

•前列腺癌防控专题•

前列腺癌局灶治疗研究进展

赵强, 杨勇, 杜鹏*

(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 泌尿外科,
恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142)

摘要: 局部治疗 (focal therapy, FT) 是治疗局限性前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 的一种治疗方式, 主要针对低中危局限性前列腺癌, 以减少全腺体治疗, 如根治性前列腺切除术 (radical prostatectomy, RP) 或根治性外放疗的不良反应, FT 优点是在控制肿瘤的同时, 更多地保留性功能和膀胱功能。FT 的治疗靶点统称为主要病灶 (index lesion, IL), 多通过影像学确定, 目前最常用的是多参数磁共振成像 (multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)。大量回顾性研究指出 FT 可降低再活检的阳性率、获得良好的短期肿瘤控制效果, 但仍然缺乏大样本的前瞻性随机对照数据。本文将对应用于 PCa 治疗的 FT 进行简要综述, 包括 FT 的治疗基础、靶病灶的确定和相关临床研究数据等。

关键词: 前列腺癌; 局灶治疗; 主要病灶

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

文章编号: 1674-7410(2022)03-003-05

DOI: 10.20020/j.CNKI.1674-7410.2022.03.02

Focal therapy for prostate cancer

Zhao Qiang, Yang Yong, Du Peng

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Urology,
Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Du Peng, E-mail: dupeng9000@126.com

Abstract: Focal therapy (FT) is an option for treatment of localized prostate cancer (PCa), mainly focusing on low and intermediate risk patients, with the aim of reducing side effects of primary whole-gland treatments such as radical prostatectomy or radiotherapy. FT can preserve both sexual and bladder function while simultaneously providing sufficient oncological control. Index lesion (IL) is the target of FT and is detected by imaging examinations, among which, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) is the most used imaging method. Many retrospective published studies point out that FT can lower the positive rate of rebiopsy and short-term oncological outcome is good. However, data from prospective controlled trials are still lacking. This article will briefly review FT for PCa treatment, including the treatment basis of FT, determination of target lesions, and relevant clinical research data.

Keywords: Prostate cancer; Focal therapy; Index lesion

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是世界范围内男性最常见的恶性肿瘤之一, 2020年发病数占男性所有恶性肿瘤的14.1%, 位列第2, 死亡数占6.8%, 位列第5^[1], 我国PCa发病率有逐年升高的趋势, 但死亡率相对趋稳^[2], 这与前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 在PCa筛查的逐渐普及有关, 使得早期局限性PCa的比例有明显提升^[3]。对于

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目 (2022-1G-1021)

*通信作者: 杜鹏, E-mail: dupeng9000@126.com

局限性PCa, 根治性手术和外放疗是常用的治愈性手段, 预后相对较好, 5年生存率可达100%, 但无论是手术还是外放疗, 都是针对全腺体的治疗方法, 即将前列腺全部切除或对前列腺整体放疗。除了早期PCa患者比例升高, 随着解剖、技术、设备等方面的改进, 局部治疗的应用逐渐增多, 随之而来的是全腺体治疗对性功能、尿控等方面的负面影响降低患者生活质量的问题更加突出^[4]。据统计, 手术后平均30%~90%的患者会出现勃起障碍、5%~20%的

患者会出现尿失禁,放疗可能会造成5%~20%的患者出现直肠毒性反应。考虑到大部分低危和预后良好的中危局限性PCa发展缓慢,观察等待或主动监测可以作为此类患者的治疗策略,等待PSA明显进展或出现症状时再进行抗肿瘤治疗^[5-6],但对于穿刺国际泌尿病理学会(International Society of Urological Pathology, ISUP)分组 ≥ 3 的局限性PCa,进展风险较高,期望对于此类局限性患者可以找到既可控制肿瘤、又可保留功能的治疗方法,局灶治疗(focal therapy, FT)便是其中之一。FT是一种针对前列腺腺体内主要病灶(index lesion, IL)进行针对性治疗的方法,包括冷冻消融、高频聚焦超声、光动力、射频消融等不同的能量平台^[7],影像学、穿刺活检可以帮助确定IL是否可以涵盖全部或大部分具有临床意义的前列腺癌病灶(clinically significant prostate cancer, csPCa)。目前针对FT治疗PCa的研究大部分为小样本、回顾性、非随机对照研究,受限于证据等级不高、设备仪器要求高等因素,指南并未做常规推荐。随着PSA筛查的进一步普及和影像技术的进展,FT有机会扩展应用,本文将对应用于PCa治疗的FT进行简要综述。

1 影像学可见、范围局限的主要病灶(IL)是FT治疗的前提

1.1 PCa具有多中心、多病灶的特点,早期确诊为局限性疾病提供了更高的可能性。在所有实体肿瘤中,FT针对的都是局部病灶,无论选择何种方式的能量来源,均有一定的治疗半径和范围,因此进行FT前需要对病灶进行准确定位和定性,同时病灶的范围不宜过大。PCa和其他实体恶性肿瘤的不同点在于,PCa病灶通常没有显著包膜、外形明确、影像识别度高的病灶,往往呈现多中心、多病灶的特点^[8]。通过早期前列腺癌根治标本的观察研究,这些患者多为低中危局限性PCa,13%~38%为单发病灶,19%~63%为局限于单侧叶的疾病,从百分比的角度看,病灶分布的异质性非常明显^[9]。随着PSA筛查的普及,早期PCa比例逐渐增多,1983年到2003年这20年期间,包括直肠指诊(digital rectal examination, DRE)阳性发现(91%降至17%)、初诊PSA(25 ng/ml降至8 ng/ml)和肿瘤最大体积(5.2 ml降至2.4 ml)等指标均有显著下降^[10]。1988年至1995年和2001年至2006年相比,病理分期pT2a患者的比例由2.8%升高至13%,肿瘤体积在10%以下的比例由22%升高到60%,pT2的患者中有60%为Gleason评分3+3^[11]。

总体上,PSA的筛查势必会增加早期、低瘤负荷、病灶局限患者的比例,在平衡由此而带来的过度诊断问题上,FT是一个很好的选择,我国PSA筛查尚需普及,对于早期前列腺癌比例的提高仍有很大空间。

1.2 FT治疗的前提是IL为csPCa。PCa虽然多数为在前列腺腺体内有多病灶、多中心的特点,通过对前列腺癌根治标本的研究,其中一些主要病灶往往是驱动前列腺癌进展的病灶,一般为ISUP ≥ 3 或癌灶线性长度大于6 mm的病灶。为了定义FT的目标病灶,引入了IL的概念,如果IL确定为csPCa,就可以作为FT的治疗目标病灶^[12-13]。在理解IL的过程中,需要明确有两个层次的含义,第一个层次是病理学IL,以根治性标本为准,一般定义为体积最大、Gleason评分最高或导致包膜外侵犯的病灶^[8];第二个层次是影像学IL,在不同的研究中,均对入组患者进行影像学IL的定义,如mpMRI中的IL定义为PI-RADS评分最高的病灶,如多病灶评分相同则选择面积最大的病灶作为IL,前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)PET-CT中的IL为PSMA摄取活性最高的病灶,如多病灶相同则选择面积最大的病灶作为IL^[14]。虽然大体病理是确定IL最准确的方式,但临床实践中,FT前往往依靠影像学来确定IL,利用靶向穿刺来证实影像IL是否为csPCa(ISUP ≥ 3 或癌灶线性长度大于6 mm、任何ISUP的癌灶),临床疗效取决于影像学所确定的IL是否可以涵盖所有或大部分csPCa(也可称为病理IL)。

2 影像学是诊断IL的关键方法

在mpMRI临床常规应用之前,确定IL主要依靠超声引导下的系统穿刺活检来明确IL的位置和大致范围,包括经直肠的系统穿刺活检和经会阴的模板穿刺,系统穿刺中肿瘤局限于单侧叶或单个病灶是预测大体标本肿瘤范围和体积的重要预测因子^[15]。因此,在很长一段时间,除了PSA、ISUP分组等临床因素外,系统穿刺结果是判断肿瘤范围、筛选FT适宜患者的主要方式,这也导致早期的FT治疗患者多为低危和中危局限性前列腺癌,以系统穿刺确定的csPCa作为目标治疗病灶,由于没有精确的影像引导,治疗范围通常为部分前列腺,如1/4腺体、半腺体、次全腺体治疗等,目标是对所有的肿瘤病灶进行治疗^[9]。随着核磁技术和设备的进步,多参数磁共振成像(multiparameter magnetic resonance imaging, mpMRI)已经是前列腺癌诊断和局部分期过程中最

常应用的影像学检查,目前可以利用这些影像学检查来确定病灶位置、数量和范围,可能改变前列腺癌应用FT治疗的流程^[16]。超声的敏感性和特异性要低于mpMRI,特别是对csPCa的识别,在PROMIS研究中,研究者应用1.5T mpMRI作为穿刺前的评估方法,入组患者可疑前列腺癌,PSA≤15 ng/ml,共576例患者,之后进行模板系统穿刺和超声引导系统穿刺活检,模板系统穿刺共诊断408例前列腺癌(71%),其中230例(40%)为csPCa(56例ISUP≥3,174例ISUP 1~2但线性长度超过6 mm),mpMRI的敏感性和特异性分别为93%和41%,超声引导穿刺活检的敏感性和特异性分别为48%和96%,穿刺前进行mpMRI评估可以降低27%的非必要性穿刺,减少5%非csPCa的诊断^[17]。在另一项PRECISION研究中,纳入500例可疑前列腺癌的患者随机分为两组,入组患者PSA<20 ng/ml、DRE阴性,一组患者mpMRI阳性行靶向穿刺,阴性者不穿刺,另一组患者进行10~12针的超声引导系统穿刺活检,结果显示MRI靶向穿刺组有38%诊断为csPCa,而超声穿刺组有26%诊断为csPCa,MRI靶向穿刺组降低了13%非csPCa的诊断^[18]。综上,与传统的超声引导系统穿刺相比,mpMRI引导下对IL的靶向穿刺可以提高csPCa的诊断率,降低非csPCa的诊断率。

近年来,随着分子功能影像的发展,包括PSMA PET-CT在内的多种分子影像手段逐渐应用于临床,并且在前列腺穿刺活检和初诊的分期中开展应用。虽然PSMA PET-CT对于淋巴结和远处转移的诊断敏感性较高,但对于局部病灶中病理IL的确定,mpMRI和PSMA PET-CT的效能相当,和前列腺癌根治术后大体病理相比,mpMRI可以准确预测87.8%的病理IL,PSMA PET-CT可以准确预测85.9%的病理IL,ISUP分组之间两种影像手段无明显差异,90%以上csPCa可以被两种影像探及^[14]。所以,无论是mpMRI还是PSMA PET-CT都可以作为确定影像IL的工具,以评估FT的治疗病灶,但还需要更多的证据证实mpMRI和PSMA PET-CT等所确定的IL与大体病理的差异,及是否可以涵盖大部分csPCa,这与FT的长期疗效有很大的关系。目前认为,两者结合可以提高病理IL的准确率,两者有互补的作用,穿刺活检是确定影像IL是否为csPCa的金标准。在临床实践中,大部分仍然依靠MRI、分子影像与超声进行融合的方式进行穿刺活检证实。

3 FT的治疗手段和相关治疗数据

通过以上内容的介绍,FT主要适用于局限性PCa,特别是低中危局限性PCa,影像学有确定的局限性IL,单灶或分布在一定范围内,有条件的可行靶向穿刺活检证实影像IL是否为csPCa,对生活质量有一定要求、不接受全腺体治疗的患者。FT的治疗方法依据采用的能量平台不同分为很多种,包括冷冻消融(cryoablation)、高频聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)、血管靶向光动力(vascular targeting photodynamics, VTP)、不可逆电穿孔(irreversible electroporation, IRE)、射频消融等。目前比较成熟而且有一定数据支持的方法主要是冷冻消融和HIFU,以下将对临床数据较多的治疗方式简要介绍。

3.1 冷冻消融 冷冻消融是通过局部冷冻(-40℃)来破坏肿瘤组织,除了低温,升温融化后的延迟损伤也是杀伤肿瘤组织的机制。FT治疗在前列腺癌应用最早是2002年由Onik等^[19]描述的对前列腺癌进行半腺体的冷冻消融治疗,共纳入9例穿刺病理提示病灶局限于一侧叶的局限性前列腺癌患者,因此可以保留另一侧腺体及相应的神经血管束,平均随访36个月,PSA均控制稳定,7例患者性生活达到满意程度。Ward等^[20]总结了目前最大的一项冷冻消融治疗,共纳入1160例局限性前列腺癌患者,低危、中危和高危患者的比例分别为47%、41%和12%,3年无生化复发率74.7%,勃起功能维持和无尿失禁的比例分别为58.1%和98.4%。从既往的研究看,无生化复发率在70%以上,勃起功能维持率在58.1%~90%,尿失禁发生率0~3.6%,局灶的冷冻消融治疗无论是疗效还是安全性都比较理想^[21]。

3.2 HIFU HIFU是利用高能超声波在局部产生高热(60~90℃)作用杀伤肿瘤组织,局部产生的微气泡爆破塌陷后还会造成肿瘤细胞的机械性损伤,可以经直肠或经尿道进行操作,是所有FT治疗方式中最“无创”的治疗方法,一般要求前列腺体积高于40 ml、病灶距离探头的距离少于4 cm^[22]。在一项纳入11项研究的荟萃分析研究中^[23],采用针对部分腺体的HIFU作为初始治疗手段,纳入患者临床T分期<T3aN0M0,ISUP分组≤3,中位随访6个月到10.6年,治疗后0~50%的患者具有勃起功能障碍,0~48%的患者出现尿失禁,14%的患者接受了进一步的抗肿瘤治疗。在一项与机器人前列腺癌根治术

做匹配对比的研究中^[24], HIFU治疗的患者为mpMRI和MRI引导穿刺活检明确疾病局限于一侧腺体, 治疗范围为半腺体, 根治术患者为术后病理确定为pT2a-2b, 同时对PSA、Gleason评分等进行匹配, 对比两种治疗方法的疗效和安全性, 中位随访36个月, 结果显示两组接受挽救治疗的患者比例无明显差异, HIFU组尿失禁和勃起功能障碍的患者比例显著低于根治手术组。在最新一项单臂、多中心的2b期前瞻性研究中, Ehdaie等^[25]采用MRI引导的HIFU治疗中危局限性前列腺癌, 纳入患者符合PSA<20 ng/ml、ISUP分组2或3、临床分期≤T2, MRI阳性、病灶局限于单侧叶, 采用靶向穿刺和系统穿刺证实IL为csPSCa, 在采用HIFU治疗的患者中, 分别有101例和88例患者在治疗后6个月和24个月进行MRI引导的治疗区域重复穿刺, 95%和88%的患者在治疗后6个月和24个月穿刺结果未见ISUP分组≥2的病灶存在, 治疗过程中未见4~5级不良反应, 仅有1例3级泌尿系感染, 患者的勃起功能总体仅有轻度下降, 而下尿路症状与基线水平相仿。

3.3 IRE 前列腺IRE是通过在组织上产生短而强烈的电场脉冲来实现细胞的杀伤, 电场的变化引起细胞膜上纳米孔的形成, 最终通过细胞凋亡导致细胞的不稳定和死亡。Ting等^[26]在25例低中危局限性前列腺癌(2例低危, 23例中危)采用局灶IRE治疗, 由mpMRI确定IL, 随访8个月, 根据mpMRI再穿刺确定有无复发, 治疗区域内未显示明确复发, 5例患者在治疗区域周边和区域外出现复发, 尿路症状和性功能较基线无显著变化。van den Bos等^[27]在63例低中危局限性前列腺癌采用局灶IRE治疗, 中位随访6个月, 除性功能轻度下降外, 排尿功能、直肠症状等均未见显著改变, PSA平均下降70%, 在治疗区域内有84%的患者未见病理复发。在一项来自中国四家中心的前瞻性研究中, 共纳入109例低中危局限性前列腺癌, 由mpMRI确定IL, 治疗6个月后100例患者进行了重复穿刺活检(靶向联合系统), 其中csPCa(csPCa定义: Gleason≥7; Gleason=6但线性长度超过3 mm; 肿瘤负荷增加)的发生率为6%、非csPCa发生率为14%, 6例csPCa中, 1例在治疗靶区, 5例在治疗靶区外^[28]。在另外一项前瞻性的单中心II期研究中, 共纳入41例低中危局限性前列腺癌患者(PSA<15, ISUP1-3, cT≤2b), 同样利用mpMRI确定IL, 穿刺方式为MRI超声融合靶向联合系统穿刺, 中位随访长达3年时间, 中位无复发生存时间达32个月, 其中16例患者复

发, 穿刺活检提示5例在治疗靶区内复发, 11例在治疗靶区外复发, 其中3/5和7/11具有Gleason 4~5或超过1针或线性长度超过3 mm的复发, 所有患者排尿功能无受损, 91.8%的患者勃起功能无异常^[29]。

3.4 VTP VTP是利用光敏剂(TOOKAD, 一种稳定的细菌叶绿素衍生光敏剂)在前列腺肿瘤区域经过近红外光激发后产生超氧化物和羟基自由基, 引发级联事件, 导致快速血管闭塞和随后目标前列腺组织的凝固性坏死。在一项多中心、开放、III期随机对照试验中, 413例低危前列腺癌患者随机接受VTP治疗或主动监测, 中位随访24个月后, VTP可以将转化至根治治疗的风险降低61%, VTP组和主动监测组在2年、3年、4年转换为根治治疗的比例分别为7% vs. 32%、15% vs. 44%、24% vs. 53%, VTP组中前列腺再次活检结果阴性更为普遍(50% vs. 14%)^[30]。

4 总结和展望

对于局限性前列腺癌, 特别是低中危的患者, 影像学具有明确、范围局限的IL, 可以选择性地采用FT治疗, 在控制肿瘤的同时, 对患者的性功能、排尿功能、直肠症状等影响较小。影像学的进步使IL的确定更佳精准, 在筛选过程中影像检查需要有孤立、清晰的IL, 对于多病灶、IL不明确或局限进展性前列腺癌患者一般不推荐应用。FT治疗局限性前列腺癌的短期疗效明确, 治疗靶区内的病理复发率较低, 多数复发发生在治疗靶区外, 但仍缺乏前瞻性的随机对照研究和长期随访结果, 临床实践中大部分以临床试验的方式开展。随着分子影像学的进展和前列腺癌筛查的普及, 早期前列腺癌患者比例会逐渐增多、IL的确定会有更多的工具, 相信FT治疗在前列腺癌中会有更广泛的应用, 在此基础上开展多中心的前瞻性研究非常必要。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Culp MB, Soerjomataram I, Efsthathiou JA, et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(1): 38-52.
- [3] Kinsella N, Helleman J, Bruinsma S, et al. Active surveillance for prostate cancer: a systematic review of contemporary worldwide practices [J]. *Transl Androl Urol*, 2018, 7(1): 83-97.

- [4] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU–EANM–ESTRO–ESUR–SIOG Guidelines on Prostate Cancer–2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 243–262.
- [5] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long–term follow–up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3): 272–277.
- [6] Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10–Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(15):1415–1424.
- [7] Mouraviev V, Mayes JM, Polascik TJ. Pathologic basis of focal therapy for early–stage prostate cancer [J]. *Nat Rev Urol*, 2009, 6(4): 205–215.
- [8] Sartor AO, Hricak H, Wheeler TM, et al. Evaluating localized prostate cancer and identifying candidates for focal therapy [J]. *Urology*, 2008, 72(6Suppl): S12–24.
- [9] Arcot R, Polascik TJ. Evolution of Focal Therapy in Prostate Cancer: Past, Present, and Future [J]. *Urol Clin North Am*, 2022, 49(1): 129–152.
- [10] Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? [J]. *J Urol*, 2004, 172(4 Pt 1): 1297–1301.
- [11] Polascik TJ, Mayes JM, Sun L, et al. Pathologic stage T2a and T2b prostate cancer in the recent prostate–specific antigen era: implications for unilateral ablative therapy [J]. *Prostate*, 2008, 68(13): 1380–1386.
- [12] Ahmed HU. The index lesion and the origin of prostate cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(17): 1704–1706.
- [13] Bott SR, Ahmed HU, Hindley RG, et al. The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2010, 106(11): 1607–1611.
- [14] Kalapara AA, Nzenza T, Pan HYC, et al. Detection and localisation of primary prostate cancer using⁶⁸ gallium prostate–specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography compared with multiparametric magnetic resonance imaging and radical prostatectomy specimen pathology [J]. *BJU Int*, 2020, 126(1):83–90.
- [15] Iczkowski KA, Hossain D, Torkko KC, et al. Preoperative prediction of unifocal, unilateral, margin–negative, and small volume prostate cancer [J]. *Urology*, 2008, 71(6):1166–1171.
- [16] Connor MJ, Gorin MA, Ahmed HU, et al. Focal therapy for localized prostate cancer in the era of routine multi–parametric MRI [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2020, 23(2): 232–243.
- [17] Ahmed HU, El–Shater Bosaily A, et al. Diagnostic accuracy of multi–parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10071): 815–822.
- [18] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI–Targeted or Standard Biopsy for Prostate–Cancer Diagnosis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1767–1777.
- [19] Onik G, Narayan P, Vaughan D, et al. Focal “nerve–sparing” cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency [J]. *Urology*, 2002, 60(1): 109–114.
- [20] Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On–Line Database (COLD) Registry [J]. *BJU Int*, 2012, 109(11): 1648–1654.
- [21] Nguyen HD, Allen BJ, Pow–Sang JM. Focal cryotherapy in the treatment of localized prostate cancer [J]. *Cancer Control*, 2013, 20(3): 177–180.
- [22] Lodeizen O, de Bruin M, Eggener S, et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer [J]. *World J Urol*, 2019, 37(3): 409–418.
- [23] Golan R, Bernstein AN, McClure TD, et al. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High–Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review [J]. *J Urol*, 2017, 198(5): 1000–1009.
- [24] Albisinni S, Aoun F, Bellucci S, et al. Comparing High–Intensity Focal Ultrasound Hemiblation to Robotic Radical Prostatectomy in the Management of Unilateral Prostate Cancer: A Matched–Pair Analysis [J]. *J Endourol*, 2017, 31(1): 14–19.
- [25] Ehdai B, Tempny CM, Holland F, et al. MRI–guided focused ultrasound focal therapy for patients with intermediate–risk prostate cancer: a phase 2b, multicentre study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(7): 910–918.
- [26] Ting F, Tran M, Böhm M, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short–term oncological control [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(1):46–52.
- [27] van den Bos W, Scheltema MJ, Siriwardana AR, et al. Focal irreversible electroporation as primary treatment for localized prostate cancer [J]. *BJU Int*, 2018, 121(5): 716–724.
- [28] Wang H, Xue W, Yan W, et al. Extended Focal Ablation of Localized Prostate Cancer With High–Frequency Irreversible Electroporation: A Nonrandomized Controlled Trial [J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(8): 693–700.
- [29] Miñana López B, Andrés Boville G, Barbas Bernardos G, et al. Focal Therapy of Prostate Cancer ILWith Irreversible Electroporation. A Prospective Study With a Median Follow–up of 3 Years [J]. *J Urol*, 2022: 101097JU0000000 000002970.
- [30] Gill IS, Azzouzi AR, Emberton M, et al. Randomized Trial of Partial Gland Ablation with Vascular Targeted Phototherapy versus Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer: Extended Followup and Analyses of Effectiveness [J]. *J Urol*, 2018, 200(4): 786–793.