

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

Einflüsse von Hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU)  
beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom –  
Lebensqualität und onkotherapeutisches Ergebnis

## **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 Dipl. Med. Christian Andersen  
aus Berlin

Magdeburg 2014

### Bibliographische Beschreibung:

Andersen, Christian:

Einflüsse von Hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) beim  
Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom – Lebensqualität und onkotherapeutisches Ergebnis.  
(2014) 117 Bl., 13 Abb., 15 Tab., 6 Anl.

### Kurzreferat

Bei Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom besteht durch die Standardtherapien das Risiko einer Übertherapie mit eventuell vermeidbaren Nebenwirkungen, während abwartende Therapieansätze die Gefahr der Krankheitsunterschätzung bergen. Alternative Verfahren stellen unter anderem thermale Methoden dar, welche auch einen fokalen Therapiecharakter verfolgen können. Die vorliegende Arbeit bewegt sich in diesem Spannungsfeld und soll einen Beitrag zur weiteren Evaluierung leisten. Durch die Ermittlung der allgemeinen Verträglichkeit, der Nebenwirkungsbreite und der postoperativen Lebensqualität nach Anwendung von hochintensivem fokussierten Ultraschall bei Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakrebs wurden Erkenntnisse über das Verfahren gesammelt und bewertet. 48 Patienten aus vier Kliniken wurden mit HIFU mit oder ohne vorherige TUR-P behandelt und vier Jahre nachbeobachtet. Die postoperative Lebensqualität und der onkotherapeutische Verlauf (PSA) wurden beobachtet. Erstmals wurden prospektiv standardisierte validierte Fragebögen zur Bewertung des HIFU-Verfahrens eingesetzt (IPSS, IIEF-5, QLQ-30, QLQ-PR-25). Die Ergebnisse zeigten eine sichere Therapie mit sehr geringer Nebenwirkungsbreite, bei negativer Beeinflussung der erektilen Funktion aber anhaltend guter postoperativer Lebensqualität und einem vergleichbaren onkotherapeutischen Ergebnis.

Diese Aussagen werden durch die geringe Patientenzahl und die relativ kurze Nachbeobachtungszeit erheblich eingeschränkt und bedürfen der Überprüfung in prospektiven multizentrischen Langzeituntersuchungen mit größeren Fallzahlen.

### Schlüsselwörter

Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom, Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU), Lebensqualität, PSA-Verlauf, fokale Therapie.

	<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	9
<b>1.1</b>	<b>Die normale Prostata.....</b>	9
1.1.1	Anatomie, Aufbau und Funktion.....	9
1.1.2	Histologie.....	10
<b>1.2.</b>	<b>Das Prostatakarzinom.....</b>	11
1.2.1	Epidemiologie.....	11
1.2.2	Ätiologie.....	12
1.2.2.1	Alter.....	12
1.2.2.2	Ethnische Herkunft.....	12
1.2.2.3	Genetische Faktoren.....	12
1.2.2.4	Diätetische Faktoren.....	13
1.2.3	Pathologie.....	13
1.2.3.1	Klassifikation.....	13
1.2.3.2	Grading.....	14
1.2.3.3	Lokale Tumorausbreitung des Prostatakarzinoms.....	14
1.2.3.4	Metastasierung.....	15
1.2.3.5	Prognose.....	16
1.2.4	Diagnostik.....	17
1.2.4.1	Digitale rektale Untersuchung – DRU.....	17
1.2.4.2	Bildgebung – Transrektaler Ultraschall – TRUS.....	18
1.2.4.3	Labordiagnostik – PSA im Serum.....	19
1.2.4.4	Invasive Diagnostik.....	20
1.2.4.4.1	Prostatabiopsie.....	20
1.2.4.4.2	Lymphadenektomie.....	20

<b>1.3</b>	<b>Therapieoptionen des lokalbegrenzten Prostatakarzinoms.....</b>	<b>21</b>
1.3.1	Komplikationsbreite der wichtigsten Verfahren.....	23
1.3.1.1	Die radikale Prostatektomie.....	23
1.3.1.2	Externe Strahlentherapie.....	25
1.3.1.3	Brachytherapie.....	26
1.3.2	Die allgemeinen Grundlagen des HIFU-Verfahrens.....	27
1.3.3	Das HIFU-Verfahren im Rahmen der multizentrischen Niedrig-Risiko-Studie.....	29
<b>2</b>	<b>Ziel und Fragestellung der Arbeit.....</b>	<b>35</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden.....</b>	<b>36</b>
3.1	Studientyp.....	36
3.2	Patientenkollektiv.....	36
3.3	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	37
3.3.1	Einschlusskriterien.....	37
3.3.2	Ausschlusskriterien.....	38
3.4	Studienablauf und Patientenauswertung.....	39
3.4.1	Fragebögen.....	41
3.4.1.1	IPSS.....	41
3.4.1.2	EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR 25.....	42
3.4.1.3	IIEF-5.....	43
3.4.2	Nebenwirkungen und Komplikationen.....	44

<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	45
4.1	Präoperative Daten.....	45
4.2	Intraoperative Daten.....	47
4.3	Postoperative Daten.....	49
4.3.1	Postoperative Miktionsverhältnisse – IPSS-Verlauf.....	49
4.3.2	Ergebnisse zur postoperativen Lebensqualität – QLQ-C30 und QLQ-PR25.....	51
4.3.3	Ergebnisse der Untersuchung der Sexualfunktion – IIEF-5-Verlauf.....	53
4.4	Verträglichkeit der Behandlung und Nebenwirkungen.....	54
4.5	Onkotherapeutische Ergebnisse – PSA-Verlauf.....	55
4.6	Ergebnisübersicht.....	59
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	60
5.1	Allgemeine Diskussion HIFU.....	60
5.2	IPSS.....	62
5.3	EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25.....	62
5.4	Einfluss der TUR-P.....	63
5.5	IIEF-5.....	64
5.6	Komplikationen.....	66
5.7	Onkologie – PSA.....	66
<b>6</b>	<b>Schlussfolgerung</b> .....	68
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	69
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	71

<b>Anhang</b>	86
Abbildungsverzeichnis	86
Tabellenverzeichnis	87
Fragebögen (CRF)	88
Lebenslauf	115
Erklärung	116
Danksagung	117

## Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgemeinschaft
AS	Active Surveillance
ASA	American Society of Anaesthesiologists
AP	Anterior Posterior
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
AUA	American Urological Association
AUO	Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft
BMI	Body Mass Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BRÜ	biochemisch-rezidivfreies Überleben
BT	Brachytherapie
COLD	Chronic obstructiv lung disease
CRF	Case Report Form (Fragebögen)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DKG	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft
DRG	Diagnosis Related Groups
DRU	digitale rektale Untersuchung
ED	erektile Dysfunktion
EDAP-TMS	Eigename der Firma
EBRT	External Beam Radiation Therapie
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FLA	Fokale Laserablation
GV	Geschlechtsverkehr
HDR	High Dose Rate
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
IIEF	International Index of Erectil Function
KHK	koronare Herzkrankheit
KS-Test	Kolmogorov-Smirnov

LAE	Lymphadenektomie
LDR	Low Dose Rate
Leitl	Leitlinie
LHRH	Luteinizing Hormon Releasing Hormon
LQ	Lebensqualität
MHZ	Megahertz
mmol/l	Millimol pro Liter
ns	nicht signifikant
PAP	prostataspezifische saure Phosphatase
PCA	Prostatakarzinom
PDT	Photodynamische Therapie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PZ	periphere Zone
PubMed	Online Datenbank der NCBI-National Center for Biotechnology Information
QLQ-C30	Quality of Live Questionnaire C30 (30 Frage siehe Anhang)
QLQ-PR25	Quality of Live Questionnaire PR25 (Prostatamodul)
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
V (V0-V9)	Vorstellungstermin
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 kompaktes Organ und wiegt bei ausgewachsenen jungen Männern etwa 20-30 g und besitzt eine Ausdehnung von ca. 3 x 4 x 2 cm [Benninghoff et al. 2002].

Direkt die Urethra umschließend liegt sie 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 Harnröhrenaugang geschleudert [Jacobi 2003].

Oberhalb des 40. Lebensjahres vollzieht sich ein langsamer Umbau der Struktur der Prostata: Anteile der Transitionalzone wachsen an, während die periphere Zone sich eher zurückbildet [Lippert 2000, Schostak 2007].

Eine derbe bindegewebige Kapsel umgibt die Prostata zu großen Teilen, wobei apikal und anterior sowie basal diese nicht bzw. unvollständig ausgebildet ist. [McNeal 1980]. Ausgehend vom Diaphragma urogenitale dehnen sich Fasern quer gestreifter Muskulatur apikal und anterior zwischen den peripheren Teilen der Prostatadrüsen aus [Kost et al. 1964]. Am Rand wird die Prostata vom periprostatichen Gewebe umgeben.

An der Spitze und Basis der Prostata, insbesondere in der Mittellinie sowie an den Samenblasen und an den Samenleitern, besteht eine Fortsetzung von fibromuskulären Fasern zur Denonvillier-Faszie [Villers et al.1993].

An der Schnittstelle zwischen seitlicher und hinterer Prostataoberfläche finden sich in der lateralen periprostatichen Faszie die paarigen neurovaskulären Bündel, die sich – in Längsrichtung der Prostata erstreckend – zu den Schwellkörpern des Penis ziehen [Walsh et al. 1983, Schostak 2007].

McNeal (1969) teilt die Prostata anatomisch in vier Zonen auf (Abb. 1):

1. Zentrale Zone, dorsokranial gelegen, mit weitlumigen Drüsen und aufgelockertem Stroma,
2. Transitionszone (TZ) oder präprostatisches 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.

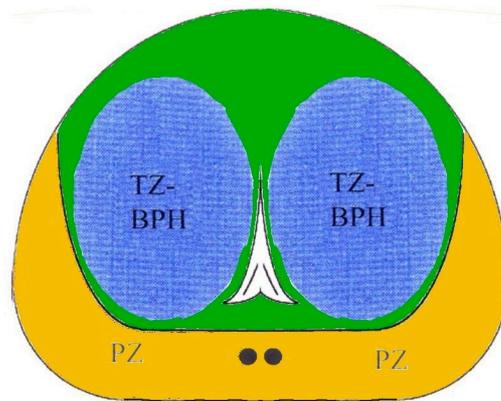


Abb. 1: Zonale Unterteilung der Prostata im Querschnitt (modifiziert nach McNeal 1969); TZ-BPH (blau) = Transitionszone bei benigner Prostatahyperplasie, PZ (orange) = periphere Zone [Schostak 2007]

### 1.1.2 Histologie

Die voll ausgebildete Prostata setzt sich aus 30-70 aufgezwigten tubuloalveolären Drüsen zusammen, die in einem Stroma aus Fibrozyten und glatten Muskelzellen zusammengefasst sind. Der Zusammenfluss der Drüsenausführungsgänge liegt vorwiegend in den Furchen seitlich des Samenhügels am Boden der hinteren Harnröhre. Die Drüsen werden von einem zweischichtigen Epithel ausgekleidet, dessen innere Zylinderepithelschicht Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) produziert.

Insbesondere die Drüsen der zentralen Zone zeigen physiologischerweise deutliche papilläre und kribiforme Proliferationen. Eingebettet in das sekretorische Zylinderepithel finden sich zahlreiche multihormonale und zugleich PSA- und PAP-positive neuroendokrine Zellen [DeMatteis 1992]. Auf der Basalmembran der Drüsen und vom Zylinderepithel bedeckt liegen 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**

Prostatakrebs ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Das Robert-Koch-Institut (RKI) geht für 2013 von 67.700 Neuerkrankungen aus und einer 5-Jahres-Prävalenz von 251.700 [RKI 2012].

Mit 13.324 Verstorbenen war Prostatakrebs im Jahr 2011 bei Männern gesamt die sechsthäufigste Todesursache nach koronarer Herzkrankheit (KHK), Lungenkrebs, Herzinfarkt, chronischer obstruktiver Lungenkrankheit (COLD) und Herzinsuffizienz, belegt das Statistische Bundesamt [Stat. Bundesamt 2012].

Der Anstieg der Erkrankungsraten beruht einerseits auf dem zunehmenden Alter der Männer, andererseits auf der intensiven 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. PCA 2011, 18].

### **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 als auch in unterschiedlichen Regionen der Welt. Bei vergleichenden Untersuchungen wurde teilweise eine um 40fach höhere Inzidenz festgestellt. Von 1988 bis 1992 fanden sich die höchsten Raten in der USA-Bevölkerung (140/100.000) verglichen mit China (3/100.000). Aber auch in Europa ist ein deutliches geografisches Gefälle zu verzeichnen. So ist in Schweden und Finnland die Inzidenz im Durchschnitt 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. 1985].

Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, ist umso höher, je mehr Fälle in der eigenen Familie zu finden sind. 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 [Kupelian et al.1997b, 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 [Schostak 2007].

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/m<sup>2</sup> häufiger pT3-Karzinome mit einem höheren Anteil von Lymphknotenmetastasen gefunden als bei Männern mit einem BMI unter 30 kg/m<sup>2</sup>. 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 Tumore mit epithelialem Ursprung und nicht epithelialem 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; dies bedingt den Grad der Bösartigkeit des Tumors (Grading). Um dies und die voneinander abweichenden biologischen Verhaltensweisen in Relation zu setzen, wurden verschiedene Klassifikationssysteme entwickelt.

1. Gleason-System [Gleason et al. 1974]
2. Grading nach WHO [Mostofi 1975]
3. Gradingssystem des Pathologischen-Urologischen Arbeitskreises für Deutschland (international nicht angewandt) [Hölpert et al. 1985, DGU S3-Leitl. PCA 2011, 60].

Entsprechend der Konsensuskonferenz der WHO von 2002 hat sich der, inzwischen in einer überarbeiteten Form, vorliegende Gleason-Score durchgesetzt [DGU. S3-Leitl. 2011, 60; Schostak 2007].

### **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, McNeal 1969, Schostak 2007].

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

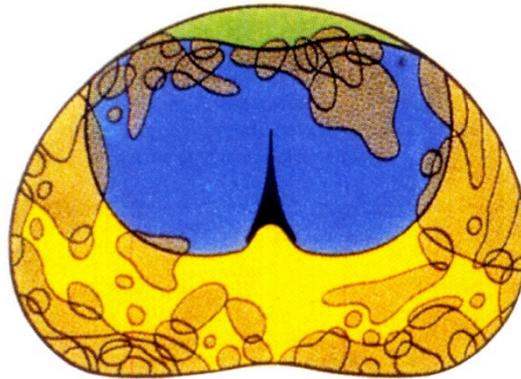


Abb.2: Typische Lokalisation des PCA in der Prostata, nach McNeal 1992

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 et al. 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 Samenblasen, Blasenboden und regionären 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 et al. 1984].

### 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 [Wittekind et al. 2010]. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird, bezüglich der Entwicklung eines Rezidives, in Risikogruppen eingeteilt [DGU. S3-Leitl. PCA 2011, 47]:

- Niedriges Risiko (Low Risk): PSA <10 ng/ml und Gleason-Score ≤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 ≥8 oder cT-Kategorie 2c (möglicherweise ist hier die Hinzunahme der Tumorkategorie cT3 sinnvoll) [DGU S3-Leitl. PCA 2011, 47].

Die Prognose hochdifferenzierter Karzinome mit kleinem Volumen bis maximal T2a ist sehr günstig. 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 [DeKernion et al. 1990, Schostak 2007].

## **1.2.4 Diagnostik**

Die Standarddiagnostik des PCA umfasst 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 körperliche Untersuchung – Digitale Rektale Untersuchung (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 des Stadiums ein „c“ vorangestellt. Die Einteilung ist in Tabelle 1 dargestellt. Typisch für das Prostatakarzinom ist der holzharte Knoten oder im fortgeschrittenen Stadium die tumoröse Umwandlung des gesamten Organs [Wittekind et al. 2010, 7, 229-230].

**Tabelle 1: Einteilung der klinischen Klassifikation (DRU)**

<b>Tastbefund</b>		<b>Tumorstadium</b>
Unauffälliger Tastbefund	=	cT1c
Suspekter Tastbefund	=	cT2
Einseitig suspekter Tastbefund (weniger als die Hälfte des Prostatalappens)	=	cT2a
Einseitig suspekter Tastbefund (mehr als die Hälfte des Prostatalappens)	=	cT2b
Suspekter Tastbefund auf beiden Seiten der Prostata	=	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 den aktuellen Leitlinien 2011 mithilfe des TRUS durchgeführt werden. Im Jahr 1989 berichteten erstmals Lee et al von einer 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, 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 et al. 2002, Schostak 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. Nach den Leitlinien soll die Ultraschallelastografie nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden [Thuma et al. 2009, DGU. S3-Leitl. PCA 2011, 41].

#### **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 et al. 1970]. In den ersten Jahren schien PSA das pathologische Stadium, die Prognose und vieles mehr vorauszusagen [Stamey et al.1987]. Das präoperative PSA ist unverzichtbarer Bestandteil der Abschätzung der klinischen und pathologischen Situation im Rahmen der sogenannten „Partin-Tables“ [Partin et al. 1997, Partin et al. 2001, Schostak 2007]. Dieser Serumwert weist eine extrem schlechte Spezifität insbesondere im sogenannten 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 et al. 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 Prostatektomie-Präparate oder gar mit der Prognose korreliert [Stamey et al.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-Leitl. PCA 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 durchzuführenden Eingriff über potentiellen Nutzen, Risiken und mögliche Konsequenzen einer Biopsie aufgeklärt werden. In der DGU S3-Leitlinie 2011 wird empfohlen, die Stanzbiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle durchzuführen. Ein Antibiotikenschutz 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. PCA 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 Niedrig-Risiko-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:

- Active Surveillance (aktive Überwachung),
- Watchful Waiting (beobachtendes Abwarten),
- radikale Prostatektomie (RPX),
- Strahlentherapie (externe Bestrahlung; Brachytherapie),
- andere Verfahren.

Der Goldstandard zur Behandlung des organbegrenzten Prostatakarzinoms bei Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren ist die radikale Prostatektomie [Frohmlüller 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 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 nerv-schonende Bestrahlungstherapie gezählt. Weiterhin haben in jüngster Zeit als Bestrahlungstechniken mit kurativem 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 Niedrig-Risiko-Gruppe (PSA <10; GS ≤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 ≥10; GS ≥7) mit der Strahlentherapie behandelt werden [Kupelian et al. 1997a].

Die Active Surveillance (aktive Überwachung)- und Watchful Waiting (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 % [Parker2004]. Eine sorgfältige Patientenauswahl und engmaschige Verlaufskontrollen (PSA-Kontrolle und Tastuntersuchung regelmäßig, jährliche Kontrollbiopsien) sind Voraussetzung [Jocham, Miller 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, Miller 2007, 163].

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, deshalb 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. Tumordinfiltration 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 und die Inkontinenz. Die Häufigkeit der postoperativen erektilen Dysfunktion 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 von der Erfahrung des Operateurs 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].

**Tabelle 2: 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 et al. 2006]**

Nerverhalt	Alter < 55 Jahre		Alter 55-65 Jahre		Alter > 65 Jahre	
	Erektion	GV	Erektion	GV	Erektion	GV
<b>Einseitig</b>	73,3 %	36,7 %	75,9 %	20,7 %	63,9 %	18,0 %
<b>Beidseitig</b>	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 laut Rübben bei 8-20 % [Igel et al. 1987]. Katheterbedingte Infekte, die nach Ackermann et al. (1983) bei 60 % der Operierten zum Entlassungszeitpunkt vorlagen, sind mitursächlich für die Inkontinenz [Ackermann et al. 1983, Igel et al. 1987, Rübben 2009, 545].

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 Potenserhaltung 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 (Enddarmentzündungen) (8,2 %); Strikturen (Harnröhrenengungen) (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 [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 [Baxter et al. 2005, Jocham et al. 2007, 161; Rübber 2007, 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 [D'Amico et al. 1998, Jani et al. 2003, Peschel et al. 2003, Wirth et al. 1999, Wirth et al. 2002].

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

Beim sogenannten „Afterloading“, das heißt der Dosisescalation 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) [Bottomley et al 2007, Campbell-Walsh 2006, 2941; Theodorescu et al. 2000, DiMuzio 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.

In den Anfängen behinderten mangelhafte technische Voraussetzungen den breiten klinischen Einsatz. Ein besonderes Problem bereitete die fehlende Echtzeitkontrolle. 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 konnte erstmals, intensiver fokussierter Ultraschall zur lokalen Gewebszerstörung eingesetzt werden [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 Madersbacher 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. berichteten 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 den damit verbunden sehr hohen Druck für den mechanischen Effekt der HIFU-Therapie sorgen [Huber et al. 1994]. Während der Ultraschalleinwirkung können im Wesentlichen drei Effekte differenziert werden: ein mechanischer, ein 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 (Firma 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 (Firma 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. Mithilfe der löffelartig 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].

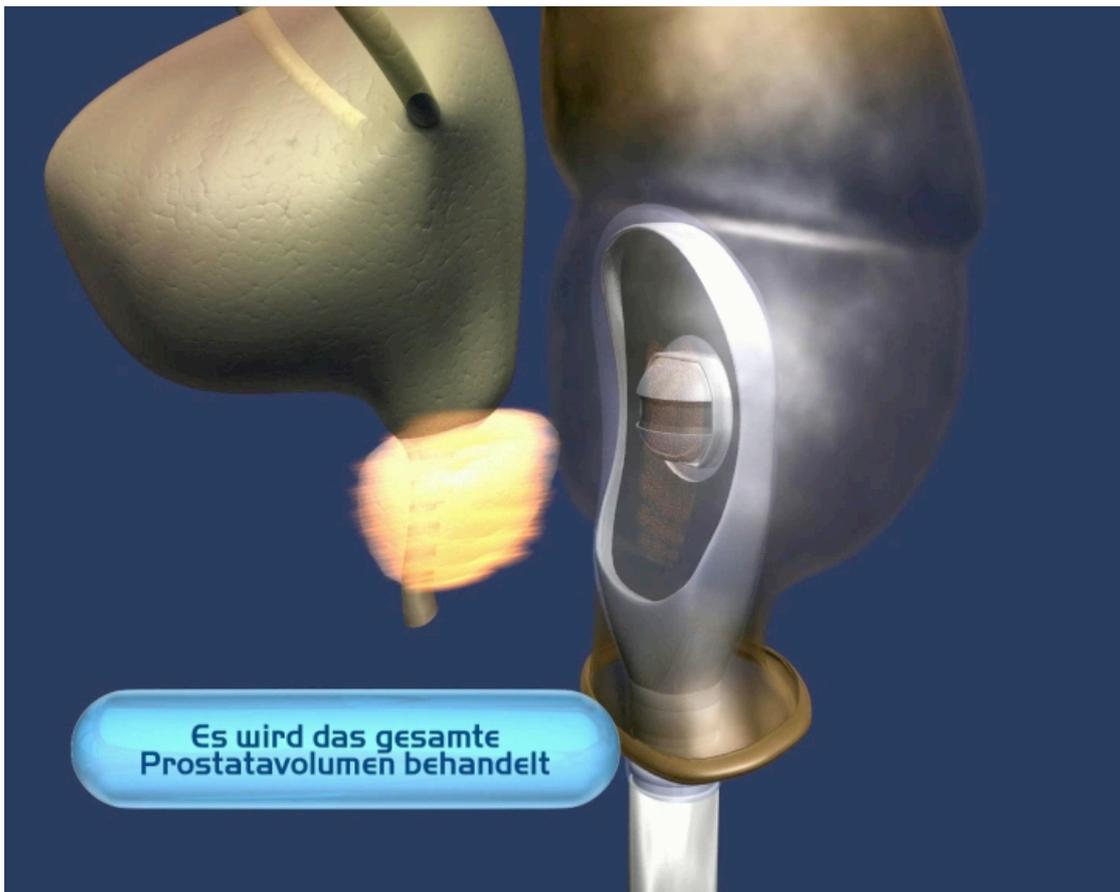


Abb. 3: Der HIFU-Applikator befindet sich in der Rektalampulle – die gesamte Prostata wird läsionsweise behandelt (Grafik: Firma Edap)

### **1.3.3 Das HIFU-Verfahren im Rahmen der multizentrischen Niedrig-Risiko-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 Charite-Berlin Campus Benjamin Franklin (CBF, Berlin) 2001 das deutschlandweit erste interdisziplinäre Beratungszentrum für Patienten mit Prostatakrebs etabliert. Es erfolgt die Beratung sowohl umfassend als auch in gleicher Sitzung durch einen Facharzt für Urologie und einen Facharzt für Strahlentherapie. In einer Studie konnten die positiven Ergebnisse für die 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 einer HIFU-Anwendung kommt das Gerät Ablatherm Integrated Imaging 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 Diagnostikeinheit. Die bestehende Diagnostikfunktion der Firma B & K ermöglicht eine Echtzeitkontrolle der Behandlung in zwei Ebenen (Abb. 5).

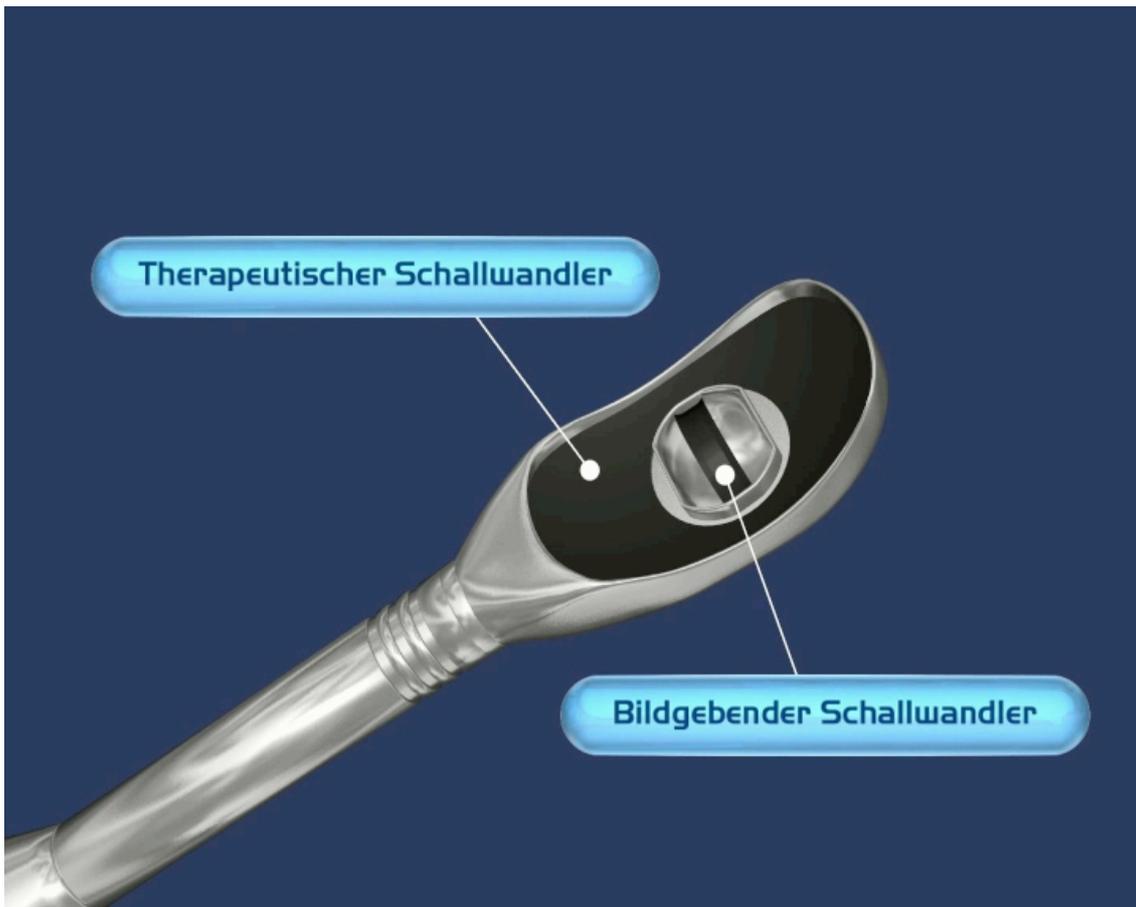


Abb. 5: HIFU-Applikator mit therapeutischem Schallwandler und bildgebendem Schallkopf, integriert  
(Foto: Firma Edap)

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

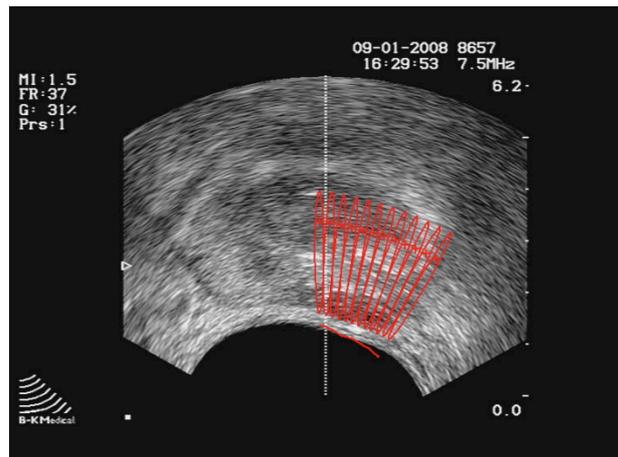


Abb. 6: Intraoperatives Ultraschallbild; die einzelnen Planungsebenen sind eingezeichnet, die Rektalwand kann geschont werden (Foto: Firma Edap)

Vor dem Eingriff wird automatisch eine transrektale Ultraschallbilderserie aus vielen hintereinander gelegten transversalen Schnitten erzeugt, somit kann auf diesem Wege ein Therapieplanungsmodell erstellt werden. Aufgrund 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. Dadurch 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 S3-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie aus dem Jahre 2011 sehen die HIFU-Therapie nicht als etabliertes Verfahren an und fordern weitere Daten. Diese Arbeit will einen Betrag zur Sicherung von Daten und Aussagen im Zusammenhang mit der HIFU-Therapie leisten.

Anhand der mittels HIFU behandelten Patienten aus vier Kliniken soll die Verträglichkeit des Verfahrens im Rahmen einer multizentrischen Studie untersucht werden. Die Betrachtung der Lebensqualität steht dabei im Vordergrund. Nur als Nebenergebnis wurde bei dieser Arbeit die onkologische Effektivität durch den PSA-Verlauf betrachtet.

Zu den Zielen der Untersuchung zählen:

1. Einfluss der HIFU-Behandlung auf Harnwegssymptome, erfasst durch die Ermittlung des Internationalen Prostata Symptomen Score (IPSS).
2. Einfluss der HIFU-Behandlung auf die Lebensqualität, erfasst durch Befragung nach EORTC-Fragebögen (Quality of Life questionnaire) QLQ-Core30 + Prostatakarzinommodul QLQ PR (Prostata) – 25.
3. Einfluss der HIFU-Behandlung auf die Sexualfunktion, erfasst durch den Fragebogen (International Index of erektile Function) IIEF-5.
4. Die allgemeine Verträglichkeit der HIFU-Behandlung wird durch die Dokumentation jeglicher, während der Studienlaufzeit auftretenden Nebenwirkungen untersucht.
5. Betrachtung der onkologischen Wirksamkeit durch die Untersuchung des PSA-Verlaufs.

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Studientyp**

Die Studie wurde als prospektive, offene, nicht randomisierte, multizentrische Untersuchung an Patienten mit lokalbegrenztem Prostatakarzinom angelegt, bei denen eine HIFU-Behandlung als definitive Krebstherapie geplant war. Eine Prüfung der Studie durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (EA 4/038/05) erfolgte vor Beginn der Untersuchungen.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Die in die vorliegende Studie aufgenommenen Patienten wurden in mehreren Zentren standardisiert (entsprechend 1.3.3) behandelt, der Hauptanteil wurde in der Charité Universitätsmedizin Berlin rekrutiert. Die beteiligten Zentren waren:

1. Charité Universitätsmedizin Berlin
2. RWTH Aachen
3. Kreiskrankenhaus Westend Frankfurt/Main
4. Universitätsklinikum Halle/Saale

Die Aufnahme erfolgte im Zeitraum von 09.09.2005 bis 17.07.2009.

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 infrage kommen oder dies ablehnen,
- Prostatabiopsie (mindestens Sextantenbiopsie) mit wenigstens einer auf Prostatakarzinom positiven Biopsie und mindestens einem Drittel tumorfreier Biopsien
- Gleason Score  $\leq 6$ ,
- PSA  $\leq 10$  ng/ml bei Aufnahme ( $\leq 5$  ng/ml bei Einnahme von Finasterid),
- Prostatavolumen  $\leq 40$  ml nach eventueller TUR-P oder anterior-posteriore Länge  $\leq 25$  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 intraprostatischen Implantaten wie Stent oder Katheter, oder irgendeine Prothese oder 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 Auswahl der Patienten, Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, der Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten zur Studie, im ausreichenden Zeitabstand zur Operation begann der eigentliche Studienablauf.

Wichtige Einschlusskriterien waren Ablehnung oder Unmöglichkeit einer RPX, EBRT oder BT, Prostatabiopsie mit wenigstens einer auf Prostatakarzinom positiven Biopsie und mindestens einem Drittel tumorfreie Biopsien, Prostatavolumen  $\leq 35$  ml, AP-Länge  $\leq 25$  mm, normale Rektumanatomie, ASA 1, 2 oder 3 mit gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von mindestens 5 Jahren.

Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme waren Befall der Samenblasen, Befall der Lymphknoten oder Fernmetastasen, vorangegangene radikale Behandlung des PCA, vorangegangene Hormontherapie des PCA, Vorhandensein von Seeds oder schattengebende Kalzifizierung in der Prostata, entzündliche Darmerkrankung, Zustand nach Urothelkarzinom, urethrale Strikturen oder Blasenhalsspasmen, Harnwegsinfektionen oder Prostatitis, Nierenfunktionseinschränkung (Kreatinin  $>160$  mmol/l), Harnwegs- oder Rektumfisteln, intraprostatistische Implantate wie Stent oder Katheter (Ausnahme: suprapubischer Harnblasenkatheter, Zustand nach Thermotherapie innerhalb der letzten 3 Monate sowie am Erhalt der Zeugungsfähigkeit interessierte Patienten).

Die Behandlung erfolgte mit dem HIFU-Gerät Ablatherm® der Firma EDAP aus Lyon Frankreich. Es wurden alle relevanten Daten wie Alter bei Therapie, Prostatavolumen vor Therapiebeginn, AP-Durchmesser der Prostata, Serum-PSA, Prostatavolumen bei Therapie, tatsächlich behandeltes Volumen und Gesamtzahl der Einzelläsionen bei HIFU dokumentiert. Mehrfache HIFU-Therapien waren nicht vorgesehen.

Aufgrund postinterventioneller obstruktiver und irritativer Beschwerden nach HIFU-Therapie wird häufig eine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P), vor oder in gleicher Sitzung mit der HIFU-Therapie, durchgeführt.

Bereits mit Studieneinschluss begann die präoperative Befragung der Patienten mit den entsprechenden Fragebögen (Patienteneinschluss V0, J0, demografische Daten, EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25, Harninkontinenz, Stuhlinkontinenz, IIEF-5, IPSS; alle Fragebögen sind zur

Ansicht im Anhang beigefügt). Im weiteren Studienverlauf wurden diese Daten durch die Studienzentrale im Abstand von 1 Monat (V2), 3 Monaten (V3), 6 Monaten (V4) und danach jährlich (V5-V9) erhoben. Die Evaluation der prä- und postinterventionellen Befunde wie Miktion, Lebensqualität und Sexualität erfolgte dabei immer durch die standardisierten validierten Fragebögen. Diese speziellen Fragebögen sind heute allgemein für Auswertungen im Zusammenhang mit Krebserkrankungen anerkannt und werden bei Untersuchungen in dieser Richtung international angewendet [Aronson et al. 1993, Rosen et al. 1997, Madersbacher 2004].

Der Ablauf der Visiten ist in Tabelle 3 zu ersehen, Protokollabweichungen wurden ebenfalls in diesem Zusammenhang dokumentiert. Ökonomische Daten wurden erfasst, deren Auswertung ist aber nicht Gegenstand dieser Arbeit.

**Tabelle 3: Protokollablauf**

<b>VISITS</b>	<b>V0</b> <b>Aufnahme/ HIFU</b>	<b>V2</b> <b>1 Monat</b>	<b>V3</b> <b>3 Monate</b>	<b>V4</b> <b>6 Monate</b>	<b>V5 –V9</b> <b>1 - 5. Jahr</b>
<b>PSA-Messung</b>	X		X	X	X
<b>Prostatabiopsie</b>	X		X*	X*	X*
<b>IPSS</b>	X	X	X	X	X
<b>QLQ C30/PR25</b>	X	X	X	X	X
<b>IIEF/Sexualität</b>	X	X	X	X	X
<b>Komplikationen</b>	X	X	X	X	X
<b>Ökonomische Daten</b>				X	X

\*: Prostatabiopsie nur bei PSA-Anstieg erforderlich

Die Ermittlung des 4-Jahres-biochemisch-rezidivfreien Überlebens erfolgte mithilfe der Kaplan-Meier-Kurven [Rink et al. 2013].

Das biochemische Rezidiv wurde definiert gemäß der international gängigen Phoenix-ASTRO-Definition (PSA-Nadir+2,0 ng/ml) [6] sowie der Stuttgart-Definition (PSA-Nadir+1,2 ng/ml) definiert [Blana et al. 2009].

Eine erneute Prostatabiopsie zum Ausschluss eines möglichen Rezidivs war nur für den Fall des PSA-Anstiegs gemäß der ASTRO-Definition vorgesehen.

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

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS 18.0 gestützter Analyse unter Verwendung des Kolmogorov-Smirnov-Tests (KS-Test) und des Student T-Tests.

Die Analysen 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.

### **3.4.1 Fragebögen**

Folge validierte Fragebögen wurden angewandt (Bögen siehe Anhang).

#### **3.4.1.1 IPSS**

Zur Evaluation der prä- und postoperativen Miktionsituation wurde der Internationale Prostata Symptomenscore verwandt. Dieser Fragebogen stellt die deutschsprachige Version des American Urological Association (AUA)-7 Symptomscores dar. Durch Empfehlung des „International Consensus Comitee“, einer der WHO unterstellten Gesellschaft, wurde der IPSS seit 1994 weltweit zur Anwendung empfohlen. Hierbei handelt es sich um einen Fragebogen mit sieben Fragen, mit je fünf Ausprägungen (null - fünf Punkte). Wie zum Beispiel Frage fünf: „*Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?*“ sowie eine Frage zur allgemeinen Lebensqualität (LQ) mit der Spannbreite von ausgezeichnet (kein Punkt) bis sehr schlecht (sechs Punkte). Nach den IPSS-Werten werden Patienten mit milden Symptomen (IPSS <8) von solchen mit mittleren Symptomen (IPSS=8-19) oder schweren Symptomen (IPSS 20-35) unterschieden [Cockett et al. 1991, DGU Leitl. BPS 2010, Barry et al 1992].

### 3.4.1.2 EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25

Der Fragebogen der EORTC QLQ-C30 wurde in seiner aktuellen Version 3.0 zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität angewandt. Dieser besteht aus fünf Funktionsmodulen, welche die Bereiche Physis (Fragen 1 bis 5), Rollenfunktion (Fragen 6 und 7), Emotion (Fragen 21 bis 24), Kognition (Fragen 20 und 25) sowie die soziale Funktion (Fragen 26 und 27) erfassen. Alle Funktionen werden mit mindestens zwei Fragen abgebildet. Weiterhin besteht der QLQ-C30 aus drei Symptommodulen, welche die Faktoren Müdigkeit (Fragen 10, 12, und 18), Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14 und 15) sowie Schmerz (Fragen 9 und 19) abfragen.

Einzelsymptomabfragen erfolgen in Richtung Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Stuhlverhalten.

Die Antwortmöglichkeiten lagen zwischen überhaupt nicht (ein Punkt) bis sehr (vier Punkte).

Abschließend werden bei diesem Fragebogen zwei wichtige Fragen zur allgemeinen Beurteilung der Lebensqualität in den letzten Wochen gestellt. Frage 29: *„Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“* und Frage 30: *„Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“*.

Zur besonderen Bewertung der Situation im Bereich von Prostatakreberkrankungen und deren Behandlung wurde der Fragebogen EORTC QLQ-PR25 ergänzend herangezogen.

Auch dieser prostataspezifische Fragebogen gliedert sich in verschiedene Anteile.

Er besteht aus einem Funktionsmodul, welches sich auf die Sexualefunktion bezieht (Fragen 50 bis 55) und einem Symptomatikmodul mit den Bereichen Urinsymptomatik (Fragen 31 bis 39), der Blasensymptomatik (Fragen 40 bis 43) sowie den behandlungsbezogenen Symptomatiken (Fragen 44 bis 49).

Die Antwortmöglichkeiten liegen zwischen überhaupt nicht (ein Punkt) bis sehr (vier Punkte). Die Auswertung dieser Fragebögen erfolgt entsprechend dem EORTC-Scoring-Manual. Durch dieses Manual ist eine einheitliche Datenerhebung und damit eine internationale Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Karzinompatienten möglich [Aaronson et al. 1993, Aufderklamm et al. 2012, Fayer et al. 2001, Ferstl 2008, Perl et al. 2012, Schipper et al. 1984].

### **3.4.1.3 IIEF-5**

Bei diesem Fragebogen handelt es sich um die überarbeitete Fassung des von Rosen et al. 1997 entwickelten und im Deutschen von Wiltink et al. weiter entwickelten International Index of Erectile Funktion (IIEF) mit nur noch fünf Fragen zur Sexualfunktion.

In unserem Fragebogen schlossen die standardisierten Fragen des IIEF-5 an eine einleitende Frage nach der Bereitschaft zur Beantwortung der Fragen zum GV an. Die Antwortmöglichkeiten bewegten sich zwischen kein GV versucht (null Punkte) bis fast immer/sehr groß (fünf Punkte). Nach den IIEF-5-Bewertungen zur erektilen Dysfunktion wird unterschieden zwischen Patienten mit einer schweren ED (fünf bis sieben Punkte), einer moderaten ED (8 bis 11 Punkte), einer schwachen bis moderaten ED (12 bis 16 Punkte), einer schwachen ED (17 bis 21 Punkte) und keiner ED (22 bis 25 Punkte) [Rosen et al. 1997, Rosen et al.1999, Wiltink et al. 2003].

### 3.4.2 Nebenwirkungen und Komplikationen

Die postoperativen Nebenwirkungen und Komplikationen wurden nach Clavien/Dindo erfasst und ausgewertet (Tabelle 4) [Dindo et al. 2004].

**Tabelle 4: Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo [Dindo/Clavian 2004]**

Komplikationsgrad	Postoperative Komplikationen
<b>Grad I</b>	Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf <b>ohne</b> Notwendigkeit einer Intervention
<b>Grad II</b>	leichte Komplikationen, die einer medikamentösen Intervention, Bluttransfusion oder parenteralen Ernährung bedürfen
<b>Grad III</b>	Komplikationen, bei denen eine chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention notwendig ist
Grad III a	wie zuvor jedoch <b>ohne</b> Vollnarkose
Grad III b	wie zuvor jedoch <b>mit</b> Vollnarkose
<b>Grad IV</b>	Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IV a	Versagen eines Organs
Grad IV b	Versagen mehrerer Organe
<b>Grad V</b>	Tod durch Komplikation hervorgerufen

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Präoperative Daten

Insgesamt konnten 56 Patienten an den vier oben genannten Zentren in die Studie eingeschlossen werden. Die größte Gruppe (N=40) wurde in Berlin eingeschlossen, gefolgt von der Universitätsklinik Halle (N=7), Frankfurt/Main (N=5) und Aachen (N=4). Die vorgelegten Datensätze zeigten eine sehr unterschiedliche Dichte in der Datenbank. Dies führte zum nachträglichen Ausschluss von acht Patienten.

Es konnten 48 Patienten effektiv ausgewertet werden.

Es wurden Daten mittels der prä- und intraoperativ gemessenen Parameter wie Alter bei Therapie, PSA im Serum, Prostatavolumen, AP-Durchmesser der Prostata, tatsächlich behandeltes Volumen der Prostata und Gesamtzahl der Therapieläsionen ermittelt und dokumentiert.

Bei Einschluss in die Studie lag das mittlere Alter der Patienten bei 70,5 Jahren, das mittlere Serum-PSA bei 4,94 ng/ml, das mittlere Prostatavolumen bei Therapiebeginn bei 22,0 ml (8-80) und der durchschnittliche AP-Durchmesser der Prostata lag bei 26,5 cm.

Die präoperativen Daten werden in Tabelle 4 dargestellt.

Die Tumorstadien lagen vornehmlich im Bereich von T1c mit N=32 (66,7 %). T1a lag bei N=sieben (14,6 %) und T1b bei zwei (4,2 %) der Patienten vor. Lediglich bei sieben (14,6 %) der Patienten war ein Tumorstadium T2a angenommen worden. Die Aufteilung der Patienten in die Gruppen der T-Klassifikation wird in Tabelle 5 gezeigt.

Der präoperative Malignitätsgrad des Prostatakarzinoms (Gleason-Score) lag bei keinem der Patienten über dem Wert von 6.

36 (75 %) Patienten zeigten einen Gleason – Score von 3+3=6, 12 (25 %) einen geringeren Gleason – Score und je sechs (12,5 %) einen Gleason – Score 4 bzw. 5. (Tabelle 6). Alle 48 eingeschlossenen Patienten wiesen nach der D'Amico-Klassifikation (cT1c-cT2a; PSA <10 ng/ml, Gleason – Score der Biopsie  $\leq$ 6) die Kriterien eines Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms auf [D'Amico et al. 2000].

**Tabelle 5: Präoperative Daten**

	Alter	Serum-PSA (ng/ml)	Prostatavolumen vor Therapie (ml)	AP-Durchmesser der Prostata vor Therapie (mm)
N	48	40	40	36
Durchschnitt	71,19	4,59	26,62	28,66
Standard Abweichung	4,16	2,80	16,7	10,72
Median	70,5	4,94	22,0	26,50
Minimum	58	,05	8	14
Maximum	79	10,0	80	60

**Tabelle 6: Tumor-Klassifikation**

Tumorstadium	Anzahl Patienten N	Prozent %	Kumulativ %
T1a	7	14,6	14,6
T1b	2	4,2	18,8
T1c	32	66,7	85,4
T2a	7	14,6	100,0
Summe	48	100,0	

**Tabelle 7: Gleason-Score**

Gleason - Score	Anzahl Patienten N	Prozent %	Kumulativ
4	6	12,5	12,5
5	6	12,5	25,0
6	36	75,0	100,0
Summe	48	100,0	

## 4.2 Intraoperative Daten

Die folgenden Angaben beziehen sich auf 35 bzw. 36 behandelte Patienten. Bei 12 bzw. 13 Patienten lagen keine auswertbaren Daten zum präoperativen AP-Durchmesser, dem Prostatavolumen bei HIFU und dem behandelten Prostatavolumen vor.

Das Prostatavolumen zum Zeitpunkt der HIFU-Therapie lag im Durchschnitt bei 19,94 (5-34) ml und das behandelte Volumen im Durchschnitt bei 44,92 bei einer Prostata-AP-Ausdehnung von im Durchschnitt 26,7. Es wurden während einer Therapie im Durchschnitt 507 Läsionen appliziert. Die allgemeinen intraoperativen Behandlungsdaten werden in Tabelle 8 dargestellt,

**Tabelle 8: Intraoperative Daten**

	<b>Prostatavolumen bei HIFU (ml)</b>	<b>AP-Durchmesser der Prostata bei Therapie (mm)</b>	<b>Behandeltes Prostatavolumen (ml)</b>	<b>Anzahl der Läsionen bei HIFU</b>
<b>N</b>	36	35	36	35
<b>Durchschnitt</b>	19,94	26,7	44,92	507,57
<b>Standard Abweichung</b>	7,709	26,77	62,13	132,75
<b>Median</b>	20,50	22,0	32	527,00

Bei 34 (70,8 %) der 48 in der Studie ausgewerteten Patienten wurde eine prätherapeutische transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) durchgeführt. Eine HIFU-Therapie ohne TUR-P wurde bei 14 (29,2 %) der Patienten vorgenommen. Die Verteilung der Patienten ist in Abbildung 8 dargestellt.

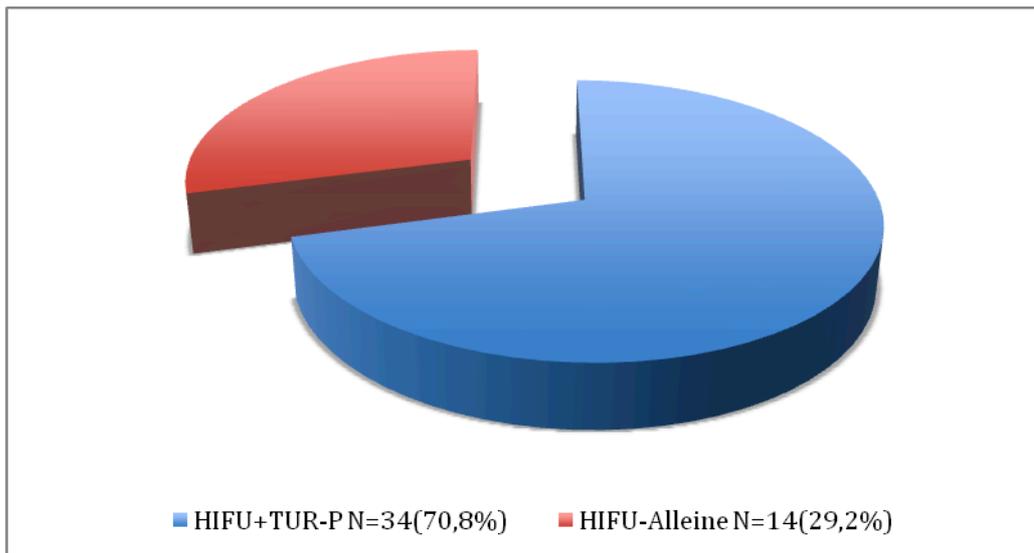


Abb. 8: HIFU+TUR-P und HIFU-Alleine

Vier Patienten des Kollektivs erhielten eine Elektroresektion der Prostata (TUR-P) in gleicher Narkose, unmittelbar vor der HIFU-Therapie. Im Durchschnitt wurde die TUR-P vier Wochen vor der HIFU-Therapie durchgeführt. Eine Auswertung der LQ erfolgte unabhängig davon, ob eine HIFU alleine oder im Zusammenhang mit einer Elektroresektion erfolgt war.

In den Zentren Berlin, Aachen und Frankfurt/Main wurden erstmals 2004 Patienten mittels HIFU-Therapie behandelt. Diese drei Zentren wurden als „unerfahrene Zentren“ klassifiziert, während die Urologie der Universität Halle bereits über längerjährige Erfahrungen in der HIFU-Therapie verfügte.

Die HIFU-Behandlung erfolgte mittels Ablatherm® der Firma EDAP-TMS.

Alle Behandlungen wurden in nur einer Sitzung durchgeführt.

### 4.3. Postoperative Daten

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag bei 2,0 (0,22-4,77) Jahren (median 1,57 Jahre). Im folgenden Kapitel werden die erarbeiteten Ergebnisse getrennt nach postoperativer Miktion, Lebensqualität, Sexualfunktion, Nebenwirkung und onkotherapeutischem Ergebnis aufgeteilt dargestellt.

#### 4.3.1 Postoperative Miktionsverhältnisse – IPSS-Verlauf

Die Analyse der Fragebögen zur Miktionsymptomatik zeigte eine deutlich ungünstige Entwicklung an den ersten zwei Kontrollterminen im Vergleich zum Befund vor der Therapie (IPSS: prätherapeutisch 8,65, posttherapeutisch 13,7 bei V2 – 1 Monat postoperativ – und 13,5 bei V3 – 3 Monate postoperativ –). Diese Veränderungen im Verlauf waren signifikant  $p = 0,005$  (V0 versus V2/8,65 zu 13,7) und  $p = 0,023$  (V0 versus V3/8,68 zu 13,5). Im weiteren Zeitraum der Nachuntersuchungen waren die Ergebnisse im IPSS-Verlauf wieder konstant verbessert. Im t-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zur Ausgangsuntersuchung ermittelt werden (Tabelle 9; Abbildung 9).

**Tabelle 9: Ergebnisse Internationaler Prostata Symptomenscore (IPSS)**

<b>Vorstellungstermin</b>	<b>IPSS</b>	<b>t-Test</b>
V0 (n = 39)	8,65	
V2 (n = 27)	13,7	V0 vs V2 sign (p = 0,005)
V3 (n = 25)	13,5	V0 vs V3 sign (p = 0,023)
V4 (n = 25)	8,6	V0 vs V4 ns (p = 0,873)
V5 (n = 20)	6,95	V0 vs V5 ns (p = 0,276)
V6 (n = 27)	7,25	V0 vs V6 ns (p = 0,376)
V7 (n = 20)	10,6	V0 vs V7 ns (p = 0,345)
V8 (n = 15)	7,8	V0 vs V8 ns (p = 0,687)
V9 (n = 9)	5,5	V0 vs V9 ns (p = 0,348)

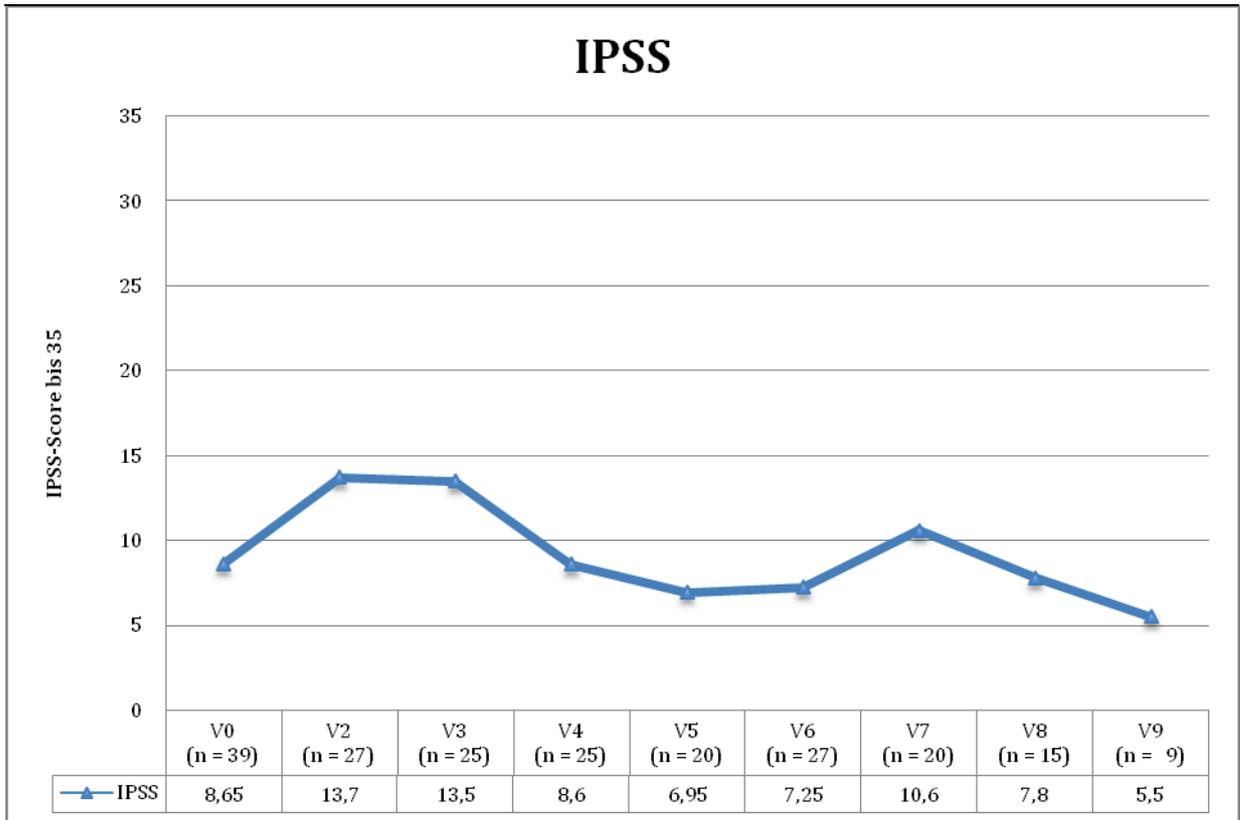


Abb. 9: Kurvenverlauf IPSS

### 4.3.2 Ergebnisse zur postoperativen Lebensqualität – QLQ C-30 und QLQ PR-25

In der Auswertung der Lebensqualitätsfragebögen EORTC QLQ-C30, QLQ-PR25 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen prä- und posttherapeutischen Befragungen über den gesamten Zeitraum (präoperativ: 49,7; postoperativ: 51,5; V0 versus V5 – ein Jahr nach HIFU – nicht signifikant). In der Einzelanalyse der beiden wichtigsten Fragen des QLQ-C30, Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ und Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“, zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede prä- zu posttherapeutischer Situation (Frage 29/30: präoperativ: 9,5; postoperativ: 9,3; V0 versus V5 – ein Jahr nach HIFU – nicht signifikant. Zur besonderen Bewertung im Prostatabereich wird der Fragebogen QLQ-PR25 herangezogen. Die Ergebnisse im Verlauf der QLQ-PR25 Fragebögen-Auswertung erbrachte keine signifikanten Unterschiede im gesamten Nachbeobachtungsverlauf (präoperativ: 33,9; postoperativ: 33,2; V0 versus V5 – ein Jahr nach HIFU – Tabelle 10; Abbildung 10).

**Tabelle 10: Ergebnisse Lebensqualität**

Vorstellungstermin	QLQC30	QLQC30 Fragen 29 und 30	QLQ PR25	t-Test
V0 (n = 39)	49,7	9,5	33,9	
V2 (n = 27)	53,7	9,1	37,9	V0 vs V2 ns
V3 (n = 25)	51,1	9,1	36,5	V0 vs V3 ns
V4 (n = 25)	48,9	9,5	33,2	V0 vs V4 ns
V5 (n = 20)	51,5	9,3	33,2	V0 vs V5 ns
V6 (n = 18)	48,7	9,2	31,3	V0 vs V6 ns
V7 (n = 21)	49,2	8,5	33,5	V0 vs V7 ns
V8 (n = 14)	52,3	8,7	30,5	V0 vs V8 ns
V9 (n = 4)	51,5	11	26,6	V0 vs V9 ns

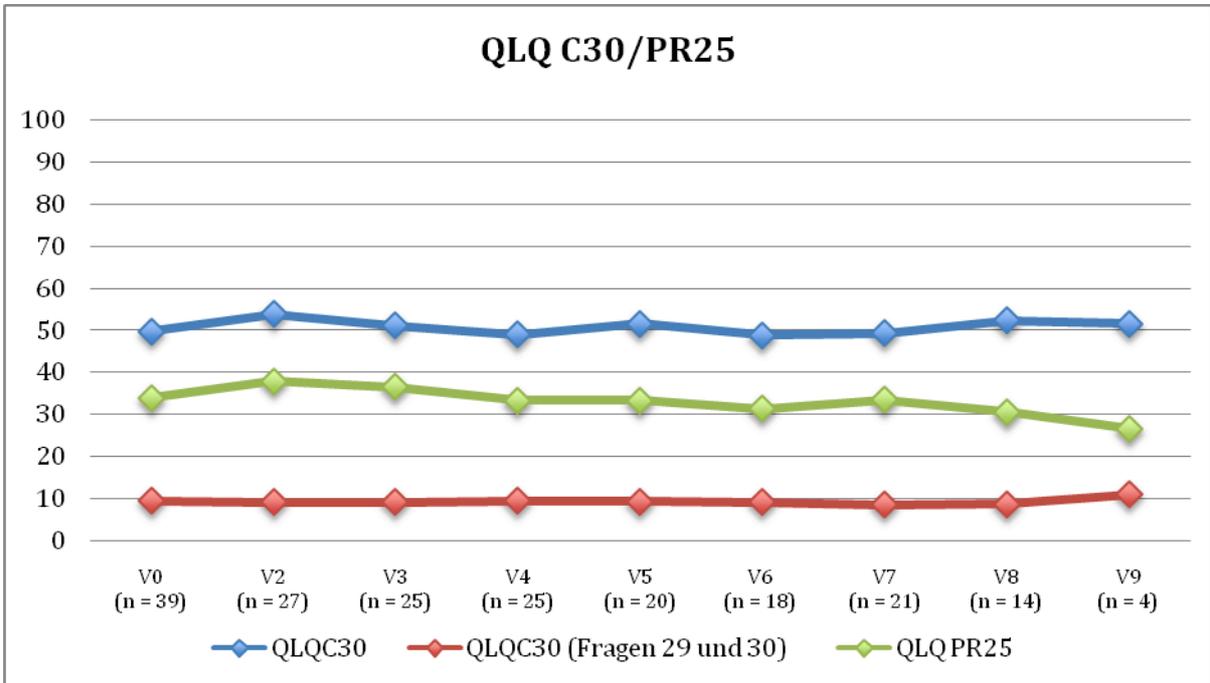


Abb. 10: Kurvenverläufe der Fragebögen-Ergebnisse zur Lebensqualität

### 4.3.3 Ergebnisse der Untersuchung der Sexualfunktion – IIEF-5-Verlauf

Sieben Patienten waren nicht bereit, den vorgesehenen Fragebogen zur Sexualfunktion zu beantworten. Es liegen Ergebnisse von 32 Patienten vor. Der Durchschnittspunktwert aller HIFU-Patienten betrug vor Therapie 10,45 Punkte von 25 Punkten (median 8) dies entspricht nach IIEF-5-Bewertung einer moderaten ED; die Veränderung des IIEF-5 im weiteren Verlauf ist in Tabelle 11 dargestellt.

Alle weiteren Abfragen folgender Untersuchungstermine ergaben Werte um 4,6.

Größtenteils war diese Veränderung gegenüber den Ausgangswerten deutlich signifikant verändert und es lag jetzt eine schwere Erektionsstörung vor.

**Tabelle 11: IIEF-5-Fragebögenenergebnisse**

<b>Vorstellungstermin</b>	<b>IIEF-5 Durchschnitt</b>	<b>IIEF-5 Median</b>	<b>t-Test</b>
V0 (n = 32)	10,45	8	
V2 (n = 20)	5,9	3	V0 vs V2 ns (p = 0,052)
V3 (n = 13)	4	3	V0 vs V3 sign (p = 0,015)
V4 (n = 20)	5,05	3,5	V0 vs V4 sign (p = 0,014)
V5 (n = 13)	6,38	6	V0 vs V5 ns (p = 0,131)
V6 (n = 21)	4,14	3	V0 vs V6 sign (p = 0,004)
V7 (n = 12)	4,5	2,5	V0 vs V7 sign (p = 0,032)
V8 (n = 10)	4,4	1,5	V0 vs V8 sign (p = 0,023)
V9 (n = 2)	2,5	2,5	V0 vs V9 ns (p = 0,218)

ns = nicht signifikant; vs = versus;  
sign = signifikant

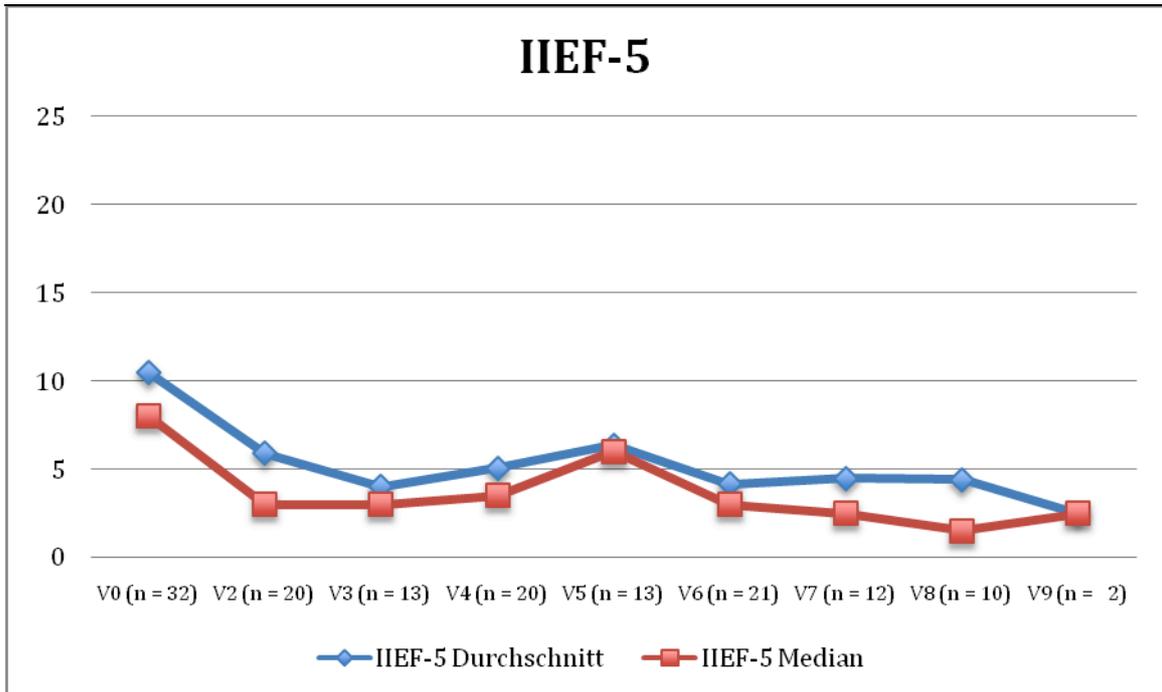


Abb.11: Kurvenverlauf Fragebögen-Ergebnisse IIEF-5

#### 4.4 Verträglichkeit der Behandlung und Nebenwirkungen

Es zeigten sich keine Nebenwirkungen der Grade III und IV nach Clavien-Dindo [Dindo et al. 2004]. Bei insgesamt 6 (12,5 %) Patienten kam es zu leichten Komplikationen. Zwei Patienten (4 %) litten unter einer postoperativen Harnwegsinfektion, ein Patient (2 %) erlitt postoperativ eine Harnverhaltung mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden Urinableitung via suprapubischen Harnblasenkatheter (Tabelle 12). Drei Patienten (6 %) litten unter einer postoperativen Harninkontinenz  $\geq$ II° länger als 6 Monate.

Eine mit abgefragte postoperative Stuhlinkontinenz war nicht zu verzeichnen.

Tabelle 12: Komplikationen nach HIFU

Komplikation	HWI	Harnverhaltung	Harninkontinenz	Stuhlinkontinenz
N (%)	2 (4 %)	1 (2 %)	3 (6 %)	0

#### **4.5 Onkotherapeutische Ergebnisse – PSA-Verlauf**

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit für den PSA-Verlauf lag bei 2,02 Jahren (0,22 bis 4,77; Median 1,57 Jahre). Das geschätzte biochemisch-rezidivfreie Überleben (BRÜ) nach HIFU-Therapie lag nach Stuttgart Kriterien (Nadir +1,2) für Patienten mit HIFU-Therapie im untersuchten Kollektiv bei 4,77 Jahren. Das BRÜ nach Phoenix-ASTRO-Definition (Nadir +2,0) lag für Patienten mit HIFU-Therapie bei 3,841 Jahren.

Der durchschnittliche PSA-Nadir lag bei 0,18 ng/ml. Durchschnittlich vergingen bis zum Erreichen des Nadirs 11,15 Wochen. Das 4-Jahres-biochemisch-rezidivfreie-Überleben betrug nach Stuttgart Kriterien 70 % und nach Phoenix-ASTRO-Kriterien 80 %. Klinisch waren 4 Jahre nach HIFU-Therapie 100 % der nachuntersuchten Patienten ohne Krankheitszeichen. Kein Patient verstarb innerhalb der Nachbeobachtungsperiode. Der postoperative PSA-Verlauf und die PSA-Nachbeobachtungszeiten sind in den Tabellen 13 und 14 kenntlich gemacht. Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die biochemische Rezidivfreiheit nach Phoenix-ASTRO- und Stuttgart-Kriterien.

**Tabelle 13: Postoperative PSA-Verlauf**

	<b>Nadir PSA</b>	<b>Zeit zum Nadir (Wochen)</b>	<b>Letzter PSA-Stand</b>
<b>N</b>	25	25	31
<b>Durchschnitt</b>	0,181	11,15	0,878
<b>Standard Abweichung</b>	0,514	10,80	1,07
<b>Median</b>	0,000	4,71	0,420
<b>Minimum</b>	0,0	4,0	0,00
<b>Maximum</b>	1,9	48	3,5

**Tabelle 14: PSA-Nachbeobachtungszeit**

	<b>PSA-Nachbeobachtungszeit (Jahre)</b>
<b>N</b>	31
<b>Durchschnitt</b>	2,02
<b>Standard Abweichung</b>	1,46
<b>Median</b>	1,57
<b>Minimum</b>	0,22
<b>Maximum</b>	4,77

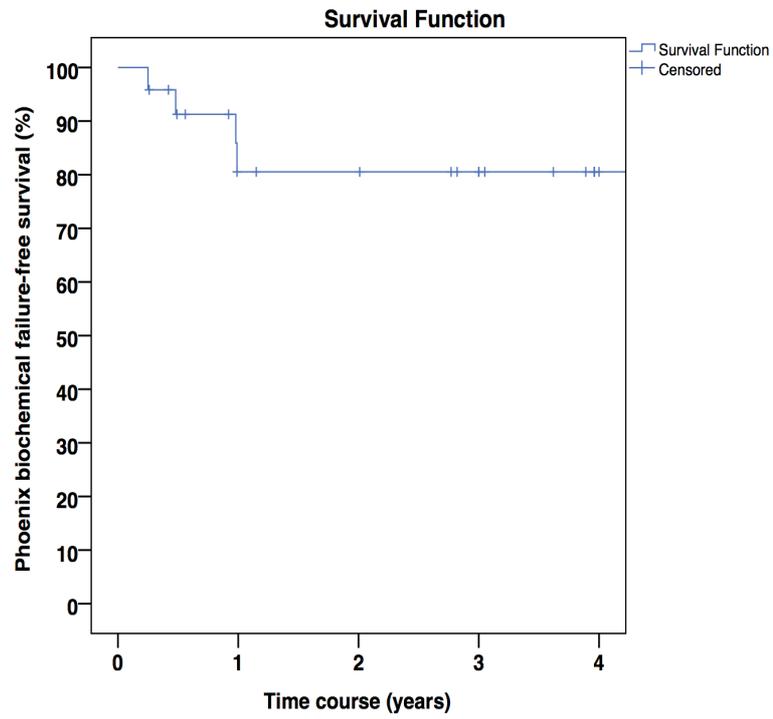


Abb.12: 4-Jahres-biochemisch-rezidivfreies Überleben (BRÜ) nach Phoenix-ASTRO-Kriterien

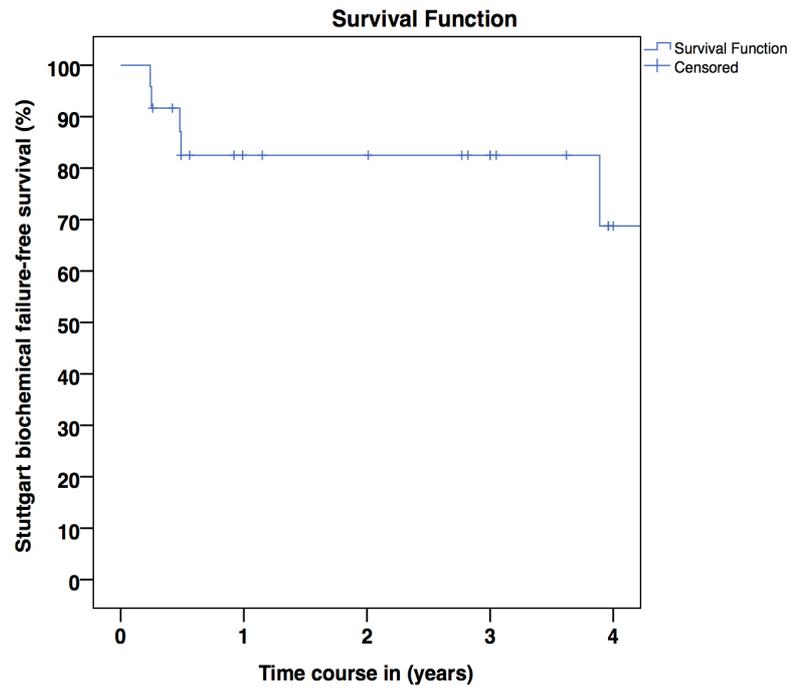


Abb. 12a: 4-Jahres-biochemisch-rezidivfreies Überleben (BRÜ) nach Stuttgart-Kriterien

## 4.6 Ergebnisübersicht

In der nachfolgenden Übersicht sind die wesentlichsten Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammengefasst.

- Die Miktionsverhältnisse änderten sich durch die Therapie nicht signifikant.
- Die abgefragte Lebensqualität ändert sich nicht signifikant.
- Die Sexualfunktion verschlechtert sich signifikant, allerdings besteht bei nahezu allen Patienten bereits prätherapeutisch eine mäßige Erektionsstörung.
- Das Nebenwirkungsprofil ist sehr günstig.
- Das 4-Jahres-BRÜ liegt je nach angewandtem Kriterium bei 70 bis 80 % Therapie.

**Tabelle 15: Tabellarisch zusammengefasste Ergebnisse**

	Miktion IPSS	Lebensqualität QLQC30-PR25	Sexualität IIEF-5	Komplikationen nach Clavien- Dindo	Onkologie PSA
<b>Präoperativ (Durchschnitt)</b>	8,65	49,7	10,45		5,81
<b>Postoperativ (Durchschnitt)</b>	7,25 (nach V5=1a) (p=0,279)	51,5 (nach V5=1a) (p=0,75)?	4,14 (nach V6=2a) (p=0.004)	Clavien I – II bei 6 (12,5 %) Patienten	PSA-Nadir: 0,18 ng/ml Zeit zum Nadir: 11 Wochen
<b>Veränderungen durch HIFU- Therapie</b>	nach V4 nicht signifikant	nach V2 nicht signifikant	nach V3 signifikant, V5 ns V6,7,8 sign	Clavien III – IV nicht	4-Jahres-BRÜ 70 % (Stuttgart) 80 % (Phoenix)

## 5 Diskussion

### 5.1. Allgemeine Diskussion HIFU

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) [Welch et al. 2009]. Ein Großteil dieser Patienten würde sehr wahrscheinlich niemals unter spürbaren Folgen der Prostatakarzinomerkrankung 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 [Simonin et al. 2010, Alicikus et al. 2011]. 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 (PDT, FLA). 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, Watchful waiting und Active Surveillance, im Rahmen prospektiv randomisierter Studien vor [Baumunk et al. 2013]. Die HIFU-Therapie wird seit etwa 20 Jahren in der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Es wurden in dieser Zeit weltweit über 27.000 Anwendungen in 260 Zentren registriert. In Deutschland wurden alleine im Jahr 2009 1.100 Anwendungen aufgezeichnet [Blana et al. 2011]. Die HIFU-Therapie ist gemäß der S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms keine Standardtherapie in der Primärbehandlung von Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom [DGU S3-Leitl. PCA 2011]. Das Verfahren scheint jedoch vor allem auf Grund 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 RPX, EBRT und BT 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 jüngst veröffentlichten 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 zwei 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 Studien schwierig. Sämtliche genannten Daten wurden monozentrisch gewonnen und retrospektiv analysiert, Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Studie mit Langzeit-Nachbeobachtung stehen nach wie vor aus [Warmuth et al. 2010, Uchida et al. 2012, Pfeiffer et al. 2012]. Der Ansatz der vorliegenden Studie war es, Daten zu generieren, um eine bessere Aussage möglich zu machen.

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom eingeschlossen und behandelt. Bei besonders engen Ein- und Ausschlusskriterien konnten trotz multizentrischer Ausrichtung nur wenige Patienten (<100 Patienten) in die Studie eingeschlossen werden. Bei der gleichen Fragestellung würden allerdings heutzutage, im Zeitalter der aktiven Überwachung und vielfältigen alternativen Therapiemöglichkeiten im Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom-Bereich, ohnehin nur wenige Patienten in eine solche Studie eingeschlossen werden können.

Standardisierte validierte Abfragen zur Ermittlung von Sachverläufen sind heute gefragt. Die postoperative Lebensqualität der Patienten steht neben der onkotherapeutischen Kontrolle im Vordergrund von aktuellen Untersuchungen [Acar et al. 2013]. In dieser Hinsicht erfüllt die vorliegende Studie voll die Forderungen der aktuellen S3 Leitlinien zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms [DGU S3-Leitl. PCA 2011]. Bei allen Patienten sind standardisierte Abfragen zur Miktion, zur Lebensqualität und zur Sexualität erfolgt.

## **5.2. IPSS**

Eine fachurologische Beurteilung der Miktion ist im Allgemeinen sehr 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 vergleichende Analysen herangezogen werden. Insofern sind bei allen Patienten standardisierte Fragebögen, welche die miktionsbasierten Symptome analysieren, angewandt worden. Eine anfängliche Verschlechterung der Befunde ist als operativ bedingt zu werten. Die postoperativen irritativen Einschränkungen nach HIFU sind bekannt und in mehreren Studien und größeren Serien beschrieben [Ganzer et al. 2013, Thüroff et al. 2013, DGU Leitl. BPS 2010, Cockett et al. 1991]. Im weiteren Verlauf der Untersuchung zeigten sich keine weiteren signifikanten Unterschiede gegenüber den Ausgangswerten.

## **5.3 EORTC QLQ-C30 und QLQ-PR25**

Die Analyse der Lebensqualität mittels QLQ-C30-Fragebogen erbrachte keine Unterschiede im Verlauf. Die angewandten standardisierten, validierten Fragebögen sind heute in der Beurteilung der postoperativen Lebensqualität von Krebspatienten international gefordert und werden allgemein angewandt. Der EORTC QLQ-C30 in seiner Version 3.0 ist im europäischen Raum der bekannteste Fragebogen zur Erfassung der allgemeinen Lebensqualität vom Karzinompatienten.

Eine aktuelle PubMed-Recherche brachte unter den Suchbegriffen „[HIFU]-And-[QLQ]“ aber keine Ergebnisse. Es kann davon ausgegangen werden, dass in diesem Bereich bisher keine Daten vorliegen.

Die vorgelegte Studie stellt einen wichtigen Ansatz dar, ist aber durch ihre geringe Patientenzahl deutlich in der Aussage eingeschränkt. 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 Behandlungsplanung und roboterisierten Ausführung relativ leicht vergleichbar sind. Wichtig wäre es, solche Daten zu erfassen, mit gewonnenen Lebensqualitätsdaten prä- und postoperativ zu kombinieren und in

einer Datenbank zusammenführen zu können. Hier stellt die internationale „@-Registry-Datenbank“ zur Erfassung aller HIFU-Therapien in Europa einen entscheidenden Schritt in die richtige Richtung dar [Blana et al. 2011]. Zur Optimierung der Erfassung deutscher Patienten hat Schostak 2009 eine deutsche Variante etabliert [Aaronson et al. 1993, Acer et al 2013, Aufderklamm et al 2012, DGU 25.9.2013 Abstrakt-Anwendertreffen 2013, Fayers et al. 2001, Ferstl 2008, Perl et al. 2012, Schipper et al. 1984].

#### **5.4 Einfluss der TUR-P**

In der vorliegenden Analyse wurde nicht unterschieden, ob die Patienten eine HIFU-Therapie alleine oder in Kombination mit einer TUR-P erhielten. Auch eine Differenzierung innerhalb der Kombinationsgruppe HIFU+TUR-P zwischen Patienten, die in selber Narkose operiert wurden und solche, die zwei getrennte Eingriffe erhielten, erfolgte nicht.

Die TUR-P könnte sowohl einen günstigen als auch ungünstigen Einfluss auf die Lebensqualität und das onkotherapeutische Ergebnis haben.

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].

Ähnliche Ergebnisse beschrieben Ganzer et al 2013. Die Patientengruppe mit kombinierter Therapie hatte sowohl bezüglich der Lebensqualität (IPSS) als auch bezüglich des BRÜ einen deutlichen Vorteil. 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 der Menge des resezierten Gewebes nachweisbar [Blana et al. 2008b]. Baumunk et al. stellten 2013 hingegen einen

ungünstigen Effekt der TUR-P im Zusammenhang mit der HIFU-Therapie fest. Das zeigte sich insbesondere, wenn der HIFU-Eingriff in selber Sitzung mit der Elektroresektion der Prostata erfolgte [Baumunk et al.2013].

Sämtliche Arbeiten, die auf eine Kombinationsbehandlung eingehen, beschreiben die operative Technik der HIFU. Keine geht auf operative Details der TUR-P ein. Die beschriebene Diskrepanz deutet auf einen wesentlichen Effekt der TUR-P selbst hin, der die Ergebnisse maßgeblich beeinflussen kann. Hierin liegt eine wesentliche Schwäche des Studienprotokolls, weil die operative Technik der TUR-P nicht vorgegeben wird.

Nachteile eines zweizeitigen Vorgehens wurden bisher noch nie diskutiert, liegen aber auf der Hand: zweifaches Operationsrisiko, Thrombose, Lungenentzündung usw., längere Krankenhausgesamtverweildauer und wesentlich höhere Kosten. Speziell der minimal invasive Ansatz, zum Beispiel bei einer fokalen Therapie, würde durch das zweizeitige Vorgehen konterkariert. Im Übrigen kommt es nach TUR-P immer zum Ejakulationsverlust.

## **5.5 IIEF-5**

Für die vorliegende Studie wurde ein modifizierter IIEF-Bogen angewandt. Zusätzlich zu den fünf Standardfragen wurde zu Beginn gefragt, ob man bereit sei, die folgenden Fragen zu beantworten. Weiterhin wurde die Auswertungshilfe zur Interpretation der Punktzahl (zum Beispiel „mehr als 21=voll erhaltene Erektionsfähigkeit“) entfernt.

Die eröffnete Möglichkeit, den Fragebogen nicht auszufüllen, reduzierte die Zahl der Antwortenden um sieben Patienten. Das schränkt die Möglichkeit der statistischen Aussage noch weiter ein.

Man kann davon ausgehen, dass eine vorgegebene Interpretationshilfe den Patienten beeinflussen kann, sodass in unserer Analyse validere Antworten zu erwarten sind. Dennoch handelt es sich bei den Antworten immer um eine subjektive Einschätzung des Patienten. Eine diagnostische Aussage im Hinblick auf die Ursache der erektilen Dysfunktion ist damit nicht zu treffen. Trotzdem hat sich der Fragebogen zur therapiebezogenen Evaluation im Sexualbereich als sensitiv und spezifisch etabliert [Porst 2000 99-105, Rosen et al. 1997, Rosen et al. 1999, Wiltink et al. 2003].

Die Therapie führte zu einer signifikant verschlechterten Erektionsfunktion. Allerdings bestand bei der ganz überwiegenden Mehrheit bereits prätherapeutisch eine schwere bis sehr schwere Erektionsstörung. Man kann deshalb davon ausgehen, dass die rechnerisch signifikante Verschlechterung ohne tatsächliche Auswirkungen auf das wirkliche Sexualleben der Betroffenen bleibt.

Acar et al. konnten 2013 in einer Studie zum Lebensqualitätsvergleich beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom zwischen RALP (Robot-Assisted-Laparoscopic-Prostatectomy) versus Brachytherapie (BT) versus Active Surveillance (AS) zeigen, dass es auch in der AS-Gruppe ohne Therapie zu einem Abfall der Erektionsfunktion um 30 % in einem Jahr kam. Hier spielt wahrscheinlich das Alter der Patienten die wesentlichere Rolle.

Nicht untersucht wurde der Testosteronspiegel. Ein Hypogonadismus ist ein wesentlicher prädisponierender Faktor für die Entstehung einer erektilen Dysfunktion und wird mit zunehmendem Alter immer wahrscheinlicher. Im Zusammenhang mit PCA-Therapien gibt es so gut wie keine Analysen über den Testosteronstatus im Verlauf. Es liegt allerdings auf der Hand, dass sich die Erektionsfunktion nur mit normalem Testosteron vollständig erholen kann [Kaplan et al. 2013, Morgentaler 2007].

Eine verlässliche Aussage aus anderen Studien zum Einfluss der HIFU-Therapie selbst auf die Erektionsfunktion ist schwierig zu treffen, weil keine validierten und standardisierten Fragebögen verwandt wurden [Ganzer et al. 2013, Thüroff et al. 2013, Blana 2008a, Blana et al. 2008d].

Eine hinreichende Erforschung des Einflusses der TUR-P auf die erektile Funktion steht aus.

Es ist allerdings zu vermuten, dass eine transurethrale Elektroresektion zum Beispiel durch das operativ bedingte Ödem wenigstens vorübergehend eine Erektionsstörung verursacht. Diese Annahme wirkt sich besonders bei Patienten mit Kombination aus HIFU+TUR-P im Hinblick auf die erektile Funktion aus.

## 5.6 Komplikationen

Das Nebenwirkungsprofil war in unserer Studie äußerst gering. Dies steht im Widerspruch zu anderen Studien, die deutlich höhere Komplikationsraten beschrieben haben.

Die Gründe für diese Diskrepanz bleiben unklar.

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 Radikaltherapie bei Prostatakarzinom ist unterschiedlich schwer zu behandeln. Mundy et al. zeigten in einem ausführlichen Review zu diesem Thema, dass Obstruktionen (Striktur, Blasenhalssklerose) nach RPX wesentlich einfacher zu behandeln sind, als solche nach thermalen Verfahren wie HIFU- oder Kryotherapie sowie nach BT [Mundy et al. 2012]. 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 die Ergebnisse nach HIFU-Therapie sind, stellten allerdings die Wertigkeit der Größenreduktion der Drüse mittels TUR-P infrage [Pinthus et al. 2012].

## 5.7 Onkologie – PSA-Verlauf

Die HIFU-Therapien im Rahmen unserer Studie wurden zwischen 2005 und 2009 durchgeführt. Ein Problem der HIFU-Therapie ist noch heute die fehlende eigenständige Definition des Therapieerfolgs und des postinterventionellen Therapieversagens. Der PSA-Nadir wurde in unserer Studie durchschnittlich nach 11 Wochen mit 0,18 ng/ml erreicht. Ganzer et al. konnten zeigen, dass das BRÜ eng mit dem PSA-Nadir nach HIFU-Therapie korreliert. Insbesondere Patienten mit einem PSA-Nadir <0,2 ng/ml haben beste Erfolgsaussichten für eine langfristige Heilung [Ganzer et al. 2008, Ganzer et al. 2011]. Das Kollektiv der vorliegenden Serie hat demnach ein optimales Therapieergebnis erreicht.

Im Studienprotokoll der vorliegenden Serie waren keine Kontrollbiopsien bei unauffälligem PSA vorgesehen.

Derzeit wird in den meisten Fällen die Phoenix-ASTRO-Definition des Therapieversagens nach Strahlentherapie (PSA-Nadir+2 ng/ml) angewendet. In den meisten Studien zum Thema wurden

regelmäßige postinterventionelle Stanzbiopsien der Prostata zur Erfolgskontrolle durchgeführt. Ryan et al. zeigten kürzlich mittels postinterventioneller Stanzbiopsien nach HIFU-Therapie, dass ein PSA-Anstieg nach HIFU-Therapie in >75 % der Fälle mit dem Vorliegen maligner Zellen in der Biopsie einhergingen [Ryan et al. 2012].

In Anbetracht der hochselektierten Niedrig-Risiko-Gruppe erscheint die Gefahr eines übersehenen Krebsrezidivs, bei unauffälligem PSA-Wert vernachlässigbar gering. Dem gegenüber ist die Morbidität einer unnötigen Kontrollbiopsie relevant [Rosario et al. 2012].

Für die Definition des Therapieversagens ist es entscheidend, welcher biochemische Grenzwert nach der HIFU-Therapie als Versagensgrenze festgelegt wird.

Insbesondere bleibt es völlig unklar, wie ein biochemisches Rezidiv in Kombination mit einer bioptischen Negativität zu werten ist.

Laut Rider et al. liegt das 10-Jahre krebsspezifische Überleben von Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom auch ohne Therapie bei annähernd 100 % [Rider et al. 2013]. Insofern bleibt unklar, ob überhaupt und falls ja, welche Zweittherapie im Falle eines HIFU-Therapieversagens gewählt werden sollte. Schließlich muss in einem solchen Fall mit zusätzlicher Morbidität ohne Nutzen in puncto Überleben gerechnet werden. Letztlich führt diese Überlegung zu dem Gedanken, dass auch die Primärtherapie, wenn gleich auch wenig invasiv, dennoch eine Überbehandlung sein kann. Bei modernen Therapieformen steht heute die Schonung von Organfunktionen an erster Stelle.

Tatsächlich besteht das Grundprinzip einer so genannten fokalen Therapie in der Behandlung nur des Tumors unter Schonung der Organentität bei Erhaltung möglichst aller Funktionen.

In diesem Zusammenhang untersucht die AG Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (AUO) seit 2013 den Einsatz der HIFU als fokale Therapie des Prostatakarzinoms. Dieses minimalinvasive Konzept schließt eine Kombination der HIFU-Therapie mit einer TUR-P selbstverständlich aus [AUO 2013, Baumunk et al. 2013b].

Die vorliegende Studie hat wesentliche Schwächen, welche die Validität der Ergebnisse erheblich einschränken. Zum einen ist die Gesamtpatientenzahl mit N=48 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 möglich, im Übrigen waren ursprünglich 56 Patienten eingeschlossen, es mussten allerdings 8 Patienten wegen mangelnder Datenkonsistenz ausgeschlossen werden.

## **6 Schlussfolgerung**

Es besteht kein dauerhafter, signifikanter Einfluss einer HIFU-Therapie auf die postoperativen Miktionsverhältnisse.

Die Lebensqualität (QLQ-C30/QLQ-PR25) wird durch den Eingriff nicht signifikant beeinflusst.

Die HIFU-Therapie verschlechtert signifikant die postoperative Sexualfunktion, allerdings ist dies höchst wahrscheinlich nicht klinisch relevant, weil bereits vor der Therapie in der großen Mehrheit schwere Erektionsstörungen bestanden.

Das Nebenwirkungsprofil ist äußerst günstig.

Die Therapie zeigte auf 4 Jahre gesehen eine vergleichbare onkologische Effektivität mit Standardtherapien.

Der Einfluss einer TUR-P auf diese Ergebnisse ist ungeklärt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind sowohl durch die geringe Patientenzahl als auch durch den zu kurzen Nachbeobachtungszeitraum 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 (RP), externe Bestrahlungstherapie (EBRT) und Brachytherapie (BT). Ein Großteil dieser Patienten wird sehr wahrscheinlich niemals unter spürbaren Folgen der Prostatakarzinomerkrankung 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 (Photodynamische Therapie – PDT –, Fokale Laserablation – FLA –). 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, Watchful Waiting und Active Surveillance im Rahmen prospektiv-randomisierter Studien vor.

Die HIFU-Therapie wird seit etwa 20 Jahren in der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt. Es stehen unizentrische Nachbeobachtungsdaten bis zu 14 Jahren zur Verfügung, welche ansprechende mit den Standardtherapieverfahren vergleichbare, onkotherapeutische Ergebnisse bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil nachweisen können. Eine häufige Nebenwirkung der HIFU-Therapie sind dabei postinterventionelle irritative und obstruktive Miktionsprobleme. Es bestehen technisch bedingte Limitierungen des Verfahrens bei einer Prostatagröße >35 ml sowie bei ausgeprägten Verkalkungen der Drüse. Nebenwirkungsspektrum und technische Limitierungen haben im klinischen Alltag dazu geführt, dass häufig prä- und/oder postinterventionell die HIFU-Therapie mit der Durchführung einer transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) kombiniert wird, deren Einfluss auf den Therapieverlauf ebenfalls bis jetzt nicht prospektiv-randomisiert evaluiert ist.

In der vorliegenden Studie wurden multizentrisch insgesamt 48 Patienten zusammengefasst.

Die Patienten mit Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom (D'Amico) (cT1c-cT2a; PSA <10 ng/ml, Gleason Score der Biopsie ≤6) wurden durch 4 HIFU-Zentren behandelt und hinsichtlich der postoperativen Miktionsverhältnisse (IPSS), der Lebensqualität (EORTC QLQ-C30/PR25), der Sexualität (IIEF-5) und des biochemisch-rezidivfreien Überlebens (BRÜ) mittels PSA-Verlaufs ausgewertet.

Die Miktionsverhältnisse änderten sich durch die Therapie nicht signifikant.

Die Befragungen zur Lebensqualität nach HIFU-Therapie zeigten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen.

Die Ergebnisse zur Sexualfunktion wurden nach HIFU signifikant schlechter.

Das Nebenwirkungsprofil war gering.

Der onkotherapeutische Verlauf zeigte ein 70 bis 80%iges biochemisch-rezidivfreies-Überleben nach Therapie. Das 4-Jahres-biochemisch-rezidivfreie Überleben (BRÜ) nach HIFU-Therapie ist mit dem der Standardtherapien vergleichbar. Aussagen zur Kombination HIFU und TUR-P konnten nicht gemacht werden.

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

## 8 Literaturverzeichnis

1. **Aaronson** NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl. Cancer Inst.* 85. 365–376 (1993)
2. **Ablin** RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E: Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 22 (3). 573-574 (1970)
3. **Acer** C, Schoffemeer CC, Tillier C, de Block W, von Muilekorn E, van der Poel HG: Quality of Life in Patients with Low-Risk Prostate Cancer. A Comparative Retrospective Study: Brachytherapy Versus Robot-Assisted Laparoscopic Prostatectomy Versus Active Surveillance. *J Endourol.* 27 (2013)
4. **Ackermann** R, Frohmüller HG. Complications and morbidity following radical prostatectomy. *Wold J Urol.* 1. 62-67(1983)
5. **Amling** CL, Kane CJ, Riffenburgh RH et al. Relationship between obesity and race in predicting adverse pathologic variables in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology.* 58(5). 72-728 (2001)
6. **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)
7. **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: analysis of the EORTC trial 22863, *Eur. J Cancer.* 40. 1674-1681(2004)
8. **Aufderklamm** S, Hennenlotter J, Todenhöfer T, Pilia I, Anastasiadis A, Stenzl A, Schwentner C: Patienten nach der Primärtherapie eines klinisch local begrenzten Prostatakarzinoms. *Urologe.* 51. 713-718 (2012)
9. **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). 113-118 (2003)
10. **AUO** 2013. Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie e.V., [www.auo.online.de/Studienprotokolle](http://www.auo.online.de/Studienprotokolle). Aktivierte Studien Prostata - AUO Nr.: AP 68/11 HEMI Persönliche Mitteilung Prof. Dr. M.Schostak (2013)

11. **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). 514-518 (2002)
12. **Barnett SB**, Terherr 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)
13. **Barry MJ**, Fowler FJ Jr, O`Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. J Urol. 148. 1549-1557 (1992)
14. **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)
15. **Baumunk D**, Andersen C, Heile U, Ebbing J, Cash H, Porsch M, Liehr UB, Janitzky A, Wendler JJ, Schindele 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 Therapiezentriums. Akt. Urol. 44. 285-292 (2013a)
16. **Baumunk D**, Blana A, Ganzer R, Henkel T, Köllermann J, Roosen A, Machtens S, Salomon G, Sentker L, Witzsch U, Köhrmann KU, Schostak M. Arbeitsgruppe für Fokale und Mikrotherapie: Focal prostate cancer therapy: Capabilities, limitations and prospects. Urologe. 52. 549-556 (2013b)
17. **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)
18. **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)
19. **Benninghoff, A.**, D. Drenckhahn (Hrsg.): Makroskopische Anatomie, Histologie, Embryologie, Zellbiologie. Band 1. 824-27. 16. Auflage. Urban & Fischer Verlag München und Jena 2002
20. **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)

21. **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)
22. **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)
23. **Blana A**,: Das lokal begrenzte Prostatakarzinom: minimalinvasive Therapie mittels hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU) Kumulative Habilitationsschrift. 7-8 (2008a)
24. **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)
25. **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)
26. **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)
27. **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)
28. **Blana A**, Schostak M: Lokalisiertes Prostatakarzinom-"@-Registry"-Erfassung aller HIFU-Therapie. *Uro-Forum.* 44-45 (2011)
29. **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)
30. **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)
31. **Campbell-Walsh** (Hrsg.) Wein AJ, Karoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA: *Urology* 4 Vol.Set. pp. 2942. 9th ed. Saunders 2006.
32. **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)

33. **Catalona** WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS: Potence, continence and complication rates in 1870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 162. 433 (1999)
34. **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)
35. **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)
36. **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)
37. **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)
38. **Chen** ME, Johnston DA, Tang K, Babaian RJ, Troncoso P: Detailed mapping of prostate carcinoma foci. *Cancer.* 89 (8). 1800-1809 (2000)
39. **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)
40. **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)
41. **Cockett** AT, Aso Y, Denis L, Murphy G, Khoury S, Abrams P, Barry M, Carlton GE, Fitzpatrick J, Gibbons R, Griffiths K, Hald T, Holtgrewe L, Jardin A, McConnell J, Mebust W, Roehrborn C, Smith P, Steg A, Walsh P: World Health Organization Consensus Committee recommendation concerning the diagnosis of BPH. *Prog. Urol.*1. 957-972 (1991)
42. **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)
43. **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)

44. **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)
45. **D'Amico** AV, Whittington R, Malkowicz SB, Wu YH, Chen M, Art M, Tomaszewski JE, Wein A: 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)
46. **Deger** S, Böhmer D, Roigas J, Türk I, Budach V, Loening SA: Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. *Urologe A*. 40. 181-184 (2001)
47. **Deger** S, Stolzenburg J: Laparoskopische radikale Prostatektomie. *Dtsch. Arztl.* 30. 2123-2125 (2004)
48. **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)
49. **De Matteis** A: Tissue markers in the diagnosis and prognosis of prostatic carcinoma. *Review. Eur Urol*. 21 Suppl 1. 66-70 (1992)
50. **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)
51. **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 (2011)
52. **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)**. Jahrestagung 2013. Anwendertreffen am 25.9.2013. HIFU Abstrakt (2013)
53. **Dicker** AP, Lin CC, Leeper DB, Waterman FM: Isotope selection for permanent prostate implants ? An evaluation of 103Pd versus 125I based on radiobiological effectiveness and dosimetry. *Semin. Urol. Oncol*. 18. 152-159 (2000)
54. **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)

55. **Dindo D**, Demartines N, Clavien PA: The 5-year Experience of the Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 244. 931-937 (2004)
56. **DRG-Statistik 2006**: In EK: Datenveröffentlichung gemäß § 21 KHEntgG: [www.g-drg.de/cms/index.php/inek\\_site\\_de/content/view/full/1629](http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/content/view/full/1629) (2006)
57. **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)
58. **Fayers PM**, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQC30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001
59. **Ferstl F**. Salvage-Strahlentherapie nach der Behandlung mit Hochintensiven Fokussiertem Ultraschall (HIFU) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom – Erste klinische Resultate, Medizinische Fakultät d. Universität Regensburg Dissertation. 24-26, 84 [epub.uni-regensburg.de/10794/1/Dissertation\\_Ferstl\\_Florian.pdf](http://epub.uni-regensburg.de/10794/1/Dissertation_Ferstl_Florian.pdf) (2008)
60. **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
61. **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)
62. **Ganzer R**, Fritsche HM, Wieland WF, Blana A: Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) – Stellenwert in der Therapie des Prostatakarzinoms. *J Onkl.* 04. 167-171 (2009)
63. **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.* 108 (8). 196–201 (2011)
64. **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)
65. **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)

66. **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)
67. **Graefen** M, Walz J, Huland H: Open Retropubic Nerve-Sparing Radical Prostatectomy. *Eur.Urol.* 49. 38-38 (2006)
68. **Hammerer** P, Henke RP, Hubner D, Huland H: Preoperative assessment of tumor aggressiveness in localized prostatic carcinoma. *Urologe A.*34 (5). 413-418 (1995)
69. **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)
70. **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)
71. **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)
72. **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)
73. **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)
74. **Jacobi**, G.H.: *Praxis der Männergesundheit.* Thieme-Stuttgart. pp. 164 2003
75. **Jani** AB, Hellmann S: Early prostate cancer: clinical decision making. *Lancet.*361. 1045-1053 (2003)
76. **Jewett** HJ. Radical perineal prostatectomy for palpable, clinically localized, nonobstructive cancer: experience at the Johns Hopkins Hospital 1909-1963: *J Urol.* 1124 (4). 492-494 (1980)
77. **Jocham**, D., K. Miller: *Praxis der Urologie.* pp. 149-163. dritte Auflage. Thieme-Verlag Stuttgart 2007
78. **Kalish** LA, McDougal WS, McKinlay JB: Family history and the risk of prostate cancer. *Urology.* 1. 56 (5). 803-806 (2000)
79. **Kaplan** AL, Hu JC: Use of Testosterone Replacement Therapy in the United States and Its Effect on Subsequent Prostate Cancer Outcome. *J. urology.* 82. 321-326 (2013)

80. **Karstens** J.H., M. Bremer: Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 158-167. lehmanns-media 2007
81. **Kastendieck** H, Bressel M, Henke A, Hüsselmann H: Häufigkeit regionärer Lymphknotenmetastasen beim operablen Prostatakarzimon. DMW 105. 1348-1354 (1980)
82. **Klotz** L: Active Surveillance for prostate cancer: for whom?. J Clin. Oncol. 23. 8165-8169 (2005)
83. **Kost** LV, Evans GW: Occurrence and significance of striated muscle within the prostate. J. Urol. 92. 703-704 (1964)
84. **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)
85. **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)
86. **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)
87. **Lepor** H, Nieder AM, Ferrandino MN: Interoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in consecutive series of 1000 cases. J Urol. 166. 1729-1733(2001)
88. **Lippert** H.: Lehrbuch Anatomie: pp. 422. 5. Auflage, Urban & Fischer Verlag München, Jena 2000
89. **Lynn** JG, Putman TJ: Am. J Pathol. 20. 637-649 (1944)
90. **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)
91. **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)
92. **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)

93. **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)
94. **McCullough DL**, McLaughlin AP, Gitters RF: Morbidity of pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*.117. 206-207 (1977)
95. **McNeal JE**: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*. 23 (1). 24-34 (1969)
96. **McNeal JE**: Anatomy of the prostate: a historical survey of divergent views. *Prostate* 1. 3-13 (1980)
97. **McNeal JE**: Cancer volume and site of origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum. Pathol*. 23. 258 (1992)
98. **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)
99. **Miller K**, Weißbach L: Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 4. 388-400 (1999)
100. **Miller K**, Kurzfassung des Protokolls zur Klinischen Studie HIFU Deutschland Phase II. Charite Universitätsmedizin Berlin (2005)
101. **Morgentaler A**: New concepts regarding the relationship of testosterone and prostate cancer. *Future Oncol*. 3 (2). 123-126 (2007)
102. **Mostofi FK**: Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemotherapy Reports*. 59 (1). 111-117 (1975)
103. **Mundy AR**, Andrich DE: Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 110 (3). 304–325 (2012)
104. **Murat FJ**, Poissonnier L, Pasticier G, Gelet A: High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Prostate Cancer. *Cancer Control*.14(3). 244-249 (2007)
105. **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)
106. **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)

107. **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)
108. **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)
109. **Parker C**: Active surveillance of early prostate cancer: rationale, initial results and future developments. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 7 (3). 184-7 (2004)
110. **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)
111. **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)
112. **Paul, R.**, F. Zimmermann: Prostatakarzinom - Manual Urogenitale Tumoren. pp.19 Zuckschwerdt Verlag München. Vierte Auflage 2008
113. **Perl M**, Waldmann A, Pritzkeleit R, Katalinic A: Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität nach Prostatakarzinom. *Urologe*. 51. 706-712 (2012)
114. **Peschel RE**, Colberg JM: Surgery, brachytherapy, and external beam radiotherapy for early prostate cancer. *Lancet Oncol*. 4. 233-241 (2003)
115. **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)
116. **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)
117. **Porst H.**: Manual der Impotenz. pp. 99-105. 1. Auflage. Uni-Med. Verlag 2000
118. **Rassweiler J**, Stolzenburg J. Laparoscopic radical Prostatectomy- the Experience of the German Laparoscopic Working Group: *Eur. Urol*. 49 (1). 113-119 (2006)
119. **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)

120. **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)
121. **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)
122. **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)
123. **Rhoden** EL, Teloken C, Sogari PR, Vargas Souto CA: The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction). *Int. J Impot. Res.*14. 245-250 (2002)
124. **Roach** M 3<sup>rd</sup>, 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)
125. **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)
126. **Rosario** DJ, Lane JA, Metcalfe C, Donovan JL, Doble A, Goodwin L, Davis M, Catto JW, Avery K, Neal DE, Hamdy FC. Short term outcomes of prostate biopsy in men tested for cancer by prostate specific antigen:prospective evaluation within Protec T study. *BMJ.* 344 (2012)
127. **Rosen** RC, Cappelleri JC, Smith MD: Development an evaluation of an abridged, 5-item version oft he International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Unt J Impo Res.* 11 (6). 319-326 (1999)
128. **Rosen** RC, Riley A, Wagner G.: The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 49. 822-830 (1997)
129. **Rübben**, H.: Uroonkologie. pp. 486. Springer Verlag. Heidelberg 5. Auflage (2009)
130. **Ryan** P, Finelli A, Lawrentschuk N, Fleshner N, Sweet J, Cheung C, van der Kwast T, Evans A. Prostatic needle biopsies fol- lowing 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)

131. **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)
132. **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)
133. **Schipper** H, Clinch J, McMurray A, Levitt M: Measuring the quality of life of cancer patients: the Functional Living Index - *Cancer: development and validation*. *JCO*. 2. 472-483 (1984)
134. **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)
135. **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)
136. **Schostak** M: Neue Parameter in der molekularen Diagnostik des Prostatakarzinoms, Habilitationsschrift, Charite Universitätsmedizin Berlin (2007)
137. **Schumacher** M, Burkhard FC, Studer UE: Stellenwert der pelvinen Lymphadenektomie beim klinisch lokalisierten Prostatakarzinom. *Urologe A*. 44. 645-651 (2005)
138. **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)
139. **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)
140. **Sökeland**, J, H. Schulze, H. Rübben: *Urologie*. pp. 333-336. Georg-Thieme-Verlag 14. Auflage. Stuttgart 2008
141. **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)
142. **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)

143. **Statistisches Bundesamt:** Gesundheit 2012 Todesursachen in Deutschland. Fachserie 12 Reihe 4. Wiesbaden.  
[www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html](http://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html) (2013)
144. **Steinberg** GS, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC: Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 17. 337-347 (1990)
145. **Stuschke** M, Budach V, Böhmer D: Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt*. 101. 2690-2694 (2004)
146. **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)
147. **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)
148. **Theodorescu** D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer*. 89 (10). 2085-91 (2000)
149. **Thüroff** S, Chaussy C: HIFU in der Uro-Onkologie. *Urologe*. 47. 431-440 (2008)
150. **Thüroff** S, Chaussy C: High-intensity focused ultrasound. Complications and adverse Events. *Mol. Urol*. 4 (3). 183-7 (2000)
151. **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)
152. **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)
153. **Thuma** J, Trinkler F (Hrsg.): Sonografische Differenzialdiagnose, Krankheiten des Urogenitalsystems, Systematischer Atlas. 372-373. Dt. Ärzteverlag Köln 2009
154. **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 Kyo* . 51 (10). 651-658 (2005)

155. **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)
156. **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)
157. **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)
158. **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)
159. **Walsh PC**, Lepor H, Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate.* 4. 473-485 (1983)
160. **Walsh PC**, Partin AW: Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. *Cancer.* 80 (9). 1871-1874 (1997)
161. **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)
162. **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)
163. **Waterbor JW**, Bueschen AJ: Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control.* 6 (3). 267-274 (1995)
164. **Weißbach L**, Altwein J: Aktive Überwachung oder aktive Therapie beim lokalen Prostatakarzinom?. *Dtsch. Ärztebl.* 106(22). 371-376 (2009)
165. **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)
166. **Wittekind, C.**, H.J. Meyer (Hrsg.): *TNM Klassifikation maligner Tumoren.* pp. 7, 229-230. WILEY-VCH. Weinheim 2010.
167. **Wiltink J**, Hauck EW, Phädayanon M, Weidner W, Beutel ME: Validation of the German version of the International Index of Erectile Function (IIEF) in patients with erectile dysfunction, Peyronie's disease and controls. *Int. J Impot. Res.* 15. 192-197 (2003)

168. **Wirth** MP, Hackenberg OW: Brachytherapie for prostate cancer. Urol. Int. 63. 87-91 (1999)
169. **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)
170. **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

<b>Abbildungsverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
Abbildung 1:	Zonale Unterteilung der Prostata im Querschnitt (modifiziert nach McNeal 1969); TZ-BPH (blau) = Transitionszone bei benigner Prostatahyperplasie, PZ (orange) = periphere Zone [Schostak 2007]	10
Abbildung 2:	Typische Lokalisation des PCA in der Prostata, nach McNeal	15
Abbildung 3:	Der HIFU-Applikator befindet sich in der Rektalampulle – die gesamte Prostata wird läsionsweise behandelt (Grafik: Firma Edap)	29
Abbildung 4:	Aufbau des HIFU-Gerätes bestehend aus Behandlungsmodul und Steuermodul (Foto: Firma Edap)	31
Abbildung 5:	HIFU-Applikator mit therapeutischem Schallwandler und bildgebendem Schallkopf, integriert (Foto: Firma Edap)	32
Abbildung 6:	Intraoperatives Ultraschallbild: die einzelnen Planungsebenen sind eingezeichnet, die Rektalwand kann geschont werden (Foto: Firma Edap)	33
Abbildung 7:	Der Patient in Rechtsseitenlagerung am Ende der Behandlung (Grafik: Firma Edap)	34
Abbildung 8:	HIFU+TUR-P und HIFU-Alleine	48
Abbildung 9:	Kurvenverlauf IPSS	50
Abbildung 10:	Kurvenverläufe der Fragebögen-Ergebnisse zur Lebensqualität	52
Abbildung 11:	Kurvenverlauf Fragebögen-Ergebnisse IIEF-5	54
Abbildung 12:	4-Jahres-biochemisch-rezidivfreies Überleben (BRÜ) nach Phoenix-ASTRO-Kriterien	57
Abbildung 12a:	4-Jahres-biochemisch-rezidivfreies Überleben (BRÜ) nach Stuttgart-Kriterien	58

<b>Tabellenverzeichnis</b>		<b>Seite</b>
Tabelle 1:	Einteilung der klinischen Klassifikation (DRU)	18
Tabelle 2:	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]	25
Tabelle 3:	Protokollablauf	40
Tabelle 4:	Klassifikation der postoperativen Komplikationen nach Clavien-Dindo [Dindo/Clavian]	44
Tabelle 5:	Präoperative Daten	46
Tabelle 6:	Tumor-Klassifikation	46
Tabelle 7:	Gleason-Score	46
Tabelle 8:	Intraoperative Daten	47
Tabelle 9:	Ergebnisse Internationaler Prostata Symptomenscore (IPSS)	49
Tabelle 10:	Ergebnisse Lebensqualität	51
Tabelle 11:	IIEF-5-Fragebögenenergebnisse	53
Tabelle 12:	Komplikationen nach HIFU	54
Tabelle 13:	Postoperative PSA-Verlauf	56
Tabelle 14:	PSA-Nachbeobachtungszeit	56
Tabelle 15:	Tabellarisch zusammengefasste Ergebnisse	59

**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 =	<b>Medizinische und chirurgische Anamnese</b>	<b>Start</b> <i>Datum der Erstdiagnose</i> dd/mm/yyyy	<b>Stop</b> <i>Datum Krankheitsende</i> dd/mm/yyyy	<b>On going*</b>
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: V0

---

• **Laborwerte**

- PSA: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ ng/ml Datum: \_\_\_\_\_
- Kreatinin: \_\_\_\_\_  $\mu$ 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  geschieden  
 verheiratet  verwitwet  
 alleine lebend  mit Freunden lebend  
 mit Kindern lebend  in Wohngemeinschaft lebend  
 mit Eltern / Stief-/Pflegeeltern lebend

Größe des Wohnortes:  Großstadt  Kleinstadt  
 Mittelgroße Stadt  Dorf

Anzahl der Kinder:

Berufliche Situation:  berufstätig  Rentner/Pensionär  Hausmann  
 arbeitslos  Frührentner

Schulabschluß:  Volksschule  Hauptschule  
 mittl. Reife  Abitur  
 Hochschule  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:	<input type="checkbox"/> V0	<input type="checkbox"/> V2	<input type="checkbox"/> V3	<input type="checkbox"/> V4	<input type="checkbox"/> V5	<input type="checkbox"/> V6	<input type="checkbox"/> V7	<input type="checkbox"/> V8	<input type="checkbox"/> V9	
<b>Während der letzten Woche:</b>					<b>überhaupt</b>					
					<b>nicht</b>	<b>wenig</b>	<b>mäßig</b>	<b>sehr</b>		
16. Hatten Sie Verstopfung?					①	②	③	④		
17. Hatten Sie Durchfall?					①	②	③	④		
18. Waren Sie müde?					①	②	③	④		
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?					①	②	③	④		
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?					①	②	③	④		
21. Fühlten Sie sich angespannt?					①	②	③	④		
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?					①	②	③	④		
23. Waren Sie reizbar?					①	②	③	④		
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?					①	②	③	④		
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?					①	②	③	④		
26. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?					①	②	③	④		
27. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit <u>anderen Menschen</u> beeinträchtigt?					①	②	③	④		
28. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?					①	②	③	④		
<b>Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft:</b>										
29. Wie würden Sie insgesamt Ihren <u>Gesundheitszustand</u> während der letzten Woche einschätzen?										
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦			
	sehr schlecht							ausgezeichnet		
30. Wie würden Sie insgesamt Ihre <u>Lebensqualität</u> während der letzten Woche einschätzen?										
	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦			
	sehr schlecht							ausgezeichnet		

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 <b>tagsüber</b> häufig Wasser lassen?	①	②	③	④
32. Mußten Sie <b>nachts</b> 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. Empfanden Sie Gewichtsabnahme als ein Problem?	①	②	③	④
48. Empfanden 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**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:
- |  |  |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Hämorrhoiden          | <input type="checkbox"/> Fissur            |
| <input type="checkbox"/> Abszess               | <input type="checkbox"/> Verletzung        |
| <input type="checkbox"/> Schließmuskelspaltung | <input type="checkbox"/> Enddarmverletzung |
| <input type="checkbox"/> Fistel                | <input type="checkbox"/> 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 verbreiteten 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 letzten 4 Wochen	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**

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
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) Stanzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Gleason Score $\leq$ 6	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. PSA $\leq$ 10 ng/ml bei Einschuß ( $\leq$ 5ng/ml bei Finasterid-Einnahme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Prostatavolumen $\leq$ 40 cc oder A-P Diameter $\leq$ 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**

	<b>JA</b>	<b>NEIN</b>
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. Urethralstenose (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 $\mu$ 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  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-Pflege/in

Anästhesiologe

Hilfspflege/in

Anästhesiepflege/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

Volumen: \_\_\_\_\_ ccm

Prostata Länge: \_\_\_\_\_ mm

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

Hilfspfleger/in

OP-Pfleger/in

Anästhesiepfleger/in

Anästhesiologe

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

Abbruch der Sitzung

kurzzeitige Unterbrechung

**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 <sup>st</sup> HIFU	FU 1 Monat V2	FU 3 Monate V3	FU 6 Monate V4	FU 1.- 5. Jahr V5-V9	2 <sup>nd</sup> 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"/>	
				<input type="checkbox"/>	
				<input type="checkbox"/>	

Ereignis / Symptom	Während HIFU-Sitzung aufgetreten?	Datum des Auftretens	Intensität	Maßnahmen	Zusammenhang mit HIFU	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 (039822/79 678)**

\*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.

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

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

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

<b>11. Maximale Intensität ( ✓ ) (Schweregrad)</b>		
Leicht	Mäßig	Stark

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

<b>13. Ist dies ein "Follow-up" eines früheren SUE Formblattes? ( ✓ )</b>	
Ja	Nein

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

<b>15a. Wenn der Patient starb, bitte Datum:</b>		
Tag	Mon	Jahr

<b>15b. Mögliche Ursache</b>

<b>15c. Autopsie ( ✓ )</b>		
keine Autopsie	Bericht verfügbar	Bericht angefügt

Bezeichnung der Intervention	Start			Stop			Bei Medikation: Dosisregime			Applikationsweg	Begründung für die Verwendung der Intervention (Hauptdiagnose)	Maßnahmen 0= keine 1= Intervention eingestellt 2= Intervention unterbrochen 5= Intervention reduziert 6= Intervention erhöht	Ist es möglich, dass das Ereignis durch die Studienintervention verursacht wurde? 0 = nein 1 = ja	Ließ das Ereignis nach, nachdem die Intervention gestoppt wurde? 0 = nein 1 = ja 2= nicht zutreffend	Trat das Ereignis erneut auf, nachdem die Intervention wieder eingesetzt wurde? 0 = nein 1 = ja 2= nicht zutreffend
	Tag	Mon	Jahr	Tag	Mon	Jahr	A-nzahl	Ein-h.	Fre-quenz						
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 Medikamentes	Start Datum			Stop Datum			Dosisregime			Art der Applikation (i.v., i.m., oral, etc.)	Begründung für die Verwendung des Medikaments	0= keine	1= Zufuhr eingestellt	0 = nein	1 = ja	0 = nein	1 = ja	0 = nein	1 = ja
	Tag	Mon	Jahr	Tag	Mon	Jahr	Anzahl	Einh.	Frequenz			2= Zufuhr unterbrochen	5= Zufuhr reduziert	6= Zufuhr erhöht	Prinzipal- arzt	Studien- koor.	2 = unbekannt	2 = unbekannt	
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	<b>I. Eingangsdatum:</b>			<b>II. Unterschrift des Empfängers</b>			<b>III. Art des Berichts (✓)</b>		
	Tag	Monat	Jahr	_____ Unterschrift			vorläufig	Endbericht	
	<b>IV. Bemerkung des Studienkoordinators</b>								
	_____ Unterschrift und Name in Druckbuchstaben								
	<b>V. Unterschrift des Studienkoordinators</b>						<b>VI. Datum der Unterschrift</b>		
	_____ Unterschrift und Name in Druckbuchstaben						Tag	Monat	Jahr
<b>VII. Nummer der Datenbank:</b>									

## Lebenslauf / Beruflicher Werdegang

<b>Persönliche Angaben</b>	<b>Christian Jörg Ole Andersen</b> geb. 29.09.1958 in Berlin-Friedrichshain verheiratet mit Judith Andersen 3 Kinder, 1 Enkelkind
<b>Schulischer Werdegang</b>	1963-1973 Grundschule Berlin-Prenzlauer Berg 1973-1977 Max Planck EOS Berlin-Mitte 1977 Abitur
<b>Studium</b>	1977-1982 Humanmedizin in Rostock 1982-1983 Humanmedizin in Berlin 1983 Staatsexamen, Diplom (Dipl. Med.) Approbation als Arzt
<b>Beruflicher Werdegang</b>	1983 bis 1989 Beginn der Facharztausbildung, Tätigkeit als Assistenzarzt und Stationsarzt an der Urologischen Abteilung des St. Hedwig-Krankenhauses Berlin-Mitte bei Chefarzt Prof. Dr. H. Raatzsch (Urologische Ausbildung), in der Chirurgischen Klinik des Krankenhauses Berlin Weißensee bei Chefarzt Dr. H. Wuschech (Chirurgische Ausbildung) und an der Urologischen Abteilung des Krankenhauses in Berlin- Friedrichshain bei Prof. Dr. C. Braun (Urologie/Nephrologie) 1989 Facharztanerkennung für Urologie 1990 bis 1996 Tätigkeit als Assistenz und Stationsarzt in der Urologischen Abteilung am Humboldt Krankenhaus Berlin-Reinickendorf bei Chefarzt Dr. J. Haßelmann und in Ambulanter Urologischer Praxis bei Dr. M. Richter-Reichhelm Seit 1996 Niedergelassen als Facharzt in eigener Urologischer Praxis in Berlin-Mitte 2007 Anerkennung Zusatzweiterbildung für Andrologie und Männerarzt cmi. 2013 Anerkennung Zusatzweiterbildung für Medikamentöse Tumorthherapie

## **Erklärung**

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

Einflüsse von Hochintensivem fokussierten Ultraschall (HIFU)  
beim Niedrig-Risiko-Prostatakarzinom – Lebensqualität und onkotherapeutisches Ergebnis

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

Dipl. Med. Christian Andersen

**Für meinen Vater Rudolf Andersen 10.3.1914 - 23.09.1999**

### **Danksagung**

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

**Besonders möchte ich meiner Frau Judith Andersen danken, hat sie mir doch über die Zeit der Bearbeitung mit sehr viel Geduld und Unterstützung in schwierigen Situationen zwischen Familie, Dissertation und Praxisalltag zur Seite gestanden. Dank gilt auch meinen Kindern Friederike, Arthur und Richard, die mich stets anspornten.**

**Ein Dank geht posthum an meine Eltern welche mich auf den richtigen Weg brachten.**

**Weiterhin möchte ich besonders meiner Schwester Ingrid Lippok und meinem Schwager Jürgen Lippok für das Lektorat und all die vorausgegangene Beratung in meinem bisherigen Leben danken.**

**Dipl. Med. Christian Andersen**

**Magdeburg 2014**