

<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-271-277>



Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 15 лет наблюдений

В.А. Соловов^{1,2,*}, А.А. Тюрин^{1,2}

¹ Самарский областной клинический онкологический диспансер, Россия, Самара

² Медицинский университет «РЕАВИЗ», Россия, Самара

* **Контакты:** Соловов Вячеслав Александрович, e-mail: samarasdc@yahoo.com

Соловов Вячеслав Александрович — д.м.н., доцент, кафедра последипломного образования, отделение интервенционных методов диагностики и лечения, orcid.org/0000-0002-8791-6825

Тюрин Александр Александрович — аспирант, кафедра последипломного образования, отделение интервенционных методов диагностики и лечения, онкологическое отделение хирургических методов лечения

Аннотация

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных злокачественных новообразований у мужчин. Наряду с традиционными методами лечения РПЖ в последние годы появились высокоэффективные малоинвазивные методы лечения, такие как высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU). При этом опубликованы единичные исследования о долгосрочной онкологической эффективности HIFU-терапии РПЖ. **Цель.** Оценить онкологическую эффективность HIFU в лечении РПЖ при долгосрочном наблюдении. **Материалы и методы.** В ретроспективный анализ были включены результаты лечения 171 пациента с РПЖ, которым была проведена HIFU-терапия в Самарском клиническом онкологическом диспансере в 2007–2009 годах. Средний возраст пациентов составил 69,7 года. Из них 48 были с низким риском прогрессии по D'Amico, 57 с промежуточным и 66 с высоким риском. Время наблюдения составляло от 13 до 15 лет (медиана 14,3 года). Положительные результаты гистологического исследования, повышение ПСА и/или появление локальных или отдаленных метастазов оценивались как рецидив. Для графического представления кривых выживаемости использовали метод Каплана — Мейера. Для оценки прогностической значимости различных клинических данных в общей, канцерспецифичной и безрецидивной выживаемости был проведен многопараметрический регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Все значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. **Результаты и обсуждение.** Общая пятнадцатилетняя выживаемость для пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска составила 52,1, 56,1 и 37,9 % соответственно. Пятнадцатилетняя РПЖ-специфичная выживаемость была определена у 90,1 % пациентов данного исследования. Пятнадцатилетняя безрецидивная выживаемость для пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска составила 95,4, 80,7 и 69,7 % соответственно. Достоверно значимым фактором риска развития рецидива явилось распределение по шкале риска прогрессии D'Amico. **Выводы.** HIFU-терапия продемонстрировала хорошие долгосрочные онкологические результаты в лечении больных раком предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция, HIFU, анализ выживаемости, безрецидивная выживаемость

Для цитирования: Соловов В.А., Тюрин А.А. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 15 лет наблюдений. Креативная хирургия и онкология. 2023;13(4):271–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-271-277>

High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Prostate Cancer: 15 Years of Follow-up

Vyacheslav A. Solovov — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Postgraduate Education, Interventional Diagnostics and Treatment Unit, orcid.org/0000-0002-8791-6825

Aleksandr A. Tiurin — Post-graduate Student, Department of Postgraduate Education, Interventional Diagnostics and Treatment Unit, Oncological Surgery Unit

Vyacheslav A. Solovov^{1,2,}, Aleksandr A. Tiurin^{1,2}*

¹ Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara, Russian Federation

² Medical University "REAVIZ", Samara, Russian Federation

* **Correspondence to:** Vyacheslav A. Solovov, e-mail: samarasdc@yahoo.com

Abstract

Introduction. Prostate cancer (PC) is considered to be one of the most common malignancies in men. In recent years, conventional PC treatments have been supplemented with highly effective minimally invasive therapies such as high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU). Only a few studies have been published on the long-term oncological effectiveness of HIFU therapy for prostate cancer. **Aim.** To evaluate the oncological efficacy of HIFU in the treatment of prostate cancer in a long-term follow-up. **Materials and methods.** The retrospective analysis included the treatment outcomes of 171 patients with prostate cancer who underwent HIFU therapy at the Samara Clinical Oncology Dispensary in 2007–2009. The mean age of the patients was 69.7 years. Of these, 48 had a low risk of progression according to D'Amico, 57 patients — intermediate risk and 66 — high risk of progression. The follow-up period comprised 13–15 years (median 14.3 years). Positive histological findings, elevated PSA and/or the appearance of local or distant metastases were interpreted as recurrence. The Kaplan-Meier method was used to graphically represent survival curves. A multiparameter Cox proportional hazards regression analysis was performed to assess the prognostic significance of various clinical data in overall, cancer-specific and recurrence-free survival. All values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. **Results and discussion.** The overall fifteen-year survival for patients in the low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups accounted for 52.1, 56.1, and 37.9%, respectively. Fifteen-year PC-specific survival was determined in 90.1% of patients. Fifteen-year recurrence-free survival for patients in the low-risk, intermediate-risk, and high-risk groups comprised 95.4, 80.7 and 69.7%, respectively. A significant risk factor for recurrence was the distribution according to the D'Amico progression risk scale. **Conclusion.** HIFU therapy demonstrated good long-term oncologic results in the treatment of patients with prostate cancer.

Keywords: prostate cancer, high-intensity focused ultrasound ablation, HIFU, survival analysis, recurrence-free survival

For citation: Solovov V.A., Tiurin A.A. High-intensity focused ultrasound ablation of prostate cancer: 15 years of follow-up. *Creative surgery and oncology*. 2023;13(4):271–277. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2023-13-4-271-277>

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных заболеваний у мужчин в мире [1]. В 2021 г. РПЖ занял третье место в структуре онкологических заболеваний среди мужского населения России, зафиксировано 38810 новых случаев заболевания. 2523 пациента умерли от рака простаты [2]. Наряду с традиционными методами лечения рака предстательной железы в последние годы появились альтернативные стратегии и подходы к лечению РПЖ. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) является одной из наиболее изученных аблятивных методик и используется для лечения РПЖ с 1990-х годов. При этом опубликовано лишь несколько исследований, сообщающих о долгосрочных результатах HIFU-терапии рака предстательной железы [3, 4].

Цель настоящего исследования: оценить клиническую эффективность 15-летних наблюдений пациентов, получивших HIFU-терапию РПЖ в 2007–2009 гг. в Самарском онкологическом клиническом диспансере. На сегодняшний день это самое продолжительное и объемное исследование в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ранее нами было опубликовано исследование с 7-летними результатами HIFU-терапии [5]. Исследование включало 976 пациентов, пролеченных в период с 2007 по 2014 год. Данный ретроспективный анализ включает пациентов только с наибольшим сроком наблюдения, пролеченных в период с 2007 по 2008 год. Всего в этот период было пролечено 194 пациента с нематастатическим РПЖ. 23 пациента выбыли из наблюдения (иногородние). 171 пациент включен в данное исследование. Из них с низким риском прогрессии — 48, средним — 57, высоким — 66 пациентов. Лечение проводилось на системе Ablatherm (EDAP-TMS).

Критерии включения были следующие: пациенты с противопоказаниями к хирургическому лечению из-за преклонного возраста или сопутствующих заболеваний, выбор пациентами менее инвазивного варианта лечения для исключения долгосрочных побочных эффектов и осложнений. Критерием исключения являлись анальный стеноз и метастатический РПЖ. В большинстве случаев (89,4%) до HIFU-терапии выполнялась трансуретральная резекция (ТУР) предстательной железы с целью уменьшения ее размера. Показания к ТУР были следующие: объем предстательной железы больше 40 куб. см, выраженные симптомы инфравезикальной обструкции (средняя скорость при урофлоуметрии меньше 10 мл/с). Средний возраст пациентов составил 68,7 (51,0–87,0) года.

Последующее наблюдение включало контроль уровня простат-специфического антигена (ПСА), контрольную биопсию в случаях повышения уровня ПСА. Все биопсии выполнялись трансректальным доступом. В случае если последующие визиты не проводились в нашем центре, данные были получены путем личного контакта с пациентами.

Статистический анализ проводили с использованием SPSS, версия 25.0. Для описательной статистики непрерывные переменные были представлены как среднее (стандартное отклонение) или медиана, а категориальные переменные были представлены как абсолютные числа и проценты. Показатели выживаемости через 5, 10 и 15 лет были рассчитаны и стратифицированы в соответствии с категориями групп риска D'Amico [6]. Для графического представления кривых выживаемости использовали графики Каплана — Мейера. Для оценки прогностической значимости различных клинических переменных в общей выживаемости, канцерспецифичной и безрецидивной выживаемости был проведен многопараметрический регрессионный анализ пропорциональных рисков Кокса. Все значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый анализ были включены данные 171 пациента. Характеристики пациентов представлены в таблице 1. Большинство пациентов имели низкий 48 (28%) или средний (33,3%) риск развития прогрессии. Более половины пациентов (54,6%) получали краткосрочный курс (3–6 месяцев) неoadъювантной гормонотерапии (ГТ), которая была прекращена после HIFU-терапии. 12 (7,0%) пациентам была выполнена повторная HIFU-терапия из-за местного рецидива, причем большая часть этих пациентов была из группы высокого риска — 83,3%.

Результаты наблюдения представлены в таблице 2. Общая выживаемость, канцерспецифическая выживаемость, безрецидивная выживаемость определялись через 5, 10 и 15 лет наблюдений. Кривые выживаемости для 15-летнего срока наблюдения представлены на рисунке 1.

Наименование	Значение
Количество пациентов	171
Возраст (лет), ср. значение; медиана (интервал)	68,7; 69 (51–87)
Размер простаты (куб. см), сред. значение; медиана (интервал)	42,3; 40 (5,8–92,9)
ПСА (нг/мл), сред. значение, интервал	9,4 (4,0–20,0)
Стадия, n (%)	
T1–T2	112 (65,5)
T3	59 (34,5)
Глисон, n (%)	
≤6	130 (76,0)
7	28 (16,4)
≥8	13 (7,6)
Категория риска по D'Amico 2003, n (%)	
Низкий риск	48 (27,3)
Средний риск	57 (40,2)
Высокий риск	66 (32,5)
Сеансов HIFU на пациента, n (%)	
1	159 (93%)
2	12 (7%)
Неoadъювантная гормонотерапия, n (%)	
Да	93 (54,4)
Нет	78 (45,6)

Таблица 1. Характеристика пациентов и данные лечения
Table 1. Patient characteristics and treatment data

	Низкий риск прогрессии, %	Средний риск прогрессии, %	Высокий риск прогрессии, %	Все группы, %
Общая выживаемость				
5 лет наблюдений	84,4	81,5	73,6	81,6
10 лет наблюдений	73,2	72,0	52,2	75
15 лет наблюдений	56,1	52,1	37,9	47,9
Канцерспецифическая выживаемость				
5 лет наблюдений	100	94,1	92,3	95,8
10 лет наблюдений	91,3	85,5	81,7	88,2
15 лет наблюдений	85,4	75,4	66,7	74,8
Безрецидивная выживаемость				
5 лет наблюдений	94,7	91,8	87,2	92,6
10 лет наблюдений	93,9	87,2	72,5	86,5
15 лет наблюдений	85,4	80,7	69,7	77,8

Таблица 2. Показатели общей выживаемости, канцерспецифической выживаемости, безрецидивной выживаемости, стратифицированные по предоперационной классификации риска прогрессии D'Amico

Table 2. Overall survival, cancer-specific survival, recurrence-free survival, classified according to the D'Amico progression risk scale

Безрецидивная выживаемость по Каплану — Мейеру у всей группы больных составила 77,8 % при 15-летнем сроке наблюдений, при этом у пациентов с низким риском — 85,4 %, со средним риском — 80,7 % и у пациентов с высоким риском прогрессии — 69,7 % (рис. 2). Осложнения. После HIFU-терапии осложнения были незначительными и краткосрочными. Учащенное мочеиспускание в первый месяц после вмешательства отмечалось у 36 (19 %) пациентов. Стрессовое недержание мочи I–II степени у 63 (32,5 %) пациентов (купировалось в течение 3–6 месяцев). Стриктуры простатического отдела уретры определялись у 31 (16 %) пациента (проведена трансуретральная оптическая уретротомия). Уретранально-прямокишечный свищ у 1 (0,5 %) пациента (закрылся самостоятельно в течение 6 месяцев

после наложения эпицистостомы и колостомы) (табл. 3). Количество осложнений в группах первичного и спасительного HIFU отличались незначимо ($p = 0,035$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное количество осложнений, травматичность традиционных методов лечения РПЖ привели к развитию альтернативных малоинвазивных методов лечения. HIFU — одна из интенсивно изучаемых технологий. Хотя в последние годы чаще выполняются фокальная HIFU-терапия, долгосрочные результаты HIFU всей предстательной железы имеют большое и решающее значение для доказательства ее онкологической эффективности. В настоящем исследовании мы представили онкологические результаты долгосрочного наблюдения

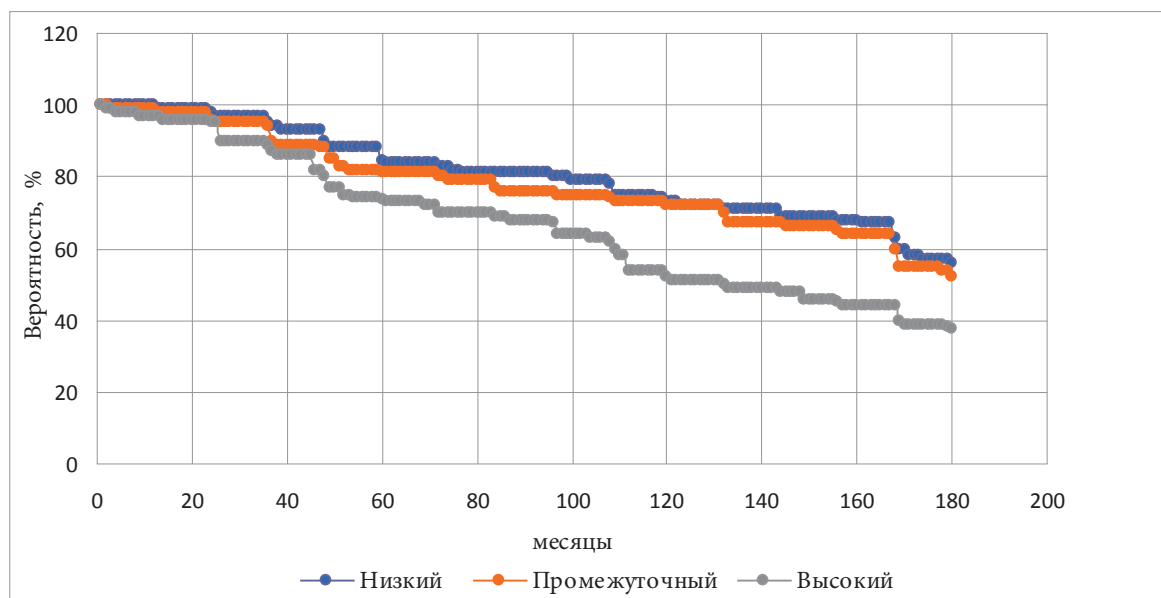


Рисунок 1. Общая выживаемость по Каплану — Мейеру для больных группы HIFU-терапии

Figure 1. Overall Kaplan — Meier survival for patients in the HIFU group

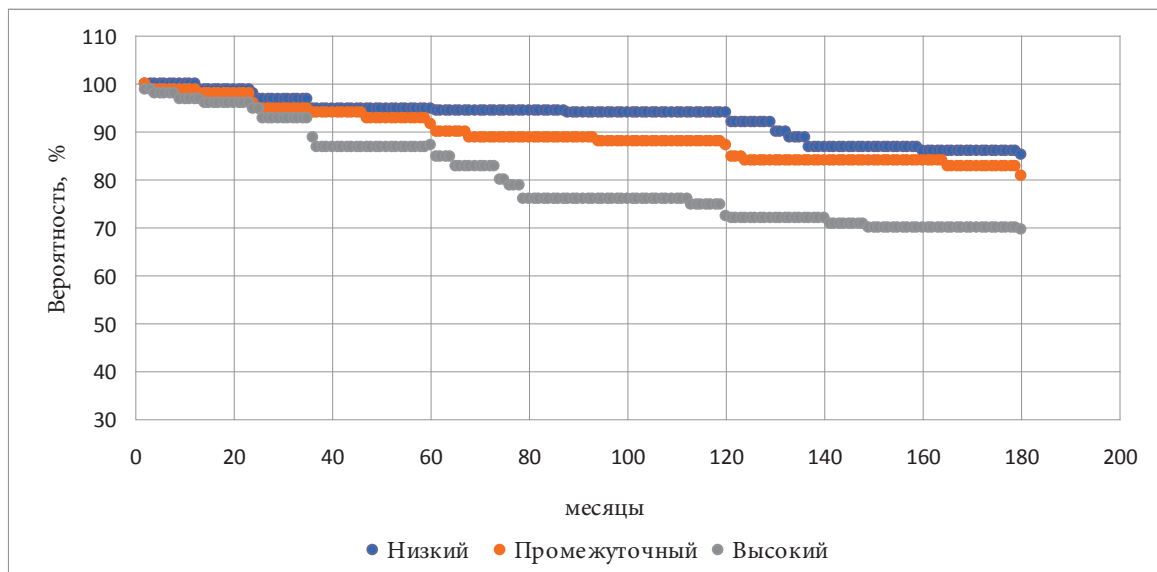


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость по Каплану — Мейеру для больных группы HIFU-терапии
Figure 2. Recurrence-free Kaplan — Meier survival for patients in the HIFU group

Осложнение	Количество пациентов/%
Учащенное мочеиспускание	36/19,0
Стрессовое недержание мочи I–II степени	63/32,5
Стриктура простатического отдела уретры	31/16,0
Уретрально-прямокишечный свищ	1/0,5

Таблица 3. Осложнения после HIFU-терапии
Table 3. Complications after HIFU therapy

за 171 пациентом с РПЖ, пролеченным HIFU-терапией. Насколько нам известно, это одно из самых продолжительных наблюдений в мире и РФ из всех серий HIFU, с медианой наблюдения 14,3 года.

В отличие от нашего предыдущего исследования о 7-летнем наблюдении [5], где было уделено внимание в том числе и биохимическому рецидиву, в настоящем исследовании мы сделали акцент на анализе общей, безрецидивной и канцерспецифической выживаемости.

В то время как наши предыдущие результаты подтвердили, что HIFU всей железы является терапевтическим вариантом для пациентов пожилого возраста с низким и средним риском, текущее исследование добавляет важную информацию о его применении у пациентов с более высоким риском прогрессии. Показатели канцероспецифической выживаемости для пациентов с низким и средним риском составили 91,3 и 85,5% через 10 лет и 85,4 и 75,4% через 15 лет соответственно, общей выживаемости — 73,2 и 72,0% через 10 лет и 56,1 и 52,1% через 15 лет соответственно, что подтверждают более ранние опубликованные исследования со значительно более короткими периодами наблюдения [2]. Несмотря на отсутствие проспективных сравнительных исследований с длительными периодами наблюдения, наши

данные показывают, что HIFU всей железы может обеспечить долгосрочную онкологическую эффективность у пациентов с низким и средним риском прогрессии и ожидаемой продолжительностью жизни 10–15 лет, сравнимую с РПЭ.

При этом наши результаты показывают, что HIFU также возможно рекомендовать в качестве варианта первой линии для пациентов с высоким риском, поскольку показатели общей и канцерспецифической выживаемости в 10/15 лет составляли 52,2/37,9% и 88,2/74,8% соответственно. Кроме того, группа пациентов с высоким риском прогрессии значительно повлияла на все конечные точки в нашем многофакторном анализе.

Определение неэффективности лечения после HIFU-терапии до сих пор является предметом споров. В отличие от общепринятого определения биохимического рецидива после РПЭ и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), после HIFU нет четко определенных критериев. Многие авторы использовали критерии Феникса (надир ПСА + 2 нг/мл), заимствованные из ДЛТ. Кроме того, был предложен «Штутгартский критерий» (надир ПСА + 1,2 нг/мл) [7], которым мы и руководствовались. При этом только около половины пациентов подверглись контрольной биопсии, чтобы исключить/подтвердить

гистопатологический рецидив опухоли. Во многих случаях терапия спасения была начата исключительно из-за повышения уровня ПСА без гистопатологически доказанного рецидива. Роль повторного HIFU в определении неэффективности лечения спорна [8–11]. С одной стороны, повторная HIFU поддерживает первоначальный терапевтический подход в качестве альтернативы установленным радикальным методам лечения (РПЭ и ДЛТ). С другой стороны, разумно рассматривать любую последующую терапию рака при неудаче первоначального подхода.

В нашем исследовании предпочтительной терапией спасения (кроме повторного HIFU) в то время была ГТ для пациентов со средним и особенно высоким риском. В настоящее время визуализация на основе простатспецифического мембранного антигена часто позволяет более точно дифференцировать локальный и отдаленный рецидив опухоли с последующим индивидуальным подходом к спасительному лечению [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование предоставляет онкологические результаты 15-летнего наблюдения после HIFU-терапии при неметастатическом РПЖ, что является самым длительным наблюдением в РФ. HIFU-терапия обеспечила долгосрочную безрецидивную выживаемость у пациентов с низким и средним риском прогрессии, эффективность у пациентов с высоким риском была значительно ниже. Поэтому при лечении пациентов с высоким риском следует учитывать возможные варианты спасительного лечения. Долгосрочные данные HIFU-терапии предстательной железы имеют решающее значение для доказательства ее онкологической эффективности и могут помочь в выборе метода лечения и отборе пациентов.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Sponsorship data. This work is not funded.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C., Akinyemiju T.F., Al Lami F.H., Alam T., Alizadeh-Navaei R., Allen C., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553–68. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
- 2 Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М., 2022. 252 с.
- 3 Thuroff S., Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190:702–10. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.010
- 4 Bründl J., Osbergerhaus V., Zeman F., Breyer J., Ganzer R., Blana A., et al. Oncological long-term outcome after whole-gland high-intensity focused ultrasound for prostate cancer-21-yr follow-up. *Eur Urol Focus.* 2022;8(1):134–40. DOI: 10.1016/j.euf.2020.12.016

- 5 Соловов В.А., Орлов А.Е., Воздвиженский М.О., Фесенко Д.В., Матяш Я.С., Копылов А.В. и др. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук.* 2015;17(2–3):682–5.
- 6 D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
- 7 Blana A., Brown S.C., Chaussy C., Conti G.N., Eastham J.A., Ganzer R., et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009;104(8):1058–62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x
- 8 Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T., et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2018;74(4):422–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.006
- 9 Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F., Giganti F., Arya M., Hindley R.G., et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019;124(3):431–40. DOI: 10.1111/bju.14710
- 10 Tourinho-Barbosa R.R., Sanchez-Salas R., Claros O.R., Collura-Merlier S., Bakavicius A., Carneiro A., et al. Focal therapy for localized prostate cancer with either high intensity focused ultrasound or cryoablation: a single institution experience. *J Urol.* 2020;203(2):320–30. DOI: 10.1097/JU.0000000000000506
- 11 Shah T.T., Peters M., Eldred-Evans D., Miah S., Yap T., Faure-Walker N.A., et al. Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. *Eur Urol.* 2019;76(1):98–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.030
- 12 Maurer T., Robu S., Schottelius M., Schwamborn K., Rauscher I., van den Berg N.S., et al. ^{99m}Tc-antigen-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):659–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.013

REFERENCES

- 1 Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C., Akinyemiju T.F., Al Lami F.H., Alam T., Alizadeh-Navaei R., Allen C., et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553–68. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2706
- 2 Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O. (editors) Malignant tumors in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow; 2022. 252 p. (In Russ.).
- 3 Thuroff S., Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190:702–10. DOI: 10.1016/j.juro.2013.02.010
- 4 Bründl J., Osbergerhaus V., Zeman F., Breyer J., Ganzer R., Blana A., et al. Oncological long-term outcome after whole-gland high-intensity focused ultrasound for prostate cancer-21-yr follow-up. *Eur Urol Focus.* 2022;8(1):134–40. DOI: 10.1016/j.euf.2020.12.016
- 5 Solovov V., Orlov A., Vozdvizhenskiy M., Fesenko D., Mataysh Y., Kopylov A., et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for the prostate cancer at 976 patients: 7-year experience. *Izvestia of Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences.* 2015;17(2–3):682–5 (In Russ.).
- 6 D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 1998;280(11):969–74. DOI: 10.1001/jama.280.11.969
- 7 Blana A., Brown S.C., Chaussy C., Conti G.N., Eastham J.A., Ganzer R., et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009;104(8):1058–62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x
- 8 Guillaumier S., Peters M., Arya M., Afzal N., Charman S., Dudderidge T., et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2018;74(4):422–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.006

-
- 9 Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F., Giganti F., Arya M., Hindley R.G., et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019;124(3):431–40. DOI: 10.1111/bju.14710
- 10 Tourinho-Barbosa R.R., Sanchez-Salas R., Claros O.R., Collura-Merlier S., Bakavicius A., Carneiro A., et al. Focal therapy for localized prostate cancer with either high intensity focused ultrasound or cryoablation: a single institution experience. *J Urol.* 2020;203(2):320–30. DOI: 10.1097/JU.0000000000000506
- 11 Shah T.T., Peters M., Eldred-Evans D., Miah S., Yap T., Faure-Walker N.A., et al. Early-medium-term outcomes of primary focal cryotherapy to treat nonmetastatic clinically significant prostate cancer from a prospective multicentre registry. *Eur Urol.* 2019;76(1):98–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.12.030
- 12 Maurer T., Robu S., Schottelius M., Schwamborn K., Rauscher I., van den Berg N.S., et al. ^{99m}Techetium-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2019;75(4):659–66. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.03.013