



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HATIEGANU
CLUJ-NAPOCA

ȘCOALA DOCTORALĂ

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Abordarea minim invazivă a cancerului prostatic prin terapie High Intensity Focused Ultrasound

Doctorand **Cristian Nicolae MANEA**

Conducător de doctorat **Prof. Dr. Ioan COMAN**

CUPRINS

INTRODUCERE	4
CERCETARE PERSONALĂ	
1. Studiul 1 – High Intensity Focused Ultrasound – Rezultatele după 173 de intervenții	
1.1. Introducere	6
1.2. Material și metodă	6
1.3. Rezultate	7
2. Studiul 2 – Integrarea rezultatelor oncologice și funcționale într-o bază de date multicentrică internațională – International HIFU	
2.1. Introducere	8
2.2. Ipoteza de lucru/obiective	8
2.3. Material și metodă	8
2.4. Rezultate	9
3. Studiul 3 – Semnificația prognostică a criteriilor de includere în aplicarea terapiei HIFU (PSA, scor Gleason, volum prostatic, radioterapie externă, intervenții transuretrale, litiiza prostatică)	
3.1. Introducere	10
3.2. Ipoteza de lucru/obiective	10
3.3. Material și metodă	10
3.4. Material și metodă	10
6. Studiul 4 – Rezultatele funcționale și oncologice la pacientul tratat HIFU	
5.1. Introducere	12
125.2. Ipoteza de lucru/obiective	12
5.3. Material și metodă	12
5.4. Rezultate	13
7. Studiul 5 – Răspunsul histologic și imun antitumoral indus de terapia HIFU	
5.1. Introducere	15
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	15
5.3. Material și metodă	15

5.4. Rezultate	16
8. Studiul 6 – Compararea eficienței tehnicii HIFU cu terapia chirurgicală asistată robotic (RALP)	
5.1. Introducere	17
5.2. Ipoteza de lucru/obiective	17
5.3. Material și metodă	17
5.4. Rezultate	17
9. Concluzii	19
10. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	21

Cuvinte cheie: cancer prostatic, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), minim-invazivitate, chirurgie laparoscopică asistată robotic

INTRODUCERE

Cancerul de prostată reprezintă o reală problemă de sănătate publică, ce demonstrează o incidență ascendentă, mai cu seamă în rândul populației tinere.

Terapia cancerului prostatic se instituie cu viză curativă sau paliativă. Alternativele terapeutice ale acestei patologii variază de la supraveghere activă, chirurgie clasică, radioterapie, la modalități inovatoare, miniminvazive, cum este cazul terapiei focale cu ultrasunete, High-intensity focused ultrasound (HIFU) sau al chirurgiei robotice. În prezent, în România, pacientul dispune de toate procedeele terapeutice.

Decizia terapeutică trebuie individualizată pentru fiecare pacient diagnosticat cu cancer prostatic. Unele condiții, precum vârsta înaintată, sau bolile asociate, constituie contraindicații ale chirurgiei clasice sau ale radioterapiei și impun necesitatea unei abordări terapeutice miniminvazive. Monitorizarea sau supravegherea activă sunt strategii menite să minimalizeze terapia exagerată. Neoplasmele bine diferențiate, tumorile cu risc scăzut, pot fi monitorizate pe termen lung, în condiții de siguranță, pentru pacienții atent selectați. Supravegherea activă este însă grevată de impactul psihologic.

Toate aceste aspecte fac din studiul cancerului prostatic o problemă de actualitate.

Studiul prezentat în lucrarea de față s-a realizat prin participarea activă a doctorandului la diagnosticul, tratamentul și monitorizarea pacienților cu neoplasm prostatic, internați în Clinica Endoplus Cluj-Napoca și în Clinica de Urologie a Spitalului Clinic Municipal Cluj-Napoca în intervalul iunie 2009 – iunie 2014. Cercetarea urmărește aspectele actuale din circuitul informațional medical.

Lucrarea abordează, în prima parte, aspectele actuale teoretice privind epidemiologia, stadializarea și terapia cancerului prostatic.

Eforturi considerabile se depun în prezent cu scopul identificării și implementării de noi tehnici chirurgicale, care să respecte criteriul real al miniminvazivității.

Studiul EndoPlus cuprins în lucrarea de față se înscrie în acest registru și evaluează eficiența terapiei High Intensity Focus Ultrasound (HIFU) în terapia cancerului de prostată. HIFU este o tehnică chirurgicală inovatoare, minim invazivă, flexibilă, utilizată în terapia cancerului prostatic și nu numai.

Conform rezultatelor obținute, terapia HIFU reprezintă o alternativă terapeutică eficientă, flexibilă și fezabilă, care demonstrează eficiență crescută și morbiditate nesemnificativă.

Numărul mare de pacienți incluși în studiu, alături de complexitatea aspectelor privind impactul terapiei HIFU au constituit premisele includerii studiului nostru în două baze de date internaționale, ceea ce ne include în rândul centrelor de referință în tratamentul miniminvaziv al cancerului prostatic.

Centrul nostru a implementat ablația HIFU la nivel național.

Ulterior, după ce am inițiat procedura HIFU, sub directa supraveghere a specialistului în aplicație Victor Griffin, directorul EUROHIFU, am obținut certificatul de medic HIFU (HIFU Physician), singurul din România până în prezent.

CERCETARE PERSONALĂ

1. Studiul 1. Evaluarea performanțelor HIFU

1.1. Introducere

Terapia HIFU este o procedură dezirabilă pentru pacienții care optează în favoarea unei alternative terapeutice miniminvasive, cu rezultate favorabile și complicații cât mai reduse. Rezultatele funcționale reproductibile pe un număr mare de pacienți și o perioadă de monitorizare îndelungată sunt elementele care sprijină ideea că procedura HIFU este o strategie terapeutică eficientă în cancerul prostatic localizat sau ca terapie de salvare, atunci când celelalte proceduri terapeutice disponibile în prezent sunt eficiente, dar cu un grad crescut de reacții adverse.

1.2. Material și metodă

În studiu au fost introduși în mod prospectiv un număr de 173 de pacienți, cu respectarea criteriilor de includere.

Am introdus pacienții într-o bază de date electronică, care a urmărit aspecte generale, statusul preoperator și postoperator al funcției erectile și continenței, evoluția oncologică, respectiv crearea unor subgrupe, care nuanțează studiul prin parametrii urmăriți.

Toți pacienții au fost încadrați într-o clasă de risc prin utilizarea valorii serice a PSA preoperator, a scorului Gleason pe biopsia prostatică, a numărului de fragmente pozitive din totalul prelevat, a procentului interesat tumoral din cantitatea totală prelevată și completată de statusul ganglionar și osos documentat prin CT abdomino-pelvin cu contrast, rezonanță magnetică multiparametrică sau cu spectroscopie și în anumite situații descrise mai sus, prin scintigrafie osoasă.

Pacienții au fost monitorizați prospectiv la un interval de 3 luni primii 2 ani și din 6 în 6 luni ulterior. Am utilizat perioperator chestionare validate pentru monitorizarea funcției erectile, și anume Indexul Internațional al Funcției Erectile (IIEF), iar pentru simptomatologia tractului urinar inferior am utilizat Indicele Internațional al Simptomatologiei Prostatice (IPSS). Gradul incontinenței a fost cuantificat după un algoritm prestabilit. Am evaluat momentul incontinenței, la efort sau în repaus și numărul de scutece pentru incontinență (pad incontinence) utilizate.

Pentru stabilirea evoluției oncologice și a recidivei biochimice, am folosit ca și formula de calcul criteriul Stuttgart ($> \text{PSA nadir} + 1.2 \text{ ng/mL}$). La pacienții la care s-a ridicat suspiciunea recidivei sau a restanței tumorale s-a efectuat evaluare imagistică de înaltă rezoluție. Evaluarea CT abdomino-pelvină cu substanță de contrast a fost efectuată de rutină, completată cu puncția biopsie prostatică, ce a permis stabilirea unui diagnostic definitiv. În situațiile în care clinic nu am decelat nici o modificare, dar

există o creștere constantă a valorii serice PSA, am efectuat RMN multiparametric sau PET Scan-Cholina, pentru confirmarea sau infirmarea eventualelor determinări secundare ganglionare sau osoase.

În cazul tumorilor prostatice în stadiu localizat, fără progresie, s-a luat decizia de reaplicare a terapiei HIFU. În cazul în care stadiul tumoral este local avansat sau arhitectura tumorală, pe piesele de biopsie, descriu evoluție probabilă agresiv, s-a decis terapia radicală, prin prostatectomie asistată robotic.

1.3. Rezultate

Vârsta medie la momentul terapiei a fost 66 ani, cu extremele acceptate pentru studiu de 45 – 85 ani.

Toți pacienții au fost tratați cu ajutorul dispozitivului Sonablate® 500 de către un singur chirurg. Sistemul TCM a fost utilizat la 96 de pacienți.

Procedura HIFU s-a efectuat în anestezie generală la 57 de pacienți (32.94%), iar la 116 pacienți (67.06%) în anestezie spinală (rahidiană).

Timpul operator a durat între 25 minute și 220 minute cu o mediană de 110 minute și intervalul dintre cvartial 1 și 3 de (85–125) minute. Nici un subiect nu a prezentat leziuni rectate. Hematuria a fost observată la 129 de pacienți (74.56%), sângerare rectală a fost observată la 37 pacienți (21.39% [15.61–28.32]), în timp ce durerea perineală a fost identificată la 54 pacienți (31.21% [24.28–38.72]).

Am păstrat intacte bandelele neurovasculare la o sută douăzeci și trei de pacienți (71.10% [63.59–78.03]).

La 48 de pacienți a existat restanță prostatică postHIFU (27.75% [21.39–35.26]).

Evaluarea endoscopică uretro-prostatică postHIFU a fost efectuată la un număr de 17 pacienți, fără complicații periprocedurale.

La majoritatea pacienților terapia a fost radicală (Fig.11). Am aplicat terapia focală la 34 de pacienți (20%) și hemiablația glandei la 15 pacienți (7.75%).

Tranzitul a fost reluat după minim 5 ore și maxim 12 ore, cu o mediană de 8 ore și intervalul dintre cvartila 1 și 3 de (7–9).

Cateterul de cistostomie a fost menținut minim 3 zile și maxim 21 zile, cu o mediană de 11 zile și intervalul dintre cvartila 1 și 3 de (9–14).

Externarea pacienților a fost la 12-24 de ore postoperator.

În intervalul de monitorizare precizat s-a înregistrat decesul a 2 pacienți, iar cauza înregistrată a decesului a fost prin leucemie la un caz, iar la cel de-al doilea pacient, prin carcinom gastric. Supraviețuirea globală cancer prostatic specifică la 1 an, 3 ani respectiv 5 ani a fost de 100%, iar supraviețuirea generală în lotul evaluat este de 98.84%.

2. Studiul 2. Integrarea rezultatelor oncologice și funcționale într-o bază de date multicentrică internațională – International HIFU

2.1. Introducere

Ghidurile internaționale uro-oncologice, care fac referire la terapia cancerului prostatic, nu au acordat, până în prezent, un nivel de evidență pentru tehnica High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) și terapia focală.

Asociațiile de Urologie și Oncologie din Canada, Australia, Asia și Africa de Sud au acceptat terapia HIFU și au inclus procedura în arsenalul terapeutic al cancerului prostatic, iar ghidurile o recomandă, în cazuri atent selecționate.

2.2. Obiective

Justificarea neimplementării de către comunitățile științifice internaționale, europene și americane, a HIFU ca terapie de primă intenție în cancerul prostatic localizat, T_{1a} – T₂ este susținută de numărul mic de cazuri tratate, de perioada scurtă de urmărire și de numărul mic de studii cu rezultate pe termen lung.

Din această perspectivă, am încercat, în această perioadă de cercetare, să introducem datele demografice și rezultatele obținute pe termen mediu, de 5 ani, într-o bază de date internațională. Scopul este de a cumula datele existente din toate centrele în care se efectuează HIFU pentru introducerea, în Europa și Statele Unite, a terapiei HIFU ca alternativă terapeutică a cancerului prostatic localizat și recidivat local.

2.3. Material și metodă

Inițierea în terapia HIFU am efectuat-o în Marea Britanie, într-un schimb de experiență la Profesorul Mark Emberton, la University College London Hospitals (UCLH) și The Princess Grace Hospital, unde am învățat utilizarea dispozitivului HIFU Sonablate® 500 pentru ablația totală, hemiablația prostatei și terapie focală. Tot aici am învățat efectuarea mapping-ului prostatic, necesar în terapia focală.

Am tratat HIFU cu ablație totală a glandei, hemiablație și focal 203 pacienți cu cancer prostatic localizat și recidivat local. Astfel s-a inițiat la Cluj programul HIFU denumit „Studiul EndoPlus”. Pe parcursul acestei teze, toate rezultatele demografice, oncologice și funcționale sunt relatate sub numele „Studiul EndoPlus”.

Rezultatele obținute au fost trimise în Marea Britanie, la Neil McCartan, Research Manager, University College London Hospitals (UCLH), și incluse în baza internațională de date.

Pe lângă efectuarea terapiei HIFU, odată cu inițierea biopsiilor saturate și a mapping-ului prostatic, în anul 2010, am primit o invitație din partea Asociației

Europene de Urologie, de a participa la un studiu prospectiv, multicentric, multinațional numit Prevalența Globală a Infecțiilor în Urologie (GPIU Study). Acest studiu urmărește profilaxia și managementul infecțiilor în biopsiile prostatice.

2.4. Rezultate

Studiul EndoPlus a fost acceptat, iar toate rezultatele obținute până la momentul actual au fost introduse în baza de date, parțial la UCLH și complet în baza de date globală, International HIFU LLC. Baza de date globală se actualizează lunar.

La începutul anului 2012, UCLH, International HIFU și EUROHIFU, au transmis către National Institute for Health and Care Excellence (NICE), rezultatele multicentrice, din care a făcut parte și Studiul EndoPlus Cluj-Romania, pentru obținerea avizului terapeutic. În 12 aprilie 2012, NICE emite ghidul terapeutic pentru proceduri intervenționale și acceptă implementarea terapiei focale în decizia de primă intenție pentru cancerul prostatic localizat. Protocolul se referea, la momentul respectiv, doar pentru uro-oncologii din Anglia, Scoția, Țara Galilor și Irlanda de Nord

Rezultatele noastre au fost transmise și incluse în studiul GPIU, astfel am participat în calitate de coautor la întocmirea raportului despre managementul corect în profilaxia și tratamentul infecțiilor posibile în biopsiile prostatice. Acest raport a fost publicat în European Urology Journal, din luna martie, 2013 (Eur Urol. 2013 Mar;63(3):521-7), revistă ISI, cu factor de impact, în acel an, de 10.476

3. Studiul 3. Semnificația prognostică a criteriilor de includere în aplicarea terapiei HIFU (PSA, scor Gleason, volum prostatic, radioterapie externă, intervenții transuretrale, litiiza prostatică)

3.1. Introducere

Decizia de aplicare a unei scheme terapeutice, se decide în funcție de stadiul sau complexitatea patologiei la care se referă.

3.2. Obiective

Am urmărit semnificația prognostică a criteriilor de includere în aplicarea terapiei HIFU și impactul acestora asupra derulării terapiei în condiții de singuranță funcțională și oncologică.

3.3. Material și metodă

Elementele utilizate sunt PSA, scor Gleason, volum prostatic, radioterapie externă, intervenții transuretrale și litiiza prostatică. Am urmărit eficiența terapiei HIFU prin prisma evoluției oncologice și a rezultatelor funcționale, rezultate condiționate direct sau indirect de factorii enumerați anterior.

Datele obținute au fost prelucrate statistic

3.4. Rezultate

Din numărul pacienților incluși în studiu, 42% (73) au prezentat pe piesele de biopsie scorul Gleason șase, 49% (84) scor Gleason7, din care cu pattern dominant 4 au fost 13% (8), scor Gleason 8, au fost 6% (10) și cu scor Gleason 9, 3% (5).

În funcție de datele clinice prezentate, valoarea serică PSA, scor Gleason și stadiul clinic, pacienții au încadrați în grupe risc. Majoritatea subiecților, 79%, au fost încadrați în grupul de risc scăzut sau mediu, în conformitate cu clasificarea D'Amico.

La toți pacienții incluși în studiu s-a efectuat examenul clinic prin tușeu rectal. Evaluarea stadializării clinice a subiecților investigați a evidențiat că 60.7% au fost încadrați în stadiul clinic T1c-T2b.

Șaizeci și șapte de subiecți (38.73%, IC95% [31.22–46.24]) au urmat terapie hormonală preoperator, în scop citoreductiv sau neoadjuvant, proporția subiecților care au urmat terapie hormonală preoperator fiind semnificativ mai mică comparativ cu proporția subiecților care nu au urmat terapie hormonală preoperator ($Z = 6.086$, $p < 0.0001$).

Majoritatea subiecților incluși în studiu au prezentat între 3 și 5 biopsii pozitive.

În majoritatea cazurilor, mai mult de 1/3 din fragmente prelevate au fost pozitive.

Lotul pacienților tratați HIFU a cuprins și distribuția recidivei locale în funcție de terapia primară: prostatectomie radicală, radioterapie externă sau crioterapie.

Douăzeci și șase de pacienți au prezentat PSA preoperator cu valori mai mari de 10 (15.03% [9.83–21.384]). Un procent semnificativ mai mare de pacienți cu PSA preoperator ≤ 10 au avut scorul Gleason egal cu 6 ($PSA \geq 10/PSA < 10 = 0.51$) în timp ce un procent semnificativ statistic mai mare din pacienții cu PSA pre-operator > 10 au avut scorul Gleason 7 (3+4) ($PSA \geq 10/PSA < 10 = 1.65$). Nu au existat alte diferențe semnificative statistic.

Niciunul din pacienții cu valoarea serică $PSA \geq 10$ ng/ml nu a făcut parte din lotul pacienților care s-au prezentat pentru recidivă postprostatectomie radicală/radioterapie externă/crioterapie.

La șapte pacienți (4.05% [1.74–8.09]) a fost decelat ecografic preoperator lob prostatic median, care au refuzat rezecția transuretrală. La 30 de pacienți s-a efectuat transuretrorezecția prostatei (TURP) pre HIFU (17.34% [12.14–23.70]) pentru lob median prostatic, litiază intraprostatică multiplă sau unică > 4 mm și pentru prostate voluminoase > 40 cm³. Am urmărit separat evoluția oncologică la pacienții la care s-a efectuat preHIFU, rezecție transuretrală a prostatei sau plasma vaporizare.

Din cei 30 de pacienți la care s-a practicat TURP preHIFU, 13 pacienți (41.96%) au fost diagnosticați ulterior cu recidivă biochimică sau locală. Din numărul total de rezecții endoscopice, în 11 cazuri s-a efectuat doar rezecția lobului median.

4. Studiul 4. Rezultatele funcționale și oncologice la pacientul tratat HIFU

4.1. Introducere

Diagnosticul de cancer prostatic are o implicabilitate psihogenă semnificativă asupra calității vieții, prin alterarea comportamentului sexual, manifestat în primul rând prin scăderea libidoului, prin dificultățile de erecție și toate acestea cu implicații semnificative în viața afectivă a cuplului. În majoritatea cazurilor, din punct de vedere funcțional, pacientul pleacă preprocedural cu un handicap. O dată efectuată terapia radicală, pacientul dezvoltă un sentiment de vindecare, dar constată alterarea funcțională secundară tehnicii efectuate. În patologia prostatei, postoperator, cele mai frecvente complicații sunt disfuncția erectilă și incontinența urinară.

Din punct de vedere oncologic, dacă rezultatul pozitiv nu este obținut, unde este posibil, restanța sau recidiva tumorală locală sau la distanță descarcă din nou un impact psihogen negativ asupra unor comportamente fiziologice. Pe lângă implicabilitatea psihogenă, luăm în considerare și efectele reintervențiilor sau a procedurilor paleative.

4.2. Obiective

Indicațiile terapeutice ale terapiei HIFU nu sunt încă standardizate. Din acest punct de vedere nu se pot descrie procentual și unanim acceptate rezultatele funcționale și oncologice postHIFU.

În acest studiu, raportăm experiența noastră cu tratamentul HIFU al cancerului prostatic, descriem rezultatele funcționale și oncologice ale procedurii și am stabilit eficacitatea acesteia.

4.3. Material și metodă

În studiul prospectiv am urmărit 173 de pacienți și am utilizat chestionare de monitorizare și diagnostic validate.

Pentru statusul micțional preoperator, pacienții au completat Scorul Internațional al Simptomatologiei Prostatice (IPSS) format din 7 întrebări și o întrebare care urmărește calitatea vieții. Același chestionar a fost completat și postoperator la un interval de 1, 3, 6 și 9 luni.

Pentru dinamica sexuală, preoperatorie pacienții au completat Indexul Internațional al Funcției Erectile (IIEF) compus din 15 întrebări, iar pentru evaluarea post-operatorie, la 3, 6, 9 luni, s-a completat varianta scurtă a IIEF sau SHIM, compusă din 5 întrebări, raportată la calitatea erecției post-intervenție.

Am urmărit sângerările rectale survenite, evoluția algică perineo-rectală și probabilitatea apariției fistulei uretro-rectale, în special la cazurile unde s-a aplicat HIFU de salvare pentru restanță sau recidivă locală.

Evoluția oncologică a fost urmărită prin dinamica valorii serice a PSA-ului, încadrată în criteriul de calcul Stuttgart ($> \text{PSA nadir} + 1.2 \text{ ng/mL}$). Dacă modificările ne orientează spre o recidivă biochimică, cu restanță sau recidivă locală, am efectuat puncție biopsie prostatică ecoghidată transrectal sau transperineal, completată de CT abdomino-pelvin cu substanță de contrast, RMN whole body sau Pet-Scan cu Cholina.

4.4. Rezultate

4.4.1. Rezultate funcționale

Simptomatologia iritativ-obstructivă a tractului urinar inferior (LUTS) post-HIFU a fost îmbunătățită, comparativ cu pre-HIFU la 59 pacienți (34.10% [27.17–41.61]). În două cazuri din 14, simptomatologia LUTS ușoară s-a agravat (14.29% [0.51–42.35]). LUTS moderate preoperator au evoluat în LUTS ușoare postoperator (25.56% [18.05–33.83]), respectiv în LUTS severe (19.55% [12.79–27.06]), dar în majoritatea cazurilor clasificarea LUTS moderate preoperator a rămas la același nivel post-operator (54.89% [45.87–63.90]). În majoritatea cazurilor, pacienții cu LUTS severe pre-HIFU au evoluat ca LUTS moderate post-HIFU (96.15% [80.92–99.85]).

Indicele internațional al simptomatologiei prostatice (IPSS) a evidențiat LUTS moderate ca fiind cel mai frecvent atât pre-HIFU (76.88% [69.95–83.23]) cât și post-HIFU (56.65% [49.14–64.16]), procentul de LUTS moderat fiind semnificativ mai mic post-HIFU comparativ cu pre-HIFU.

Retenția acută urinară post-HIFU a fost identificată la 14 pacienți (8.09% [4.63–13.29]).

Hemospermia a fost relatată de 18 pacienți (10.4%), iar ejacularea retrogradă la 4 pacienți (2.31%) din grupul pacienților cu hemiablația glandei. Nu am înregistrat nici un caz cu fistulă uretro-vezico-rectală.

La majoritatea pacienților cu simptomatologie obstructivă a tractului urinar inferior, nu s-a intervenit clasic sau endoscopic post-HIFU (77.46% [70.52–83.23]).

Rata de recidivă a stricturii de uretră post uretrotomie a fost de 33.33%.

Complicațiile infecțioase post-HIFU au fost observate la 36 pacienți (20.81% [15.03–27.74]) și au constat în infecție de tract urinar, stare septică cu punct de plecare urinar și orhiepididimită. Cea mai frecventă a fost infecția de tract urinar. Nu am avut nici un caz cu stare septică.

Incontinența urinară post-HIFU a fost diagnosticată la 5 pacienți (2.89% [1.16–6.36]). La 3 cazuri, incontinența a remis complet la 1-4 luni post-HIFU, un caz are incontinență urinară gradul I, doar la efort susuținut și la un singur caz incontinență gradul 3 și am aplicat sfincter urinar artificial AMS 800™ cu sistem de control.

Preoperator, am evidențiat disfuncție erectilă la 115 pacienți (66.47% [58.96–73.41]). IIEF-5 pre și post-HIFU au rămas nemodificate la majoritatea pacienților (80.92% [74.57–86.70]). Scorurile IIEF-5 au scăzut la 25 subiecți (14.45% [9.25–20.81]) și respectiv au crescut la 8 subiecți (4.62% [1.74–8.67]).

4.4.2. Rezultate oncologice

Recidiva biochimică evaluată prin criteriul Stuttgart a fost identificată la 33 pacienți (19.08% [13.30–25.43]).

O sută unu pacienți au fost re-biopsiați post-HIFU (58.38% [50.87–65.89]).

Restanța sau recidiva tumorală confirmată prin biopsie a fost identificată la 27 pacienți (15.6% [10.03–22.74]).

Din numărul total de pacienți cu recidivă locală sau restanță tumorală, terapia re-HIFU a fost aplicată la 14 pacienți (51.85% [50.96–68.41]). Post-HIFU, au beneficiat de altă alternativă terapeutică de salvare, neoadjuvantă sau chimioterapie, un număr de 13 pacienți (48.15% [32.03–61.74]). Am efectuat chirurgie laparoscopică asistată robotic la 6 pacienți (22.22%), radioterapie externă la 3 pacienți (11.11%), 2 pacienți au decis administrarea doar a terapiei hormonale (7.4%) și 2 pacienți au evoluat spre boală metastatică și urmează o schemă terapeutică cu abiraterone acetat și acid zolendronic (7.4%).

5. Studiu 5. Răspunsul histologic și imun antitumoral indus de terapia HIFU

5.1. Introducere

Ablația prin HIFU a neoplasmelor prostatice se înscrie în registrul metodelor terapeutice non-invazive, prin care este țintită specific masa tumorală, fără a avea impact nefast asupra țesutului indemn învecinat.

Această metodă își exercită efectul terapeutic prin inducerea necrozei de coagulare într-o zonă bine definită, prestabilită preoperator. Actual, se admite că necroza de coagulare reprezintă modalitatea prin care este indusă apoptoza celulelor vizate și care are potențialul să activeze răspunsul de apărare imună al gazdei.

Fără îndoială, terapia HIFU coincide cu un puternic răspuns inflamator local. Studii aflate în derulare încearcă să stabilească în ce măsură modificările induse de HIFU sunt capabile să activeze celulele profesionale prezentatoare de antigen rezidente în țesutul prostatic, astfel încât să conducă spre un răspuns imun adaptativ, specific antitumoral, mediat de limfocitele T.

Potențialul HIFU de a stimula imunitatea antitumorală a gazdei și de a controla recidiva locală și/sau procesul metastazării rămân în prezent subiect de studiu și interpretare.

5.2. Obiective

Pornind de la premisa că tehnica HIFU are astfel potențialul să stimuleze răspunsul imun antitumoral al gazdei, am evaluat sub aspect histologic fragmentele de biopsie prostatică obținute ulterior aplicării terapiei HIFU.

Am încercat astfel să clasificăm răspunsul imun indus de tehnica HIFU, din perspectiva dinamicii bine definite a mecanismelor de apărare imunologică.

De asemenea, am monitorizat, în dinamică, nivelul seric al PSA, ca indicator direct al distrucției celulelor prostatice.

5.3. Material și metodă

Am inclus în acest studiu, în urma acordului informat, un număr de 24 de pacienți diagnosticați cu neoplasm prostatic tratat HIFU, la care am evaluat răspunsul imun local, din perspectivă histologică, la 4 ore, respectiv la trei zile postoperator. Motivația momentului biopsierii prostatice postHIFU rezidă în încercarea de a clasifica răspunsul imun local, în raport cu dinamica mecanismelor de apărare imună.

5.4. Rezultate

La nivelul fragmentelor de biopsie prostatică, obținute după aplicarea terapiei HIFU am documentat prezența unui infiltrat imun imediat constând în celule ale

apărării înăscute, predominant macrofage și neutrofile. Tiparul celular imun documentat la acești pacienți este compatibil cu activarea răspunsului imun antitumoral local.

6. Studiul 6. Compararea eficienței tehnicii HIFU cu terapia chirurgicală asistată robotic (RALP)

6.1. Introducere

Compararea rezultatelor funcționale și oncologice obținute după efectuarea unei proceduri exerative, cu rezultatele obținute după o procedură miniminvasivă, non exerativă și investigațională, reprezintă elementul principal al cercetării personale.

Chirurgia laparoscopică asistată robotic poate fi considerată standardul de aur în tratamentul cancerului prostatic localizat și local avansat. Rezultatele funcționale pe termen mediu și lung sunt superioare rezultatelor obținute prin chirurgia clasică sau laparoscopia standard. Mai mult decât atât, rata marginilor pozitive este mai mică după chirurgia asistată robotic, cu impact favorabil în evoluția oncologică.

6.2. Obiective

Am comparat rezultatele funcționale și oncologice obținute după aplicarea terapiei HIFU, cu rezultatele post prostatectomie radicală laparoscopică asistată robotic, pentru a demonstra fezabilitatea tehnicii HIFU.

6.3. Material și metodă

În acest studiu am urmărit două grupuri de pacienți. Un grup a fost format din 175 de pacienți diagnosticați cu cancer prostatic, la care alternativa terapeutică implementată a fost prostatectomia radicală asistată robotic, iar celălalt grup a fost format din 173 de pacienți diagnosticați cu cancer prostatic primar și recidivat, la care alternativa terapeutică implementată a fost ablația totală, hemiablația și tratament focal prin utilizarea HIFU. Din grupul cu prostatectomie asistată robotic au fost excluși, dar numai la studiul funcțional și oncologic, 22 de pacienți cu stadiul clinic > T2c și cu valoarea serică PSA > 20 ng/ml și pacienții la care s-a aplicat prostatectomia după terapia primară HIFU, 6 pacienți.

6.4. Rezultate

Din totalul celor 175 de pacienți introduși inițial, de pacienți cu vârsta de 62.42 ± 5.80 au fost incluși în grupul pacienților la care s-a practicat prostatectomie laparoscopică asistată robotic. Persoanele din grupul celor tratați HIFU (66.04 ± 48.39 ani, $n = 173$) au avut media vârstei la intervenție semnificativ mai mare comparativ cu persoanele cu intervenție robotică (statistica Student = 5.5591, $p = 5.61 \cdot 10^{-8}$).

Șaizeci de pacienți din grupul cu intervenție robotică au prezentat PSA preoperator cu valori mai mari de 10 (34.29% [27.43–41.711]). Un procent semnificativ statistic mai mare de subiecți au prezentat valori PSA preoperatorii ≥ 10

ng/l în grupul celor cu terapie asistată robotic comparativ cu HIFU (statistica $Z = 4.28$, $p < 0.0001$).

Mediana determinării PSA inițiale la grupul cu intervenție robotică a fost de 8.11 ng/l cu un interval al cvartile 1 și 3 de la 6.26 ng/l la 11.95 ng/l. Post-operator valorile PSA au scăzut semnificativ comparativ cu valorile bazale (statistica Friedman ANOVA = 105.02, $p < 0.0001$).

Valorile PSA bazale au fost semnificativ statistic mai mici la pacienții din grupul HIFU (5.78 ng/l, intervalul dintre cvartila 1 și 3 fiind de (2.57–8.17)) comparativ cu pacienții din grupul cu intervenție robotică (Testul Sign, $Z = 5.6589$, $p = 1.52 \cdot 10^{-8}$).

Relația dintre scorul Gleason pe biopsie (Gleason biopsie) și respectiv pe piesa totală (Gleason final) a pacienților cu intervenție robotică este dată în Tabelul 2. Un acord total între scorul Gleason la biopsie și cel final a fost obținut în 110 cazuri (69.18% [61.64–76.10]).

Relația dintre scorul clasificarea T pre-operatorie (T biopsie) și respectiv pe piesa totală (T anatomopatologic final) a pacienților cu intervenție robotică este dată în Tabelul 3. Un acord total între clasificarea pre-operatorie și cea post-operatorie a fost obținut în 43 cazuri (26.22% [19.52–33.53]).

Evaluarea funcțională a pacienților cu intervenție robotică a pus în evidență alterarea semnificativă a funcției erectile, comparativ cu situația pre-operatorie.

Nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între procentul pacienților cu probleme erectile la 1 lună postoperator, comparativ cu procentul pacienților cu probleme erectile la 3 luni postoperator ($Z = -0.7962$, $p = 0.4259$), dar procentul pacienților cu disfuncție erectilă crește odată cu perioada de urmărire ($p > 0.05$).

În ceea ce privește dinamica micțională observată la grupul cu intervenție asistată robotic, procentul pacienților cu incontinență crește semnificativ odată cu perioada de urmărire.

Din punct de vedere a evoluției oncologice, în grupul pacienților cu intervenție robotică 56 au prezentat recidivă biochimică, confirmată prin creșterea PSA-ului seric peste valoarea de 0.2 ng/ml (32.94% [25.89–40.59]), ($Z = 2.9708$, $p = 0.0030$).

7. Concluzii generale

Pentru controlul eficient al cancerului prostatic, indiferent de tehnica terapeutică aplicată, sunt necesari trei factori: eficiența terapiei primare, depistarea precoce a restanței și recidivei locale și existența unor opțiuni terapeutice fezabile pentru terapia de salvare.

- Am efectuat studiul EndoPlus - studiu prospectiv, comparativ și controlat prin supraveghere activă, care a inclus pacienți cu neoplasm prostatic. Caracteristicile generale ale lotului de pacienți monitorizați, relevă o rată mică de complicații perioperatorii și o perioadă de spitalizare de maxim o zi.

- Am evidențiat aspecte perioperatorii care influențează direct eficiența și siguranța procedurii, prin descrierea unor detalii tehnice, care au dus ulterior la schimbarea unor aspecte din atitudinea terapeutică pentru obținerea fezabilității procedurii.

- Am demonstrat semnificația prognostică a criteriilor de includere în aplicarea terapiei HIFU (PSA, scor Gleason, volum prostatic, radioterapie externă, intervenții transuretrale, litiaza prostatică) și astfel am obținut detalii referitoare la optimizarea rezultatelor postHIFU.

- Evoluția simptomatologiei urinare depinde, pe lângă detaliile anatomice, de modul de abordare a prostatei, de zonele stabilite pentru planul de tratament sau de dispozitivul utilizat.

- Rezultatele obținute sunt favorabile și comparabile celor publicate de centrele de referință mondiale. Numărul mare de cazuri tratate, cu o periodicitate relativ frecventă, ne oferă posibilitatea și avantajul să facem parte din bazele de date internaționale.

- Experiența clinicii noastre în ceea ce privește terapia HIFU este încurajatoare. Studiile publicate în literatura de specialitate vin să confirme faptul că terapia HIFU și terapia focală sunt alternative terapeutice minim invazive, eficiente la pacienții care refuză chirurgia clasică sau asistată robotic, la cei la care terapia de exereză este contraindicată datorită comorbidităților asociate, precum și la cei la care aceasta nu reprezintă o opțiune.

- Avantajele pe care le oferă prostatectomia radicală sunt grefate de o morbiditate semnificativă. Terapia HIFU reprezintă o alternativă terapeutică eficientă și fezabilă. Terapia HIFU demonstrează eficiență crescută, morbiditate nesemnificativă și efecte sistemice absente la cazurile de cancer prostatic localizat.

- Tehnica HIFU poate fi aplicată cu succes în recidivele tumorale postchirurgicale sau postradioterapie. Aceasta este o opțiune promițătoare de tratament, cu toleranță bună și cu șansă curativă. Morbiditatea secundară acestei proceduri este mai mică decât morbiditatea raportată după alte tipuri de terapii de salvare și oferă un raport favorabil risc/beneficiu.

- Studiul de față cuprinde experiența noastră în cancerul prostatic tratat HIFU, iar rezultatele noastre ne-au permis implicarea activă în implementarea și validarea unor nomograme, ghiduri prognostice și terapeutice.

- Rezultatele studiului EndoPlus au fost incluse în două baze de date internaționale, ceea ce ne-a inclus în rândul centrelor de referință HIFU.

- Am obținut o rată mai mică a disfuncției erectile postHIFU, comparativ cu incidența raportată de alte centre. Acest fapt se datorează respectării anumitor principii: delimitarea atentă a bandetelor neurovasculare și reducerea agresivității terapeutice la nivelul planului posterior prostatic.

- În lotul de pacienți studiat avem o rată de recidivă comparabilă cu alte centre de referință, cu supraviețuire cancer prostatic specifică de 100% și cu o evoluție spre boală metastatică de 1.15%.

- Terapia HIFU activează răspunsului imun local, de tip inflamator, care coincide cu activarea secvenței imune de apărare antitumorală. Pentru confirmarea relevanței clinice a activării răspunsului imun este necesară o perioadă mai lungă de monitorizare postterapeutică.

- Studiul de față este primul care aduce informații referitoare la eficiența HIFU, comparativ cu RALP. Nu există date publicate, în literatura de specialitate, care să abordeze această temă. Din datele obținute de noi, terapia HIFU este superioară RALP, din perspectiva rezultatelor funcționale. Sub aspect oncologic, rezultatele tehnicii HIFU sunt similare celor obținute după RALP, dar numai în cazuri atent selecționate.

- Acest studiu ne-a permis identificarea pacienților care beneficiază de această tehnică. Astfel, ablația HIFU este indicată eficient, din punct de vedere funcțional și oncologic, numai la pacienții care suferă de cancer prostatic în stadiu incipient. Stadiile local avansate sunt orientate către alte modalități de tratament, precum prostatectomia radicală laparoscopică asistată robotic.

- Actual, rezultatele oncologice pe termen lung pentru tehnica HIFU sunt raportate de un număr mic de publicații. Rezultatele studiului de față pledează pentru eficiența HIFU. Date ulterioare sunt necesare pentru introducerea HIFU în protocolul terapeutic primar al cancerului prostatic localizat.

- La pacienții cu adenocarcinom prostatic cu risc scăzut, monoterapia HIFU conferă un control imediat similar terapiei convenționale, în cazurile atent selecționate. Toate aceste date pledează pentru potențialul HIFU de a deveni noua generație de tratament a cancerului prostatic primar localizat sau recidivat local după alte proceduri cu viză radicală.

8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Eforturi considerabile se depun în prezent cu scopul identificării și implementării de noi tehnici chirurgicale, care să respecte criteriul real al miniminvazivității.

Studiul EndoPlus cuprins în lucrarea de față se înscrie în acest registru și evaluează eficiența terapiei High Intensity Focus Ultrasound (HIFU) în terapia cancerului de prostată.

Conform rezultatelor obținute, terapia HIFU reprezintă o alternativă terapeutică eficientă, flexibilă și fezabilă, care demonstrează eficiență crescută și morbiditate nesemnificativă.

Numărul mare de pacienți incluși în studiu, alături de complexitatea aspectelor privind impactul terapiei HIFU au constituit premisele includerii studiului nostru în două baze de date internaționale, ceea ce ne include în rândul centrelor de referință în tratamentul miniminvaziv al cancerului prostatic.

Centrul nostru a implementat ablația HIFU la nivel național.

Ulterior, după ce am inițiat procedura HIFU, sub directa supraveghere a specialistului în aplicație Victor Griffin, directorul EUROHIFU, am obținut certificatul de medic HIFU (HIFU Physician), singurul din România până în prezent.



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

DOCTORAL SCHOOL

DOCTORAL THESIS ABSTRACT

Minimally invasive approach to prostate cancer by High Intensity Focused Ultrasound Therapy

Phd candidate **Cristian Nicolae MANEA**

PhD supervisor **Prof. Dr. Ioan COMAN**

CLUJ-NAPOCA 2014

CONTENT

FOREWARD	4
PERSONAL RESEARCH	
1. Study no. 1 – High Intensity Focused Ultrasound – Results after 173 interventions	
1.1. Foreword	6
1.2. Material and method	6
1.3. Results	7
2. Study no. 2 –Integration of oncological and functional results in an international multicenter database – International HIFU	
2.1. Foreword	8
2.2. The working hypothesis / objectives	8
2.3. Material and method	8
2.4. Results	9
3. Study no. 3 –Prognostic significance of criteria used for considering patients for HIFU therapy (PSA, Gleason score, prostate volume, external radiation therapy, transurethral intervention, prostatic calculi)	
3.1. Foreword	10
3.2. The working hypothesis / objectives	10
3.3. Material and method	10
3.4. Results	10
4. Study no. 4 – Functional and oncologic results in patients treated using HIFU	
4.1. Foreword	12
4.2. The working hypothesis / objectives	12
4.3. Material and method	12
4.4. Results	13
5. Study no. 5 –Histological response and antitumor immune response induced by HIFU therapy	
5.1. Foreword	15
5.2. The working hypothesis / objectives	15
5.3. Material and method	15

5.4. Results	16
6. Study no. 6 –Comparing the efficiency of HIFU therapy to that of robot assisted surgery technique (RALP)	
6.1. Foreword	17
6.2. The working hypothesis / objectives	17
6.3. Material and method	17
6.4. Results	17
7. Conclusions	19
8. Originality and innovative contributions of the thesis	21

Keywords: prostate cancer, High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), minimal invasiveness, robot assisted laparoscopic surgery

FOREWORD

Prostate cancer poses a real public health problem, demonstrating an increasing incidence, especially among young people.

Prostate cancer therapy is curative or palliative. Therapeutic alternatives of this condition vary from active surveillance, classical surgery, and radiotherapy to innovative, minimally invasive ways, such as focal ultrasound therapy, High-intensity Focused Ultrasound (HIFU) or robotic surgery. Currently, in Romania, all these therapeutic procedures are available to patients.

Therapeutic decisions should be individualized for each patient diagnosed with prostate cancer. Some conditions, such as advanced age or associated diseases, are contraindications for conventional surgery or radiotherapy and require a minimally invasive therapeutic approach. Monitoring and active surveillance are strategies to minimize excessive therapy. Well-differentiated neoplasms, low risk tumors can be monitored on long term, in safe conditions, for carefully selected patients. Active surveillance is, however, burdened by psychological impact.

All these aspects make the study of prostate cancer a topical issue.

The study presented in this paper was carried out by active participation of doctoral students in diagnosing and monitoring the treatment of the prostate cancer patients hospitalized in the Endoplus Clinic in Cluj-Napoca and in the Urology Clinic of Cluj-Napoca Municipal Hospital between June 2009 - June 2014. This research presents current aspects from the medical information circuit.

The first part of this paper addresses the theoretical current aspects on epidemiology, staging and therapy of prostate cancer.

Considerable efforts are currently undertaken in order to identify and implement new surgical techniques that respect the real criterion of minimal invasiveness.

The Endoplus study included in this paper is part of this register and evaluates the effectiveness of High Intensity Focus Ultrasound (HIFU) in prostate cancer therapy. HIFU is an innovative, minimally invasive, flexible surgical technique used not only in prostate cancer therapy.

According to results, HIFU therapy is an effective, flexible, and feasible therapeutic alternative, demonstrating high efficiency and negligible morbidity.

The large number of patients included in the study, along with the complexity of issues regarding the impact of HIFU therapy are the premises that helped include our study in two international databases, also leading to our inclusion in the list of reference centers for minimally invasive treatment of prostate cancer.

Our center has implemented HIFU ablation nationally.

Later, after initiating HIFU procedure under the direct supervision of Victor Griffin, a specialist in application and EUROHIFU director, we obtained the HIFU medical certificate (HIFU Physician), the only one of Romania so far.

PERSONAL RESEARCH

1. Study no. 1. An evaluation of HIFU performance

1.1. Foreword

HIFU therapy is a desirable procedure for patients who opt for a minimally invasive therapeutic alternative with favorable results and minimized complications. Functional results, reproducible on a large number of patients, and the long monitoring period support the idea that the HIFU procedure is an effective therapeutic strategy for localized prostate cancer, or a rescue therapy, when the other therapeutic procedures available are effective but present a high degree of side effects.

1.2. Material and method

173 patients who met the inclusion criteria were prospectively included in the study.

We documented patients in a computerized database, which tracked general issues, preoperative and postoperative status of erectile function and continence, oncological evolution, and created subgroups that nuance the study through the monitored parameters.

All patients were assigned a risk class using preoperative serum PSA, Gleason score on prostate biopsy, number of positive fragments of the total collected, the percentage of tumor interest of the total, and lymph nodes and bone status determined using contrast abdominal-pelvic CT, multiparametric magnetic resonance or spectroscopy, and bone scintigraphy, in certain situations described above.

Patients were prospectively monitored at an interval of 3 months for the first 2 years and every 6 months after starting from the 3rd year. We used validated questionnaires to monitor perioperative erectile function, namely the International Index of Erectile Function (IIEF), and the International Index of Prostatitis Symptoms (IPSS) for lower urinary tract symptoms. The degree of incontinence was measured using a predetermined algorithm. We evaluated the time of incontinence during exertion or rest, and the number of incontinence pad used.

To determine the development of cancer and biochemical recurrence, we used the Stuttgart formula ($> \text{PSA nadir} + 1.2 \text{ ng / mL}$). We performed high-resolution imaging for patients with suspicion of tumor relapse.

We routinely performed contrast abdominal-pelvic CT evaluation, completed with prostatic biopsy, which allowed the establishment of a definitive diagnosis. In clinical situations in which we detected no change, but there was a steady increase in

serum PSA, we performed multiparametric MRI or PET Scan-Cholina to confirm or refute any secondary lymph node or bone determination.

For localized stage prostate tumors without progression, we decided to reapply HIFU therapy. If the tumor was locally advanced or if the tumor architecture on the biopsy pieces described likely aggressive developments, we opted for radical therapy by robot assisted prostatectomy.

1.3. Results

The mean age at treatment was 66 years, with extremes accepted for the study of 45-85 years.

All patients were treated using the Sonablate ® 500 by a single surgeon. The TCM system was used for 96 patients.

HIFU procedure was performed under general anesthesia for 57 patients (32.94%) and under spinal anesthesia for 116 patients (67.06%).

The operating time was between 25 minutes and 220 minutes with an average of 110 minutes and the interval between the 1st and 3rd quartile was (85-125) minutes. No patient had rectal lesions. Hematuria occurred for 129 patients (74.56%), rectal bleeding occurred for 37 patients (21.39% [15.61-28.32]), while perineal pain was identified in 54 patients (31.21% [24.28-38.72]).

We kept intact the neurovascular test strips for 123 patients (71.10% [63.59-78.03]). 48 patients had postHIFU residual prostatic cancer (27.75% [21.39-35.26]).

PostHIFU vesical-prostatic endoscopic evaluation was performed for a number of 17 patients without periprocedural complications.

In most patients, the therapy was radical (Fig. 11). We used focal treatment for 34 patients (20%) and gland hemiablation for 15 patients (7.75%).

Transit has resumed after a minimum of 5 hours up to 12 hours with a median of 8 hours and the interval between quartile 1 and 3 was (7-9).

Cystostomy catheter was kept for a minimum of 3 days and maximum 21 days, with a median of 11 days and the interval between quartile 1 and 3 was (9-14).

Patients were discharged 12 to 24 hours postoperatively.

In the specified monitoring interval 2 patients died, the cause of death being leukemia in one case and gastric carcinoma in the second case. Prostate cancer specific overall survival rate at 1 year, 3 years and 5 years were 100% and overall survival in the evaluated group was 98.84%.

2. Study no. 2. Integration of oncological and functional results in an international multicenter database – International HIFU

2.1. Foreword

International uro-oncology guidelines referring to prostate cancer therapy haven't given so far any record level for High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) and focal therapy.

Associations of Urology and Oncology in Canada, Australia, Asia and South Africa have accepted HIFU therapy and included the procedure in the prostate cancer therapeutic arsenal, while guidelines recommend it in carefully selected cases.

2.2. Objectives

The justification of not implementing HIFU as first-line therapy in localized prostate cancer, T1a - T2 by the international European and American scientific community is supported by the small number of cases treated, the short follow-up period and the small number of studies with long term results.

From this perspective, during the research period, we tried to introduce demographics and outcomes obtained during a medium term of five years in an international database. The goal was to aggregate existing data from all centers using HIFU to introduce HIFU therapy as a treatment alternative for localized and locally recurrent prostate cancer in Europe and the United States.

2.3. Material and method

My initiation in the HIFU therapy was in the UK, during a professional exchange with Professor Mark Emberton, at the University College London Hospitals (UCLH) and The Princess Grace Hospital, where I learned to use the Sonablate ® 500 HIFU device for total ablation, prostate hemiablation and focal therapy. There I also learned to conduct prostate mapping for focal therapy.

We treated 203 patients with localized and locally recurrent prostate cancer with HIFU total gland ablation and focal hemiablation. This is how a HIFU program called the "Endoplus Study" was initiated in Cluj. Throughout this paper, all the demographic, oncologic and functional results are reported as the "Endoplus study."

The results were sent to the UK, to Neil McCartan, Research Manager, University College London Hospitals (UCLH), and included in the international database.

While carrying out HIFU therapy along with saturated biopsies and prostate mapping, in 2010 I received an invitation from the European Association of Urology to participate in a prospective, multicenter, multinational study called Global Prevalence

of Infections in Urology (GPIU Study). This study aims to prevent and manage infections in prostate biopsies.

2.4. Results

The Endoplus study was accepted and the results to date have been documented into the database, in part at UCLH and completely in International HIFU LLC's global database. The global database is updated monthly.

In early 2012, UCLH, International HIFU and EUROHIFU submitted to the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) the multicenter results which included those of the Endoplus Study in Cluj Romania, to obtain the therapeutic approval. On April 12, 2012, NICE issued the therapeutic guide for interventional procedures and supported the implementation of focal therapy in the first choice decision for prostate cancer localized. The protocol was issued at that time only for uro-oncologists in England, Scotland, Wales and Northern Ireland.

Our results were submitted and included in the GPIU study; for these results I participated as a co-author in preparing the report on the proper management of the prophylaxis and treatment of possible infections in prostatic biopsies. This report was published in the European Urology Journal in March 2013 (Eur Urol. 2013 Mar; 63 (3):521-7), an ISI journal with an impact factor of 10.476 in that year.

3. Study no. 3. Prognostic significance of criteria used for considering patients for HIFU therapy (PSA, Gleason score, prostate volume, external radiation therapy, transurethral intervention, prostatic calculi)

3.1. Foreward

The decision to implement a therapeutic regimen is decided according to the stage or complexity of covered pathology.

3.2. Objectives

We watched the prognostic significance of the inclusion criteria in applying HIFU therapy and its impact on the course of therapy in functional and oncological conditions.

3.3. Material and method

We used elements such as PSA, Gleason score, prostate volume, external radiotherapy, transurethral interventions, and prostatic calculi. We monitored of HIFU therapy efficiency based on oncological development and functional outcomes, which were directly or indirectly conditioned by the factors listed above.

Data were statistically processed.

3.4. Results

Out of the patients included in the study, 42% (73) had a Gleason score of 6 on biopsy parts, 49% (84) has a Gleason score of 7, of which 13% (8) had a dominant pattern of 4, 6% (10) had a Gleason score of 8, and 3% (5) had a Gleason score of 9.

Depending on the clinical data presented, serum PSA, Gleason score and clinical stage, patients were assigned to risk groups. Most subjects, 79%, were classified in low or medium risk group, according to the D'Amico classification.

All patients included in the study received clinical examination by rectal examination. The evaluation of clinical staging of investigated subjects showed that 60.7% were in clinical stage T1c-T2b.

Sixty-seven subjects (38.73%, CI 95% [31.22-46.24]) underwent preoperative hormonal therapy, for neoadjuvant or cytoreductive purposes, and the proportion of subjects who underwent preoperative hormonal therapy was significantly lower than the proportion of subjects who did not undergo pre-operative hormone therapy ($Z = 6.086, p < 0.0001$).

Most subjects included in study had positive biopsies between 3 and 5.

In most cases, less than one third of the samples were positive.

The HIFU-treated patients group also included the distribution of local recurrence based on primary therapy: radical prostatectomy, external radiation therapy or cryotherapy.

Twenty-six patients had preoperative PSA values greater than 10 (15.03% [9.83-21.384]). A significantly greater number of patients with pre-operative PSA ≤ 10 had a Gleason score equal to 6 (PSA ≥ 10 /PSA $<10 = 0.51$) while a significantly higher proportion of patients with pre-operative PSA > 10 had a Gleason score of 7 (3 +4) (PSA ≥ 10 /PSA $<10 = 1.65$). There were no other statistically significant differences.

None of the patients with serum PSA ≥ 10 ng / ml was included in the group of patients who presented for relapse after radical postprostatectomy / external radiation therapy / cryotherapy.

For seven patients (4.05% [1.74-8.09]) who refused transurethral resection, we detected the median prostatic lobe by preoperative ultrasound. For 30 patients we performed pre HIFU transurethral resection of the prostate (TURP) (17.34% [12.14-23.70]) for prostate median lobe, multiple or single intraprostatic calculi > 4 mm and for large prostates > 40 cm³. We followed the oncologic development of separate patients who underwent preHIFU transurethral resection of the prostate or plasma vaporization.

Of the 30 patients who underwent preHIFU TURP, 13 patients (41.96%) were subsequently diagnosed with biochemical or local recurrence. Of the total number of surgical endoscopic resections, in 11 cases we performed only median lobe resection.

4. Study no. 4. Functional and oncologic results in patients treated using HIFU

4.1. Foreword

The diagnosis of prostate cancer has a significant psychogenic impact on the quality of life, by altering sexual behavior, manifested primarily by decreased libido, erection difficulties, all with significant implications for the emotional life of the couple. From a functional point of view, in most cases, patients leave with a preprocedural disability. Once the radical therapy has been performed, the patient develops a sense of healing, but notes the functional alterations secondary to the technique. In prostate pathology, the most common postoperative complications are erectile dysfunction and urinary incontinence.

From an oncologic point of view, if positive results are not obtained where possible, residual tumor or local or distant recurrence generate a negative psychogenic impact on physiological behavior. Besides the psychogenic impact we must consider the effects of reinterventions or palliative procedures.

4.2. Objectives

HIFU therapy indications are not yet standardized. From this point of view, we cannot describe the percentual and generally accepted postHIFU functional and oncologic outcomes.

In this study, we report our experience with HIFU treatment of prostate cancer, we describe functional and oncological results of the procedure and establish its effectiveness.

4.3. Material and method

In the prospective study we followed 173 patients and we used validated diagnostic and monitoring questionnaires.

For the preoperative micturition status, patients completed the International Prostate Symptomatology Score (IPSS) consisting of 7 questions and one question addressing the quality of life. The same questionnaire was completed postoperatively at intervals of 1, 3, 6 and 9 months.

For preoperative sexual dynamics, patients completed the International Index of Erectile Function (IIEF) consisting of 15 questions, and for postoperative evaluation at 3, 6, 9 months, they completed the short version of the IIEF or SHIM, consisting of five questions relating to post-intervention quality of erections.

We monitored rectal bleeding, the algal perineo-rectal evolution and the likelihood of rectovesical fistula, especially in cases where salvage HIFU was applied for residual or local recurrence.

Oncological evolution was monitored using the dynamic of serum PSA, included in the Stuttgart calculation criteria ($> \text{PSA nadir} + 1.2 \text{ ng / mL}$). If changes directed to a biochemical relapse, with a residual or local recurrence, we performed transrectal or transperineal ultrasound-guided prostate biopsy and an abdomino-pelvic contrast CT along with and whole body MRI or PET-Scan with Cholina.

4.4. Results

4.4.1. Funcțional results

Post-HIFU irritative-obstructive symptoms of the lower urinary tract (LUTS) improved compared to pre-HIFU for 59 patients (34.10% [27.17-41.61]). In two cases of 14, mild LUTS symptoms worsened (14.29% [0.51-42.35]). Moderate preoperative LUTS evolved into mild postoperative LUTS (25.56% [18.05-33.83]) or severe LUTS (19.55% [12.79-27.06]), but in most cases moderate preoperative LUTS classification remained unchanged after surgery (54.89% [45.87-63.90]). In most cases, patients with severe pre-HIFU LUTS evolved to moderate HIFU LUTS post- (96.15% [80.92-99.85]).

The International Prostate Symptomatology Index (IPSS) showed moderate LUTS as the most frequent, both in pre-HIFU (76.88% [69.95-83.23]) and post-HIFU (56.65% [49.14-64.16]) stage, the percentage of moderate LUTS being significantly lower in post-HIFU compared to pre-HIFU.

We identified post-HIFU acute urinary retention in 14 patients (8.09% [4.63-13.29]).

In the group of patients who underwent gland hemiablation, 18 patients (10.4%) reported hemospermia and 4 patients (2.31%) reported retrograde ejaculation. We didn't register any case of urethro-rectovesical fistula.

In most patients with obstructive lower urinary tract symptoms, classic or endoscopic intervention was not carried out post-HIFU (77.46% [70.52-83.23]).

The rate of urethral stricture recurrence after urethrotomy was 33.33%.

Post-HIFU infectious complications were observed in 36 patients (20.81% [15.03-27.74]) and consisted of urinary tract infection, sepsis with urinary starting point, and orchiepididymitis. Urinary tract infection was the most common. We didn't have any case of sepsis.

Post-HIFU urinary incontinence occurred in 5 patients (2.89% [1.16-6.36]). In 3 cases, the incontinence completely resolved in 1-4 months after HIFU, a case had 1st degree urinary incontinence only during effort, while in one case with 3rd degree incontinence we applied an artificial AMS 800™ urinary sphincter with control system. Preoperatively, we highlighted erectile dysfunction in 115 patients (66.47% [58.96-73.41]). Pre and post-HIFU IIEF-5 scores were unchanged in most patients (80.92% [74.57-86.70]). IIEF-5 scores decreased for 25 subjects (14.45% [9.25-20.81]) and increased for 8 subjects (4.62% [1.74-8.67]).

4.4.2. Oncological results

We assessed biochemical recurrence using the Stuttgart criterion and we identified it in 33 patients (19.08% [13.30-25.43]).

101 patients were re-biopsied post-HIFU (58.38% [50.87-65.89]).

We confirmed residual or recurrent tumor using biopsy for 27 patients (15.6% [10.03-22.74]).

Of the total number of patients with local recurrence or residual tumor, we applied re-HIFU therapy for 14 patients (51.85% [50.96-68.41]). A total of 13 patients (48.15% [32.03-61.74]) received post-HIFU therapeutic rescue, neoadjuvant, or chemotherapy alternative. We performed robot assisted laparoscopic surgery on 6 patients (22.22%), external radiotherapy on 3 patients (11.11%), 2 patients opted only for hormonal therapy (7.4%) and 2 patients progressed to metastatic disease and are following a therapeutic regimen with abiraterone acetate and zoledronic acid (7.4%).

5. Study no. 5. Histological response and antitumor immune response induced by HIFU therapy

5.1. Foreword

HIFU ablation of prostatic neoplasms falls into the category of non-invasive therapeutic methods and specifically targets tumor mass, without an adverse impact on adjacent free tissue.

This method exerts its therapeutic effect by inducing coagulation necrosis in a well-defined, pre-surgery established area. Currently, it is accepted that coagulation necrosis is the means by which apoptosis is induced on targeted cells and which has the potential to activate the host's immune defense response.

Undoubtedly, HIFU therapy coincides with a strong local inflammatory response. Ongoing studies are trying to determine the extent to which the changes induced by HIFU are able to activate professional antigen presenting cells resident in prostate tissue, in order to lead to an adaptive, antitumor specific, T-cell mediated immune response.

Currently, HIFU's potential to stimulate host antitumor immunity and to control local recurrence and / or metastasis remains the subject of study and interpretation.

5.2. Objectives

Assuming that the HIFU technique has the potential to stimulate the host's antitumor immune response, we evaluated the histological aspect of prostatic biopsy fragments obtained after the application of HIFU therapy.

We tried to classify the immune response induced by HIFU in terms of the well-defined dynamics of immunological defense mechanisms.

We also monitored the dynamic levels of serum PSA as an indicator of direct prostate cells damage.

5.3. Material and method

After their informed consent, we included in this study a total of 24 patients diagnosed with prostate cancer and treated using HIFU, for whom we histologically assessed the local immune response 4 hours, and 3 days after surgery. The purpose of deciding the moment of postHIFU prostate biopsy procedures lies in the attempt to categorize the local immune response in relation to the dynamics of immune defense mechanisms.

5.4. Results

In the prostatic biopsy fragments obtained after applying HIFU therapy we documented the presence of an immediate immune infiltrate consisting of innate defense cells, mainly macrophages and neutrophils. The pattern documented in these patients' cellular immune activation is compatible with the activation of the local antitumor immune response.

6. Study no. 6. Comparing the efficiency of HIFU therapy to that of robot assisted surgery technique (RALP)

6.1. Foreword

Comparing functional and oncological results obtained after performing the excision procedure with results obtained after a minimally invasive, non exerative and investigational procedure is the primary element of this personal research.

Robot assisted laparoscopic surgery can be considered as the golden standard in the treatment of localized and locally advanced prostate cancer. Functional long-term results are superior to those of classical surgery or standard laparoscopy. Moreover, the rate of positive margins is smaller after robot assisted surgery, with a favorable impact in oncological development.

6.2. Objectives

We compared the functional and oncological results obtained after applying HIFU therapy with the results of radical post prostatectomy robot assisted laparoscopic to demonstrate the feasibility of the HIFU technique.

6.3. Material and method

In this study we followed two groups of patients. One group consisted of 175 patients diagnosed with prostate cancer, for whom robot assisted radical prostatectomy therapy was used, and the other group consisted of 173 patients diagnosed with primary and recurrent prostate cancer, to whom the therapy of choice was total ablation, hemiablation and focal treatment using HIFU. We excluded from the robot assisted prostatectomy group, but only to study the functional and oncologic, 22 patients with clinical stage $>T2_c$ and serum PSA > 20 ng/ml and 6 patients who underwent prostatectomy after primary HIFU therapy.

6.4. Results

Out of the 175 patients initially introduced in the study, some patients aged 62.42 ± 5.80 were included in the group of patients who underwent robot assisted laparoscopic prostatectomy. Individuals from the HIFU group (66.04 ± 48.39 years, $n = 173$) had a significantly higher average age at intervention compared to those who underwent robot assisted intervention (Student statistic = 5.5591, $p = 5.61 \cdot 10^{-8}$).

Sixty patients in the robotics intervention group presented preoperative PSA values greater than 10 (34.29% [27.43-41.711]). A significantly higher proportion of

subjects had preoperative PSA values ≥ 10 ng/l in the group with robot assisted therapy compared with those in the HIFU group (Z statistic = 4.28, $p < 0.0001$).

The median determination of initial PSA in the robot assisted intervention group was 8.11 ng/l with a range of quartiles 1 and 3 of 6.26 ng/l at 11.95 ng/l. Postoperative PSA values decreased significantly compared with baseline values (ANOVA Friedman statistic = 105.02, $p < 0.0001$).

Baseline PSA values were statistically significantly lower in patients in the HIFU group (5.78 ng/l, the interval between quartile 1 and 3 being (2.57-8.17)) compared with that of patients in the robot assisted intervention group (Sign test, $Z = 5.6589$, $p = 1.52 \cdot 10^{-8}$).

The relationship between the Gleason biopsy score (Gleason biopsy) and the total piece (final Gleason) of patients in the robot assisted intervention group is given in Table 2. A total agreement between the biopsy Gleason score and the final score was obtained in 110 cases (69.18% [61.64-76.10]).

The relationship between pre-operative T classification score (T biopsy) and the total piece (final pathologic T) in patients in the robot assisted intervention group is given in Table 3. A total agreement between the preoperative and post-operative classification was obtained in 43 cases (26.22% [19.52-33.53]).

The functional evaluation of patients in the robot assisted intervention group has revealed significant alterations in erectile function, as compared to the pre-operative state.

There wasn't a statistically significant difference between the percentage of patients with erectile dysfunction 1 month after surgery, compared to the percentage of patients with erectile dysfunction 3 months postoperatively ($Z = -0.7962$, $p = 0.4259$), but the percentage of patients with erectile dysfunction increased in the monitoring period ($p < 0.05$).

Regarding the dynamics of micturition observed in the robot assisted intervention group, the proportion of patients with incontinence increased significantly in the monitoring period.

In terms of oncological development, 56 patients from the robot assisted intervention group had biochemical relapse, confirmed by increased serum PSA values, above 0.2 ng / ml (32.94% [25.89-40.59]), ($Z = 2.9708$, $p = 0.0030$).

7. General conclusions

To effectively control prostate cancer, regardless of the therapeutic technique, we must consider three factors: efficiency of primary therapy, early detection of local recurrence of residual or local recurrence and the existence of feasible treatment options for salvage therapy.

- We conducted the Endoplus study - a prospective, comparative and controlled study using active surveillance, which included patients with prostate cancer. The general characteristics of the group of monitored patients revealed a low rate of perioperative complications and a maximum length of hospitalization of up to one day.

- We highlighted issues that directly affect the effectiveness and safety of perioperative procedures, describing technical details, which subsequently led to changing some aspects of the therapeutic approach to obtain feasibility of the procedure.

- We have demonstrated the prognostic significance of the criteria for inclusion in the application of HIFU therapy (PSA, Gleason score, prostate volume, external radiation therapy, transurethral intervention, prostatic calculi) and thus we obtained details on the optimization of postHIFU results.

- The evolution of urinary symptoms depends, in addition to anatomical details, on the type of prostate approach, the areas defined for a treatment plan or the device used.

- The results are favorable and comparable to those published by reference centers worldwide. The number of cases with relatively frequent intervals gives us the possibility and advantage to be part of international databases.

- The experience of our clinic with HIFU therapy is encouraging. Studies published in scholarly literature confirm that HIFU therapy and focal therapy are effective minimally invasive therapeutic alternatives for patients who refuse classic or robot assisted surgery, for those whose excision therapy is contraindicated due to comorbidities associated, and for those patients for whom this is not an option.

- The advantages that radical prostatectomy offers are diminished by significant morbidity. HIFU therapy is an effective and feasible therapeutic alternative. HIFU therapy demonstrated increased efficiency, insignificant morbidity and a lack of systemic effects in cases of localized prostate cancer.

- HIFU technique can be applied successfully in postoperative or post radiation therapy tumor recurrences. This is a promising treatment option with good tolerance and curative chances. Morbidity secondary to this procedure is smaller than the morbidity reported after other salvage therapies and offers a favorable risk / benefit ratio.

- This study includes our expertise in HIFU prostate cancer treatment and our results allowed us to actively involve in the implementation and validation of nomograms, prognostic and therapeutic guidelines.

- The Endoplus study results were included in two international databases, which included us among the HIFU reference centers.

- We obtained a lower postHIFU rate of erectile dysfunction compared to those reported by other centers. This is due to certain principles: careful delineation of neurovascular test strips and reduced therapeutic aggression to the posterior prostate plan.

- In the group of patients there was a relapse rate comparable to that of other reference centers, with prostate cancer-specific survival rate of 100% and a progression to metastatic disease of 1.15%.

- HIFU therapy activates the local immune response, of inflammatory type, which coincides with the activation of antitumor immune defense sequence. To confirm the clinical relevance of the activation of the immune response requires a longer period of posttherapeutic monitoring.

- There are no published data in scholarly literature addressing this issue. From the data we obtained, HIFU therapy is superior to RALP in terms of functional outcome. In oncological terms, HIFU technique results are similar to those obtained after RALP, but only in carefully selected cases.

- This study allowed us to identify patients who benefit by these technique. The HIFU ablation is effective in functional and oncological terms only for patients with early-stage prostate cancer. Locally advanced stages are directed to other treatment alternatives, such as robot assisted laparoscopic radical prostatectomy.

- Currently, long-term oncologic outcomes of the HIFU technique are reported by a small number of publications. The results of the present study advocate HIFU efficiency. Further data are required to include HIFU in primary localized prostate cancer treatment protocol.

- In patients with low-risk prostate adenocarcinoma, HIFU monotherapy provides an immediate control similar to that of conventional therapy in carefully selected cases. These data argue for HIFU's potential to become the next generation of treatment for localized primary prostate cancer or local recurrence after other radical procedures.

8. Originality and innovative contributions of the thesis

Considerable efforts are currently undertaken in order to identify and implement new surgical techniques that respect the real criterion of minimal invasiveness.

The Endoplus study included in this paper falls into this register and assesses the effectiveness of High Intensity Focus Ultrasound (HIFU) in prostate cancer therapy.

According to our results, HIFU therapy is an effective, flexible and feasible therapeutic alternative, demonstrating high efficiency and negligible morbidity.

The high number of patients included in the study, along with the complexity of issues regarding the impact of HIFU therapy are the premises of the inclusion of our study in two international databases, which place us among reference centers in the minimally invasive treatment of prostate cancer.

Our center has implemented HIFU ablation nationally.

Later, after we initiated HIFU procedure, under the direct supervision of application specialist Victor Griffin, the director of EUROHIFU, we obtained the medical certificate HIFU (HIFU Physician), the only one of Romania so far.