

Криоабляция предстательной железы

А.В. Говоров¹, Д.Ю. Пушкар¹, В.Ю. Иванов²

¹Кафедра урологии МГМСУ; ²ГКБ № 50, Москва

Контакты: Александр Викторович Говоров alexgovorov@newmail.ru

Криоабляция предстательной железы является эффективным, минимально инвазивным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ), который может применяться как первично, так и в случае рецидива опухоли после лучевой терапии. Благодаря постоянному усовершенствованию оборудования для криоабляции число осложнений лечения невелико. Изучение отдаленных результатов криотерапии РПЖ — раковоспецифической выживаемости, выживаемости без метастазов и др. — продолжается в настоящее время. Фокальная криоабляция предстательной железы остается экспериментальным видом терапии.

Ключевые слова: криоабляция, рак предстательной железы, фокальная терапия

Prostate cryoablation

A.V. Govorov¹, D.Yu. Pushkar¹, V.Yu. Ivanov²

¹Department of Urology, Moscow State University of Medicine and Dentistry; ²City Clinical Hospital № 50, Moscow

Prostate cryoablation is an effective mini-invasive treatment for prostate cancer (PC), which may be used in case of both primary and postradiotherapy recurrent tumor. Due to continuous improvements of cryoablation equipment, the number of treatment-induced complications is small. The studies of long-term cryotherapy outcomes, such as cancer-specific, metastasis-free, and other survival rates, are presently under way. Focal cryoablation of the prostate remains an experimental therapy option.

Key words: cryoablation, prostate cancer, focal therapy

Введение

Криотерапия представляет собой абляцию ткани путем локального воздействия очень низкой температуры. Более полное определение этого термина предложено В. Patel et al., которые считают криоабляцию процессом локального замораживания и девитализации тканей, позволяющим прицельно создать зону некроза необходимой формы и размера для деструкции пораженной ткани и прилежащих по краю здоровых клеток [1].

В 1996 г. Американская ассоциация урологов (AUA) признала криоабляцию предстательной железы (ПЖ) методом терапии локализованного рака ПЖ (РПЖ) и перестала считать данную методику экспериментальной. В Рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2010 г. отмечено, что в отличие от ультразвуковой абляции ПЖ (HIFU) криотерапия представляет собой альтернативный, минимально инвазивный и высокоэффективный способ лечения РПЖ. Лечение проводится стационарно и амбулаторно, сопровождается небольшим количеством осложнений и позволяет добиться высокой безрецидивной выживаемости (БРВ) [2].

История криотерапии РПЖ

Первая криоабляция ПЖ была проведена в 1966 г. M. Gonder et al. с использованием 1 трансуретрального датчика (иглы) 26 Fg для лечения инфравезикальной обструкции, вызванной увеличением ПЖ [3]. Частота осложнений (ректальной фистулы, отхождение струпа слизистой оболочки уретры) такого рода терапии была

высока вследствие отсутствия контроля над ходом замораживания ПЖ.

Для снижения морбидности лечения R. Flocks et al. использовали введение криодатчика через разрез на промежности под визуальным контролем [4]. В 1974 г. M. Megalli et al. впервые применили введение криоиглы через прокол кожи промежности [5]. В ходе операции 1 игла 18 Fg вводилась несколько раз в разные участки ПЖ под контролем пальца, находившегося в прямой кишке. Частота осложнений, связанных с открытым промежностным доступом, еще более снизилась, однако из-за невозможности мониторингирования границ замораживания ткани оставалась в целом неприемлемой, в связи с чем интерес к криотерапии РПЖ снизился.

Рост популярности криоабляции ПЖ был отмечен повторно в 1993 г. после публикации G. Onik et al. работы о введении игл и контроле за формированием в ПЖ так называемого ледяного шара при помощи трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) в режиме реального времени [6]. Недостаток ТРУЗИ заключался в невозможности контроля за температурой внутри и на границе «ледяного шара». В 1994 г. F. Lee et al. были разработаны температурные сенсоры, обеспечившие точное достижение требуемой температуры, что привело к значительному повышению эффективности лечения [7].

Другим важным фактором, способствовавшим успеху криотерапии, стало внедрение в 1995 г. в практику уретрального катетера, согревающего слизистую оболочку уретры, что отразилось в снижении частоты недержания

мочи и отхождения струпа мочеиспускательного канала (табл. 1) [8].

Тогда же K. Tatsutani et al. провели серию экспериментов *in vitro* на культуре клеток РПЖ и показали, что для полного уничтожения раковых клеток необходимо достижение температуры -40°C и что двойной цикл замораживания более эффективен, чем одиночный [9]. Изменение техники криотерапии РПЖ с учетом новых данных привело к улучшению исходов лечения и росту числа отрицательных биопсий при динамическом наблюдении за больными.

Кроме того, широкое внедрение в клиническую практику показателя простатспецифического антигена (ПСА) позволило оптимизировать отбор пациентов для криотерапии и лучше контролировать показатель БРВ.

Криобиология

Основными факторами, обеспечивающими действие на ткань низкой температуры, служат механический и осмотический эффекты, а также клеточная гипоксия. При криоабляции происходят денатурация белка вследствие дегидратации, переход внутриклеточной воды в экстрацеллюлярное пространство и разрыв клеточных мембран из-за образования кристаллов льда. Создается токсическая концентрация внутриклеточных компонентов; после быстрого замораживания и медленного оттаивания наступают термальный шок, сосудистый стаз, усиливается апоптоз [10].

В ходе замораживания при снижении температуры ткани до 0°C начинается кристаллизация экстрацеллюлярной жидкости и растет осмотическое давление в незамороженной жидкости. При переходе жидкости из интрацеллюлярного состояния в экстрацеллюлярное изменяется рН клетки, что приводит к денатурации клеточных белков.

При -15°C практически вся экстрацеллюлярная жидкость замораживается, и это приводит к механическому нарушению структуры клетки. При дальнейшем снижении температуры происходит кристаллизация жидкости внутри клетки, вследствие чего разрушается клеточная мембрана.

Отсроченное или не прямое деструктивное действие криотерапии проявляется в разрыве стенок сосудов, приводящем к их тромбозу и тканевой гипоксии. Таким образом, процесс замораживания ткани вызывает со-

судистый стаз, тромбоз и последующий коагуляционный некроз ткани, сопровождающиеся местным отеком и активацией локального воспаления. При размораживании экстрацеллюлярная жидкость поступает обратно в клетку и разрывает ее. При оттаивании кровеносных сосудов на их стенках формируются микротромбы, усиливающие существующую ишемию. Основными параметрами, коррелирующими с вероятностью гибели опухолевых клеток, являются быстрота замораживания ткани и достигнутая минимальная температура.

В работах упоминавшихся выше K. Tatsutani et al. [9], а также A. Gage et al. [11] было показано, что быстрое замораживание ткани и медленное оттаивание усиливают деструкцию раковых клеток, а повторный цикл замораживание/оттаивание обеспечивает более выраженную гибель клеток.

По данным T. Larsson et al., при замораживании ткани формируется центральная зона полного клеточного некроза, окруженная по периферии зоной клеточного повреждения [12]. Зона центрального некроза может быть существенно расширена при 2-м цикле замораживания, когда повторное снижение температуры ткани до -40°C усиливает некроз.

Описанный феномен имеет важное клиническое значение, поскольку гиперэхогенная граница «ледяного шара» визуализируется при температуре от 0°C до -2°C , тогда как температура внутри шара составляет $-20\ldots -40^{\circ}\text{C}$. В связи с этим для адекватной абляции ткани граница «ледяного шара» должна выходить за пределы ПЖ [13].

Результаты лечения

Первичная криоабляция ПЖ. В настоящее время не существует общепринятого критерия оценки эффективности криоабляции ПЖ. В ноябре 2008 г. AUA опубликован документ о статусе криоабляции ПЖ (Best Practice Statement on Cryosurgery for the Treatment of Localized Prostate Cancer), в котором отмечено отсутствие унифицированных критериев эффективности криотерапии РПЖ [14].

В 2001 г. J. Long et al. опубликовали данные об оценке 5-летней биохимической БРВ у 975 пациентов с использованием порогов нормы ПСА $<0,5$ нг/мл и <1 нг/мл [15]. В 2002 г. B. Donnelly et al. оценивали эффект лечения у 87 больных, ориентируясь на значения общего ПСА $<0,3$ нг/мл и <1 нг/мл [16]. В 2008 г. J. Jones

Таблица 1. Этапы развития криотерапии РПЖ

Поколение используемого оборудования	ТРУЗИ	Катетер, согревающий уретру	Показатель ПСА	Криоген	Иглы небольшого диаметра
1-е (1960-е гг.)	Нет	Нет	Нет	Жидкий азот	Нет
2-е (1990-е гг.)	Да	С 1995 г.	Да	Жидкий азот	Нет
3-е (с 2000 г.)	Да	Да	Да	Аргон	Да (1,47 мм)

et al. представили данные Регистра COLD (Cryo On-Line Database) о биохимической БРВ у больных РПЖ разных групп риска согласно критериям D'Amico [17]. При использовании критерия биохимического рецидива Phoenix [18] 5-летняя выживаемость пациентов групп низкого, среднего и высокого риска составила 91,1; 78,5 и 62,2% соответственно. По данным J. Cohen et al., 10-летняя выживаемость 204 больных без биохимического рецидива согласно критерию Phoenix в группах низкого, среднего и высокого риска равнялась 80,56; 74,16 и 45,54% соответственно [19].

Таким образом, очевидно, что чем ниже уровень общего ПСА после криоабляции ПЖ, тем меньше вероятность рецидива РПЖ. До какого именно значения должен снизиться уровень ПСА, остается неясным.

D. Levy et al. в 2009 г. сообщили о корреляции уровня общего ПСА после криоабляции и вероятности биохимического рецидива РПЖ. При лечении 2427 больных значение ПСА < 0,6 нг/мл после криоабляции ПЖ было достигнуто у 80,2% пациентов. Пятилетняя БРВ у больных групп низкого, среднего и высокого риска составила 86, 67 и 51 % соответственно (определение Phoenix) при изначальном снижении уровня ПСА < 0,6 нг/мл. Если уровень ПСА после криоабляции составлял ≥ 0,6 нг/мл, через 24 мес в среднем у 29,5% больных отмечался биохимический рецидив РПЖ независимо от группы риска [20].

Информация об осложнениях первичной криоабляции ПЖ также представлена в Регистре COLD [17]. При

лечении 1198 пациентов задержка мочи отмечена в 3,6% случаев ($n=43$), что потребовало выполнения в последующем трансуретральной резекции (ТУР) ПЖ у 25 (2,1%) больных. Частота формирования ректальной фистулы составила 0,4%, недержание мочи имело место в 4,8% наблюдений (в том числе использование прокладок — у 2,9% больных). Из 354 пациентов, сексуально активных до лечения, сексуальная функция сохранилась у 25,2%, однако только в 8,8% случаев не потребовалась таблетированная или иная терапия эректильной дисфункции.

В табл. 2 представлены результаты первичной криоабляции ПЖ, полученные разными авторами, при длительности наблюдения от 12 до 120 мес [21].

Сальважная криоабляция ПЖ. Возможности лечения рецидива РПЖ после лучевой терапии ограничены. Сальважная криоабляция применяется для лечения таких больных более 10 лет [25].

В 2001 г. исследователи сообщили, что при сальважном лечении 38 пациентов биохимическая БРВ через 12 мес достигла 86%, через 24 мес — 74% [26]. По данным J. Izawa et al., 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива у пациентов с уровнем общего ПСА перед сальважной криоабляцией ≤ 10 нг/мл и ≥ 10 нг/мл составила 57 и 23% соответственно [27]. В 2006 г. P. Spiess et al. опубликовали данные, согласно которым уровень общего ПСА > 10 нг/мл ($p = 0,002$) до криоабляции и время удвоения ПСА ≤ 16 мес после криоабляции являлись факторами риска биохимического рецидива РПЖ при использовании критерия Phoenix [28].

Таблица 2. Результаты первичной криоабляции предстательной железы

Авторы, год публикации	Число пациентов	Криоген	Эффект лечения: уровень ПСА, нг/мл	Биохимическая БРВ по группам риска, %			Срок наблюдения, мес
				Низкий	Средний	Высокий	
D.A. Levy et al., 2009 [20]	2427	Аргон	Phoenix < 0,1	91,8	86,0	70,5	60
			< 0,5	76	67	56	—
			≥ 0,6	71	51	47	24
J.K. Cohen et al., 2008 [19]	204	Жидкий азот/аргон	Phoenix	81	74	46	120
J.S. Jones et al., 2008 [17]	1198	Аргон	ASTRO	85	73	75	60
			Phoenix	91	79	62	—
K.L. Prepelica et al., 2005 [22]	65	Аргон	ASTRO < 0,4	—	—	82	72
			< 0,1	—	—	50	—
				—	—	35	—
K.R. Han et al., 2003 [23]	122	Аргон	≤ 0,4	76	—	—	12
B.J. Donnelly et al., 2002 [16]	76	Жидкий азот	< 0,1	75	89	76	60
			< 0,3	60	77	48	—
D.K. Bahn et al., 2002 [24]	590	Жидкий азот/аргон	ASTRO < 0,1	92	89	89	84
				87	79	71	—
J.P. Long et al., 2001 [15]	975	Жидкий азот/аргон	< 0,1	76	71	61	60

В 2009 г. на конгрессе AUA были представлены результаты сальважной криоабляции ПЖ у 471 пациента (база данных Регистра COLD) [29]. У больных с уровнем общего ПСА после сальважной криотерапии $< 0,6$ нг/мл через 36 мес биохимический рецидив РПЖ отсутствовал в 75,9% случаев (критерий Phoenix); при уровне ПСА $\geq 0,6$ нг/мл через 12 мес частота биохимического рецидива составила 45%. Авторы сделали вывод о прогностическом значении первого определения ПСА после сальважной криоабляции.

При прямом сравнении сальважной РПЭ и криоабляции ПЖ у больных с рецидивом РПЖ после лучевой терапии 5-летняя БРВ составила 66 и 42% соответственно ($p=0,002$) [26] при использовании в качестве критерия прогрессии болезни двукратного повышения общего ПСА относительно надира. Следует отметить, что авторами не были оценены в достаточном объеме осложнения сальважной радикальной операции, встречающиеся, по данным литературы, чаще, чем при сальважной криотерапии. Согласно Регистру COLD частота недержания мочи (когда необходимо использование прокладок) после сальважной криоабляции ПЖ составляет 4,4%, частота формирования ректальной фистулы — 1,2%, случаев необходимости проведения ТУР ПЖ — 3,2% [17].

В табл. 3 представлены результаты сальважной криоабляции ПЖ в разных центрах [21].

Фокальная криоабляция ПЖ. Фокальное лечение РПЖ возможно при условии установления точной локализации опухоли внутри ПЖ. Поскольку существующие методы визуализации не позволяют достоверно судить о распространенности опухоли внутри ПЖ, единственным методом картирования РПЖ является сатурационная биопсия. В связи с вышеизложенным фокальную криоабляцию ПЖ следует считать экспериментальным видом лечения, проведение которого возможно при условии полного понимания пациентом всех преимуществ и недостатков данного вмешательства [34].

G. Onik et al. в 2002 г. опубликована первая работа о фокальной односторонней нервосберегающей криоабляции ПЖ [35]. При среднем сроке наблюдения 36 мес у всех наблюдавшихся 9 пациентов не отмечалось роста уровня ПСА; 6 пациентам из 9 была выполнена контрольная биопсия ПЖ, не выявившая РПЖ ни в одном случае; 7 пациентов из 9 отмечали удовлетворительную половую функцию.

В 2007 г. E. Lambert et al. сообщили о 36% биохимической БРВ после фокальной криоабляции ПЖ (9 пациентов из 25) при использовании порога нормы общего ПСА 1 нг/мл. Если бы авторы посчитали критерием эффективности лечения снижение уровня ПСА до 50% от исходного значения, выживаемость без биохимического рецидива составила бы 84% [36].

В 2008 г. G. Onik et al. представили результаты наблюдения за 48 пациентами, перенесшими фокальную криотерапию РПЖ. В течение 2 лет после лечения уровень ПСА оставался стабильным у 94% пациентов, составив в среднем 2,19 нг/мл. Через 1 год 24 пациентам была выполнена контрольная биопсия ПЖ, не выявившая РПЖ ни в одном случае [37].

Отсутствие универсального определения критериев эффективности фокальной терапии затрудняет интерпретацию вышеуказанных данных [38].

Заключение

Криоабляция ПЖ — эффективный, минимально инвазивный метод лечения РПЖ, который может применяться как первично, так и в случае рецидива опухоли после лучевой терапии. Благодаря усовершенствованию аппаратов для трансректальной ультрасонографии, использованию криоигл меньшего диаметра, катетера для согревания слизистой оболочки уретры, а также температурных датчиков число осложнений криодеструкции ПЖ не превышает таковое при других минимально инвазивных видах терапии РПЖ. Применение

Таблица 3. Результаты сальважной криоабляции ПЖ

Авторы, год публикации	Число пациентов	Криоген	Уровень ПСА, нг/мл	Биохимическая безрецидивная выживаемость, %	Время наблюдения, мес
D.A. Levy et al., 2009 [20]	471	Аргон	Phoenix $\leq 0,5$	75	36
B.J. Donnelly et al., 2005 [30]	46	Аргон	$< 0,3$	51	20
K.R. Han et al., 2003 [23]	29	Аргон	0,4	75	12
M.A. Ghafar et al., 2001 [31]	43	Аргон	0,3	74	20
J.L. Chin et al., 2001 [32]	118	Аргон	0,5	34	18
L.L. Pisters et al., 1997 [33]	150	Жидкий азот	$< 0,2$	31	17

игл 17 калибра 3-го поколения позволяет с высокой точностью устанавливать зону холодового поражения ПЖ для достижения максимального клинического эффекта. Изучение отдаленных результатов (наблюдение в течение 10–15 лет) криодеструкции ПЖ продолжается. В настоящее время к «оптимальным кандидатам» для криоабляции ПЖ относят пациентов пожилого возраста, отягощенных соматически, которым не по-

казана РПЭ. Кроме того, если учитывать растущую популярность различных видов лучевой терапии, весьма вероятно увеличение числа больных с рецидивом рака после ее проведения. В таких случаях сальважная криоабляция ПЖ оказывается более эффективной, чем динамическое наблюдение, и сопровождается меньшим количеством осложнений, чем спасительная РПЭ и гормонотерапия.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Patel B.G., Parsons C.L., Bidair M. et al. Cryoablation for carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol* 1996;63:256–64.
2. Lam J.S., Shvarts O., Beldegrun A.S. A new era for cryotherapy of prostate cancer? *Cont Urol* 2004;16(10):46–61.
3. Gonder M.J., Soanes W.A., Schulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol* 1966;3:372–8.
4. Flocks R.H., Nelson C.M., Boatman D.L. Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. *J Urol* 1972;108:933–5.
5. Megalli M.R., Gursel E.O., Veenema R.J. Closed perineal cryosurgery in prostate cancer. New probe and technique. *Urology* 1974;4:220–2.
6. Onik G. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 1993;72:1291–9.
7. Lee F. US-guided percutaneous cryoablation of the prostate cancer. *Radiology* 1994;192:769–6.
8. Cohen J., Miller R.J., Shuman B.A. Urethral warming catheter for use during cryoablation of the prostate. *Urology* 1995;45:861–4.
9. Tatsutani K., Rubinsky M., Onik G. et al. Effect of thermal variables on frozen human primary prostatic adenocarcinoma cells. *Urology* 1996;48:441–7.
10. Baust J.G., Gage A.A. The molecular basis of cryosurgery. *BJU International* 2005;95:1187–91.
11. Gage A.A., Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998;37(3):171–86.
12. Larsson T.R., Robertson D.W., Corica A. et al. In vivo interstitial temperature mapping of the human prostate during cryosurgery with correlation to histopathologic outcomes. *Urology* 2000;55(4):547–52.
13. Cytron S., Greene D., Witzsch U. et al. Cryoablation of the prostate: technical recommendations. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009;1:1–8.
14. Babaian R.J., Donnelly B., Bahn D. et al. Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 2008;180:1993–2004.
15. Long J.P., Bahn D., Lee F. et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001;57(3):518–23.
16. Donnelly B.J., Saliken J.C., Ernst D.S. et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology* 2002;60(4):645–9.
17. Jones J.S., Rewcastle J.C., Donnelly B.J. et al. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the Cryo On-line Data Registry. *J Urol* 2008;180:554–8.
18. Roach M. III, Hanks G., Thames H. Jr. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–74.
19. Cohen J.K., Miller R.J., Ahmed S. et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008;71:515–8.
20. Levy D.A., Pisters L.L., Jones J.S. Primary cryoablation nadir prostate specific antigen and biochemical failure. *J Urol* 2009;182:931–7.
21. Levy D., Avallone A., Jones J.S. Current state of urological cryosurgery: prostate and kidney. *BJU Int* 2010;105:590–600.
22. Prepelica K.L., Okeke Z., Murphy A. et al. Cryosurgical ablation of the prostate: high risk patient outcomes. *Cancer* 2005;15:1625–30.
23. Han K.R., Cohen J.K., Miller R.J. et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003;170(4 Pt 1):1126–30.
24. Bahn D.K., Lee F., Badalament R. et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60(2 Suppl 1):3–11.
25. Chin J.L., Lim D., Abdelhady M. Review of primary and salvage cryoablation for prostate cancer. *Cancer Control* 2007;14(3):231–7.
26. Pisters L.L., Leibovici D., Blute M. et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. *J Urol* 2009;182:517–27.
27. Izawa J.I., Perrotte P., Greene G.F. et al. Local tumor control with salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *J Urol* 2001;165:867–70.
28. Spiess P.E., Lee A.K., Leibovici D. et al. Presalvage prostate-specific antigen and PSA-doubling time as predictors of biochemical failure of salvage cryotherapy in patients with locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Cancer* 2006;107:275–80.
29. Levy D.A., Pisters L.L., Jones J.S. Impact of nadir post salvage cryoablation prostate specific antigen level on biochemical disease-free survival. Chicago, IL: Annual Meeting AUA 2009;abstr. 1981.
30. Donnelly B.J., Saliken J.C., Ernst D.S. et al. Role of transrectal ultrasound guided salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:235–42.
31. Ghafar M.A., Johnson C.W., De la Taille A. et al. Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *J Urol* 2001;166:1333–8.
32. Chin J.L., Pautler S.E., Mouraviev V. et al. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol* 2001;165(6 Pt 1):1937–41.
33. Pisters L.L., von Eschenbach A.C., Scott S.M. et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol* 1997;157(3):921–5.
34. Shelley M., Wilt T.J., Coles B. et al. Cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, July 18(3): CD005010.
35. Onik G., Narayan P., Vaughan D. et al. Focal “nerve-sparing” cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology* 2002;60(1):109–14.
36. Lambert E.H., Bolte K., Masson P. et al. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology* 2007;69:1117–20.
37. Onik G., Vaughan D., Lotenfoe R. et al. The “male lumpectomy”: focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol* 2008;26:500–5.
38. Barqawi A., Crawford E.D. Focal therapy in prostate cancer: future trends. *BJU International* 2005;95:273–4.