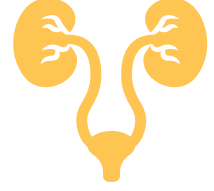


Bölüm 1g

Yeni ve Gelecek Vaat Eden Yeni Teknolojiler



Serdar TURAN¹
Reşat AYDIN²
Öner ŞANLI³

GİRİŞ

Son 20 yıldır radikal cerrahi tedavinin ve radyoterapinin genitoüriner kanserlerde önemli yan etkilerle ilişkili olması nedeniyle fokal tedavi seçenekleri üzerine araştırmalar yapılmaktadır. Özellikle başta radikal prostatektomi olmak üzere, radikal pelvik cerrahi tedavide görülen erektil disfonksiyon ve üriner inkontinans; radyoterapide ise daha uzun dönemde görülen bu yan etkilerin yanı sıra, rektum mukoza hasarları ve ikincil kanser oluşumu bu ihtiyacı doğurmuştur. Teknolojideki ilerlemelerle birlikte, özellikle tümör boyutunun küçük olduğu kanserlerde tümörün fokal olarak ablate edilmesi mümkün hale gelmiştir. Buradaki hedef tümörün geliştiği organa minimal bir zarar vererek kanserin tedavi edilmesidir. Bu şekilde, görüntüleme yöntemlerinin günümüz bilgisayar yazılımları ile birleştirilmesi ablasyon yöntemlerinin geliştirilmesinde büyük kolaylık sağlamış ve tedaviyle ilişkili komplikasyon oranlarını da ciddi oranda düşürmüştür.

Bu kitapta, bu alanda geliştirilen pek çok teknolojiye ilişkin teknik detaylar ve klinik sonuçlar diğer bölümlerde verilmiştir. Bu bölümün amacı nispeten yeni ve gelecek vaat eden bazı teknolojilere ve elde bulunduğu kadarı ile klinik sonuçlarına değinmektir. Ayrıca tedavi yöntemlerinin çalışma prensipleri de mümkün olduğunca detaylandırılmıştır.

¹ Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji BD., Ürolojik Onkoloji BD., İstanbul dr.turan.serdar@gmail.com

² Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji BD., Ürolojik Onkoloji BD., İstanbul resatdoktor@hotmail.com

³ Prof. Dr. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji BD., Ürolojik Onkoloji BD., İstanbul onersanli@hotmail.com

Sonuç olarak, görüntüleme teknikleri ve endoskopik cihazlardaki teknolojik gelişmelerle birlikte minimal invaziv tedavi yöntemlerinde de gelişme olmuştur. IRE, VPT ve TULSA erken dönem sonuçları olan güvenilirliği kanıtlanmış genitöüriner kanserlerde kullanılan fokal ablasyon tedavi seçenekleridir. Organa sınırlı hasta gruplarında kısa dönemli sonuçları umut vericidir ve minimal yan etkisi bulunmaktadır. İyi seçilmiş hasta gruplarında önemli bir tedavi alternatifi olarak görülmektedir. Bununla birlikte uzun dönemli randomize kontrollü çalışmaların ve tedavi etkinliğinin belirlenmesinde standardizasyonun olmaması henüz birinci basamak tedavi seçenekleri arasında olmamalarının en önemli sebepleridir. Görüntüleme tekniklerinin ilerlemesi ve ablasyon bölgesinin daha hassas bir şekilde belirlenmesiyle fokal tedavinin başarısını arttıracakı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dos Santos A.F., De Almeida DR Q., Terra L.F., Baptista M.S., Labriola L. Photodynamic therapy in cancer treatment—An update review. *J. Cancer Metastasis Treat.* 2019;5:25.
2. Von Tappeiner H. Therapeutische Versuche mit fluoreszierenden Stoffen. *Munch. Med. Wochenschr.* 1903;1:2042–2044
3. Nogueira L, Tracey AT, Alvim R, Reisz P, Scherz A, Coleman JA, Kim K. Molecules Development in Vascular-Targeted Photodynamic Therapy for Urologic Malignancies. *Molecules.* 2020 Nov 19;25(22):5417.
4. Davidson S.R.H., Weersink R., Haider M.A., Gertner M.R., Bogaards A., Giewercer D., Scherz A., Sherar M.D., Elhilali M., Chin J.L., et al. Treatment planning and dose analysis for interstitial photodynamic therapy of prostate cancer. *Phys. Med. Biol.* 2009;54:2293–2313.
5. Bugaj A.M. Vascular targeted photochemotherapy using padoporfin and padeliporfin as a method of the focal treatment of localised prostate cancer—Clinician's insight. *World J. Methodol.* 2016;6:65–76.
6. Nogueira L., Wang L., Fine S.W., Pinochet R., Kurta J.M., Katz D., Savage C.J., Cronin A.M., Hricak H., Scardino P.T., et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: Pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology.* 2010;75:472–477.
7. Eymerit-Morin C., Zidane M., Lebdaï S., Triau S., Azzouzi A.R., Rousselet M.-C. Histopathology of prostate tissue after vascular-targeted photodynamic therapy for localized prostate cancer. *Virchows Archiv.* 2013;463:547–552.
8. Madar-Balakirski N., Tempel-Brami C., Kalchenko V., Brenner O., Varon D., Scherz A., Salomon Y. Permanent occlusion of feeding arteries and draining veins in solid Mouse tumors by vascular targeted photodynamic therapy (VTP) with Tookad. *PLoS ONE.* 2010;5:e10282.
9. Kimm S.Y., Tarin T.V., Monette S., Srimathveeravalli G., Gerber D., Durack J.C., Solomon S.B., Scardino P.T., Scherz A., Coleman J. Nonthermal Ablation by Using Intravascular Oxygen Radical Generation with WST11: Dynamic Tissue Effects and Implications for Focal Therapy. *Radiology.* 2016;281:109–118.
10. Murray K.S., Winter A.G., Corradi R.B., LaRosa S., Jebiwott S., Somma A., Takaki H., Srimathveeravalli G., Lephred M., Monette S., et al. Treatment Effects of WST11 Vascular Targeted Photodynamic Therapy for Urothelial Cell Carcinoma in Swine. *J. Urol.* 2016;196:236–243.
11. Preise D., Oren R., Glinert I., Kalchenko V., Jung S., Scherz A., Salomon Y. Systemic antitumor protection by vascular-targeted photodynamic therapy involves cellular and humoral immunity. *Cancer Immunol. Immunother.* 2008;58:71–84.
12. Kraus D., Palasuberniam P., Chen B. Targeting Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling Pathway for Therapeutic Enhancement of Vascular-Targeted Photodynamic Therapy. *Mol. Cancer*

Ther. 2017;16:2422–2431.

13. Muller B.G., Fütterer J.J., Gupta R.T., Katz A., Kirkham A., Kurhanewicz J., Moul J.W., Pinto P.A., Rastinehad A.R., Robertson C., et al. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in focal therapy for prostate cancer: Recommendations from a consensus panel. *BJU Int.* 2014;113:218–227.
14. Azzouzi A-R, Vincendeau S, Barret E, Cicco A, Kleinclaus 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.* 2016; 18:181–91.
15. 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.* 2015; 116(6):888–96.
16. Barret E, Cicco A, Kleinclaus 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.
17. Tracey, A.; Nogueira, L.; Alvim, R.; Wong, N.; Demac, Q.; McGill, M.; Sjöberg, D.; Estes, C.; ODea, C.; Benfante, N.; et al. LBA02-04 Interim Results: A Phase 2B Trial of Padeliporfin (WST11) Vascular-Targeted Photodynamic Therapy as Partial-Gland Ablation for Men with Intermediate-Risk Prostate Cancer. *J. Urol.* 2020, 203 (Suppl. S4), e1116.
18. Nollet JA. Recherches sur les causes particulieres des phenomenes electriques 1754 Paris: Chez H.L Guerin & L.F. Delatour.
19. Ivorra A, Rubinsky B. History review of irreversible electroporation in biomedical engineering. Springer, Berlin 2010; 1-21
20. Fuller GW. Report on the investigations into the purification of the Ohio river water at Louisville Kentucky; 1898: Van Nostrand Company, New York.
21. Sale AJH, Hamilton WA. Effects of high electric fields on microorganisms. 1. Killing of bacteria and yeasts. *Biochim Biophys Acta* 1967; 148: 781.
22. Hamilton WA, Sale AJH. Effects of high electric fields on microorganisms. 2. Mechanism of action of the lethal effect. *Biochim Biophys Acta* 1967; 148: 789.
23. Pintero J, Lopez-Baena M, Ortiz T et al. Apoptosis and necrotic cell death are both induced by electroporation in HL60 human promyeloid leukaemia cells. *Apoptosis* 1997; 2: 330.
24. Davalos RV, Mir IL, Rubinsky B. Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng.* 2005 Feb;33(2):223-31.
25. Charpentier KP, Wolf F, Noble L et al. Irreversible electroporation of the liver and liver hilum in swine. *HPB (Oxford)* 2011; 13: 168.
26. Deodhar A, Monette S, Single GW et al. Renal tissue ablation with irreversible electroporation: preliminary results in a porcine model. *Urology* 2011; 77: 754
27. Lee YJ, Lu DS, Osuagwu F, Lassman C. Irreversible electroporation in porcine liver: short- and long-term effect on the hepatic veins and adjacent tissue by CT with pathological correlation. *Invest Radiol.* 2012 Nov;47(11):671-5.
28. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat* 2007; 6: 295.
29. Blazeviski A, Amin A, Scheltema MJ, Balakrishnan A, Haynes AM, Barreto D, Cusick T, Thompson J, Stricker PD. Focal ablation of apical prostate cancer lesions with irreversible electroporation (IRE). *World J Urol.* 2021 Apr;39(4):1107-1114.
30. Colletini F, Enders J, Stephan C, Fischer T, Baur ADJ, Penzkofer T, Busch J, Hamm B, Gebauer B. Image-guided Irreversible Electroporation of Localized Prostate Cancer: Functional and Oncologic Outcomes. *Radiology.* 2019 Jul;292(1):250-257.
31. Scheltema MJ, van den Bos W, Siriwardana AR, Kalsbeek AMF, Thompson JE, Ting F, Böhm M,

- Haynes AM, Shnier R, Delprado W, Stricker PD. Feasibility and safety of focal irreversible electroporation as salvage treatment for localized radio-recurrent prostate cancer. *BJU Int.* 2017 Nov;120 Suppl 3:51-58. doi: 10.1111/bju.13991. Epub 2017 Sep 19. PMID: 28834167.
32. Wah TM, Lenton J, Smith J, Bassett P, Jagdev S, Ralph C, Vasudev N, Bhattarai S, Kimuli M, Cartledge J. Irreversible electroporation (IRE) in renal cell carcinoma (RCC): a mid-term clinical experience. *Eur Radiol.* 2021.
 33. Liu B, Clark J, Domes T, Wall C, Jana K. Percutaneous irreversible electroporation for the treatment of small renal masses: The first Canadian case series. *Can Urol Assoc J.* 2019 Jan 21;13(9):E263-E267.
 34. Dai JC, Morgan TN, Steinberg RL, Johnson BA, Garbens A, Cadeddu JA. Irreversible Electroporation for the Treatment of Small Renal Masses: 5-Year Outcomes. *J Endourol.* 2021 Aug 18. doi: 10.1089/end.2021.0115. Epub ahead of print. PMID: 33926224.
 35. Nair SM, Hatiboglu G, Relle J, Hetou K, Hafron J, Harle C, Kassam Z, Staruch R, Burtnyk M, Bonekamp D, Schlemmer HP, Roethke MC, Mueller-Wolf M, Pahernik S, Chin JL. Magnetic resonance imaging-guided transurethral ultrasound ablation in patients with localised prostate cancer: 3-year outcomes of a prospective Phase I study. *BJU Int.* 2021 May;127(5):544-552.
 36. Lumiani A, Samun D, Sroka R, Muschter R. Single center retrospective analysis of fifty-two prostate cancer patients with customized MR-guided transurethral ultrasound ablation (TULSA). *Urol Oncol.* 2021 Jun 15:S1078-1439(21)00173-3.
 37. Klotz L, Pavlovich CP, Chin J, Hatiboglu G, Koch M, Penson D, Raman S, Oto A, Fütterer J, Serrallach M, Relle J, Lotan Y, Heidenreich A, Bonekamp D, Haider M, Tirkes T, Arora S, Macura KJ, Costa DN, Persigehl T, Pantuck AJ, Bomers J, Burtnyk M, Staruch R, Eggener S. Magnetic Resonance Imaging-Guided Transurethral Ultrasound Ablation of Prostate Cancer. *J Urol.* 2021 Mar;205(3):769-779.