

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
der Medizinischen Fakultät der
Otto-von-Guericke Universität Magdeburg

Hochintensiver fokussierter Ultraschall beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom
Onkologische Ergebnisse im
direkten Vergleich eines erfahrenen und unerfahrenen Therapiezentrum

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät

der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Ulrich Heile

aus Bremen

Magdeburg 2014

Bibliographische Beschreibung

Heile, Ulrich

Hochintensivierter fokussierter Ultraschall bei Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom – Onkologische Ergebnisse im direkten Vergleich eines erfahrenen und unerfahrenen Therapiezentrum – 2014 – 104 Bl., 11 Abb., 8 Tab., 6 Anl.

Kurzreferat

96 Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (D'Amico) wurden an 2 HIFU Zentren mit unterschiedlicher Erfahrung (n=48 erfahrenes Zentrum Lyon/Frankreich; n=48 unerfahrenes Kollektiv Charité Berlin) im Sinne einer Paarvergleich Analyse hinsichtlich des biochemisch-rezidivfreien Überlebens (BRÜ) und funktioneller Miktionsparameter prä- und postinterventionell verglichen. Unterschieden wurde, ob eine alleinige HIFU oder eine HIFU plus transurethraler Prostataresektion (TUR-P) erfolgte. Die Patienten aus Lyon wurden retrospektiv aus der @-registry Datenbank extrahiert. Die „Berliner“ Patienten wurden prospektiv evaluiert.

Ergebnisse: Der postoperative PSA-Nadir war im Berliner Kollektiv für HIFU (0,007 vs. Lyon 0.34 ng/ml; p=0,037) und HIFU und TUR-P (0,25 vs. Lyon 0,42 ng/ml; p=0,003) niedriger. Die beiden Kollektive waren bei alleiniger HIFU hinsichtlich des BRÜ vergleichbar (Berlin 4,77, Lyon 5,23 Jahre; p=0,741). Jedoch zeigte sich für die Patienten mit HIFU + TUR-P der Berliner Gruppe ein ungünstigeres BRÜ (Berlin 3,02, Lyon 4,59 Jahre; p=0,05). In der Subgruppenanalyse wiesen diejenigen Patienten mit HIFU + TUR-P eine ungünstigere Prognose auf (p= 0,009). Die mittlere Gesamtbeobachtungszeit lag bei 3,36 Jahren für die alleinige HIFU und 2,26 Jahren für HIFU+TUR-P. Weder HIFU (p=0,117) noch HIFU+TUR-P (p=0,131) hatten einen Einfluss auf das Miktionsverhalten.

Schlussfolgerung: Das 4-Jahres-BRÜ nach HIFU und HIFU+TUR-P ist mit dem der Standardtherapien vergleichbar, das Ergebnis ist auf Grund der geringen Patientenzahl und der kurzen Nachbeobachtungszeit erheblich eingeschränkt.

Schlüsselwörter:

Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), Paarvergleichsanalyse (matched pair)

Inhaltsverzeichnis	Seite
1	Einleitung..... 7
1.1	Die normale Prostata..... 7
1.1.1	Anatomie, Aufbau und Funktion..... 7
1.1.2	Histologie..... 8
1.2	Das Prostatakarzinom..... 9
1.2.1	Epidemiologie..... 9
1.2.2	Ätiologie..... 10
1.2.2.1	Alter..... 10
1.2.2.2	Ethnische Herkunft..... 10
1.2.2.3	Genetische Faktoren..... 10
1.2.2.4	Diätetische Faktoren..... 11
1.2.3	Pathologie..... 11
1.2.3.1	Klassifikation..... 11
1.2.3.2	Grading..... 12
1.2.3.3	Lokale Tumorausbreitung des Prostatakarzinoms..... 12
1.2.3.4	Metastasierung..... 13
1.2.3.5	Prognose..... 14
1.2.4	Diagnostik..... 15
1.2.4.1	Digitale rektale Untersuchung (DRU)..... 15
1.2.4.2	Bildgebung – Transrektaler Ultraschall (TRUS) 16
1.2.4.3	Labordiagnostik – PSA im Serum..... 16
1.2.4.4	Invasive Diagnostik..... 17
1.2.4.4.1	Prostatabiopsie..... 17
1.2.4.4.2	Lymphadenektomie..... 18
1.3	Therapieoptionen des lokalbegrenzten Prostatakarzinoms..... 18
1.3.1	Komplikationsbreite der wichtigsten Verfahren. 21
1.3.1.1	Die radikale Prostatektomie..... 21
1.3.1.2	Externe Strahlentherapie..... 23
1.3.1.3	Brachytherapie..... 24
1.3.2	Die allgemeinen Grundlagen des HIFU- Verfahrens..... 24
1.3.3	Das HIFU-Verfahren im Rahmen der multizentrischen Low-Risk-Studie..... 27

2	Ziel und Fragestellung der Arbeit.....	32
3	Patienten und Methoden.....	33
3.1	Studientyp.....	33
3.2	Patientenkollektiv.....	33
3.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	34
3.3.1	Einschlusskriterien.....	34
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	35
3.4	Studienablauf und Patientenauswertung.....	36
3.5	Klassifikation der Nebenwirkungen.....	39
3.6	Statistische Auswertung.....	40
4	Ergebnisse.....	41
4.1	Epidemiologische- und Behandlungsdaten.....	41
4.2	Behandlungsdaten.....	42
4.3	Überlebensdaten.....	44
4.4	Nebenwirkungen.....	48
4.5	Postoperative Miktionsverhältnisse.....	48
5	Diskussion.....	49
5.1	Allgemeine Diskussion HIFU.....	49
5.2	IPSS.....	50
5.3	Interpretation der Ergebnisse.....	50
5.3.1	Primäres Untersuchungsziel und Erfolg.....	51
5.4	Probleme der Analyse.....	54
6	Schlussfolgerung.....	56
7	Zusammenfassung.....	56
8	Literaturverzeichnis.....	59
	Anhang.....	73
	Abbildungsverzeichnis	73
	Tabellenverzeichnis	74
	Fragebögen (CRF)	75
	Lebenslauf	102
	Erklärung	103
	Danksagung	104

Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgemeinschaft
AS	Active Surveillance
ASA	American Society of Anaesthesiologists
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
AUA	American Urological Association
AUO	Arbeitskreis Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
BMI	Body Mass Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BRÜ	biochemisch-rezidivfreies Überleben
BT	Brachytherapie
CRF	Case Report Forms
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DRG	Diagnosis Related Groups
DRU	digitale rektale Untersuchung
ED	erektile Dysfunktion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EBRT	External Beam Radio Therapy
FLA	Fokale Laserablation
GV	Geschlechtsverkehr
HDR	High Dose Rate
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
IPSS	Internationaler Prostata Symptom Score
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov
LAE	Lymphadenektomie
LDR	Low Dose Rate
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon
MHZ	Megahertz
mmol/l	Millimol pro Liter

ns	nicht signifikant
PAP	prostataspezifische saure Phosphatase
PDT	Photodynamische Therapie
PCA	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	periphere Zone
PubMed	Online Datenbank der NCBI-National Center for Biotechnology Information
RITA	Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation
RKI	Robert Koch-Institut
RPX	radikale Prostatektomie
RWTH	Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule
sign	signifikant
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TZ	Transitionszone
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
UICC	International Union against Cancer
vs	versus
WHO	World Health Organization
3D	dreidimensional

1 Einleitung

1.1 Die normale Prostata

1.1.1 Anatomie, Aufbau und Funktion

Die Prostata ist ein ca. 3 cm langes, 4 cm breites und 2 cm dickes, kompaktes Organ und wiegt bei ausgewachsenen jungen Männern 20-30 g [Benninghoff 2002]. Jenseits des 40. Lebensjahres beginnt eine allmähliche Umstrukturierung der Prostata: Teile der Transitionalzone verdicken sich, die periphere Zone hingegen bildet sich eher zurück [Lippert 2000, Schostak 2007].

Die Prostata wird zum größten Teil von einer derben bindegewebigen Kapsel umgeben. Apikal und anterior sowie basal ist diese jedoch nicht bzw. unvollständig ausgebildet ist. [McNeal 1980]. Fasern quergestreifter Muskulatur, ausgehend vom Diaphragma urogenitale, dehnen sich v. a. apikal und anterior zwischen den peripheren Anteilen der Prostatadrüsen aus [Kost et al. 1964]. Seitlich wird die Prostata vom anterioren Blatt der lateralen periprostatistischen Faszie umgeben.

An Apex und Basis der Prostata, speziell in der Mittellinie sowie an den Samenblasen und an den Ductus ejaculatorii, besteht eine Kontinuität von fibromuskulären Fasern zur Denonvillier-Faszie [Villers et al. 1993].

An der Grenze zwischen lateraler und posteriorer Prostataoberfläche beinhaltet die laterale periprostatistische Faszie die paarigen neurovaskulären Bündel, die sich – in Längsrichtung der Prostata verlaufend – zu den Corpora cavernosa des Penis erstrecken [Walsh et al. 1983].

Direkt die Urethra umschließend liegt die Prostata unterhalb der Harnblase und grenzt dorsal an den Enddarm, wodurch eine Abtastung möglich wird.

Primär dient die Prostata der männlichen Fortpflanzung, sie erzeugt eine energiereiche Drüsenflüssigkeit und dient als Aktivierungs- und Transportmittel für die aus dem Hoden kommenden Spermien. Beim Samenerguss mischen sich Prostataflüssigkeit und Spermien und werden unter Druck in Richtung Harnröhrenaussgang geschleudert [Jacobi 2003].

Die Prostata wird nach McNeal [1969, Abb. 1] anatomisch in vier Zonen unterteilt:

1. Zentrale Zone, dorsokranial gelegen, mit weitleumigen Drüsen und aufgelockertem Stroma,
2. Transitionszone (TZ) oder präprostatitisches Segment bzw. periurethrale Mantelzone, mediolateral der Urethra gelegen, mit englumigen Drüsen und straffem Stroma,
3. Periphere Zone (PZ) mit lockerem Stroma und Drüsen wie in der Transitionalzone (sie umgibt die zentrale Zone.),
4. Aglanduläre Stromazone.

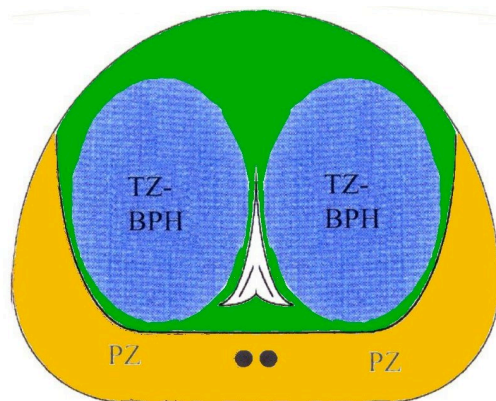


Abb. 1: Zonale Unterteilung der Prostata im Querschnitt (modifiziert nach McNeal 1969); TZ-BPH (blau) = Transitionszone bei benigner Prostatahyperplasie, PZ (orange) = periphere Zone [Schostak 2007]

1.1.2 Histologie

Die ausgereifte Prostata besteht aus 30-70 verzweigten tubuloalveolären Drüsen, die in ein Stroma aus Fibrozyten und glatten Muskelzellen eingebettet sind. Die Mündung der Drüsenausführungsgänge liegt lateral des Colliculus seminalis am Boden der distalen Urethra. Die Drüsen werden von einem zweischichtigen Epithel ausgekleidet. Dabei produziert die innere Zylinderepithelschicht das Prostataspezifische Antigen (PSA) und die prostataspezifische saure Phosphatase (PAP). Insbesondere die Drüsen der zentralen Zone weisen physiologischerweise ausgeprägte papilläre und kribiforme Proliferationen auf. Eingestreut in das sekretorische Zylinderepithel finden sich

zahlreiche multihormonale und zugleich PSA- und PAP-positive neuroendokrine Zellen [De Matteis 1992]. Auf der Basalmembran der Drüsen und vom Zylinderepithel bedeckt finden sich die sekretorisch inaktiven sowie PSA- und PAP-negativen Zellen der Basalschicht [Warhol et al. 1985, Schostak 2007].

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Der Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Das Robert Koch-Institut (RKI) geht für 2012 von 67700 Neuerkrankungen aus und einer 5-Jahres-Prävalenz 251.700 [RKI 2012]. Mit 13.324 Verstorbenen war Prostatakrebs im Jahr 2011 bei Männern insgesamt die sechsthäufigste Todesursache nach Koronarer Herzkrankheit (KHK), Lungenkrebs, Herzinfarkt, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung (COLD) und Herzinsuffizienz, berichtet das Statistische Bundesamt [Stat. Bundesamt 2012].

Der Anstieg der Erkrankungsraten beruht zum einem auf dem zunehmenden Alter der Patienten zum anderen in der Anwendung neuer Diagnosemaßnahmen, hier besonders in der Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) [Smart 1997]. Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist nicht abschließend geklärt. Es ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen, wobei folgende Einflussgrößen diskutiert werden [Schostak 2007].

1.2.2 Ätiologie

1.2.2.1 Alter

Das Alter gilt als größter Risikofaktor, so tritt das Prostatakarzinom bei Männern unter 40 Jahren selten auf, steigt aber mit zunehmendem Alter an.

Aus den Daten der SEER-Datenbank des National Cancer Institutes der USA ist ersichtlich, dass die Inzidenz bei den 30 bis 34-jährigen Männern nahe Null ist, bei den 35 bis 39-jährigen 0,7/100.000 und bei den 65 bis 69-jährigen 905/100.000 [DGU S3 Leitl. 2011,18; Schostak 2007].

1.2.2.2 Ethnische Herkunft

Eine auffällige epidemiologische Beobachtung ist die unterschiedliche Inzidenz des PCA zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen, sowohl innerhalb einer geografisch definierten Region z. B. den USA, aber auch in unterschiedlichen Regionen der Welt. Bei vergleichenden Untersuchungen wurde teilweise eine um 40fach höhere Inzidenz festgestellt. Von 1988-1992 fanden sich die höchsten Raten in der USA Bevölkerung mit 140/100.000, im Vergleich zu China mit 3/100.000. Aber auch in Europa ist ein deutliches geographisches Gefälle zu verzeichnen, so ist in Schweden und Finnland im Durchschnitt die Inzidenz doppelt so hoch bezogen auf Spanien, Portugal und Italien. Die Gründe für die auffälligen ethnischen und länderspezifischen Unterschiede in der Inzidenz sind unklar [Rübber 2009, 486].

1.2.2.3 Genetische Faktoren

Eine positive Familienanamnese ist mittlerweile als Risikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms anerkannt [Kalish et al. 2000, Walsh et al. 1997, Waterbor et al. 1995]. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist umso höher, je mehr Fälle in der eigenen Familie zu finden sind [Villers et al. 1997]. Entscheidend ist der Verwandtschaftsgrad: Sind Verwandte 1. Grades (Vater oder Bruder) erkrankt, ist das Risiko am höchsten [Steinberg et al. 1990]. Außerdem wird die Erkrankungswahrscheinlichkeit umso größer, je jünger der Angehörige bei

Diagnosestellung war [Carter et al. 1992]. Eine schlechtere Prognose für ein familiär gehäuft auftretendes Prostatakarzinom konstatieren viele Arbeitsgruppen [Wilson et al. 1984, Kupelian et al. 1997a, Schostak 2007].

1.2.2.4 Diätetische Faktoren

Neben der rein ethnographischen Prädisposition scheinen auch Einflüsse der Umwelt und diätetische Faktoren bedeutend zu sein: Der Verzehr fettreicher und faserarmer Nahrung steigern, der Konsum von Getreide, grüngelben Gemüse und Soja senken das Risiko der Ausbildung eines Prostatakarzinoms. So unterliegen Asiaten, die in die USA immigrierten, dem gleichen Erkrankungsrisiko wie die einheimische amerikanische Bevölkerung [Wingo et al. 1995, Whittemore et al. 1995].

Auch der Body-Mass-Index (BMI) scheint einen Einfluss auf das Prostatakarzinom aufzuzeigen. In einer Studie von Amling et al. wurden bei Patienten mit einem BMI über 30 kg/m² häufiger pT3-Karzinome mit einem höheren Anteil von Lymphknotenmetastasen gefunden als bei Männern mit einem BMI unter 30 kg/m². Des Weiteren waren adipöse Patienten zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung deutlich jünger [Amling et al. 2001, Schostak 2007].

1.2.3 Pathologie

1.2.3.1 Klassifikation

Die malignen Tumore der Prostata können grob in Tumoren mit epitheliale Ursprung und nicht epitheliale Ursprung unterschieden werden. Bei 95 % der Prostatakarzinome handelt es sich um sogenannte gewöhnliche Tumore, die aus dem azinären (drüsigen) Teil der Prostata entstehen (sog. Adenokarzinome) [Jocham und Miller 2007, 149].

1.2.3.2 Grading

Die im Vordergrund stehenden Adenokarzinome differieren stark in Struktur und Zytologie, was den Grad der Bösartigkeit des Tumors (Grading) bedingt. Um dies und die voneinander abweichenden biologischen Verhaltensweisen in Relation zu setzen, wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt.

1. Gleason-System
2. Grading nach WHO
3. Gradingssystem des Pathologischen-Urologischen Arbeitskreises für Deutschland (international nicht angewandt) [Helpap et al. 1985, DGU S3-Leitl. 2011, 60; Schostak 2007].

Entsprechend der Konsensuskonferenz der WHO von 2002 hat sich der, inzwischen in einer überarbeiteten Form, vorliegende Gleason-Score durchgesetzt [DGU S3-Leitl. 2011, 60].

1.2.3.3 Lokale Tumorausbreitung des Prostatakarzinoms

McNeal [1969] konnte durch Untersuchungen der Morphologie der Prostata zeigen, dass fast alle Adenokarzinome in den peripheren Drüsen der Prostata entstehen. Histogenetisch handelt es sich um Adenokarzinome des Epithels der tubuloalveolären Drüsen. Sie entstehen sehr häufig multifokal [Jewett 1980].

Diese Verteilung wurde 2000 von Chen et al. erneut überprüft. Obwohl in den Jahrzehnten zwischen der ersten und dieser Veröffentlichung eine klinische Stadienverschiebung hin zu nicht tastbaren Tumoren stattfand, blieb die durchschnittliche Verteilung im Wesentlichen wie zuvor beschrieben [Chen 2000].

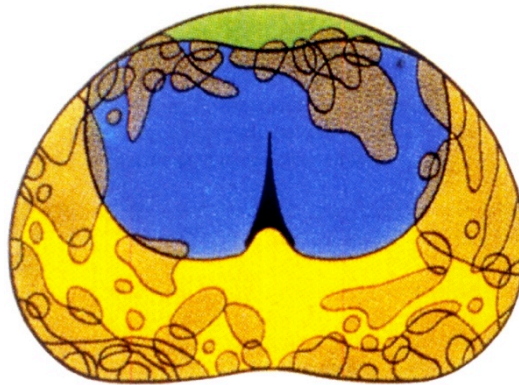


Abb. 2: Typische Lokalisation des PCA in der Prostata, nach McNeal 1996

Die Ausbreitung des Karzinoms erfolgt zuerst in der äußeren und mittleren Organzone. Der periurethrale, innere Drüsenbereich wird erst gegen Ende der intraprostatistischen Ausbreitung infiltriert [Kastendieck 1980]. Die Kapsel ist hingegen schon sehr früh betroffen [Byar et al. 1972], ein Kapseldurchbruch mit Infiltration des Rektums wird aber durch die Denonvillier-Faszie verzögert. Die Wahrscheinlichkeit einer Tumorausdehnung in Samenblase, Blasenboden und regionäre Lymphknoten nimmt aber mit Penetration der Kapsel zu. Zudem bestimmt eine Tumorausdehnung außerhalb der Kapsel auch die Prognose, da ein Kapseldurchbruch erst im fortgeschrittenen Tumorstadium auftritt [Byar et al. 1972, Schostak 2007].

1.2.3.4 Metastasierung

Das Prostatakarzinom metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen. Die hämatogene Metastasierung tritt im Allgemeinen später ein als die lymphogene. Dabei ist bevorzugt das Skelettsystem betroffen, aber auch Lunge und Leber, seltener andere Organsysteme [Saitoh 1984, Schostak 2007].

1.2.3.5 Prognose

Histologische Differenzierung und Grading sowie Tumolvolumenbestimmung mit Stadienanalyse sind die wichtigsten prognostischen Faktoren.

Entsprechend der Stadieneinteilung nach aktueller UICC (International Union against Cancer)-Klassifikation werden die Stadien T1-2 N0M0 unter der Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom zusammengefasst. Das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom umfasst die Stadien T3-4 N0M0. Die Stadien N1-3 und/oder M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird bezüglich der Entwicklung eines Rezidives in Risikogruppen eingeteilt [DGU S3-Leitl. 2011, 47]:

- Niedriges Risiko (low risk): PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score \leq 6 und cT-Kategorie 1c oder 2a
- Intermediäres (mittleres) Risiko (intermediate risk): PSA >10 ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko (high risk): PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c (möglicherweise ist hier die Hinzunahme der Tumorkategorie cT3 sinnvoll) [DGU S3-Leitl. 2011, 47].

Die Prognose hochdifferenzierter Karzinome mit kleinem Volumen bis maximal T2a ist gut. Dies gilt vor allem auch für die inzidentellen Karzinome des Stadiums T1a.

Die Prognose der Gruppe der T2b- und T3-Karzinome mit günstigem Grading sowie ohne Samenblaseninfiltration und Lymphknotenmetastasen ist mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 60-70 % gut (Low-Risk-Gruppe), während die High-Risk-Gruppe mit hochmalignen Karzinomen, Samenblaseninfiltrationen, Kapseldurchbruch und Metastasen 10-Jahres-Überlebensraten von nur 20-30 %, unabhängig von der eingeschlagenen Therapie, aufweist [De Kernion et al. 1990, Schostak 2007].

1.2.4 Diagnostik

Die Standarddiagnostik des PCA umfasst extrem zahlreiche Verfahren. Im Folgenden werden deshalb nur Methoden beschrieben, die für das Thema selbst relevant sind.

1.2.4.1 Digitale rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist fester Bestandteil der klinischen Prostatakarzinomdiagnostik. Sie erfolgt in Steinschnittlage, Seitenlage oder beim vorgebeugten Patienten. Beurteilt werden können der Sphinktertonus, Hämorrhoidalveränderungen, Rektumampulle sowie die Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit und Druckschmerzhaftigkeit der Prostata. Als karzinomsuspekt gelten verhärtete, knotige Strukturen. Differentialdiagnostisch müssen jedoch gutartige Veränderungen wie granulomatöse Prostatitis, Prostatatuberkulose, Prostatasteine und andere seltene Prostatapathologien abgegrenzt werden. Eine Prostatastanzbiopsie ist bei suspektem Tastbefund obligat.

Die klinische Stadieneinteilung im Falle eines durch die Biopsie bestätigten Prostatakarzinoms erfolgt unter Anwendung der digital rektalen Untersuchung. Dabei wird dem TNM-Schlüssel [Wittekind 2010] des Stadiums ein „c“ vorangestellt (s. Tabelle 1). Typisch für das Prostatakarzinom ist der holzharte Knoten oder im fortgeschrittenen Stadium die tumoröse Umwandlung des gesamten Organs [Schostak 2007].

Tabelle 1: Einteilung der klinischen Klassifikation (DRU)

Tastbefund		Tumorstadium
Unauffälliger Tastbefund	=	cT1c
Suspekter Tastbefund	=	cT2
Einseitiger suspekter Tastbefund (weniger als die Hälfte des Lappens)	=	cT2a
Einseitiger suspekter Tastbefund (mehr als die Hälfte des Lappens)	=	cT2b
Suspekter Tastbefund auf beiden Seiten	=	cT2c

1.2.4.2 Bildgebung – Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Der transrektale Ultraschall (TRUS) ist gut geeignet, die Prostatagröße zu bestimmen. Die Biopsien der Prostata sollen nach der aktuellen Leitlinie 2011 mithilfe des TRUS durchgeführt werden. 1989 berichteten erstmals Lee et al. von der sonografisch gesteuerten transrektalen Prostatabiopsie [Lee et al. 1989]. Heutzutage gilt die ultraschallgeführte Mehrfach-Biopsie als Standard in der invasiven Diagnostik des Prostatakarzinoms [Nakagawa et al. 1997, Imai et al. 1994, Ogawa et al. 1996, Hammerer et al. 1995, Wolff et al. 1997]. Die Vorhersagekraft des konventionellen transrektalen Ultraschalls bezüglich der Histologie ist jedoch umstritten. In einer Studie, in der 1800 Biopsie-Histologien mit dem jeweiligen Sonografiebefund korreliert wurden, konnte gezeigt werden, dass der konventionelle transrektale Ultraschall allein keinerlei Vorhersage eines histologischen Befundes erlaubt [Schostak 2002a, 2007].

Eine neuere nicht invasive Methode zur bildgebenden Diagnostik beim Prostatakarzinom stellt die Echtzeit-Gewebe-Elastografie dar. Hierbei wird die unterschiedliche Verformbarkeit (Elastizität) von einem Objekt in einem elastisch unterschiedlichen Medium sichtbar gemacht und farbcodiert dem normalen Ultraschallbild überlagert. Verschiedene Studien zeigen hier eine erhöhte Sensitivität von bis zu 85 %. Dennoch müssen weitere Untersuchungen abgewartet werden, um die bessere Abgrenzbarkeit eines Prostatakarzinoms mittels Elastografie gegenüber gutartigen Befunden wie chronische Entzündung der Prostata und BPH zu belegen [Thuma et al. 2009].

1.2.4.3 Labordiagnostik – PSA im Serum

Seit der Entdeckung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) 1970 hat sich dieser Labormarker zunächst zum unverzichtbaren Standard entwickelt [Ablin 1970]. In den ersten Jahren schien PSA das pathologische Stadium, die Prognose und vieles mehr voraussagen [Stamey et al. 1987]. Das präoperative PSA ist unverzichtbarer Bestandteil der Abschätzung der klinischen und pathologischen Situation im Rahmen der sog. „Partin-Tables“ [Partin et al. 1997, Patin et al. 2001]. Dieser Serumwert weist

eine extrem schlechte Spezifität insbesondere im sog. Graubereich, das heißt bei Serumwerten zwischen 4 und 10 ng/ml, auf. Bei Patienten mit unauffälliger digital rektaler Untersuchung führt dies sehr häufig zu – im Prinzip überflüssigen – Prostatabiopsien [Stamey 2004]. Diese Situation wird als PSA-Dilemma bezeichnet. Darüber hinaus zeigte sich zunächst in den USA, inzwischen auch in Mitteleuropa, dass das präoperative PSA keineswegs mehr mit den pathologischen Stadien der Prostataktomiepräparate oder gar mit der Prognose korreliert [Stamey 1987, Schostak 2007].

Männer, welche eine Früherkennungsuntersuchung wünschen und mindestens 40 Jahre alt sind und eine mutmaßliche Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren haben, sollen über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden. Diese Information muss unbedingt die Aufklärung über Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahme enthalten, insbesondere ist über die Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, gegebenenfalls über erforderliche weitere Maßnahmen wie die Biopsie der Prostata, sowie die Behandlungsoptionen und deren Risiken zu informieren. [DGU S3-Leitlinie 2011, 26]

1.2.4.4 Invasive Diagnostik

1.2.4.4.1 Prostatabiopsie

Vor der Entscheidung zur Prostatabiopsie muss der Patient in ausreichendem zeitlichen Abstand zu dem durchgeführten Eingriff über potentiellen Nutzen, Risiken und mögliche Konsequenzen einer Biopsie aufgeklärt werden. In der S3 Leitlinie wird empfohlen, die Stanzbiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle durchzuführen. Ein Antibiotikaschutz ist obligat. In der Regel sollen 10 bis 12 Gewebezylinder entnommen werden. Um das Schmerzempfinden bei der Stanzbiopsie zu vermindern, sollte eine lokal infiltrative Anästhesie verabreicht werden. [DGU S3-Leitl. 2011, 36-37]

1.2.4.4.2 Lymphadenektomie

Die sog. pelvine Lymphadenektomie ist invasiver Standard im Falle einer radikalen Prostatektomie sowie bei höherem Risiko einer Lymphknotenmetastasierung bei Anwendung anderer Therapieformen wie z. B. der 3D-geplanten Strahlentherapie.

Da im Falle unserer vorliegenden Arbeit nur Low-Risk-Tumore zur Therapie eingeschlossen wurden (siehe Einschlusskriterien) ist das Verfahren der Lymphadenektomie (LAE steht für Entfernung von relevanten Lymphknoten zur Einschätzung der Tumorausbreitung im Lymphsystem) hier nicht weiter relevant [Heidenreich et al. 2002, Bader et al. 2002, Clark et al. 2003, Schumacher et al. 2005].

1.3 Therapieoptionen des lokalbegrenzten Prostatakarzinoms

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung. Hierbei richtet sich die Auswahl der Therapiemethode nach dem jeweils vorliegenden Tumorstadium, Differenzierungsgrad, PSA, Allgemeinzustand, Alter und Nebenerkrankungen des Patienten [Sökeland et al. 2008]. Die Tatsache, dass die meisten Prostatakarzinome in einem frühen Tumorstadium gefunden werden, macht eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung möglich [Salomon et al. 2003].

Zu den Therapiemöglichkeiten des **lokal begrenzten Prostatakarzinoms** zählen:

- aktive Überwachung (active Surveillance),
- beobachtendes Abwarten (watchfull waiting),
- radikale Prostatektomie (RPX),
- Strahlentherapie (externe Bestrahlung EBRT; Brachytherapie BT),
- andere Verfahren.

Der Goldstandard zur Behandlung des organbegrenzten Prostatakarzinoms bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren ist die radikale Prostatektomie [Frohmüller 2002]. Durch die Entfernung des tumortragenden Organs

ist bei einem nichtmetastasierten Tumor die beste Chance für eine Heilung gegeben. Seit mehr als 25 Jahren ist somit die radikale Prostatektomie Standard zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und kommt laut DRG-Statistik (DRG, diagnosis related groups) von 2006 bei 68 % der Patienten unter 70 Jahren zum Einsatz [Weißbach 2009, DRG 2006]. In einer großen Anzahl von Arbeiten konnten die gute Tumorkontrolle sowie gute funktionelle Ergebnisse bei geringer Morbidität belegt werden [Graefen et al. 2006]. Weitere Gründe zur Anwendung dieses Verfahrens in diesem Stadium liegen auf der Hand, so ist ein exaktes Staging (pathologische Klassifikation) möglich. Damit werden Unsicherheiten des klinischen Stagings ausgeräumt. Weiterhin stellt es für viele Patienten einen deutlichen psychologischen Vorteil dar zu wissen, dass der Tumor entfernt wurde (Psychoonkologie) [Paul et al. 2008]. Als Standardverfahren gilt die offene retropubische Prostatovesikulektomie, als Zugangswege werden weiterhin die perinealen oder transcoccygealen Verfahren angewandt. In den letzten Jahren hat sich die laparoskopische radikale Prostatektomie (konventionell und DaVinci-Verfahren) mit transperitonealem bzw. extraperitonealem Zugang als standardisiertes Verfahren an mehreren europäischen Zentren etabliert [Deger et al. 2004; Rassweiler et al. 2006].

Ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich der Tumorkontrolle für den einen oder den anderen Zugang lässt sich aus der Literatur nicht ableiten [Paul et al. 2008, 19].

Als weitere kurative Behandlungsstrategie wird die primäre Strahlentherapie angesehen. Hierbei wird die externe Strahlentherapie von der lokalen interstitiellen Strahlentherapie unterschieden. Im frühen Tumorstadium mit geringem Risiko kann eine alleinige Bestrahlung der Prostata erfolgen, während beim Prostatakarzinom im klinischen Stadium cT3 das periprostatische Gewebe und die Samenblasen mit in das Zielvolumen eingefügt werden müssen [Karstens et al. 2007].

Zur externen Strahlentherapie werden die 3D-Konformationsstrahlentherapie, die intensitätsmodulierte Radiotherapie, die Protonen- und Schwerionentherapie sowie die nervschonende Bestrahlungstherapie gezählt. Weiterhin haben in jüngster Zeit als Bestrahlungstechniken mit kurativen Therapieansatz, die permanente Brachytherapie (LDR – Low Dose Rate) und die Brachytherapie in Afterloading-Technik (HDR – High Dose Rate) an Bedeutung gewonnen [Karstens et al. 2007].

Ein Vergleich der Ergebnisse im Hinblick auf die onkologische Wertigkeit der Verfahren fällt schwer, da es keine randomisierten Vergleichsstudien gibt und auch nicht geben wird, da eine Selektion der Patienten zwischen radikaler Operation und Bestrahlung nicht machbar ist [Paul et al. 2008, 21-22]. Kupelian et al. konnten in einer Vergleichsstudie mit 787 Patienten, bezogen auf die Einteilung nach dem praetherapeutischen PSA und Gleason-Score zeigen, dass in der Low-Risk-Gruppe (PSA \leq 10; GS \leq 6) die Ergebnisse für die alleinige radikale Prostatektomie (beim Erreichen negativer chirurgischer Absetzungsränder) und die alleinige Strahlentherapie gleich ausfielen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass positive chirurgische Absetzungsränder mit einem negativen Endergebnis korrelieren und signifikant mehr Hoch-Risiko-Patienten (PSA \geq 10; GS \geq 7) mit der Strahlentherapie behandelt werden [Kupelian et al. 1997a].

Die aktive Überwachungs- und beobachtendes Abwarten-Strategien werden von verschiedenen Arbeitsgruppen für bestimmte Tumorstadien empfohlen [Campbell-Walsh et al. 2006].

Bei Patienten, bei denen durch PSA-Untersuchung ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 6 diagnostiziert wurde, liegt das tumorspezifische Fünfjahresüberleben bei konservativem Vorgehen wahrscheinlich bei über 90 % [Parker 2004]. Eine sorgfältige Patientenauswahl und engmaschige Verlaufskontrollen (PSA-Kontrolle und Tastuntersuchung regelmäßig, jährliche Kontrollbiopsien) sind Voraussetzung [Jocham et al. 2007, 156]. Nach Klotz et al. reichen die bisherigen Beobachtungszeiten für eine abschließende Beurteilung noch nicht aus, Nachbeobachtungszeiten von mindestens 15 Jahren werden vom Autor empfohlen [Paul et al. 2008, Klotz 2005].

Andere Verfahren wie die Kältetherapie (Kryoablation), die Radiofrequenzablation (Radiofrequency interstitial tumour ablation, RITA), der von uns untersuchte Einsatz von hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) oder Galvanotherapie der Prostata werden bisher als experimentell eingestuft [Jocham et al. 2007, 163].

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, somit wird an dieser Stelle auf die Therapieoptionen beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinom nicht weiter eingegangen.

1.3.1 Komplikationsbreite der wichtigsten Verfahren

1.3.1.1 Die radikale Prostatektomie

Durch die Verbesserung der Operationstechnik bei der radikalen Prostatovesikulektomie und des perioperativen Patientenmonitorings liegt die Mortalität nach radikaler Prostatektomie heute bei 0-2,1 [Rübben 2009, 544; Lepor et al. 2001]. Ebenso ließ sich die Morbidität stetig senken. Intraoperative Komplikationen wie Darmläsionen mit möglicher sekundärer Fistelbildung (0,6-4 %) sowie Verletzungen von großen Gefäßen, des Nervus obturatorius oder der Ureteren sind selten und werden am ehesten bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen mit entsprechenden Verwachsungen bzw. Tumorinfiltration gesehen [Augustin et al. 2003]. Eine Anastomoseninsuffizienz mit längerfristiger Extravasation (Undichtigkeit der chirurgischen Naht) findet sich in 0,3-15,4 % der Fälle [Rübben 2009, 545]. Ebenfalls selten sind interventionsbedürftige Nachblutungen oder Lymphozelen (Lymphansammlungen in nicht vorgebildeten Räumen).

Nennenswerte Spätkomplikationen sind Harnröhren- oder Anastomosenstrikturen bei 0,5 – 14,6 % der Patienten [Catalona et al. 1999; Rübben 2009, 545].

Die beiden für den Patienten wesentlichsten und häufigsten Komplikationen nach radikaler Prostatektomie sind die Impotenz (Unfähigkeit zur Ausführung des Geschlechtsverkehrs) und die Inkontinenz (unwillkürlicher Urinverlust).

Die Häufigkeit der postoperativen erektilen Dysfunktion (Unfähigkeit eine Gliedsteife zu bekommen oder ausreichend zu halten) ist von der angewendeten Operationstechnik abhängig. Während in früheren Jahren mit einem nahezu 100%igen Verlust der Potenz gerechnet werden musste, und die Lebensqualität, insbesondere bei jüngeren Patienten, damit erheblich beeinträchtigt war, kann durch die von Walsh et al. [1983]

vorgeschlagene Schonung des Gefäßnervenstranges ein Erhalt der sexuellen Leistungsfähigkeit erreicht werden [McCullough et al. 1977, Walsh et al. 1983]. Dies hängt einerseits insbesondere von der Erfahrung des Operateurs sowie andererseits von der aus tumorchirurgischen Gründen oft notwendigen Radikalität des Eingriffes ab. Zusätzlich spielt das Alter des Patienten eine erhebliche Rolle.

In DKG (Deutsche Krankenhaus Gesellschaft) zertifizierten Zentren sollte in 85 % der Fälle ein Nerverhalt erreicht werden. [DGU S3-Leitl. PCA 2011, 86].

Bei Patienten mit frühen Tumorstadien ohne klinische Kapselinfiltration ist die radikale Prostatektomie mit beidseitigem Erhalt der Gefäßnervenbündel gegenwärtig das häufigste Vorgehen. Dadurch können postoperative Potenzraten in Altersabhängigkeit von bis zu 96 % erreicht werden. Bei einseitigem Nerverhalt sind die Ergebnisse schlechter, liegen aber immer noch zwischen 63 und 73 %, Tabelle 2 [Graefen et al. 2006].

Tabelle2: Postoperative Potenzraten nach nerverhaltender retropubischer radikaler Prostatektomie ohne medikamentöse Hilfe: n=524 präoperativ potente Patienten(IIEF-5-Score > 19) Verlauf > 12 Monate ; Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf [Gräfen 2006]

Nerverhalt	Alter < 55 Jahre		Alter 55-65 Jahre		Alter > 65 Jahre	
	Erektion	GV	Erektion	GV	Erektion	GV
Einseitig	73,3 %	36,7 %	75,9 %	20,7 %	63,9 %	18,0 %
Beidseitig	96,5 %	69,0 %	90,7 %	52,8 %	84,3 %	37,3 %

Die Harninkontinenz als Folge der Radikaloperation ist zumindest in Europa das zentrale Problem. Durch die Durchtrennung der Harnröhre nah dem M. sphincter internus, die unphysiologische Anastomose der Harnblasen- und Urethramuskulatur sowie eine zumindest vorübergehende reaktive Detrusorinstabilität [Eastham et al. 1996] ist zum Entlassungszeitpunkt eine hohe Inzidenz der Belastungsinkontinenz zu verzeichnen, diese liegen lt. Rübber bei 8-20 %. Katheterbedingte Infekte, die nach Ackermann et al. [1983] bei 60 % der Operierten zum Entlassungszeitpunkt vorlagen, sind mitursächlich für die Inkontinenz [Rübber et al. 2009, 545; Igel et al. 1987,

Ackermann et al. 1983]. Große Serien zeigen, dass bei beidseitig nerverhaltenden radikalen Prostatektomien die höchste Rate an postoperativer Kontinenz erzielt werden kann. Spezielle operative Vorgehensweisen bei der Beckenbodenpräparation helfen, die Ergebnisse weiter zu verbessern und die gefürchtete Nebenwirkung einer Harninkontinenz zu minimieren [Graefen et al. 2006, Michl et al. 2006, Takenaka et al. 2005].

1.3.1.2 Externe Strahlentherapie

In jüngerer Zeit erfuhr die externe Strahlentherapie des Prostatakarzinoms deutliche technische Veränderungen [Peschel et al.2003]. Die Therapie erfolgt hierbei mit einem Linearbeschleuniger, die dreidimensional geplante Strahlentherapie wird inzwischen als Standard angesehen. Das Zielvolumen wird über mehrere Strahlenfelder behandelt, die umliegenden Risikoorgane (Harnblase, Rektum) überlagern sich so im Zielvolumen nicht und können in den Strahlenfeldern individuell ausgeblendet werden [Stuschke et al. 2004].

Die Wahrscheinlichkeit der Potenzerhaltung entspricht bei den modernen Bestrahlungstechniken in etwa derjenigen der nerverhaltenden radikalen Prostatektomie oder der interstitiellen Brachytherapie [Peschel et al. 2003]. Im Gegensatz zur Operation können nach Strahlentherapie Schäden verzögert und noch nach vielen Jahren auftreten. In einer EORTC-Studie wurden diese Spätnebenwirkungen systematisch untersucht [Ataman et al. 2004]. Es wurde eine mediane Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten erreicht. Dabei wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Proktitis (Enddarmrentzündungen) (8,2 %); Strikatur (Harnröhrenengen) (7,2 %), Harninkontinenz (5,3 %), Zystitis (Harnblasenentzündung) (5,3 %), Hämaturie (Blut im Harn) (4,8 %), chronische Diarrhö (Durchfall) (3,7 %), Beinödem (1,6 %), Dünndarmstenosen (0,5 %). Mit 1 % therapieassoziierten Todesfällen lag die Mortalität höher als in aktuellen Serien zur radikalen Prostatektomie [Augustin et al. 2003, Jocham et al. 2007, 161; Rübber 2009, 552].

Ein weiteres Problem der externen Strahlentherapie ist die Induktion von Zweittumoren im Bestrahlungsgebiet. In einer bevölkerungsbasierten Studie war das Risiko nach

einer Strahlentherapie der Prostata an einem Rektumkarzinom zu erkranken, signifikant um das 1,7fache erhöht [Jochamet al. 2007, 161, Rübben 2009, 552].

1.3.1.3 Brachytherapie

Man unterscheidet hier zwischen der Low-Dose-Rate (LDR)- und High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie. Es werden bei der Low-Dose-Brachytherapie, dauerhaft Strahlungsquellen („Seeds“) perineal über Hohlnadeln in die Prostata implantiert, dabei finden Jod 125 und Palladium als Radionuklide Verwendung [Dicker et al. 2000, Deger et al. 2001].

Die wesentlichen negativen Seiten der LDS-Brachytherapie liegen in der unsicheren Dosisverteilung innerhalb der Prostata und der Unterlegenheit bei aggressiven Tumoren [Wirth et al. 1999, Jani et al. 2003, D'Amico et al. 1998, Peschel et al. 2003].

Generell sind schwerwiegende Komplikationen nach interstitieller Brachytherapie selten, allerdings wird die Nebenwirkungsrate oft unterschätzt [Peschel et al. 2003].

Beim sogenannten „Afterloading“, das heißt der Dosiseskulation nach HDR-Brachytherapie, sind die Raten der erektilen Dysfunktion höher. Die postoperative Proktitis und rektale Beeinträchtigungen sind bei der LDR-Brachytherapie im geringeren Maße zu beobachten als bei der externen Strahlentherapie. Weitere bei Brachytherapie auftretende Komplikationen sind die Migration der implantierten Seeds und rektourethrale Fisteln (Verbindungen zwischen Enddarm und Harnröhre) [Campbell-Walsh 2006, 2941; Theodorescu et al. 2000, Di Muzio et al. 2003].

1.3.2 Die allgemeinen Grundlagen des HIFU-Verfahrens

Über viele Jahre ist bekannt, dass unter Anwendung von Hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) Gewebe aus der Entfernung zerstört werden kann.

Auf Grund anfänglich fehlender technischer Voraussetzungen, insbesondere das Problem der fehlenden Echtzeitkontrolle, wurde der breite klinische Einsatz behindert. Durch eine zunehmende technische Verbesserung wurde eine immer genauere nicht invasive Zerstörung und Entfernung von tieferliegendem Gewebe ohne offenen operativen Eingriff möglich [Thüroff et al. 2008].

Bereits 1942 wurde intensiver fokussierter Ultraschall zur lokalen Gewebszerstörung eingesetzt [Lynn et al. 1944]. Die Entwicklung der HIFU-Therapie vollzog sich über die erste klinische Anwendung durch Fry et al. bei Tumoren des ZNS. Chapelon et al. behandelten Ratten, denen Dunning-Tumorzellen implantiert wurden, mit HIFU und konnten erstmalig den antitumoralen Effekt von HIFU nachweisen [Chapelon et al. 1992]. Berichte über die ersten klinischen Anwendungen von HIFU an der Prostata erfolgten 1994 durch Cher et al. bei der Therapie der BPH und durch Gelet et al. bei der Behandlung des Prostatakarzinoms [Madersbacher et al. 1994, Gelet et al. 1996]. Beerlage et al. berichtete 1999 von 14 Patienten, bei denen vor radikaler Prostatektomie eine HIFU durchgeführt wurde und dabei in 10 Fällen in der endgültigen Histologie eine komplette Tumorfreiheit erzielt wurde [Beerlage et al. 1999]. Die ersten klinischen Erfahrungen mit Prototypen haben zu zahlreichen Modifikationen der Technik bis zu den nun verwendeten kommerziellen Geräten geführt.

Für die heutige HIFU-Therapie werden piezoelektrische oder piezokeramische Schallsender verwendet, welche Ultraschallwellen mit Frequenzen von 0,5 bis 10 MHz erzeugen. Unter Anwendung von akustischen Linsen oder parabolförmigen Reflektoren werden die Ultraschallwellen auf einen Fokuspunkt im Zielgewebe konzentriert. Durch Absorption im Gewebe kommt es zu einer Hitzedestruktion des Gewebes [Blana et al. 2007]. Dabei ist die eingestrahlte Schallenergie zusammen mit dem Absorptionskoeffizienten des jeweiligen Gewebes für den Grad der Erwärmung (65-100°C) und somit den thermischen Effekt verantwortlich [Barnett et al. 1994]. Durch den Unterdruck der Schallwellen entstehen temporär kleine Hohlräume im Gewebe (Kavitationen), die nach wenigen Minuten kollabieren und durch damit verbundene sehr hohe Drücke für den mechanischen Effekt der HIFU-Therapie sorgen [Huber et al. 1994]. Während der Ultraschalleinwirkung können im Wesentlichen drei Effekte differenziert werden: ein mechanischer, thermischer und ein Kavitationseffekt. Diese Mechanismen führen zur Ausbildung von Koagulationsnekrosen in längsovaler Form unter Aussparung des Gewebes zwischen Therapieschallkopf und Läsion. Durch einen steilen Temperaturgradienten zwischen der Läsion und benachbartem Gewebe zeigen histologische Untersuchungen nach HIFU eine scharfe Demarkation zwischen Nekrose und nicht behandeltem Gewebe [Chen et al. 1999]. Zurzeit gibt es zwei Geräte zur

Behandlung von Prostatakarzinomen mit HIFU. Beim Sonoblate-500 (Focus Surgery, Indianapolis, USA) kommen mehrere rektale Sonden mit Fokuslängen zwischen 25 und 45 mm zum Einsatz. Die größte und längste klinische Erfahrung liegt für das Ablatherm (EDAP, Lyon, France) vor. Die Endorektalsonde dieses Gerätes besteht aus einem Behandlungsschallkopf (3 MHz) in den ein Diagnostikschallkopf (7,5 MHz) integriert ist (Ablatherm Integrated Imaging). Für die Therapie wird über die Sonde ein Latexballon gezogen, der mit einer „gasfreien“ Kühlflüssigkeit gefüllt wird. Mit Hilfe der löffelförmig geformten Sonde werden Läsionen mit einer Länge zwischen 19 und 24 mm und einem Durchmesser von 1,7 mm erzeugt (Abb. 3). Durch das Aneinanderlegen der Läsionen wird die Prostata in mehreren, sich überschneidenden Behandlungsblöcken vom Apex bis zur Basis unter Schonung des Rektums behandelt [Blana et al. 2007].

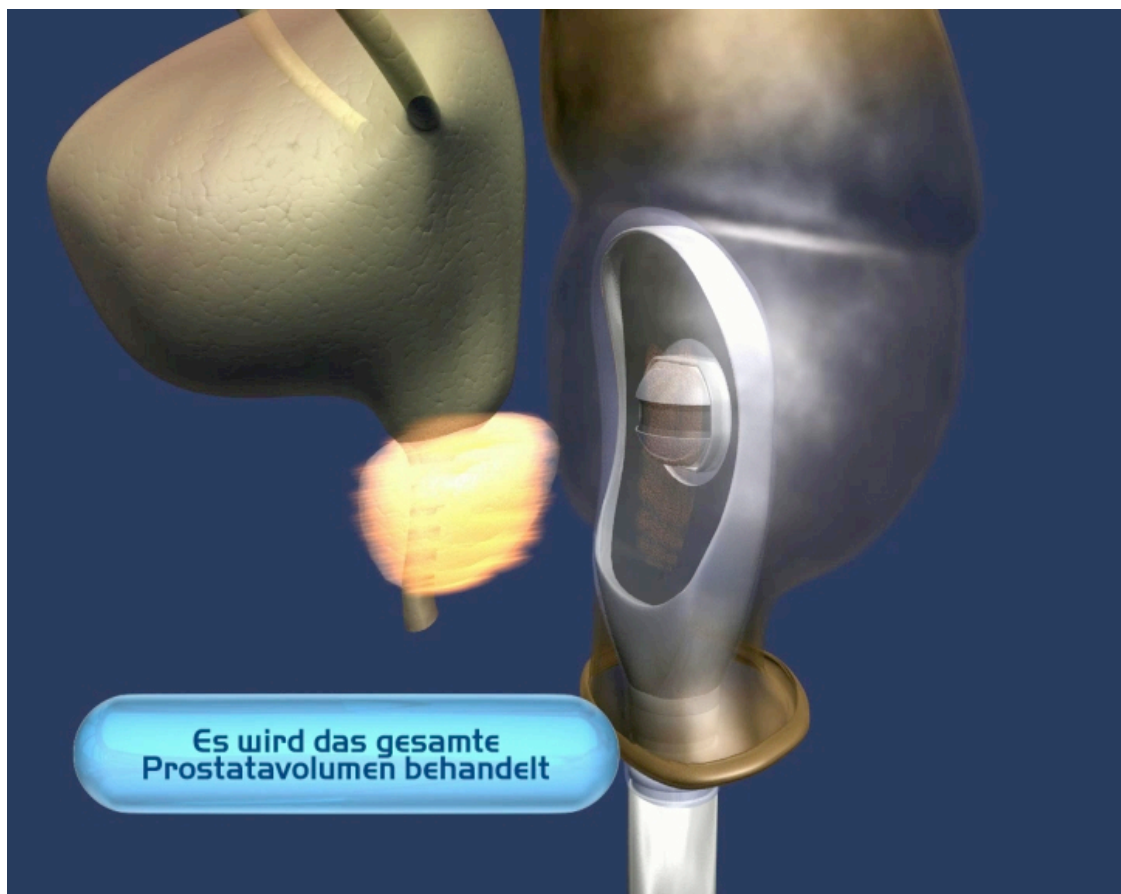


Abb. 3: Der HIFU-Applikator befindet sich in der Rektalampulle – die gesamte Prostata wird läsionsweise behandelt (Foto: Firma Edap)

1.3.3 Das HIFU–Verfahren im Rahmen der multizentrischen Low-Risk-Studie

Die Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist mit vergleichbaren Ergebnissen auf unterschiedlichen Wegen möglich. Derzeit sind im lokalen Stadium (T1, T2), als Referenzbehandlung die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie anerkannt. Das HIFU-Verfahren wird immer wieder als fokale Therapie ins Gespräch gebracht. Es liegen aber auch nach den neusten S3-Leitlinien der DGU bisher nicht genügend randomisierte Studien vor um eine abschließende Empfehlung für das Verfahren zu geben [DGU S3-Leitl. PCA 2011, 107].

Die Beratung der Patienten zur Entscheidungsfindung erfolgt im Vorfeld durch den behandelnden Urologen, um aber eine mehrdimensionale Aufklärung zu ermöglichen, wurde an der Charité-Berlin Campus Benjamin Franklin (CBF, Berlin) 2001 das deutschlandweit erste interdisziplinäre Beratungszentrum für Patienten mit Prostatakrebs etabliert. Es erfolgt die Beratung umfassend sowohl und in gleicher Sitzung durch einen Facharzt für Urologie und einen Facharzt für Strahlentherapie. In einer Studie konnten die positiven Ergebnisse für den Patienten evaluiert werden [Schostak et al. 2004]. War eine radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie nicht möglich, oder hatte der Patient den dringenden Wunsch nach einer alternativen Therapie, konnte auch hier eine umfassende Beratung erfolgen.

Im Falle eine HIFU-Anwendung kommt das Gerät Ablatherm Integrated Imagine von der Firma EDAP S.A. (Frankreich) zum Einsatz. Es besteht aus einem Behandlungstisch, in den die Technologie eingebaut und auf einem Applikatorschlitten fest montiert ist, sowie aus einem Bedienpult zur Steuerung und zur sonografischen Kontrolle des Behandlungsverlaufs (Abb. 4).



Abb. 4: Aufbau des HIFU-Gerätes bestehend aus Behandlungsmodul und Steuermodul
(Foto: Firma Edap)

Der piezoelektrische HIFU-Applikator, fest auf dem Schlitten verankert, umfasst eine separierte 3 MHz Therapie- und eine 7,5 MHz Diagnostikfunktion. Die bestehende Diagnostikfunktion der Firma B & K ermöglicht eine Echtzeitkontrolle der Behandlung in zwei Ebenen (Abb. 5).

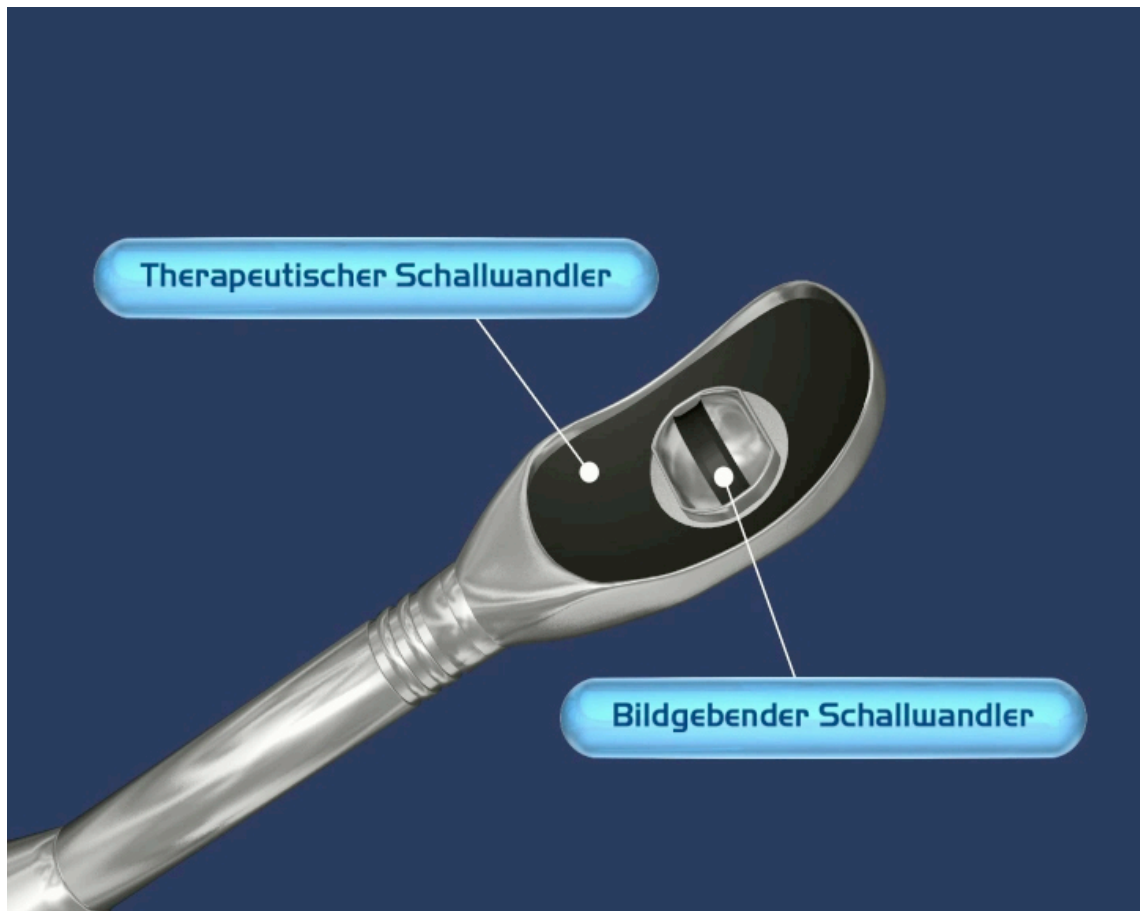


Abb. 5: HIFU-Applikator mit therapeutischem Schallwandler und bildgebendem Schallkopf, integriert (Foto: Firma Edap)

Die einsetzbare Fokustiefe beträgt 45 mm dabei kann eine Läsionslänge von 19-28 mm erreicht werden. Die Rektalwandschonung kann in jeder Planungsschnittebene zwischen 3-6 mm frei gewählt werden (Abb. 6).

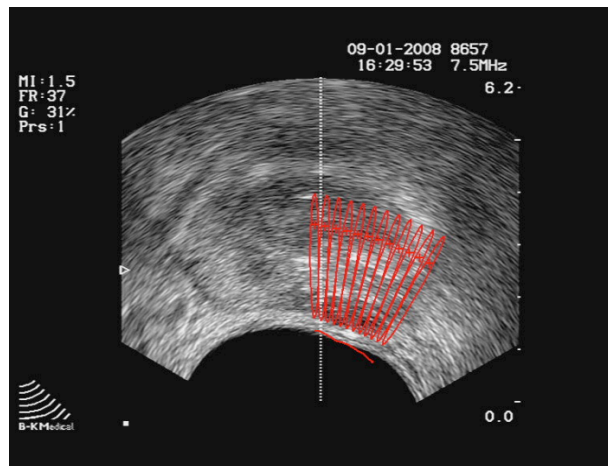


Abb. 6: Intraoperatives Ultraschallbild; die einzelnen Planungsebenen sind eingezeichnet, die Rektalwand kann geschont werden (Foto: Firma Edap)

Vor dem Eingriff wird automatisch eine transrektale Ultraschallbilderserie aus vielen hintereinander gelegten transversalen Schnitten erzeugt, somit kann auf diesem Wege ein Therapieplanungsmodell erstellt werden. Auf Grund dieser Einstellungsmöglichkeiten kann die HIFU-Anwendung genau an die anatomischen Gegebenheiten des Patienten angepasst werden. Unter dem Behandlungsverlauf führen kontrollierende und robotisch reagierende Abläufe zur optimalen endorektalen Applikatorpositionierung. Die genaue Einstellbarkeit und die Anwendungsmöglichkeit verschiedener Softwarevarianten machen eine effektive und nebenwirkungsarme Applikation, auch bei vorbestrahltem Gewebe möglich [Thüroff et al. 2008]. Da es für Hitze im Gewebe im Gegensatz zur Strahlentherapie keine kumulative Höchstdosis gibt, ist die HIFU-Therapie prinzipiell wiederholbar [Blana et al. 2008].

Die HIFU-Applikation erfolgt in Rechtsseitenlage, somit können lagerungsbedingte Flatus/Faeces-Interpositionen, sowie sich im Kühlungsballon bildende Gasblasen und damit zusammenhängende Komplikationen ausgeschlossen werden (Abb. 7).



Abb. 7: Der Patient in Rechtsseitenlagerung am Ende der Behandlung (Grafik: Firma Edap)

Der Patient befindet sich in Voll- oder Teilnarkose.

Die Prostatagröße soll 40 ml nicht übersteigen, Mittellappen, Verkalkungen oder Abszesse der Prostata stellen Kontraindikationen dar [Thüroff et al. 2008].

Der Vorteil, einer im Vorfeld oder in gleicher Narkose durchgeführte TUR-P hat sich in einer Studie an 271 Patienten mit Prostatakarzinom nachweisen lassen. Die Katheterverweilzeiten waren in der Gruppe mit Kombinationstherapie (TUR-P + HIFU) deutlich geringer [Chaussy et al. 2003]. Dennoch ist durch das HIFU-induzierte Prostataödem für einige Tage ein Harnblasenkatheter erforderlich [Thüroff et al. 2008].

2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Diese Arbeit soll zur Klärung von Fragen im Spannungsfeld zwischen Über- und Untertherapie von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom beitragen. Häufig sind mit den etablierten Therapien Risiken der Übertherapie verbunden, während zurückhaltende Therapieansätze die Gefahr einer Untertherapie bergen.

Die vorliegende Arbeit untersucht für die HIFU-Anwendung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom relevante Probleme, dabei soll der Einfluss der Lernkurve eines Anfängerkollektives mit einem erfahrenen Zentrum hinsichtlich des onkologischen Ergebnisses verglichen werden. Bei dem Anfängerkollektiv handelt es sich um die urologischen Kliniken der Charité Universitätsmedizin Berlin, RWTH Aachen, Krankenhaus Nordwest Frankfurt/Main. Im beteiligten Universitätsklinikum Halle/Saale lagen längerjährige Erfahrungen vor.

Bei dem erfahrenen Zentrum handelt es sich um die urologische Abteilung des Edouard Herriot-Hospital, Lyon, das seit den 1990er Jahren über langjährige Erfahrungen mit der HIFU-Therapie verfügt.

3 Patienten und Methode

3.1 Studientyp

Die Studie ist als eine prospektive offene nicht randomisierte multizentrische Untersuchung an Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom angelegt, bei denen HiFU als definitive Prostatakrebstherapie geplant ist. Die Auswertung erfolgt in einer Paarvergleich-Analyse (matched pair-Analyse), in der Paargleichheit einzelner Objekte verglichen werden.

3.2 Patientenkollektiv

Für die geplante Untersuchung wurden retrospektiv Patienten aus 2 Kohorten in die Studie eingeschlossen. Erstens Patienten aus der Klinik für Urologie und Transplantationsmedizin des Hospital Edouard Herriot, Lyon, die für die vorliegende Analyse aus einer internetbasierten Datenbank @-registry zum Endzeitpunkt 2009 extrahiert wurden.

Zweitens wurden Patienten in Deutschland in 4 verschiedenen Zentren behandelt.

Die beteiligten Zentren waren:

1. Charité Universitätsmedizin Berlin,
2. RWTH Aachen,
3. Krankenhaus Nordwest Frankfurt,
4. Universitätsklinikum Halle/Saale.

Der Hauptanteil der Patienten wurde an der Charité Universitätsmedizin Berlin behandelt.

Da die Studienleitung in der Charité Universitätsmedizin Berlin lag, wird diese Patientengruppe im weiteren als „Berliner Kollektiv“ bezeichnet. Die Patienten aus Lyon werden nachfolgend „Lyoner Kollektiv“ genannt.

Die Ablatherm Technologie wurde in engster Zusammenarbeit mit dem Uniklinikum Lyon entwickelt, insofern wurden dort im Laufe der Jahre Tausende Patienten in unterschiedlichsten Krebsstadien mit HIFU behandelt. Diese Patienten wurden in einer

internetbasierten Datenbank (@-registry.com) erfasst, aus der zum Studienende 2009 33 extrahiert wurden.

Die Behandlungen im Berliner Kollektiv erfolgten im Zeitraum von September 2005 bis Juli 2009. Diese deutsche Serie sollte die Effektivität und Lebensqualität bei Niedrig-Risiko-Patienten untersuchen. Sie beinhaltete insgesamt 56 Patienten, von denen für die vorliegende Analyse 33 ausgewählt wurden.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité Berlin (EA 4/038/05) positiv votiert. Die Entscheidung über die Aufnahme in die Untersuchung erfolgte anhand folgender Ein- und Ausschlusskriterien.

3.3 Einschluss- und Ausschlusskriterien

3.3.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom, klinisches Stadium T1-T2a,
- Patienten, die für die radikale Prostatektomie nicht in Frage kommen oder dies ablehnen,
- Prostatabiopsie (mindestens Sextantenbiopsie), mit wenigstens einer auf Prostatakarzinom positiven Biopsie und mindestens einem Drittel tumorfreier Biopsien,
- Gleason Score ≤ 6 ,
- PSA ≤ 10 ng/ml bei Aufnahme (≤ 5 ng/ml bei Einnahme von Finasterid),
- Prostatavolumen ≤ 40 ml nach eventueller TUR-P, oder anterior-posteriore Länge ≤ 25 mm,
- normale Rektumanatomie und rektale Wand,
- ASA Klassifizierung 1, 2 oder 3 mit gutem Allgemeinzustand und Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren,
- Patient muss geistig zurechnungsfähig und in der Lage sein, die verschiedenen Symptom- und Lebensqualitätsfragebögen vollständig auszufüllen,

- Wille und Möglichkeit zu allen nötigen Nachkontrollterminen zu erscheinen und sich allen nötigen Studienprozeduren zu unterziehen,
- freiwilliges Einverständnis zur Studienteilnahme nach vollständiger Aufklärung über Natur und Zweck der Studie, bestätigt durch Unterschrift auf dem Aufklärungsdokument.

3.3.2 Ausschlusskriterien

- Befall der Samenblasen,
- Befall der Lymphknoten oder Fernmetastasen des primären Karzinoms,
- vorangegangene radikale Behandlung des Prostatakarzinoms,
- vorangegangene Hormontherapie des Prostatakarzinoms (Nach Absetzen von Finasterid muss der PSA-Messwert verdoppelt sein, um die Einschlusskriterien zu erfüllen.)
- Vorhandensein von implantierten Seeds (Brachytherapie),
- schattengebende Kalzifizierung (Verkalkung) in der Prostata, welche die Behandlung signifikant stören kann,
- Vorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung,
- Vorgeschichte mit oberflächlichen Blasenkrebsen,
- Vorliegen von urethralen Strikturen oder Blasenhalsspasmen (Der Patient kann nach entsprechender Behandlung eingeschlossen werden.),
- Vorliegen von Harnwegsinfektionen oder Prostatitis (Der Patient kann nach Behandlung der Infektion eingeschlossen werden.),
- verringerte Nierenfunktion (Kreatinin >160 mmol/l),
- Harnwegs- oder Rektumfistel,
- Patienten mit intraprostatatischen Implantaten wie Stent oder Katheter oder irgendeiner Prothese oder einem Implantat näher als 1 cm am Zielvolumen, mit Ausnahme eines suprapubischen Katheters zur Harnableitung,
- Thermotherapie oder Hyperthermiebehandlung innerhalb der letzten 3 Monate,
- am Erhalt der Zeugungsfähigkeit interessierte Patienten,

- Patienten, die während der letzten 30 Tage an anderen klinischen oder pharmakologischen Studien teilgenommen haben oder teilnehmen werden.

3.4 Studienablauf und Patientenauswertung

Nach Anwendung der in weiterer Folge beschriebenen Suchkriterien für die Paarvergleichsanalyse (matched pair), wurden insgesamt 96 Patienten aus beiden Datenbanken eingeschlossen, von denen je 48 das Berliner und 48 das Lyoner Kollektiv bildeten.

Die Behandlungen erfolgten im Berliner Kollektiv zwischen den Jahren 2005 bis 2009, in Lyon datenbankmäßig erfasst bis 2009. Lyon ist das Zentrum mit der längsten Erfahrung mit der HIFU-Therapie in der Welt. Die teilnehmenden Kliniken am Berliner Kollektiv waren zu Beginn der Studie unerfahren, da erst kurzzeitig Therapien mit HIFU durchgeführt wurden. Nur an einer der teilnehmenden Kliniken (Universitätsklinikum Halle) bestand bereits längere Erfahrung mit dieser Therapie.

Die 48 Patienten des Berliner Kollektives wurden nach Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung prospektiv in die Studie eingeschlossen, die 48 Patienten aus Lyon wurden retrospektiv aus dem Dokumentationssystem @-registry als Vergleichskollektiv extrahiert. Alle 96 Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Einschlusses in die weitere Analyse eines Niedrig-Risiko-Prostatakrebses gemäß D'Amico-Klassifikation auf. Weitere Einschlusskriterien waren Ablehnung oder Unmöglichkeit einer RPX, EBRT oder BT, Prostatabiopsie mit wenigstens einer auf Prostatakrebs positiven Biopsie und mindestens einem Drittel tumorfreie Biopsien, Prostatavolumen ≤ 35 ml, a. p.-Länge ≤ 25 mm, normale Rektumanatomie, ASA 1, 2 oder 3 mit gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren. Ausschlusskriterien zur weiteren Analyse waren Befall der Samenblasen, Befall der Lymphknoten oder Fernmetastasen, vorangegangene radikale Behandlung bzw. vorangegangene Hormontherapie des Prostatakrebses, Vorhandensein von Seeds oder schattengebende Kalzifizierung in der Prostata, entzündliche Darmerkrankung, Zustand nach Harnblasenkrebs, Harnröhrenverengungen oder

Blasenhalsspasmen, Harnwegsinfektionen oder Prostatitis, Nierenfunktions-einschränkung (Kreatinin >160 mmol/l), Harnwegs- oder Rektumfisteln, intraprostatiche Implantate wie Stent oder Katheter (Ausnahme: suprapubischer Harnblasenkatheter, Zustand nach Thermotherapie innerhalb der letzten 3 Monate sowie am Erhalt der Zeugungsfähigkeit interessierte Patienten).

Die Grundstratifizierung zum Paarvergleich in der matched pair Analyse erfolgte auf der Basis der Paargleichheit bei:

1. PSA,
2. Alter,
3. Gleason Grad,
4. Prostata-Volumen.

Nach Anwendung dieser Ein- und Ausschlusskriterien konnten 33 matched pairs (66/96 Patienten; 68 %) aus den beiden Kohorten gebildet werden. Bei 66 Patienten stimmten die Kriterien 1 und 2 überein, während Faktor 3 (Gleason Klassifikation) und Faktor 4 fakultativ waren. Diese Selektion war hauptsächlich dafür verantwortlich, dass nur 33 Paare (matched pairs) gebildet wurden.

Die HIFU-Behandlung erfolgte an beiden Zentren mittels der aktuellen Version des Ablatherm der Fa. EDAP TMS, um Vergleichbarkeit der Behandlung zu gewährleisten. Eine statistische Gleichheit der Gruppen wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test und Mann-Whitney-U-Test sichergestellt. 20 Patienten erhielten dabei eine alleinige HIFU-Therapie, während 44 Patienten eine kombinierte HIFU+TUR-P erhielten. In Lyon wurden 4 Therapien geplant in 2 Sitzungen durchgeführt.

Um eventuelle Unterschiede in der Behandlungsstrategie zwischen den einzelnen Zentren zu erfassen, wurden prä- und intraoperativ gemessenen Parameter (Alter bei Therapie, Serum-PSA, Prostata-Volumen bei Therapiebeginn, a. p.-Durchmesser der Prostata, tatsächlich behandeltes Volumen, Gesamtzahl der Einzelläsionen) dokumentiert.

Zur Evaluation der onkotherapeutischen Effektivität wurde das 4-Jahres – biochemisch-rezidivfreies Überleben (BRÜ) mittels Kaplan-Meier-Kurven ausgewertet, dabei wurden konkrete Ereignisse auf der Schätzkurve durch einen Strich zensiert [Rink et al. 2013]. Das biochemische Rezidiv wurde definiert gemäß der international gängigen Phoenix-ASTRO-Definition (PSA-Nadir+2 ng/dl) [Roach et al. 2006] sowie der Stuttgart-Definition (PSA-Nadir+1,2 ng/dl) [Blana et al. 2009]. In Berlin wurden 4 Patienten am selben Tag in selber Narkose unmittelbar vor der HIFU-Therapie mit einer TUR-P behandelt. In Lyon wurden die beiden Therapien TUR-P und HIFU stets an 2 Tagen mit einigen Tagen Abstand ausgeführt. Durchschnittlich wurde die TUR-P 4 Wochen vor der HIFU-Therapie durchgeführt.

Für die vorliegende Auswertung wurden zur Analyse der prä- und postinterventionellen Miktionsverhältnisse einstandardisierter Fragebogen (IPSS-Score) herangezogen. Der IPSS (Internationaler Prostata Symptom Score) beinhaltet insgesamt 7 Fragen mit jeweils maximal 5 Ausprägungsmerkmalen von sehr gut bis sehr schlecht, addiert ergeben sich minimal null bis maximal fünf Punkte und einer Lebensqualitätsfrage mit sechs Ausprägungen.

Die ermittelten Daten wurden in einer Datenbank (MS Office professionell 2003, Access) mit einer speziell erstellten Oberfläche bearbeitet.

3.5 Klassifikation der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden nach der Clavien-Dindo Klassifikation bestimmt und ausgewertet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo

Komplikationsgrad	Postoperative Komplikationen
Grad I	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer Intervention
Grad II	leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
Grad III	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
Grad IIIa	wie zuvor, jedoch ohne Vollnarkose
Grad IIIb	wie zuvor, jedoch mit Vollnarkose
Grad IV	lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Versagen eines Organs
Grad IVb	Versagen mehrerer Organe
Grad V	Tod des Patienten

[Dindo et al. 2004]

3.6 Statistische Auswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels SPSS 18.0 gestützter Analyse unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KS-Test), des Wilcoxon-Signed-Rank-Tests, des Student-T-Tests sowie des Mann-Whitney-U-Tests. Kaplan-Meier-Kurven wurden zur Evaluation des 4-Jahres-BRÜ generiert. Sie wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und medizinische Statistik an der Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, Leiter Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Johannes Bernarding, ausgeführt.

4 Ergebnisse

4.1 Epidemiologische- und Behandlungsdaten

Epidemiologische Daten der insgesamt 66 Patienten aus Berlin und Lyon sind in Tabelle 1 – präoperative Parameter – dargestellt. Hinsichtlich Patientenalter, PSA-Serumwert sowie Größe der zu behandelnden Prostata zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Der KS-Test zeigte eine Normalverteilung auf allen analysierten Ebenen. Es besteht ein geringer, aber signifikanter Unterschied hinsichtlich des präinterventionellen Gleason Score der Biopsie (HIFU: Berlin: 6 vs. Lyon: 5,47, $p=.001$; HIFU+TUR-P: 5,64 vs. 5,94, $p<.001$). Bei den Behandlungsparametern zeigten sich für Patienten mit alleiniger HIFU-Therapie Gruppenunterschiede im a. p.-Durchmesser der Prostata (Berlin 18,25 mm, Lyon 26 mm, $p=.009$). Bei Patienten mit kombinierter HIFU+TUR-P zeigten sich beim Ausgangsvolumen der Prostata (Berlin 20,81 ml, Lyon 26,11 ml; $p=.012$), dem a. p.-Durchmesser (Berlin 23,38 mm, 27,33 mm; $p=.033$) und dem tatsächlich behandelten Volumen (Berlin 37,11 ml, Lyon 31,78 ml; $p=.013$) messbare Unterschiede zwischen den Kohorten. **Tabelle 4** zeigt die präoperativen Daten, in der **Tabelle 5** werden die präoperativen Stadien dargestellt.

Tabelle 4 – Präoperative Parameter

	Berlin	Lyon	<i>p-Wert</i>
HIFU [allein]			
Patientenalter	72±4,42	69,6±3,7	.339
PSA-Serumwert	3,99±2,14	4,26±2,42	.725
Gleason Score der Biopsie	6±0	5,47±0,74	.001
Prostatavolumen	20,5±6,4	24±7,66	.436
HIFU+TUR-P			
Patientenalter	70,89±4,29	71,89±3,72	.696
PSA-Serumwert	5,41±2,6	5,86±2,34	.533
Gleason Score der Biopsie	5,64±6,8	5,94±0,34	<.001
Prostatavolumen	20,81±18,85	26,11±6,15	.012

Tabelle 5 – Klinische Stadien

	Stadien	Berlin	Lyon	Total
HIFU	T1a	0	0	0
	T1b	0	4	4
	T1c	3	10	13
	T2a	2	1	3
HIFU+TUR-P	T1a	0	1	1
	T1b	0	0	0
	T1c	24	14	38
	T2a	4	3	7
Gesamt		33	33	66

4.2 Behandlungsdaten

Die allgemeinen Behandlungsdaten werden in **Tabelle 6** dargestellt, **Tabelle 7** zeigt die postoperativen Daten.

Tabelle 6 - Behandlungsparameter

	Berlin	Lyon	p-Wert
HIFU			
a. p.-Durchmesser	18,25±2,36	26±4,39	.009
Behandeltes Volumen	33,25±6,9	30,2±7,75	.469
Anzahl der Läsionen	548±106,13	470±120,26	.307
HIFU+TUR-P			
a. p.-Durchmesser	23,38±5,79	27,33±4,61	.033
Behandeltes Volumen	37,11±28,29	31,78±6,15	.013
Anzahl der Läsionen	510±129,41	495±86,1	.616

Tabelle 7- Postoperative Verlaufsparemeter

	Berlin	Lyon	p-Wert
HIFU			
PSA-Nadir	0,007±0,15	0,344±0,61	.037
Zeit bis Nadir	15,1±12,65	13,66±9,93	.996
Follow-up	3,67±1,17	3,27±2,04	.961
HIFU+TUR-P			
PSA-Nadir	0,246±0,59	0,416±0,77	.003
Zeit bis Nadir	10,47±11,04	9,64±5,34	.584
Follow-up	1,61±1,32	3,08±1,35	.002

Die mediane Gesamt-Nachbeobachtungszeit lag bei 3,36 Jahren für die alleinige HIFU-Therapie und bei 2,26 Jahren für die Kombination HIFU+TUR-P. Sowohl bei alleiniger HIFU-Therapie als auch bei HIFU+TUR-P zeigten sich Gruppenunterschiede im posttherapeutischen PSA-Nadir (HIFU allein: Berlin 0.007 vs. Lyon 0.344; p=.037; HIFU+TUR-P: Berlin 0.246 vs. Lyon 0.416; p=.003) zu Gunsten der Berlin-Kohorte. Die Zeit bis zum Erreichen des medianen Nadirs war vergleichbar: HIFU allein: Berlin 15,1 Wochen, Lyon 13,66 Wochen, p=.996; HIFU+TUR-P: Berlin 10,47 Wochen, Lyon 9,64 Wochen, p=.584 (**Tabelle 7**).

4.3 Überlebensdaten

Das geschätzte BRÜ nach Stuttgart-Kriterien lag für Patienten mit alleiniger HIFU-Therapie im Berliner Kollektiv bei 4,77 Jahren und im Lyon-Kollektiv bei 5,235 Jahren ($p=.741$). Bei den Patienten mit kombinierter HIFU+TUR-P lag das geschätzte BRÜ gemäß Stuttgart-Definition beim Berliner Kollektiv bei 3,04 Jahren, beim Lyoner Kollektiv bei 4,429 Jahren mit einem Trend zu Gunsten der Patienten des Lyon-Kollektivs ($p=.097$). Das geschätzte BRÜ nach Phoenix-ASTRO-Definition lag für Patienten mit alleiniger HIFU-Therapie bei 3,841 Jahren im Berliner Kollektiv und bei 5,371 Jahren im Lyoner Kollektiv ohne Gruppenunterschiede ($p=.21$). Für diejenigen Patienten mit kombinierter HIFU+TUR-P zeigte sich ein signifikanter Gruppenunterschied zu Gunsten der Patienten des Lyon-Kollektivs mit einem BRÜ von 4,594 Jahren gegenüber 3,016 Jahren im Berliner Kollektiv ($p=.05$; Abb. 8). In dieser Gruppe der Berliner Patienten zeigte bei den eingangs erwähnten 4 Patienten mit einzeitiger HIFU+TUR-P ein signifikant schlechteres onkologisches Ergebnis im Vergleich zu Patienten, welche nicht am selben Tag behandelt wurden (Stuttgart-Definition: $p=.009$; Phoenix-ASTRO-Definition: $p=.026$). Hingegen bestand bei Patienten des Berliner Kollektivs mit einem Abstand zwischen TUR-P und HIFU-Therapie größer 4 Wochen kein schlechteres onkologisches Ergebnis gegenüber dem Lyon-Kollektiv (Abb. 9). Kein Patient verstarb innerhalb der Nachbeobachtungsperiode.

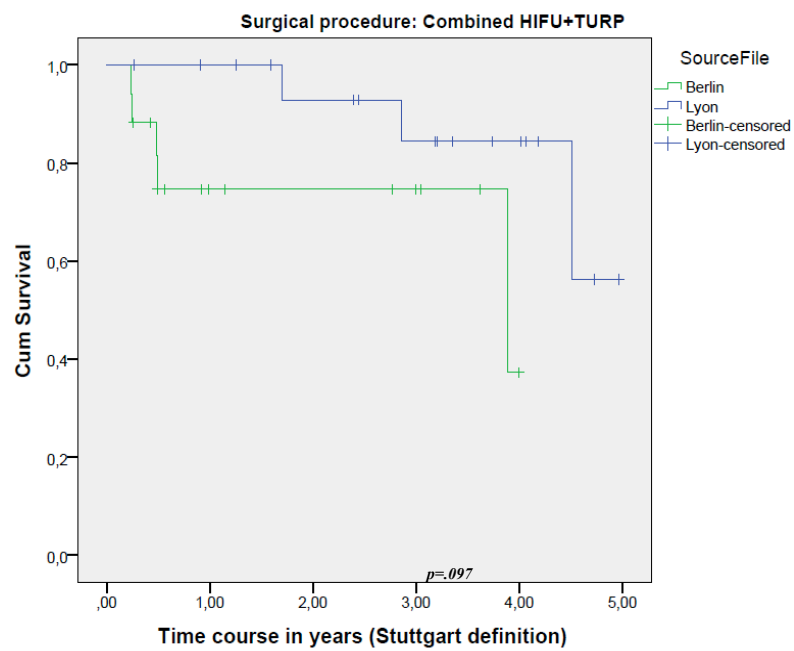
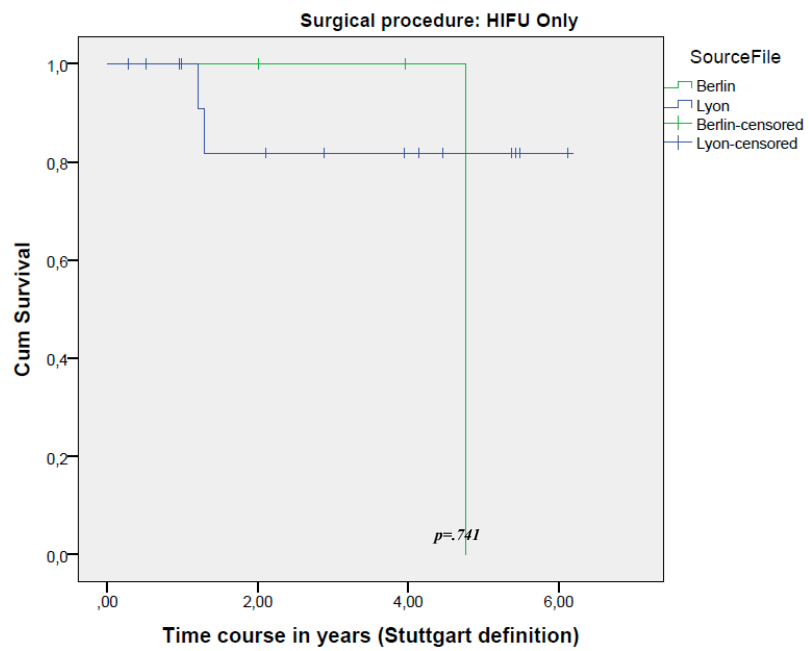
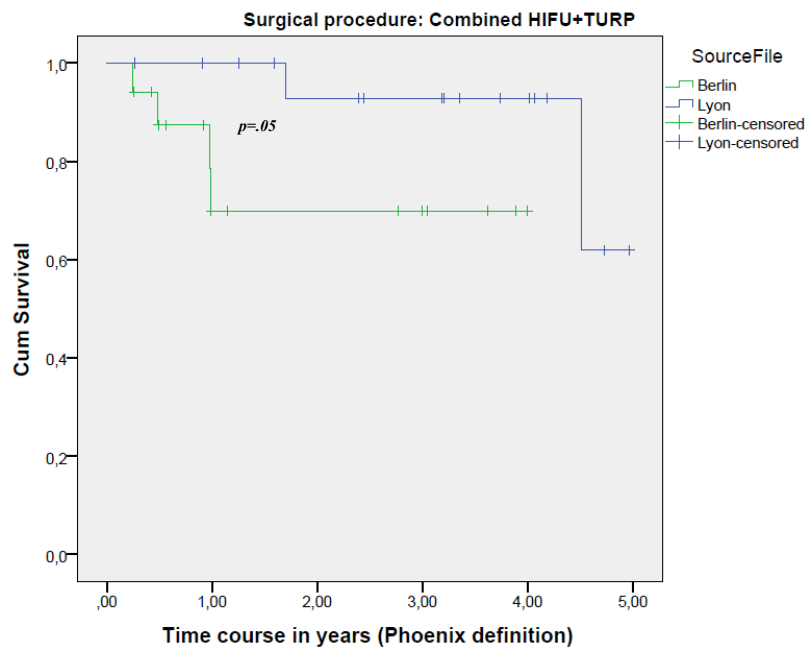
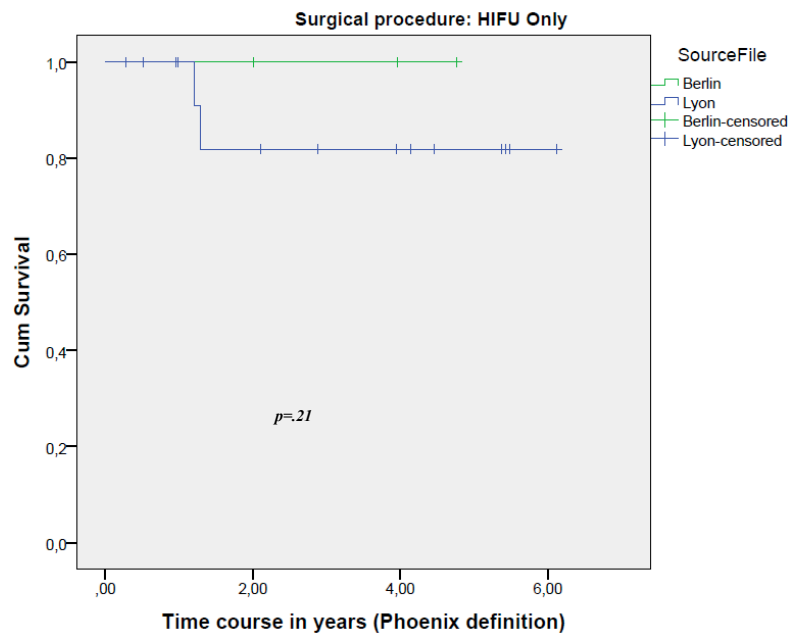


Abb. 8: Biochemisch-rezidivfreies Überleben
8a: Stuttgart-Kriterien



8b: Phoenix-ASTRO-Kriterien

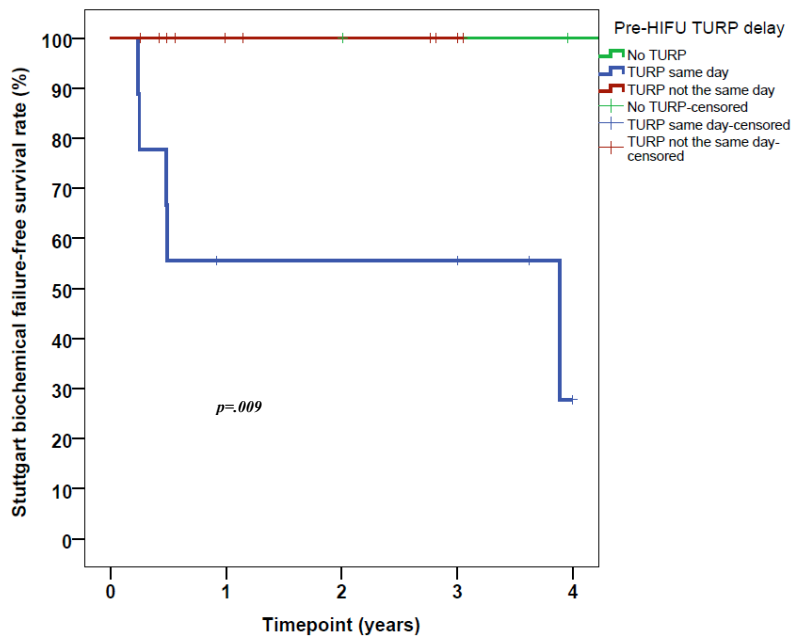
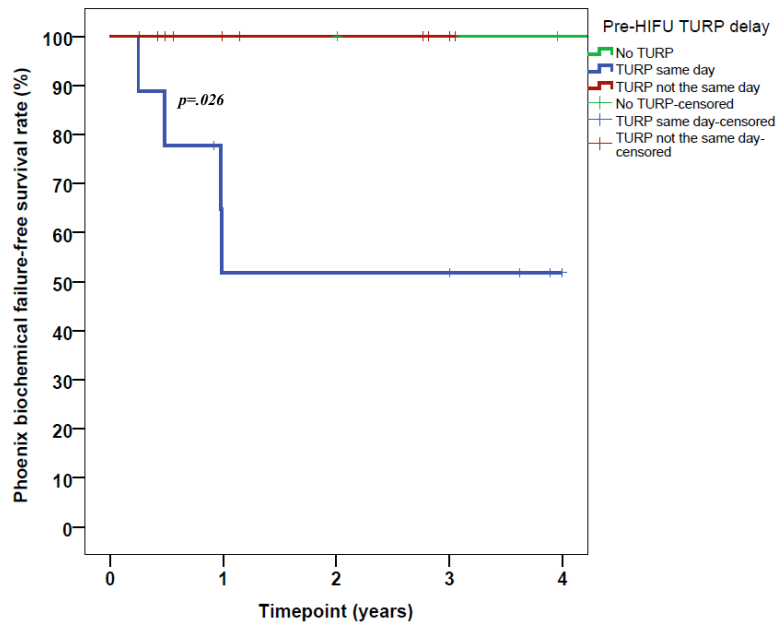


Abb. 9: Subgruppenanalyse Berlin: HIFU vs. HIFU+TUR-P
9a: Stuttgart-Kriterien



9b: Phoenix-ASTRO-Kriterien

4.4 Nebenwirkungen

Es zeigten sich keine Nebenwirkungen der Grade 3 und 4 nach Clavien-Dindo [Dindo et al. 2004].

Zwei Patienten der Berliner Kohorte litten unter einer postoperativen Harnwegsinfektion (Clavien 2), ein Patient erlitt postoperativ eine Harnverhaltung mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden Urinableitung via suprapubischen Harnblasenkatheter (Clavien 1). Drei Patienten litten unter einer postoperativen Harninkontinenz \geq II° länger als 6 Monate (Clavien 1).

4.5 Postoperative Miktionsverhältnisse

Die Analyse der Fragebögen zu Miktionsymptomen zeigten weder für Patienten mit alleiniger HIFU-Therapie (IPSS: prätherapeutisch 10,2; posttherapeutisch 8,35; $p=.117$) noch für Patienten mit kombinierter HIFU+TUR-P (IPSS: prätherapeutisch 7,57; posttherapeutisch 9,58; $p=.131$) eine Veränderung durch die Therapie. Dies galt für beide Kohorten ohne Gruppenunterschiede. Ebenfalls keine Unterschiede erbrachte der direkte Vergleich der Strategien HIFU vs. HIFU+TUR-P ($p=.298$).

Tabelle 8 – Miktionsbasierte Symptome und Lebensqualitätsanalyse

IPSS	IPSS <i>präoperativ</i>	IPSS <i>postoperativ</i>	<i>p-</i> <i>Wert</i>
HIFU	10,2±7,66	8,35±8,51	.117
HIFU+TUR-P	7,57±5,63	9,58±8,44	.131

5 Diskussion

5.1 Allgemeine Diskussion HIFU

Die HIFU-Therapie ist beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein experimentelles Verfahren und sollte nur im Rahmen prospektiver Studien angewendet werden. [DGU S3-Leitl. PCA 2011]

Das Verfahren scheint jedoch vor allem aufgrund seines minimalinvasiv anmutenden Charakters für einen Teil der betroffenen Patienten interessant zu sein. Mittlerweile liegen in der Primärtherapie günstige Langzeitverläufe bis zu 14 Jahren vor (mediane Nachbeobachtungszeit bis 8,1 Jahre), welche mit den Standardtherapien radikale Prostatektomie, perkutane Radiotherapie und LDR-Brachytherapie (seeds) und sowohl hinsichtlich der onkotherapeutischen Ergebnisse als auch des Nebenwirkungsspektrums vergleichbar zu sein scheinen. Dabei zeigte sich ein BRÜ nach 10 Jahren in Abhängigkeit des Risikoprofils zwischen 32-71 % [Ganzer et al. 2013; Thüroff et al. 2013]. Diese Daten werden durch mehrere weitere Studien mit zum Teil großen Fallzahlen unterstützt [Blana et al. 2008c, Blana et al. 2008d, Crouzet et al. 2010, Inoue et al. 2011]. Diesen für die HIFU-Therapie günstigen Studien stehen 2 Studien gegenüber, welche keine ausreichende Tumorkontrolle durch HIFU-Therapie nachweisen konnten [Ripert et al. 2011, Sung et al. 2012]. In diesem Zusammenhang ist insbesondere die Vergleichbarkeit der Methoden schwierig. Nahezu alle Daten wurden monozentrisch gewonnen und retrospektiv analysiert, Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Studie mit Langzeit-Nachbeobachtungszeiten stehen nach wie vor aus [Warmuth et al. 2010, Uchida et al. 2012, Pfeiffer D et al. 2012].

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakrebs behandelt. Durch die besonders strengen Ein- und Ausschlusskriterien konnten trotz multizentrischer Analyse nur wenige Patienten (<100) in die Studie eingeschlossen werden. Weltweit besteht seit einigen Jahren ein Trend zu weniger Radikaltherapien und mehr aktiver Beobachtung in der Niedrig-Risiko-Situation. Insofern kann man davon ausgehen, dass in ähnlicher Fragestellung auch heute beginnende Studien nicht mehr Patienten einschließen könnten.

5.2 IPSS

Eine fachurologische Beurteilung der Miktion ist komplex und besteht aus unterschiedlichen medizinischen Untersuchungen wie Harnstrahlmessung, Restharnbestimmung, Urethrozystoskopie und vielem mehr. Die Beurteilung derartiger Parameter ist zum Teil subjektiv und kann deshalb nicht für eine vergleichende Analyse herangezogen werden, insofern sind bei allen Patienten standardisierte Fragebögen, welche die miktionsbasierten Symptome analysieren, angewandt worden. [DGU Leitl. BPS 2010]

5.3 Interpretation der Ergebnisse

HIFU mit Ablatherm® gilt als Verfahren mit kurzer Lernkurve, deren objektive Behandlungsparameter wie z. B. die Lage der Behandlungsläsionen oder das behandelte Volumen aufgrund der computergestützten Planung und roboterisierten Ausführung relativ leicht vergleichbar sind. Die vorliegende Studie untersucht in einer matched pair Analyse die Ergebnisse eines Zentrums, welches seit vielen Jahren HIFU in großer Zahl durchführt (Lyon/ Frankreich) mit denen eines Kollektivs, welches zum Zeitpunkt der Studie erst seit kurzer Zeit HIFU anwendete (Berliner Kollektiv) und dessen HIFU-Fallzahlen deutlich geringer waren. Dabei konnten wir in mehreren Punkten Behandlungsunterschiede zwischen dem erfahrenen Zentrum in Lyon und dem unerfahrenen Berliner Kollektiv finden. Das Kollektiv Berlin ist heterogen, 3 von 4 Zentren waren bei Studienbeginn reine Anfängerzentren, ein Zentrum kann als wenig erfahrene Arbeitsgruppe klassifiziert werden. Aus letzterer kamen aber nur 4 von 33 Patienten zur Auswertung. Die Berliner Kohorte ist deshalb insgesamt als relativ homogenes „Anfängerkollektiv“ mit einer ähnlichen Behandlungsexpertise und geringer Fallzahl anzusehen.

5.3.1 Primäres Untersuchungsziel und Erfolg

Bei den intraoperativen Behandlungsparametern zeigte sich, dass durchschnittlich ein größeres Volumen im Berliner Kollektiv behandelt wurde, obwohl das durchschnittliche Prostatavolumen in diesem Kollektiv messbar kleiner war. Hinsichtlich des erreichten postoperativen PSA-Nadirs zeigte sich in dem Berliner Kollektiv ein messbarer Vorteil sowohl in der Gruppe der alleinigen HIFU-Therapie als auch in der HIFU+TUR-P-Gruppe gegenüber den Patienten der Lyon-Kohorte. Dennoch deutet sich im Trend ein Vorteil des BRÜ nach Stuttgart-Versagenskriterien zu Gunsten der Patienten der Lyon-Kohorte bei kombinierter HIFU+TUR-P sowie ein statistisch signifikanter Vorteil dieser Patienten mit kombinierter HIFU+TUR-P nach Phoenix-ASTRO-Versagenskriterien an. Eine naheliegende Erklärung hierfür könnte die weitaus längere Erfahrung mit der HIFU-Therapie am Zentrum in Lyon sein. Gerade aber die Kombination mit der TUR-P scheint einen wichtigen Einflussfaktor darzustellen. Eine TUR-P wird in den meisten Fällen vorbereitend durchgeführt, entweder um bereits vorhandene obstruktive Symptome zu mildern, eventuell vorhandene Verkalkungen im Bereich der Prostata zu entfernen oder um das Gesamtvolumen der Prostata dahingehend zu beeinflussen, dass die nachfolgende HIFU-Therapie die gesamte Drüse erfassen kann. Die in unserer Studie schlechteren biochemischen Langzeitergebnisse im Berliner Kollektiv wurden wie erwähnt insbesondere bei Patienten erzielt, die zusätzlich eine TUR-P in selber Narkose erhalten hatten. Dieses Ergebnis steht im krassen Gegensatz zu den meisten anderen Studien, welche die vorangeschaltete TUR-P als onkologisch günstig ansehen. So zeigten Ganzer et al. bei 538 Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,1 Jahren, dass eine vorangeschaltete TUR-P gegenüber einer HIFU ohne TUR-P eine Hazard-Ratio von 0,77 hinsichtlich eines biochemischen Rezidivs erzielte [Ganzer et al. 2013]. Wenn beide Eingriffe in gleicher Narkose erfolgten, betrug die Ratio sogar nur 0,64. Thüroff et al. veröffentlichten jüngst Langzeitverläufe (mediane Nachbeobachtung 5,3 Jahre) zu 704 Patienten mit einem hohen Anteil an Patienten mit kombinierter HIFU+TUR-P, welche einen günstigen Einfluss der TUR-P sowohl auf das onkotherapeutische Ergebnis als auch eine Verringerung der postinterventionellen Obstruktionen nachwiesen [Thüroff et al. 2013].

Es bleibt unklar, ob dieser Unterschied gegenüber unserer Studie auf der Basis einer unterschiedlich durchgeführten TUR-P oder einer unterschiedlichen HIFU entstanden ist. Die Durchführung der TUR-P wurde im Rahmen unserer matched pair Analyse weder im Studienprotokoll detailliert beschrieben, noch in ihrem operativen Ergebnis analysiert. Das Prostatavolumen zu Beginn der HIFU-Behandlung war geringer im Berliner Kollektiv, was auf eine umfangreichere Resektion schließen lassen könnte. Es wurde jedoch nicht erfasst, welche TUR-P-Technik genau zum Einsatz kam (mit/ohne Trokar; monopolar/bipolar usw.) oder welche operatorspezifischen Einflüsse möglicherweise bestanden. Die Ergebnisse dieser Analyse legen die Vermutung nah, dass vor HIFU-Therapie nur sparsam reseziert werden sollte. Es ist zu vermuten, dass es offensichtlich Unterschiede bei der TUR-P gibt, die das onkologische Ergebnis erheblich beeinflussen können. Zu dieser Frage liegen jedoch keine nationalen oder internationalen Daten vor. Die genannten Unsicherheiten schränken die Aussagekraft dieser Serie dementsprechend ein. Die Kriterien, wie die HIFU-Therapie selbst zu erfolgen hat und welche Parameter dies objektivieren, wurden hingegen detailliert angegeben und scheinen zwischen den Zentren vergleichbar.

Funktionell zeigte die Kombination aus TUR-P und HIFU in dieser Arbeit keine Veränderung der Miktion gemessen am IPSS-Score im Vergleich prä- zu posttherapeutisch. Auch in diesem Aspekt stehen unsere Ergebnisse im Gegensatz zu anderen Studien: Cordeiro et al. konnten in ihrer Übersichtsarbeit von 31 nicht-kontrollierten Studien zur HIFU-Primärtherapie zeigen, dass die Kombination der HIFU-Therapie mit einer TUR-P ein günstigeres Nebenwirkungsprofil hinsichtlich der Entwicklung einer postoperativen obstruktiven Miktionsymptomatik hat [Cordeiro et al. 2012]. Blana et al. zeigten bei 315 Patienten nach HIFU mit und ohne TUR-P, dass das Alter der Patienten ein prädiktiver Faktor für die Entstehung einer postoperativen obstruktiven Miktionsymptomatik ist. Die Durchführung einer TUR-P war zwar kein unabhängiger prädiktiver Faktor, allerdings war eine Korrelation zwischen obstruktiver Miktionsymptomatik und Menge des resezierten Gewebes nachweisbar [Blana et al. 2008b]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen die Vermutung nah, dass für die Patienten der Berliner Gruppe die Durchführung einer TUR-P weder onkotherapeutisch, noch im Sinne einer Vermeidung postinterventioneller obstruktiver Beschwerden sinnvoll war. Zudem scheint die einzeitige HIFU+TUR-P nicht

empfehlenswert. Eine generelle Empfehlung lässt sich aus unseren Beobachtungen jedoch aufgrund der genannten Einschränkungen nicht ableiten.

Obstruktive Beschwerden nach HIFU-Therapie sind relativ häufige spezifische Nebenwirkungen und treten in bis zu 58 % der Patienten nach HIFU-Therapie auf [Warmuth et al. 2010]. Die Therapie einer postoperativ entstandenen Obstruktion nach Radikalthherapie bei Prostatakrebs ist unterschiedlich schwer zu behandeln. Mundy et al. zeigten in einem ausführlichen Überblick zu diesem Thema, dass Obstruktionen (Strikturen, Blasenhalssklerose) nach RPX wesentlich einfacher zu behandeln sind als solche nach thermalen Verfahren wie HIFU- oder Kryotherapie sowie nach BT [Mundy et al. 2012].

Die in der vorliegenden Arbeit festgestellten Komplikationen liegen in der Anzahl deutlich unter nahezu allen anderen Serien, die Gründe hierfür bleiben unklar.

Pinthus et al. zeigten bei einem größeren Patientenkollektiv von 402 Patienten mit relativ kurzer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren, dass eine Prostatagröße <30 ml ein positiver prognostischer Faktor für das Ergebnis nach HIFU-Therapie ist, stellten allerdings die Wertigkeit der Größenreduktion der Drüse mittels TUR-P in Frage [Pinthus et al. 2012].

In der Zwischenzeit hat sich die HIFU-Therapie weiter fortentwickelt. Die AG Urologische Onkologie der Dt. Krebsgesellschaft (AUO) untersucht seit 2013 den Einsatz der HIFU als fokale Therapie des Prostatakrebses. Dieses Konzept der Schonung der Organentität und Behandlung nur des Tumors schließt selbstverständlich eine vorangeschaltete TUR-P aus [AUO 2013].

Das Gleiche gilt auch für andere fokale Behandlungsverfahren wie Kryotherapie, Tookaad und Seeds [Baumunk et al. 2013b].

5.4 Probleme der Analyse

Ein Problem der HIFU-Therapie ist die fehlende eigenständige Definition des postinterventionellen Therapieversagens. Derzeit wird in den meisten Fällen die Phoenix-ASTRO-Definition des Therapieversagens nach Strahlentherapie (PSA-Nadir+2 ng/ml) angewandt. In den meisten Studien zum Thema wurden regelmäßige postinterventionelle Stanzbiopsien der Prostata zur Erfolgskontrolle durchgeführt. Ryan et al. zeigten kürzlich anhand von postinterventionellen Stanzbiopsien nach HIFU-Therapie, dass ein postinterventioneller PSA-Anstieg nach HIFU-Therapie in >75 % der Fälle mit dem Vorliegen maligner Zellen in der Biopsie einherging [Ryan et al. 2012].

Die HIFU-Therapien im Rahmen unserer Studie wurden zwischen 2005 und 2009 bzw. bis 2009 im Lyon-Kollektiv durchgeführt. Es bestand keine klare Definition des Therapieversagens nach HIFU-Therapie im Hinblick auf ein biochemisches Rezidiv und es war dementsprechend kein genaues Procedere festgelegt, bei welchem postinterventionellen PSA-Wert beispielsweise eine Stanzbiopsie zu erfolgen habe. Diese Unklarheit ist bis heute nicht abschließend behoben. Für die Definition des Therapieversagens ist es jedoch entscheidend, welcher biochemische Cut-Off als Versagensgrenze festgelegt wird und ob eine Kontrollbiopsie durchgeführt wird. Ganzer et al. konnten zeigen, dass das BRÜ eng mit dem postinterventionellen PSA-Nadir nach HIFU-Therapie korreliert. Insbesondere Patienten mit einem postinterventionellen PSA-Nadir <0,2 ng/ml haben beste Erfolgsaussichten für eine langfristige Heilung [Ganzer et al. 2008, Ganzer et al. 2011].

Laut Rider et al. liegt das 10-Jahre krebsspezifische Überleben von Patienten mit Low-Risk-PCa auch ohne Therapie bei annähernd 100 % [Rider et al. 2013]. Insofern bleibt unklar, ob überhaupt und falls ja, welche Salvage-Therapie im Falle eines HIFU-Therapieversagens gewählt werden sollte. Schließlich muss in einem solchen Fall trotz zusätzlicher Morbidität mit einem möglichem fehlendem Nutzen in punkto Überleben gerechnet werden. In diesem Zusammenhang bleibt auch unklar, ob die Notwendigkeit einer zweiten HIFU-Therapie als Therapieversagen gewertet werden muss. Letztlich

führt diese Überlegung zu dem Gedanken, dass auch die Primärtherapie, wenn gleich auch wenig invasiv, dennoch eine Überbehandlung sein kann.

Im Rahmen der Studie erfolgten in der Berlin-Gruppe alle HIFU-Therapien in nur einer Sitzung, während in der Lyon-Gruppe in 4 Fällen Mehrfachbehandlungen durchgeführt wurden (je 2 Patienten mit alleiniger HIFU-Therapie und Kombination HIFU+TUR-P). Inwieweit eine Vergleichbarkeit der beiden Gruppen – und die Aussagekraft unserer Studie – hierdurch eingeschränkt wurde, ist ungeklärt. Auch ergibt sich aus der Anwendung von HIFU und TUR-P im zweizeitigen Vorgehen für den Patienten ein eventuell psychologischer Nachteil. Der minimal invasive Ansatz bei der HIFU-Therapie wird durch das zweizeitige Vorgehen konterkariert.

Die Beobachtungen der Studie haben wesentliche Schwächen, die die Validität der Ergebnisse erheblich einschränken. Zum einen ist die Gesamtpatientenzahl mit n=96 (33 matched pairs) zu gering. Zum anderen ist die Nachbeobachtungszeit deutlich zu kurz, um im Vergleich zu den Standardtherapien vergleichende Aussagen treffen zu können, allerdings sind größere Serien in gleicher Fragestellung wie erwähnt heutzutage wohl kaum noch durchführbar.

6 Schlussfolgerung

Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist bei Prostatakrebspatienten in der reinen Niedrig-Risiko-Gruppe eine onkologisch wirksame Therapie mit sehr geringer Nebenwirkungsrate.

Das biochemisch rezidivfreie Überleben (BRÜ) nach 4 Jahren ist mit dem der Standardtherapien vergleichbar. Offensichtlich gibt es Behandlungsunterschiede bei Patienten aus erfahrenen und weniger erfahrenen Zentren.

Der Einfluss einer TUR-P auf das onkologische Ergebnis bleibt ungeklärt, die vorgelegte Arbeit konnte auch keine Lebensqualitätsvorteile dieser zusätzlichen Maßnahme feststellen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind sowohl durch die geringe Patientenzahl als auch durch die zu kurze Nachbeobachtungszeit erheblich eingeschränkt und bedürfen der Validierung in prospektiven, multizentrischen Langzeitstudien mit größerer Fallzahl.

7 Zusammenfassung

Für Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom besteht ein relevantes Risiko der Übertherapie durch eines der anerkannten Standardtherapieverfahren radikale Prostatektomie (RPX), externe Bestrahlungstherapie (EBRT) und Brachytherapie (BT). Ein Großteil dieser Patienten wird sehr wahrscheinlich niemals unter spürbaren Folgen der Prostatakrebskrankung leiden oder gar daran versterben. Die Standardtherapieverfahren können mit erheblichen, die Lebensqualität einschränkenden Nebenwirkungen wie Inkontinenz, Potenzverlust oder strahlenbedingten Spätfolgen an Harnblase und Enddarm einhergehen.

Therapiealternativen in der Niedrig-Risiko-Situation bestehen im aktiven Zuwarten (Active Surveillance), der Nicht-Therapie (Watchful waiting) sowie in verschiedenen physikalisch-thermischen Verfahren wie Kryotherapie, HIFU-Therapie oder im Einsatz der Lasertechnik. Diese Verfahren versprechen vergleichbare onkotherapeutische Wirksamkeit, eine geringere Invasivität und/oder ein günstigeres Nebenwirkungsprofil. Allen diesen Verfahren ist jedoch gemein, dass sie bislang keine ausreichenden

Nachbeobachtungsdaten zu ihrer Wirksamkeit bzw. potentiell günstigeren Nebenwirkungsrate in prospektiven multizentrischen Studien nachweisen konnten. Weiterhin liegen keinerlei vergleichende Daten gegenüber Standardtherapien, beobachtendes Abwarten und aktivem Beobachten im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien vor.

Die HIFU-Therapie wird seit etwa 20 Jahren in der Behandlung des Prostatakrebses eingesetzt. Es stehen unizentrische Nachsorge-Daten bis zu 14 Jahren zur Verfügung, die ansprechende, mit den Standardtherapieverfahren vergleichbare, onkotherapeutische Ergebnisse bei ähnlichem Nebenwirkungsprofil nachweisen können. Eine häufige Folge der HIFU-Therapie sind dabei Störungen des Wasserlassens durch Reizung oder Einengung der Harnröhre. Es bestehen technisch bedingte Grenzen des Verfahrens bei einer Prostatagröße >35 ml sowie bei ausgeprägten Verkalkungen der Drüse. Nebenwirkungsspektrum und technische Grenzen haben im klinischen Alltag dazu geführt, dass die HIFU-Therapie häufig mit der Durchführung einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) kombiniert wird. Der Einfluss dieses Teilschritts der Therapie auf den Verlauf ist ebenfalls bislang nicht prospektiv-randomisiert untersucht.

In der vorliegenden Studie analysierten wir insgesamt 96 Patienten aus zwei Arbeitsgruppen in Frankreich und Deutschland. Bei allen wurde eine primäre HIFU-Therapie in der reinen Niedrig-Risiko-Situation, definiert nach D'Amico (cT1c-cT2a; PSA <10 ng/ml, Gleason Score der Biopsie ≤6), durchgeführt und im Hinblick auf onkologische und funktionelle Ergebnisse ausgewertet.

Die beiden Arbeitsgruppen besaßen eine unterschiedliche Behandlungsexpertise (n=48 erfahrenes Zentrum Lyon/Frankreich; n=48 unerfahrenes Zentrum Berliner Kollektiv). Die Patienten beider Gruppen wurden in einer matched pair Analyse hinsichtlich des biochemisch-rezidivfreien Überlebens (BRÜ) verglichen. Dabei wurde berücksichtigt, ob eine alleinige HIFU oder eine HIFU plus transurethraler Prostataresektion (TUR-P) erfolgte. Die Patienten des Lyon-Kollektivs wurden retrospektiv aus der @-registry-Datenbank extrahiert. Die Patienten des Berliner Kollektivs wurden prospektiv evaluiert.

Der postoperative PSA-Nadir war im Berliner Kollektiv für HIFU (0.007 vs. 0.344; $p=0.037$) und HIFU+TUR-P (0.246 vs. Lyon 0.416; $p=0.003$) niedriger. Die beiden Kollektive waren bei alleiniger HIFU hinsichtlich des BRÜ vergleichbar (Berlin 4,77, Lyon 5,235 Jahre; $p=0.741$). Jedoch zeigte sich für die Patienten mit HIFU+TUR-P der Berliner Gruppe ein ungünstigeres BRÜ (Berlin 3,02, Lyon 4,59 Jahre; $p=0.05$). In der Subgruppenanalyse wiesen diejenigen Patienten mit HIFU+TUR-P in selber Narkose ($n=4$) ein besonders ungünstiges Ergebnis auf ($p=0.009$). Die mediane Gesamt-Nachbeobachtungszeit lag bei 3,36 Jahren für die alleinige HIFU und 2,26 Jahren für HIFU+TUR-P. In beiden Gruppen hatte weder HIFU ($p=0.117$) noch HIFU+TUR-P ($p=0.131$) einen Einfluss auf Symptome beim Wasserlassen.

Die Ergebnisse werden sowohl durch die geringe Patientenzahl als auch die kurze Nachbeobachtungszeit erheblich eingeschränkt und bedürfen der Validierung in prospektiven multizentrischen Langzeitstudien mit größerer Fallzahl.

8. Literaturverzeichnis

1. **Ablin** RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* . 22 (3). 573-4 (1970)
2. **Ackermann** R, Frohmüller HG. Complications and morbidity following radical prostatectomy. *Wold J Urol*.1. 62-67 (1983)
3. **Amling** CL, Kane CJ, Riffenburgh RH, Ward JF, Roberts JL, Lance RS, Friedrichs PA, Moul JW. Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 58 (5). 72-728 (2001)
4. **Alibhai** SM, Gogov S. Radical Prostatectomy for early prostate cancer improves long term survival. *Cancer Treat Rev*. 31 (8). 640 (2005)
5. **Alicikus** ZA, Yamada Y, Zhang Z, Pei X, Hunt m, Kollmeier M, Cox B, Zelefsky MJ. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer*.117 (7). 1429–1437 (2011)
6. **Ataman** F, Zurlo A, Artignan X, van Tienhoven g Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M: late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: anaysis of the EORTC trial 22863, *Eur J Cancer* . 40. 1674-1681 (2004)
7. **Augustin** H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H: Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol*. 43 (2). 113-8 (2003)
8. **AUO** 2013. Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V., www.auo.online.de/Studienprotokolle. Aktivierte Studien Prostata - AUO Nr.: AP 68/11 HEMI
9. **Bader** P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*. 168 (2). 514-8 (2002)
10. **Barnett** SB, Ter Herr GR, Ziskin MC, Nyborg WL. Maeda K, Bang J: Current status of research on biophysical effects of ultrasound: *Ultrasound Med Biol*. 20 (3). 205-218 (1994)

11. **Baumunk D**, Andersen C, Heile U, Wiegand K, Fornara P, Witsch U, Becht E, Brehmer B, Heidenreich A, Miller K, Schostak M: Effektivität des hochintensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) und Lebensqualität nach Therapie bei Patienten mit Low-Risk-Prostatakrebs Ergebnisse einer prospektiven, multizentrischen Studie. 5. Nordkongress Urologie Rostock (2011)
12. **Baumunk D**, Andersen C, Heile U, Ebbing J, Cash H, Porsch M, Liehr UB, Janitzky A, Wendler JJ, Schinderle D, Blaschke S, Miller K, Schostak M. Hochintensiver fokussierter Ultraschall bei Low-Risk Prostatakarzinom – Onkologisches Outcome und postinterventionelle Lebensqualität im direkten Vergleich eines erfahrenen und unerfahrenen Therapiezentrum. Akt Urol . 44. 285-92 (2013a)
13. **Baumunk D**, Blana A, Ganzer R, Henkel T, Köllermann J, Roosen A, Machtens S, Salomon G, Sentker L, Witzsch U, Köhrmann KU, Schostak M. Focal prostate cancer therapy: Capabilities, limitations and prospects. Urologe. 52. 549-56 (2013b)
14. **Baxter NN**, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA: Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. Gastroenterology 128. 819-824 (2005)
15. **Beerlage HP**, Thüroff S, Debruyne FM, Chaussy C, De La Rosette JJ: Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of the localized prostate carcinoma, Urology. 54 (2). 273-277 (1999)
16. **Benninghoff, A.**, D. Drenckhahn (Hrsg): Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1. 824-27. 16. Auflage. Urban & Fischer Verlag München und Jena 2002
17. **Blana A**, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF: High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Localized Prostate Cancer: 5-Year Experience. Urology 63 (2): 297-300 (2004)
18. **Blana A**, Rogenhofer S, Ganzer R, Wild PJ, Wieland WF, Walter B. Morbidity associated with repeated transrectal high-intensity focused ultrasound treatment of localized prostate cancer. World J Urol. 24. 585-590 (2006)
19. **Blana A**, Walter B, Rogenhofer S, Lunz J, Ganzer R, Wieland WF: Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms mit hochintensivem focussierten Ultraschall (HIFU). J Onkol. 02. 83-85 (2007)

20. **Blana A**, Das lokal begrenzte Prostatakarzinom: minimalinvasive Therapie mittels hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) Kumulative Habilitationsschrift. 7-8 (2008a)
21. **Blana A**, Hierl J, Rogenhofer S, Lunz JC, Wieland WF, Walter B, Bach T, Ganzer R: Factors Predicting for Formation of Bladder Outlet Obstruction After High-Intensity Focused Ultrasound in Treatment of Localized Prostate Cancer. *Urology* 71 (5): 863-867 (2008b)
22. **Blana A**, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A: First analysis of the long term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur. Urol.* 53 (6). 1194 (2008c)
23. **Blana A**, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B: Eight Years' Experience With High-Intensity Focused Ultrasonography for Treatment of Localized Prostate Cancer. *Urology.* 72 (6). 1329-1333 (2008d)
24. **Blana A**, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 104 (8). 1058–1062 (2009)
25. **Blana A**, Schostak M: Lokalisiertes Prostatakarzinom-“@-Registry“-Erfassung aller HIFU-Therapie. *Uro-Forum.* 44-45 (2011)
26. **Bottomley D**, Ash D, Al-Qaisieh B, Carey B, Joseph J, St Clair S, Gould K: Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother. Oncol.* 82 (1). 46-9 (2007)
27. **Byar DP**, Mostofi FK, VA Cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathological features in 208 radical prostatectomies. *Cancer* 30. 5-13 (1972)
28. **Campbell-Walsh** (Hrsg.) Wein AJ, Karoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA: *Urology* 4 Vol. Set. pp. 2942. 9th ed. Saunders 2006.
29. **Carter BS**, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Walsh PC: Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA.* 89. 3367-3371 (1992)
30. **Catalona WJ**, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS: Potence, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 162. 433 (1999)
31. **Chapelon JY**, Margonari J, Vernier F, Gorry F, Ecochard R, Gelet A: In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. *Cancer Res.* 52 (22). 6353-6357 (1992)

32. **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.* 4. 248-252 (2003)
33. **Chen L, Haar G, Robertson D, Bensted JP, Hill CR:** Histological study of normal and tumor-bearing liver treated with focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 25 (5). 847-856 (1999)
34. **Chen ME, Troncoso P, Johnston DA Tang K, Babaian RJ:** Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. *J Urol.* 158 (6). 2. 2168-2175 (1997)
35. **Chen ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P:** Detailed mapping of prostate carcinoma foci. *Cancer.* 89 (8). 1800-1809 (2000)
36. **Chun FKH, Graefer M, Zacharias M, Haese A, Steuber T, Schlomm T, Walz J, Karakiewicz PI, Huland H:** Anatomic radical retropubic prostatectomy – long-term recurrence-free survival rates for localized prostate cancer. *World J Urol.* 24. 273-280 (2006)
37. **Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr, Wells N, Smith J Jr:** Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 169. 145-148. (2003)
38. **Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ:** High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 110 (9). 1228–1242 (2012)
39. **Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A:** Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur. Urol.* 58 (4). 559–566 (2010)
40. **D`Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A:** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 280. 969-974. (1998)

41. **D'Amico AV**, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Wein A, Tomaszewski JE.:Combination of the preoperative PSA level, biopsy gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer. *Urology*. 55 (4). 572–577 (2000)
42. **Deger S**, Böhmer D, Roigas J, Türk I, Budach V, Loening SA: Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. *Urologe A*. 40. 181-184 (2001)
43. **Deger S**, Stolzenburg J: Laparoskopische radikale Prostatektomie. *Dtsch. Arztlbl.* 30. 2123-2125 (2004)
44. **DeKernion JB**, Neuwirth H, Stein A, Dorey F, Stenzl A, Hannah J, Blyth B: Prognosis of patients with stage D1 prostate carcinoma following radical prostatectomy with and without early endocrine therapy. *J Urol*. 144 (3). 700-703 (1990)
45. **De Matteis A**: Tissue markers in the diagnosis and prognosis of prostatic carcinoma. *Review. Eur Urol*. 21 Suppl 1. 66-70. (1992)
46. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)**. Leitlinien der DGU und des Berufsverbandes der Dt.Urologen(BDU) Diagnostik und Differenzialdiagnostik des benignen Prostatasyndroms(BPS); AWMF online-Leitlinien-Register Nr.043/034, 3.1.2., letzte Aktualisierung (2010)
47. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)**. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 2.0 – 1. Aktualisierung 2011 Düsseldorf: DGU (2011)
Available from: <<http://www.aezq.de/aezq/publikationen/kooperation>>
DGU. Interdisciplinary S3-guidelines on the early detection, diagnostics and therapy of the different stages of prostate cancer. AWMF registration number (034-022OL), Version 2.0. In 26-107 (2011)
48. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)**. Jahrestagung 2013. Anwendertreffen am 25.9.2013. HIFU Abstrakt (2013)
49. **Dicker AP**, Lin CC, Leeper DB, Waterman FM: Isotope selection for permanent prostate implants ? An evaluation of 103Pd versus 125J based on radiobiological effectiveness and dosimetry. *Semin. Urol. Oncol*. 18. 152-159 (2000)
50. **DiMuzio N**, Longobardi B, Losa A, Mangili P, Nava LD, Calandrino R, Villa E, Guazzoni G: Seed migration in prostate brachytherapy: a reimplant case report. *Br. J Radiol*. 76 (912). 913-915 (2003)

51. **Dindo D**, Demartines N, Clavien PA: The 5-year Experience of the Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 244. 931-937 (2004)
52. **DRG-Statistik 2006**: InEK: Datenveröffentlichung gemäß § 21
KHEntgG: www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/content/view/full/1629.
(2006)
53. **Eastham JA**, Kattan MW, Rogers E, Goad JR, Ohori M, Boone TB, Scardino PT:
Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol.* 156. 1707-1713. (1996)
54. **Frohmüller, H., M. Theiß**: Prostata-Karzinom. In: Prostataerkrankungen im höheren Lebensalter. H. Frohmüller, M. Theiß, F. Bracher (Hrsg). 145-210. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Zweite Auflage. Stuttgart 2002
55. **Ganzer R**, Rogenhofer S, Waler B, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Blana A: PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer. *Eur. Urol.* 53 (3). 547-53 (2008)
56. **Ganzer R**, Fritsche HM, Wieland WF, Blana A: Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) – Stellenwert in der Therapie des Prostatakarzinoms. *J Onkl.* 04. 167-171 (2009)
57. **Ganzer R**, Robertson CN, Ward JF, Brown SC, Conti GN, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Thuroff S, Wieland WF, Blana A. Correlation of prostate-specific antigen nadir and biochemical failure after high-intensity focused ultrasound of localized prostate cancer based on the Stuttgart failure criteria – analysis from the @-Registry. *BJU Int.* 10 (8). 196–201 (2011)
58. **Ganzer R**, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, Blana A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int.* 113 (3). 322-329 (2013)
59. **Gelet A**, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, Cathignol D, Dubernard JM: Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur. Urol.* 29 (2). 174-183 (1996)
60. **Gleason D**, Mellinger G, and the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 111. 58-64 (1974)

61. **Graefen M**, Walz J, Huland H: Open Retropubic Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur.Urol.* 49. 38-38 (2006)
62. **Hammerer P**, Henke RP, Hubner D, Huland H: Preoperative assessment of tumor aggressiveness in localized prostatic carcinoma. *Urologe A.* 34 (5). 413-418 (1995)
63. **Heidenreich A**, Varga Z, Von Knobloch R: Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 167 (4). 1681-1686 (2002)
64. **Helpap B**, Bocking A, Dhom G, Faul P, Kastendieck H, Leistenschneider W, Muller HA: Classification, histologic and cytologic grading and regression grading of prostate cancer. *Urologe A.* 24 (3). 156-159. (1985)
65. **Huber P**, Debus J, Peschke P, Hahn EW, Lorenz WJ: In vivo detection of ultrasonically induced cavitation by a fibre-optic technique. *Ultrasound Med. Biol.* 20 (8). 811-825 (1994)
66. **Igel TC**, Barrett DM, Segura JW, Benson RCjr, Rife CC: Perioperative and postoperative complications form bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 137 (6). 1189-1191 (1987)
67. **Inoue Y**, Goto K, Hayashi T, Hayashi M. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. *Int. J Urol.* 18 (5). 358-362 (2011)
68. **Jacobi G.H.:** Praxis der Männergesundheit. Thieme-Stuttgart. pp. 164. 2003
69. **Jani AB**, Hellmann S: Early prostate cancer: clinical decision making. *Lancet.* 361. 1045-1053 (2003)
70. **Jewett HJ**, Radicalperineal prostatectomy for palpable, clinically localized, nonobstructive cancer: experience at the Johns Hopkins Hospital 1909-1963: *J Urol.* 1124 (4). 492-494 (1980)
71. **Jocham, D., K. Miller:** Praxis der Urologie. pp. 149-161. dritte Auflage Thieme-Verlag Stuttgart 2007
72. **Kalish LA**, McDougal WS, McKinlay JB: Family history and the risk of prostate cancer. *Urology.* 1. 56 (5). 803-806 (2000)
73. **Karstens J.H.,M. Bremer:** Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 158-167. lehmanns-media 2007
74. **Kastendieck H**, Bressel M, Henke A, Hüsselmann H: Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen beim operablen Prostatakarzinom. *DMW* 105. 1348-1354 (1980)

75. **Klotz L:** Active Surveillance for prostate cancer: for whom?. *J Clin. Oncol.* 23. 8165-8169 (2005)
76. **Kost LV, Evans GW:** Occurrence and significance of striated muscle within the prostate. *J. Urol.* 92. 703-704 (1964)
77. **Kupelian PA, Katcher J, Levin H, Zippe C, Suh J, Macklis R, Klein E.** External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci. Am.* 3 (2). 78-87 (1997a)
78. **Kupelian PA, Kupelian VA, Witte JS, Macklis R, Klein EA.** Family history of prostate cancer in patients with localized prostate cancer: an independent predictor of treatment outcome. *J Clin Oncol.* 15 (4). 1478-80 (1997b)
79. **Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, Siders DB, Christensen-Day C, Mitchell AE:** Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 34 (6). 4-8 (1989)
80. **Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN:** Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in consecutive series of 1000 cases. *J Urol.* 166. 1729-1733 (2001)
81. **Lippert H:** Lehrbuch Anatomie: pp. 422. 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag München, Jena 2000
82. **Lynn JG, Putman TJ:** *Am. J Pathol.* 20. 637-649 (1944)
83. **Madersbacher S, Kratzik C, Susani M, Marberger M:** Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound. *J Urol.* 152. 1956-1960 (1994)
84. **Madersbacher S, Alivizatos G, Nordling J, Sanz CR, Emberton M, de la Rosette JJ:**EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur. Urol.* 46 (5). 547-554 (2004)
85. **Maestroni U, Ziveri M, Azzolini N, Dinale F, Ziglioli F, Campaniello G, Frattini A, Ferretti S.;** High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): a useful alternative choice in prostate cancer treatment. Preliminary results. *Acta Biomed* 79. 211-216 (2008)
86. **Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, Coleman JA, Hricak H, Scardino PT, Abenham LL:** New Treatments for localized Prostate Cancer. *Urology.* 72. 36-43 (2008)

87. **McCullough** DL, McLaughlin AP, Gitters RF: Morbidity of pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol.117. 206-207(1977)
88. **McNeal** JE: Origin and development of carcinoma in the prostate. Cancer. 23 (1). 24-34. (1969)
89. **McNeal** JE: Anatomy of the prostate: a historical survey of divergent views. Prostate 1. 3-13 (1980)
90. **McNeal** JE: Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. Hum. Pathol. 23. 258. (1992)
91. **Michl** UHG, Friedrich MG, Graefen M, Haese A, Heinzer H, Huland H: Prediction of Postoperativ Sexual Function After Nerve Sparing Radical Retropubic Prostatectomy. J Urol.176. 10-11(2006)
92. **Miller** K, Weißbach L: Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. Urologe A 4. 388-400 (1999)
93. **Miller** K., Kurzfassung des Protokolls zur Klinischen Studie HIFU Deutschland Phase II. Charite Universitätsmedizin Berlin (2005)
94. **Mostofi** FK: Grading of prostatic carcinoma. Cancer Chemotherapy Reports. 59 (1). 111-117 (1975)
95. **Mundy** AR, Andrich DE: Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. BJU Int. 110 (3). 304-325 (2012)
96. **Murat** FJ, Poissonnier L, Pasticier G, Gelet A: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Prostate Cancer. Cancer Control.14 (3). 244-249 (2007)
97. **Murat** FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A: Mid-term Results Demonstrate Salvage High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) as an Effective and Acceptable Morbid Salvage Treatment Option for Locally Radiorecurrent Prostate Cancer. Eur. Urology. 55. 640-649 (2009)
98. **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. 38 (3). 192-199 (2008)
99. **Nakagawa** S, Watanabe M, Nomoto T, Sugimoto K, Mikami K, Ebisui K, Kitamura K, Kojima M, Saitoh M, Watanabe, H: Mass screening for prostatic cancer. Hinyokika Kyo. 43. 447-452 (1997)

100. **Ogawa** O, Shichiri Y, Ohnishi H, Yoshida O: Usefulness of ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis and treatment of localized prostate Cancer. *Hinyokika Kyo*.42. 805-810 (1996)
101. **Parker** C: Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 7 (3). 184-7 (2004)
102. **Partin** AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojino KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi- institutional update. *JAMA.* 277. 1445-1451 (1997)
103. **Partin** AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology.* 58 (6). 843-7 (2001)
104. **Paul**, R., F. Zimmermann: Prostatakarzinom - Manual Urogenitale Tumoren. pp.19-22 Zuckschwerdt Verlag München. Vierte Auflage 2008
105. **Peschel** RE, Colberg JM: Surgery, brachytherapy, and external beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 4. 233-241 (2003)
106. **Pfeiffer** D, Berger J, Gross AJ: Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. *BJU Int.* 110 (11). 1702-1707 (2012)
107. **Pinthus** JH, Farrokhyar F, Hassouna MM, Woods E, Whelan K, Shayegan B, Orovan WL: Single-session primary high-intensity focused ultrasonography treatment for localized prostate cancer: biochemical outcomes using third generation-based technology. *BJU Int.* 110 (8). 1142-1148 (2012)
108. **Rassweiler** J, Stolzenburg J. Laparoscopic radical Prostatectomy- the Experience of the German Laparoscopic Working Group: *Eur. Urol.* 49 (1). 113-119 (2006)
109. **Rebillard** X, Gelet A, Davin JL, Soulie M, Prapotnich D, Cathelineau X, Rozet F, Vallancien G: Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound in the Treatment of Localized Prostate Cancer. *J Endourology.* 19 (6). 693-701 (2005)
110. **Rider** JR, Sandin F, Andren O, Wiklund P, Hugosson J, Stattin P: Long-term outcomes among non- curatively treated men according to prostate cancer risk category in a nationwide, population-based study. *Eur. Urol.* 63 (1). 88–96 (2013)
111. **Rink** M, Kluth LA, Shariat SF, Fisch M, Dahm R, Dahm P: Kaplan-Meier-Analysen in der urologischen Praxis. *Urologe* 52 (6). 838-841 (2013)

112. **Ripert T**, Azemar MD, Menard J, Barbe C, Messaoudi R, Bayoud Y, Pierrevelcin J, Duval F, Staerman F. Six years' experience with high- intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. *BJU Int.* 107 (12). 1899-1905 (2011)
113. **Roach M 3rd**, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H: 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.* 65 (4). 965-974 (2006)
114. **Robert-Koch-Institut (RKI)**, Zentrum für Krebsregisterdaten: Prostatakrebs (Prostatakarzinom). [www.rki.de/krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html\(29.08.2013\)](http://www.rki.de/krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html(29.08.2013) (2012)
115. **Rübben, H.:** Uroonkologie. pp. 486. Springer Verlag. Heidelberg 5. Auflage (2009)
116. **Ryan P**, Finelli A, Lawrentschuk N, Fleshner N, Sweet J, Cheung C, van der Kwast T, Evans A. Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: histopathological features in tumour and non-tumour tissue. *J Clin. Pathol.* 65 (8). 729–734 (2012)
117. **Saitoh H**, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T: Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer.* 54. 3078-3084 (1984)
118. **Salomon L**, Anastasidis AG, Levrel O, Katz R: Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organconfines prostate cancer. *Urol.* 61 (2). 386-390 (2003)
119. **Schostak M**, Christoph C, Muller M, Panick M, Staehler M, Miller K: Transrektaler Ultraschall: mehr als nur eine Punktionshilfe?. *Akutelle Urologie.* 33. 364-367 (2002)
120. **Schostak M**, Wiegel T, Müller M, Hoecht S, Schrader M, Straub B, Bottke D, Hinkelbein W, Miller K: Shared decision-making Results from an interdisciplinary consulting service for prostate cancer *World. J Urol.* 22. 441-448 (2004)
121. **Schostak M:** Neue Parameter in der molekularen Diagnostik des Prostatakarzinoms, Habilitationsschrift, Charite Universitätsmedizin Berlin(2007)

122. **Schumacher** M, Burkhard FC, Studer UE: Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. *Urologe A*. 44. 645-651 (2005)
123. **Simonin** O, Savoie PH, Serment G, Bladou F, Karsenty G: Urinary incontinence following open prostatectomy or laparoscopy for local prostate cancer. A review of relevant literature. *Prog. Urol.* 20 (4). 239–250 (2010)
124. **Smart** CR: The results of prostate carcinoma screening in the U.S. as reflected in the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 80. 1835-1844 (1997)
125. **Sökeland**, J, H. Schulze, H. Rübber: *Urologie*. pp. 333-336. Georg-Thieme-Verlag. 14. Auflage. Stuttgart 2008
126. **Stamey** TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 317(15). 909-916(1987)
127. **Stamey** TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J: The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?. *J Urol*. 172(4). 1297-1301 (2004)
128. **Statistisches Bundesamt**: Gesundheit 2012 Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden.
www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html (2013)
129. **Steinberg** GS, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 17. 337-347 (1990)
130. **Stuschke** M, Budach V, Böhmer D: Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 101. 2690-2694(2004)
131. **Sung** HH, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Lee HM. Seven years of experience with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: advantages and limitations. *Prostate*. 72(13). 1399–1406 (2012)
132. **Takenaka** A, Hara R, Soga H, Murakami G, Fujisawa M: A novel technique for approaching the endopelvic fascia in retropubic radical prostatectomy, based on an anatomical study of fixed and fresh cadavers. *BJU Int*. 95. 766-771 (2005)
133. **Theodorescu** D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer*. 89 (10). 2085-91 (2000)

134. **Thüroff S**, Chaussy C: HIFU in der Uro-Onkologie. Urologe. 47. 431-440 (2008)
135. **Thüroff S**, Chaussy C: High-intensity focused ultrasound. Complications and adverse Events. Mol. Urol. 4 (3). 183-7 (2000)
136. **Thüroff S**, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, LeDuc A, Desgrandchamps F, DeLaRosette JJMCH, Gelet A: High-Intensity Focused Ultrasound and Localized Prostate Cancer: Efficacy Results from the European Multicentric Study. J Endourology. 17 (8). 673-677 (2003)
137. **Thüroff S**, Chaussy C: Evolution and outcomes of 3MHz High intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. J Urol. 190 (2). 702-710 (2013)
138. **Thuma J**, Trinkler F (Hrsg.): Sonografische Differenzialdiagnose, Krankheiten des Urogenitalsystems, Systematischer Atlas. 372-373. Dt. Ärzteverlag Köln 2009
139. **Uchida T**, Baba S, Irie A, Soh S, Masumore N, Tsukamoto T, Nakatsu H, Fujimoto H, Kakizoe T, Ueda T, Ichikawa T, Ohta N, Kitamura T, Sumitomo M, Hayakawa M, Aoyagi T, Tachibana M, Ikreda R, Suzuki K, Tsuru N, Suzuki K, Ozono S, Fujimoto K, Hirao Y, Monden N, Nasu Y, Kumon H, Nishi K, Ueda S, Koga H, Naitoh S: Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study. Hinyokika Kiyo . 51 (10). 651-658 (2005)
140. **Uchida T**, Ohkusa H, Yamashita H, Shoji S, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T: Five years of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Soablate device in the treatment of localized prostate cancer. Int J Urol. 13. 228-233 (2006)
141. **Uchida T**, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A: Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. BJUI. 97. 56-61 (2006)
142. **Uchida T**, Nakano M, Hongo S, Shoji S, Nagata Y, Satoh T, Baba S, Usui Y, Terachi T: High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer. Int. J. Urol. 19 (3). 187–201 (2012)
143. **Villers A**, McNeal JE, Freiha FS, Boccon-Gibod L, Stamey TA: Invasion of the Denonvilliers' fascia in radical prostatectomy specimens. J. Urol. 149. 793-798 (1993)
144. **Walsh PC**, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. Prostate. 4. 473-485 (1983)

145. **Walsh** PC, Partin AW: Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer*. 80 (9).1871-1874 (1997)
146. **Warhol** MJ, Longtine JA: The ultrastructural localization of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in hyperplastic and neoplastic human prostates. *J Urol*. 134 (3). 607-613 (1985)
147. **Warmuth** M, Johansson T, Mad P: Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur. Urol*. 58 (6), 803–815 (2010)
148. **Waterbor** JW, Bueschen AJ: Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control*. 6 (3). 267-274 (1995)
149. **Weißbach** L, Altwein J: Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom? . *Dtsch. Ärztebl*. 106 (22). 371-376 (2009)
150. **Welch** HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986–2005. *J Natl. Cancer Inst*. 101. 1325–1329 (2009)
151. **Wittekind**, C., H.J. Meyer (Hrsg.): TNM Klassifikation maligner Tumoren. pp. 229-230. WILEY-VCH. Weinheim 2010.
152. **Wirth** MP, Hackenberg OW: Brachytherapie for prostate cancer. *Urol. Int*. 63. 87-91 (1999)
153. **Wirth** MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Hackenberg OW, Müller H, Ahlemann L, Schalkhäuser K: Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Urologe*. 41. 369-373 (2002)
154. **Wolff** JM, Borchers H, Jakse G: Determination of local tumor extension in cases of carcinoma of the prostate. *Arch. Esp. Urol*. 50. 546-553 (1997)

Anhang

	Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1:	Zonale Unterteilung der Prostata im Querschnitt (modifiziert nach McNeal 1969); TZ-BPH (blau) = Transitionszone bei benigner Prostatahyperplasie, PZ (orange) = periphere Zone [Schostak 2007]	8
Abb. 2:	Typische Lokalisation des PCA in der Prostata nach McNeal	13
Abb. 3:	Der HIFU Applikator befindet sich in der Rektumampulle – die gesamte Prostata wird läsionsweise behandelt (Foto: Firma Edap)	26
Abb. 4:	Aufbau des HIFU Gerätes bestehend aus Behandlungsmodul und Steuermodul (Foto: Firma Edap)	28
Abb. 5:	HIFU Applikator mit therapeutischem Schallwandler und bildgebendem Schallkopf, integriert (Foto: Firma Edap)	29
Abb. 6:	Intraoperatives Ultraschallbild: die einzelnen Planungsebenen sind eingezeichnet, die Rektalwand kann geschont werden (Foto: Firma Edap)	30
Abb. 7:	Der Patient in Rechtsseitenlagerung am Ende der Behandlung (Grafik: Firma Edap)	31
Abb. 8:	Biochemisch-rezidivfreies Überleben 8a: Stuttgart-Kriterien, 8b: Phoenix-ASTRO-Kriterien	45
Abb. 9:	Subgruppenanalyse Berlin: HIFU vs HIFU+TUR-P 9a: Stuttgart-Kriterien, 9b: Phoenix-ASTRO-Kriterien	47

Tabellenverzeichnis		Seite
Tabelle 1:	Einteilung der klinischen Klassifikation (DRU)	15
Tabelle 2:	Postoperative Potenzraten nach nerverhaltender retro-pubischer radikaler Prostatatektomie ohne medikamentöse Hilfe: n=524 präoperativ potente Patienten (IIEF-5-Score >19) Verlauf >12 Monate; Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf [Gräfen 2006]	22
Tabelle 3:	Klassifikation der Post-Operativen Komplikationen nach Clavien-Dindo	39
Tabelle 4:	Präoperative Parameter	41
Tabelle 5:	Klinische Stadien	42
Tabelle 6:	Behandlungsparameter	42
Tabelle 7:	Postoperative Verlaufparameter	43
Tabelle 8:	Miktionsbasierte Symptom- und Lebensqualitätsanalyse	48

Fragebögen (CRF = Case Report Form)

PATIENTENEINSCHLUSS: V0

Aufnahmedatum: _____ 20_____

Geburtsdatum: _____ 19_____

Körperliche Untersuchung:

Gewicht: _____ kg Größe: _____ cm

Blutdruck: _____ / _____ mmHg

Puls: _____ /min

ASA Klassifikation: _____

Medizinische und chirurgische Anamnese:

Bitte relevante Anamnese eintragen:

<i>Please do not complete</i> Code =	Medizinische und chirurgische Anamnese	Start <i>Datum der Erstdiagnose</i> dd/mm/yyyy	Stop <i>Datum Krankheitsende</i> dd/mm/yyyy	On going*
1.				<input type="checkbox"/>
2.				<input type="checkbox"/>
3.				<input type="checkbox"/>
4.				<input type="checkbox"/>
5.				<input type="checkbox"/>
6.				<input type="checkbox"/>
7.				<input type="checkbox"/>
8.				<input type="checkbox"/>
9.				<input type="checkbox"/>
10.				<input type="checkbox"/>

* Nur ankreuzen, wenn kein Krankheitsende vorliegt

Begleitmedikation: Bitte Medikations-Bogen auf Seite 35 ausfüllen

Prostatakrebs-Anamnese:

• **Datum der Erstdiagnose:** _____

- **Klinisches Stadium :** T1a T2a
- T1b
- T1c

PATIENTENEINSCHLUSS: VO

• **Laborwerte**

- PSA: _____, _____ ng/ml Datum: _____
- Kreatinin: _____ μ mol/l Datum: _____
oder _____ mg/dl
- Urinkultur Datum: _____
- o.B. Harnwegsinfekt nachgewiesen

Ein akuter Harnwegsinfekt muss vor Patienteneinschluss behandelt werden!

• **Prostata Biopsie:**

Datum: _____ 20 _____

Anzahl der entnommenen Proben (Mind. 6): _____

Anzahl der positiven Proben: _____

Lage der positiven Proben:

	Anzahl		Anzahl
<input type="checkbox"/> Samenblase rechts	_____	<input type="checkbox"/> Samenblase links	_____
<input type="checkbox"/> Basis rechts	_____	<input type="checkbox"/> Basis links	_____
<input type="checkbox"/> Medulla rechts	_____	<input type="checkbox"/> Medulla links	_____
<input type="checkbox"/> Apex rechts	_____	<input type="checkbox"/> Apex links	_____

Gleason Score: _____ + _____ = _____

Zellstatus: _____

WHO Tumor Grad: _____

Prozentualer Tumoranteil je Probe: _____

• **Prostata Ultraschall:**

A-P Durchmesser: _____ mm

Prostata Breite: _____ mm

Prostata Länge: _____ mm

Volumen: _____ ccm

• **CT Abdomen (optional):**

Datum: _____ Bitte Befundkopie anonymisiert beilegen!

• **Knochenszintigramm (optional):**

Datum: _____ Bitte Befundkopie anonymisiert beilegen!

• **Uroflowmetrie :**

Urinmenge: _____ ml

Peak Flow: _____ ml/s

Restharnvolumen: _____ ml

Falls Peak Flow Rate < 12 ml/s oder Restharnvolumen > 100 ml, so muss vor der HIFU-Behandlung eine TURP erfolgen!

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

DEMOGRAPHISCHE DATEN - VERTRAULICH

Die nachstehenden Angaben dienen uns zum besseren Verständnis Ihrer Aussagen. Bei mehreren Antwortmöglichkeiten kreuzen Sie bitte die zutreffende an.

Alter: Jahre

Familienstand: ledig verheiratet alleine lebend mit Kindern lebend mit Eltern / Stief-/Pflegeeltern lebend geschieden verwitwet mit Freunden lebend in Wohngemeinschaft lebend

Größe des Wohnortes: Großstadt Mittelgroße Stadt Kleinstadt Dorf

Anzahl der Kinder:

Berufliche Situation: berufstätig arbeitslos Rentner/Pensionär Frührentner Hausmann

Schulabschluß: Volksschule mittl. Reife Hochschule Hauptschule Abitur Sonstiges: _____

Zuletzt ausgeübter Beruf/Tätigkeit: _____

Hauptsächlich ausgeübter Beruf/Tätigkeit: _____

Datum der Beantwortung der Fragen : _____

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

Fragebogen zur gesundheitlichen Verfassung [QLQ 30]

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.
Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen)?	①	②	③	④
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen <u>längeren</u> Spaziergang zu machen?	①	②	③	④
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine <u>kurze</u> Strecke außer Haus zu gehen?	①	②	③	④
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	①	②	③	④
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	①	②	③	④

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	①	②	③	④
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	①	②	③	④
8. Waren Sie kurzatmig ?	①	②	③	④
9. Hatten Sie Schmerzen?	①	②	③	④
10. Mussten Sie sich ausruhen?	①	②	③	④
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	①	②	③	④
12. Fühlten Sie sich schwach?	①	②	③	④
13. Hatten Sie Appetitmangel?	①	②	③	④
14. War Ihnen übel?	①	②	③	④
15. Haben Sie erbrochen?	①	②	③	④

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9**EORTC QLQ – PR25**

Patienten klagen oft über die folgenden Symptome und Probleme. Geben Sie bitte an, in welchem Umfang diese Symptome und Probleme während der letzten Woche bei Ihnen aufgetreten sind. Markieren Sie bitte die Zahl, die Ihrem Fall am ehesten entspricht.

Während der letzten Woche.....	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
31. Mußten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?	①	②	③	④
32. Mußten Sie nachts häufig Wasser lassen?	①	②	③	④
33. Wenn Sie Harndrang verspürten, mußten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?	①	②	③	④
34. Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts häufig aufstehen mußten, um Wasser zu lassen?	①	②	③	④
35. War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mußten?	①	②	③	④
36. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?	①	②	③	④
37. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?	①	②	③	④
38. Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen. Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?	①	②	③	④
39. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt?	①	②	③	④
40. Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Darmprobleme eingeschränkt?	①	②	③	④
41. Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Abgang von Stuhl?	①	②	③	④
42. Hatten Sie Blut im Stuhl ?	①	②	③	④
43. Hatten Sie das Gefühl, dass Ihr Bauch aufgebläht ist?	①	②	③	④
44. Hatten Sie Hitzewallungen ?	①	②	③	④
45. Hatten Sie schmerzende oder vergrößerte Brustdrüsen oder Brustwarzen?	①	②	③	④
46. Hatten Sie Schwellungen in Ihren Beinen oder Knöcheln?	①	②	③	④

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

Während der letzten vier Wochen.....	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
47. Empfinden Sie Gewichtsabnahme als ein Problem?	①	②	③	④
48. Empfinden Sie Gewichtszunahme als ein Problem?	①	②	③	④
49. Haben Sie sich aufgrund Ihrer Krankheit oder der Behandlung weniger männlich gefühlt?	①	②	③	④
50. Hatten Sie Interesse an Sex ?	①	②	③	④
51. Waren Sie sexuell aktiv ? (Mit oder ohne Geschlechtsverkehr)	①	②	③	④

Beantworten Sie die nächsten Fragen bitte nur, wenn Sie während der letzten vier Wochen sexuell aktiv waren

52. Konnten Sie Sex genießen?	①	②	③	④
53. Hatten Sie Schwierigkeiten, eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten?	①	②	③	④
54. Hatten Sie Probleme mit dem Samenerguss (z.B. trockene Ejakulation)?	①	②	③	④
55. War Ihnen bei sexueller Intimität oder dem Gedanken an sexuelle Intimität unwohl?	①	②	③	④

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9**Harninkontinenz (HI)**

1. Verlieren Sie Harn wenn Sie husten oder niesen ? Nie
 Gelegentlich
 Öfter
 Häufig
 Immer

1b. Stört Sie dieser Harnverlust? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

2. Verlieren Sie Harn ohne nachweisbaren Grund und ohne dass Sie das Gefühl haben, auf Toilette gehen zu müssen? Nie
 Gelegentlich
 Öfter
 Häufig
 Immer

2b. Stört Sie dieser Harnverlust? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

3. Verlieren Sie Harn wenn Sie Schlafen? Nie
 Gelegentlich
 Öfter
 Häufig
 Immer

3b. Stört Sie dieser Harnverlust? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

4. Wenn Sie den Harn während des Tages verlieren, müssen Sie Ihre Kleidung wechseln oder haben Sie Vorlagen oder tragen Sie Windeln?

- Nein, ich verliere keinen Harn
 Ja, ich muß meine Unterwäsche wegen des Harnverlustes wechseln
 Ja, ich muß meine Kleidung wegen des Harnverlustes wechseln
 Ja, ich trage Vorlagen
 Ja, ich trage Windeln

4b. Stört Sie dies? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

5. Müssen Sie sich sehr beeilen, um zum Harnlassen auf die Toilette zu gehen?
 Nie
 Gelegentlich
 Öfter
 Häufig
 Immer

5b. Stört Sie dies?
 Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

6. Verlieren Sie Harn bevor Sie es zur Toilette schaffen?
 Nie
 Gelegentlich
 Öfter
 Häufig
 Immer

6b. Stört Sie dies?
 Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

7. Wenn Sie Vorlagen benutzen, wieviel verwenden Sie während des Tages?
① ② ③ ④ ⑤ ⑥
 keine 6 oder mehr

8. Wenn Sie Vorlagen tragen, wieviel benötigen Sie während der Nacht?
① ② ③ ④ ⑤ ⑥
 keine 6 oder mehr

9. Wenn Sie Windeln tragen, wieviel benötigen Sie während des Tages?
① ② ③ ④ ⑤ ⑥
 keine 6 oder mehr

10. Wenn Sie Windeln tragen, wieviel benötigen Sie während der Nacht?
① ② ③ ④ ⑤ ⑥
 keine 6 oder mehr

Bemerkungen: _____

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9**STUHLINKONTINENZ (SI)**

1. Wie häufig haben Sie Stuhlgang? 1-2 / Tag
 3- 5/ Tag
 häufiger
- 1b. Stört Sie dieses? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem
-
2. Wie ist die Beschaffenheit Ihres Stuhles? normal geformt
 breiig
 flüssig
- 2b. Stört Sie dieses? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem
-
3. Verspüren Sie Stuhldrang vor dem Stuhlgang? normal (= normales Empfinden)
 vermindert (= vermindertes Empfinden)
 fehlend (= fehlendes Empfinden)
- 3b. Stört Sie dieses? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem
-
4. Können Sie im Voraus zwischen festem Stuhl, flüssigem Stuhl und Windabgang unterscheiden? normal (= normale Unterscheidung)
 vermindert (= verminderte Unterscheidung)
 fehlend = fehlende Unterscheidung)
- 4b. Stört Sie dieses? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem
-
5. Wenn Sie Stuhldrang verspüren, wie lange können Sie den Stuhlgang hinauszögern? Minuten
 Sekunden
 überhaupt nicht
- 5b. Stört Sie dieses? Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

6. Haben Sie Stuhlschmierer?
(unbemerkter Stuhlabgang, Verschmutzung
in der Wäsche)

- nie
 1-2 / Monat
 1/Woche
 3/Woche
 mehrmals täglich

6b. Stört Sie dieses?

- Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

7. Falls Sie unbemerkten Stuhlabgang haben,
wie ist die Stuhlbeschaffenheit?

- flüssig
 fest
 beides

7b. Stört Sie dieses?

- Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

8. Müssen Sie beim Stuhlgang stark pressen?

- Nie
 Gelegentlich
 immer

8b. Stört Sie dieses?

- Kein Problem
 Ein geringes Problem
 Ein ziemliches Problem
 Ein schweres Problem

9. Hatten Sie vor Ihrer HIFU-Therapie eine Operation
am Enddarm oder Darmausgang?

- nein
 ja

9b. Wenn ja, welche:

- Hämorrhoiden
 Abszess
 Schließmuskelspaltung
 Fistel

- Fissur
 Verletzung
 Enddarmverletzung
 Andere: _____

Bemerkungen:

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

INTERNATIONAL INDEX OF ERECTILE FUNCTION (IIEF-5)

Die sexuelle Gesundheit ist ein wichtiges Bestandteil des körperlichen und und gefühlsbezogenen Wohlbefindens eines Menschen. Die erektile Dysfunktion ist eine Form von sehr verarbeiteten sexuellen Störungen. Es gibt bei erektiler Dysfunktion viele unterschiedliche Möglichkeiten der Behandlung. Dieser Fragebogen soll Ihnen und Ihrem Arzt helfen, eine erektile Dysfunktion zu erkennen und gegebenenfalls Behandlungsmöglichkeiten zu besprechen.

Für jede Frage sind mehrere Antwortmöglichkeiten vorgegeben, aus denen Sie bitte diejenige auswählen, die auf Sie am ehesten zutrifft. Bitte geben Sie bei jeder Frage jeweils nur eine Antwort.

1. Ich bin bereit die folgenden Fragen zu beantworten nein ja

2. Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu behalten?

Sehr gering oder nicht vorhanden	niedrig	mittel-mäßig	groß	sehr groß
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Wenn Sie bei sexueller Stimulation Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für die Penetration?

Keine sexuelle Stimulation	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)	Fast immer oder immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie oft waren Sie bei Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?

Geschlechtsverkehr nicht versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)	Fast immer oder immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie schwierig war es beim Geschlechtsverkehr, Ihre Erektion bis zum Ende des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?

Geschlechtsverkehr nicht versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bißchen schwierig	nicht schwierig
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war es befriedigend für Sie?

Geschlechtsverkehr nicht versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (mehr als die Hälfte der Zeit)	Fast immer oder immer
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

IPSS INTERNATIONALER-PROSTATA-SYMPTOMEN-SCORE

Zeitpunkt: V0 V2 V3 V4 V5 V6 V7 V8 V9

Die Angaben beziehen sich auf die <u>letzten 4 Wochen</u>	niemals	seltener als in einem von fünf Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer
1. Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	niemals	einmal	zweimal	dreimal	viermal	≥ fünfmal
7. Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen?	<input type="checkbox"/> dieser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Harntraktsymptome

	Ausgezeichnet	Zufrieden	Überwiegend zufrieden	Gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	Überwiegend unzufrieden	Unglücklich	Sehr schlecht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PATIENTENEINSCHLUSS: V0

Datum : _____ 20 _____

EINSCHLUSSKRITERIEN

	JA	NEIN
1. Lokales Prostatakarzinom, klinisches Stadium T1 or T2a	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Keine Indikation zu radikaler Prostatektomie oder Ablehnung derselben durch Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Prostata Stanzbiopsie mit mind. 1 und max. 2/3 positiver (Prostatakarzinom) Stenzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gleason Score ≤ 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. PSA ≤ 10 ng/ml bei Einschluß (≤ 5 ng/ml bei Finasterid-Einnahme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Prostatavolumen ≤ 40 cc oder A-P Diameter ≤ 25 mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Normale Rektumanatomie und Rektumwand	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ASA Klassifikation 1, 2 oder 3 und Lebenserwartung von mind. 5 Jahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Fähigkeit des Patienten, IPSS, Lebensqualitäts- und Fragebögen zur Sexualfunktion zu beantworten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Bereitschaft des Patienten, sich den erforderlichen Maßnahmen der Studie zu unterziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Studienteilnahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUSSCHLUSSKRITERIEN

	JA	NEIN
12. Beteiligung der Samenblasen (Biopsie der Samenblasen, falls 2 Basisproben positiv ausfallen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Lymphknotenbefall oder Vorliegen von Fernmetastasen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Vorhergehende radikale Therapie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Vorhergehende Hormontherapie (nach Absetzen muss PSA-Verdopplung vorliegen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Seedsimplantate vorhanden (Brachytherapie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Prostata Kalzifikazerosen verursachen einen Schatten auf der Prostata, der die Therapie undurchführbar macht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Entzündliche Darmkrankheiten in der Anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Oberflächliches Harnblasenkarzinom in der Anamnese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Urethrastr stenose (Therapie derselben vor HIFU Behandlung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Harnwegsinfekt oder Prostatitis (Therapie derselben vor HIFU Behandlung)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Eingeschränkte Nierenfunktion (z.B. Kreatinin > 160 μ mol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Harnwegs- oder Rektalfistel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Patienten mit künstlichem Darmausgang, Prothese oder Implantat < 1 cm vom Zielgebiet entfernt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Prostatathermotherapie oder Hyperthermietherapie innerhalb der letzten 3 Monate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Patienten, die ihre Zeugungsfähigkeit erhalten möchten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn an einer anderen klinischen oder pharmazeutischen Studie teilgenommen haben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

NOTE: Falls "Nein" bei Einschlußkriterien oder "Ja" bei Ausschlußkriterien angekreuzt wurde, ist der Patient für diese Studie nicht geeignet!

**BITTE SENDEN SIE DIESES BLATT AM TAGE DER AUFNAHME AN
DIE FAX-NR. 039827/79 678. HERZLICHEN DANK!**

ERSTE BEHANDLUNGSSITZUNG : J0

Aufnahme in die Klinik: _____ 20____ um _____:____ Uhr

Behandlungsdatum: _____ 20____

TUR-P :Kombinierte Durchführung von TUR-P + HIFU? nein jaFalls ja, Datum der TUR-P _____ 20____ oder während HIFU

Resektionsgewicht: _____ ccm Histologie: _____ % positive Schnitte

Behandlungsparameter:

Ultraschall-Lokalisation und Darstellung (mit aufgepumptem endorektalem Ballon)

A-P Durchmesser: _____ mm

Prostata Breite: _____ mm

Prostata Länge: _____ mm

Volumen: _____ ccm

Rektumwanddicke: _____ mm

Dauer der Behandlung _____ min

Anzahl der Salven: _____

Theoretisch behandeltes Volumen: _____ ccm

Therapiesitzung: komplett inkomplett **eine 2. HIFU Sitzung ist möglich****Bitte Behandlungsprotokoll beifügen****Anwesendes Personal während der Sitzung:** Urologe OP-Pflege/in Anästhesiologe Hilfspfleger/in Anästhesiepfleger/in Andere: _____**Verabreichte Anästhesie:** systemisch spinal Sonstige: _____**Katheter nach HIFU-Therapie:** transurethral (Foley) suprapubisch**Komplikationen während der Therapie:** nein ja

Falls ja, welche: _____

Konsequenzen für HIFU-Sitzung: keine kurzzeitige Unterbrechung Abbruch der Sitzung**Unerwünschte Ereignisse während Therapiesitzung:** nein ja

Falls ja, bitte Bogen "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen.

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vorliegt, muss dieses sofort per Fax dem Monitor übermittelt werden (039827/79 678)!**Weitere Untersuchungen während der stationären Behandlung :** nein ja

Falls ja, welche: _____

Entlassung aus der stationären Behandlung : _____ 20____ at _____:____ h**Wurde bei Entlassung die Einnahme von****Medikamenten verordnet? (zusätzlich zur Basismedikation):** nein ja

Falls ja, bitte Bogen "Begleitmedikation" ausfüllen!

Datum der endgültigen Entfernung des Katheters: _____ 20____

Ein länger als 3 Wochen andauernder Harnverhalt oder die Indikation zu einem chirurgischen Eingriff müssen als unerwünschte Ereignisse auf dem entsprechenden Bogen dokumentiert werden!

 Planung : Nächstes Follow-Up in 1 Monat, inclusive IPSS und Sexualfragebogen

FOLLOW-UP NACH 1 MONAT: V2

Datum : _____ 20 _____

Zusätzliche Medikation: _____

Unerwünschte Ereignisse :

Berichtete der Patient unerwünschte Ereignisse?

- nein
- ja, → bitte Bogen "unerwünschte Ereignisse" ausfüllen

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vorliegt, muss dieses sofort per Fax dem Monitor übermittelt werden (039827/79 678)!

Uroflowmetrie :

Urinmenge: _____ ml
Peak Flow: _____ ml/s
Restharnvolumen: _____ ml

Urinkultur

Datum : _____

- o.B.
- Harnwegsinfekt nachgewiesen

**Planung: Nächstes Follow-Up in 2 Monaten, inclusive PSA-Messung, Biopsie (bei gestiegenem PSA), IPSS und Sexualfragebogen
ODER 2. HIFU Sitzung bei positiver Biopsie oder inkompletter 1. HIFU Sitzung**

FOLLOW-UP NACH 3 MONATEN: V3

Datum : _____ 20 _____

PSA : _____ ng/ml Datum: _____

Falls PSA erhöht, muss eine Biopsie durchgeführt werden!

Prostata Biopsie:

Datum: _____ 20 _____

Anzahl der entnommenen Proben: _____

Anzahl der positiven Proben: _____ **2. HIFU Sitzung innerhalb 60 Tage nach V3**

Lage der positiven Proben:

	Anzahl		Anzahl
<input type="checkbox"/> Samenblase rechts	_____	<input type="checkbox"/> Samenblase links	_____
<input type="checkbox"/> Basis rechts	_____	<input type="checkbox"/> Basis links	_____
<input type="checkbox"/> Medulla rechts	_____	<input type="checkbox"/> Medulla links	_____
<input type="checkbox"/> Apex rechts	_____	<input type="checkbox"/> Apex links	_____

Unerwünschte Ereignisse :

Berichtete der Patient unerwünschte Ereignisse?

- nein
- ja, → bitte Bogen "unerwünschte Ereignisse" ausfüllen

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vorliegt, muss dieses sofort per Fax dem Monitor übermittelt werden (039827/79 678)!

Uroflowmetrie :

Urinmenge: _____ ml

Peak Flow: _____ ml/s

Restharnvolumen: _____ ml

Urinkultur

Datum : _____ ,

- o.B.
- Harnwegsinfekt nachgewiesen

**Planung: Nächstes Follow-Up in 6 Monaten, inclusive PSA-Messung, Biopsie (bei gestiegenem PSA), IPSS und Sexualfragebogen
ODER 2. HIFU Sitzung bei positiver Biopsie oder inkompletter 1. HIFU Sitzung**

FOLLOW-UP NACH 6 MONATEN: V4

Datum : _____ 20 _____

PSA : _____ ng/ml Datum: _____

Falls PSA erhöht, muss eine Biopsie durchgeführt werden!

Prostata Biopsie:

Datum: _____ 20 _____

Anzahl der entnommenen Proben: _____

Anzahl der positiven Proben: _____ **2. HIFU Sitzung innerhalb 60 Tage nach V4**

Lage der positiven Proben:

	Anzahl		Anzahl
<input type="checkbox"/> Samenblase rechts	_____	<input type="checkbox"/> Samenblase links	_____
<input type="checkbox"/> Basis rechts	_____	<input type="checkbox"/> Basis links	_____
<input type="checkbox"/> Medulla rechts	_____	<input type="checkbox"/> Medulla links	_____
<input type="checkbox"/> Apex rechts	_____	<input type="checkbox"/> Apex links	_____

Unerwünschte Ereignisse :

Berichtete der Patient unerwünschte Ereignisse?

- nein
- ja, → bitte Bogen "unerwünschte Ereignisse" ausfüllen

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vorliegt, muss dieses sofort per Fax dem Monitor übermittelt werden (039827/79 678)!

Uroflowmetrie :

Urinmenge: _____ ml
Peak Flow: _____ ml/s
Restharnvolumen: _____ ml

Ökonomische Daten:

Bitte erheben Sie nachstehende Informationen **in Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom oder der HIFU-Behandlung** im Zeitraum seit der HIFU-Sitzung:

- Anzahl Arztbesuche / Hausarzt: _____
- Anzahl Arztbesuche / Facharzt: _____
- Pflegebedarf durch Pfleger/in: nein ja, wie oft : _____ mal je Woche für _____ Wochen
- Bedarf an Heimpflege : nein ja, wie oft : _____ mal je Woche für _____ Wochen
- Arbeitsunfähigkeit : nein ja, wie oft : _____ mal, insgesamt _____ Tage
- Medikamentenverordnungen : nein ja Falls ja, bitte in "Begleitmedikation" eintragen!
- Durchführung besonderer Untersuchungen (nicht planmäßige Untersuchungen laut Studienprotokoll): nein ja

Falls ja, welche: _____

Planung: Nächstes Follow-Up in 6 Monaten, inclusive PSA-Messung, Biopsie, IPSS und Sexualfragebogen
ODER 2. HIFU Sitzung bei positiver Biopsie oder inkompletter 1. HIFU Sitzung

FOLLOW-UP JÄHRLICHE UNTERSUCHUNG: V5-9

Zeitpunkt: V5 V6 V7 V8 V9

Datum: _____ 20 _____

PSA: _____ ng/ml Datum: _____

Falls PSA erhöht, muss eine Biopsie durchgeführt werden!

Prostata Biopsie:

Datum: _____ 20 _____

Anzahl der entnommenen Proben: _____

Anzahl der positiven Proben: _____

Lage der positiven Proben:

	Anzahl		Anzahl
<input type="checkbox"/> Samenblase rechts	_____	<input type="checkbox"/> Samenblase links	_____
<input type="checkbox"/> Basis rechts	_____	<input type="checkbox"/> Basis links	_____
<input type="checkbox"/> Medulla rechts	_____	<input type="checkbox"/> Medulla links	_____
<input type="checkbox"/> Apex rechts	_____	<input type="checkbox"/> Apex links	_____

Unerwünschte Ereignisse :

Berichtete der Patient unerwünschte Ereignisse?

- nein
 ja, → bitte Bogen "unerwünschte Ereignisse" ausfüllen

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vorliegt, muss dieses sofort per Fax dem Monitor übermittelt werden (039827/79 678)!

Uroflowmetrie :

Urinmenge: _____ ml

Peak Flow: _____ ml/s

Restharnvolumen: _____ ml

Prostata Ultraschall:

A-P Durchmesser: _____ mm

Prostata Breite: _____ mm

Prostata Länge: _____ mm

Volumen: _____ ccm

Ökonomische Daten:

Bitte erheben Sie nachstehende Informationen **in Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom oder der HIFU-Behandlung** im Zeitraum seit der HIFU-Sitzung:

- Anzahl Arztbesuche / Hausarzt: _____
- Anzahl Arztbesuche / Facharzt: _____
- Pflegebedarf durch Pfleger/in: nein ja, wie oft : _____ mal je Woche für _____ Wochen
- Bedarf an Heimpflege : nein ja, wie oft : _____ mal je Woche für _____ Wochen
- Arbeitsunfähigkeit : nein ja, wie oft : _____ mal, insgesamt _____ Tage
- Medikamentenverordnungen : nein ja Falls ja, bitte in "Begleitmedikation" eintragen!
- Durchführung besonderer Untersuchungen (nicht planmäßige Untersuchungen laut Studienprotokoll): nein ja

Falls ja, welche: _____

Planung: Nächstes Follow-Up in 12 Monaten, inclusive PSA-Messung, Biopsie, IPSS und Sexualfragebogen

ZWEITE HIFU-SITZUNG (OPTIONAL): J1

Aufnahme in die Klinik: _____ 20____ um _____:____ Uhr
Behandlungsdatum 2. Sitzung: _____ 20____

TUR-P :

Kombinierte Durchführung von TUR-P + HIFU? nein ja
Falls ja, Datum der TUR-P _____ 20____ oder während HIFU
Resektionsgewicht: _____ ccm Histologie: _____ % positive Schnitte

Behandlungsparameter:

Ultraschall-Lokalisation und Darstellung (mit aufgepumptem endorektalem Ballon)

A-P Durchmesser: _____ mm
Prostata Breite: _____ mm Prostata Länge: _____ mm
Volumen: _____ ccm Rektumwanddicke: _____ mm

Dauer der Behandlung _____ min Anzahl der Salven: _____

Theoretisch behandeltes Volumen: _____ ccm

Therapiesitzung: komplett inkomplett **eine 2. HIFU Sitzung ist möglich**

Bitte Behandlungsprotokoll beifügen

Anwesendes Personal während der Sitzung:

Urologe OP-Pfleger/in Anästhesiologe
 Hilfspfleger/in Anästhesiepfleger/in Andere: _____

Verabreichte Anästhesie: systemisch spinal Sonstige: _____

Katheter nach HIFU-Therapie: transurethral (Foley) suprapubisch

Komplikationen während der Therapie: nein ja

Falls ja, welche: _____

Konsequenzen für HIFU-Sitzung: keine kurzzeitige Unterbrechung
 Abbruch der Sitzung

Unerwünschte Ereignisse während Therapiesitzung: nein ja

Falls ja, bitte Bogen "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen.

Falls ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis vorliegt, muss dieses sofort per Fax dem Monitor übermittelt werden (039827/79 678)!

Weitere Untersuchungen während der stationären Behandlung : nein ja

Falls ja, welche: _____

Entlassung aus der stationären Behandlung : _____ 20____ at _____:____ h

Wurde bei Entlassung die Einnahme von

Medikamenten verordnet? (zusätzlich zur Basismedikation): nein ja
Falls ja, bitte Bogen "Begleitmedikation" ausfüllen!

Datum der endgültigen Entfernung des Katheters: _____ 20____

Ein länger als 3 Wochen andauernder Harnverhalt oder die Indikation zu einem chirurgischen Eingriff müssen als unerwünschte Ereignisse auf dem entsprechenden Bogen dokumentiert werden!

Planung : Nächstes Follow-Up in 1 Monat, inclusive IPSS und Sexualfragebogen

STUDIENENDE

Datum des Abschlusses/Abbruchs : _____ 20____

Handelt es sich um einen Studienabbruch? nein ja

Falls ja, bitte den Hauptgrund für Abbruch angeben (nur eine Antwort möglich!)

- Patient hält sich für geheilt und lehnt weitere Studienteilnahme deshalb ab
- Patient lehnt weitere Studienteilnahme aus anderen Gründen ab
- Patient hat nach der HIFU Behandlung eine andere Prostatakarzinomtherapie erhalten

Bitte geben Sie die nachfolgende Therapie an: _____

- Patient ist verstorben (Bitte Bogen "Unerwünschtes Ereignis" ausfüllen!)
- Wesentliche Abweichungen vom Protokoll
- Patient ist nicht mehr auffindbar
- Andere, bitte angeben: _____

Bemerkungen: _____

Bitte prüfen Sie, dass die Bögen "Unerwünschte Ereignisse", "Schwere Unerwünschte Ereignisse" und "Begleitmedikation" vollständig und korrekt ausgefüllt wurden. Kreuzen Sie für Medikamente, die am Studienende noch nicht abgesetzt wurden sowie für unerwünschte Ereignisse, die noch anhalten „ongoing“ an.

PROTOKOLL ABWEICHUNGEN

AUSWAHLKRITERIEN :

Patient in Studie aufgenommen, obwohl ein oder mehrere der Einschlusskriterien nicht erfüllt waren.

Bitte nähere Angaben zu nicht erfüllten Kriterien: _____

BITTE MARKIEREN SIE FEHLENDE VISITS ODER UNTERSUCHUNGEN (Z. B. EINKREISEN):

VISITS	Aufnahme V0	1 st HIFU	FU 1 Monat V2	FU 3 Monate V3	FU 6 Monate V4	FU 1.- 5. Jahr V5-V9	2 nd HIFU	FU 1 Monat V2	FU 3 Monat V3	FU 6 Monate V4	FU 1.- 5. Jahr V5-V9	Studien- ende
PSA Messung	X			X	X	X			X	X	X	X
Prostata Biopsie	X			X*	X*	X*			X*	X*	X*	X
IPSS / QOL Fragebögen	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X
Fragebögen zur Sexualfunktion	X		X	X	X	X		X	X	X	X	X
Ökonomische Daten					X	X				X	X	X

* : Prostata Biopsie nur bei PSA-Anstieg erforderlich

Bemerkungen zu fehlenden Visits oder Untersuchungen:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____
6. _____
7. _____
8. _____
9. _____
10. _____
11. _____
12. _____
13. _____
14. _____
15. _____

VORHERGEHENDE/BEGLEITENDE MEDIKATION

Bitte geben Sie alle Medikamente an, welche der Patient vor oder während der Studienteilnahme einnimmt:

Präparatenamen	Tagesdosis	Start datum <i>dd/mm/yyyy</i>	Ende datum <i>dd/mm/yyyy</i>	On going	Indikation
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	

Ereignis / Symptom	Während HIFU-Sitzung aufgetreten?	Datum des Auftretens	Intensität	Maßnahmen	Zusammenhang mit HIFU Behandlung	Ausgang des Ereignisses	Datum des Ausganges	Schweres unerwünschtes Ereignis (●)
1. Bitte nicht ausfüllen	Code 1	Bemerkung						
2. Bitte nicht ausfüllen	Code 1	Bemerkung						
3. Bitte nicht ausfüllen	Code 1	Bemerkung						
4. Bitte nicht ausfüllen	Code 1	Bemerkung						
5. Bitte nicht ausfüllen	Code 1	Bemerkung						

Falls Medikation verordnet, bitte in Bogen "Begleitmedikation" eintragen!

(●) Falls schweres unerwünschtes Ereignis vorliegt, bitte sofort den Bogen "Schweres unerwünschtes UE" ausfüllen und an den Studienmonitor faxen (039827/79 678)

*Intensivität: Mild: leicht zu tolerieren / Moderat: normale Aktivitäten beeinflussend / Schwer: Unfähigkeit, normale Aktivitäten durchzuführen
 ** Zusammenhang: Unwahrscheinlich: Kein zeitlicher Zusammenhang und kein anderer ursächlicher Grund vorhanden / Möglich : Zeitlicher Zusammenhang und anderer ursächlicher Grund vorhanden / Wahrscheinlich : Zeitlicher Zusammenhang und kein anderer ursächlicher Grund vorhanden.

SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS

Vervollständigen Sie bitte alle Felder, wobei die stark umrandeten Felder besonders wichtig sind. Die grau unterlegten Felder müssen **nicht** ausgefüllt werden.

1. Leiter d. Prüfung	2. Zentrum	3. Datum letzte HIFU-Sitzung (T/M/J)	4. Protokoll Nummer	5. Pat. Initialen / Pat. Nummer
Prof. Dr. K. Miller			HIFU AWB	/

6. Geburtsdatum			7. Geschlecht (✓)		8. Gewicht und Größe		9. Datum der Bewertung		
Tag	Monat	Jahr	Männl.	Weibl.	_____ kg	_____ cm	Tag	Monat	Jahr

10. Unerwünschtes Ereignis	
Datum des Auftretens _____ / _____ / _____ <small>Tag Monat Jahr</small>	<input checked="" type="checkbox"/> Begründung, warum das Ereignis als „schwerwiegend“ zu bewerten ist (haken Sie alles zutreffende ab):
Beschreibung:	Tod
	Lebensbedrohlich
	Körperbehinderungen
	Erforderlicher oder verlängerter Krankenhausaufenthalt
	Angeborene Missbildung
	Eingriff erforderlich, um bleibende Behinderungen oder Schädigung zu verhüten
Andere (bitte spezifizieren): _____	

11. Maximale Intensität (✓) (Schweregrad)		
Leicht	Mäßig	Stark

12. Ergebnis bis heute (✓)			
Falls Krankenhausaufenthalt erforderlich oder verlängert, bitte Entlassdatum eintragen:			
wiederhergestellt, keine Krankheitszeichen verblieben	wiederhergestellt, Krankheitszeichen verblieben	Ereignis dauert noch an	Tod

13. Ist dies ein 'Follow-up' eines früheren SUE Formblattes? (✓)	
Ja	Nein

14. Wurde der Patient aufgrund dieses Ereignisses von der Studie ausgeschlossen? (✓)	
Ja	Nein

15a. Wenn der Patient starb, bitte Datum:		
Tag	Mon	Jahr

15b. Mögliche Ursache

15c. Autopsie (✓)		
keine Autopsie	Bericht verfügbar	Bericht angefügt

16. Studienintervention																		
Bezeichnung der Intervention	Start			Stop			Bei Medikation: Dosisregime			Applikationsweg	Begründung für die Verwendung der Intervention (Hauptdiagnose)	Maßnahmen 0= keine Intervention eingestellt 1= Intervention eingestellt 2= Intervention unterbrochen 5= Intervention reduziert 6= Intervention erhöht	Ist es möglich, dass das Ereignis durch die Studienintervention verursacht wurde?		Ließ das Ereignis nach, nachdem die Intervention gestoppt wurde?		Trat das Ereignis erneut auf, nachdem die Intervention wieder angesetzt wurde?	
	Datum	Tag	Mon	Jahr	Tag	Mon	Jahr	A-nzahl	Einht.				Frequenz	0 = nein 1 = ja	0 = nein 1 = ja 2 = nicht zutreffend	0 = nein 1 = ja 2 = nicht zutreffend		
	Tag	Mon	Jahr	Tag	Mon	Jahr												
1.																		
2.																		

SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS (FORTSETZUNG)

17. Geben Sie relevante Begleitmedikationen an (Nicht Studienmedikation)											Aktionen:		Besteht die Möglichkeit, dass das Ereignis durch diese Medikation verursacht wurde?	Ließ das Ereignis nach, nachdem die Medikation gestoppt wurde?	Trat das Ereignis erneut auf, nachdem die Medikation wieder angesetzt wurde?	
Bezeichnung des Medikaments	Start Datum			Stop Datum			Dosisregime			Art der Applikation (i.v., i.m., oral, etc.)	Begründung für die Verabreichung des Medikaments	0= keine Zufuhr eingestellt				1= Zufuhr unterbrochen
	Tag	Mon	Jahr	Tag	Mon	Jahr	Anzahl	Einheit	Frequenz			5= Zufuhr reduziert	6= Zufuhr erhöht			
1.																
2.																
3.																
4.																
5.																

18. Relevante Anamnese (z. B. Diagnosen, Allergien u. s. w.)

19. Relevante Untersuchungen/Labordaten

20. Kommentar des Prüfarztes

21. Unterschrift des Prüfarztes

Unterschrift _____

22. Datum der Unterschrift

Tag	Monat	Jahr

WIRD VOM STUDIENKOORDINATOR AUSGEFÜLLT	I. Eingangsdatum:			II. Unterschrift des Empfängers			III. Art des Berichts (✓)	
	Tag	Monat	Jahr	Unterschrift _____			vorläufig	Endbericht
	IV. Bemerkung des Studienkoordinators							
	V. Unterschrift des Studienkoordinators							
	Unterschrift und Name in Druckbuchstaben _____							
	VI. Datum der Unterschrift							
VII. Nummer der Datenbank:						Tag	Monat	Jahr

Lebenslauf / Beruflicher Werdegang

Persönliche Angaben	Ulrich Stephan Heile geb. 28.11.1946 in Bremen
Schulischer Werdegang	1959-1963 Grund- und Realschule, Bremen, Abschluß mittlere Reife 1968-1972 staatl. Abendgymnasium v.d. Holstentor, Hamburg, Abschluß Abitur
Studium	1973-1976Architektur TU Berlin 1976-1982 Humanmedizin FU Berlin 1982Staatsexamen, Approbation als Arzt
Beruflicher Werdegang	1963 bis 1967 Lehre als Speditionskaufmann in Bremen 1967 bis 1968 Grundwehrdienst 1972 bis 1973 Hilfspfleger auf der Urologischen Abteilung Krankenhaus Hamburg-Altona 1982 bis 1986 wissenschaftlicher Mitarbeiter urologische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Steglitz der FU Berlin; Komm. Leiter Prof. Dr. U. Fiedler 1986 bis 1990 Assistenzarzt der urologischen Abteilung des Humboldt Krankenhauses, Berlin; Chefarzt Dr. Haßelmann 1988 Facharztanerkennung für Urologie April 1990 Niedergelassen als Facharzt in eigener Urologischer Praxis in Berlin-Reinickendorf

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel:

Hochintensiver fokussierter Ultraschall beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom im direkten Vergleich eines erfahrenen und unerfahrenen Therapiezentrum

mit Unterstützung durch Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Martin Schostak ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg 2014

Ulrich Heile

Danksagung

Hiermit danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Schostak für die Überlassung des Themas und die stete unverdrossene Betreuung sowie für die enge fachliche Unterstützung.

Ulrich Heile

Magdeburg 2014