıtıcılar ve transrektal USG kullanılmaya başlanmıştır ve birinci kuşak uygulamalara oranla komplikasyon oranlarında ciddi anlamda iyileşme sağlanmıştır.

Günümüzde ise 1997 yılında ilk kez Wong tarafından uygulanan ve dondurucu olarak argon gazının ve ısıtıcı olarak da helyum gazının kullanıldığı 3. kuşak kriyoterapi yöntemleri kullanılmaktadır. Tüm bu teknolojik gelişmelere ve Kriyoterapinin minimal invaziv bir yöntem olarak değerlendirilmesine rağmen %80 hastada impotans ve % 6 hastada da inkontinans gelişmektedir.

Kriyoterapinin avantajları, morbidite oranlarının düşüklüğü, maliyetinin düşük olması, hastanede kalış süresinin kısa olması ve tekrarlanabilirliği olarak sayılabilir.

Uygulama için temel olarak 3 cihaza gereksinim vardır. Bunlar; Transrektal ultrasound, kriyoterapi sistemi, üretral ısıtıcıdır (Şekil 4).

İşlem genel veya spinal anestezi ile yapılabilir. İşlem öncesi hastaya IV antibiyotik uygulanır. Anestezi sonrası hasta litotomi pozisyonuna alınır steril örtüm sonrası hastaya foley kateter takılarak mesane yaklaşık 300 cc doldurulur (39). Mesanenin doldurulmasındaki amaç intraperitoneal organları alandan mümkün olduğunca uzak tutmaktır. Sonrasında transrektal usg ile problemlerin uygulanacağı alan ve sayı belirlenir. Genelde 40 cc boyutlarındaki bir prostat için 6 prob yeterli olmaktadır. Problar perineal yerleştirilir. Problar genelde 2 adet anterior prostata 4 adet posterior prostata olarak yerleştirilir. Posterior prostata yerleştirilen problemlerin ikisi medial ikisi de laterale yerleştirilir. Problar üretral hasarın en aza indirgenmesi için üretradan yaklaşık 5-10 mm uzağa yerleştirilmelidir (40-41). Problar yerleştirildikten sonra tercihen fleksibl sistoskop ile üretrosistostomi yapılarak problemlerin yerleri kontrol edilir (42). Mesane için ise per-op sistostomi kateteri yerleştirilebileceği gibi post-op foley kateter de takılabilir.

Problar yerleştirildikten prostat içindeki ve etraf dokulardaki sıcaklığı ölçmek prostat ortasına eksternal sfinkter, nörovasküler demetlere ve denonvillier fasiasına ısı ölçücüler yerleştirilir. Hastalarda fistül oluşumu ve inkontinanstan kaçınmak için sfinkter ve denonvillier fasiası seviyesinde sıcaklığın 0 derecenin altına inmemesi gerekir (38). Ardından üretraya bir guide üzerinden ısıtıcı prob yerleştirilir. Üretra, dondurma işlemi başlamadan önce yaklaşık 39°C'ye kadar ısıtılır.

Üretra yeterli sıcaklığa getirildikten sonra problemlerden argon gazı verilmeye başlanır. Prostat içindeki sıcaklık - 40 °C olunca argon akımı durdurulur ve helyum gazı verilmeye

başlanır (38). Tek dondurma-ısıtma siklusuna karşın 2 siklusun daha etkili olduğu gösterilmiştir (36,37,43). Ayrıca tek siklus sonrası pozitif biyopsi oranı % 64 iken 2 siklus sonrası bu oran % 11 olarak bulunmuştur (40). Buz toplarının periprostatik dokunun 2-4 mm dışına ve rektal kas dokusuna kadar ilerlemesi önerilir. Her dondurma yaklaşık 10 dk. sürmelidir (44). Sikluslar tamamlandıktan sonra problemler çıkartılır. Problemler çıkartıldıktan sonra hematoma oluşumunu engellemek için perineye 15 dk basınç uygulanır.

Kriyoterapinin hasar oluşturma mekanizmaları

- 1- Hızlı soğutma hücre dışı alanda buz topları oluşturarak hiperosmolar bir ortam oluşturur. Bu da hücre içindeki suyun hücre dışına kaçmasına ve hücrede dehidratasyon ve membran rüptürüne yol açar (freze rupture). Bu durum elektrolit dengesizliğine protein bozulmasına yol açar.
- 2- Isı şoku hücrelerde lipoprotein hasarına yol açar.
- 3- Soğutma işlemi devam ederse hücre içinde buz kristalleri oluşur ve hücre metabolizması tamamen durur.
- 4- Sıcaklık arttırıldığında ise soğutma işlemi sırasında oluşan vazokonstrüksiyon terine dönerek vazodilatasyon oluşur. Bunun sonucunda da hücre dışı sıvı hücre içine girerek hücrenin patlamasına yol açar.
- 5- Soğutma işlemindeki vazokonstrüksiyon hücrelerde hipoksiye neden olur
- 6- Erime fazında oluşan ani vazodilatasyon sonucunda damar geçirgenliği artar, trombosit agregasyonu ve damar trombusları oluşarak damar tamamen tıkanır (39,41).

Kriyoterapide hasta seçimi

Kriyoterapide en iyi sonuçlar PSA < 10 olan hastalarda alınır. Uygun hasta grubu ise Gleason ≤ 7, 10 < PSA < 20, T2b olanlardır. Hasta seçiminde değerlendirilebilecek diğer özellikler ise daha önce pelvik RT alanlar, RT'yi tolere edemeyecek hastalar (inf. barsak hastaları- rektal patolojileri olanlar) olarak sıralanabilir (43, 44). Bu tekniğin kontrendikasyonları ise çok büyük prostat olması, üretraya ve/veya nörovasküler demete (eğer hasta potent ise) çok yakın tümör olmasıdır.

Kriyoterapi ayrıca RP sonrası lokal nükslerde, lokal ileri hastalıkta hormonal tedavi ile birlikte kombine olarak da kullanılabilir (45-46).

Hastalar bu tedavi seçeneği sunulurken özellikle 10 yıldan fazla yaşam süresi beklenen hastalarda unutulmaması gereken en önemli konu bu tekniğe ait uzun dönem sonuçlara (10-15 sene) ait bilgilerin olmadığıdır.

CSAP sonuçları

Prostat kanseri tedavi modalitelerini değerlendirirken lokalize hastalık için yapılan radikal prostatektomi sonrası 10 sene içinde prostat kanseri nedeniyle ölüm riskinin %2.4 olduğu akılda tutulmalıdır (47). Tedavi modalitelerini karşılaştırırken dikkat edilecek önemli hususlardan biride biyokimyasal rekürrens için kullanılan kriterlerdir. Nadir PSA değeri < 0.5 ng/mL olarak alındığında ikinci jenerasyon CSAP cihazları yüksek ve orta riskli hasta gruplarında 5.yıl sonunda sırasıyla %60 ve %36 biyokimyasal nüksüzlük oranı sağlar (48-49)

Long ve ark. yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 975 CSAP hastasını takip etmiş ve 24. ay ve 5. sene sonundaki biyokimyasal nüksüzlük oranlarını düşük riskli hastalarda %76 ve %60, yüksek riskli hastalarda %61 ve %36 olarak yayınlamıştır (50).

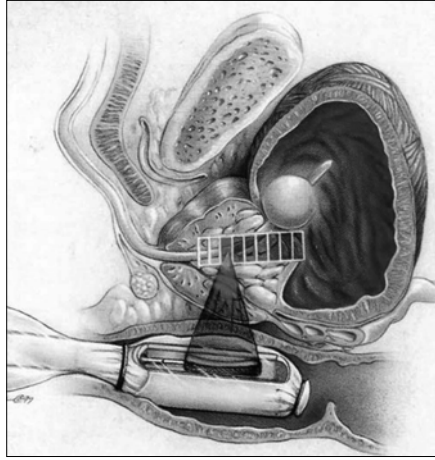
2010 yılında sonuçlanan ve toplam 66 yüksek riskli hastanın CSAP+HT ve RT+HT olarak 2 gruba ayrıldığı çalışmanın sonuçları CSAP ve RT kollarında biyokimyasal rekürrensiz sürelerinin eşit olduğu ve CSAP'ın RT'ye benzer bir başarı sunduğu bulunmuştur (51).

Sinir koruyucu CSAP ise tek taraflı tümörü olan hastalarda sadece tümörün olduğu dokuyu dondurup diğer tarafı tedavisiz bırakma yöntemidir. Henüz orta vade sonuçları yayınlanmadığından deneysel bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (52).

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

HIFU, dokularda termal etki ile koagülasyon nekrozu yapar. Tıpta ilke kez 1960 yıllarında kullanılmaya başlanmıştır (53,54). Prostat kanserinde ise ilk kez 1990'ların başlarında rat ve köpek modellerinde denenilen HIFU 1993'te ilk kez klinik olarak denenmiştir (38). 1995'te ise ilk kez Gelet tarafından prostat kanserinin fokal tedavisinde kullanılmıştır.

HIFU yöntemi bir transduserden salınan yüksek yoğunluklu bir ultrason dalga demetinin ayarlanmış derinlikteki bir doku üzerine odaklanmasıdır. Bu işlem odaklanmış alanda birkaç saniye içinde ani bir sıcaklık artışı (65°-100°) yapar ve koagülasyon nekrozu



Şekil 5. HIFU

oluşturur. Bu durum odaklanan alan ile komşu alanlar arasında keskin bir sınır oluşturur (55).

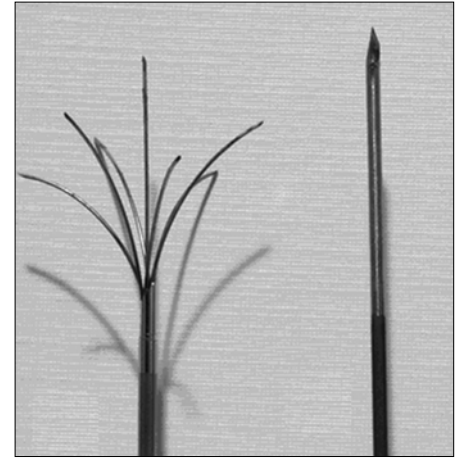
HIFU yönteminde hastaya cerrahi bir işlem yapılmaması ve dokuya herhangi bir iğne batırılma gereksinimi olmaması nedeniyle ilgi çekici bir yöntemdir.

HIFU uygulama tekniği

İşlem genel veya spinal anestezi ile yapılabilir. Tercihe göre foley sonda veya suprapubik kateter takılır. Rektal ısının 37°C' de sabit kalması için rektal soğutucu yerleştirilir. Ardından rektal prob yerleştirilir. Rektal prob kullanılan cihaza göre litotomi veya lateral pozisyonda yerleştirilebilir. Hastanın bilgileri sisteme girildikten sonra işlem bilgisayara aracılığı ile kendisi yürür. Tedavi alanını 3 sn süreyle odaklanarak ısıtılır ve 6 sn soğumaya bırakılır. Bir atış dokuda 2 mm genişlik ve 10-18 mm uzunluğunda eliptik bir alanda etki eder. Bu şekilde planlanan alan atışlara maruz bırakılır. Tüm bu işlemler bipolar USG cihazı aracılığıyla izlenir. 25 cc'lik bir alanın ablasyonu yaklaşık 3 saat sürmektedir(38). İşlem esnasında etki alanını değiştirmek için probun hareket ettirilmesi gerekmektedir. Apex-mid-Base alanları için prob yönlendirilmelidir. Büyük prostatlarda işlem birkaç seansta tamamlanabilir (56). Prostat kanseri multifokal olabildiği için HIFU da sadece kanser olan alan değil tüm prostat dokusu odaklanmalıdır (54).

HIFU endikasyonları; $\leq T2$ Prostat kanserleri, PSA < 15 ng/ml, Gleason ≤ 7 olan hastalardır. Ayrıca prostat hacminin 50 cc'den daha küçük olması da önemlidir (55). Prostat boyutları büyükse HIFU öncesinde hormon tedavisi ve/veya TUR-P yapılabilir (41).

HIFU sonrası en büyük büyük problem malign dokunun tamamının koagüle edilip



Şekil 3. RITA Elektrodları

edilemediğidir. Bunun tam olarak anlaşılması ise henüz mümkün değildir. Bu konuda yapılan bazı çalışmalar HIFU sonrası transrektal MR incelemesinin bu konuda faydalı olabileceği yönündedir. Fakat bu çalışmalarda MR bulguları ile HIFU sonrası tekrarlanan biyopsi sonuçlarının korele olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu nedenle MR sonuçlarına güvenerek HIFU sonrası biyopsi gereksiniminin ortadan kaldırılamayacağı belli değildir (57).

HIFU'nun en sık komplikasyonları komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları, üriner retansiyon, fistüller, üretral darlıklar, inkontinans ve erektil disfonksiyondur. Retansiyon ve darlık komplikasyonları HIFU öncesi TUR-P yapılan grupta önemli oranda daha düşük bulunmuştur. Ayrıca işlem öncesi TUR-P inkontinans riskini arttırmamaktadır (58). Aynı çalışmada rektal duvar kalınlığının 6mm'den kalın olması fistül oluşumu için bir risk faktörü ve HIFU için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmiştir. 1850 vakanın incelendiği bir çalışmada 27 rektouretral fistül izlenmiştir (%1.4) (59).

RITA (Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation)

RITA lokalize prostat kanserinin tedavisinde en son geliştirilen tekniklerden bir tanesidir. Prostat dokusunda 100°C ısı oluşturup koagülasyon nekrozuna yol açmayı hedefler.

Bu yöntem ilk kez BPH hastalarında denenmiştir (38). 2005 yılında ise Shariat RITA tekniğini prostat kanseri tedavisi için kullanmıştır RITA tekniğinin bu ilk pilot çalışmasında yer alan toplam 11 hastanın 8 tanesi RT sonrası nüks hastalarıydı. Bu 11 hastaya hastaneye yatırılmadan sedasyon altında işlem uygulanmış ve işlem sonrası hastalar evlerine gönderilmiştir.

Hastalara radyofrekans iğneleri transperineal olarak transrektal usg eşliğinde uygulanmıştır. Kanca şeklinde RF iğneleri kullanılmıştır. Tedavisi planlanan lezyonların ¼'ü rektal ısının artması nedeniyle ertelenmiştir. Komplikasyon olarak ise %19 geçici makroskopik hematurî,%9 dizürî ve mesane spazmî izlenmiştir (60).

İşlem sonrası % 90 hastada PSA değerinde %50'den fazla, %46 hastada ise %80'den fazla düşme olmuştur. 12. ay takiplerinde ise hastaların %67'si RITA uygulanan alan açısından %50'si ise genel olarak tümörsüzdü (60).

2006 da Patriarca ve ark. yapılan bir çalışmada ise iğne şeklinde elektrotlar kullanılan toplam 10 hastaya RITA sonrası ortalama 2 hafta sonra radikal prostatektomi yapılarak histopatolojik inceleme yapılmış. Bu çalışmada elektrotlar istenilen alana yerleştirildikten sonra ısı 100°C'ye kadar çıkartılmış ve 5 dk beklenmiş. RP sonrası spesmenlerde makroskopik olarak ablate edilen alanların etraf dokularında keskin sınırlarla ayrıldığı ve bu nekroz alanlarının 9-25 mm çapında olduğu görülmüş. Ayrıca bu alanların mikroskopik incelenmesinde vital kanser hücresi izlenmemiştir (61). Bununla birlikte bu yöntemin güvenilirlik ve etkinliğinin saptanması için daha geniş serilere özellikle uzun dönem takiplere ihtiyaç olduğu belirtilmiştir (62).

FDT (PhotoDynamic Therapy)

FDT oral veya IV yolla uygulanan fotosensitif bir ajana prostata transperineal yöntemle uygun dalga boyundaki ışığın verilmesi ve prostat dokusu içinde son derece toksik olan oksijen radikallerinin oluşturulması esasına dayanır. Bu yöntemde kullanılan fotosensitif ajanların ışığı absorbe edebilme güçleri bu yöntemin etkinliğinin en önemli belirteçidir.

İlk kullanılan fotosensitif ajanlardan olan Temoporfin (meso-tetra-hydroxyphenylchlorine) hastaya IV yolla uygulandıktan sonra 3-5 günde aktive olabilmekteydi. Ayrıca özellikle ciltte biriktiği için bu ilacı alan kişilerin yaklaşık 6 hafta güneş ışığına maruz kalmamaları gerekmektedir (63). Son geliştirilen MotexafinLutetium ve Padoporfin gibi

ajanlarda ise süre 3 saate kadar indirilmiş ve ciltte reaksiyon izlenmemiştir.

Daha büyük dalga boyundaki ışınlar absorbe ederek 3 cm'ye ulaşan alanlarda etkili olabilen Palladyum dahil son geliştirilen vasküler fotosensitif ajanlarla sadece prostat dokusunda değil vasküler yapılarda da etkili olduğu için doku nekrozuna ek olarak vazokonstriksiyon ve damar trombusüne de yol açar (63).

FDT yöntemin en önemli sınırlayıcı özelliği prostat spesifik bir fotosensitif ajan olmaması nedeniyle etraf dokuların etkilenme riskidir. Diğer fokal ablatif yöntemlerde olduğu gibi etkin tedavinin yapılabildiği ve işlem sonrası takip yöntemleri de diğer problemlerle konulardır.

MRgFUS (Magnetic Resonance guided High Intensity Focused Ultrasound)

Bu yöntem daha önce anlatılan HIFU yönteminin MR görüntüleriyle kombine edilerek tedavi planının kişiselleştirilmesini sağlar. Bu yöntemde sadece 3 sn lik bir gecikme ile tedavi edilen alanın MR görüntüleri elde edilebilmekte ve etraf dokuların sıcaklıkları MR aracılığıyla ölçülebilmektedir. Yani MR ile tümör ve ablate edilen alan eş zamanlı 3 boyutlu olarak izlenebilmekte ve bu sayede sistem tarafınca daha ince ayarlar yapılabilmektedir. Bu da daha etkili bir tedavi ve etraf dokuların daha iyi korunabilmesini sağlamaktadır.

The ExAblate 2000 (InSightec Ltd., Haifa, Israel) MR ile HIFU yöntemini birleştiren ilk cihazdır. Bu yöntemde hastanın hastanede yatmasına gerek yoktur ve genel anestezi gerektirmez. Bu yöntemle tedavi edilen hastalar birkaç gün içinde normal yaşamlarına geri dönebilirler (64).

Bu yöntem daha önceleri uterin fibromlarda yoğun bir şekilde kullanılmıştır. Ayrıca mede ve kemik metastazlarında etkili olduğu da küçük ölçekli çalışmalarda gösterilmiştir (64-66). Uterin fibrom için bu yöntemle tedavi edilen hastalarda görülen en sık komplikasyon non-komplike cilt yanıkları ve en fazla 1 sene süren sinir hasarıdır (64).

Prostat kanseri ile ilgili ilk serilerde cesaret verici sonuçlar alınmakla beraber daha uzun dönem sonuçlar beklenmelidir.

Prostat kanserinde fokal terapinin geleceği

Fokal terapi düşük riskli lokalize prostat kanserinde normal prostat dokusunu mümkün olduğunca koruyarak tedaviye bağlı yan etkileri en aza indirip, özellikle kanser progresyonu açısından en büyük potansiyeli taşıyan odağın (index tümör) eradikasyonunu sağlamaktır.

Prostat haritalandırma protokollerinin daha sık kullanılması ve görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sayesinde daha çok hastanın kanser tanısı alacağı ve bu kanserlerin daha iyi görüntülenebileceği beklenmektedir.

Uygun hasta seçimi, indeks lezyonun hedeflenmesi ve başarı oranlarını saptamak konusundaki önemli problemler halen devam etmektedir. Bununla beraber özellikle MRG teknolojisindeki başdöndürücü gelişmeler ilerisi için umut vaat etmektedir.

Birçok yöntemle yapılan ve orta süreli takipler içeren ilk klinik tecrübeler umut vericidir fakat çalışmaların dizaynları ve hasta sayılarının az olması bu çalışmaların en büyük handikaplarıdır.

İlerleyen dönemlere yapılacak, tedavi tekniklerinin ve yan etkilerinin tam olarak belirtildiği yaşam kalite skorlarının incelendiği, dahil edilme kriterlerinin net olarak belirlendiği ve iyi belirlenmiş sonlanım noktaları olan prospektif çalışmalar bu konudaki gelişmeleri daha da hızlandıracaktır.

Fokal terapinin, gelecekteki teknolojik gelişmelere paralel olarak, düşük riskli prostat kanserinin tedavisinde yakın gelecekte ciddi bir yer alacağını düşünmekteyiz. Tabii bunun ne kadar sürede olacağını tümör tanıma için kullanılan görüntüleme ve tanı yöntemlerinin başarısının ne zaman ideal seviyeye geleceği belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *Cancer J Clin.* 2008 Mar-Apr;58(2):71-96.
2. Chan JM, Jou RM, Carroll PR. The relative impact and future burden of prostate cancer in the United States. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 2):S13-6;

3. Matthew R. Smith, M.D. Effective Treatment for Early-Stage Prostate Cancer — Possible, Necessary, or Both? *N Engl J Med* 2011; 364:1770-1772
4. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2008;53:68-80.
5. Stephenson A, Klein E, Kattan M, Han M, Partin A. Predicting the long-term risk of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009;27:15s. Abstract 5007.

6. Tewari A, Johnson CC, Divine G, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer: a case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. *J Urol* 2004;171:1513-9.
7. Bittner N, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Primary causes of death after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:433-40.

8. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol* 2004;172:508-11.
9. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? *J Clin Oncol* 2009;27:3459-64.
10. Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, et al. Natural history of pathologically organ-confined (pT2), Gleason score 6 or less, prostate cancer after radical prostatectomy. *Urology* 2008;72:172-6.
11. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-54.
12. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005;23:8165-9.
13. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA* 2009;302:1202-9.
14. Dall'Era MA, Cooperberg MR, Chan JM, et al. Active surveillance for early-stage prostate cancer: review of the current literature. *Cancer* 2008;112:1650-9.
15. Latini DM, Hart SL, Knight SJ, et al. The relationship between anxiety and time to treatment for patients with prostate cancer on surveillance. *J Urol* 2007;178:826-31; discussion 831-2.
16. Van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, et al. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3868-78.
17. Crawford ED, Barqawi A. Targeted focal therapy: a minimally invasive ablation technique for early prostate cancer. *Oncology* 2007; 21:1-10.
18. Ruktalis DB, Goldknopf JL, Crowley EM, et al. Prostate cryoablation: a scientific rationale for future modifications. *Urology* 2002; 60:19-25.
19. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, et al. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003; 170:459-463.
20. Presti JC, O'Dowd GJ, Miller C, et al. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multipractice study. *J Urol* 2003; 169:125-129.
21. Tareen B, Godoy G, Sankin A, et al. Laterality alone should not drive selection of candidates for hemi-ablative focal therapy. *J Urol* 2009; 181:1082-1090.
22. Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60:264-9.
23. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *J Urol* 2003;170:459-63.
24. Arora R, Koch MO, Eble JN, Ulbright TM, Li L, Cheng L. Heterogeneity of Gleason grade in multifocal adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 2004;100:2362-6.
25. Wink M, Frauscher F, Cosgrove D, et al. Contrast-enhanced ultrasound and prostate cancer; a multicentre European research coordination project. *Eur Urol* 2008;54:982-93.
26. Frauscher F, Klauser A, Volgger H, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002;167:1648-52.
27. Mitterberger M, Pinggera GM, Horninger W, et al. Comparison of contrast enhanced color Doppler targeted biopsy to conventional systematic biopsy: impact on Gleason score. *J Urol* 2007;178: 464-8; discussion 468.
28. Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. Prostate cancer: contrast-enhanced US for detection. *Radiology* 2001;219:219-25.
29. Braeckman J, Autier P, Soviani C, et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU Int* 2008;102: 1560-5.
30. Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, et al. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for localization of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:323-8.
31. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaître L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *J Urol* 2006;176:2432-7.
32. Zehrfel B, Lowry M, Rodrigues G, Kraus S, Turnbull L. Description of magnetic resonance imaging-derived enhancement variables in pathologically confirmed prostate cancer and normal peripheral zone regions. *BJU Int* 2009;104:621-7.
33. Sartor AO, Hricak H. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy. *J Urol* 2008; 72 (suppl 6A):12-24.
34. Barzell WE, Melamed MR. Appropriate patient selection in the focal treatment of prostate cancer: the role of transperineal mapping of the prostate: a 4 year experience. *Urol* 2007; 70 (suppl 6A):27-35.
35. Barzell WE, Whitmore WF III, Andriole GL. How to perform transperineal saturation prostate biopsy: technique addresses diagnostic, therapeutic dilemmas that arise following TRUS biopsies. *Urology Times* 2003; 31:41-42.
36. Han KR, Beldegrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *Brit J Urol Int* 2004; 93:14-18.
37. Crawford ED, Wilson SS, Torkko KC, et al. Clinical staging of prostate cancer: a computer-simulated study of transperineal prostate biopsy. *BJU Int* 2005; 95:999-1004.
38. Ahmed S, Lindsey B, Davies J. Emerging minimally invasive techniques for treating localized prostate cancer. *BJU Int*. 2005 Dec;96(9): 1230-4.
39. Özen H, Türkeri L. *Üroonkoloji Kitabı* 2007: Cilt II 794-803
40. Shinohara K. Cryotherapy for prostate cancer. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. *Campbell's Urology*. 8. baskı Philadelphia: WB Saunders, 2002:3171-81.
41. Hou AH, Sullivan KF, Crawford ED. Targeted focal therapy for prostate cancer: a review. *Curr Opin Urol*. 2009 May;19(3):283-9. Review
42. Katz AE, Ghafar MA. Cryoablation of the prostate. In *minimally invasive procedures in urology*. New York, 2005:135-48.
43. Babiak RJ, Donnelly B, Bahn D, et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2008; 180:1993-2004.
44. Cytron S, Paz A, Kravchick S, et al. Active rectal wall protection using direct transperineal cryo-needles for histologically proven prostate adenocarcinomas. *Eur Urol*. 2003;44:315-21
45. Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shauman BA. Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology* 1996;47:395-401
46. Shinohara K, Carroll PR. Cryoablation of prostate cancer. Vaughan ED Jr, Perlmutter AP. *Atlas of Clinical Urology*. Philadelphia, 1999:14.1-14.13.
47. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002 Feb;167(2Pt1):528-34.
48. Long JP, Bahn D, Lee F, et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001 Mar;57(3):518-23.
49. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results. *Urology* 2002 Oct;60(4):645-9.
50. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology*. 2001 Mar;57(3):518-23.
51. Ko YH, Kang SH, Park YJ, Park HS, Moon du G, Lee JG, Yoon DK, Kim JJ, Cheon J. The biochemical efficacy of primary cryoablation combined with prolonged total androgen suppression compared with radiotherapy on high-risk prostate cancer: a 3-year pilot study. *Asian J Androl*. 2010 Nov;12(6):827-34.
52. Onik G, Narayan P, Vaughan D, et al. Focal 'nerve-sparing' cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002 Jul;60(1):109-14.
53. Atar M, Esen T. Lokalize prostat kanseri tedavisinde cerrahi dışı tedavi. *Türkiye Tıbbi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi*. 2005;1(9):46-51
54. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, et al. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 2006;97:56-61
55. Blana A, Murat FJ, Walter B, et al. First analysis of long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53:1194-1203.
56. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer factors influencing the outcome. *Eur Urol*. 2001;40:124-9
57. Rouviere O, Lyonnet D, Raudrant A. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized prostate cancer. *Eur Urol*. 2001;40:265-74
58. Rebillard X, Gelet A, Davin JL, et al. Transrectal high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *J. Endourol*. 2005; 1(6):694-701
59. Thueroff S, Chaussy CG. Rectourethral fistula formation after treatment with HIFU. *J Urol* 2008; 179 (Suppl 1):492
60. Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Prostate. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. 2005 Nov 1;65(3):260-7.
61. C Patriarca, F Bergamaschi, G Gazzano, P Corrada, G Ordesi, L Zanitzer, et al. Histopathological findings after radiofrequency (RITA) treatment for prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2006) 9, 266-269
62. Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. *Prostate*. 2005 Nov 1;65(3):260-7.
63. Moore CM, Pendse D, Emberton M; Medscape. Photodynamic therapy for prostate cancer--a review of current status and future promise. *Nat Clin Pract Urol*. 2009 Jan;6(1):18-30
64. Abdullah B, Subramaniam R, Omar S, Wragg P, Ramli N, Wui A, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) treatment for uterine fibroids. *Biomed Imaging Interv J*. 2010 Apr;6(2):e15. Epub 2010 Apr 1
65. Stewart EA, Gostout B, Rabinovici J, et al. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery. *Obstet Gynecol*. 2007;110(2 Pt 1):279-87.
66. Stewart EA, Rabinovici J, Tempny CM, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2006;85(1):22-9