

Prostat kanserlerinin tedavisinde HIFU'nun yeri HIFU (Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason)

High intensity focused ultrasound (HIFU) : Importance in the treatment of prostate cancer

Bilal Günaydın, Turhan Çaşkurulu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Üroloji Anabilim Dalı

Özet

Güncel tedavi kılavuzlarında prostat kanserli hastalarda, radikal prostatektomi ve radyoterapi önerilen standart tedavi modaliteleridir. 1980'li yıllarda piezoelektrik kaynakların dokularda meydana getirdiği biyolojik etkilerin anlaşılmasıyla birlikte prostat kanserinde yeni bir tedavi modalitesi olarak yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) tedavisi kullanıma girmiştir. HIFU tedavisi, klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda yaş ve komorbiditelerinden dolayı cerrahi için uygun olmayan hastalarda kullanılmıştır. Ancak teknolojik gelişmeler ve klinik tecrübelerin artmasıyla günümüzde prostat kanserlerinin primer, kurtarma ve fokal tedavilerinde tercih edilmektedir. Avrupa ülkelerinde lokal hastalığın tedavisinde önerilmesine rağmen (Avrupa üroloji kılavuzunda lokalize düşük dereceli prostat kanserinde öneri derecesi 3, kanıt derecesi C), ABD'de prostat ablasyonu için FDA onayını 2015 yılında alabilmiştir.

Bu derlemede prostat kanserinde HIFU yönteminin çalışma prensibi, güncel cihazları, tedavi endikasyonları, etkinliği ve sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, HIFU, Fokal Tedavi

Abstract

Radical prostatectomy and radiotherapy are the recommended standard treatment modalities for the management of prostate cancer in current clinical guidelines. With the discovery of the biological effects of piezoelectric sources on tissues, high-intensity focused ultrasound (HIFU) therapy was introduced as a new treatment modality for prostate cancer in 1980s. In early years, HIFU therapy was applied only for patients, who were not suitable for surgery due to age and comorbidities. However, with technological developments and growing clinical experiences, it is currently preferred for primary, salvage and focal therapy of prostate cancer. Although HIFU is used routinely in clinical practice in European Countries (the suggest degree 3 and the level of evidence C for localized low-grade prostate cancer in European Association of Urology guidelines), FDA approval was provided in 2015 for prostatic tissue ablation in the United States.

In this review, we discuss the working principle, latest devices, therapeutic indications, effectiveness and results of HIFU therapy.

Keywords: Prostate cancer, HIFU, Focal Therapy

Geliş tarihi (Submitted): 02.11.2016

Kabul tarihi (Accepted): 19.01.2017

Yazışma / Correspondence

Yrd. Doç. Dr. Bilal Günaydın

Ömer Halisdemir Üniversitesi, Üroloji

Kliniği Merkez/Niğde

Cep: 0505 8141215

E-mail: bilalgun@hotmail.com

Giriş

Prostat kanseri erkeklerde en fazla tanı konulan ikinci kanserdir ve erkeklerde kansere bağlı ölüm sıralamasında beşinci sırada yer almaktadır[1] Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) güncel verilerine göre 2015 senesi içerisinde tahmini yeni prostat kanseri tanısı alacak hasta sayısı 220.800 (bütün kanserler içindeki oranı: %13,3) ve prostat kanserine bağlı ölen hasta sayısı 27.540 (bütün kanser ölümleri içindeki oranı: %4,7) olarak bildirilmiştir [2]. ABD'de prostat kanseri insidansı 100.000'de 137,9 görülürken, ülkemizde bu oran 100.000'de 35 olarak bildirilmiştir [3, 4].

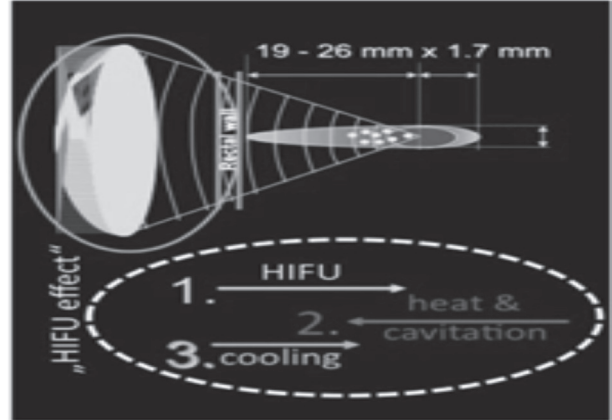
Güncel tedavi kılavuzlarında prostat kanserli hastalarda, radikal prostatektomi (RP) ve radyoterapi (RT) önerilen standart tedavi modaliteleridir [5]. 1980 li yıllarda ultrason gibi piezoelektrik kaynakların dokularda meydana getirdiği biyolojik etkilerin keşfiyle birlikte prostat kanserinde yeni bir tedavi modalitesi olarak yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU) tedavisi kullanıma girmiştir[6-8]. HIFU tedavisi, klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda yaş ve komorbiditelerinden dolayı cerrahi için uygun olmayan hastalarda kullanılmıştır. Ancak teknolojik gelişmeler ve klinik tecrübelerin artmasıyla günümüzde prostat kanserlerinin primer, kurtarma ve fokal tedavilerinde tercih edilmektedir. Avrupa ülkelerinde rutin kullanımda olmasına rağmen (Avrupa üroloji kılavuzunda lokalize düşük dereceli prostat kanserinde öneri derecesi 3 kanıt derecesi C), ABD'de prostatik ablasyon için FDA onayını 2015 yılında alabilmiştir [5].

Bu derlemede prostat kanserinde HIFU yönteminin çalışma prensibi, güncel cihazları, tedavi endikasyonları, etkinliği ve sonuçları tartışılmıştır.

HİFU Çalışma Prensibi

HİFU, bir prob yardımıyla ultrason dalgalarının he-deflenen dokularda aniden yüksek ısı (70 °C- 100 °C) etkisiyle kavitasyon oluşturma prensibine dayanır (şekil 1). Ultrason enerjisinin odaklandığı alan 3 x 3 x 11 mm boyutundadır. Bu enerji 2 mekanizma ile dokularda etkisini gösterir. Birinci mekanizma yüksek ısının dokuların lipid membranlarında erime ve protein denatürasyonuna (>43 °C) yol açarak koagülasyon nekrozu oluşturmalarıdır. Bu, HİFU'nun etkisinin esasını oluşturan termal etkisidir. İkinci mekanizma ise ultrason dalgalarının negatif basıncı ile oluşan gaz kabarcıklarının kollapsı neticesinde

ortaya çıkan ani basınç değişikliği (20.000-30.000 bar) ile oluşan dokudaki mekanik hasarıdır ki; bu hasar pratikte kontrol edilmesi güç olan etkilere yol açabilir [9].



Şekil-1: HIFU 'un fiziksel prensibi

HİFU Cihazları

Günümüzde prostat kanser tedavisinde klinik pratikte üç farklı model HİFU cihazı kullanılmaktadır. Bu 3 ticari sistemin temel karakterleri Tablo-1 de özetlenmiştir . Bu cihazlar; Ablatherm (Edap-Technomed, France), Sonablate (Focus Surgery, USA) ve ExAblate 2000 (InSightec, Israel) dir. Bu yeni nesil cihazların klinik kullanımlarının artmasıyla beraber ilgili klinik çalışmalarda tedavi sonuçları daha başarılı bulunmuştur [10, 11] .

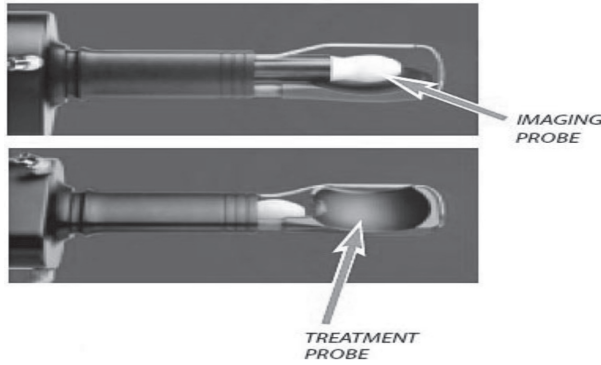
HİFU uygulaması ilk olarak Ablatherm (Edap-Technomed, France) cihazı ile başlamış ve günümüze kadar en çok bu cihaz ile çalışma yapılmıştır. 1997 'den 2005 'e kadar cihazın 3 farklı jenerasyonu üretilmiştir [11]. Ablatherm cihazı hasta yatağı, prob pozisyonlama sistemi, endorektal prob, ultrason güç jeneratörü, rektal duvarı korumak için soğutucu sistem ve tedavi lokalizasyon fazlarını incelemek için ultrason tarayıcı modüllerinden oluşur (Şekil 2). İşlem lateral dekubit pozisyonunda ve genel veya spinal anestezi altında yapılır. Endorektal prob; biplanar görüntüyü 7,5 MHz ile elde ederken, tedavi için maksimum 45 mmlik odaklama alanında 3 MHz ile çalışır (Şekil 3). Rektal duvarı korumak için hasta hareketini algılayıp işlemi durduran dedektör, prob hareketlerinde rektal duvarı stabilize eden güvenlik halkası ve prob ile rektal duvar arasındaki uzaklığı gösteren kontrol paneli işlemin komplikasyonlarını azaltarak cihazı güvenilir kılar [12]. Tedavi esnasında da cihazın odaklama (19-26

Table 1.

Model	Firma	Boyut(mm)	Fokal Uzaklık(mm)	Görüntüleme Sistemi	Fokus Yöntemi
Ablatherm	Edap-Technomed, France	40x22	45	Ultrason	Tek konkav eleman
Sonablate 500	Focus Surgery, USA	30x22	30/40	Ultrason	Aynı probta iki eleman
ExAblate 2000	InSightec, Israel	120	150	Magnetik Rezonans	208 hegzagonal eleman
					3 kaviteasyon detektörü



Şekil - 2: Ablatherm cihazı



Şekil -3: Ablatherm probe

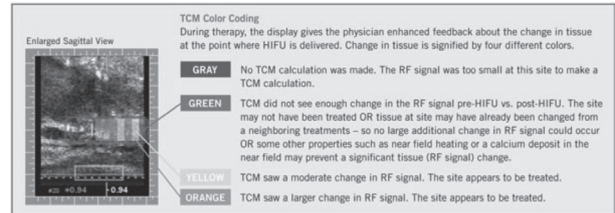
mm) ve rektum probe arası mesafesi (3-8 mm) ayarlanabilir [13].

Sonablate (Focus Surgery, USA) sistemi; konsol, yazıcı, monitör ve transrektal probdan oluşurken, Ablatherm cihazının aksine sisteme dâhil bir yatak içermez (Şekil-4). Tedavi genel veya rejyonal anestezi altında ve litotomi pozisyonunda yapılır. Yeni jenerasyon cihazlara dahil olan ek görüntüleme sistemleri ile tedavi edilen dokulardaki anlık değişimlerin izlenmesine olanak tanınmış ve güvenilirlik artırılmıştır (Şekil 5). Sonablate ® (SB) cihazlarının 1999'dan günümüze kadar SB200/500, SB500 1-4 versiyon, SB Tissue Change Monitor(TCM) gibi modelleri klinik kullanıma sunulmuştur.

ExAblate 2000 (InSightec, Israel) cihazı ise diğerlerinden farklı olarak sadece prostat kanserinde değil uterus



Şekil 4: Sonablate® cihazı



Şekil 5: Sonablate® TCM yazılımı: Renk kodlarına göre tedavi alan alanlar belirtiliyor. Portakal rengi: Tedavi alan bölge, Sarı renk: Muhtemelen tedavi alan bölge, Yeşil alan: tedavi dışında kalan bölge, Gri bölge: Tedavi alanına uzak bölge.

fibroidlerinde, meme ve karaciğer kanserlerinde, kemik metastazlarında ve beyin cerrahisinde ablasyonda kullanılır [14]. Bu cihazla tedavide ilaveten görüntüleme sistemi olarak MR kullanılır, bu nedenle prostat kanserinde kullanımı ile ilgili yayın sayısı şu an için kısıtlı düzeydedir.

Tedavi Endikasyonları ve Hasta Seçimi

HIFU tedavisi, klinik kullanıma girdiği ilk yıllarda yaş ve komorbiditelerinden dolayı cerrahi için uygun olmayan hastalarda kullanılmıştır [15]. Ancak günümüzde düşük riskli prostat kanserlerinin primer küratif, kurtarma ve fokal tedavilerinde tercih edilmektedir. Avrupa ülkelerinde kullanımı daha erken dönemlerde başlamış ve

Tablo 2: HIFU Serilerinin hasta özellikleri

Referans	Cihaz	Hasta Sayısı	Ort.takip Süresi (Ay)			Hasta Karakteri		
				Yaş	Evre	PSA (ng/mL)	Prostat Hacmi (cm ³)	Gleason skor Dağılım (%)
Chaussy ve ark.2000[15]	Ablatherm	65	10	-	-	-	-	4-7(%92.3) 8-10 (%7.7)
2001[27]	Ablatherm	184	6.4	72	-	12	26	2-4(%9.5) 5-7(%80) 8-10 (%10.5)
2003[28]	Ablatherm	96	18.7	65.8	-	8.6	21.7	2-6(%69.8) 7(%26) 8-10 (%4.2)
2003[28]	Ablatherm (+TUR-P)	175	10.9	68.4	-	8	20.5	2-6(%74.3) 7(%21.7) 8-10 (%4)
Thüroff ve ark. 2003 [16]	Ablatherm	402	13.6	69.3	-	10.9	28	6
Gelet ve ark. 2000[19]	Ablatherm	82	17.6	71	T1(%46.3) T2 (%48.8)	8.11	34.9	2-4(%9.8) 5-6(%48.8) 7(%25.6) 8-10(%15.8)
2001 [29]	Ablatherm	102	19	70.8	T1(%46.1) T2 (%46.1)	8.38	33.3	2-6(%53.9) 7-10(%46.1)
2004 [30]	Ablatherm(Kurtarma tedavisi)	71	14.8	67	-	7.73	21.4	2-6(%34) 7(%18) 8-10(%48)
2006[31]	Ablatherm	124	40.4	-	-	-	-	-
Blana ve ark. 2006[32]	Ablatherm	223	13	68.2	-	11.3	23.5	5.3
2008 [33]	Ablatherm	140	76.8	69.1	-	7	25.9	2-6(%84) 7 (%16)
Poissonier ve ark 2007[17]	Ablatherm	227	27.5	68.8	T1(%54) T2 (%46)	6.99	23.99	2-6(%67) 7 (%33)
Ganzer ve ark 2013 [34]	Ablatherm	538	97	67.7	T1a(%6.9) T1b(%6.1) T1c(%28.1) T2(%55) T3 (3.9)	11.2	20.9	0-6(%74.7) 7(%16.4) 8-10(%7.6) Tanımsız (%1.3)

Referans	Cihaz	Hasta Sayısı	Ort.takip Süresi (Ay)	Yaş	Evre	Hasta Karakterleri PSA (ng/ml)	Prostat hacmi cm ³	Gleason skor Dağılım (%)
Crouzet ve ark. 2015 [11]	Ablatherm	1002	75	71	T1(%51.7) T2(%44.8) T3 (%2.8) Tanımsız(%0.7)	7.7	23	≤6(%55.4) 7(%34.7) ≥8 (%8.4) Tanımsız(%1.5)
Sumitomo ve ark. 2008 [35]	Sonablate	530	24	68	T1 (%60.3) T2 (%34.%) T3 (%5.1)	10.4	23	2-6 (%57.5) 7 (%29.4) 8-10 (%13)
2010 [36]	Sonablate	129	42.15	68.7	T1(%53.4) T2 (%28) T3(%18.6)	12	20.9	2-6 (%48) 7(%29.5) 8-10(%22.5)
Muto ve ark.2008 [23]	Sonablate	70	34	72	T1 (%81.4) T2 (%18.6)	4.6	33	≤5 (%7.1) 6-7(%75.8) 8-10(%11.4) Tanımsız(%5.7)
Mearini ve ark.2009 [22]	Sonablate	163	23.8	72	T1 (%44) T2(%42) T3(%14)	7.3	32.4	2-4 (%14.2) 5-7(%76.6) 8-10(%9.2)
Ahmed ve ark.2009 [21]	Sonablate	172	11.5	64.1	T1 (%33.1) T2(%48.9) T3((%18)	8.3	--	≤6(%54.6) 7(%39.3) >7 (%6.1)
Shoji ve ark.2010 [37]	Sonablate	326	24	68	T1 (%53) T2(%47)	12.7	21.7	2-4 (%8.8) 5-7 (%79.4) 8-10 (%11.6)
Komura ve ark.2011 [38]	Sonablate	144	47	68.4	T1 (%57) T2 (%43)	8	20.8	6.8
Inoue ve ark.2011 [39]	Sonablate	137	36	70	T1 (%48) T2(%52)	7.2	20	≤6(%30) 7 (%47) ≥8 (%23)
Uchida ve ark. 2015 [10]	Sonablate	918	108	68	T1b (%0.9) T1c(%60) T2a (%8.9) T2b(%12.3) T2c (%14.3) T3(%3.6)	8.57	22.3	2-6 (%49.2) 7 (%36.2) 8-10(%14.1)

EAU rehberinde öneri derecesi 3, kanıt derecesi C olarak önerilmiş olmasıyla birlikte; ABD'de FDA onayını ancak 2015 yılında ve klinik araştırmalar bazında alabilmiştir.

Primer tedavi olarak HIFU; sıklıkla 60 yaş üstünde, T1-T2 N0 M0 hastalık, Gleason skor ≤ 7 olan, PSA ≤ 15 ng/ml ve prostat hacimleri ≤ 40 cm³ olan hastalarda kullanılabilir [16-18]. Prostat hacmi > 40 mL olan hastalarda HIFU tedavisinden önce prostatı küçültmek için LHRH agonistleri önceden başlanabilir veya HIFU tedavisinin transüretal prostat rezeksiyonu ile eş zamanlı olarak yapılması önerilir.

2000-2015 yılları arasında yapılan primer tedavi serileri **Tablo-2** de özetlenmiştir. Buna göre 64,1- 72 yaş aralığında, işlem öncesi PSA değerleri en düşük 4,6 ng/ml ile en yüksek 12,7ng/ml olan, evre T1-T3 hastaların tedavi aldıkları gözlenmiştir. Bu serilerde tedavi alan hastaların işlem öncesi prostat hacimleri 18 - 34,9 cm³ ve Gleason skoru 2-10 olarak değerlendirilmiştir.

Kurtarma tedavisi olarak HIFU; lokal rekürrens gözlenen radikal prostatektomi hastalarında, HIFU yapılmış hastalarda, radyoterapi ve brakiterapi sonrasında kullanılabilir [13]. Alkhorayef ve ark'nın 2015 yılında yaptıkları metaanalizde rekürren prostat kanseri olup Ablatherm HIFU ile kurtarma tedavisi yapılmış 3 hasta serisinin ortalama yaşı 67-71, işlem öncesi ort. PSA seviyesi 8 ng/ml, Gleason skor değerleri ≤ 8 , ort. işlem öncesi prostat hacmi 21- 35 mL olarak değerlendirilmiştir [12]. Bu hastaların işlem öncesi androjen baskılama tedavisi (ADT) görme oranı %9-30 aralığında bulunmuştur. Bu metaanalizde incelenen 71-82 hasta serisi önceden eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) gören hastalardır [19, 20]. Yine bu metaanalizde Sonablate HIFU cihazı ile kurtarma tedavisi yapılan 63-517 hastanın değerlendirildiği 7 hasta serisinin ortalama yaşı 64, ort. PSA seviyesi 8, Gleason skor değerleri ≤ 7 ve işlem öncesi ort. prostat hacimleri 22-33 ml olarak rapor edilmiştir [21-26]

Fokal tedavi olarak HIFU; küçük odaklarda veya tek lobda prostat kanseri olan hastalarda agresif tedavilerin yan etkilerinden kaçınmak amacıyla kullanılır [23]

Tablo 2:HIFU serilerinin hasta özellikleri

Hasta Takibi ve Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

HIFU hastalarının takip protokolü ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde ortak bir görüş yoktur. Ancak

bugüne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde takip için birçok çalışmada 3.ayda PSA, parmakla rektal muayene ve transrektal ultrasonografi yapılmış ve 3-6. ay (PSA düzeylerine göre) aralığında prostat biyopsisi yapılmıştır [13, 34].

İlk kullanım yıllarında HIFU cerrahiye uygun olmayan hastalarda kullanılıp tam olarak kür hedeflenmediği için tedavi başarısı değerlendirilirken PSA ≤ 4 ve negatif biyopsi gibi ulaşılması kolay iki kriter kullanıldı [19, 40-42]. Ancak HIFU'nun primer tedavide klinik kullanımının artması ve cihazların gelişimi ile beraber önce ASTRO (The American Society for Therapeutic Radiology ve Oncology) kriterleri (PSA nadir değere ulaştıktan sonra ard arda 3 kez PSA yükselmesi) ve sonrasında Phoenix kriterleri (PSA nadir + 2 ng/ml) kullanılmaya başlandı [33, 43, 44]. Ancak bu iki kriter de prostat kanseri tedavisinde radyoterapi görmüş hastaların başarısızlık kriteridir. Blana ve ark. 2009 yılında 285 HIFU tedavisi görmüş hastayı retrospektif olarak incelemişler ve tedavi başarısızlığını değerlendirmede en önemli kriter olarak PSA nadir değerinin üzerinden 1,2 ng/ml artışını Stuttgart kriterleri olarak tanımlamışlardır [40]. Yine bu çalışmada PSA velositesi >0.2 ng/ml/yıl, PSA ikilenme zamanı 1.25-1,75/yıl ve PSA eşik değeri 1.2-1.4 ng/ml diğer kriterler olarak belirlendi.

HIFU tedavisinin Prostat Kanserinin Tedavisindeki Etkinliği ve Diğer Tedavi Yöntemleri ile Karşılaştırılması

Prostat kanserinin primer tedavisinde Ablatherm cihazı kullanılıp 3 farklı ülkeden 11 hasta serisinin değerlendirildiği çalışmada ortalama preoperatif PSA değeri 7-12 ng/mL iken, Gleason skor çoğu hastada ≤ 7 idi (12). İşlem öncesi prostat hacimleri 21-37 mL aralığında olan hastaların % 0-43 'ü neoadjuvan androjen baskılama tedavisi almış ve % 65-100 ü işlem esnasında veya öncesinde transüretal prostatektomi tedavisi almışlardı. Ortalama takip süresi 6-77 ay aralığındaydı [17, 29, 45, 46]. 5 yıl sonunda biyokimyasal hastalıksız sağ kalım oranı % 66-77 ve 7 yıl sonunda % 69 idi. Negatif biyopsi yüzdesi %65- 94 idi [15-17, 27-29, 33, 45-47]

Prostat kanserinin primer tedavisinde Sonablate cihazı kullanılıp 3 farklı ülkeden 7 hasta serisinin değerlendirildiği çalışmada ortalama preoperatif PSA değeri 5-10 ng/ml iken Gleason skor neredeyse hastaların tamamın-

Tablo-3: 2000-2015 yılları arasındaki HIFU serilerinin onkolojik sonuçları

Referans	Hasta Sayısı	Negatif biyopsi oranı(%)	PSA ≤0.5 ng/mL olan hasta yüzdesi (%)	Ort.PSA nadir(ng/mL)	Hastaliksız Sağ Kalım (%)
Chaussy ve ark. 2000[15]	65	83	91	----	---
2001[27]	184	80	61	1.3	---
2003[28]	96--HIFU 175-HIFU+TURP	87.7 81.6	-- --	0.48 0.26	---
Gelet ve ark. 2000[19]	82	78	83	1.02	62 (60 aylık)
2001[29]	102	75	--	--	66
2004[30]	71	80	61	1.97	38(30 aylık)
Thüroff ve ark. 2003[16]	402	87.2	--	1.8	--
Blana ve ark. 2004[45]	146	93.4	--	0.07	--
2008[33]	140	86.4	68.4	0.16	77 (60 aylık)
Colombel ve ark. 2006[47]	242	86	--	0.1	65(60 aylık)
Uchida ve ark. 2005 [24]	72	68	--	--	76 (24 aylık)
2006[25]	63	87	--	1.38	75 (36 aylık)
2009 [26]	517	83	--	--	72 (60 aylık)
Poissonnier ve ark. 2007 [17]	227	86	84	0.33	66 (60 aylık)
Sumitomo ve ark. 2008 [35]	530	80.8	--	0.61	64.7 (36 aylık)
2010[36]	129	80.9	--	0.39	68(60 aylık)
Ganzer ve ark. 2008 [52]	103	88	--	0.1	95 (60 aylık)
Ahmed ve ark. 2009 [21]	172	58	83	--	--
Murat ve ark. 2009 [53]	167	73	--	2.38	53 (36 aylık)
Shoji ve ark. 2010 [37]	326	--	--	--	84 (96 aylık)
Crouzet ve ark. 2010 [54]	803	77.9	--	1	75 (96 aylık)
Komura ve ark. 2011 [38]	144	--	--	0.04	61.2 (60 aylık)
Inoue ve ark. 2011 [39]	137	95	--	0.07	78 (60 aylık)
Mearini ve ark. 2014 [55]	163	66.1	--	0.15	78.1 (36 aylık)

Tablo 4: HIFU,RP ve RT vaka serilerinin metaanalizleri

	Biyokimyasal Başarısızlık Oranı		Genel Sağkalım (4 yıllık)	Hastaliksız Sağkalım	
	1 yıllık	5 yıllık		1 yıllık	3 yıllık
HIFU (95%CI)	0.21 (0.05 - 0.53)	0.34 (0.08 - 0.75)	>0.99 (0.98 - >0.99)	0.93 (0.75 - 0.98)	0.88 (0.75 - 0.96)
RT (95% CI)	0.013 (<0.01 - 0.07)	0.13 (0.05 - 0.25)	0.91 (0.45 - 0.99)	0.99 (0.98 - >0.99)	0.95 (0.88 - 0.98)
RP (95% CI)	0.073 (<0.01 - 0.55)	0.11 (0.02 - 0.38)	---	0.95 (0.88 - 0.99)	0.90 (0.75 - 0.97)
HIFU&RT OR (95 % CI)	20.3 (3.7 - 314)	3.8 (0.83 - 14.5)	0.03 (<0.01 - 0.79)	13.8 (2.2 - 81.7)	2.2 (0.48 - 7.5)
p(HIFU>RT)	0.007	0.039	0.98	< 0.01	0.13
HIFU&RP OR (95 % CI)	3.3 (0.58 - 47.5)	3.7 (0.4 - 44.5)	---	1.8 (0.32-11.1)	1.1 (0.17 - 4.3)
p(HIFU>RP)	0.097	0.106	---	0.23	0.46

da ≤ 7 idi [12, 21-26, 41] İşlem öncesi prostat hacimleri 22-33 ml iken hastaların %29-66'ı neoadjuvan androjen baskılama tedavisi almışlardı. Ortalama takip süresi 14-34 ay aralığındaydı. 5 yıl sonunda biyokimyasal hastaliksız sağ kalım oranı % 45-84 idi. Negatif biyopsi yüzdesi 6.ay sonunda %19-89 ve 12 ay sonunda %77-84 olarak rapor edildi. [21-24, 41]. 2000-2015 yılları arasında HIFU tedavisi yapılan hastaların onkolojik sonuçları **Tablo-3** de özetlenmiştir.

Literatürde HIFU tedavisinin RP ve RT gibi tedavi yöntemleriyle onkolojik sonuçlarını karşılaştıran çalışma yoktur. Ancak bu karşılaştırma için her tedaviye ait vaka serilerinin metaanalizleri kullanılabilir. Primer tedavide HIFU, RP ve RT tedavisinin etkinliği 2015 yılında yayınlanan bir metaanalizde değerlendirilmiştir [48] (Tablo 4). Bu metaanalizde 1 yıllık biyokimyasal başarısızlık oranı HIFU tedavisinde RT tedavisine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (HIFU %21, RT %1,3). 5 yıllık takiplerde ise istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Benzer şekilde HIFU'nun RP ile yapılan karşılaştırmasında ise hem 1 yıllık hem 5 yıllık takiplerde biyokimyasal başarısızlık HIFU tedavisinde yüksek bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. HIFU, RT ve RP 'nin 5 yıllık karşılaştırmasında biyokimyasal başarı-

sızlık oranı sırasıyla %34, %13, %11 olarak bulunmuştur. Genel sağkalımlar değerlendirildiğinde ise 4 yıllık oran HIFU tedavisi için oran %99 iken RT için ise %91 'dir (RP için 4 yıllık genel sağkalım datası yoktur). Hastaliksız sağkalımda ise 3 yıllık oran HIFU tedavisi için %88, RT için %95 ve RP için %90 olarak değerlendirilmiştir.

Lokalize prostat kanserinde HIFU, RP, HDR (High dose rate) brakiterapi ve Kriyoablasyonun onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırıldığı retrospektif çalışmada 3 yıllık takipler sonucunda biyokimyasal nüks oranı en yüksek olarak HDR brakiterapi tedavisinde bulunmuş ve metastazsız sağkalım ise benzer şekilde en düşük olarak brakiterapi grubunda saptanmıştır[49]

Prostat kanserinin kurtarma tedavisinde Ablatherm cihazı kullanılıp tek merkezli Fransadan yayınlanan 3 hasta serisinin değerlendirildiği çalışmada ortalama pre-operatif PSA değeri 8 ng/ml iken Gleason skoru ≤ 8 olarak bildirilmiştir. İşlem öncesi prostat volümü 21-35 ml iken hastaların % 9-30'luk kısmı önceden androjen baskılama tedavisi alan hastalardı. Bu serilerdeki hastaların tamamı prostat kanseri için primer tedavi olarak EBRT (external beam radyoterapi) almış hastalardı. Hastaların ortalama takip süreleri 15-18 aydı. Negatif biyopsi oranı 15.ayda %78-80 idi [12, 19, 20, 41, 47]

Tablo 5 te bugüne kadar yayınlanmış HIFU serilerinin komplikasyonları özetlenmiştir

						Komplikasyonlar %		
Referans	Cihaz adı	Hasta sayısı	Üriner retansiyon	Üriner İnkontinans	Rektoüretral Fistül	Üretral ya da MBD	Üriner Enfeksiyon	Erektile disfonksiyon
Gelet ve ark. 2000 [19]	Ablatherm	82,0	6,1	15,9	1,2	17,1	6,1	77,0
2001 [29]	Ablatherm	102,0	4,9	22,5	<1	16,7	7,8	61,0
2004[20]	Ablatherm	71,0	---	35,0	6,0	17,0	1,4	---
Chaussy ve ark.2003[28]	Ablatherm	96,0	---	15,4	---	---	47,9	---
Thüroff ve ark. 2003 [16]	Ablatherm	402,0	8,6	14,7	1,2	3,6	13,8	---
Blana ve ark. 2004 [45]	Ablatherm	146,0	---	5,8	<1	---	4,8	---
2006 [32]	Ablatherm	174,0	---	7,6	0,0	---	4,0	49,8
2008 [33]	Ablatherm	140,0	---	34,3	---	---	7,1	43,2
Uchida ve ark. 2006 [25]	Sonablate	63,0	2,0	2,0	2,0	---	---	25,0
2006 [60]	Sonablate	181,0	<1	<1	1,1	---	---	20,0
2009 [26]	Sonablate	517,0	13,2	<1	<1	0,6	---	28,9
2015[10]	Sonablate	918,0	---	2,3	0,1	20,5	0,3	57,5
Sumimoto ve ark.2008 [35]	Sonablate	530,0	---	<1	1,1	---	---	28,6
2010 [36]	Sonablate	129,0	10,9	<1	<1	8,5	---	---
Poissonnier ve ark.2007 [17]	Ablatherm	227,0	8,8	13,2	---	11,9	1,8	39,0
Ahmed ve ark. 2009 [21]	Sonablate	172,0	18,0	7,6	0,0	10,5	23,8	33,0
Ripert ve ark. 2010 [56]	Ablatherm	65,0	20,0	20,0	---	12,6	3,6	77,0
Shoji ve ark. 2010 [37]	Sonablate	326,0	13,2	---	---	---	---	22,0
Ganzer ve ark. 2013[34]	Ablatherm	538	---	16,9	0,7	28,3	10,2	35
Hatiboğlu ve ark.2017[58]	Ablatherm	131	35,1	32,4	0	35,1	---	45,5

Prostat kanserinin kurtarma tedavisinde Sonablate cihazı kullanılıp yayınlanan 31 hastalık çalışmada pre-operatif PSA değeri 7,73 ng/ml olup hastaların tamamı önceden EBRT tedavisi görmüştü. Hastaların %54,9 'u Gleason 7 skoruna sahip olup %16,1 'i ise Gleason ≥ 8 idi. Ortalama takip süresi 3-24 ay olan bu çalışmada 24.ayda negatif biyopsi oranı ise %71 olarak belirtilmiştir[50]

Bu çalışmalar HIFU 'nun radyoterapi sonrasında rekürren prostat kanseri gelişen ve tedavisi oldukça zor olan hasta grubunda hormonoterapi ve radikal prostatektomiye iyi bir alternatif olabileceğini gösterir.

HIFU'nun prostat kanserindeki fokal kullanımı fikri tıpkı akciğer kanserlerindeki belirli ölçülerdeki tümörlere lumbektomi fikri gibi gelişim göstermiştir. Fokal tedavinin hem etkin hem de güvenli olacağından hareketle aktif izlem için uygun düşük risk grubundaki hastalarda küratif amaçlı tedavilerde yüksek oranlarda görülen erektile disfonksiyon ve inkontinans gibi yan etkilerden korunmak amaçlanmıştır. Bahn ve ark. 31 hastalık çalış-

masında hastaların %26,6' sı Gleason 7 skoruna sahip ve %9,7 'sinin PSA değeri 10'un üzerinde idi. Bu hastaların 70 aylık takiplerinde %96 negatif biyopsi oranı mevcuttu [51]. Poissonnier ve arkadaşlarının 227 hastadan oluşan ve 3 ay ortalama takip süreli fokal tedavi alan hasta serisinde negatif biyopsi oranı %86 idi [17]. Prostat kanserine fazladan tedavi vermemek hedeflenerek yapılan HIFU ile fokal tedavide çalışmaların sonuçları umut vericidir.

Tablo 3

Tablo 4: HIFU,RP ve RT vaka serilerinin metaanalizleri

HIFU Tedavisinin Komplikasyonları

HIFU tedavisi sonrasında en çok gözlenen komplikasyonlar mesane boynu darlığı, üriner retansiyon, üriner enfeksiyonlar, üriner inkontinans ve erektile disfonksiyondur. Diğer nadir gözlenen komplikasyonlar rekto-üretral fistül, üretral darlık, kronik pelvik ağrı, epididimit ve prostatittir [16-19, 21, 22, 25-27, 29, 31-39, 41, 44, 45, 47, 53, 56] (Tablo 5). Tedaviden >1 ay öncesinde transüretral

rezeksiyon yapılması işlem sonrası mesane boynu darlığı sıklığını azaltabilir[57] ancak Hatiboğlu ve ark. tüm HIFU hastalarına transüretral rezeksiyon işlemi uygulamalarına rağmen takiplerde %35 'lere varan oranlarda mesane boynu darlığı bildirmişlerdir [58]. HIFU'nun klinik kullanımının artması ve yeni jenerasyon cihazlar komplikasyon oranlarının azalmasını sağlamıştır [59]. Ancak HIFU tedavisi ile ilgili çalışmalarda takip sürelerinin kısa oluşu komplikasyonları konusunda yorum yapmayı zorlaştırmaktadır. Literatürde en uzun takip süreli çalışma Ganzer ve ark. 2013 yılında yayınladıkları ve takip süresi ort. 8 yıl (2.1- 14 yıl) olan çalışmadır[34]. Bu çalışmada mesane boynu darlığı oranı %28.3 ve tedavi ile ilk mesane boynu darlığı oluşum zamanı ise ort. 1.4 yıl olarak bildirilmiştir. Hastaların tedaviden sonraki ilk 6 ayda %17.3'ünde grade 1 ve %2.8 'inde grade 2 stres üriner inkontinansları mevcutken son takiplerinde %83.1 'i tamamen kuru olarak gözlenmiştir. Erektile fonksiyon açısından bakıldığında tedaviden 12 ay sonra hastaların %25.4 'ü medikal tedavi gereksizsin potent, %39.6 'sı medikal tedavi ile potent ve %35' i impotent olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda HIFU tedavisine ait erektile disfonksiyon oranlarını azaltmak amacıyla sinir koruyucu prosedürlerle ilgili çalışmalar mevcuttur. Hatiboğlu ve ark. 'nın çalışmasında tüm gland ablasyonu yapılan hastaların sadece %15 'inde erektile fonksiyon korunurken, çift taraflı sinir koruyucu yöntemle HIFU uygulanan hastalarda ise bu oran %66 'lara yükselmiştir[58]

Tablo 5:

HIFU tedavisinde Etkinlik-Maliyet ve Geri ödeme:

Prostat kanseri tedavi yöntemlerinin (RP,RT ve HIFU vs.) onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının önemi kadar tedavi maliyet analizleri(cost-effectiveness) ve kaliteye ayarlı yaşam yılları skorları (QALYs) da önemlidir. Ramsay ve ark. 2015 yılında yayınladıkları metaanalizlerinde QALYs'u RP için 3,44 , RT için 3,69 iken HIFU için oranı 3,86 olarak bildirmişlerdir [48]. Maliyet analizleri irdelendiğinde ise RP için maliyet 26.507 Euro, RT için 19,363 Euro ve HIFU için 19.860 Euro olduğunu belirtmişlerdir. Ancak ülkemizde HIFU tedavisinin sosyal güvenlik kurumunun ödeme listesinde olmamasından dolayı bu tedaviyi tercih eden hastalar bireysel ödeme yapmak zorundadır. Bu durum tedavinin yaygınlaşmasını ve etkinlik - maliyet analizi çalışmalarını neredeyse imkansız

hale getirmektedir.

Sonuç

HIFU, lokalize ve iyi prognozlu prostat kanserinin tedavisinde etkin ve güvenilir olduğuna yönelik verileri giderek artan bir tedavi yöntemidir. Avrupa'da uzun süredir kullanımda olmasına rağmen ABD'de FDA onayını ancak 2015 yılında alabilmiştir. Klinik kullanımının yaygınlaşması için uzun dönem prospektif, çok değişkenli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Torre, L.A., et al., Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians 2015; 65: 87-108.
2. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2015*. CA: a cancer journal for clinicians 2015;65: p. 5-29.
3. Gultekin, M., et al., *Türkiye Kanser İstatistikleri (Cancer Statistics in Turkey)*. Ankara: TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, 2015.
4. Zorlu, F., et al., *Prostate cancer incidence in Turkey: an epidemiological study*. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: p. 9125-30.
5. Mottet, N., et al., *EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent*. European urology 2017; 71: p. 618-629.
6. Curie, J. and P. Curie, *Development by pressure of polar electricity in hemihedral crystals with inclined faces*. Bull. soc. min. de France, 1880; 3: p. 90.
7. Biquard, P., *Paul Langevin* 1972.
8. Mahmoud, M.Z., et al., *High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in uterine fibroid treatment: review study*. Pol J Radiol 2014; 79: p. 384-390.
9. Curiel, L., et al., *Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment*. Medical and Biological Engineering and Computing 2004; 42: p. 44-54.
10. Uchida, T., et al., *Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer*. The Journal of urology 2015; 193: p. 103-110.
11. Crouzet, S., et al., *Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients*. European urology 2014; 65: p. 907-914.
12. Alkhorayef, M., et al., *High-intensity focused ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer treatment*. Polish Journal of Radiology 2015; 80: p. 131.

13. Cordeiro, E.R., et al., *High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer*. BJU international, 2011; 110:1228-1242.
14. Palermo, G., et al., *High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: today's outcomes and tomorrow's perspectives*. Scandinavian journal of urology 2013; 47: p. 179-187.
15. CHAUSSY, C.G. and S. THÜROFF, *High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer*. Journal of endourology 2000; 14: p. 293-299.
16. Thüroff, S., et al., *High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study*. Journal of Endourology 2003; 17: p. 673-677.
17. Poissonnier, L., et al., *Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients*. European Urology 2007; 51: p. 381-387.
18. Mallick, S., et al., *Salvage therapy using high-intensity focused ultrasound for local recurrence of prostate cancer after radiation therapy*. European Urology Supplements 2006; 5: p. 132.
19. Gelet, A., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer*. Journal of Endourology 2000; 14:519-528.
20. Gelet, A., et al., *Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography*. Urology 2004; 63: p. 625-9.
21. Ahmed, H., et al., *High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series*. British journal of cancer 2009; 101: p. 19-26.
22. Mearini, L., et al., *Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience*. The Journal of urology 2009; 181: 105-112.
23. Muto, S., et al., *Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer*. Japanese journal of clinical oncology 2008; 38:192-199.
24. Uchida, T., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study* 2005.
25. Uchida, T., et al., *Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound*. BJU international 2006; 97:56-61.
26. Uchida, T., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Eight-year experience*. International journal of urology 2009; 16: 881-886.
27. Chaussy, C. and S. Thüroff, *Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer*. Journal of Endourology 2001; 15: 437-440.
28. Chaussy, C. and S. Thüroff, *The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection*. Current Urology Reports 2003; 4:248-252.
29. Gelet, A., et al., *Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome*. European urology 2001; 40: 124-129.
30. Gelet, A., et al., *Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography*. Urology 2004; 63:625-629.
31. Gelet, A., et al., *PROSTATE CANCER CONTROL WITH TRANSRECTAL HIFU IN 124 PATIENTS: 7-YEARS'ACTUARIAL RESULTS*. European Urology Supplements 2006; 5:133.
32. Blana, A., et al., *Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer*. World journal of urology 2006; 24:585-590.
33. Blana, A., et al., *First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer*. european urology 2008; 53:1194-1203.
34. Ganzer, R., et al., *Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer*. BJU international 2013;112:322-329.
35. Sumitomo, M., et al., *Efficacy of short-term androgen deprivation with high-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer in Japan*. Urology 2008; 72:1335-1340.
36. Sumitomo, M., et al., *Transurethral resection of the prostate immediately after high-intensity focused ultrasound treatment for prostate cancer*. International journal of urology 2010; 17: 924-930.
37. Shoji, S., et al., *Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: A prospective study*. International journal of urology 2010; 17: 715-719.
38. Komura, K., et al., *Clinically significant urethral stricture and/or subclinical urethral stricture after high-intensity focused ultrasound correlates with disease-free survival in patients with localized prostate cancer*. Urologia internationalis 2011; 87:276-281.
39. Inoue, Y., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer*. International Journal of Urology 2011; 18:358-363.
40. Blana, A., et al., *High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure*. BJU international 2009; 104:1058-1062.

41. Hautmann, R.E., R.C. de Petriconi, and B.G. Volkmer, 25 years of experience with 1,000 neobladders: long-term complications. *J Urol* 2011; 185: 2207-12.
42. Gelet, A., et al., *Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results*. *The Journal of urology* 1999; 161:156-162.
43. Cox, J.D., et al., *Consensus statement*. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1997; 37:1035-1041.
44. Lee, H., J. Hong, and H. Choi, *High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer*. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2006; 9:439-443.
45. Blana, A., et al., *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience*. *Urology* 2004; 63: 297-300.
46. Walter, B., et al., *Combination from TURP and high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localized prostate cancer—experience with 70 patients*. *J Urologie Urogynakologie* 2004; 11: 5-10.
47. Colombel, M., et al., *Clinical results of the prostate HIFU project*. *European Urology Supplements* 2006; 5: 491-494.
48. Ramsay, C.R., et al., *Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation*. *Health technology assessment* 2015.
49. Chiang, P.H. and Y.Y. Liu, *Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer*. *SpringerPlus* 2016; 5: 1905.
50. Zacharakis, E., et al., *The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy*. *BJU international* 2008; 102:786-792.
51. Bahn, D.K., et al., *Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation*. *Journal of Endourology* 2006; 20: 688-692.
52. Ganzer, R., et al., *PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer*. *European urology* 2008; 53:547-553.
53. Murat, F.-J., et al., *Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radio-recurrent prostate cancer*. *European urology* 2009; 55: 640-649.
54. Crouzet, S., et al., *Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients*. *European urology* 2010; 58:559-566.
55. Mearini, L., et al., *High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a prospective trial with long-term follow-up*. *Scandinavian journal of urology* 2015; 49: 267-274.
56. Ripert, T., et al., *Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localized prostate cancer: review of technical incidents and morbidity after 5 years of use*. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2010; 13:132-137.
57. Netsch, C., D. Pfeiffer, and A.J. Gross, *Development of bladder outlet obstruction after a single treatment of prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: experience with 226 patients*. *Journal of endourology* 2010; 24:1399-1403.
58. Hatiboglu, G., et al., *Quality of life and functional outcome after infravesical desobstruction and HIFU treatment for localized prostate cancer*. *BMC urology* 2017;17:5.
59. Crouzet, S., et al., *Outcomes of HIFU for localised prostate cancer using the Ablatherm Integrate Imaging® device*. *Progres en urologie: journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie* 2011; 21:191-197.
60. Uchida, T., et al., *Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer*. *international Journal of Urology* 2006; 13:228-233.