

Benign prostat hiperplazisi tedavisinde minimal invaziv yöntemler medikal tedavinin yerini alabilir mi?

Dr. Erem Kaan Başok, Dr. Reşit Tokuç

S.B. İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Üroloji Kliniği, İstanbul

ABSTRACT

During the last decade various modalities for minimal invasive therapy of benign prostatic hyperplasia have been developed as alternative to monopolar transurethral resection of the prostate (TURP) which is the "gold standard". Although bipolar systems, holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP) and photoselective vaporization of the prostate (PVP) are good candidates to be "gold standard", they are not ideal minimal invasive therapeutic options as alternative to medical management due to necessity of anesthesia. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT), transurethral needle ablation (TUNA), hot water induced thermotherapy (WIT), interstitial laser coagulation (ILC), prostatic stents, intraprostatic ethanol injection and botulinum toxin A injection might replace medical therapy as the minimal invasive options.

TUMT seemed to be optimum alternative to medical management and TURP, because of its proven long-term efficiency, plus it can be performed in an outpatient setting without the need of anesthesia. Since high intensity focused ultrasound is performed under anesthesia, it should not be considered as a minimally invasive treatment option. Results of this expensive treatment are quite poor. TUNA, WIT and ILC found as promising therapies, but long-term results are insufficient. Intraprostatic ethanol and botulinum toxin A injection are safe and promising modalities, but larger series with longer follow-up are needed to confirm its efficacy.

ÖZET

Son yıllarda benign prostat hiperplazi tedavisinde altın standart olan monopolar transüretal prostat rezeksiyonuna (TURP) alternatif olabilecek çeşitli minimal invaziv tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Bunlardan bipolar sistemler, holmiyum lazer ile prostatın enükleasyonu (HoLEP) ve fotoselektif prostat vaporizasyonu (PVP) altın standart olmaya aday olsalar da, anestezi gerekliliği nedeniyle medikal tedavilere alternatif olabilecek ideal minimal invaziv tedavi adayı olmaktan uzaktırlar. Medikal tedavinin yerini alabilecek olan minimal invaziv tedavi seçenekleri arasında transüretal mikrodalga termoterapisi (TUMT), transüretal iğne ablasyonu (TUNA), suyla indüklenen termoterapi (WIT), interstisyel lazer koagülasyon (ILC), prostatik stentler, transüretal etanol enjeksiyonu ve intraprostatik botulinum enjeksiyonu sayılabilir. TUMT anestezi gerektirmemesi, ayaktan tedavi şartlarında yapılabilmesi ve klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış olması nedeniyle minimal invaziv tedaviler içinde medikal tedavi ve TURP'a alternatif en uygun aday olarak gözükmektedir. Yüksek yoğunluk odaklı ultrason anestezi altında yapıldığından minimal invaziv bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmemelidir. Bu pahalı tedavinin sonuçları biraz zayıftır. TUNA, WIT ve ILC umut verici tedavilerdendir, ancak uzun dönem sonuçları yetersizdir. İntraprostatik etanol ve özellikle botulinum toksin-A enjeksiyonu güvenli ve umut veren bir yöntem olarak gözükmektedir, ancak etkinliklerinin ispatlanması için uzun dönem izlemi olan daha geniş serilere gerek vardır.

Benign prostat hiperplazisi (BPH) erkeklerde yaşla birlikte artan sıklıkta görülen ve yol açtığı semptomlarla hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir patolojidir. 50 yaş üzeri erkeklerin %50'sinde, 80 yaş üzeri erkeklerin ise %90'ından fazlasında BPH saptanmaktadır. Bu hastaların %50'sinden fazlasında alt üriner sistem semptomları (AÜSS) bulunmaktadır.

Son yıllarda BPH tedavisinde medikal tedavi ve minimal invaziv cerrahi teknikler daha çok tercih edilmektedir. Medikal tedavinin etkinlik ve güvenilirliğine rağmen refrakter üriner retansiyon, mesane taşı, geçmeyen makroskopik hematüri, tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve BPH'ya bağlı böbrek yetersizliği varlığında cerrahi tedavi gündeme gelir. Bunların dışında medikal tedaviden fayda görmeyen veya uzun süre ilaç kullanmak istemeyen hastalar da cerrahi tedavi adaydır. Termal tabanlı tedaviler ve lazer uygulamaları; transüretal mikrodalga termoterapisi (TUMT), transüretal iğne ablasyonu (TUNA), suyla indüklenen termoterapi (WIT), yüksek yoğunluk odaklı

ultrason (HIFU), interstisyel lazer koagülasyon (ILC), prostatın holmiyum lazer ile prostatın enükleasyonu (HoLEP) ve fotoselektif prostat vaporizasyonu (PVP) yanında prostatik stent, intraprostatik etanol ve botulinum enjeksiyonu gibi modaliteler, uzun dönemde AÜSS üzerindeki olumlu etkileri, altın standart cerrahi tedavi olan transüretal prostat rezeksiyonuna (TURP) oranla hastaların yaşam kalitesinin (QOL) daha iyi olması nedeni ile giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. Uzun dönem takip sonuçları bazı minimal invaziv tedavi yöntemlerini desteklerken yeni geliştirilen bazı yöntemler içinse daha çok çalışmaya gerek vardır.

Uygulama sırasında genel, spinal veya epidural anestezi ve postoperatif uzun süreli kateter kullanımı gereken minimal invaziv tedavi yöntemlerinin invazivlik derecesi tartışmalı olup, özellikle bazı yöntemlerin öncelikle TURP ile karşılaştırılması daha uygundur. Literatürde BPH tedavisinde kullanılan minimal invaziv yöntemleri medikal tedavi ile karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu derlemenin amacı;

“Hem European Association of Urology (EAU), hem de American Urological Association (AUA) kılavuzunda alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin, eşit etki ve benzer yan etki spektrumu ile BPH tedavisinde önerilmektedir.”

minimal invaziv olarak adlandırılan tedavi seçeneklerinin medikal tedaviye göre BPH tedavisindeki yerini belirlemek için ablatif ve ablatif olmayan tüm girişimleri son yıllarda yayınlanan çalışmalar eşliğinde tekrar gözden geçirmektedir.

Medikal tedavi

Alfa-blokerler

Ürodinamik çalışmalarda mesane çıkım obstrüksiyonu üzerine belirgin bir azalma yapmadıkları ancak hastaların akım hızlarında artışa neden oldukları tespit edilmiştir. Bu grupta bulunan ilaçlar arasında minimal farklar olsa da genelde aynı yan etki profiline sahiptirler ve ortostatik hipotansiyon, yorgunluk hissi, baş ağrısı, asteni, nazal konjesyon ve retrograd ejakülasyona neden olabilirler (1). Hem European Association of Urology (EAU), hem de American Urological Association (AUA) kılavuzunda alfuzosin, doksazosin, tamsulosin, terazosin, eşit etki ve benzer yan etki spektrumu ile BPH tedavisinde önerilmektedir. Bu bilgilere ek olarak, AUA kılavuzunda hipertansif ve kardiyak riski olan hastalarda, doksazosin tedavisi ile konjestif kalp hastalığı insidansında artış olduğu belirtilerek, bu hasta grubunda dikkatli olunması önerilmiştir.

EAU kılavuzunda genel olarak alfa-blokerler ile semptom skorlarında %30-40, idrar akım hızında %16-25 iyileşme sağladığı belirtilmektedir (1). AUA kılavuzuna temel oluşturan ve kanıta dayalı çalışmaların meta-analizine göre alfa-blokerler AUA semptom skorunda 4-6 puanlık düşme sağlamaktadır (2).

5 alfa-redüktaz inhibitörleri

5 alfa-redüktaz inhibitörlerinin prostat boyutunda %20-30 oranında küçülme, semptom skorunda ortalama %15 iyileşme, idrar akım hızında orta derecede düzelleme sağla-

dığı (1,3-1,6 ml/sn) ve serum PSA düzeyinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (3). Ayrıca akut üriner retansiyon ve cerrahi riskini azalttığı saptanmıştır (3). Bu grupta yer alan finasteride ve dutasteride hem EAU, hem de AUA kılavuzunda benzer etki ve yan etki profili (libidoda azalma, impotans, göğüslerde büyüme ve ağrı) ile büyük prostatı (EAU: >40 ml, AUA: tanımlanmamış) olan hastalarda önerilmektedir (4).

Kombinasyon tedavisi

Son dönemde yayınlanan 5 yıl izlem sonuçlarında kombinasyon tedavisinin, alfa-bloker tedaviye göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (5). Cerrahi risk kombinasyon tedavisi ile %67 azalmaktadır. Yan etki açısından değerlendirildiğinde kullanılan her ilacın kendisinin neden olabileceği yan etkiler harici kombinasyonun ekstra yan etkisi bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında kombinasyon tedavisi her iki kılavuzda da özellikle büyük prostatı olan ve BPH'ya bağlı AÜSS olan hasta grubunda önerilmektedir. Literatürde daha çok finasteride ve doksazosin kombinasyonu ile ilgili bilgi bulunmasına rağmen, her iki kılavuz da diğer kombinasyonlardan benzer etkiyi beklemektedir (4).

Özetle; alfa-blokerlerin BPH semptomlarını azalttığı ve akım hızını iyileştirdiği, 5- α -redüktaz inhibitörlerinin semptomatik progresyonu önlediği, yine akut üriner retansiyon ile cerrahi riski %50 azalttığı bildirilmektedir. Ancak, kombinasyon tedavisinin AÜSS ve BPH'nın en etkin medikal tedavisi olduğunu unutulmamalıdır. Ayrıca hem EAU, hem de AUA kılavuzlarının ortak görüşü; kronik böbrek yetmezliği, tekrarlayan üriner enfeksiyon, kanama gibi kesin cerrahi endikasyonu olan hastalarda medikal tedavinin yerinin olmadığı şeklindedir (4).

Minimal invaziv tedaviler

TURP etkin olmasına karşın anestezi altında yapılması ve hastanın hastanede yatması gerekmektedir. Bu nedenle lokal anestezi altında yapılan, hastanede kalış süresi kısa ve hayat kalitesini arttıran minimal invaziv yöntemler olarak tanımlanan cerrahi seçenekler gündeme gelmiştir. Bu yöntemler içinde termal tabanlı tedaviler, lazer, prostatik stent ve intraprostatik enjeksiyonlar sayılabilir.

Termal tabanlı tedaviler

Yüksek ısı uygulaması ile prostat dokusunda koagülasyon nekrozu oluşturma işlemi termal tabanlı tedavilerin ana prensibini oluşturmaktadır. Termal tedavilerde gereksinim duyulan ısı mikrodalga, radyofrekans dalgaları, ultrason, sıcak su ve lazer gibi

kaynaklardan elde edilmektedir. Prostat dokusunda 45°C'nin altında sıcaklık oluşturularak uygulanan tedavi hipertermi, 45-60 °C arasında ise termoterapi, 60-75 °C arasında ise termoablasyon olarak tanımlanmaktadır (4, 6). Prostat dokusunda koagülasyon nekrozu oluşturabilmek için minimum 45-50 °C sıcaklığa ulaşılması gerekmektedir. Termoterapide doku koagülasyonu oluşurken hipertermide belirgin bir doku etkisi izlenmemektedir. Bu nedenle EAU ve AUA kılavuzlarında hiperterminin etkisiz olduğu belirtilerek, BPH'ya bağlı olduğu düşünülen AÜSS tedavisinde önerilmemektedir (4).

Transüretral mikrodalga termoterapisi (TUMT)

Minimal invaziv tedavi seçenekleri arasında en çok kullanılan yöntem TUMT'dur. Düşük enerji veya yüksek enerji protokolleri (HE-TUMT) mevcuttur. HE-TUMT ile dokuda 50-80 °C ısı oluşturularak koagülasyon nekrozu, prostatın denervasyonu ve adrenerjik reseptörlerde hasar gerçekleşmektedir (7, 8). Her iki protokolü TURP ile karşılaştıran randomize prospektif çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda TUMT ile başarı oranı TURP'dan daha az olsa da kabul edilebilir bir oranda olduğu tespit edilmiştir (9-11).

Literatürdeki klinik çalışmalarda en çok Prostatron, Prostalund ve Targis cihazı kullanılmıştır. Prostalund cihazı ile HE-TUMT uygulanan 183 hasta ile TURP grubu 65 hastanın karşılaştırıldığı 3 çalışmanın analizinde TURP ile maksimum akış hızında (Qmax) daha iyi artış sağlanırken (TUMT için 7,5 ml/sn'den 18,6 ml/sn'e ve TURP için 7,7 ml/sn'den 16,1 ml/sn'e) IPSS'de fark gözlenmedi (TUMT için 20,9'dan 6,4'e ve TURP için 20,7'den 7,1'e düşmüştür.) Ciddi komplikasyon oranı TUMT için %15,4 ve TURP için %6'dır (12).

Mattiasson ve ark. Prostalund cihazı ile tedavi edilen ve 154 hastayı kapsayan randomize bir çalışmanın 5 yıllık sonuçlarını yayınladılar. TUMT ve TURP grupları arasındaki farkların anlamlı olmadığını belirttiler. TUMT grubunda, IPSS 21 değerinden 5 yılda, 7,4'e düşerken Qmax 7,62 ml/sn'den 11,4 ml/sn'e yükseldi. TURP grubunda IPSS 20,4'ten 6,0'a düştü ve Qmax 7,9 ml/sn'den 13,6 ml/sn'e yükseldi. Beş yıllık takip sonunda TUMT grubunda %10, TURP grubunda %4,3 ek tedavi gereksinimi oldu (13).

Prospektif, randomize, kontrollü 120 üretral kateterli olguyu içeren çok merkezli bir çalışmada kateterden kurtulma oranları TUMT için %79 iken cerrahi (TURP veya açık prostatektomi) için %88'dir. Ayrıca bu çalışmada; prostat boyutları >100 ml olan hastaların da yüksek oranda TUMT tedavisinden fayda gördüğü belirtilmiştir (14). HE-TUMT

ile TURP'un karşılaştırıldığı 458 hastalık baş-
ka bir çalışmada IPSS ve Qmax parametre-
lerinde TURP lehine istatistiksel anlamlı fark
bulunmuştur. Ayrıca, HE-TUMT'nin düşük
enerjili TUMT'dan daha etkin olduğu be-
lirtilmiştir (15). Uzun dönem sonuçlarının
değerlendirildiği bir çalışmada, 664 hasta
düşük enerji TUMT protokolü ile tedavi edil-
miş ve 323 hasta 8,8 yıl takip edilmiştir. IPSS
15,9'dan 13,5'e düşmüştür. İkincil tedavi ihti-
yacını %31,5'dir (11).

Pek çok ürolog minimal invaziv tedavilere
medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri arasında
az çok yer vermektedir. TUMT ve terazosinin
etkinliğinin karşılaştırıldığı 103 hastayı içeren
randomize kontrollü bir çalışmada; alfa-blo-
ker ilaç tedavisi ile TUMT tedavisinden daha
hızlı olarak semptomlarda rahatlama sağlan-
dığı ama 6 ay sonunda TUMT tedavisinin et-
kinliğinin, terazosine göre daha üstün olduğu
rapor edildi (16). TUMT TURP'dan daha az et-
kili gibi gözükse de tüm medikal tedavilerden
daha etkili bulunmaktadır.

EAU kılavuzunda TUMT'un, özellikle cer-
rahi veya medikal tedavi istemeyenlerde
ve cerrahi açıdan yüksek riskli olan hastalar
için oldukça uygun bir alternatif olduğu be-
lirtilmekte ancak tek başına büyümüş orta
lobun tespiti için TUMT öncesi sistoüretros-
kopi yapılması gerekliliği bildirilmektedir.
Prostatik üretra uzunluğu <3 cm, < 30 gram,
>100 gram ya da belirgin medyan lobu olan-
lar TUMT için ideal olmayan hastalardır (17).
Her iki kılavuzda da bu yöntemin en önemli
avantajının anestezi ihtiyacı olmadan uygu-
lanabilir olması belirtilirken, buna karşın uy-
gulama sonrası 6 hafta kadar kateter ihtiyacı
olabileceği vurgulanmaktadır. Sonuç olarak
cerrahi tedaviye uygun olmayan ve berabe-
rinde uzun dönem medikal tedavi kullanmak
istemeyen hasta grubunda kullanılabilir.

Transüretral iğne ablasyonu (TUNA)

TUNA, transüretral olarak prostata yerleş-
tirilen iğneden düşük düzey radyo frekans
uygulanması ile >100 °C ısıtılması prensibi-
ne dayanan ve lokal anestezi altında uygu-
lanabilen bir yöntemdir. TUNA 20-70 gram
hacminde, medyan lobu, metalik pelvik pro-
tezi ve pacemaker cihazı olmayan hastalarda
önerilmektedir (18, 19).

Bouza ve ark. 2006 yılında TUNA tedavi-
sinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların
meta-analizini yaptılar. IPSS'inde düşüş 12,59
ve QoL'da iyileşme 2,6 puandır. Qmax'da art-
ış TURP grubunda anlamlı bulundu (TURP:
12,23 ml/sn ve TUNA: 6,49 ml/sn). TUNA son-
rası 19 karşılaştırmalı olmayan çalışmanın
analizinde tekrar tedavi edilme oranı %19
iken karşılaştırmalı çalışmalarda bu oran
TUNA ve TURP sonrası sırası ile %10 ve %1

*"Altın standart olma yolunda
TURP'a meydan okuyan
iki teknik gündemdedir.
Bu nedenle HoLEP ve PVP
yöntemlerinden daha çok
bahsedilecektir."*

olarak rapor edilmiştir. Ancak komplikasyon
oranları TUNA grubunda belirgin derecede
düşük iken hiçbir olguda kan transfüzyonu
gerekmemesi ve seksüel disfonksiyonlardaki
düşük oran anlamlıdır (20).

Hill ve ark. 121 hastada TUNA ile TURP'u
karşılaştıran prospektif, randomize, çok mer-
kezli bir çalışmanın sonuçlarını yayınladılar.
Altmış beş hastaya TUNA ve 56 hastaya TURP
tedavisi yapıldı. IPSS TUNA sonrası belirgin
derecede düzeldi (bir yılda 24,0'ten 11,7'ye)
ancak TURP grubunda istatistiksel anlamlı
derecede daha iyiydi (24,1'den 7,8'e). Bu fark
4 yıl kadar devam etti. Qmax; TUNA grubun-
da, TURP grubundaki bazal 8,8 ml/sn'lik de-
ğerden bir yılda 21,1 ml/sn'lik düzelme ve 4
yılda 18,9 ml/sn ile karşılaştırıldığında, bir
yılda 8,8 ml/sn'den 14,6 ml/sn'e kadar düzel-
me ve yavaş yavaş 4 yılda 11,7 ml/sn'e kadar
azalma saptandı (21).

Hem EAU hem de AUA kılavuzlarında kıs-
men etkili bir yöntem olduğu belirtilmekte-
dir. EAU kılavuzunda, TUNA'nın klinik etkinli-
ğini araştırarak bir adet randomize prospektif
çalışma olduğu belirtilirken AUA kılavuzun-
da TUNA'nın medikal tedaviye göre daha
iyi ancak TURP'a göre daha kötü sonuçları
olduğu, ancak TUMT'a eşdeğer sonuçları bu-
lunduğu bildirilmektedir. Her iki kılavuzda
da uzun dönem sonuçlar hakkında yeterli
bilgi olmadığı belirtilirken, EAU kılavuzunda
AÜSS'de %50-60 iyileşme, Qmax'da %50-70
artış oranları verilmektedir (4, 22).

Yüksek yoğunluk odaklı ultrason (HIFU)

HIFU tekniğinde ultrasonik dalgalar ile
dokuda 80-100 °C sıcaklıkta termal ablasyon
sağlanır. Genel veya spinal anestezi altında
yapılır. Nekroze dokunun fagositozu zaman
aldığından yüksek oranda üriner retansiyon
nedeniyle hastalara suprapubik kateter
konulur. Günümüzde çoğunlukla lokalize
prostat kanseri salvage tedavisinde kullanil-
maktadır.

Madersbacher ve ark. HIFU sonrası IPSS'de
birinci yılda 19,6 değerinden 8,5'e kadar
bir azalma fark ettiler. Qmax 9,1 ml/sn'den
11,8 ml/sn'e kadar arttı, ancak 4 yıllık sürede

10,2 ml/sn'e kadar azaldı. Ayrıca hastaların
%43,3'üne 4 yıl sonra TURP uygulandı (23).
Ohigashi ve ark. da hastaların %68 gibi yük-
sek oranında 5 yıl içinde TURP gerektiğini
bildirdiler (24).

Anestezi gerekliliği, yöntemin pahalı, ba-
şarının düşük olması bu tedaviye olan ilginin
azalmasındaki temel nedenlerdir. EAU kılavuzuna göre HIFU araştırma safhasında olan tedaviler arasındadır.

Suyla indüklenen termoterapi (WIT)

Özel tasarlanmış balonlu kateter kullanı-
larak balonun içinden 60 °C suyun dolaşımı
ile koagülasyon nekrozu ve ablasyon oluş-
turması esasına dayanır. Topikal lidokainli
jel yeterli analjezi sağlar. Tedavi operatör ba-
ğımsız olup diğer yöntemlere göre öğrenme
eğrisi çok kısadır.

WIT poliklinik şartlarında uygulanabilecek
minimal invaziv girişimlere olan gereklilik-
ten kaynaklanan bir yöntemdir.

2003'te yayınlanmış, 125 hastayı içeren
çok merkezli çalışmanın sonuçları umut ve-
rici görünmektedir ve yüksek enerjili TUMT
sonuçlarıyla karşılaştırılabilir durumdadır.
WIT işlemi pek çok hasta için iyi tolere edi-
len bir tedavi yöntemi gibi görünmekteydi
(%87,6); birinci haftada hastaların %45,5'i,
ikinci haftada %30,5'i ve 3-5. haftada %24'ü
kateterden kurtulmuştu. Hastalarından
%5,6'sına bir yıl, %9,6'sına iki yıl, %11,2'sine
üç yıl içinde TURP yapıldı. IPSS'inde bir yıl-
da 24'den 12,0'ye ve üç yılda 11,2'ye kadar
bir azalma olduğu gözlemlendi. Qmax 8,7 ml/
sn'den 12 ayda 15,7 ml/sn'e kadar ve üç yılda
16 ml/sn'e kadar arttı (25).

Yöntem FDA onayı almış olsa da uzun dö-
nem ve yeterli sayı da çalışma olmaması ne-
deniyle EAU kılavuzunda yer almamaktadır.

Lazer tedavisi

TURP tekniğine alternatif olabilmek ama-
cıyla son 20 yılda lazer ile tedavi yöntemi
gündeme gelmiştir. Bunlardan endoskopik
görüntü altında prostatın lazer ile ablasyo-
nu (VLAP) ve dokunarak prostatın lazer ile
ablasyonu (CLAP) gibi, bazılarında gözlenen
yüksek oranda yeniden tedavi gereksinimi
nedeniyle, son yıllarda yeni çalışmalar yayınlamamaktadır. Altın standart olma yolunda TURP'a meydan okuyan iki teknik gündemdedir. Bu nedenle HoLEP ve PVP yöntemlerinden daha çok bahsedilecektir.

Holmiyum lazer ile prostatın enükleasyonu (HoLEP)

Ho:YAG lazer tekniği ile lazer probunun
ucu, dokuda derin koagülasyon nekrozu
(0,5-1,0 mm) oluşturmadan adenomu ene-

küle edebilmektedir. Büyük prostatlarda uygulanabilir ve kanama görülmez. En az 50 olguluk uzun öğrenme eğrisi en önemli dezavantajdır (26, 27).

HoLEP'i TURP ile karşılaştıran birkaç randomize kontrollü çalışma vardır. IPSS'inde ortalama azalma 12-20 arasında değişmektedir. Qmax oranındaki artış 11-20 ml/sn arasındadır. Kateterizasyon ve hastanede kalış süresi TURP'dan daha azdır (0,7-1,5 ve 0,5-2,7 gün). Kan transfüzyon oranı %0-%4'dür (Kanıt derecesi:1b). Ortalama 126 gr prostat hacmi olan 225 hastayı içeren randomize bir çalışmada büyük hacimli prostatlarda dahi açık prostatektomiye eş değer başarı ve daha düşük morbidite oranları bildirilmiştir. IPSS'de 15 puan düşme ve Qmax'da 20,4 ml/sn artış gözlenmiştir. Kan transfüzyon ve morselator ile mesane mukozası yaralanma oranları sırası ile %1,3 ve %0,9 olarak saptanmıştır (26-30).

Sonuçta daha düşük morbidite oranları ile en az TURP kadar güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir. Hem EAU, hemde AUA kılavuzlarında bu yöntem ile TURP tedavisine yakın başarı elde edildiği ve hatta morbidite oranlarının daha düşük olduğu ancak belirgin bir öğrenme eğrisi nedeniyle çok uygulanan merkezlerde TURP'a alternatif olarak sunulması gerektiği vurgulanmaktadır (26, 27).

Fotoselektif prostat vaporezasyonu (PVP)

Potasyum-titanyl-phosphate lazer (KTP: YAG lazer) 532 nm dalga boyunda, hemoglobinin tarafından absorbe edilen ve yüksek enerji yoğunluğu ile vaporezasyona neden olan bir lazer çeşididir. Etkinliğini arttırmak amacıyla lazerin maksimum gücü zamanla 40 W'dan 80 W'a çıkarılmıştır. 2006 yılında aynı dalga boyunda olan 120 W lityum triborate (LBO) veya Greenlight HPStm kullanıma girmiştir.

Ruszat ve ark. 80 W lazer ile yapılan 500 girişimi yayınladılar. Ortalama prostat hacmi 56,1±25,3 ml ve operasyon süresi 66,4±26,8 olup %45 hastada antikoagülan kullanımına rağmen ciddi intraoperatif komplikasyon saptanmamıştır. IPSS 18,3'den 6'ya düşmüş, Qmax 8,4 ml/sn'den 18,6 ml/sn'ye çıkmıştır (31).

TURP ile PVP uygulanan prostat hacmi minimum 70 ml olan 66 hastanın karşılaştırıldığı (TURP: 37 ve PVP: 39) Horasanlı ve ark.'nın çalışmasında; operasyon süresi TURP grubunda anlamlı olarak daha kısadır (51±17,2 dk ve 87±18,3 dk). Tam tersine kateter ve hastanede kalış süresi PVP lehinedir (3,9 ile 1,7 gün ve 4,8 ile 2 gün). IPSS TURP ve PVP için sırası ile 6,4 ve 13,1 olup ortalama Qmax 20,7 ml/sn ve 13,3 ml/sn'dir. PVP grubunda hiçbir hastaya kan transfüzyonu

“Yüksek oranda istenmeyen enkrüstasyon, enfeksiyon, kronik ağrı ve irritasyon gibi yan etkilerinden dolayı, kılavuzlar kalıcı prostatik stentlerin yalnızca cerrahi açıdan yüksek riski ve sürekli kateterizasyon gereken hastalarda kullanılmasını önermektedir.”

gerekmezken TRUP grubunda %8 oranındadır. Altı ay sonra obstrüksiyon saptanan 7 hastaya (%17,9) ek tedavi uygulanmıştır. Üretral darlık oranları her iki grupta aynıdır (3 ve 2 hasta) (32).

Randomize prospektif kontrollü ve PVP ile açık prostatektominin karşılaştırıldığı 125 hastada (prostat hacmi: >80 cc); Skolarikos ve ark. PVP ile açık prostatektomiye benzer sonuç elde etmişlerdir. PVP grubunda reoperasyon oranının %4,6'dır (33). Yine randomize olmayan birçok çalışmada 5 yıllık izlem sonucunda PVP etkinliğinin devam ettiği bildirilmiştir (31-34). Gelecekte, umut veren bir yöntem olarak altın standart olarak kabul edilen TURP'nun yerini alabileceği iddia edilmektedir (7).

Diode lazer

İyi hemostaz ile yüksek doku ablyasyon özelliğini birleştiren, 980 nm dalga boyunda son dönemde kullanıma sunulan bir lazer tipidir. Penetrasyon derinliği ve koagülasyon alanı PVP'den fazladır. Üç kohort çalışmada Qmax ve IPSS'inde iyileşme, kısa kateter ve hastanede kalış süresi bildirilmiştir (35-37). Ruszat ve ark. 120 W PVP ile diode lazeri 117 hastayı içeren bir çalışmada karşılaştırdılar ve hemostazın diode lazer ile daha iyi sağladığını ancak mesane boynu darlığının (%15) ve geçici urge inkontinans semptomlarının (%7) daha fazla olduğunu izlediler (38).

Thulium lazer

Dalga boyutu 2013 nm olan Thulium YAG lazer (Revolix®) ile prostat lobları ufak parçalara bölünüp dışarı alınabilmektedir. Umut verici ve kansız sonuçlar içeren az sayıda çalışma vardır. TURP ile karşılaştırılan randomize bir çalışmada IPSS ve ürodinamik sonuçların eşit olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Thulium lazerin kateter zamanı (45.7 ve 87.4 saat), hastanede

kalış süresi (115 ve 161 saat) ve hemoglobin-de düşüş (0.92 ve 1.46 g/dl) yönünden daha üstün olduğu saptanmıştır. En büyük avantajı histopatolojik inceleme yapılabilmesi ve lazer fiberin tekrar kullanılabilmesinin getirdiği düşük maliyettir (39-41).

İnterstitial lazer koagülasyon (ILC)

EAU kılavuzunda, yapılan çalışmalarda minimal kan kaybı ile oldukça başarılı sonuçlar alındığı ve hatta ürodinamik değerlendirme ile tıkanıklığın objektif olarak giderildiğini gösteren çalışmalar bulunduğu ifade edilmektedir. Yapılan bir çalışmada ILC uygulanan 785 hastada semptom skorunda ortalama %70, Qmax'ta ortalama %98 iyileşme saptanmıştır. Bir yılın sonunda yeniden tedavi gereksinim oranları %0-15 arasındadır (42-44). Başka bir çalışmada ILC uygulanan hastaların %30'unda kateterizasyon süresinin 10 günü aştığı ve hastaların %72'sinde perineal bölgede ağrı olduğu saptanmıştır. Yine EAU kılavuzunda, bu tekniğin uzun dönem takip sonuçlarının olmadığı, maliyetinin yüksek ve ameliyat sonrası uzun süre kateterizasyon ihtiyacının olduğu belirtilmektedir. Diğer taraftan AUA kılavuzunda, ILC araştırma safhasında olan tedavi seçenekleri başlığı altında değerlendirilmektedir (4, 18).

Balon dilatasyonu

Uzun dönem sonuçları kötü olması nedeniyle AUA kılavuzlarında kullanılması önerilmemekte ve EAU kılavuzlarında artık değerlendirilmemektedir.

Prostatik Stent

Prostatik stentler kalıcı ve geçici olmak üzere iki tipe ayrılır. Kalıcı bir stentler çelik, titanyum ve nitinol yapısında olup, üroteliumun üzerlerini kaplamasına izin verirler. Urolume kullanılan 990 hastayı içeren bir meta-analizde, retansiyondaki hastaların %87 sinde spontan miksiyon sağlanırken, %16'ında bir yıl içinde stentin çıkarılması gerekmiştir (45). Yine vücut ısısında genişleme özelliği olan ve soğuk serum fizyolojik ile yumuşatılıp daha kolay çıkarılabilen kalıcı Memocath stent (nitinol) ile %48'e varan başarısızlık oranları bildirilmiştir (46). Yüksek oranda istenmeyen enkrüstasyon, enfeksiyon, kronik ağrı ve irritasyon gibi yan etkilerinden dolayı, kılavuzlar kalıcı prostatik stentlerin yalnızca cerrahi açıdan yüksek riski ve sürekli kateterizasyon gereken hastalarda kullanılmasını önermektedir.

Birkaç hafta ile 6 ay arasında kullanılan, üretral epitelyumla kaplanmayan geçici stentler; eriyebilen spiral stent, Trestle stent, Conticath kateter ve prostacoil kateterdir.

Geçici stentler TUMT sonrası yüksek oranda gözlenen üriner retansiyon komplikasyonunu önlemek için kullanılabilir (7).

Transüretal etanol enjeksiyonu

Prostatın transüretal etanol enjeksiyonu temel olarak nörolizis ve nekrotizan etki gösterir. Ortalama 45,9 gr prostat hacmi olan 115 hastayı içeren ProstaJect™ (American Medical Systems, Inc, Minnetonka, MN) etanol enjeksiyon sistemi kullanılarak yapılan çok merkezli çalışmanın 12 ay sonrasında IPSS 20,6'dan 10,6'ya geriledi. Hastaların %75'inde Qmax'da %50'nin üzerinde düzelme saptandı. En sık irritatif semptomlar (%26), üriner retansiyon (%17) ve hematüri (%16) gözlemlendi. Bir olguda mesane nekrozu nedeniyle üriner diversiyon, bir başka olguda ise distal üreteral darlık nedeniyle üreteral reimplantasyon girişimi yapıldı. Obstrüktif semptomları devam eden 7 hastaya TURP uygulanmıştır (47).

Uzun dönem sonuçları (4 yıl) olan 35 hasta içeren tek çalışmada IPSS 22'den 9.85'e düşmüş, Qmax 5,87 ml/sn'den 16,89 ml/sn'ye çıkmıştır. Obstrüktif semptomları olan 9 hastaya (%26) tekrar girişim uygulanırken, bir hastaya üretral darlık nedeniyle üretrotomi yapılmıştır (48). İntraprostatik etanol enjeksiyonu umut verici gözükse de randomize çalışma olmamasından dolayı kılavuzlara girmemiştir (7).

Intraprostatik botulinum enjeksiyonu

Botulinum toksin-A (BTX-A); asetil kolin salınımını bloke ederek çizgili ve düz adalede paraliz ve atrofi yapar. Ayrıca parasempatik innervasyon ile prostat epitelyum hücre-

lerde büyüme ve sekresyonu engelleyerek BPH'nın statik komponentine, sempatik innervasyon ile düz adalede gevşeme yaparak BPH'nın dinamik komponentine etki eder.

Prospektif, çift kör randomize, plasebo kontrollü 30 hastalık ilk çalışma 2003 yılında yayınlanmıştır. Onbeş hastaya transrektal ultrason eşliğinde transperineal yolla, sedasyon ve lokal anestezi uygulanmadan BTX-A (200 ünite/4 ml serum fizyolojik) enjekte edildi. Bir yıllık izlem sonunda prostat hacminde belirgin azalma (52,6 ml'den 16,8 ml'ye), Qmax'da artış (6,1 ml/sn'den 14,9 ml/sn'ye) ve AUA semptom skorunda %54 gerileme gözlemlendi (Kanıt derecesi: 1a) (49). Başka bir çalışmada üriner retansiyon ile başvuran 10 hastada BTX-A enjeksiyonu sonrası spontan miksiyon gözlenirken, bir yıl sonra hiçbirinde üriner retansiyon tekrarlamadı (50).

Literatürde yayınlanan en geniş ve uzun izleme sahip seri 77 hasta ile Brisinda ve ark.'nındır. Hastaların prostat hacminde 2. ayda 54,1 ml'den 30,9 ml'e düşüş, Qmax değerlerinde 8,6 ml/sn'den 16,4 ml/sn'ye artış izlendi. Postoperatif 12. ve 18. aylarda hastaların prostat hacmi ve Qmax değerlerinde hafif artış saptandı. Yedi hastaya 24. ayda tekrar BTX-A enjeksiyonu uygulanırken, 30. ayda tüm hastalarda AÜSS'da kötüleşme olmadığı ve üriner retansiyon gelişmediği gözlemlendi (51).

2009 AUA kongresinde sunulan çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmada toplam 134 hastaya uygulanan 100 veya 300 ünite BTX-A enjeksiyonu sonrasında Qmax ve AUA semptom skorunda %30 iyileşme izlendi (52, 53). En son yayınlanan ve BPH tedavisinde BTX-A enjeksiyonunun yerini sorgulayan bir derlemede; yazarlar bu minimal invaziv tedavi yöntemi için yeterli sayı-

da yayının olmadığı, sadece bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü (Öneri derecesi: A, Kanıt derecesi: 1b) çalışmanın olduğu ve uygulamanın deneysel kabul edilmesinin ancak gelecekte bu yöntemin ürolojinin birçok alanının da olduğu gibi BPH tedavisinde de kullanımının umut verici olduğunu belirtmişlerdir (54).

Sonuç

Yakın gelecekte minimal invaziv tedavilerin medikal tedavi ya da TURP'un yerini alınamayacağına uygun araştırmalara, kanıt dayalı tıbbi, tedavi yaklaşımlarına ve endüstrinin baskısına göre şekillenecek gibi gözükürken, teknolojiye gelişmelerle daha az invaziv tedavilerin medikal tedavi ile cerrahi tedavi arasında nerede yer alacağı belirsizdir. Tedavi seçiminde; hastanın tercihi, yüksek etki, düşük yan etki, genelde semptom ve işleme sonrası residüel idrar miktarı arttıkça daha agresif yaklaşımın gerekliliği göz önüne alınmalı, ayrıca tedavi etkinliğinin en önemli ölçüsünden biri olan ikincil tedavi gerekliliği ve maliyet de unutulmamalıdır.

TURP (monopolar veya bipolar), lazer tedavi seçenekleri (HoLEP, PVP) mutlak cerrahi tedavi endikasyonu olan hastalar için birinci seçenek tedavi olarak önerilmelidir. Ancak, bipolar sistem, HoLEP ve PVP altın standart olma yolunda monopolar TURP ile yarışırken minimal invaziv bir yöntem olup olmadıkları tartışılabilir. Bu nedenle, medikal tedaviden fayda görmeyen ve anestezi riski taşıyan hastalara, minimal invaziv tedavi seçeneklerinden olan TUMT, TUNA, WIT, ILC veya intraprostatik botulinum enjeksiyonu alternatif olarak sunulabilir.

Kaynaklar

1. Djavan B, Marberger M: Meta-analysis on the efficacy and tolerability of alpha 1-adrenoceptor antagonists in patients with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction. Eur Urol.1999; 36: 1-13.
2. AUA practice guidelines committee. AUA guidelines on management of benign prostatic hyperplasia: Chapter 1: Diagnosis and treatment recommendations. J Urol. 2003; 170: 530-547.
3. Vaigan D, Imperato-McGinley J, McConnell J et al: Long-term (7 to 8 year) experience with finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. Urology. 2002; 60: 1040-1044.
4. Tarcan T, Yazıcı C. BPH tanı ve tedavisinde EAU ve AUA kılavuzlarının karşılaştırılması. Türk Üroloji Dergisi. 2006; 32 (1): 110-117.
5. McConnel JD, the MTOPS Steering Committee: The long term effects of medical therapy on the progression of BPH: Results from the MTOPS trial. J Urol. 2002; 167: 1042-1044.
6. Abbou CC, Payan C, Viens-Bitker C. Transrectal and transurethral hyperthermia versus sham treatment in benign prostatic hyperplasia: a double-blind randomized multicenter clinical trial. BJU. 1995; 76: 619-624.
7. Van Hest P, D'Ancona F. Update in minimal invasive therapy in benign prostatic hyperplasia. Minerva Urol Nefrol. 2009 Sep; 61(3): 257-68.
8. Brehmer M, Hilliges M, Kinn AC. Denervation of periurethral prostatic tissue by transurethral microwave thermotherapy. Scand J Urol Nephrol. 2000; Feb; 34(1): 42-5.
9. De Wildt MJ, d'Ancona FC, Hubregtse M et al: Three year follow-up of patients treated with lower energy thermotherapy. J Urol, 1996; 156: 1959-1963.
10. Keijzers GB, Francisca EA, d'Ancona FC et al: Longterm results of lower energy transurethral microwave thermotherapy. J Urol, 1998; 159: 1968-1972.
11. Vesely S, Knutson T, Dicuio M, et al. Transurethral microwave thermotherapy: clinical results after 11 years of use. J Endourol. 2005; 19: 730-733.
12. Gravas S, Laguna P, Ehrnebo M, Wagrell L, Mattiasson A, de la Rosette JJ. Seeking evidence that cell kill guided thermotherapy gives results not inferior to those of transurethral prostate resection: results of a pooled analysis of 3 studies of feedback transurethral microwave thermotherapy. J Urol. 2005; Sep; 174(3):1 002-6;
13. Mattiasson A, Wagrell L, Schelin S, Nordling J, Richthoff J, Magnusson B, Schain M, Larson T, Boyle E, Duelund-Jacobsen J, Kroyer K, Ageheim H. Five-year follow-up of feedback microwave thermotherapy versus TURP for clinical BPH: a prospective randomized multicenter study. Urology. 2007 Jan;69(1):91-6; discussion 96-7.
14. Schelin S, Geertsens J, Krøyer K, Hjørtberg A, Duelund-Jacobsen J, Krøyer K, Hjørtberg H, Vatne V, Richthoff J, Nordling J. Feedback microwave thermotherapy versus TURP/prostate enucleation surgery in patients with benign prostatic hyperplasia and persistent urinary retention: a prospective, randomized, controlled, multicenter study. Urology. 2006 Oct;68(4):795-9.

15. Kaye JD, Smith AD, Badlani GH, Lee BR, Ost MC. High-Energy Transurethral Thermotherapy with Core Therm Approaches Transurethral Prostate Resection in Outcome Efficacy: a metaanalysis. *J Endourol* 2008; 22: 713-718.
16. Djavan B, Seitz C, Roehrborn CG, et al. Targeted transurethral microwave thermotherapy versus alpha-blockade in benign prostatic hyperplasia: outcomes at 18 months. *Urology* 2001; 57:66-70.
17. Walmsley K, Kaplan SA. Transurethral Microwave Thermotherapy For Benign Prostate Hyperplasia: Separating Truth From Marketing Hype. *J Urol* 2004; 172:1249-1255.
18. Naspro R, Salonia A, Colombo R, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Update of the minimally invasive therapies for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2005 Jan;15(1):49-53. Review.
19. d'Ancona FC. Nonablative minimally invasive thermal therapies in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2008 Jan;18(1):21-7. Review.
20. Bouza C, López T, Magro A, Navalpotro L, Amate JM. Systematic review and meta-analysis of Transurethral Needle Ablation in symptomatic Benign Prostatic Hyperplasia. *BMC Urol*. 2006 Jun 21;6:14. Review.
21. Hill B, Belleville W, Bruskewitz R, et al. Transurethral needle ablation versus transurethral resection of the prostate for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: 5-year results of a prospective, randomized, multicenter clinical trial. *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1):2336-2340.
22. Ziotta AR, Giannakopoulos X, Maehkum O, et al: Long-term evaluation of transurethral needle ablation of the prostate (TUNA) for treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: clinical outcome up to five years from three centers. *Eur Urol* 44: 89-93, 2003.
23. Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, et al. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2000; 37:687-694.
24. Ohigashi T, Nakamura K, Nakashima J, Baba S, Murai M. Long-term results of three different minimally invasive therapies for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia: comparison at a single institute. *Int J Urol*. 2007 Apr;14(4):326-30.
25. Muschter R. Conductive heat: hot water-induced thermotherapy for ablation of prostatic tissue. *J Endourol* 2003; 17:609-616.
26. Suardi N, Gallina A, Salonia A, Briganti A, Dehò F, Zanni G, Abdollah F, Naspro R, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. Holmium laser enucleation of the prostate and holmium laser ablation of the prostate: indications and outcome. *Curr Opin Urol*. 2009 Jan;19(1):38-43. Review.
27. Gillig PJ, Aho TF, Frampton CM, King CJ, Fraundorfer MR. Holmium laser enucleation of the prostate: results at 6 years. *Eur Urol*. 2008 Apr;53(4):744-9. Epub 2007 Apr 23.
28. Gupta N, Sivaramakrishna, Kumar R, Dogra PN, Seth A. Comparison of standard transurethral resection, transurethral vapour resection and holmium laser enucleation of the prostate for managing benign prostatic hyperplasia of >40 g. *BJU Int*. 2006 Jan;97(1):85-9.
29. Montorsi F, Naspro R, Salonia A, Suardi N, Briganti A, Zanoni M, Valenti S, Vavassori I, Rigatti P. Holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate: results from a 2-center prospective randomized trial in patients with obstructive benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008 May;179(5 Suppl):S87-90.
30. Wilson LC, Gillig PJ, Williams A, Kennett KM, Frampton CM, Westenberg AM, Fraundorfer MR. A randomized trial comparing holmium laser enucleation versus transurethral resection in the treatment of prostates larger than 40 grams: results at 2 years. *Eur Urol*. 2006 Sep;50(3):569-73.
31. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Abe C, Rieken M, Reich O, Gasser TC, Bachmann A. GreenLight laser vaporization of the prostate: single-center experience and long-term results after 500 procedures. *Eur Urol*. 2008 Oct;54(4):893-901.
32. Horasanli K, Silay MS, Altay B, Tanriverdi O, Sarica K, Miroglu C. Photoselective potassium titanyl phosphate (KTP) laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for prostates larger than 70 mL: a short-term prospective randomized trial. *Urology*. 2008 Feb;71(2):247-51.
33. Skolarikos A, Papachristou C, Athanasiadis G, Chalikopoulos D, Deliveliotis C, Alivizatos G. Eighteen month results of a randomized prospective study comparing transurethral photoselective vaporization with transvesical open enucleation for prostatic adenomas greater than 80 cc. *J Endourol*. 2008 Oct;22(10):2333-40.
34. Hai MA. Photoselective vaporization of prostate: five-year outcomes of entire clinic patient population. *Urology*. 2009 Apr;73(4):807-10.
35. Seitz M, Bayer T, Ruszat R, Tilki D, Bachmann A, Gratzke C, Schlenker B, Stief C, Sroka R, Reich O. Preliminary evaluation of a novel side-fire diode laser emitting light at 940 nm, for the potential treatment of benign prostatic hyperplasia: ex-vivo and in-vivo investigations. *BJU Int*. 2009 Mar;103(6):770-5.
36. Erol A, Cam K, Tekin A, Memik O, Coban S, Ozer Y. High power diode laser vaporization of the prostate: preliminary results for benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):1078-82.
37. Leonardi R. Preliminary results on selective light vaporization with the side-firing 980 nm diode laser in benign prostatic hyperplasia: an ejaculation sparing technique. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2009;12(3):277-80.
38. Ruszat R, Seitz M, Wyler SF, Müller G, Rieken M, Bonkat G, Gasser TC, Reich O, Bachmann A. Prospective single-centre comparison of 120-W diode-pumped solid-state high-intensity system laser vaporization of the prostate and 200-W high-intensity diode-laser ablation of the prostate for treating benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2009 Sep;104(6):820-5.
39. Xia SJ, Zhuo J, Sun XW, Han BM, Shao Y, Zhang YN. Thulium laser versus standard transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Eur Urol*. 2008 Feb;53(2):382-89.
40. Szlauer R, Götschl R, Razmaria A, Paras L, Schmeller NT. Endoscopic vaporessection of the prostate using the continuous-wave 2-microm thulium laser: outcome and demonstration of the surgical technique. *Eur Urol*. 2009 Feb;55(2):368-75.
41. Bach T, Huck N, Wezel F, Häcker A, Gross AJ, Michel MS. 70 vs 120 W thulium:yttrium aluminium-garnet 2 microm continuous-wave laser for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic ex-vivo evaluation. *BJU Int*. 2009 Nov 13. [Epub ahead of print]
42. Laguna MP, Alivizatos G, De La Rosette JJ. Interstitial laser coagulation treatment of benign prostatic hyperplasia: is it to be recommended? *J Endourol*. 2003 Oct;17(8):595-600. Review.
43. Fried NM. New laser treatment approaches for benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 2007 Jan;8(1):47-52. Review.
44. Daehlin L, Frugård J. Interstitial laser coagulation in the management of lower urinary tract symptoms suggestive of bladder outlet obstruction from benign prostatic hyperplasia: long-term follow-up. *BJU Int*. 2007 Jul;100(1):89-93.
45. Armitage JN, Cathcart PJ, Rashidian A, De Nigris E, Emberton M, van der Meulen JH. Epithelializing stent for benign prostatic hyperplasia: a systematic review of the literature. *J Urol*. 2007 May;177(5):1619-24. Review.
46. Armitage JN, Rashidian A, Cathcart PJ, Emberton M, van der Meulen JH. The thermo-expandable metallic stent for managing benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int*. 2006 Oct;98(4):806-10. Epub 2006 Jul 28. Review.
47. Grise P, Plante M, Palmer J, Martinez-Sagarra J, Hernandez C, Schettini M, Gonzalez-Martin M, Castiñeiras J, Ballanger P, Teillac P, Rolo F, Baena V, Erdmann J, Mironne V. Evaluation of the transurethral ethanol ablation of the prostate (TEAP) for symptomatic benign prostatic hyperplasia (BPH): a European multi-center evaluation. *Eur Urol*. 2004 Oct;46(4):496-501;
48. Sakr M, Eid A, Shoukry M, Fayed A. Transurethral ethanol injection therapy of benign prostatic hyperplasia: four-year follow-up. *Int J Urol*. 2009 Feb;16(2):196-201.
49. Maria G, Brisinda G, Civello IM, Bentivoglio AR, Sganga G, Albanese A. Relief by botulinum toxin of voiding dysfunction due to benign prostatic hyperplasia: results of a randomized, placebo-controlled study. *Urology*. 2003 Aug;62(2):259-64;
50. Kuo HC. Prostate botulinum A toxin injection--an alternative treatment for benign prostatic obstruction in poor surgical candidates. *Urology*. 2005 Apr;65(4):670-4.
51. Brisinda G, Cadeddu F, Vanella S, Mazzeo P, Marniga G, Maria G. Relief by botulinum toxin of lower urinary tract symptoms owing to benign prostatic hyperplasia: early and long-term results. *Urology*. 2009 Jan;73(1):90-4.
52. Crawford ED, Donnell R, Hirst K, et al., MIST Study Group. 12-week results of a phase II trial of 100 and 300 units Botulinum Neurotoxin type A (BoNT-A) for the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *J Urol Suppl* 2009; 181:649-650; Abstract 1800.
53. Bruskewitz R, et al., MIST Study Group. Changes in sexual function in men randomized into a two-stage phase II trial of 100 and 300 units Botulinum Neurotoxin type A (BoNT-A) for the management of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH). *J Urol Suppl* 2009; 181:528; Abstract 1477.
54. Oeconomou A, Madersbacher H. Botulinum neurotoxin A for benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol*. 2010 Jan;20(1):28-36.