

доступно на сайте www.sciencedirect.com
домашняя страница журнала: www.europeanurology.com



Европейская ассоциация урологов



Платиновый приоритет — Совместный анализ — Рак предстательной железы Редакционная статья XXX на стр. x-у данного номера

Новые и проверенные практикой методики фокальной абляции опухоли предстательной железы. Систематический обзор

Массимо Валерио (Massimo Valerio)^{a,b,c,†,*}, Янник Черантола (Yannick Cerantola)^{c,†},
Скотт И. Эггенер (Scott E. Eggener)^d, Герберт Лепор (Herbert Lepor)^e,
Томас Джей Полястик (Thomas J. Polascik)^f, Арнольд Уиллерз (Arnaud Villers)^g,
Марк Эмбертон (Mark Emberton)^{a,b}

^a Отделение хирургии и интервенционной радиологии, Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания; ^b Отделение урологии, Университетский колледж Лондона, филиал Национальной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания; ^c Отделение урологии, госпиталь Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Лозанна, Швейцария; ^d Отделение урологии, Чикагский университет, Чикаго, Иллинойс, США; ^e Отделение урологии, Школа медицины Нью-Йоркского Университета, Нью-Йорк, США; ^f Отделение урологии, Медицинский центр при Университете Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США; ^g Отделение урологии, Медицинский центр Университета Лилля, Университет Лилля, Франция

Информация по статье

История статьи:

Принято 18 августа 2016 года

Ответственный редактор:

Джеймс Катто (James Catto)

Ключевые слова:

Фокальная терапия

Частичная абляция

Рак предстательной железы

Реферат

Общие положения. Фокальная терапия рака предстательной железы была предложена в качестве альтернативы лечению в объеме всей железы.

Цель. Суммировать данные, касающиеся источников энергии, используемых в методиках фокальной терапии.

Сбор данных. Выполнялся поиск по базам данных Embase и Medline (PubMed) за период с 1996 года по 31 октября 2015 года с учетом критериев Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и метаанализов). Из электронных реестров были получены сведения о продолжающихся исследованиях. Стадия оценки по каждому источнику энергии была определена по рекомендациям коллаборации Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term study (идея, развитие, изучение, оценка, долгосрочное исследование).

Обобщение данных. Были отобраны тридцать семь статей с данными по 3230 пациентам, получавшим фокальную терапию. В 13 работах описывалось воздействие высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU), в 11 пациенты получали криотерапию, в трех — фотодинамическую терапию, в четырех — лазерную интерстициальную термотерапию (ЛИТТ), в двух — брахитерапию, в трех пациентам выполняли необратимую электропорацию и в одном — радиочастотную абляцию. Результаты применения высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука, криотерапии, фотодинамической терапии и брахитерапии оценили в исследованиях до стадии 2b. Результаты применения ЛИТТ и необратимой электропорации оценили в исследованиях до стадии 2a. Результаты применения радиочастотной абляции оценили в ходе одного исследования стадии 1. Медианы продолжительности последующего наблюдения составляли от 4 до 61 месяца, а медианы частоты серьезных нежелательных явлений колебались в пределах от 0 до 10,6 %. Полное удержание мочи и сохранение эректильной функции были достигнуты в 83,3–100 % и 81,5–100 % случаев соответственно. В выборке пациентов, начавших проходить лечение, медианы частот развития заболеваний с ярко выраженными или стертыми проявлениями при контрольной биопсии варьировали от 0 до 13,4 %, и от 5,1 до 45,9 % соответственно. Основными ограничениями исследований были продолжительность периода последующего наблюдения, отсутствие группы сравнения и гетерогенность исследования.

Выводы. Эффективность фокальной терапии с использованием семи источников энергии оценивали по материалам неконтролируемых, ретроспективных и проспективных исследований по разработке до стадии 2b. Было сделано заключение, что фокальная терапия оказывает минимальное воздействие на качество жизни и функцию мочеполовой системы. Ее эффективность с онкологических позиций еще предстоит оценить в сравнении со стандартной схемой лечения.

Резюме по данным пациентов. Для селективной абляции отдельных участков опухоли предстательной железы использовали семь источников энергии. Ряд достоверных данных указывает на то, что фокальная терапия является безопасной; степень ее неблагоприятного воздействия на возможность удержания мочи и эректильную функцию мала. Исходы фокальной терапии с онкологических позиций еще предстоит оценить в сравнении со стандартной схемой лечения.

© European Association of Urology, 2016. Опубликовано Elsevier B.V. Все права защищены.

† Эти авторы внесли равный вклад в работу.

* Автор, которому следует направлять корреспонденцию: Отделение хирургии и интервенционной радиологии, Университетский колледж Лондона, ул. Хантли 74, Лондон, W1P 7NN, Великобритания (Division of Surgery and Interventional Science, University College London, 74 Huntley Street, London W1P 7NN, UK, on, 74 Huntley Street, London W1P 7NN, UK). Тел: +44 (0)20 3447 9194; факс: +44 (0)20 3447 9303. Адрес электронной почты: massimo.valerio.12@ucl.ac.uk (M. Valerio).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.044>

0302-2838/# 2016 Европейская ассоциация урологов. Опубликовано Elsevier B.V. Все права защищены.

Просим цитировать эту статью, находящуюся в печати, следующим образом: Valerio M, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. Eur Urol (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.044>

1. Введение

На протяжении последнего десятилетия фокальную терапию рассматривают как новую стратегию, применимую в лечении определенной популяции мужчин с локализованным раком предстательной железы. Целью применения такой тканесберегающей стратегии является совмещение онкологических преимуществ активных методов лечения с оптимизацией мочеполювой функции. Фокальная терапия направлена на устранение клинически значимого заболевания, тем самым обеспечивая пациенту переход из группы умеренного или высокого риска в группу низкого риска. Стратегия приводит к сохранению максимума тканей, обеспечивая при этом обработку полного объема опухоли в пределах здоровых тканей. При этом появляется возможность избежать повреждения ключевых структур, целостность которых необходима для стабильного функционирования мочеполювой системы (сосудисто-нервные пучки, уретральный сфинктер и шейка мочевого пузыря) [1]. Кроме того, полностью сохраняются мочевой пузырь и прямая кишка — две структуры, которые могут быть повреждены при лучевой терапии. Хотя хирургическая резекция и фокальная абляция являются приемлемыми вариантами лечения у удовлетворяющих критериям пациентов с солидными опухолями почти всех видов, допустимость фокальной терапии при раке предстательной железы оспаривается, так как это злокачественное новообразование в большинстве случаев является многоочаговым [2,3].

Несмотря на то что исследования сравнительной эффективности рассматриваемой стратегии и стандартных схем лечения не проводились, ее применение обосновывается доказательной базой. Во-первых, естественное течение заболевания у большинства мужчин, похоже, связано с развитием индексного очага, а вторичные очаги низкой степени тяжести в большинстве, если не во всех случаях, характеризуются медленно прогрессирующим течением [4–6]. Во-вторых, значительно расширилась наша возможность осуществлять стратификацию риска по расположению образования в той или иной области предстательной железы. Все больше данных указывает на то, что применение мультипараметрической магнитно-резонансной визуализации (МРТ) с картированием и прицельной биопсией позволяет обнаруживать индексный очаг с надежностью свыше 90 %, по крайней мере в экспертных центрах [7]. В-третьих, совокупное использование данных диагностических инструментов позволяет исключить наличие клинически значимых образований в отдельных участках предстательной железы, при этом точность вновь составляет свыше 90 % [7].

Различают ряд методик фокальной терапии в зависимости от источника энергии: 1) высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), 2) криотерапия, 3) фотодинамическая терапия, 4) лазерная интерстициальная термотерапия (ЛИТТ), 5) брахитерапия, 6) необратимая электропорация, 7) радиочастотная абляция. Цель настоящего систематического обзора заключается в суммировании данных по стадии оценки и набор доказательной базы по каждому из данных источников энергии.

2. Сбор данных:

2.1. Стратегия поиска и критерии отбора

Настоящий систематический обзор осуществлялся в соответствии с критериями Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и мета-анализов) [8]. Выполнялся систематизированный поиск в базах Embase и Medline (через PubMed) с помощью фильтров медицинских терминов в заголовках, включая “<рак предстательной железы> ИЛИ <простатическая неоплазия> И (<фокальная> ИЛИ <субтотальная> ИЛИ <гемиабляция> ИЛИ <квадрант>.” Поиск ограничивался исследованиями, сообщавшими об исходах фокальной терапии в период с 1996 года по 31 октября 2015 года. Электронные ссылки на соответствующие статьи и ссылки из выбранных статей просматривались вручную. Из собственных списков литературы авторов выбирались дополнительные статьи по интересующей теме. Кроме того, для анализа текущего состояния оценки каждого источника энергии, данные по продолжающимся в настоящее время и набирающим пациентов зарегистрированным исследованиям выбрали на сайте ClinicalTrials.gov и из реестра организации «Международный стандартный номер рандомизированного клинического исследования».

К удовлетворяющим критериям статьям относили мета-анализы, рандомизированные контролируемые исследования или проспективные анализы серий случаев, включающие группу контроля, проспективные исследования по разработке, а также ретроспективные анализы серий случаев применения абляции при лечении пациентов с раком предстательной железы, подтвержденным биопсией. Абляция должна была выполняться субтотально (фокальная, квадрантная, гемиабляция, стратегия «собачья нога») в рамках первой линии лечения. Сообщения об отдельных случаях, а также обзорные статьи и конспекты материалов конгресса были исключены. Исключили данные исследований, в которых описывалось воздействие в объеме всей железы либо лечение не первой линии. Однако результаты исследований фокальной терапии с последующим проведением радикальной простатэктомии были включены. Поиск ограничивался исследованиями на людях и материалами, опубликованными на английском языке. Пригодность определялась двумя составителями отчета (MV и YC) независимо, с использованием программного обеспечения Covidence (www.covidence.org). Covidence — это программная платформа на основе сетевых технологий, предназначенная для улучшения и упрощения подготовки систематических обзоров за счет облегчения процесса исключения дубликатов и обеспечения независимости работы экспертов, от скрининга до извлечения данных. Она помогает устранить разногласия и прийти к единому решению. Если после обсуждения разногласия сохранялись, старший автор (ME) имел право решающего голоса. Помимо источника энергии, используемого для абляции, должны были иметься сведения как минимум об одной из следующих основных мер исхода: (1) онкологические исходы, (2) болезненность или (3) функциональные исходы. Для всех представляющих интерес исследований были получены и тщательно изучены полнотекстовые статьи. Необходимые данные извлекали и заносили в форму выборки данных, разработанную заранее. При наличии возможного дублирования наборов данных исследование исключалось. При частичном перекрытии наборов данных (размером до 50 % выборки и в течение ограниченного периода времени) результаты перекрывающихся исследований излагали подробно, с указанием на риск дублирования результатов.

Основная задача исследования заключалась в том, чтобы определить стадию оценки источников энергии, используемых в рамках фокальной терапии предстательной железы в настоящее время. Мы использовали рекомендации коллаборации IDEAL (Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term study [идея, развитие, изучение, оценка, долгосрочное исследование]), которые определяют стадию оценки с учетом дизайна, размера выборки, видов и мер исхода, используемых для определения эффективности новой хирургической процедуры [9]. Краткая информация: (1) Стадия 1 (Инновация) — первое описание процедуры; (2) стадия 2a (разработка) — стадия разработки, в ходе которой процедура выполняется впервые в хорошо подобранной популяции пациентов, при этом процедуру вмешательства необходимо доработать, (3) стадия 2b (изучение) включает изучение показаний, мер контроля качества и воспроизводимости на более крупных группах пациентов, (4) стадия 3 (оценка) включает сравнительное исследование эффективности новой процедуры по сравнению со стандартной схемой лечения, (5) стадия 4 (долгосрочное исследование) включает подкрепленное доказательной базой широкое внедрение и мониторинг процедур. К вторичным задачам отнесли определение целевой популяции типа получаемой фокальной терапии и оценку исхода онкологического заболевания, функционального исхода, а также токсичности.

2.3. Форма извлечения данных

Из каждого исследования извлекались следующие данные: (1) источник энергии, (2) дизайн исследования, (3) стадия оценки, (4) тип абляции, (5) характеристики пациентов (возраст, размер выборки, предоперационная биопсия, предоперационная визуализация, пространственное расположение опухоли, простат-специфический антиген (ПСА), оценка по Глиссону и стратификация риска), (6) продолжительность периода последующего наблюдения, процент участников исследования, выбывших из наблюдения, длительность пребывания в стационаре, исходы по контролю заболевания (причина и тип постфокальной биопсии, наличие остаточного заболевания с ярко выраженным и стертым проявлением в области выполнения воздействия и вне ее, вероятность перехода на лечение второй линии и радикальное лечение, развитие метастатического поражения, общая выживаемость, выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания), (7) болезненность (серьезные нежелательные явления, частота стриктур, частота задержки мочи, частота развития мочевой инфекции и ректоуретрального свища), (8) функциональный исход (полное удержание мочи и сохранение эректильной функции, а также новое назначение ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа). При наличии соответствующих сведений, регистрировали оценки исходов, сообщенные пациентами (PROM); изменение этих величин между началом исследования и последней оценкой периода последующего наблюдения (ухудшение, стабильность или улучшение) также указывало на полноценность процедуры.

Поскольку получение исходной необработанной информации не представлялось возможным, мы приняли во внимание определения, используемые в ходе отдельных исследований для разделения пациентов на группы риска (например, порог клинической значимости заболеваний и стратификация риска). При отсутствии таких данных мы считали, что наличие вторичного показателя ≥ 4 при контрольной биопсии указывало на клинически значимое заболевание.

Представлены непрерывные переменные с использованием медианы, межквартильного размаха или общего диапазона, с учетом доступности данных. При отсутствии указанных выше значений использовалась средняя величина со стандартным отклонением. Качественные переменные представлены с указанием частоты и процентов. Для расчета исхода онкологического заболевания и функционального исхода необходимо принять решение относительно численности рассматриваемой выборки. При определении общих исходов онкологического заболевания учитывали только серии данных по пациентам, начавшим получать лечение, хотя для полноты картины были представлены все данные. Мужчины, выбывшие из последующего наблюдения, были исключены из выборки оценки всех исходов. При определении частоты положительного результата биопсии в исследованиях с обязательным взятием биопсии после лечения в выборку включили только мужчин, у которых фактически осуществлялась биопсия. Принимали порог клинической значимости, установленный в каждом из исследований; при отсутствии такового сумма баллов по любому показателю Глиссона, равная 4, считалась границей клинической значимости заболевания. При общей оценке результатов биопсии учитывались только серии пациентов, начавших получать лечение; результаты, полученные в исследованиях стадии I, исключались. Функциональные исходы определяли в относительных величинах. Например, для определения сохранности эректильной функции в выборку включали только пациентов с сохранной до проведения фокальной терапии эректильной функцией. Для суммирования исходов, измеряемых непрерывными величинами, использовали медиану и межквартильный размах. Все анализы проводились с использованием программного пакета SPSS версии 20.0 (IBM Corporation, Армонк, шт. Нью-Йорк, США).

3. Обобщение данных

В итоговый анализ включили данные по пациентам, полученные в ходе тридцати семи исследований (Рис. 1) [10–46]. В отобранных работах сообщали о проведении фокальной HIFU-терапии (13 исследований), фокальной криотерапии (11 исследований), фокальной фотодинамической терапии (3 исследования), фокальной ЛИТТ (4 исследования), фокальной брахитерапии (2 исследования), фокальной необратимой электропорации (3 исследования) и фокальной радиочастотной абляции (1 исследование) (Рис. 2). В ходе всех исследований 3230 пациентов получили лечение в форме фокальной терапии с использованием какого-либо источника энергии.

Данные, полученные из каждой записи, суммированы в таблицах с учетом используемого источника энергии и года публикации. В таблице 1 указаны дизайн исследования, критерии пригодности, стратегия абляции и популяция исследования. В таблице 2 представлены тип и продолжительность периода последующего наблюдения, данные по абляции и исходы онкологического заболевания. В таблице 3 описаны болезненность и функциональные исходы, включая оценку исходов. В таблице 4 указан дизайн продолжающихся зарегистрированных исследований фокальной терапии.

3.1. *Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU)*

HIFU — это форма тепловой энергии, которая позволяет выполнить абляцию ткани за счет повышения температуры выше 60 градусов с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука. Абляция ткани происходит в результате работы двух механизмов: (1) коагуляционный некроз вследствие воздействия экстремальных температур, (2) внутренняя кавитация вследствие взаимодействия воды и ультразвука. Современные устройства, доставляющие высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук к предстательной железе, делятся на трансуретральные или трансректальные и используют средства МРТ-наведения в реальном времени или наведения по сочетанным изображениям МРТ и трансректального УЗИ (ТРУЗИ) соответственно.

Из 13 исследований (346 пациентов), в ходе которых оценивали применение фокальной HIFU, шесть исследований отнесли к исследованиям стадии 1, четыре — к исследованиям стадии 2a и три — к исследованиям стадии 2b. Два исследования представляли собой ретроспективный анализ серий случаев; остальные являлись проспективными исследованиями для проверки концепции, исследованиями серии случаев или исследованиями по разработке методики. В ходе двух исследований выполняли трансуретральную HIFU-абляцию под МРТ-наведением в реальном времени, в ходе других — трансректальную фокальную HIFU-абляцию. В ходе пяти исследований отсутствовало четкое указание на тип предваряющей биопсии; в остальных исследованиях выполняли традиционную биопсию под контролем ТРУЗИ, расширенную биопсию под контролем ТРУЗИ, прицельную биопсию и/или биопсию по шаблону картирования. В

11 исследованиях использовали МРТ (84,6 %). Популяция исследования включала пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска, с медианой возраста 63 года (межквартильный размах: 62–70 лет) и медианой ПСА 7,3 нг/мл (межквартильный размах: 5,8–8,3 нг/мл).

Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 12 месяцев (межквартильный размах: 0–28,5 месяца). При этом в 12 исследованиях выполнение контрольной биопсии было обязательным, а в 1 исследовании она выполнялась исключительно по показаниям. Кроме четырех исследований стадии 1, в ходе которых пациентам провели радикальную простатэктомию вскоре после сеанса фокальной HIFU-абляции, в остальных исследованиях использовалась прицельная биопсия, традиционная или расширенная биопсия под контролем ТРУЗИ и/или биопсия по шаблону картирования. При анализе выборок пациентов, начавших получать лечение, общий процент ярко выраженных и стертых картин опухолей составил 0 % (межквартильный размах: 0–13,5 %) и 23,3 % (межквартильный размах: 10,4–38,1 %) соответственно. Однако о первом исходе сообщалось только в пяти исследованиях. Вероятность перехода ко вторичному местному лечению составила 7,8 % (межквартильный размах: 3,8–10,3 %); общая выживаемость и выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составила 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) соответственно. Серьезные нежелательные явления (СНЯ) отмечались у 1,5 % пациентов (межквартильный размах: 0–3,2 %). Удержания мочи, не требующего применения прокладок, и сохранения эректильной функции удалось достичь у 100 % (межквартильный размах: 95–100 %) и 88,6 % пациентов (межквартильный размах: 78,5–97,5 %) соответственно.

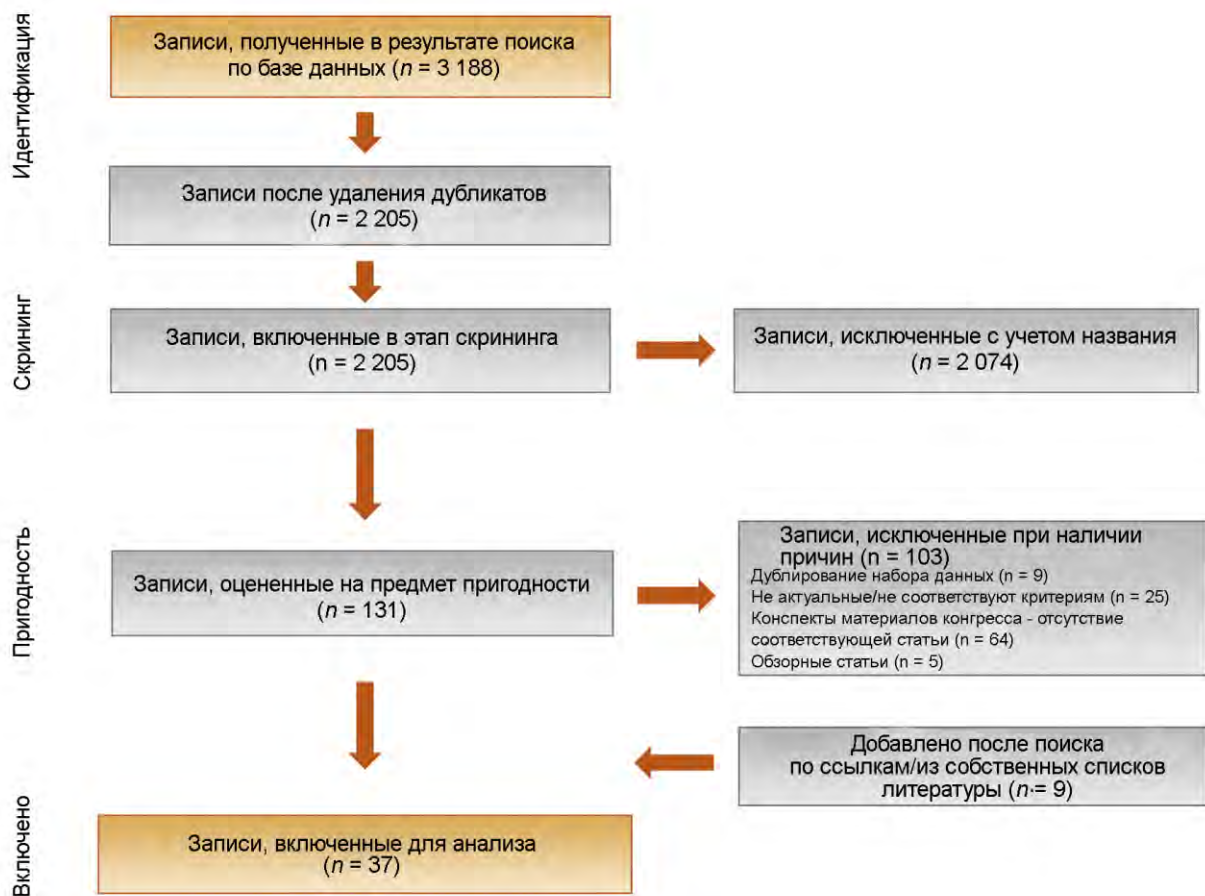


Рис. 1. Блок-схема критериев Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (Предпочтительные сообщения о результатах исследований для систематических обзоров и метаанализов)

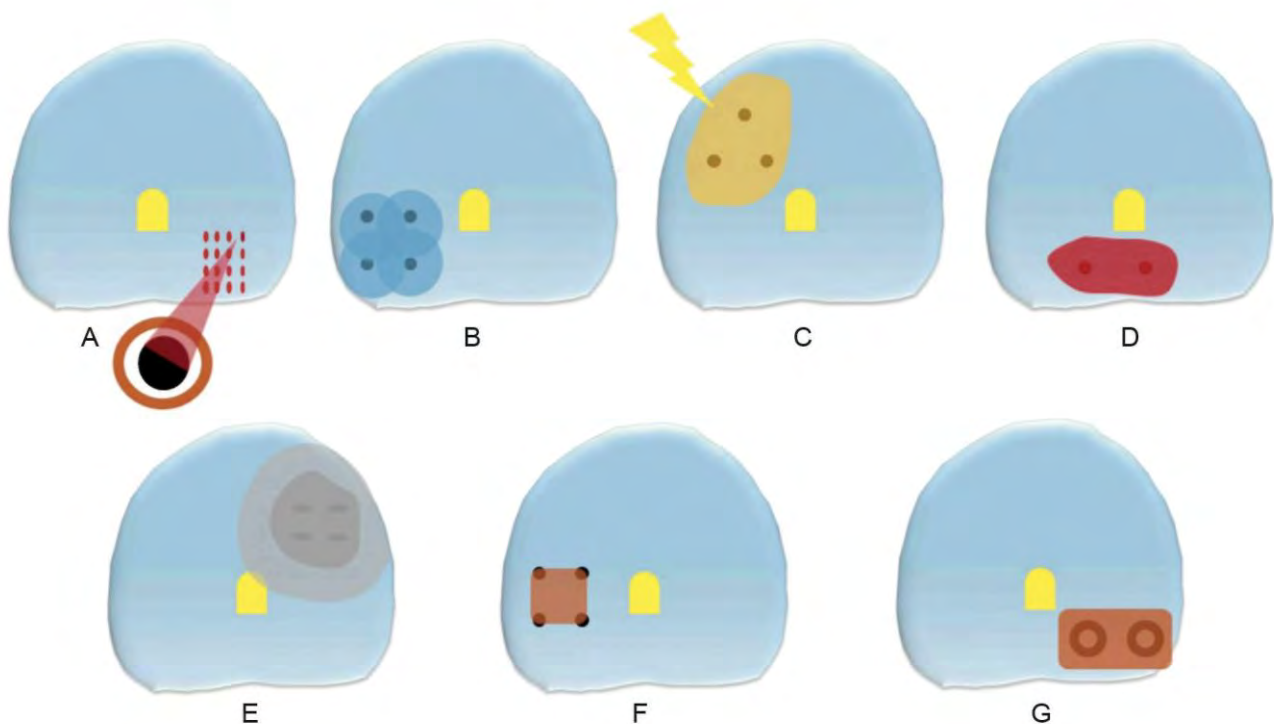


Рис. 2. Схематическое представление источников энергии, действующих в текущих исследованиях: (А) высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, (В) криотерапия, (С) фотодинамическая терапия, (D) лазерная интерстициальная термотерапия, (Е) брахитерапия, (F) необратимая электропорация, (G) радиочастотная абляция.

Таблица 1. Дизайн исследования, стратегия фокальной терапии и популяция пациентов из 37 включенных исследований

Ссылка:	Источник энергии	Стадия исследования IDEAL	Дизайн	Биопсия	Визуализация	Положение	Тип абляции	№	Возраст (лет)	ПСА (нг/мл)	Балл по шкале Глисона	Стратификация риска
Мадерсбахер (Madersbacher) 1995	HIFU	1	Проспективное исследование по разработке методики	Не указано	Не указано	Одноочаговый или локализованный в пределах органа	Гемиабляция или фокальная абляция, без выделения выборки начавших получать лечение	29	64; 7,2 (среднее; CO)	24,5; 18,8 (среднее; CO)	Не указано	Не указано
Бирлаге (Beerlage) 1999	HIFU	1	Ретроспективное исследование серии случаев	Стандартное ТРУЗИ	MPT	Не указано	Гемиабляция, без выделения выборки начавших получать лечение	14	62; 55–69 (среднее; диапазон)	10,8; 3,5–20 (среднее; диапазон)	Не указано	Не указано
Муто (Muto) 2008	HIFU	2a	Проспективное исследование серии случаев	Расширенное ТРУЗИ	MPT	Одностороннее	Абляция опухоли с использованием стратегии «собачья нога»	29	72; 62–80 (медиана; диапазон)	5,4; 1,8–25,1 (медиана; диапазон)	6; 55,2 % (n = 16); 7; 20,7 % (n = 6); 8+; 17,2 % (n = 5); неизвестно: 6,9 % (n = 2)	Не указано
Ахмед (Ahmed) 2011	HIFU	2a	Проспективное исследование по разработке методики	Шаблонная биопсия с картированием	MPT	Одностороннее	Гемиабляция	20	60,4; 5,4 (среднее; CO)	7,3; 2,8 (среднее; CO)	Не указано	Низкий: 25 % (5/20); промежуточный: 75 % (15/20)
Эль Фегун (El Fegoun) 2011	HIFU	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Не указано	Не указано	Одностороннее	Гемиабляция	12	70; 4,8 (среднее; CO)	7,3; 2,6–10 (среднее; диапазон)	3 + 3; 83,3 % (n = 10); 3 + 4; 16,7 % (n = 2)	Не указано
Ахмед (Ahmed) 2012	HIFU	2b	Проспективное исследование по разработке методики	Шаблонная биопсия с картированием	MPT	Одноочаговый или многоочаговый	Фокальная абляция	41	63; 58–66 (медиана; межквартильный размах)	6,6; 5,4–7,7 (медиана; межквартильный размах)	3 + 3; 31,7 % (n = 13); 3 + 4; 58,6 % (n = 24); 4 + 3; 9,8 % (n = 4)	Низкий: 26,8 % (n = 11); промежуточный: 63,4 % (n = 26); высокий: 9,8 % (n = 4)
Чопра (Chopra) 2012	HIFU	1	Исследование для проверки концепции	Не указано	MPT	Не указано	Фокальная абляция, без выделения выборки начавших получать лечение	8	60; 49–70 (среднее; диапазон)	6,2; 2,7–13,1 (медиана; диапазон)	3 + 3; 25 % (n = 2); 3 + 4; 50 % (n = 4); 4 + 3; 25 % (n = 2)	Не указано
Дикинсон (Dickinson) 2013	HIFU	1	Исследование для проверки концепции	Шаблонная биопсия с картированием	MPT	Односторонний, одноочаговый или многоочаговый	Абляция или гемиабляция индексного поражения	26	61; 40–79 (среднее; диапазон)	7,7; 1,5–14,2 (среднее; диапазон)	3 + 3; 34,6 % (n = 9); 3 + 4; 65,4 % (n = 17)	Низкий: 11,5 % (n = 3); промежуточный: 42,3 % (n = 11); высокий: 46,2 % (n = 12)
Наполи (Napoli) 2013	HIFU под контролем магнитно-резонансной томографии (MR-HIFU)	1	Проспективное исследование по разработке методики	Не указано	MPT	Одноочаговое	Абляция индексного поражения	5	65,4; 50–75 (медиана; диапазон)	8,8 (медиана; межквартильный размах и диапазон не указаны)	3 + 3; 60 % (n = 3); 3 + 4; 40 % (n = 2)	Не указано
Ван Вельтховен (Van Velthoven) 2013	HIFU	2a	Проспективное исследование по разработке методики	Не указано	MPT	Одноочаговое	Гемиабляция	31	71; 55–83 (медиана; диапазон)	5,3; 0,3–11,0 (медиана; диапазон)	≤6; 61,3 % (n = 19); 7; 32,2 % (n = 10); ≥8; 6,5 % (n = 2)	Низкий: 54,8 % (n = 17); промежуточный: 38,7 % (n = 12); высокий: 6,5 % (n = 2)
Ахмед (Ahmed) 2015	HIFU	2b	Проспективное исследование по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ и/или шаблонная биопсия с картированием	MPT	Одноочаговое	Абляция индексного поражения	56	63,9; 5,8 (среднее; CO)	7,4; 5,6–9,5 (медиана, межквартильный размах)	Не указано	Низкий: 12,5 % (n = 7); промежуточный: 83,9 % (n = 47); высокий: 3,6 % (n = 2)
Фейджоо (Feijoo) 2015	HIFU	2b	Проспективное исследование серии случаев	Расширенное ТРУЗИ или шаблонная биопсия с картированием	MPT	Одностороннее	Гемиабляция	71	70,2; 6,8 (среднее; CO)	6,1; 1,6–15,5 (медиана; межквартильный размах)	3 + 3; 86,6 % (n = 58); 3 + 4; 13,4 % (n = 9); Не указано: 4 пациента, выбывших из наблюдения	Не указано
Гай (Ghai) 2015	HIFU под контролем магнитно-резонансной томографии (MR-HIFU)	1	Проспективное исследование по разработке методики	Расширенное ТРУЗИ + прицельная биопсия	MPT	Одноочаговый или многоочаговый	Абляция индексного поражения	4	63; 56–68 (медиана; диапазон)	4,7; 0,9–6,7 (медиана, межквартильный размах)	3 + 3 (100 %)	Низкий: 100 % (4/4)
Всего	HIFU или MR-HIFU	1–2b	Исследование для проверки концепции — проспективные исследования по разработке методики	Комбинация (см. выше)	MPT	Односторонний, одноочаговый или многоочаговый	Комбинация (см. выше)	346	63 (межквартильный размах 62–70)	7,3 (межквартильный размах 5,8–8,3)	от 3 + 3 до ≥8	Низкий, промежуточный или высокий
Бан (Bahn) 2006	Криотерапия	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Стандартное ТРУЗИ + прицельная биопсия	Цветовое доплеровское картирование	Одностороннее	Гемиабляция	31	63; 51–75 (среднее; диапазон)	4,9 (среднее; межквартильный размах не указан)	6; 84,3 % (n = 23); 7; 25,8 % (n = 8)	Не указано

Таблица 1 (продолжение)

Ссылка:	Источник энергии	Стадия исследования IDEAL	Дизайн	Биопсия	Визуализация	Положение	Тип абляции	№	Возраст (лет)	ПСА (нг/мл)	Балл по шкале Глисона	Стратификация риска
Эллис (Ellis) 2007	Криотерапия	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Не указано	Не указано	Одностороннее	Абляция опухоли с использованием стратегии «собачья нога»	60	69 ± 7,8 (среднее ± CO)	7,2 ± 4,7 (среднее ± CO)	6 баллов по Глисона: 78,3 %; 7 баллов по Глисона: 20 %; 8-10 баллов по Глисона: 1,7 %	Низкий: 66,7 %; промежуточный: 23,3 %; высокий: 10 %
Оник (Onik) 2007	Криотерапия	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Стандартное ТРУЗИ или шаблонная биопсия с картированием	Не указано	Одностороннее	Фокальная абляция	55	Не указано	8,3 (среднее; межквартильный размах не указан)	Не указано	Низкий: 47,3 % (n = 26); промежуточный: 36,4 % (n = 20); высокий: 16,4 % (n = 9)
Трусдейл (Truesdale) 2010	Криотерапия	2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	Одностороннее	Гемиабляция	77	69,5 ± 6,7 (среднее ± CO)	6,5 ± 4,9 (среднее ± CO)	6 баллов по Глисона: 64,9 % (n = 50); 7 баллов по Глисона: 32,5 % (n = 25); 8 баллов по Глисона: 2,6 % (n = 2)	Низкий: 57,1 % (n = 44); промежуточный: 40,3 % (n = 31); высокий: 2,6 % (n = 2)
Бан (Bahn) 2012 ^a	Криотерапия	2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Стандартное ТРУЗИ + прицельная биопсия	Цветовое доплеровское картирование	Одностороннее	Гемиабляция	73	64; 47–79 (медиана; диапазон)	5,4; 0,01–20 (медиана; диапазон)	3 + 3: 41 % (n = 30); 3 + 4: 34 % (n = 25); 4 + 3: 25 % (n = 18)	Низкий: 33 % (n = 24); промежуточный: 67 % (n = 49)
Уорд (Ward) 2012	Криотерапия	2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Не указано	Не указано	Локализованный в пределах органа	Не указано	116	67,8 ± 7,8 (среднее ± CO)	Не указано	6 баллов по Глисона: 73,6 %; 7 баллов по Глисона: 20,9 %; ≥8 баллов по Глисона: 5,6 %	Низкий: 46,8 %; промежуточный: 40,9 %; высокий: 12,4 %
Хейл (Hale) 2013	Криотерапия	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Шаблонная биопсия с картированием	Не указано	Локализованный в пределах органа	Гемиабляция или субтотальная абляция	26	65; 55–74 (медиана; диапазон)	Не указано	3 + 3: 96,2 % (n = 25); 3 + 4: 3,8 % (n = 1)	Низкий: 88,5 % (n = 23); промежуточный: 11,5 % (n = 3)
Аль Баргави (Al Baqawi) 2014	Криотерапия	2b	Проспективное исследование по разработке методики	Шаблонная биопсия с картированием	Не указано	Локализованный в пределах органа	Фокальная абляция	62	60,5 ± 6,8 (среднее ± CO)	5,1 ± 2,2 (среднее ± CO)	Сумма баллов по Глисона 3+3 или 3+4	От низкого до промежуточного риска
Дюранд (Durand) 2014	Криотерапия	2b	Проспективное исследование серии случаев	Стандартное ТРУЗИ	МРТ	Одностороннее	Гемиабляция	48	67; 50–77 (медиана; межквартильный размах)	6,1; 3,1–9,7 (среднее; диапазон)	Сумма баллов по Глисона 3 + 3: 100 %	Низкий: 100 %
Лиан (Lian) 2015	Криотерапия	2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Не указано	Не указано	Одностороннее	Гемиабляция	41	67; 56–76 (медиана; межквартильный размах)	7,1; 2,6–14,1 (медиана; диапазон)	3 + 3: 58,5 % (n = 24); 3 + 4: 24,4 % (n = 10); 4 + 3: 17,1 % (n = 7)	Низкий: 56,1 % (n = 23); промежуточный: 43,9 % (n = 18)
Мендес (Mendez) 2015	Криотерапия	2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	317	66,5 ± 6,6 (среднее ± CO)	Не указано	Сумма баллов по Глисона 3 + 3: 100 %	Низкий: 100 %
Всего	Криотерапия	2a–2b	Ретроспективные исследования серии случаев — проспективное исследование по разработке процедуры	Комбинация (см. выше)	МРТ или цветовое доплеровское картирование	Односторонний или локализованный в пределах органа	Комбинация (см. выше)	195	66,8 (межквартильный размах 63,8–68,1)	6,3 (межквартильный размах 5,2–7,2)	Сумма баллов по Глисона от 3 + 3 до ≥ 8	Низкий, промежуточный или высокий
Мур (Moore) 2006	PDT	1	Проспективное исследование по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ	МРТ	Одностороннее	Фокальная абляция	6	66; 61–71 (среднее; диапазон)	1,9–15 (диапазон)	3 + 3 (100 %)	Низкий: 50 %; промежуточный: 50 %
Аззузи (Azzouzi) 2013	PDT	2b	Проспективное исследование по разработке методики	Не указано	Не указано	Локализованный в пределах органа	Гемиабляция	68	62,7; 5,5 (среднее; CO) ^b	6,4; 2,3 (среднее; CO) ^b	3 + 3: 97,1 % (n = 66); 3 + 4: 2,9 % (n = 2)	Не указано
Мур (Moore) 2014	PDT	2b	Проспективное исследование по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ или шаблонная биопсия с картированием	МРТ	Локализованный в пределах органа	Не указано	42	63,9; 5,3 (среднее; CO)	Не указано	3 + 3: 97,6 % (n = 41); 3 + 4: 2,4 % (n = 1)	Низкий: 100 %
Всего	PDT	1–2b	Проспективное исследование по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ или шаблонная биопсия с картированием	МРТ	Односторонний или локализованный в пределах органа	Фокальная терапия или гемиабляция	116	63,9 (межквартильный размах НП)	6,4 (межквартильный размах НП)	3 + 3 или 3 + 4	От низкого до промежуточного риска
Линднер (Lindner) 2009	ЛИТТ	2a	Проспективное исследование по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ	МРТ	Одноочаговое	Фокальная абляция	12	56,5; 51–52 (медиана; диапазон)	5,7 ± 1,1 (среднее ± CO)	3 + 3: 100 %	Низкий: 100 %
Линднер (Lindner) 2010	ЛИТТ	1	Исследование для проверки концепции	Стандартное ТРУЗИ	МРТ	Одноочаговое	Фокальная абляция	4	66; 61–73 (медиана; диапазон)	4,2; 2,9–14,8 (медиана; диапазон)	3 + 3: 50 % (n = 2); 4 + 3: 50 % (n = 2)	Не указано
Ото (Oto) 2013	ЛИТТ	2a	Проспективное исследование по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ	МРТ	Одноочаговое	Фокальная абляция	9	61-52-77 (медиана-диапазон)	5,5 ± 2,6 (среднее ± CO)	3 + 3: 88,9 % (n = 8); 3 + 4: 11,1 % (n = 1)	Не указано

Лепор (Lepor) 2015	ЛИТТ	2a	Перспективное исследование по разработке методики	Не указано	MPT	Одноочаговый или многоочаговый	Фокальная абляция	25	66; 49–84 (медиана; диапазон)	5,3; 2–9,4 (медиана; диапазон)	3 + 3: 44 % (<i>n</i> = 11); 3+4: 52 % (<i>n</i> = 13); 4 + 3: 4 % (<i>n</i> = 1)	Не указано
Всего	ЛИТТ	1–2a	Исследование для проверки концепции — проспективные исследования по разработке методики	Стандартное ТРУЗИ	MPT	Одноочаговый или многоочаговый	Фокальная абляция в выборке пациентов, начавших или не начавших получать лечение	50	63,5 (межквартильный размах 57,6–66)	5,4 (межквартильный размах 4,5–5,7)	от 3 + 3 до 4 + 3	Низкий
Нгуен (Nguyen) 2012	Брахитерапия	2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Не указано	MPT	Локализованный в пределах органа	Абляция периферической зоны	318	Не указано	5; 3,8–6,9 (медиана; межквартильный размах)	3 + 3: 88 % (<i>n</i> = 280); 3 + 4: 12 % (<i>n</i> = 38)	Низкий: 83 % (<i>n</i> = 265); промежуточный: 17 % (<i>n</i> = 53)
Косе (Cosset) 2013	Брахитерапия	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Расширенное ТРУЗИ	MPT	Одностороннее	Фокальная абляция	21	62,3; 56–75 (среднее; диапазон)	6,9; 3,6–13,9 (среднее; диапазон)	3 + 3: 9,5 % (<i>n</i> = 2); 3 + 4: 90,5 % (<i>n</i> = 19)	Не указано
Всего	Брахитерапия	2a–2b	Ретроспективное исследование серии случаев	Расширенное ТРУЗИ	MPT	Односторонний или локализованный в пределах органа	Фокальная абляция или абляция периферической зоны	339	62,3 (межквартильный размах НП)	6 (межквартильный размах НП)	3 + 3 или 3 + 4	От низкого до промежуточного риска
Валерио (Valerio) 2014	IRE	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Шаблонная биопсия с картированием и/или прицельная биопсия	MPT	Локализованный в пределах органа	Абляция индексного поражения	34	65 ± 6 (среднее ± СО)	6,1; 4,3–7,7 (медиана; межквартильный размах)	3 + 3: 26 % (<i>n</i> = 9); 3 + 4: 56 % (<i>n</i> = 19); 4 + 3: 15 % (<i>n</i> = 5); 4 + 4: 3 % (<i>n</i> = 1)	Низкий: 26 % (<i>n</i> = 9); промежуточный: 71 % (<i>n</i> = 24); высокий: 3 % (<i>n</i> = 1)
Тинг (Ting) 2015 ^c	IRE	2a	Ретроспективное исследование серии случаев	Шаблонная биопсия с картированием или прицельная биопсия	MPT	Локализованный в пределах органа	Абляция индексного поражения	25	67; 60–71 (медиана; межквартильный размах)	6; 4,3–8,6 (медиана; межквартильный размах)	3 + 3: 8 % (<i>n</i> = 2); 3 + 4: 60 % (<i>n</i> = 15); 4 + 3: 32 % (<i>n</i> = 8)	Низкий: 8 % (<i>n</i> = 2); промежуточный: 92 % (<i>n</i> = 23)
Ван ден бос (Van den bos) 2015	IRE	1	Исследование для проверки концепции	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	Локализованный в пределах органа	Фокальная абляция, без выделения выборки начавших получать лечение	16	60; 44–75 (медиана; диапазон)	9; 3,6–25 (медиана; диапазон)	3 + 3: 50 % (<i>n</i> = 8); 3 + 4: 18,8 % (<i>n</i> = 3); 4 + 3: 18,8 % (<i>n</i> = 3); 4 + 4: 12,5 % (<i>n</i> = 2)	Не указано
Всего	IRE	1–2a	Исследование для проверки концепции — ретроспективные исследования серии случаев	Комбинация (см. выше)	MPT	Локализованный в пределах органа	Абляция индексного поражения или фокальная абляция, без выделения выборки начавших получать лечение	66	65 (межквартильный размах НП)	6,1 (межквартильный размах НП)	от 3 + 3 до 4 + 4	От низкого до промежуточного риска
Злотта (Zlotta) 1998	RFA	1	Исследование для проверки концепции	Не указано	Не указано	Не указано	Фокальная абляция, без выделения выборки начавших получать лечение	15	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Всего	RFA	1	Исследование для проверки концепции	Не указано	Не указано	Не указано	Фокальная абляция, без выделения выборки начавших получать лечение	15	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано

НIFU = высокоинтенсивный фокусированный ультразвук; IDEAL = идея (Idea), разработка (Development), изучение (Exploration), оценка (Assessment), долгосрочное исследование (Long-term study); IRE = необратимая электропорация; IQR = межквартильный размах; ЛИТТ = лазероиндуцированная термотерапия; MPT = магнитно-резонансная томография; НП = неприменимо; NR = не указано; PDT = фотодинамическая терапия; PSA = простат-специфический антиген; Ref. = ссылка; RFA = радиочастотная абляция; СО = стандартное отклонение; ТРУЗИ = трансректальное ультразвуковое исследование.

^a Частичное перекрытие с работой Ван (Bahn) и др., 2006.

^b Данные, относящиеся ко всей популяции, включая двухстороннюю абляцию.

^c Частичное совпадение с работой Валерио (Valerio) и др., 2014.

Таблица 2. Продолжительность периода последующего наблюдения, данные по абляции и онкологические результаты из 37 включенных исследований

Ссылка:	Продолжительность периода последующего наблюдения (д)	Пациенты, выбывшие из наблюдения (%)	Продолжительность госпитализации (д)	Постфакальное гистологическое исследование	Тип получения гистологического материала	Общий процент ярко выраженных опухолей (%)	Общий процент опухолей любого типа (%)	Ярко выраженные опухоли в обработанной зоне (%)	Любые опухоли в обработанной зоне (%)	Ярко выраженные опухоли в необработанной зоне (%)	Любые опухоли в необработанной зоне (%)	Любое местное лечение второй линии (%)	Вторичная фокальная абляция (%)	Радикальное лечение (%)	Гормональное лечение (%)	Метастатическое поражение (%)	Общая выживаемость (%)	Выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания (%)
Малербахер (Madersbacher) 1995	0	НП	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	Не указано	70 ^a	Не указано	70 ^a	Не указано	Не указано	НП	НП	НП	НП	НП	Не указано	Не указано
Бирлагге (Beerlage) 1999	Не указано	Не указано	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	Не указано	92,9 ^a	Не указано	28,6 ^a	Не указано	92,9 ^a	НП	НП	НП	НП	НП	100 ^a	100 ^a
Муто (Muto) 2008	34; 8–45 (медиана; диапазон)	Не указано	1 (медиана и межквартильный размах)	Обязательно	Не указано	Не указано	23,5	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	100	100
Ахмед (Ahmed) 2011	12 (медиана и диапазон)	0	1 (медиана и межквартильный размах)	Обязательно	Прицельная	0	10,5	0	10,5	0	0	5	5	0	0	0	100	100
Эль Фегун (El Fegoun) 2011	127; 90–133 (медиана; диапазон)	0	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	0	8,3	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	8,3	8,3	Не указано	33,3	Не указано	83	100
Ахмед (Ahmed) 2012	12 (медиана и диапазон)	0	1; 1–2 (медиана; межквартильный размах)	Обязательно	Прицельная	7,7	23	7,7	23	0	0	10,3	10,3	0	0	0	100	100
Чопра (Chopra) 2012	0	НП	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	75 ^a	100 ^a	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	НП	НП	НП	НП	НП	100 ^a	100 ^a
Дикинсон (Dickinson) 2013	0	НП	Не указано	Обязательно	Шаблонная биопсия с картированием + прицельная	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	Не указано	Не указано
Наполи (Napoli) 2013	0	НП	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	40	100	0	0	40	100	НП	НП	НП	НП	НП	100	100
Ван Вельховен (Van Velthoven) 2013	38; 12–61 (медиана; диапазон)	6,5	4; 2–6 (медиана; диапазон)	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	10,3	Не указано	0	Не указано	10,3	10,3	10,3	0	6,9	0	100	100
Ахмед (Ahmed) 2015	12 (медиана и диапазон)	0	1 (медиана и межквартильный размах)	Обязательно	Прицельная	19,2	42,3	15,4	34,6	3,8	7,7	7,2	3,6	3,6	0	0	100	100
Фейджоо (Feijoo) 2015	12; 6–50 (медиана; межквартильный размах)	6	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	25,4	Не указано	16,4	Не указано	10,5	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Гай (Ghai) 2015	6 (медиана и диапазон)	0	Не указано	Обязательно	Расширенное ТРУЗИ + прицельная биопсия	0	100	0	25	0	100	0	0	0	0	0	100	100
Итого для HIFU	12 (межквартильный размах 0–28,5)	0 (межквартильный размах 0–6)	1 (межквартильный размах 1–2,5)	Обязательно или по показаниям	Комбинация (см. выше)	0 (межквартильный размах 0–13,5)	23,3 (межквартильный размах 10,4–38,1)	0 (межквартильный размах 0–11,6)	16,4 (межквартильный размах 0–25)	0 (межквартильный размах 0–21,9)	10,3 (межквартильный размах 0–100)	7,8 (межквартильный размах 3,8–10,3)	6,7 (межквартильный размах 2,7–10,3)	0 (0–1,8)	0 (межквартильный размах 0–13,5)	0 (межквартильный размах 0–0)	100 (межквартильный размах 100–100)	100 (межквартильный размах 100–100)
Бан (Bahn) 2006	70; 2–107 (медиана; диапазон)	3,2	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ + прицельная биопсия	Не указано	4 %	0	0	Не указано	4	3,3	0	3,3	0	0	100	100
Эллис (Ellis) 2007	12; 3–36 (медиана; диапазон)	1,7	Не указано	По показаниям	Не указано	Не указано	23,7	Не указано	1,7	Не указано	22	18,6	18,6	0	0	0	100	100
Оник (Onik) 2007	43,2 (среднее; межквартильный размах не указан)	Не указано	Не указано	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	7,3	0	0	Не указано	7,3	7,3	0	7,3	Не указано	Не указано	100	100
Трусдейл (Tuesdale) 2010	24; 0–87 (медиана; диапазон)	Не указано	1 (медиана и диапазон)	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	13	Не указано	3,9	Не указано	10,4	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	100	100
Бан (Bahn) 2012	44; 12–102 (медиана; диапазон)	4,1	1 (медиана и диапазон)	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ + прицельная биопсия	4,3	17,1	1,4	1,4	2,9	15,7	5,7	2,9	1,4	1,4	0	100	100
Уорд (Ward) 2012	21,1 ± 19,7 (среднее ± CO)	Не указано	Не указано	По показаниям	Не указано	Не указано	3,7	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Хейл (Hale) 2013	19,1; 2–52 (среднее; диапазон)	Не указано	1; 1–2 (медиана; диапазон)	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ	0	7,7	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	7,7	0	7,7	0	0	100	100
Аль Баргави (Al Barqawi) 2014	28; 26–31 (медиана; межквартильный размах)	0	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	19,4	Не указано	12,9	Не указано	8,1	11,3	8,1	3,2	0	Не указано	100	100
Дюранд (Durand) 2014	13,2; 7,4–26,5 (медиана; межквартильный размах)	0	3,4; 2–32 (медиана; диапазон)	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	6,5	26,1	6,5	13	2,2	15,2	14,6	6,3	6,3	2,1	0	100	100
Лиан (Lian) 2015	63; 12–92 (медиана; межквартильный размах)	2,4	Не указано	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ	7,5	17,5	2,5	5	5	12,5	7,5	5	2,5	5	0	100	100

Таблица 2 (продолжение)

Ссылка:	Продолжительность периода последующего наблюдения (д)	Пациенты, выбывшие из наблюдения (%)	Продолжительность госпитализации (д)	Постфакальное гистологическое исследование	Тип получения гистологического материала	Общий процент ярко выраженных опухолей (%)	Общий процент опухолей любого типа (%)	Ярко выраженные опухоли в обработанной зоне (%)	Любые опухоли в обработанной зоне (%)	Ярко выраженные опухоли в необработанной зоне (%)	Любые опухоли в необработанной зоне (%)	Любое местное лечение второй линии (%)	Вторичная фокальная абляция (%)	Радикальное лечение (%)	Гормональное лечение (%)	Метастатическое поражение (%)	Общая выживаемость (%)	Выживаемость, зависящая непосредственно от заблаговремения (%)
Mendez (Mendez) 2015	Не указано	Не указано	Не указано	По показаниям	Не указано	Не указано	2,5	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Итого, криотерапия	26 (межквартильный размах 17,6-48,8)	2,1 (межквартильный размах 0-3,4)	1 (межквартильный размах 1-2,8)	Обязательно или по показаниям	Стандартное ТРУЗИ +/- прицельная биопсия	5,4 (межквартильный размах 1,1-7,3)	13 (межквартильный размах 4-19,4)	1,4 (0-4,5)	2,8 (межквартильный размах 0,4-10,9)	2,9 (межквартильный размах НП)	11,5 (межквартильный размах 7,5-15,6)	7,6 (межквартильный размах 6,1-13,8)	4 (межквартильный размах 0-7,7)	3,3 (межквартильный размах 1,7-7,1)	0 % (межквартильный размах 0-2,1)	0 % (межквартильный размах 0-0)	100 (межквартильный размах 100-100)	100 (межквартильный размах 100-100)
Мур (Moore) 2006	Не указано	Не указано	1-4 (диапазон)	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	100	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	83,3	Не указано	83,3	0	0	100	100
Аззузи (Azouzi) 2013	6 (медиана и диапазон)	1,5	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	23,9	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	100	100
Мур (Moore) 2014	6 (медиана и диапазон)	11,9	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	45,9	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	100	100
Итого, PDT	6 (межквартильный размах 6-6)	6,7 (межквартильный размах НП)	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	Не указано	45,9 (межквартильный размах НП)	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	83,3 (межквартильный размах НП)	Не указано	83,3 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	100 (межквартильный размах 100-100)	100 (межквартильный размах 100-100)
Линднер (Lindner) 2009	6 (медиана и диапазон)	0 %	1; 1-2 (медиана; диапазон)	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ + прицельная биопсия	16,7	50	16,7	33,3	0	16,7	8,3	0	8,3	0	0	100	100
Линднер (Lindner) 2010	1 неделя (медиана и диапазон)	0	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	Не указано	Не указано	0	0	Не указано	Не указано	НП	НП	НП	НП	НП	100	100
Ото (Oto) 2013	6 (медиана и диапазон)	0	Не указано	Обязательно	Прицельная	0	22,2	0	22,2	0	0	0	0	0	0	0	100	100
Лепор (Lepor) 2015	3 (медиана и диапазон)	0	Не указано	Обязательно	Прицельная	4,8	4,8	4,8	4,8	0	0	0	0	0	0	0	100	100
Итого, ЛИТТ	4,5 (межквартильный размах 0,8-6)	0 (межквартильный размах 0-0)	1 (межквартильный размах НП)	Обязательно	Комбинация (см. выше)	4,8 (межквартильный размах НП)	22,2 (межквартильный размах НП)	2,4 (межквартильный размах 0-13,7)	13,5 (межквартильный размах 1,2-30,5)	0 (межквартильный размах 0-0)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах 0-0)	0 (межквартильный размах 0-0)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах 0-0)	0 (межквартильный размах 0-0)	100 (межквартильный размах 100-100)	100 (межквартильный размах 100-100)
Нгуен (Nguyen) 2012	61; 33-88 (медиана; межквартильный размах)	Не указано	Не указано	По показаниям	Стандартное ТРУЗИ	3,5	5,3	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0,3	Не указано	99,7
Коссе (Cosset) 2013	Не указано	Не указано	Не указано	Обязательно	Стандартное ТРУЗИ	0	4,8	0	0	0	4,8	0	0	0	0	0	Не указано	100
Итого, брахитерапия	61 (межквартильный размах НП)	Не указано	Не указано	Обязательно или по показаниям	Стандартное ТРУЗИ	1,8 (межквартильный размах НП)	5,1 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	4,8 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах НП)	0,2 (межквартильный размах НП)	Не указано	99,9 (межквартильный размах НП)
Валерио (Valerio) 2014	6; 1-23 (медиана; диапазон)	0	1; 1-2 (медиана; диапазон)	По показаниям	Прицельная	2,9	2,9	2,9	2,9	0	0	11,8	8,8	2,9	0	0	100	100
Тинг (Ting) 2015	7 (медиана; диапазон не указан)	Не указано	1; 1-5 (медиана; диапазон)	Обязательно	Шабоновая биопсия с картированием	23,8	61,9	19,0	19,0	4,8	Не указано	12	8	4	0	0	100	100
Ван ден бос (Van den bos) 2015	1 (медиана; диапазон не указан)	0	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	НП	НП	НП	Не указано	Не указано
Итого, IRE	6 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах 0-0)	1 (межквартильный размах 1-1)	Обязательно или по показаниям	Комбинация (см. выше)	13,4 (межквартильный размах НП)	32,4 (межквартильный размах НП)	11 (межквартильный размах НП)	11 (межквартильный размах НП)	2,4 (межквартильный размах НП)	0 (НП)	11,9 (межквартильный размах НП)	8,4 (межквартильный размах НП)	3,5 (межквартильный размах НП)	0 (межквартильный размах 0-0)	0 (межквартильный размах 0-0)	100 (межквартильный размах 100-100)	100 (межквартильный размах 100-100)
Злотта (Zlotta) 1998	Не указано	Не указано	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	Не указано	100*	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	НП	НП	НП	НП	Не указано	Не указано
Итого, RFA	Не указано	Не указано	Не указано	Обязательно	Радикальная простатэктомия	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	НП	Не указано	Не указано

HIFU = *высокочастотный фокусированный ультразвук*; IRE = *необратимая электропорация*; IQR = *межквартильный размах*; ЛИТТ = *лазериндуцированная термотерапия*; МРТ = *магнитно-резонансная терапия*; НП = *не применимо*; NR = *не указано*; PDT = *фотодинамическая терапия*; PSA = *простат-специфический антиген*; Ref. = *ссылка*; RFA = *радиочастотная абляция*; CO = *стандартное отклонение*; ТРУЗИ = *трансректальное ультразвуковое исследование*.

* Не включен в совокупный анализ в связи с отсутствием выборки всех пациентов, начавших проходить лечение.

Таблица 3 (продолжение)

Ссылка:	Серьезные НЯ, % (шкала)	Анкета PROM оценки удержания мочи	Без утечки мочи (%)	Без использова- ния прокладок	Анкета PROM оценки эректиль- ной функции	Сохранение эректильной функции (%)	Стабильность	Новое примене- ние ингибиторов ФДЭ-5 (%)	Анкета PROM оценки проявлений со стороны мочевыводя- щих путей	Изменение	Время катетери- зации (мин)	Частота стриктур (%)	Частота задержки мочи (%)	Частота инфек- ций мочевыво- дящей системы (%)	Анкета PROM оценки проявле- ний со стороны кишечника (%)	Изменение	Ректо- уретральная фистула (%)	Анкета PROM оценки качества жизни	Изменение
Итого, ЛИТТ	0 (межквар- тильный размах 0-0)	Не указано	100 (межквар- тильный размах НП)	100 (межквар- тильный размах 100-100)	SHIM или PEF	100 (межквар- тильный размах 100-100)	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	0 (межквартиль- ный размах 0-0)	0 (межквартиль- ный размах 0-0)	22,4 (межквар- тильный размах НП)	0 (межквартиль- ный размах 0-0)	Не указано	Не указано	0 (межквар- тильный размах 0-0)	Не указано	Не указано
Ото (Oto) 2013	0 (CTCAE)	Не указано	Не указано	100	SHIM	100	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0	Не указано	Не указано
Лепор (Lepor) 2015	0 % (не указано)	Не указано	Не указано	100	SHIM	Не указано	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	0; 0-3 (медиана; диапазон)	0	28	0	Не указано	Не указано	0	Не указано	Не указано
Нгуен (Nguyen) 2012	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Косе (Cosset) 2013	Не указано	ICS	Не указано	95,2	PEF-5	Не указано	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	Не указано	Не указано	4,8	Не указано	Не указано	Не указано	0	Не указано	Не указано
Итого, брахите- рапия	Не указано	ICS	Не указано	95,2 (межквар- тильный размах НП)	PEF	Не указано	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	Не указано	Не указано	4,8 (межквар- тильный размах НП)	Не указано	Не указано	Не указано	0 (межквар- тильный размах НП)	Не указано	Не указано
Валерио (Valerio) 2014	0 (CTCAE)	Не указано	Не указано	100	Не указано	95	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	3; 0-9 (медиана; диапазон)	0	5,9	14,7	Не указано	Не указано	0	Не указано	Не указано
Тинг (Ting) 2015	4 (шкала Dindo-Clavien)	UCLA-EPIC	100	100	UCLA-EPI C	Не указано	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	2; 2-5 (медиана; диапазон)	Не указано	20	Не указано	UCLA-EPI C	Стабильный	0	SF-12HS	Стабильный
Ван ден бос (Van den bos) 2015	0 (Не указано)	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0	Не указано	Не указано
Итого, IRE	0 (межквар- тильный размах НП)	UCLA-EPIC	100 (межквар- тильный размах НП)	100 (межквар- тильный размах 100-100)	UCLA-EPI C	95 (межквар- тильный размах НП)	Стабильный	Не указано	IPSS	Стабильный	2,5 (межквар- тильный размах НП)	0 (межквартиль- ный размах НП)	13 (межквар- тильный размах НП)	14,7 (межквар- тильный размах НП)	UCLA-EPI C	Стабильный	0 (межквар- тильный размах 0-0)	SF-12HS	Стабильный
Злотта (Zlotta) 1998	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано
Итого, RFA	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано

BMSFI = краткий опросник по оценке половой функции у мужчин; CTCAE = общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений; EPIC = расширенный составной индекс рака предстательной железы; FACT-P = функциональная оценка терапии рака предстательной железы; HIFU = высокоинтенсивный фокусированный ультразвук; ICS = Международное общество по проблемам, связанным с недержанием мочи; PEF = международный индекс эректильной функции; IRE = необратимая электропорация; IPSS = международная система суммарной оценки симптомов заболеваний предстательной железы; IQR = межквартильный диапазон; ЛИТТ = лазерная интерстициальная термотерапия; НП = не применимо; NR = не указано; PDT = фотодинамическая терапия; PROM = оценки исходов, сообщенные пациентами; Ref. = ссылка; RFA = радиочастотная абляция; CO = стандартное отклонение; SF-12HS = краткая форма опросника оценки состояния здоровья; SHIM = опросник для скрининга сексуального здоровья мужчин; ТРУЗИ = трансректальное ультразвуковое исследование; UCLA = Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе; УТИ = инфекция мочеполовых путей.

^a Данные, относящиеся ко всей популяции, включая двухстороннюю абляцию.

Криотерапия — это форма использования тепловой энергии, при которой воздействие экстремально низких температур приводит к абляции ткани, запуская ряд таких механизмов, как осмотическое повреждение, цитоллиз, апоптоз и повреждение сосудов. Процедура выполняется с помощью криоигл, проведенных в целевую область через промежность. Между иглами выдерживается определенное расстояние, что позволяет сформировать однородный ледяной шарик без пропущенных зон в середине очага.

Из 11 исследований, оценивающих эффективность фокальной терапии у 1950 пациентов, четыре исследования относились к исследованиям стадии 2а и семь — к исследованиям стадии 2б. Все исследования были ретроспективными, кроме одного проспективного исследования серии случаев и одного проспективного исследования по разработке методики. В материалах четырех исследований не сообщалось о типе используемой биопсии; в оставшихся исследованиях проводили стандартную биопсию под контролем ТРУЗИ +/- прицельную биопсию либо биопсию по шаблону картирования. Популяция исследований включала пациентов низкого, промежуточного и высокого риска, медиана возраста 66,8 лет (межквартильный размах: 63,8–68,1 лет) и медиана ПСА 6,3 нг/мл (межквартильный размах: 5,2–7,2 нг/мл).

Медиана продолжительности последующего наблюдения — 26 месяцев (межквартильный размах: 17,6–48,8 месяца). При этом в 3 исследованиях выполнение контрольной биопсии было обязательным, а в 8 исследованиях она выполнялась исключительно по показаниям. При контрольной биопсии использовали методики стандартной биопсии под контролем ТРУЗИ +/- прицельной биопсии. Общий процент ярко выраженных и стертых картин опухолей составил 5,4 % (межквартильный размах: 1,1–7,3%) и 13 % (межквартильный размах: 4–19,4%), соответственно. Однако о первом исходе сообщалось только в четырех исследованиях. Вероятность перехода ко вторичному местному лечению составила 7,6 % (межквартильный размах: 6,1–13,8 %); общая выживаемость и выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составила 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 100 % (межквартильный размах: 100–100 %), соответственно. СНЯ наблюдались у 2,5% пациентов (межквартильный размах: не применимо [НП]), хотя только в двух исследованиях о них сообщалось с использованием стандартизированной классификации. Удержания мочи, не требующего применения прокладок, и сохранения эректильной функции удалось достичь у 100 % пациентов (межквартильный размах: 100–100 %) и 81,5 % (межквартильный размах: 69,3–88,2 %) соответственно.

Действие фотодинамической абляции основано на активации находящегося в сосудистом русле фотосенсибилизатора в пределах целевой зоны воздействия. В результате происходит образование активных форм кислорода, развивается тромбоз сосудов, апоптоз и некроз. Активируемые лазером волокна вводятся в предстательную железу трансуретрально, а фотосенсибилизатор вводится внутривенно.

В литературе представлены данные, полученные в ходе трех проспективных исследований по разработке методики стадий 1-2б. В этих работах описано применение фокальной фотодинамической терапии у 116 пациентов. Для выявления удовлетворяющих критериям пациентов использовали стандартную биопсию под контролем ТРУЗИ или биопсию по шаблону картирования в сочетании с МРТ. Популяция исследований включала группы пациентов низкого и промежуточного риска, с медианой возраста 63,9 года (межквартильный размах: НП) и медианой ПСА 6,4 нг/мл (межквартильный размах: НП).

Медиана продолжительности периода последующего наблюдения во всех трех исследованиях не менялась, она составляла 6 месяцев (межквартильный размах: 6–6 мес.). Во всех исследованиях контрольная биопсия была обязательной и выполнялась с использованием стандартной методики ТРУЗИ. О наличии ярко выраженных опухолей не сообщалось ни в одном из исследований; неагрессивные опухоли присутствовали в 45,9 % случаев (межквартильный размах: НП). Вероятность перехода ко вторичному местному лечению составила 83,3 %, о таком событии сообщали только в исследовании стадии 1 (межквартильный размах: НП). Общая выживаемость и выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составила 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) соответственно. Развитие СНЯ отмечалось у 10,6 % пациентов (межквартильный размах: НП). Данные по частоте удержания мочи, не требующего использования прокладок, отсутствовали. Сохранить эректильную функцию удавалось в 88,4% случаев (межквартильный размах: НП).

Таблица 4. Дизайн продолжающихся клинических исследований

Регистрационный номер	Наименование	Источник энергии	Размер выборки (n)	Начало	Завершение	Город	Стадия	Целевая популяция риска	Первичный исход	Первичная мера исхода	Вторичные исходы	Вторичные меры исхода	Период последующего наблюдения
NCT01226576	Фокальное лечение локализованной опухоли предстательной железы низкого/промежуточного риска сфокусированным ультразвуком под контролем МРТ: Исследование экономической целесообразности	HIFU	80	2010	2015	Многоцентровое	2a	Низкий/промежуточный	Безопасность через 6 мес. Эффективность через 6 мес.	Неблагоприятные явления Шаблонная биопсия с картированием	Безопасность через 24 мес. Эффективность через 24 мес. Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы через 24 месяца	Неблагоприятные явления Шаблонная биопсия с картированием IPSS, SF12, UCLA-EPIC	2 года
NCT02016040	Фокальная HIFU-терапия локализованного рака предстательной железы	HIFU	25	2013	2016	Монреаль (Канада)	2a	Низкий/промежуточный	Контроль роста опухоли	Биопсия под контролем МРТ	Безопасность Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Неблагоприятные явления Опросники	6 месяцев
NCT01657942	Фокальное лечение локализованной опухоли предстательной железы низкого/промежуточного риска сфокусированным ультразвуком под контролем МРТ	HIFU	40	2013	2016	Многоцентровое	2a	Низкий/промежуточный	Безопасность	Неблагоприятные явления	Затраты Контроль роста опухоли	Не указано Шаблонная биопсия с картированием	6 месяцев
NCT02265159	Экспериментальное исследование применения фокальной терапии высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком для лечения рака предстательной железы	HIFU	100	2014	2020	Цюрих (Швейцария)	2b	Низкий/промежуточный	Контроль роста опухоли	Шаблонная биопсия с картированием	Биохимическая неудача Фактические результаты, полученные с помощью МРТ Затраты Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы Частота вторичного вмешательства	Кинетика ПСА Шаблонная биопсия с картированием Не указано IPSS, IIEF-15, UCLA-EPIC, FACT-P V4, шкала оценки тревожности пациентов с опухолями предстательной железы Переход на другие схемы лечения	3 года
ISRCTN99760303	Частичная абляция предстательной железы в сравнении с радикальной простатэктомией	HIFU	100	2015	2017	Оксфорд (Великобритания)	2b	Промежуточный	Целесообразность проведения рандомизированного клинического исследования	Включение $\geq 50\%$ участников, удовлетворяющих критериям исследования	Контроль роста опухоли Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Биопсия под контролем ТРУЗИ, МРТ IPSS, IIEF-15, UCLA-EPIC, EQ-5D-5L, FACT-P V4, модифицированная шкала оценки тревожности пациентов с опухолями предстательной железы по 18 пунктам, опросник по использованию ресурсов Биопсия под контролем ТРУЗИ	3 года
NCT01094665	Фокальная лазерная термальная терапия рака предстательной железы под контролем МРТ	ЛИГТ	60	2009	2016	Торонто (Канада)	1	Низкий/промежуточный	Безопасность	Не указано	Контроль роста опухоли	Биопсия под контролем ТРУЗИ	4 месяца
NCT02243033	Лазер-индуцированная термотерапия рака предстательной железы	ЛИГТ	100	2010	2016	ИндIAN-Уэллс (США)	2a	Низкий/промежуточный	Безопасность	Неблагоприятные явления	Контроль роста опухоли Объем абляции Эффективность доступа Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Биопсия под контролем МРТ МРТ Кол-во пациентов, получающих вмешательство IPSS, SHIM и RHQ-9	1 год
NCT02200809	Фокальная лазерная абляция предстательной железы под контролем МРТ	ЛИГТ	20	2014	2019	Неймеген (Нидерланды)	2a	Низкий/промежуточный	Контроль роста опухоли	Биопсия под контролем МРТ	Не указано	Не указано	3 года
NCT02357121	Фокальная лазерная абляция ткани предстательной железы (FLA)	ЛИГТ	12	2015	2016	Лос-Анджелес (США)	1	Низкий/промежуточный	Безопасность	Неблагоприятные явления	Эффективность	МРТ	1 год
NCT02600156	Фокальная лазерная абляция злокачественных опухолей предстательной железы	ЛИГТ	20	2015	2018	Рочестер (США)	1	Низкий/промежуточный	Целесообразность Безопасность	Получить доступ, оценить, выполнить мониторинг и абляцию ткани Неблагоприятные явления	Контроль роста опухоли	МРТ	3 года
NCT01830166	Фокальная терапия опухоли предстательной железы — пилотное исследование фокальной брахитерапии с применением низкой дозы препарата	Брахитерапия	10	2013	2018	Ванкувер (Канада)	2a	Низкий	Разработка схем лечения	Не указано	Качество жизни Контроль роста опухоли	Не указано МРТ, шаблонная биопсия с картированием	4 года

Таблица 4 (продолжение)

Регистрационный номер	Наименование	Источник энергии	Размер выборки (n)	Начало	Завершение	Город	Стадия	Целевая популяция риска	Первичный исход	Первичная мера исхода	Вторичные исходы	Вторичные меры исхода	Период последующего наблюдения
NCT01902680	Исследование фазы 2 целесообразности применения фокальной терапии рака предстательной железы с хорошим прогнозом и использованием постоянного локализованного имплантата I125	Брахитерапия	17	2013	2015	Тулуза (Франция)	2a	Низкий	Целесообразность	Дозиметрическое исследование под контролем КТ/МРТ	Выживаемость без прогрессии Контроль роста опухоли Безопасность Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Критерии Phoenix Прицельная биопсия Неблагоприятные явления IPSS, IIEF, EORTC-QLQ	1 год
NCT02391051	Фокальная брахитерапия у выборки пациентов с опухолями предстательной железы низкого риска — исследование фазы II	Брахитерапия	50	2014	2017	Эрланген (Германия)	2a	Низкий	Безопасность	Неблагоприятные явления через 6 недель	Контроль роста опухоли Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы через 6 недель	ПСА IPSS, IIEF, EORTC-QLQ, ICIQ	6 недель для первичного результата Всего 10 лет 5 лет
NCT02290366	Проспективная оценка эффективности фокальной брахитерапии с использованием цезия-131 у пациентов с раком предстательной железы низкого риска	Брахитерапия	100	2014	2020	Питтсбург (США)	2b	Низкий	Выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания	Не указано	Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Не указано	
NCT02303054	Фокальная абляция предстательной железы у пациентов с раком предстательной железы под контролем МРТ	RFA	21	2014	2016	Нью-Йорк (США)	2a	Низкий/промежуточный	Контроль роста опухоли	Совмещение ультразвукового и магнитно-резонансного изображений прицельная биопсия	Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	IPSS, IIEF-15, UCLA-EPIC, SF-12 QoL	6 месяцев
NCT02328807	Фокальная радиочастотная абляция опухоли предстательной железы	RFA	30	2014	2016	Тампа (США)	2a	Низкий/промежуточный	Контроль роста опухоли	Биопсия (тип не указан)	Безопасность Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Неблагоприятные явления IPSS, IIEF-5, UCLA-EPIC и RAS	6 месяцев
NCT02294903	Фокальная радиочастотная абляция опухоли предстательной железы	RFA	20	2015	2016	Лондон (Великобритания)	2a	Низкий/промежуточный	Контроль роста опухоли	Шаблонная биопсия с картированием	Безопасность Токсичность и качество жизни в связи с состоянием мочеполовой системы	Не указано Не указано	6 месяцев

EPIC = расширенный составной индекс рака предстательной железы; FACT-P = функциональная оценка терапии рака простаты; HIFU = высокоинтенсивный фокусируемый ультразвук; IIEF = международный индекс эректильной функции, IRE = необратимая электропорация; IPSS = международная система суммарной оценки симптомов заболеваний предстательной железы; ЛИТТ = лазерная интерстициальная термотерапия; МРТ = магнитно-резонансная томография; NR = не указано; PHQ-9 = анкета состояния здоровья пациента-9; PSA = простат-специфический антиген; QoL = качество жизни; RAS = шкала оценки отношений; RFA = радиочастотная абляция; SF-12HS = краткая форма опросника оценки состояния здоровья; SHIM = опросник для скрининга сексуального здоровья мужчин; TRUS = трансректальное ультразвуковое исследование; UCLA = Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе.

3.4. ЛИТТ

ЛИТТ — это иной вид воздействия с применением тепловой энергии, обеспечивающий абляцию за счет повышения температуры напрямую в целевой ткани. В отличие от фотодинамической терапии, при ЛИТТ используется прямой источник тепловой энергии, действие которого не требует введения фотосенсибилизаторов. Лазерные световоды проводят трансперинеально или трансректально; количество световодов зависит от объема целевой ткани.

В литературе представлены данные, полученные в ходе четырех проспективных исследований стадий 1-2b, в которых оценивали воздействие фокальной ЛИТТ у 50 пациентов. Для выявления удовлетворяющих критериям пациентов систематизированно выполняли стандартную биопсию под контролем ТРУЗИ и МРТ. В одно исследование включали только мужчин с опухолями низкого риска, в другие работы также включали пациентов с суммой баллов по Глиссону $4 + 3$, хотя о стратификации риска явно не сообщалось. Медиана возраста составляла 63,5 года (межквартильный размах: 57,6-66 лет); медиана ПСА — 5,4 нг/мл (межквартильный размах: 4,5–5,7 нг/мл).

Медиана продолжительности последующего наблюдения равнялась 4,5 месяца (межквартильный размах: 0,8–6 месяцев). Во всех исследованиях была предусмотрена обязательная контрольная биопсия после проведения лечения. В ходе исследования стадии 1 все мужчины перенесли радикальную простатэктомию, в то время как в ходе трех остальных исследований мужчинам провели стандартную и/или прицельную биопсию под контролем ТРУЗИ. Общий процент ярко выраженных и стертых картин опухолевого роста составил 4,8 % (межквартильный размах: НП) и 22,2 % (межквартильный размах: НП) соответственно. Вероятность перехода ко вторичному местному лечению составила 0 % (межквартильный размах: НП); общая выживаемость и выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составила 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) соответственно. О развитии СНЯ не сообщалось ни в одном исследовании. Удержания мочи, не требующего применения прокладок, и сохранения эректильной функции удалось достичь у 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 100 % пациентов (межквартильный размах: 100–100 %) соответственно.

3.5. Брахитерапия

Брахитерапия — это известная схема терапии всей железы у пациентов с опухолями предстательной железы. Инкапсулированные гранулы радиоактивного вещества вводят в ткань предстательной железы через зону промежности. Выступая в качестве метода фокальной терапии, брахитерапия используется как монотерапия без применения наружной лучевой дистанционной терапии. При этом размещение радиоактивного вещества планируется таким образом, чтобы дозу облучения, необходимую для достижения полного эффекта, получила только необходимая часть предстательной железы.

В литературе представлены данные, полученные в ходе двух ретроспективных исследований стадий 2a-b, изучающих применение фокальной брахитерапии у 339 пациентов. В ходе обоих исследований использовали МРТ. Для одного исследования отсутствовало четкое указание на вид используемой биопсии; во втором всем пациентам выполняли расширенную биопсию под контролем ТРУЗИ. Популяция исследования включала группы пациентов с низким и промежуточным риском, медиана возраста которых составляла 62,3 года (межквартильный размах: НП), а медиана ПСА — 6 нг/мл (межквартильный размах: НП).

Для одного исследования о продолжительности периода последующего наблюдения не сообщалось, в другом медиана продолжительности периода последующего наблюдения составила 61 месяц (межквартильный размах: 33–88 месяцев). В ходе обоих исследований использовалась стандартная биопсия под контролем ТРУЗИ, хотя в одном исследовании контрольная биопсия считалась обязательным условием, а в другом она осуществлялась по показаниям. Общий процент ярко выраженных и стертых картин опухолевого роста составил 1,8 % (межквартильный размах: НП) и 5,1 % (межквартильный размах: НП) соответственно. Ни один из пациентов не получал вторичного местного лечения (межквартильный размах: НП). Об общей выживаемости не сообщалось ни в одном из исследований, в то время как выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составила 99,9 % (межквартильный размах: НП). Ни в одном из исследований не сообщалось о развитии СНЯ, определенных по стандартизированной классификации. О частоте состояния удержания мочи, позволяющего обходиться без прокладок, сообщалось только в одном исследовании, в нем эта частота составила 95,2 %. О сохранении эректильной функции не сообщалось ни в одной из работ.

3.6. Необратимая электропорация

Необратимая электропорация — это метод абляции, при котором ток низкой энергии и высокого напряжения доставляется к целевой ткани. В случае с предстательной железой электроиглы проводят в зоне промежности под контролем ТРУЗИ.

В литературе представлены данные, полученные в ходе одного исследования стадии 1, выполненного для подтверждения концепции, и двух ретроспективных исследований серии случаев стадии 2a, изучающих воздействие фокальной необратимой электропорации у 66 пациентов. Для выявления удовлетворяющих критериям пациентов использовали стандартную биопсию под контролем ТРУЗИ, шаблонную картирующую биопсию и/или прицельную биопсию. Популяция исследования включала группы пациентов низкого и промежуточного риска, медиана возраста которых составляла 65 лет (межквартильный размах: НП), а медиана ПСА 6,1 нг/мл (межквартильный размах: НП).

Медиана продолжительности последующего наблюдения — 6 месяцев (межквартильный размах: НП), при этом использовались различные стратегии ведения периода последующего наблюдения и показания к выполнению биопсии. Только в исследовании стадии 1 пациентам выполняли обязательную радикальную простатэктомию без выделения выборки начавших получать лечение. В ходе исследования стадии 2a после лечения проводилась обязательная шаблонная картирующая биопсия. Общий процент ярко выраженных и стертых картин опухолевого роста составил 13,4 % (межквартильный размах: НП) и 32,4 %. Вероятность перехода ко вторичному местному лечению составила 11,9 %. Общая выживаемость и выживаемость, зависящая непосредственно от заболевания, составила 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) соответственно. Развитие СНЯ отмечалось у 0 % пациентов (межквартильный размах: НП). Удержания мочи, не требующего применения прокладок, и сохранения эректильной функции удалось достичь у 100 % (межквартильный размах: 100–100 %) и 95 % пациентов (межквартильный размах: НП) соответственно.

3.7. Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция — это еще одна тепловая процедура, при которой переменный ток средней частоты доставляется к целевой зоне в целях выработки губительного для опухоли тепла. Как и в случаях со всеми другими источниками энергии, кроме HIFU-терапии предстательной железы, ток доставляется к целевой зоне посредством проведения особых игл через область промежности.

Сообщалось только об одном исследовании, выполненном для подтверждения концепции (стадия 1), в ходе которого применение местной радиочастотной абляции до проведения радикальной простатэктомии оценивали у 15 мужчин. Данные по популяции исследования отсутствовали. Другие данные по исходам онкологического заболевания и функциональным исходам извлечь не удалось. Остаточную опухоль обнаружили у всех мужчин; в данном исследовании выборка начавших получать лечение не выделялась.

4. Обсуждение

Данный систематический обзор свидетельствует о возможности применения для фокальной терапии в клинических условиях семи источников энергии. Результаты применения высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука, криотерапии, фотодинамической терапии и брахитерапии оценили в исследованиях до стадии 2b с включением 346, 1950, 116 и 339 пациентов соответственно. Результаты применения ЛИТТ и необратимой электропорации оценили в исследованиях до стадии 2a с включением 50 и 66 пациентов соответственно. Результаты применения радиочастотной абляции оценили в ходе одного исследования стадии 1 с включением 15 пациентов. В целом, систематический обзор выявил, что применение фокальной терапии редко приводит к значительной болезненности и, видимо, оказывает минимальное воздействие на качество жизни, хотя онкологическая эффективность этого вида лечения подлежит дальнейшей оценке в ходе долгосрочного исследования.

Несмотря на обширность и полноту систематического обзора, имеются ключевые аспекты, которые необходимо обсудить, прежде чем приступить к дальнейшему рассмотрению результатов. Оценку инновационных источников энергии следует отличать от оценки самой стратегии, а именно, фокальной терапии. Успешность применения источников энергии для фокальной терапии строго зависит от нашей способности выбирать пациентов, пригодных для этого вида лечения. Хотя многопараметрическая МРТ обладает широкими возможностями для подтверждения наличия или отсутствия клинически значимого заболевания на регионарном уровне, эта стратегия не совершенна, при ее использовании может быть пропущен ряд случаев подходящих для лечения опухолей. Данный вопрос обретает гораздо большую значимость в свете спорности определения клинически значимого заболевания, поскольку изменение порога значимости оказывает существенное воздействие на проведение существующих диагностических тестов [47,48]. Данные по высокой эффективности метода, о которой сообщается в литературных источниках, поступают из экспертных центров, выполняющих большие объемы работы; при этом вопрос о воспроизводимости подлежит изучению.

Кроме того, ни в одном из исследований не было группы сравнения, получающей стандартную терапию, а в большинстве исследований изучали, в первую очередь, безопасность, целесообразность, функциональные исходы, а также кратко- и среднесрочные исходы. Таким образом, хотя результаты оценки этих источников энергии должны учитываться на исследованиях ранних стадий, онкологическая эффективность фокальной терапии по различным причинам пока не определена. Во-первых, если считать целью фокальной терапии лечение только ярко выраженных заболеваний, то необходимо помнить, что ряд исследований включает мужчин, страдающих заболеванием, которое в настоящее время классифицируются как несерьезные, при этом отмечается широкая вариация в определениях клинически значимого заболевания. Во-вторых, хотя кратко-/среднесрочные онкологические исходы заболеваний, оцененные с учетом частоты отрицательных результатов биопсии и/или неиспользования других схем местной терапии, кажутся воодушевляющими, следует отметить, что в некоторых исследованиях используются несоответствующие инструменты для отбора и наблюдения за пациентами, удовлетворяющими критериям. Например, для отбора удовлетворяющих критериям пациентов применялся интенсивный выборочный контроль, но для диагностики местного рецидива производили анализ только случайных выборок. Члены научного сообщества осведомлены о таком ограничении, так в ходе недавних исследований использовали одни и те же точные диагностические инструменты, как на начальном этапе, так и на этапе последующего наблюдения [49]. Наконец, гетерогенность дизайнов исследования, включая целевую популяцию, стратификацию риска, тип фокальной абляции, структуру периода последующего наблюдения, а также меры таких исходов, как болезненность и абляция, не позволяют провести формальный мета-анализ или надежное сравнение различных источников энергии. При таких условиях и с учетом намерения суммировать ограниченные и гетерогенные данные, мы прибегаем к использованию простой описательной статистики. Хотя фокальная терапия определяется группой экспертов как абляция только индексного поражения, во многих ранних работах была отмечена вариабельность стратегии абляции между исследованиями и внутри исследования, даже при использовании проверенных схем, например, гемиабляции [50]. В случае абляции только одного очага локализация опухоли оказывает огромное влияние на функциональные исходы; в частности, расстояние до сфинктера

и нервно-сосудистых пучков, вероятно, влияет на степень удержания мочи и сохранение эректильной функции. Вопрос применения валидированных анкет оценки лечения пациентом также нуждается в доработке. В ходе большинства исследований анкеты с вопросами оценки лечения пациентом для определения функциональных исходов не использовались. Недавно завершённые и продолжающиеся в настоящее время проспективные исследования используют эти меры исхода.

Фокальная HIFU-терапия и криотерапия являются наиболее изученными источниками энергии с учетом количества исследований, стадии оценки и продолжительности периода последующего наблюдения. Если данные, относящиеся к фокальной HIFU-терапии, основаны на ряде проспективных исследований, большинство исследований, изучающих применение фокальной криотерапии, являются ретроспективными, но имеют более продолжительный период последующего наблюдения. Дополнительные исследования продолжаются и помогут получить необходимые данные, которые необходимы чтобы сделать шаг вперед в последующей оценке этих технологий. Совокупный размер выборки пациентов в двух исследованиях, изучающих применение фокальной HIFU-терапии и фокальной криотерапии, составил 272 и 100 мужчин соответственно. С результатами можно будет ознакомиться в ближайшие месяцы (NCT01194648 и NCT00877682). В обоих исследованиях запланирована обязательная контрольная биопсия пролеченной и не пролеченной зоны через 3 года после начала периода последующего наблюдения. В ходе данных исследований будут проверены не только результаты абляции после применения двух данных методов терапии в среднесрочной перспективе, но и естественное состояние нелеченных зон после проведения фокальной терапии. Многоцентровое и проспективное исследование с валидированными мерами исхода также позволит уточнить воспроизводимость данных процедур и их воздействие на качество жизни при более продолжительном периоде последующего наблюдения.

Фокальную фотодинамическую терапию получали только пациенты, вовлеченные в проспективные клинические исследования, до настоящего времени оценка соответствовала стадии 2b, но недавно завершилось рандомизированное клиническое исследование 3 фазы и скоро по этой методике будут получены результаты (NCT01310894). Четыреста пациентов с опухолями низкого риска из 12 европейских стран были рандомизированы на группы, получающие фокальную фотодинамическую терапию и находящиеся под активным наблюдением. Первичными конечными точками являлись отсутствие остаточного рака по результатам контрольной биопсии через 2 года и неэффективность лечения. Эта работа стала первым рандомизированным исследованием, включающем группу, получающую фокальную терапию, в сравнении с группой стандартной программы ведения, заключающейся в активном наблюдении. Хотя результаты многоцентрового исследования позволят получить достоверные данные в указанных условиях и уточнят исходы фокальной фотодинамической терапии, для признания обоснованности применения фокальной терапии потребуется проведение дальнейших исследований. Имеющиеся в настоящее время достоверные данные свидетельствуют о том, что исследуемая популяция не получает дополнительной пользы от немедленного выполнения лечения, ее можно безопасно вести по программе активного наблюдения. В будущие исследования необходимо включать преимущественно — если не исключительно — мужчин с клинически значимыми заболеваниями, которые, вероятно, получат пользу от лечения, и у которых можно будет оценить онкологическую пользу.

Фокальная ЛИТТ находится на стадии оценки 2a. Результаты кажутся ободряющими, выявлен безопасный профиль токсичности, хотя перед дальнейшей оценкой методики необходимо провести краткое последующее наблюдение продолжительностью до 6 месяцев после лечения. Такое наблюдение осуществляется в трех исследованиях стадии 1-2a, в которых запланирован еще более длительный мониторинг продолжительностью до 3 лет. Оценка применения фокальной брахитерапии будет проводиться в ходе четырех проспективных исследований стадий 2a-2b, участники которых набираются в данный момент.

Несмотря на то, что онкологический исход и профиль токсичности брахитерапии в объеме полной железы хорошо известны, проведение текущих исследований крайне важно, так как выводы, относящиеся к условиям фокальной терапии, основаны исключительно на результатах ретроспективных исследований. Фокальная необратимая электропорация — это иной инновационный источник энергии, изученный в двух ретроспективных исследованиях стадии 2a и одном исследовании стадии 1. Процедура кажется хорошо переносимой; однако, отсутствуют надежные данные по эффективности абляции. Скоро будут опубликованы результаты одного проспективного исследования по разработке методики стадии 2a, в ходе которого оценивалось применение фокальной необратимой электропорации, а другое исследование стадии 2b, спонсируемое Обществом по эндоурологии, скоро начнется в шести европейских странах. Эти исследования помогут оценить методику по более строгим критериям. Радиочастотная абляция изучалась только в одном исследовании стадии 1, поэтому дополнительная оценка применимости этого источника энергии для лечения рака предстательной железы невозможна. Тем не менее, в настоящее время осуществляется набор в три проспективных исследования по разработке методики стадии 2a, в которых будет изучено применение фокальной РЧА и дана более глубокая и надежная оценка данной технологии.

Исследование PART является основополагающей работой, которая должна внести весомый вклад в изучение фокальной терапии. В это многоцентровое рандомизированное клиническое исследование будет набрано 100 мужчин, которых разделят на группы для проведения радикальной простатэктомии (контрольная группа) в сравнении с фокальной HIFU-терапией (интервенционная группа). Предполагается, что эффективность лечения в этих группах будет сопоставимой, хотя применение фокальной терапии уменьшит связанную с лечением токсичность, измеренную по валидированным мерам исхода. Главная цель заключается в оценке целесообразности проведения РКИ в данных условиях, а в качестве первичного исхода выступает набор более 50 % удовлетворяющих критериям пациентов. В случае получения положительных результатов планируется проведение исследования стадии III для набора статистически значимых результатов.

Вопрос сравнения фокальной терапии и стандартного способа лечения в рамках РКИ представляет особый интерес [51]. В истории лечения опухолей предстательной железы имеется лишь несколько случаев успеха на множество неудач. Многие исследования в данной области были преждевременно прекращены по двум причинам: нежелание пациентов быть рандомизированными по видам лечения и отсутствие единого уровня компетенции среди врачей [51]. Эти проблемы могут с большой долей вероятности встречаться в ходе РКИ, где фокальная терапия сравнивается со стандартной терапией с учетом разных профилей токсичности в двух группах, а также спорной необходимости применения фокальной терапии среди специалистов. Если проведение подобного исследования будет признано нецелесообразным, изучат применение альтернативного способа рандомизации, аналогичного использованному в работе ProtecT, или рассмотрят альтернативный дизайн исследования, который позволит получить более строгую и своевременную оценку фокальной терапии [52]. Альтернативные дизайны исследований лучше вписываются в условия клинической практики; полученная в них оценка является оценкой практической эффективности методики в реальном мире, а не ее идеальной эффективности в условиях КИ. Для изучения фокальной терапии могут быть использованы такие альтернативные дизайны, как множественное когортное РКИ, кластерное РКИ, исследование предпочтений пациентов и параллельные проспективные когортные исследования.

5. Выводы

В режиме фокальной терапии у мужчин с локализованным раком предстательной железы использовали семь источников энергии. Применение HIFU-терапии, криотерапии и брахитерапии изучали в исследованиях до стадии 2b, применение ЛИТТ и необратимой электропорации — в исследованиях до стадии 2a, а применение РЧА — только в одном исследовании стадии 1. Фокальная терапия, видимо, является безопасной и обеспечивает возможность сохранения нормальной работы мочеполовой системы. Достигнутый контроль роста опухоли в исследованиях с включением выборки пациентов, начавших получать лечение, обнадеживает. Тем не менее, полученные данные необходимо подтвердить в сравнении со стандартной схемой терапии в рамках высококачественных сравнительных исследований эффективности.

Вклад авторов. Массимо Валерио (Massimo Valerio) имеет полный доступ ко всем данным исследования и принимает на себя ответственность за целостность и точность анализа данных.

Концепция и дизайн исследования: Валерио (Valerio), Черантола (Cerantola), Эггенер (Eggerer), Лепор (Lepor), Полясик (Polascik), Виллерс (Villers), Эмбертон (Emberton).
Сбор данных: Валерио (Valerio), Черантола (Cerantola).
Анализ и интерпретация данных: Валерио (Valerio), Черантола (Cerantola).
Подготовка рукописи: Валерио (Valerio), Черантола (Cerantola).
Тщательный пересмотр рукописи с внесением правок по существу: Эггенер (Eggerer), Лепор (Lepor), Полясик (Polascik), Виллерс (Villers), Эмбертон (Emberton).
Статистический анализ: Валерио (Valerio), Черантола (Cerantola).
Внешнее финансирование: отсутствует.
Административная, техническая или материальная поддержка: отсутствует.
Контроль: Эггенер (Eggerer), Лепор (Lepor), Полясик (Polascik), Виллерс (Villers), Эмбертон (Emberton).
Прочее: отсутствует.

Раскрытие финансовых данных. Массимо Валерио подтверждает наличие следующих конфликтов интересов, включая особый финансовый интерес, отношения и аффилиации, имеющие отношение к предмету или материалам, обсуждаемым в рукописи (например, занятость/аффилиация, гранты или финансирование, консультации, гонорары, акционерная собственность или опционы, заключение эксперта, роялти или патенты оформленные, полученные или находящиеся на рассмотрении): Эмбертон получает финансирование от USHIFU, GSK, AngioDynamics и Advanced Medical Diagnostics в связи с проведением клинических исследований. Эмбертон является платным консультантом компаний AngioDynamics, Steba Biotech и SonaCare Medical (ранее именуемой USHIFU). Ранее он получал вознаграждение за консультации от Oncura/GE Healthcare и Steba Biotech. Ни один из указанных источников никаким образом не влиял на содержание настоящей статьи.

Финансирование/поддержка и роль спонсора: отсутствует.

Выражение признательности. Фонд SICPA подтверждает текущее членство и участие Валерио в программе PhD. Эмбертон выражает признательность Совету по исследованиям в области медицины (Великобритания), Благотворительному фонду «Пеликан», Фонду борьбы с раком предстательной железы (Великобритания), Благотворительному фонду св. Петра, исследовательскому центру рака предстательной железы, научному фонду Wellcome Trust, Национальному институту исследований в области здравоохранения (программа оценки медицинских технологий) и Национальному институту рака Национального института здравоохранения США за спонсорскую поддержку. Эмбертон получает частичную спонсорскую поддержку от Биомедицинского исследовательского центра при госпитале университетского колледжа Лондона/университетском колледже Лондона Национального института исследований в области здравоохранения Великобритании. Эмбертон является старшим исследователем Национального института исследований в области здравоохранения.

Список литературы

- [1] Valerio M, Ahmed HU, Emberton M, et al. The role of focal therapy in the management of localised prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014;66:732–51.
- [2] Giannarini G, Gandaglia G, Montorsi F, Briganti A. Will focal therapy remain only an attractive illusion for the primary treatment of prostate cancer? *J Clin Oncol* 2014;32:1299–301.
- [3] Valerio M, Emberton M, Ahmed HU. Focal therapy will become a standard option for selected men with localized prostate cancer. *J Clinical Oncol* 2014;32:3680–1.
- [4] Wise AM, Stamey TA, McNeal JE, Clayton JL. Morphologic and clinical significance of multifocal prostate cancers in radical prostatectomy specimens. *Urology* 2002;60:264–9.
- [5] Algaba F, Montironi R. Impact of prostate cancer multifocality on its biology and treatment. *J Endourol* 2010;24:799–804.
- [6] Ahmed HU, Arya M, Freeman A, Emberton M. Do low-grade and low-volume prostate cancers bear the hallmarks of malignancy? *Lancet Oncol* 2012;13:e509–17.
- [7] Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68:1045–53.
- [8] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;151:265–9.
- [9] McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374:1105–12.
- [10] Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55:3346–51.
- [11] Beerlage HP, Thuroff S, Debruyne FM, Chaussy C, de la Rosette JJ. Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carcinoma. *Urology* 1999;54:273–7.
- [12] Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y, Ide H, Horie S. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:192–9.
- [13] Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: A phase I/II trial. *J Urol* 2011;185:1246–54.
- [14] El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol* 2011;37:213–9.
- [15] Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: A prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13:622–32.
- [16] Chopra R, Colquhoun A, Burtynk M, et al. MR imaging-controlled transurethral ultrasound therapy for conformal treatment of prostate tissue: Initial feasibility in humans. *Radiology* 2012; 265:303–13.
- [17] Dickinson L, Hu Y, Ahmed HU, et al. Image-directed, tissue-preserving focal therapy of prostate cancer: a feasibility study of a novel deformable magnetic resonance-ultrasound (MR-US) registration system. *BJU Int* 2013;112:594–601.
- [18] Napoli A, Anzidei M, De Nunzio C, et al. Real-time magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: Preliminary experience. *Eur Urol* 2013; 63:395–8.
- [19] Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, Narahari K, Lemort M, Peltier A. Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective Phase IIa feasibility study. *Prostate Cancer* 2014;2014:756189.
- [20] Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localized prostate cancer: A prospective development study. *Eur Urol* 2015;68:927–36.
- [21] Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: A prospective evaluation of oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2016;69:214–20.
- [22] Ghai S, Louis AS, Van Vliet M, et al. Real-time MRI-guided focused ultrasound for focal therapy of locally confined low-risk prostate cancer: Feasibility and preliminary outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:W177–84.
- [23] Bahn DK, Silverman P, Lee Sr F, Badalament R, Bahn ED, Rewcastle JC. Focal prostate cryoablation: Initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourology* 2006;20:688–92.
- [24] Ellis DS, Manny Jr TB, Rewcastle JC. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: Initial results. *Urology* 2007;70(Suppl 6):9–15.
- [25] Onik G, Vaughan D, Lotenfue R, Dineen M, Brady J. Male lumpectomy: Focal therapy for prostate cancer using cryoablation. *Urology* 2007;70(Suppl 6):16–21.
- [26] Truesdale MD, Cheetham PJ, Hruby GW, et al. An evaluation of patient selection criteria on predicting progression-free survival after primary focal unilateral nerve-sparing cryoablation for prostate cancer: Recommendations for follow up. *Cancer J* 2010;16: 544–9.
- [27] Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol* 2012;62:55–63.
- [28] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: A report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 2012;109:1648–54.
- [29] Hale Z, Miyake M, Palacios DA, Rosser CJ. Focal cryosurgical ablation of the prostate: A single institute's perspective. *BMC Urol* 2013;13:2.
- [30] Barqawi AB, Stoimenova D, Krughoff K, et al. Targeted focal therapy for the management of organ confined prostate cancer. *J Urol* 2014;192:749–53.
- [31] Durand M, Barret E, Galiano M, et al. Focal cryoablation: A treatment option for unilateral low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:56–64.
- [32] Lian H, Zhuang J, Yang R, et al. Focal cryoablation for unilateral low-intermediate-risk prostate cancer: 63-month mean follow-up results of 41 patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48:85–90.
- [33] Mendez MH, Passoni NM, Pow-Sang J, Jones JS, Polascik TJ. Comparison of outcomes between preoperatively potent men treated with focal versus whole gland cryotherapy in a matched population. *Journal Endourol* 2015;29:1193–8.
- [34] Moore CM, Nathan TR, Lees WR, et al. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer. *Lasers Surg Med* 2006;38:356–63.
- [35] Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, et al. TOOKAD Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: Determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:766–74.
- [36] Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 2015;116:888–96.
- [37] Lindner U, Weersink RA, Haider MA, et al. Image guided photo-thermal focal therapy for localized prostate cancer: Phase I trial. *J Urol* 2009;182:1371–7.
- [38] Lindner U, Lawrentschuk N, Weersink RA, et al. Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: validation of focal therapy and imaging accuracy. *Eur Urol* 2010;57:1111–4.
- [39] Oto A, Sethi I, Karczmar G, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology* 2013;267: 932–40.
- [40] Lepor H, Llukani E, Sperling D, Futterer JJ. Complications, recovery, and early functional outcomes and oncologic control following in-bore focal laser ablation of prostate cancer. *Eur Urol* 2015;68:924–6.
- [41] Nguyen PL, Chen MH, Zhang Y, et al. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: Implications for focal therapy. *J Urol* 2012;188:1151–6.
- [42] Cosset JM, Cathelineau X, Wakil G, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: A pilot study. *Brachytherapy* 2013;12:331–7.
- [43] Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, et al. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:343–7.
- [44] Ting F, Tran M, Bohm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:46–52.
- [45] van den Bos W, de Bruin DM, Jurhill RR, et al. The correlation between the electrode configuration and histopathology of irreversible electroporation ablations in prostate cancer patients. *World J Urol* 2016;34:657–64.
- [46] Zlotta AR, Djavan B, Matos C, et al. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: Safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998; 81:265–75.
- [47] Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: A validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology* 2013;268:761–9.
- [48] Rud E, Klotz D, Rennesund K, et al. Detection of the index tumour and tumour volume in prostate cancer using T2-weighted and diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) alone. *BJU Int* 2014;114:E32–42.
- [49] Muller BG, van den Bos W, Brausi M, et al. Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project. *World J Urol* 2015;33:1503–9.
- [50] Donaldson IA, Alonzi R, Barratt D, et al. Focal therapy: Patients, interventions, and outcomes—A report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67:771–7.
- [51] Ahmed HU, Berge V, Bottomley D, et al. Can we deliver randomized trials of focal therapy in prostate cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11:482–91.
- [52] Lane JA, Donovan JL, Davis M, et al. Active monitoring, radical prostatectomy, or radiotherapy for localized prostate cancer: Study design and diagnostic and baseline results of the ProtecT randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1109–18.