

機器導引經直腸高能聚焦超音波(海福 刀)治療攝護腺癌

江博暉教授

高雄長庚醫院泌尿科

前言

高能聚焦式超音波（high intensity focused ultrasound, HIFU, 海福刀）是一種僅須施行單次療程的非侵入性療法，於脊髓麻醉或全身麻醉狀態下費時 1-2 小時完成。操作時，會將一支狀似湯匙、其上帶有一塊彎曲壓電晶體和經直腸超音波(TRUS)掃描器（能將按照節拍發射的超音波聚焦至焦點上）的發射器置入直腸內。依據電腦演算法及 HIFU 的發射時序進行三維調整，而 HIFU 的強度和持續時間也會根據療法量身訂做。在操作過程中，會針對每一個欲治療的病灶，自動根據治療計畫控制並調整發射器在直腸內的位置，並對 TRUS 的狀況作即時的影像呈現，藉此確保術中發射出的高能聚焦式超音波能達到最高水準的精準度⁽¹⁾。

就物理層面而言，HIFU 的組織消融效果乃透過兩種作用機轉達成：熱效應和力學效應(圖 1)。熱效應意指組織吸收超音波的能量、將之轉換成熱能而使溫度上升的現象。如此產生的升溫現象，以及升溫區域所呈現出的幾何形狀，乃取決於晶體的形狀與大小、聚焦於該點的能量高低（超音波的頻率和強度）、發射器的移動演算法、功率設定，以及組織本身

的熱容量。如果在足夠的時間長度 (>4 秒) 內出現足量的溫度上升現象 (>80° C) , 即可透過凝固性壞死 (coagulative necrosis) 作用產生不可逆的組織傷害。就力學層面而言, 超音波會對組織施加負壓, 造成細胞內部形成空泡; 後者的大小會逐漸增加, 直到達成共振現象。這些空泡若突然塌陷, 會產生非常高的壓力 (20,000-30,000 巴), 進而傷害細胞。首先開始出現的個別病灶通常較為小型 (1.7 x 19-26 mm)、會相鄰出現, 而且會產生大量可重複出現且界線明確的消融區塊。在進行此項臨床程序的過程中, 由於落在焦點中的組織和周遭組織之間存在著陡峭的溫度梯度, 因此位於攝護腺外的鄰近構造 (亦即溫度較低的直腸、外括約肌和神經血管束) 並不會受到破壞⁽¹⁾。

現今市場上已推出兩款商用經直腸 HIFU 器材: 由 EDAP-TMS 出品的 Ablatherm[®], 以及由 SONACARE MEDICAL 出品的 Sonablate[®]; 由於兩者在技術、安裝的零件、治療施行次數、科學文獻評估和相關發表資料上都有顯著的差異, 因此其中一項器材的數據無法與另一項器材的數據直接進行統合!

本文所述乃藉由使用 Ablatherm[®]取得。

以 HIFU 治療早期局部攝護腺癌 (T 1-2)

近期已出現數份以 HIFU 作為早期局部攝護腺癌之初始療法的研究報告^(2, 3)。Blana 曾針對 140 名於德國和法國接受 HIFU 治療追蹤至少 5 年的病患 (T1-2、攝護腺特異抗原 (PSA) <15 ng/ml, 且 Gleason 分數 ≤ 7 分) 進行多中心研究^(4, 5)。結果發現切片陰性率為 86.4%, 而生化上無疾病率在治療 5 年後為 77%、治療 7 年後為 69%。同一群研究人員也在一份探討 163 名病患 (T1-2、N0、M0、PSA ≤ 20 ng/ml, 且 Gleason 分數 ≤ 7 分; 追蹤時間為 4.8 ± 1.2 年) 的德國研究中通報出 8 年的試驗數據, 並觀察到 5 年的生化存活

率為 75%⁽⁶⁾。Crouzet 曾提出一份探討 803 名病患（來自法國 6 處中心，追蹤時間為 42 ± 33 個月）的多中心分析^(7,8)。研究人員觀察到低風險組的 5 年後和 7 年後生化存活率（遵循 Phoenix 的定義）分別為 83%和 75%，而在中等風險組內則分別為 72%和 63%。低風險組和中等風險組的切片陰性率則分別為 84.9%和 73.5%。研究人員也觀察到 8 年後整體存活率、無轉移存活率和癌症專屬存活率分別為 89%、97%和 99%。與放射治療的預後相比，Crouzet 認為初始治療採用 HIFU 的預後至少與放射治療相當。這是一項相當合理的結論，如果考量到 2008 年一份探討 5,277 名男性（於美國接受攝護腺癌治療，並於 CAPSURE 資料庫內接受追蹤）的研究報告時（Argawal 等人，2008）⁽⁹⁾，我們也可以很合理地將該結論推廣到根除性攝護腺切除術的預後上。在接受放射治療（XRT）的 935 名男性中，有 587 人（63%）在接受治療的平均 38 個月後遭遇復發現象。在接受攝護腺切除術的 4342 名男性中，有 1590 人（30%）在接受治療的平均 34 個月後遭遇治療失敗現象。在於 2013 年，Thüroff/Chaussy 曾於美國泌尿學雜誌發表 704 名病患的數據（追蹤時間中位數>5 年，且最長追蹤 14 年）⁽¹⁰⁾。我們發現，在接受「根除性 HIFU」（意指完成前置輔助性減積 TUR 手術後一個月時，再接著進行完整 HIFU 術式的組合療法）後 PSA 達到最低點的比例和不需再接受救援療法之比率都相當良好。若將 15%的 HIFU 再治療率納入考量，則 10 年後已接受「救援療法」的機會在低風險組內（根據 D'Amico）為 1%、中等風險組內為 28%，而在高風險組內為 32%。手術後一年並未發生嚴重的副作用，但攝護腺狹窄性萎縮使得術後一年內有 15%的病患必須再次接受經尿道手術狹窄切開。並未出現一年以後才發生的晚期副作用，前置輔助性 TUR 手術也並未誘使癌症轉移⁽¹¹⁾。

高雄長庚經驗

2009 年我們開始海福刀的臨床試驗。2011 正式納入治療攝護腺癌範疇，迄今已累積三百例病例。

我們將接受海福刀、冷凍治療、傳統根治性前列腺切除手術，以及近接放射線治療之病人，依 D'Amico 分類將病人分為低危險群 (PSA \leq 10, 葛里森分數 \leq 6 且臨床期別為 T1-2a), 中危險群 (PSA 在 10-20 之間, 葛里森分數為 7, 或臨床期別為 T2b), 高危險群 (PSA > 20, 葛里森分數 \geq 8, 或臨床期別為 T2c-T3a)。在 PSA 失敗率上 (根治性手術 PSA > 0.2 則算治療失敗, 其他為最低值再+2), 於低以及中危險群中, 4 種術式並沒有差別 (Figure 2a,b), 不過在高危險群中, 放射線治療若無輔以荷爾蒙治療則治療成績最差 (Figure 2c)。在副作用方面, 傳統手術治療有高達 11.3% 病人須使用尿布 (table 1), 其他 3 種術式則不常見。在性功能方面, 以 HIFU 具有將近 4 成可保留住性功能為表現最優 (figure 3), 當然如做局部 HIFU, 則將近 90% 可保留性功能。在國際攝護腺症狀量表 (figure 4) 及生活品質評分 (figure 5) 均是海福刀術後有較佳的表現。而海福刀與冷凍治療的腫瘤控制及術後功能性比較, 也在 2015 年 *Annals of Surgical Oncology* 發表⁽¹²⁾

以 HIFU 治療意外發現的攝護腺癌

在有症狀的良性攝護腺肥大而接受腺瘤切除術 / 鈦雷射剷除術或 TURP 的病患中, 最多會有 12% 的病患經由組織學檢查「意外」發現其體內存在攝護腺癌。因此, 這類病患可能會需要或希望接受治療, 但由於先前曾接受 TURP, 因此傳統療法在進行上可能有困難。在 2000 年時, 慕尼黑團隊便開始利用 HIFU 施行此項療法⁽¹³⁾, 以不具侵入性的方式

治療這些「已經歷經尿道前列腺切除療法」的病患：分析中共有 65 名患有意外發現之攝護腺癌的病患，其年齡為 70 歲（全距：57-87 歲）。PSAi 為 4.9（1-32）、攝護腺體積為 39 c.c.（16-130 c.c.），而已切除的攝護腺重量中位數為 20 克（1-95 克）。組織學檢查結果顯示陽性切除組織的佔所有組織比例中位數為 5%（5-50%），而 Gleason 分數中位數為 5 分（3-9 分）。病患全部都在脊髓麻醉狀態下、接受單次的經直腸 HIFU 療程（機械式 Ablatherm[®]整合式造影系統，EDAP-TMS〔法國里昂〕出品）⁽¹⁴⁾。追蹤時，於 1.8（0.7-5.9）個月後測得數值為 0.07（0-3.67）的 PSA 最低點，而數值達到<0.1 和<0.5 ng/ml 的病患比例分別為 62%和 81%。在平均 48 個月（3-110 個月）的追蹤期過後，發現 PSA 的中位數數值為 0.13（0-8.3），相當於 PSA 的中位數變化速率為每年 0.01 ng/ml。術中和術後的副作用都相當輕微（Clavien 級別為 I-III 級者的比例<15%）。長期追蹤的結果顯示：後續阻塞案例的其中 15%是由壞死組織或膀胱頸狹窄所引發。其他長期副作用則為輕度副作用：包含中度應力性尿失禁第 I 級（11%）和泌尿道感染（14%）。在中位數為 33 個月的追蹤期中，無疾病存活時間的中位數為 31 個月。並未發生癌症專屬死亡案例。0.07 ng/ml 的 PSA 最低點，以及每年 0.01 ng/ml 的 PSA 變化速率，代表對於罹患意外發現之攝護腺癌的病患而言，HIFU 可作為一項治癒性療法使用。病患在接受「密切觀察」療法時、因癌症並未接受治療所衍生的心理負擔，或者在接受根治性手術或放射治療時、因擔心出現重大副作用所衍生的心理負擔，都可以利用此項非侵入性經直腸療法而可避免。

以局部性 HIFU 治療原發性攝護腺癌

攝護腺癌過度治療的情形在癌症治療上僅次於甲狀腺癌，因此非常需要發展出侵犯性較

低、且符合治療需求的療法。PIVOT 試驗證實，很難在治療最初 15 年內展現出根除性手術療法相較於無治療的優勢。攝護腺癌的局部療法係與過去在乳癌或腎臟癌 (<40 mm) 治療中出現的發展遵循著一樣的原則；在後兩種癌症中，實際上已證實保守療法（乳房腫塊切除術或腎臟部分切除術）在腫瘤學上與腎臟全切除術一樣有效，同時又能儘可能保存腎功能。數十年來，對於淺層膀胱尿路上皮癌而言，經尿道膀胱腫瘤切除手術(TURB)此項局部療法一直是早期膀胱癌「黃金標準」療法；因此，對於患有單一病灶、風險較低且預後良好之攝護腺癌的病患而言，提出這樣的策略似乎是一項合理的做法。目標是為罹患不具侵犯性、僅含單一病灶之局部攝護腺癌的病患，設計一種範圍僅限於腫瘤和安全邊界（safety margin）的部分治療。這種療法應能在治療失敗或復發時進一步「升級」成大範圍療法。因此，有兩大目標：須使括約肌功能和性功能保持正常。在 Muto 的論文中，有 29 名病患接受了局部 HIFU 療法，結果低風險組受試者（T1-T2A、Gleason 分數 ≤ 6 分且 PSA < 10）於 2 年時的生化上無惡化存活率為 83.3%，而中等風險組（T2B 或 Gleason 分數為 7 分或 PSA > 10）則為 53.6%⁽¹⁵⁾。於再次接受切片檢查的 17 名受試者中，12 個月時的切片陰性率為 76.5%。首次開創於「HIFU 前施行 TUR」之療法的 Vallancien，一開始發表的也是其以 Ablatherm 施行局部療法的經驗⁽¹⁶⁾。

對於過度治療這項問題而言，攝護腺癌的局部療法是一項不具侵入性的解決辦法。局部療法是與密切觀察競爭的一項處置方式，但前者讓病患不會因為 PSA 逐漸上升而出現心理負擔，而且在癌症局部復發的案例中，也不會不利於未來可能需要施行的根除性療法。數項探討局部療法的研究目前正在進行當中。

以局部性 HIFU 治療曾接受放射治療失敗的攝護腺癌

於放射治療失敗後施行的救援 HIFU 已展現出良好的成果，而且副作用比傳統療法還少。

不過，其副作用（尤其是尿失禁）的發生率仍有改善空間。由於部分放射治療失敗後出現局部復發的案例，其範圍可能「僅有」單一病灶，因此「局部性救援療法」可能可以解決上述難題。目前在法國，有一項探討局部性救援療法的研究正處於招募受試者的階段

(17)。

副作用

在 HIFU 開始累積使用經驗的相對上早期即已確立了 HIFU 的副作用，最常見的副作用為接受完全、根除性 HIFU 後發生的勃起功能障礙（發生率為 32-61%）。這是相當大的範圍，反映出「某些特定案例中成功施行了神經保留性術式」的事實。由 HIFU 誘發攝護腺囊出現纖維化萎縮、進而引發之膀胱頸或攝護腺窩狹窄的發生率為 15%，且主要發生於初級小腺體內。與任何攝護腺療法相同的是，治療後也可能發生輕度應力性尿失禁，但此病症通常僅短暫發生，而且造成阻塞的是 TUR 本身而非 HIFU——HIFU 對括約肌直接造成的傷害極為罕見。第 I 級尿失禁（1 片尿布）的發生率為 4.6-16%，而第 II 級尿失禁（2-3 片尿布，晚上不會失禁）為 0.7-9.8%；第 III 級尿失禁（>3 片尿布，白天和晚上都可能失禁）則相當罕見。當然過去也探究了術後尿失禁的現象，而在 TURP/HIFU 組合療法的使用經驗中其發生率顯然甚低，尤其當 TUR 是在 HIFU 的至少 1 個月前施行時更是如此。

攝護腺在多數情況下並非「無菌的器官」，因此術後常會發生泌尿道感染（2-48%）。過去已證實：在術前及術後接受抗生素治療，並於 HIFU 術式前接受前置輔助性 TURP，使

得「局部環境呈現無菌狀態」的病患中，泌尿道感染的發生率會顯著低於僅接受 HIFU 治療的病患。自從機器導引 Ablatherm-HIFU 術式問世以來，2000 年以後首次接受治療的病患中即未再出現由 HIFU 誘發直腸-尿道瘻管的案例⁽¹⁸⁾，而且 2005 年以後於放射治療後接受救援療法的病患中，由 HIFU 誘發直腸-尿道瘻管的案例也相當少見（以此項第三代器材使用於 T1-2 病患時，發生率 $<0.1\%$ ）^(19,20)。在施行 HIFU 之後不會觀察到直腸或膀胱傷害、全身性副作用。近期一項於日本進行的前瞻性生活品質（QOL）研究曾通報出研究結果（Shoji 等人，2010）⁽²¹⁾。研究人員利用包含 FACT-P 和 SHIM 在內的標準問卷，於施行 HIFU 之前及追蹤 6、12 和 24 個月時分別對 326 名男性施測，藉此評估 HIFU 對生活品質的影響。其主要結論為：以 HIFU 治療局部攝護腺癌時，功能性預後和生活品質預後都會優於接受其他療法後的情況。

放射治療失敗後的救援 HIFU

目前，接受外部放射治療後、接受低劑量率和高劑量率近接療法（brachytherapy）後、接受冷凍療法或生化上 PSA 惡化後、接受初始 HIFU 失敗後，以及接受多重前置組合療法後（手術和放射治療後再次復發）癌症復發的病患，均可以 HIFU 作為局部救援療法。。這是因為復發性疾病基本上並沒有決定性療法（definitive treatment）。根據 Argawal 和 CAPSURE 的數據，即使接受放射治療的病患在 10 年時也會有 63%復發⁽⁹⁾。幾乎在所有情況下，此族群所採用的救援療法都會是荷爾蒙(雄性素剝奪)療法（比例佔 93.5%）。只有在 3.9%的案例中才會採用：救援根除性攝護腺切除術（0.9%）或冷凍療法（3.0%）。過去學界已體認到救援根除性攝護腺切除術和冷凍療法比較像是理論上的治療選項（致病率甚高）。其原因可能是因為術式複雜度較高、副作用發生率高，及成本高。近期曾出現

兩份與「放射治療失敗後所施行之救援 HIFU」有關的論文：Murat 延續了 Lyon 的病患系列研究，並報告 167 名接受救援 HIFU 的預後結果，發現切片陰性率為 73%，而 5 年整體存活率為 84%。研究中並未觀察到直腸相關併發症，但尿失禁發生率為 49.5%，近似於救援根治性攝護腺切除術系列研究所通報的發生率⁽²²⁾。

Berge 等人曾針對一項探討救援 HIFU 的前瞻性研究觀察到生化上治療失敗率為 39.1%。在該研究的世代中，尿失禁發生率顯著低於 Lyon 的研究世代（Berge 等人的研究世代中，有 17.3%發生第 II 或 III 級的尿失禁）⁽²³⁾。其中有一名病患身上出現尿道-直腸瘻管。救援 HIFU（無論為完整或局部療法）對於接受放射治療失敗後的病患而言，仍然是一項值得一試的治療選項。雖然術後確實會伴隨不容小覷的併發症（由放射治療導致的纖維化組織所引發），但是對於放射治療後發現出現局部復發的病患而言，救援 HIFU 都是應當考慮的一項治癒性療法⁽²⁴⁾。

手術後或手術併用放射治療失敗後施行的救援 HIFU

局部 HIFU 是一種精準度極高、以肉眼可見之組織為對象的三維局部凝固療法。利用專為各種組織設計的軟體（可變更 HIFU 的各項參數），可以對局部復發腫瘤組織和已接受放射治療的組織同時進行治療。術後的 PSA 最低值乃主要取決於接受治療之局部腫瘤組織的量，而且已證實為一項預後因子。很難取得高同質性病患族群的長期治療結果，因為治療個案之間存在極高的多樣性。在任何情況下，是否施行高度有效之局部腫瘤摧毀療法，均應按照個案的情況決定⁽²⁵⁾。過去曾有報告長期治療後（>10 年）成功治癒的案例⁽²⁶⁾。

HIFU 治療失敗後的再治療

若攝護腺癌的範圍僅限於局部且風險屬於低度或中度，而且攝護腺先前曾接受經尿道切

除，並以 Ablatherm 進行完整治療，則 7 年後的局部復發率將介於 10%和 15%之間。接受 HIFU 治療後的攝護腺通常體積較小（3-8 c.c.）且已纖維化；對這些攝護腺再次施行治療時並不困難。若對這些案例再次施行「救援」HIFU，在腫瘤學上會與初次治療一樣有效。但是與初次 HIFU 後不同的副作用為：陽痿發生率會上升（上升到接近 100%）。HIFU 是唯一一種可以重複施行（至少重複一次）而不會使排尿功能方面的副作用顯著增加的局部組織療法。

以 HIFU 治療晚期或荷爾蒙抗性攝護腺癌

雖然完整論文尚未獲得發表，但 2010 年已經出現數份與「以 HIFU 治療較具侵犯性之疾病」有關的研究摘要⁽²⁷⁾；由於其結果令人信服且使人振奮，因此有必要在此一提。現有的大多數 HIFU 預後報告，其對象通常僅限於 T1-2 患者，或接受放射治療後失敗的患者。第一份探討 T3-4 疾病的報告是由慕尼黑團隊所提出，其中納入了 113 名追蹤時間中位數為 4.6 年的病患。此病患世代的 PSA 變化速率中位數為每年 0.19 ng/ml，而癌症專屬存活率為 96.4%。我們也曾通報一份先導系列研究；該研究納入了 55 名於接受荷爾蒙治療失敗發生 PSA 惡化現象、且經局部切片檢查證實腫瘤復發的男性患者。在平均 21 個月的追蹤期內，攝護腺癌專屬存活率為 87.3%。這樣的結果令人印象深刻且使人振奮，因為此群病患的預後極差，存活時間中位數也甚短。

再次施行 HIFU 後失敗時施行的救援放射治療

在一段時間後，HIFU 還是會有些許程度的失敗率（包含 15%的再治療率），因此多年來已有探討「救援放射療法」作為 HIFU 治療失敗的研究。Riviere 曾發表第一份相關論文，並證實了此一治療方式的安全性及可行性⁽²⁷⁾。

HIFU 所引起的免疫誘導作用

在發展有效的輔助性免疫治療策略以支援其他攝護腺癌療法方面，近期已經出現一些進展。目前有數項免疫療法正接受研究，包括免疫調節性細胞激素 / 作用細胞、胜肽。近期數項研究已檢視了以 HIFU 誘使免疫反應啟動的可能性⁽²⁸⁻³⁰⁾。

結論

海福刀並非處於「實驗」階段，而是已進入「臨床」階段的原發性攝護腺癌局部療法；亦可作為放射治療失敗後的救援療法，以及晚期攝護腺癌的輔助性緩和療法。2015 年 10 月美國食品藥物管理局通過海福刀可在美國上市使用。其用途可以是「根除性 HIFU」（整合了 TUR），也可以是「局部 HIFU」（不具侵入性，不與 TUR 併用）。HIFU 的多用途在攝護腺癌的各種療法中顯得相當獨特；攝護腺癌是一種多元且病例越來越多的慢性疾病。HIFU 並非一項可取代單一傳統療法或與之競爭的療法；相反地，其適應症與所有療法都有一定程度的重疊。作為一項術後致病率低且不具侵入性的治療選項，在任何年齡、任何健康狀況的病患，HIFU 都可能適用。HIFU 可以幫助病患將接受手術、放射治療或荷爾蒙失敗的時間點延後，直到這類療法確實無可避免且符合治療效益最佳時再接受治療。以 HIFU 誘發免疫誘導作用、藉此產生輔助性療效的做法，目前仍處於研究階段。

參考文獻

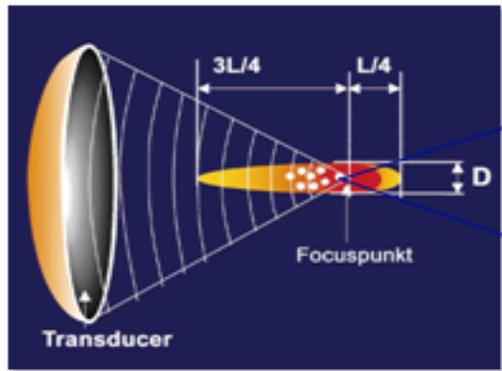
1. Thüroff S, Chaussy C: High-Intensity focused ultrasound for prostate cancer. In: Li-Ming Su and Stephen C.Young (eds). *Early Dignosis and Treatment of Cancer: Prostate Cancer 2008*, Saunders Elsevier, Chapter 9: 177-192.
2. Lee HM et al.: High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9: 439-443.
3. Poissonnier L et al.: Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51:381-387.
4. Blana A et al.: First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer. *Eur. Urol* 2008; 53(6):1194-1201.
5. Blana A et al.: Eight years`experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology* 2008; 72(6):1329-1333.
6. Ganzer R et al.: PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2008; 53:547-553.
7. Crouzet S, et al.: Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010; 58 (4): 559–566.
8. Crouzet S et al.: Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: early salvage high intensity focuse ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiotherapy and Oncology* 2012; 105(2): 198-202.
9. Argawal et al.: Treatment Failure After Primary and Salvage Therapy for Prostate Cancer Likelihood, Patterns of Care, and Outcomes. *CANCER* 2008; 112 (2): 307-14.
10. Thüroff, S., Chaussy, C.: Evolution and outcomes of 3 MHz High intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer over 15 years. *The Journal of Urology* 2013; 190(2):702-10.
11. Chaussy C et al.: Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J. Endourol* 2001; 15: 437-440.
12. Liu YY, Chiang PH: Comparisons of oncological and functional outcomes between primary whole gland cryoablation and high intensisty focused ultrasound for localized prostate cancer. *Ann Surg Oncol* 2015 Jun 19 (Epub ahead of print)
13. Chaussy C, Thüroff S: The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep* 2003; 4: 248-252.

14. Ficarra V et al.: Short-term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer. *BJU Int* 2006; 98: 1193-1198.
15. Muto S et al.: Focal therapy with high intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38(3): 192-199.
16. Vallancien G et al.: Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. *J Urol* 2004 ; 171 (Pt 1): 2265-2267.
17. Gelet A et al.: Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urol* 2004; 63: 625-629.
18. Chaussy CG, Thüroff S.: Robot-assisted high-intensity focused ultrasound in Prostate Cancer. *J Endourol* 2010; 245:843-7.
19. Chaussy C, Thüroff S.: Local recurrence of prostate cancer after curative therapy. HIFU (Ablatherm) as a treatment option. *Urologe A* 2006; 45 (10):1271-1275.
20. Baumunk et al.: HIFU in Salvage Treatment of Patients with Prostate Cancer after Primary External Radiation Therapy – Status 2012- *Akt Urol*, Online-Publikation (2012).
21. Shoji S et al.: Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: a prospective study. *Int J Urol* 2010; 17(8):715-719
22. Murat FJ et al.: Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55(3): 640-647.
23. Berge V et al.: A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2010; 44(4): 223-227.
24. Thüroff S, Chaussy C.: High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events. *Mol Urol* 2000; 4: 183-187.
25. Thüroff S, Chaussy C.: High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol* 2003; 17: 673-677.
26. Hayashi M et al.: Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment for patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol* 2007; 14:1048-1050.
27. Riviere J et al.: Salvage Radiotherapy after high-intensity focussed ultrasound for recurrent localized prostate cancer. *European Urology* 2010; 58 (4):567-573.

28. Kiel H.J., Thüroff S.: Induction of systemic PSA-specific T cell response in prostate cancer patients after treatment with high intensive focused ultrasound . 23th World Congress of Endourology & SWL August 23-26, 2005. Amsterdam, MP01-11.
29. Lu P et al.: Increased infiltration of activated tumor-infiltrating lymphocytes after high intensity focused ultrasound ablation of human breast cancer. *Surgery* 2009; 145 (3): 286-293.
30. Wu F et al.: Expression of tumor antigens and heat-shock protein 70 in breast cancer cells after high-intensity focused ultrasound ablation. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(3): 1237-1242.

Figure 1

HIFU Basics

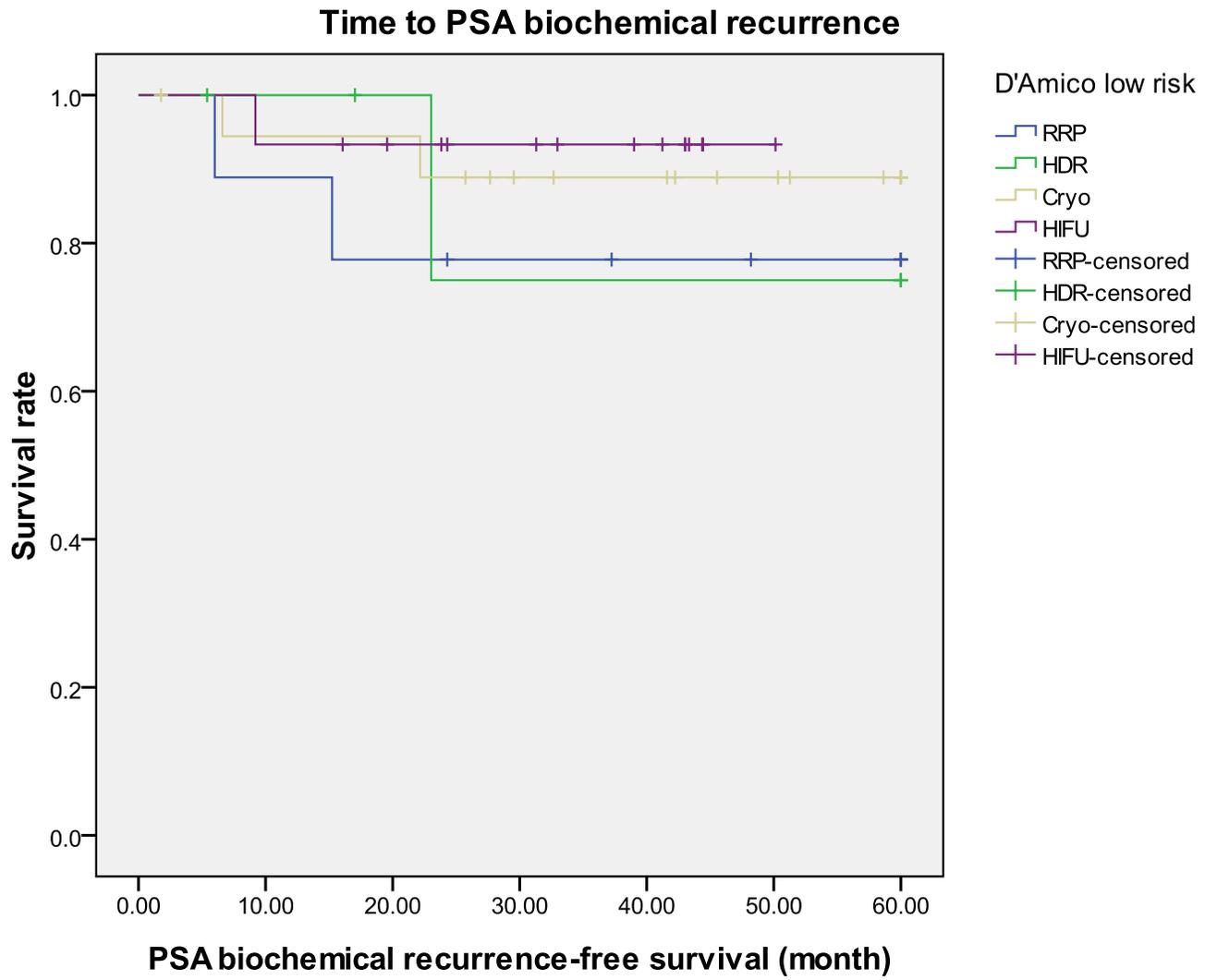


1. Thermal effect



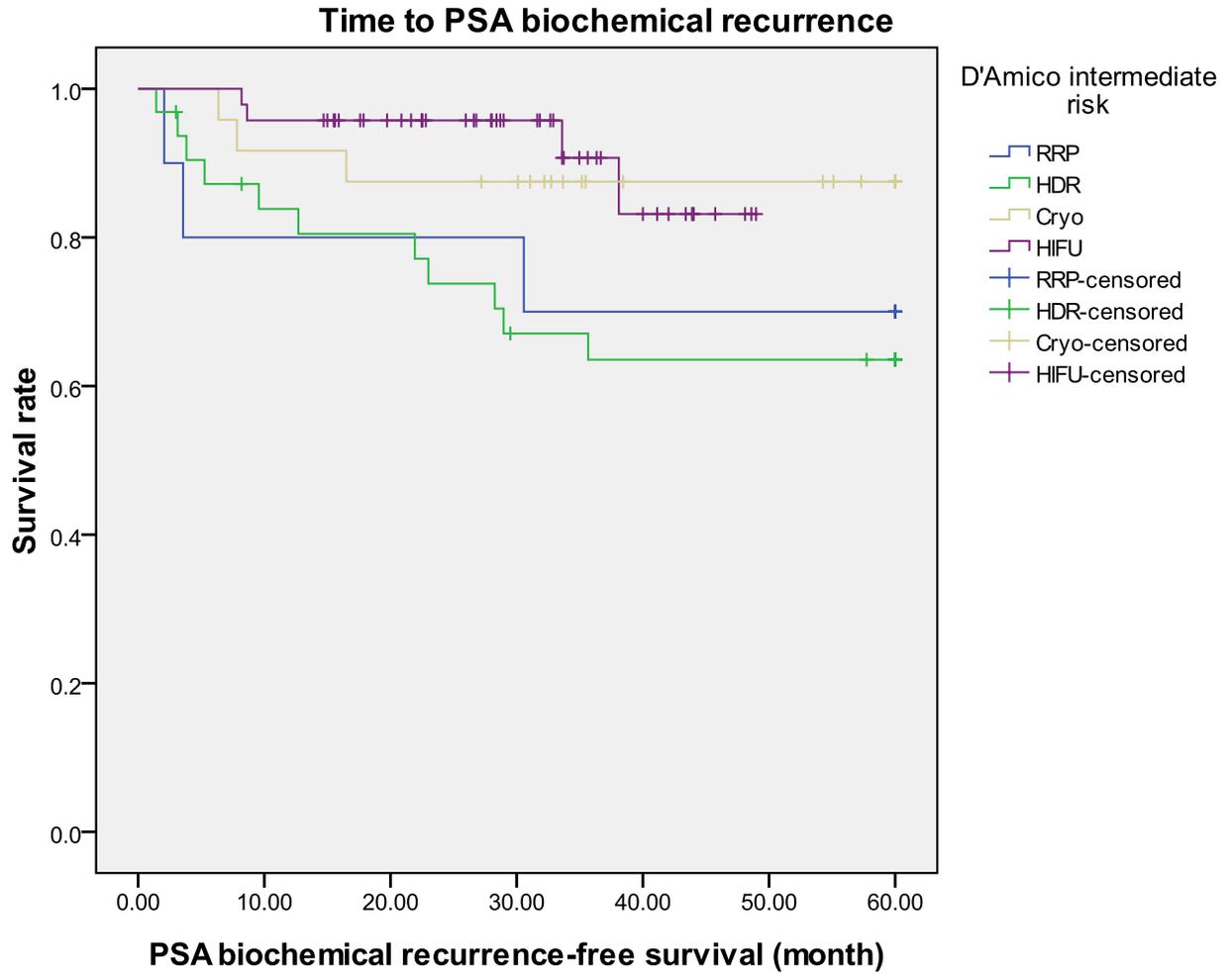
2. Mechanical effect

Figure 2 a



Log Rank test P = 0.689

Figure 2b



Log Rank test

Int risk P = 0.043

RRP vs HDR P = 0.765

RRP vs Cryo P = 0.212

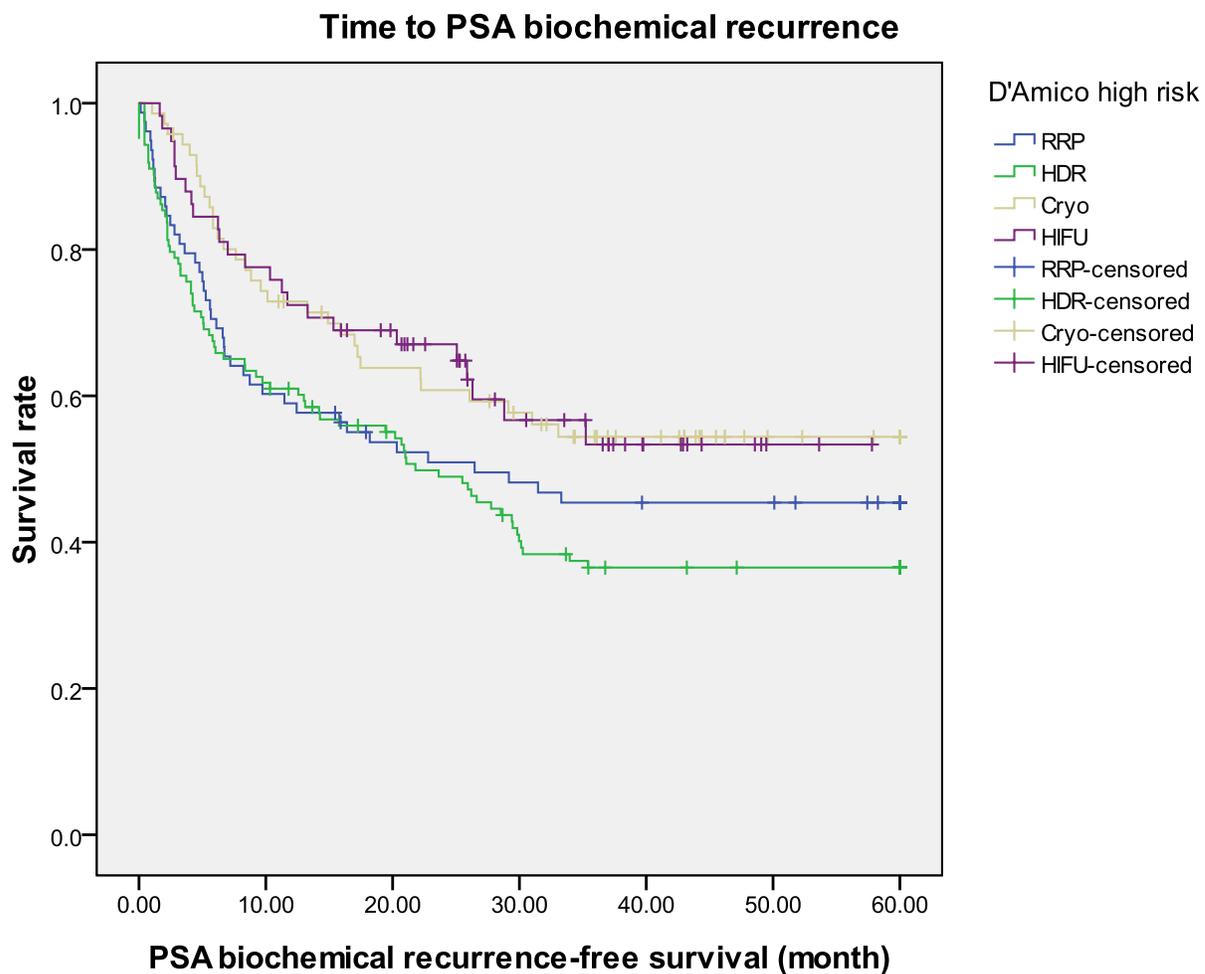
RRP vs HIFU P = 0.169

HDR vs Cryo P = 0.065

HDR vs HIFU P = 0.016

Cryo vs HIFU P = 0.777

Figure 2c



Log rank test

High risk P = 0.027

RRP vs HDR P = 0.343

RRP vs Cryo P = 0.140

RRP vs HIFU P = 0.156

HDR vs Cryo P = 0.012

HDR vs HIFU P = 0.026

Cryo vs HIFU P = 0.977

Table 1 Postoperative complications

Variable	RRP (N=97)	HDR (N=161)	Cryo (N=114)	HIFU (N=120)	P value
Urethral stricture, N (%)	29 (29.9)	10 (6.2)	4 (3.3)	13 (10.8)	0.000
Secondary TURP or OIU, N (%)	28 (28.9)	18 (11.2)	10 (8.8)	16 (13.3)	0.000
Urinary incontinence, N (%)	11 (11.3)	1 (0.6)	2 (1.6)	3 (2.5)	0.000
Epididymitis, N (%)	2 (2.1)	6 (3.7)	8 (7.3)	7 (5.8)	0.311
Scrotal edema, N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	85 (74.7)	0 (0.0)	0.000
Rectal injury, N (%)	1(1.0)	3 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.243
Irradiation cystitis, N (%)	0 (0.0)	6 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.006
Irradiation proctitis, N (%)	0 (0.0)	7 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.002
De novo Erectile dysfunction at 12 months, N (%)*	32/38 (84.2)	30/34 (88.2)	44/50 (88.0)	21/32 (65.6)	0.042

*Erectile dysfunction were restricted to those men who reported IIEF-5 \geq 17 at baseline

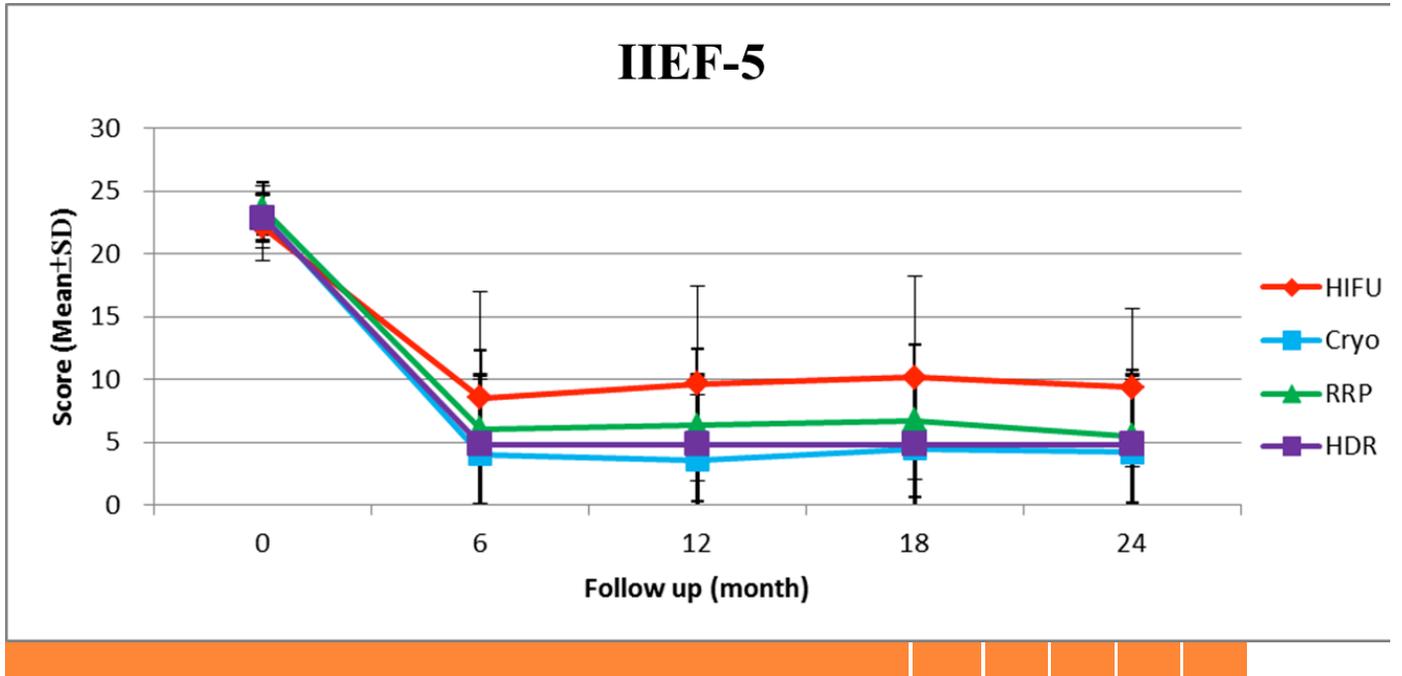
RRP: radical retropubic prostatectomy

HDR : high dose rate brachytherapy

Cryo: cryoablation

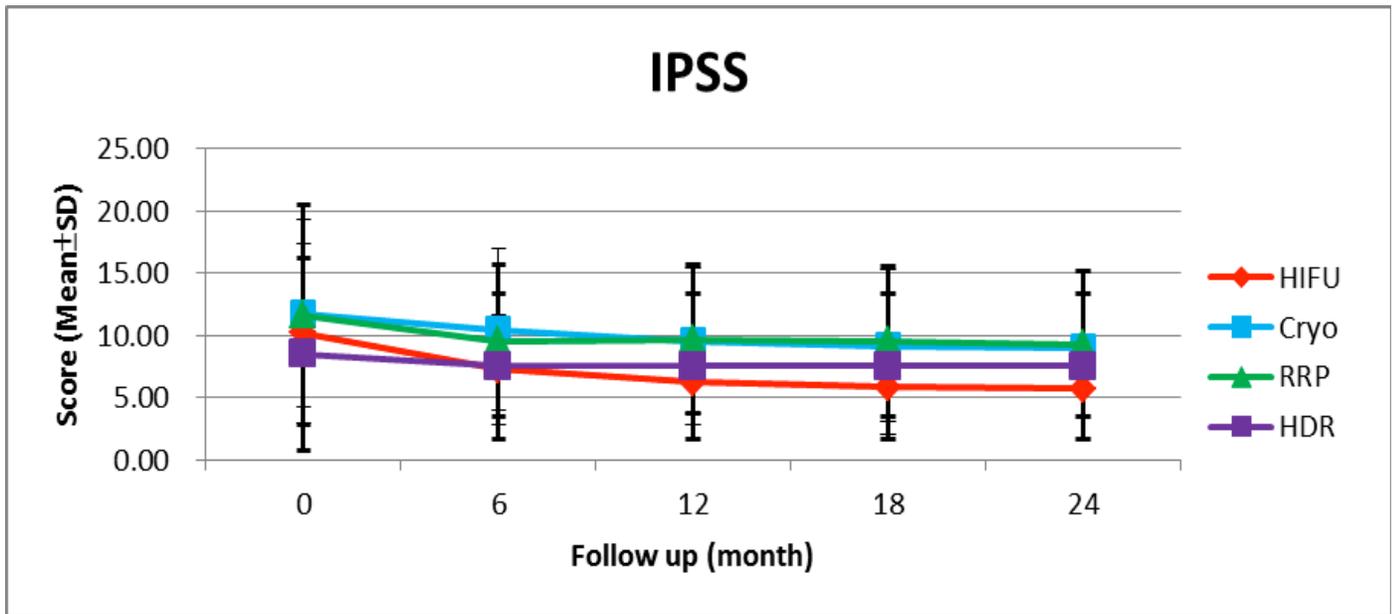
HIFU: high intensity focused ultrasound

Figure 3



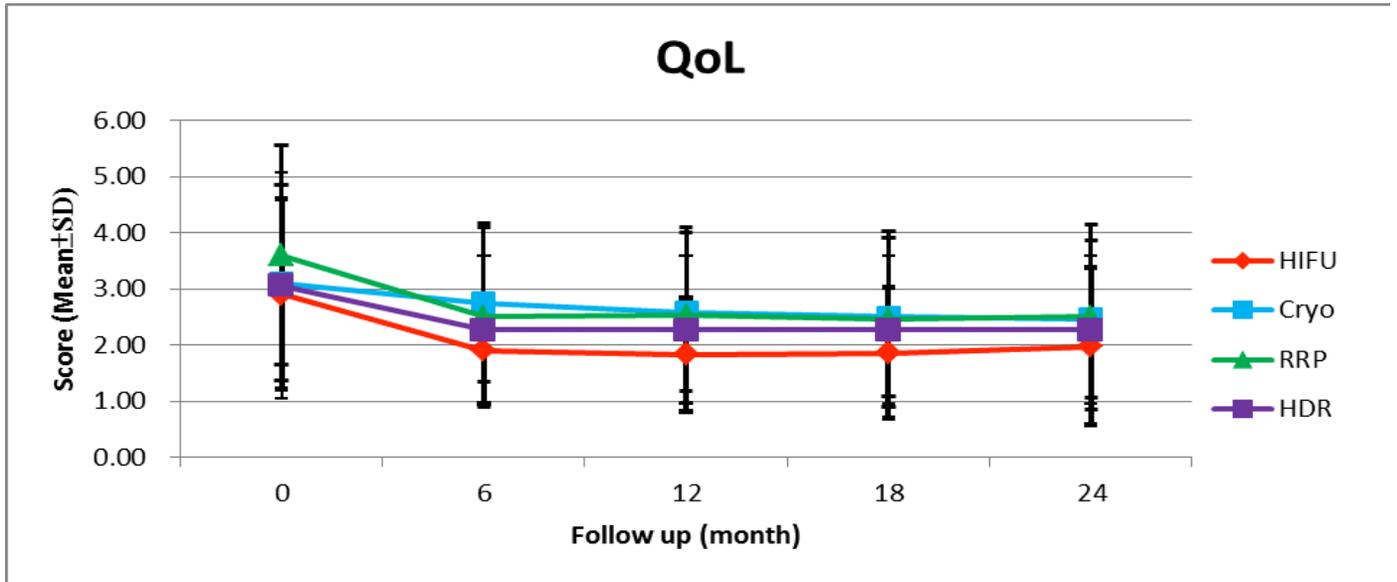
	baseline	6 months	12 months	18 months	24 months
RRP	23.61 ± 2.13	6.08 ± 6.27	6.33 ± 6.06	6.74 ± 6.07	5.48 ± 5.28
HDRBT	22.88 ± 1.81	4.85 ± 5.52	4.81 ± 5.47	4.79 ± 5.32	4.76 ± 5.48
Cryoablation	22.96 ± 2.44	4.02 ± 5.95	3.61 ± 5.21	4.50 ± 5.96	4.18 ± 5.89
HIFU	22.10 ± 2.62	8.55 ± 8.41	9.67 ± 7.74	10.16 ± 8.11	9.36 ± 6.33
P value	0.054	0.031	0.003	0.008	0.067

Figure 4



	baseline	6 months	12 months	18 months	24 months
RRP	11.64 ± 8.84	9.55 ± 6.11	9.69 ± 6.01	9.52 ± 6.05	9.31 ± 5.83
HDRBT	8.51 ± 7.73	7.51 ± 5.81	7.48 ± 5.56	7.49 ± 5.67	7.50 ± 5.43
Cryoablation	11.73 ± 7.53	10.43 ± 6.5	9.54 ± 5.87	9.15 ± 6.08	9.04 ± 6.30
HIFU	10.16 ± 7.24	7.26 ± 4.41	6.25 ± 3.42	5.82 ± 3.75	5.70 ± 3.53
P value	0.100	0.009	0.021	0.047	0.184

Figure 5



	baseline	6 months	12 months	18 months	24 months
RRP	3.60 ± 1.96	2.50 ± 1.59	2.52 ± 1.57	2.45 ± 1.56	2.50 ± 1.65
HDRBT	3.06 ± 2.01	2.27 ± 1.33	2.30 ± 1.42	2.32 ± 1.28	2.33 ± 1.47
Cryoablation	3.11 ± 1.74	2.75 ± 1.41	2.59 ± 1.42	2.5 ± 1.41	2.47 ± 1.40
HIFU	2.91 ± 1.69	1.90 ± 0.14	1.83 ± 1.01	1.86 ± 1.17	1.98 ± 1.4
P value	0.266	0.017	0.097	0.318	0.794