

## Prostat Kanseri Tedavisinde Fokal Tedaviler Focal Treatments for Prostate Cancer

Cenk Gurbuz<sup>1</sup> , İlhan Yurdakul<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Beykoz Universty Medivia Hospital, Department of Urology, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup> Sisli Echomar Medical Center, Interventional Radiology, Istanbul, Turkey

### ÖZET

Minimal invaziv yöntemleri kullanarak normal prostat dokusunu, nörovasküler demeti ve sfinkteri koruyarak prostata sınırlı kanserin ablasyonu fokal terapi ( FT) olarak tanımlanır. Günümüzde FT seçenekleri high-intensity focused ultrasound (HIFU), kriyoterapi, fokal laser ablasyon (FLA), irreversible electroporation (IRE), vascular targeted photodynamic therapy (VTP), fokal brakiterapi (FBT) gibi yöntemler kullanılarak yapılabilir. Yeni modaliteler de sürekli tanımlanmakta olup hangi modalitenin daha avantajlı olduğu konusunda kesin bir öneri henüz oluşmamıştır. Bu derlemede FT de kullanılan metodların sonuçları literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Prostat kanseri, fokal tedavi, ablasyon

### ABSTRACT

Focal therapy (FT) in treatment of prostate cancer has been defined as ablation of index lesion by preserving of normal tissue, neurovascular bundle and urinary sphincter. With growing interest in focal therapy (FT) of prostate cancer (PCa) there is an increasing armamentarium of treatment modalities including high-intensity focused ultrasound (HIFU), cryotherapy, focallaser ablation (FLA), irreversible electroporation (IRE), vascular targeted photodynamic therapy (VTP), fokal brachytherapy (FBT). Untill now, there is no concensus on which treatment modality has more advantageous. We reviewed current FT alternatives on the treatment of prostate cancer.

**Keywords:** Prostate cancer, focal treatment, ablation.

### GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık rastlanan kanser olmasının yanında, akciğer kanserinden sonra en sık ölüme yol açan ikinci kanserdir (1). Hastalığın doğal seyri hastalar arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Yapılan otopsi çalışmalarında 50 yaşın üzerindeki erkeklerin yaklaşık %50'sinde prostat kanseri saptanmıştır (2,3). Ancak bu tümörlerin %80'e varan oranlarda 0,5 cm'den küçük ve düşük dereceli olduğu ve çoğunluğunun da olasılıkla klinik olarak önemsiz tümörler olacağı bildirilmiştir.. Radikal prostatektomi ( RP) serilerinde ortalama tümör hacminin < 1 cm<sup>3</sup> olduğu bulunmuş (4) ve organa sınırlı ve iyi diferansiye hastalıkta kansere bağlı ölüm oranının çok düştüğü hatta neredeyse olmadığı belirtilmiştir (5,6) .Bu sebepten ve radikal cerrahilerin ek morbiditelerinin dolayı düşük riskli prostat kanserlerinde aktif izlem politikaları geliştirilmiştir (7). Fakat bu izlemde oluşan hasta kaygısı, progresyonun belirsizliği aktif izlemin sınırlayıcı faktörlerindendir. Aktif izlem ya da gerekli halde müdahale konusunda biyolojik belirteçler, daha ileri görüntüleme teknikleri yararlı olabilir. Aktif izlem sırasında fokal tedavi yönetimleri düşünülebilir (8). Fokal tedavi (FT) kullanımı endikasyonları günümüzde daha da genişleyerek Aktif izlem ve radikal tedaviler arasında yerini almaya başlamıştır (9,10,11).

**Corresponding Author :** Cenk Gürbüz, Güzeltepe, Zübeyde Hanım Caddesi No:15, 34680 Üsküdar/Istanbul

**T:** +90 532 317 31 86 **e-mail:** gurbuzcenk@yahoo.com

**Received :** November 6, 2019 - **Accepted :** January 15, 2020

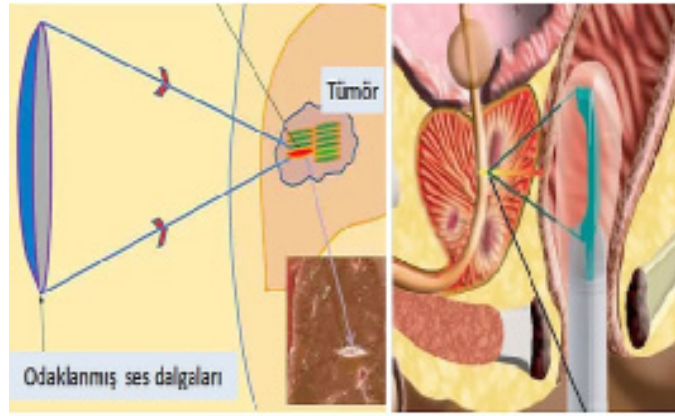


Fokal terapi güncel tanımı: Minimal invaziv yöntemleri kullanarak normal prostat dokusunu, nörovasküler demeti ve sfinkteri koruyarak prostata sınırlı kanserin ablasyonu olarak yapılmıştır. Günümüzde FT seçenekleri high-intensity focused ultrasound (HIFU), kriyoterapi, focal laser ablasyon (FLA), irreversible electroporation (IRE), vascular targeted photodynamic therapy (VTP), focal brakiterapi (FBT) gibi yöntemler kullanılarak yapılabilir. Yeni modaliteler de sürekli tanımlanmakta olup hangi modalitenin daha avantajlı olduğu konusunda kesin bir öneri henüz oluşmamıştır.

Bu derlemede FT de kullanılan metodların sonuçları literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

### High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

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 koagulasyon nekrozu oluşturur (12). (Şekil 1)



Şekil 1-HIFU Uygulaması

Tıpta ilk kez 1960 yıllarında kullanılmaya başlanmıştır (13). Prostat kanserinde ise ilk kez 1990'ların başlarında rat ve köpek modellerinde denenmiş HIFU 1993' te ilk kez klinik olarak denenmiştir(14). FDA onayını alan iki sistem markette kullanılmaktadır. Ablatherm system (EDAP-TMS, Vault en Velin, Fransa) ve American Sonablate 450 system (SonaCare, Charlotte, North Carolina, ABD) . FocalOne (EDAP-TMS) ise son geliştirilmiş sistemdir. ExAblate2100 (InSightec Ltd.,Haifa, Israel) ile MRI kılavuzluğunda işlem yapmaya olanak sağlamaktadır(15).

Tablo 1' de 50 vakanın üzerinde yapılmış prospektif seriler sunulmuştur. Tedavi ardına biyopsi pozitifliği kanıtlanan rekürrens oranları % 15, 12. Ayda %25.4 olarak rapor edilmiştir. Kabul edilebilir potens oranları ve mükemmel kontinans başarısı sağlanmıştır.

Tablo 1-HIFU Çalışmaları

Otör	Çalışma Tipi	Sayı	Ablas-yon	Glea-son	Takip (ay)	Teşhis modalite	Takipte Biyopsi (+)	Tedavi Alanda Tümör (+)	Potens	Kontinans
Ganzer (16)	Prsopektif	51	Hemi	≤3+4	17.4	MRI ve Trusg biyopsi	12.ay %25.4	%8.2	%70	%100
Rischmann (17)	Prsopektif	111	Hemi	≤3+4	30.4	MRI ve Trusg biyopsi	12. ay % 19	%12	%78	%97
Feijoo(18)	Prsopektif	67	Hemi	≤3+4	12	MRI ve Trusg biyopsi	12. ay % 25.4	% 16.4	IEFF 17.9 dan 15.4 e düşüş	%100
Ahmed(19)	Prsopektif	52	İndeks	≤4+3	12	MRI ve 3D Transperineal harita biyopsi	6. ay % 15.4	% 15.4	%77	%92.6
Van Velthoven (20)	Prsopektif	50	Hemi	≤4+3	40	MRI ve Trusg biyopsi	24. ay %11	%0	%55.2	%100

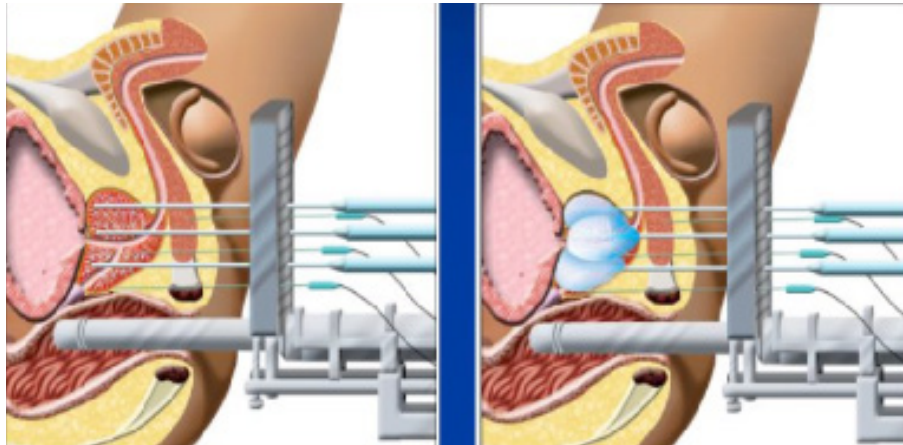
Fokal terapi güncel tanımı: Minimal invaziv yöntemleri kullanarak normal prostat dokusunu, nörovasküler demeti ve sfinkteri koruyarak prostata sınırlı kanserin ablasyonu olarak yapılmıştır. Günümüzde FT seçenekleri high-intensity focused ultrasound (HIFU), kriyoterapi, focal laser ablasyon (FLA), irreversible electroporation (IRE), vascular targeted photodynamic therapy (VTP), focal brakiterapi (FBT) gibi yöntemler kullanılarak yapılabilir. Yeni modaliteler de sürekli tanımlanmakta olup hangi modalitenin daha avantajlı olduğu konusunda kesin bir öneri henüz oluşmamıştır.

Bu derlemede FT de kullanılan metodların sonuçları literatür eşliğinde gözden geçirilmiştir.

### Kriyoterapi

Kriyoterapi prostat dokusunun çok düşük ısı indüksiyonu yoluyla ablasyonudur. İleri derecede soğutma ile kanseröz hücrelerin destrüksiyonu esasına dayanır (-20 / - 40°C).Direk hücresel hasarlanma ve kriyojenik vasküler yaralanma neticesinde tümör destrüksiyonu olur. Yeni cihazlar sayesinde soğutma işleminde argon gazı , ardına thraw etkisi yaratacak Helyum gazı ile işlemin 2 siklus yapılması sellüler , fiziksel ve biyokimyasal olarak yeterli ablasyonu sağlamaktadır. ( Şekil 2 )

Literatürdeki en geniş seri ile beraber elli vakanın üzerindeki prospektif seriler Tablo 2 de sunulmuştur. Biyokimyasal rekürrens oranları % 80 lere ulaşmaktadır. Bununla beraber kabul edilebilir kontinans ve potens oranları bildirilmiştir.



**Şekil 2-Kriyoterapi İşlemi Şematik Gösterim**

**Tablo 2-Kriyoterapi Sonuçları**

Otör	Çalışma Tipi	Sayı	Ablasyon	Gleason	Takip (ay)	Teşhis modalite	Takipte Biyopsi (+)	Tedavi Alanda Tümör (+)	Potens	Kontinans
Barret (21)	Prsopektif	50	Hemi	6	12	Transperineal haritalama	R.E.	R.E.	IEEF aynı kaldı	100
Ellis (22)	Prsopektif	60	Hemi	≤7	15	TRUSG biyopsi	% 80.4	R.E.	70.6	96.4
Ward (23)	Retrospektif	1160	R.E	≤7	21.1	R.E.	%75.7	R.E.	58.1	98.4

### Fokal Laser Ablasyon

Photothermal therapy, Laser interstitial therapy, laser interstitial photocoagulation olarak adlandırılır. Yüksek enerjili laser ile hızlı ısı verilm takiben koagulasyon oluşturma prensibine dayalı termo ablasyon metodudur. Kullanılan enerji kaynağı 800-1100 dalga boyunda olup, uygulama transperineal yolla yapılır. Seriler içerisinde ondan fazla sayıda olan hasta serileri Tablo 3 de özetlenmiştir.

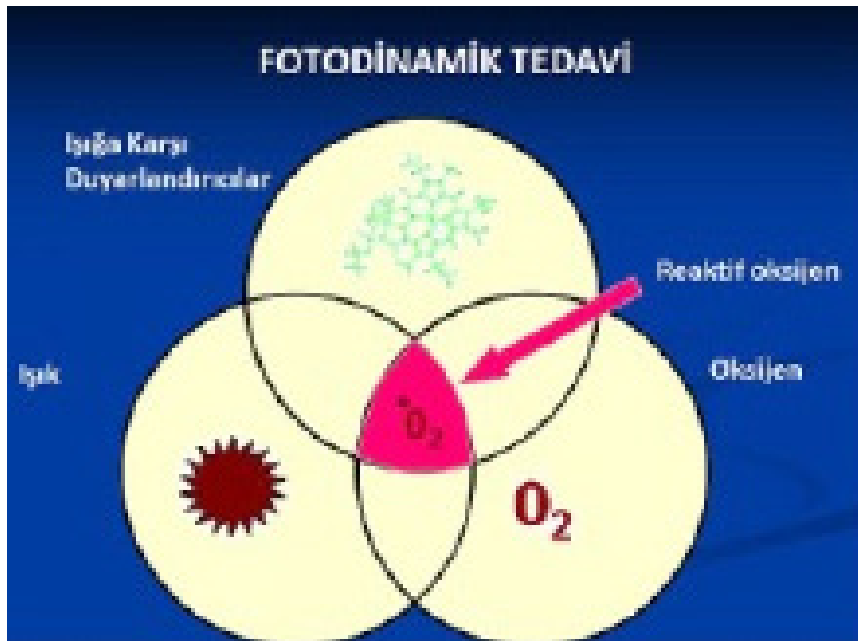
**Tablo 3-Lazer Ablasyon Çalışmaları**

Otör	Sayı	Lazer	Fiber Sayısı	Görüntüleme	Sonuçlar
Natarajan (24)	10	980 nm diode	1	MRI/US füzyon	6. ay 3/10 kanser yok 3/10 multifokal kanser 4/10 persistan hastalık Kontinans ve potens değişiklik yok
Eggner (25)	27	980 nm diode laser	1-2	MRI termometri	10/27 positif biyopsi Sexüel fonksiyonlarda belirgin kayıp yok ( 12. Ay )
Lepor (26)	25	600 nm diode laser	1	MRI termometri	4/25 rezidüel hastalık Seksüel fonksiyon ve kontinans aynı kaldı
Lindler (27)	38	R.E.	R.E.	MRI termometri	9/38 tedavi alanında , 9/38 tedavi alanı dışında pozitif biyopsi Eretil fonksiyon korundu

**MRI, Magnetik Rezonans indeksi**

### Vasküler Hedefli otodinamik Terapi ( VPT )

Fotodinamik terapinin çalışma prensibi; ışıkla etkileşen özel molekül (photosensitizer), ışıkla tepkimeye girdiğinde bulunduğu hücredeki oksijenle birleşerek bir yanma tepkimesi oluşturuyor ve bu da kanser hücresinde ölümcül bir sonuç yaratıyor ( Şekil 3 ). Burada kullanılan oral ajan y (aminolevulinic acid (ALA) veya motexafin lutetium) ya da intravenöz olarak ( TOOKAD veya WST-11) olarak bildirilmiştir. Azzouzi tarafından yapılan Faz 3 çalışmada aktif izlem grubuna göre radikal prostatektomi ve kanser progresyonu klinik anlamlı derece de azaldığı bildirilmiştir. Bununla beraber takipte % 51 oranında kanser saptanmıştır( 28) . VPT çalışmaları tablo 4 de özetlenmiştir.



**Şekil 3- Fotodinamik etki mekanizması**

**Tablo 4-Vasküler hedefli fotodinamik terapi ( VPT ) çalışmaları**

Otör	Çalışma Tipi	Sayı	Ablasyon	Fotosensitör	Doz	Gleason Skor	Post Operatif Biyopsi (+)	Potens	Kontinans
Azzozi (28)	RKÇ	206	Hemi	Padeliporfin (WST11)	2,4 ve 6 mg /kg	6	24 . ayda % 51	IEFF değişim yok	R.E.
Moore (29)	Prsopektif	38	Hemi	Temoporfin	2,4 ve 6 mg /kg	6	6. ayda % 45	IEFF değişim yok	R.E.
Barret (30)	Prsopektif	23	Lezyona yönelik	Padeliporfin (WST11)	R.E.	6	R.E	IEFF 23 den 13 e düşme	%100

**RKÇ ; Randomize kontrollü çalışma**

**R.E ; Rapor edilmedi**

### Fokal Brakiterapi ( FBT)

Radyoaktif I 125 çekirdeklerin prostat içine implantasyonu prensibine dayanır. Özellikle son 20 yıl içerisindeki teknolojik gelişmeler (üç boyutlu görüntüleme teknikleri I-125, Pd-103, Cs-131 gibi farklı izotopların tedavide kullanılması, planlama sistemlerindeki gelişmeler gibi) sayesinde hem düşük doz hızında (Low dose rate: LDR) hem de yüksek doz hızında (High dose rate: HDR) prostat brakiterapi uygulamaları ilgi odağı olmuştur. Cosset ve arkadaşları FBT uyguladıkları ortalama 145 Gy fokal dozda uygulamalarında PSA düzeylerinde 12. Ayda 6.9 ng/dl den 2.6 ng/ dl ye düşüş gözlemlemişlerdir (31). Barrett ve arkadaşlarının FBT uygulamasında 12 aylık takipte ereksiyon ve kontinans oranları korunurken PSA düşüsü 6.9 dan 2.8 ng / dl olarak belirtilmiştir(32).

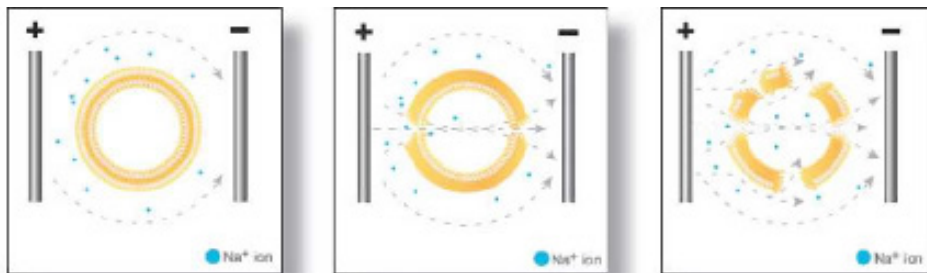
### Irreversible Elektroporasyon ( IRE)

Hücre zarı geçirgenliği olan hücelere iki elektrik yüzeyi arasında Düşük Enerjili Doğru Akım (LEDC) uygulayarak bir elektrik alanı oluşturulursa hücre zarlarında geçici veya kalıcı geçirgenlik sağlanabilir. Buna Elektroporasyon denir.

Eğer iki elektrik yüzeyi arasında kalan hücreye yeterli büyüklükte ve sürede LEDC/düşük enerjili doğru akım verilirse hücre çift lipid katmanında nano ölçekli bozulmaya yol açan denge bozucu elektrik alanları (potansiyelleri) oluşur. Oluşan elektrik alanı içinde kalan hücrelerin zarlarında kalıcı olarak geçirgenliğe yol açan porlar oluşur. Bu işlem sonrası hücreler, hücre-içi kalsiyum ve hücre zarı sodyum/ potasyum gradient kaybı (homeostazi kaybı) nedeniyle ölürlür. Kalıcı geçirgenliğin olduğu bu işleme günümüzde "Irreversible (geri dönüşümsüz) Elektroporasyon" veya IRE adı verilir.

Geri dönüşümsüz (irreversible) elektroporasyon yaratmak amacıyla 2 ila 6 adet arasında değişen iğne uçlu elektrot problemleri kullanılır. Hedef doku kitlesinin çevresine yerleştirilecek elektrot problemlerinin sayısı hedef bölgenin büyüklüğüne ve şekline bağlıdır. Elektriksel alan 2 elektrot arasında çift kutuplu akım konfigürasyonlarında oluşturulur.

Diğer ablasyon yöntemlerinden farklı olarak doku ablasyonu iğnelere dışarı doğru değil, içeri doğru oluşmaktadır.



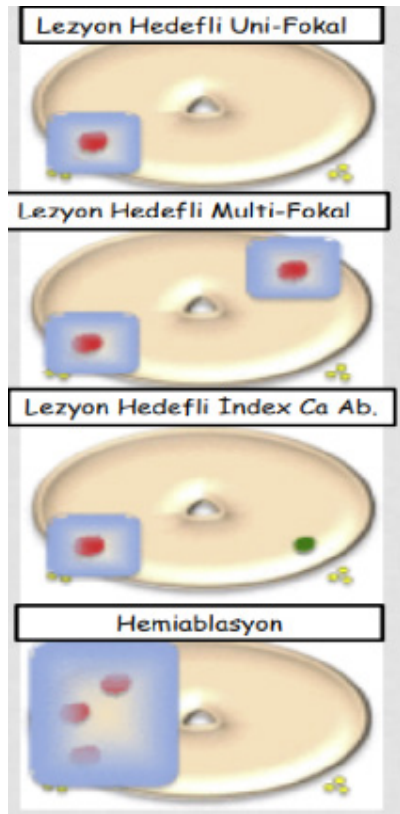
**Şekil 4- A- Elektroporasyon yok B- Geri Dönüşümlü Elektroporasyon C - Geri Dönüşümsüz (Irreversible) Elektroporasyon**



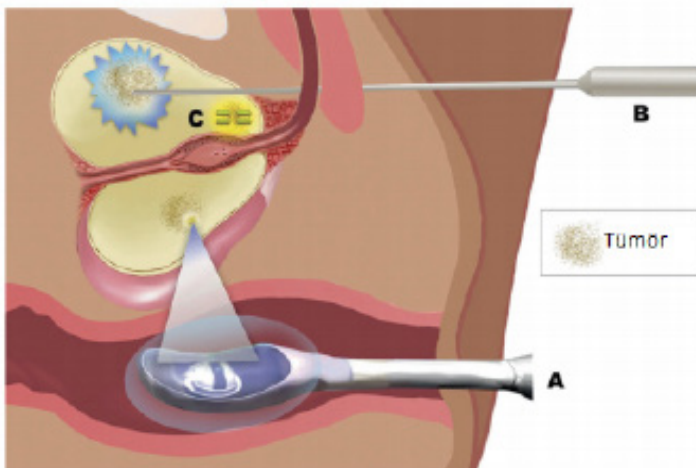
Onik ve Rubinsky tarafından raporlanan ilk IRE çalışmasında 16 lokalize prostat kanser hastasında potens tamamen korundu . Vander bos, radikal prostatektomi planlanan hastalara 4 hafta öncesinden IRE uygulaması yaptı (34). Bu çalışmada ablasyon zonunun iğne yerleşim alanından 2.9 kat daha büyük bir alanı ablate ettiği gözlemlendi. Valerio ve arkadaşları IRE ardına yapılan MRI da % 17.6 oranında şüpheli rezidüel hastalık rapor ettiler(35).

### Fokal Terapi Enerji Kaynaklarının Prostat İçinde Uygulama Alanları

Literatürde tanımlanan İşlem Uygulama alanları Şekil 5 de gösterilmiştir. Henüz uygulama alan konusunda fikir birliği olmasa da genel eğilim Index lezyonun saptanıp o bölgenin kontrol edilmesi lehinedir.



Şekil 5-Fokal Tedavi Uygulama Noktaları



Tümörün Yeri	Önerilen Terapi	Alternatif
Posterior	HIFU ( A )	Kriyoablasyon PDT IRE FLA
Anterior	Kriyoab- lasyon ( B )	PDT IRE FLA
Apeks	FBT ( C )	PDT FLA

Şekil 6-Tümör Lokalizasyonuna Göre Önerilen Uygulamalar

## Hasta Seçimi ve Takip

Hasta seçim kriterleri ve takip protokolleri henüz netlik kazanmasa da FT için hasta uygun seçim kriterleri fokal terapi eksperleri tarafından bildirilen konsensüs panelinde şu şekilde tanımlanmıştır. Multiparametrik MR da (PIRADS 4/5) Füzyon + Sistemik Biyopsi (12 kor) yapılmış ve patolojisi eldesi G 3+3 (max.2-5 cc) veya G 3+4 (max. 2-5 cc) veya G 4+3 (max. 0.5cc) olan PSA < 10 ng/ml düşük hastalar(36).

Uygulama ardına net bir takip protokolü olmamakla beraber takipte MRI ve biyopsi takibin önemli bir parçasıdır(37). Tablo 5 de takip takip protokolü özetlenmiştir.

**Tablo 5- Fokal Tedavi Takip Protokolü**

	Mp MRI ve olası füzyon biyopsi Tipi	Sistemik biyopsi
Tedavi alanı	3- 6 . ayda 12-24. ayda ve 5. Yılda	Hayır
Tedavi alan dışı	12-24. ay ve 5. Yılda	12-24. ayda ve 5. Yılda

## SONUÇ

Sonuç olarak lokal evre prostat kanserinde alternatif olarak önerilebilecek fokal tedavi yöntemleri düşük morbidite, orta dönem onkolojik sonuçları makul seviyede olan yöntemleridir. Takip değerlendirmelerinde MRI ve prostat biyopsi gerekliliği vardır.

## Bilgilendirilmiş Onam

Olgu raporunun yayınlanması için hastadan yazılı onam alındı.

## REFERANSLAR

- 1- Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 57: 43-66,2007
- 2- Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. Scand J Urol Nephrol 14: 29-35,1980;
- 3-Yatani R, Chigusa I, Akazaki K ve ark.Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. Int J Cancer 29: 611-6, 1982
- 4- Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM,Slawin KM, Ohori M. Is tumor volüme an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? J Urol 172:508-11, 2004
- 5- Hernandez DJ, Nielsen ME, Han M, et al.Natural history of pathologically organconfined (pT2),Gleason score 6 or less,prostate cancer after radical prostatectomy. Urology 72:172-6,2008
- 6- Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3 + 4 = 4 + 3? J Clin Oncol 27:3459-64,2009
- 7-Murphy DG, Loeb S. Prostate cancer: growth of AS in the USA signals reduction in overtreatment. Nat Rev Urol 12:604-5,2015
- 8-Tsivian M, Abern MR, Polascik TJ. Evolution of the concept of focal therapy for prostate cancer. Oncology 27:64-68,2013
- 9- van der Poel H, Klotz L, Andriole G, Azzouzi AR, Bjartell A,Cussenot O, et al. Role of active surveillance and focal therapy in low- and intermediate-risk prostate cancers. World J Urol 33:907-16, 2015
- 10- Ahmed HU, Emberton M. Active surveillance and radical therapy in prostate cancer: can focal therapy offer the middle way? World J Urol 26:457-67,2008

- 11- Bahn D, Silverman P, Lee F, Badalament R, Bahn ED, Rewcastle JC. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol* 20:688–92, 2006
- 12- 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* 53:1194–1203, 2008
- 13- Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, et al. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *BJU Int* 97:56–61, 2006
- 14- Ahmed S, Lindsey B, Davies J. Emerging minimally invasive techniques for treating localized prostate cancer. *BJU Int.* 96(9): 1230–4, 2005
- 15- Salgaonkar VA, Prakash P, Rieke V, Ozhinsky E, Plata J, Kurhanewicz J, et al. Model-based feasibility assessment and evaluation of prostate hyperthermia with a commercial MR-guided endorectal HIFU ablation array. *Med Phys.* 41: 301, 2014;
- 16- Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, Koch D, Baumunk D, Kuru T, et al. Prospective multicenter phase II-study on focal therapy (hemiblation) of the prostate with High Intensity focused ultrasound (HIFU). *J Urol* 199:983–989, 2017
- 17- Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiblation study of 111 patients. *Eur Urol.* 71:267–73, 2016
- 18- Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, Prapotnich D, Cathala N, Mombet A, Cathelineau X. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiblation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol.* 69(2):214–20, 2016
- 19- Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study. *Eur Uro* 927–36, 2015
- 20- van Velthoven R, Aoun F, Marcelis Q, Albisinni S, Zanaty M, Lemort M, Peltier A, Limani K. A prospective clinical trial of HIFU hemiblation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19(1):79–83, 2016
- 21- Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM, Validire P, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 63:618–22, 2013
- 22- Ellis DS, Manny TBJ, Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology* 70:9–15, 2007
- 23- Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) registry. *BJU Int* 109:1648–54, 2012
- 24- Natarajan S, Jones TA, Priester AM, Geoghegan R, Lieu P, Delfin M, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: feasibility of magnetic resonance imaging-ultrasound fusion for guidance. *J Urol* 198:839–47, 2017
- 25- Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II evaluation of magnetic resonance imaging guided focal laser ablation of prostate cancer. *J Urol* 196:1670–5, 2016
- 26- Lepor H, Llukani E, Sperling D, Futterer JJ. Complications, recovery, and early functional outcomes and oncologic control following in-bore focal laser ablation of prostate cancer. *Eur Urol* 68:924–6, 2015
- 27- Cepek J, Chronik BA, Lindner U, Trachtenberg J, Davidson SR, Bax J, Fenster A. A system for MRI-guided transperineal delivery of needles to the prostate for focal therapy. *Med Phys* 40(1), 2013
- 28- Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, et al. Padeliporfin vascular-targeted photo-dynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 18:181–91, 2016



- 29- Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH, Barber NJ, Bott S, Trachtenberg J, Arumainayagam N, Gaillac B, Allen C, Schertz A, Emberton M. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy..BJU Int. 116(6):888-96,2015
- 30- Barret E, Cicco A, Kleinclauss F, van der Poel HG, Stief CG, Rassweiler J, Salomon G, Solsona E, Alcaraz A, PCM301 Study Group Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial.Lancet Oncol 18(2):181
- 31- Cosset JM, Cathelineau X, Wakil G, Pierrat N, Quenzer O, Prapotnich D, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study. Brachytherapy 12:331–7, 2013
- 32-Barret E, Ahallal Y, Sanchez-Salas R, Galiano M, Cosset JM,Validire P, et al. Morbidity of focal therapy in the treatment of localized prostate cancer. Eur Urol 63:618–22, 2013
- 33- Onik G, Rubinsky B. Irreversible electroporation. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2010. p. 235–47
- 34- van den Bos W, Muller BG, de la Rosette JJ. A randomized controlled trial on focal therapy for localized prostate carcinoma: hemiablation versus complete ablation with irreversible electroporation. J Endourol 27:262–4,2013
- 35-Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, Dickinson L, Ponsky L,Shnier R, et al. Initial assessment of safety and clinical feasibilityof irreversible electroporation in the focal treatment of prostatecancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 17:343–7,2014
- 36- Tay KJ, Scheltema MJ, Ahmed HU, Barret E, Coleman JA, Dominguez-Escrig J, Ghai S, Huang J, Jones JS, Klotz LH.Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Sep;20(3):294-299.
- 37-Valerio M, Cerantola Y, Eggenner S, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol 71(1):17-34,2017