

Das Prostatakarzinom

Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall

HIFU Information 2001

Krankenhaus München Harlaching

Städtisches Krankenhaus Harlaching
Akademisches Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität
Urologische Abteilung
OA Dr. S. Thüroff, Prof. Dr. Ch. Chaussy

Inhalt

1.	Einleitung.....	3
2.	Die Prostata.....	3
3.	Das Prostatakarzinom.....	4
4.	Untersuchungen des Tumorstadiums	5
5.	Prinzipien der Prostatakarzinomtherapie.....	7
6.	Therapie des systemischen PCa.....	8
7.	Lokales Rezidiv des PCa	8
8.	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom.....	10
9.	Das lokale Prostatakarzinom.....	10
10.	Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall.....	13
11.	Nachfolgeuntersuchungen.....	16
12.	Die häufigsten Fragen von Patienten.....	17
13.	HIFU – Zentren.....	19
14.	Behandlungskosten in München-Harlaching.....	19
15.	Einwilligungserklärung (KMH).....	20
16.	Hotels und Pensionen.....	22
17.	Krankenhaus München-Harlaching.....	22
	Korrespondenzadresse, Telefon, Fax.....	22

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (Adenokarzinom der Prostata = PCa) gehört zu den häufigsten Krebsdiagnosen unter der männlichen Bevölkerung in Industrieländern. Die Behandlung hängt in erster Linie vom Grad der Erkrankung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ab: Solange sich das Karzinom noch innerhalb der Prostatakapsel befindet (T1-2), sollte eine lokale, kurative Therapie erfolgen. Wenn das PCa die Prostatakapsel befallen hat oder durch sie hindurch wächst (T3-4) oder wenn „positive“ (tumorbehaftete) Lymphknoten oder andere Metastasen anzunehmen sind, sollte eine systemische (den ganzen Körper betreffende) oder kombinierte (lokal + systemisch) Therapie erfolgen. In diesen Fällen ist zwar eine vollständige Heilung des PCa eher unwahrscheinlich. Das Fortschreiten und die weitere Ausbreitung der Krankheit kann jedoch auf Jahre hin unterbunden werden.

Diese Broschüre bietet Informationen über das Prostatakarzinom einschließlich der klassischen und alternativen Behandlungsmöglichkeiten. Speziell die HIFU (Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall) – Therapie, ihr physikalischer Hintergrund, ihre Technik sowie die Ergebnisse und Nebenwirkungen werden umfassend dargestellt.

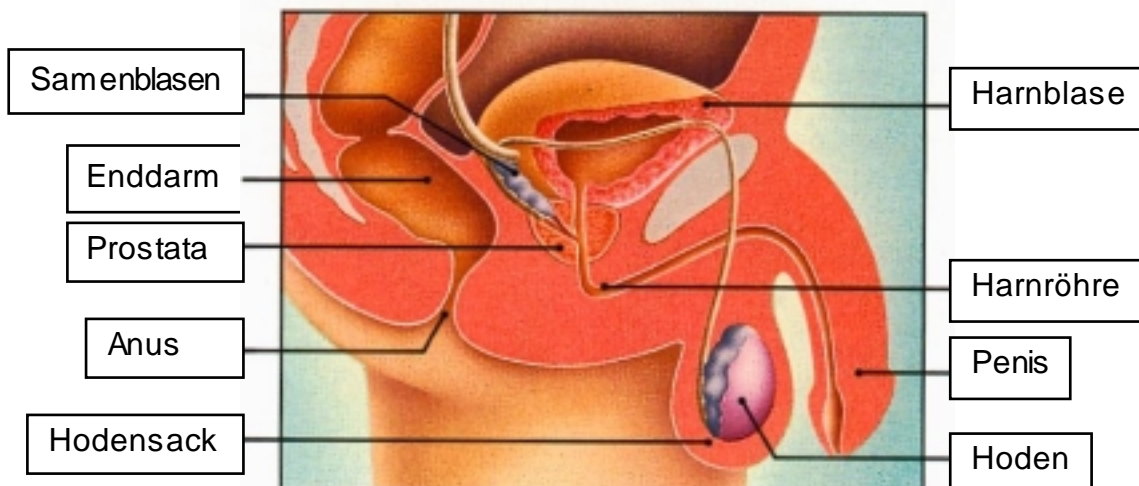
2. Die Prostata

- Anatomie

Die Prostata besteht aus einer fibrösen Kapsel und drei verschiedenen Gewebearten: dem peripheren Bereich (Karzinomwahrscheinlichkeit > 80%), dem Zentrum (zumeist werden hier gutartige Prostataadenome gefunden, Karzinomwahrscheinlichkeit < 10%) und der ventralen Zone (Vorderseite, Karzinomwahrscheinlichkeit < 10%).

Die Prostata liegt unterhalb der Harnblase. Der Urin fließt durch die, zentral durch die Prostata verlaufende „prostatistische Harnröhre“. Diese Harnröhre kann am Blasenübergang durch den inneren Schließmuskel zwischen Harnblase und Prostata und extern durch den äußeren Schließmuskel zwischen Prostata und peniler Harnröhre verschlossen werden.

Die Prostata befindet sich nahe (5mm) der Darmwand des Enddarms (Rektum) oberhalb der Muskeln des Beckenbodens. Der einfache Zugang durch den Anus (transrektal) für diagnostische und therapeutische Eingriffe einerseits und die hohe Karzinomwahrscheinlichkeit im darmnahen Bereich der Prostata andererseits, erklären die Folgerichtigkeit der Entwicklung einer transrektalen Prostatakarzinomtherapie.



- **Funktion**

Die Prostata oder die prostatistische Drüse ist ein hauptsächlichlicher Teil des männlichen Fortpflanzungssystems: sie produziert eine Flüssigkeit, die das Überleben der ejakulierten Spermien sichert und somit die Befruchtung ermöglicht. In direktem Kontakt mit der Prostata stehen zwei Samenblasen, die als Spermareservoir dienen. Sie sind durch Samenleiter, die neben dem äußeren Schließmuskel im „Virum Montanum“ enden, mit der prostatistischen Harnröhre verbunden. Während der Ejakulation werden hier die Spermien mit der prostatistischen Flüssigkeit vermischt und ausgestoßen.

- **Adenom**

Das Wachstum des Prostatagewebes hängt direkt vom männlichen Sexualhormon (Testosteron) ab. Eine gutartige Vergrößerung der zentralen Zone der Prostata (Adenom) führt bei älteren Männern zu einer allmählichen Verringerung des Urinflusses durch Einengung der prostatistischen Harnröhre. Typische Symptome hierfür sind ein schwacher Urinstrahl, Harndrang (akut, fast nicht unterdrückbar), nächtliches Wasserlassen und Restharn (unvollständige Entleerung der Harnblase). Dies deutet jedoch nicht notwendigerweise auf ein Karzinom innerhalb der Prostata hin! Die Behandlung Adenom bedingter Symptome beginnt mit Medikamenten, gefolgt von Mikrowellen- oder Lasertherapie oder anderen transurethralen Behandlungsmethoden wie TURP (Transurethrale Resektion der Prostata, siehe Kapitel 11). Alle diese Therapien wirken nur im zentralen (normalerweise gutartig vergrößerten) Bereich der Prostata und sind daher alleine nicht für die Behandlung peripher liegender Prostatakarzinome (PCa) geeignet.

3. Das Prostatakarzinom

Als Prostatakrebs bezeichnet man das unbegrenzte und aggressive Wachstum der Prostatadrüsenzellen mit Infiltration, Zerstörung und Unterdrückung der umliegenden Gewebe und Neigung zur Absiedlung von Tochtergeschwulsten (Metastasen). Die grundlegende Ursache für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist unbekannt. Es gibt genetische Gründe (Vater / Großvater hatten PCa?), ethnische Gründe (schwarze Nordamerikaner erkranken gegenüber weißen Nordamerikanern doppeltso häufig am PCa) und es gibt ernährungsbedingte Gründe in Asien lebende Asiaten (Ernährung Fisch, Gemüse und Soja) erkranken 5 mal weniger am PCa als in USA lebende Asiaten (auf Fleisch basierende Ernährung).

Zunächst wächst das Prostatakarzinom ohne irgendwelche Beschwerden zu verursachen (das macht es so gefährlich!). Es entsteht in den peripheren Prostatadrüsen, von wo es sich am Rand der Prostatakapsel, meist entlang der Blut- und Lymphgefäße ausbreitet (das erklärt die frühe mikroskopische Metastasenbildung ohne vorherige Symptome).

Die Verteilung der früh diagnostizierten Prostatakarzinome zeigt bevorzugte Bereiche: 80% aller Karzinome liegen peripher, nahe des Rektums. 50% davon im seitlichen mittleren Bereich unmittelbar unter der Kapsel nahe dem Gefäß-Nerven-Bündel. Die anderen 50% verteilen sich gleichmäßig über die periphere Zone.

Das PCa kann als einzelner, einheitlicher Tumor wachsen, es kann aber auch verstreut in Form von vielen uneinheitlichen Tumoren vorkommen. Wenn das Karzinom die Lymph- oder Blutgefäße infiltriert, beginnt die mikroskopische, anfänglich beschwerdefreie Absiedlung von Metastasen. Typischerweise werden Lymphknoten und Knochen befallen. In manchen Fällen stellen die Symptome der Metastasenbildung (zb. Schmerzen in den Knochen) die ersten Anzeichen eines Prostatakarzinoms dar. Die meisten Karzinome werden jedoch bei Routineuntersuchungen der Prostata durch PSA (Bluttest

– Tumormarker), die Untersuchung mit dem Finger (digitale, rektale Untersuchungen = DRE) oder rektalen Ultraschall (TRUS) entdeckt.

4. Untersuchungen des Tumorstadiums

- **Digitale Rektale Untersuchung (DRE)**

Die älteste aber immer noch wichtige diagnostische Methode zur Auffindung des peripheren PCa ist die DRE. Anhand dieser Untersuchung kann ein erfahrener Urologe sowohl die ungefähre Lage und Größe eines Karzinoms, als auch die mögliche Durchdringung der Kapsel oder Infiltration des Darms abschätzen. Sie gibt keinen Aufschluß über das genaue Stadium der Erkrankung. Eine Verbreitung der Krebszellen durch diese Untersuchung ist nicht bewiesen und sehr unwahrscheinlich. Vielmehr muß hier das Risiko, bei Vermeidung dieser Untersuchung, den Krebs gar nicht oder zu spät zu diagnostizieren in Betracht gezogen werden.

- **Prostata Spezifisches Antigen (PSA)**

Die am häufigsten angewandte Erkennungsmethode heutzutage ist die Kontrolle des Tumormarkers PSA durch einen Bluttest. Der PSA-Wert kann auf ein Karzinom hindeuten, aber er kann nicht die tatsächliche Existenz eines PCa beweisen. Eine Therapie kann nicht allein aufgrund eines hohen PSA-Wertes begonnen werden, da auch beispielsweise ein Adenom, eine Prostataentzündung oder mechanische Irritationen (Abtasten, Fahrrad fahren) zu einer Erhöhung des Wertes führen können.

Der „normale PSA-Wert“ (statistisches Mittel Tausender wahrscheinlich gesunder Männer) beträgt in den meisten Tests 4 ng/ml. Verschiedene Tests können jedoch verschiedene „Normalwerte“ haben. Daher sind nur Veränderungen innerhalb derselben Testvorrichtung aussagekräftig. Erhöhte „gutartige“ PSA-Werte (ohne Karzinom) sind wahrscheinlich, wenn der spezifischere Test des „freien PSA“ normale Werte aufweist. Ergibt dieser Test jedoch pathologische Werte oder bestehen nach DRE oder TRUS Zweifel, ist eine Prostatabiopsie empfehlenswert (10% der PCa-Patienten – besonders die mit aggressiven Tumoren – haben einen PSA-Wert unter 4 ng/ml!).

Andere Faktoren, die den PSA-Wert beeinflussen sind z.B. das Alter des Patienten – altersbedingte Normalwerte zeigen ein niedrigeres Limit für jüngere Männer (<2,5 ng/ml unter 50 Jahre; < 3,5 ng/ml 50-60 Jahre; 4,5 ng/ml über 60 Jahre) – und die Größe der Prostata (Prostatavolumen x 0,2 = normaler PSA-Wert).

Der PSA-Wert ist somit nur ein Hinweis, der die Aufmerksamkeit Untersuchers weckt und zu aussagekräftigeren und verlässlicheren Untersuchungsmethoden führt.

Ist die Erkrankung „Prostatakrebs“ nachgewiesen und ist eine Therapie eingeleitet, ist der PSA-Wert aussagekräftiger: Deutliche Steigerungen deuten auf ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung hin. Auch zur Beurteilung einer möglichen Aussaat von mikroskopisch kleinen jedoch aktiven Tochterzellen (Metastasen) kann der Wert herangezogen werden. Liegt keine Entzündung vor und ist der Wert wiederholt gesichert worden, gilt die Faustregel: „PSA-Wert = prozentuale Metastasenwahrscheinlichkeit“. Dies kann die Wahl der jeweiligen Therapie deutlich beeinflussen.

- **Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Die Darstellung der Prostata (zur Größenbestimmung, um verdächtige Areale zu entdecken, Verkalkungen zu finden etc.) erfolgt am einfachsten, schnellsten und kostengünstigsten durch transrektalen Ultraschall. Der etwa fingerdicke Schallkopf wird durch den After in den Enddarm eingeführt und ermöglicht so die dreidimensionale Untersuchung der Prostata, der Samenblasen, des Blasenhalsses, der Rektumwand

sowie des dazwischenliegenden Gewebes. TRUS hilft verdächtige Areale der Prostata zu orten, die dann unter optischer

Führung biopsiert werden können. Zusammen mit den Informationen aus PSA-Kontrolle und DRE erhöht der transrektale Ultraschall zwar die Wahrscheinlichkeit einer exakten Diagnose, kann aber die Existenz von Krebszellen nicht beweisen und ist somit nicht in der Lage die Biopsie zu ersetzen.

- **Prostatabiopsie**

Die einzige Möglichkeit die Diagnose „Prostatakarzinom“ definitiv zu belegen ist die mikroskopische histologische Untersuchung des Prostatagewebes. Dieses kann mit Hilfe einer Biopsie oder durch die Harnröhre (transurethral) entnommen werden. Bei einem Patienten mit Verdacht auf PCa kann eine perineale Biopsie (Punktion zwischen Hodensack und After durch die Haut und die Beckenbodenmuskulatur in die Prostata unter Narkose) erfolgen. In den meisten Fällen aber erfolgt eine durch TRUS gesteuerte Sextanten-Biopsie bestehend aus sechs einzelnen Biopsien (ambulant – unter Antibiotika – ohne Narkose) . Die Wahl der Biopsietechnik beruht auf der Fähigkeit und Erfahrung des Untersuchenden und hat keine nachgewiesene Auswirkung auf die Krebsfindungsrate.

Eine durch die Biopsie verursachte Verbreitung der Krebszellen wurde ebenso nicht bewiesen (wenn die Biopsien mit speziellen „true cut“ Biopsienadeln entnommen wurden) . Das Risiko für den Patienten, dass durch die Vermeidung einer Biopsie das PCa nicht diagnostiziert wird ist deutlich höher! Das entnommene histologische Material wird auf seiner ganzen Länge (in mm) auf Krebsbefund, Menge der Krebszellen pro Biopsie (in%), Aggressivität des Karzinoms (G 1-4 oder Gleason 2-10) und Lage des Karzinoms (durch Registrieren der topographischen Biopsieposition und der Karzinomlage innerhalb jeder Biopsie) hin untersucht. Manchmal können zusätzlich noch Gefäß-/Nerveneinbruch, Tumorwachstum in die Blase, Befall der Samenblasen, Durchbruch durch die Prostatakapsel oder extrakapsuläres Tumorwachstum diagnostiziert werden (leider alles Anzeichen einer schlechten Prognose). Sollte die mikroskopische Untersuchung bezüglich der Diagnose „PCa“ unklar bleiben, erfolgen spezielle, immunhistologische Färbungen der Prostatazellen und –strukturen (Basalmembran) . Sollten weitere Unklarheiten bestehen bleiben, wird die Biopsie wiederholt.

- **Knochenszintigramm**

Wenn die Diagnose „Prostatakarzinom“ gesichert ist, wird ein Knochenszintigramm empfohlen: nicht, weil eine Metastasenbildung in den Knochen in jedem Fall wahrscheinlich ist, sondern um ein „Basisszintigramm“ zu erhalten, das evtl. später zum Vergleich mit anderen Szintigrammen herangezogen werden kann (etwa bei Verdacht auf Krankheitsausbreitung, Knochenschmerzen etc.). Dies dient vor allem der manchmal schwierigen Unterscheidung von Szintigrammbefunden die durch Arthrose, Knochenbrüche, Knochenentzündung etc. verursacht werden und Metastasen. Normalerweise erfolgte eine Kontrolle des Knochenscans bei Nachuntersuchungen nur, wenn Knochensymptome oder ein erhöhter Blutwert (alkalische Phosphatase) vorliegen.

Das Szintigramm wird erstellt durch die intravenöse Injektion eines radioaktiven Markers, der im ganzen Körper zirkuliert und sich in Knochenarealen mit erhöhter Aktivität anreichert. Eine spezielle Kamera dokumentiert dies, Stunden nach der Injektion, auf einem Röntgenfilm. Zeigt das Szintigramm eine wahrscheinliche Metastasenbildung in den Knochen, kann deren Ursprung (PCa oder anderes Karzinom) nicht diagnostiziert werden. Ist das PSA nicht erhöht und scheint Prostatakrebs nicht die Ursache hierfür zu sein, ist zur Klärung der Diagnose eine Knochenbiopsie indiziert.

- Computer Tomographie (CT)
- Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)

Hierbei handelt es sich um zwei kostspielige diagnostische Untersuchungen, die versuchen das Prostatakarzinom bildlich darzustellen. Wenn das Karzinom mikroskopisch klein ist, kann es mit diesen diagnostischen Verfahren nicht gesichert werden, hat es aber bereits ein sichtbares Volumen erreicht, wird es normalerweise auch durch DRE und TRUS gefunden, so dass diese Verfahrensweisen auch in solchen Fällen wenig hilfreich sind. Vor der Lymphknotenentfernung können CT und MRT Gewebsanhäufungen darstellen, bei denen es sich um vergrößerte Lymphknoten handeln kann – eine Aussage darüber, ob diese Lymphknoten gutartig (z.B. vergrößert durch Entzündung, nach Operation oder Biopsie) oder tatsächlich krebsbefallen sind, kann nicht getroffen werden. Nur im Falle einer Infiltration der Samenblase oder eines Durchbruchs der Prostatakapsel (in beiden Fällen ergibt sich eine schlechte Prognose) können CT und MRT als diagnostische Unterstützung dienen. Oftmals werden CT und MRT nur angewandt, um den Patienten glauben zu machen, es würde keine diagnostische Möglichkeit ausgelassen, um den Tumorgrad möglichst genau zu bestimmen. In Fällen bei denen der PSA-Wert (PSA bei Erstdiagnose) unter 10 ng/ml liegt, sind CT und MRT völlig überflüssig, da sie keine wichtige zusätzliche Information, die nicht bereits durch TRUS oder DRE erhalten werden konnte, liefern.

- Chirurgische Lymphknoten Dissektion (Entfernung) (RLD)

RLD und Prostatabiopsie sind die Mittel der Wahl zur Bestimmung der Diagnose und Einstufung des Prostatakarzinoms. Das entnommene Gewebe wird untersucht und liefert bereits intraoperativ eine klare Diagnose. Erfolgt eine radikale Prostatektomie durch einen Bauchschnitt, ist die RLD die erste Diagnosestufe dieser Operation: wenn unter dem Mikroskop zwei oder mehr Lymphknoten krebsbefallen sind, muss der Operateur entscheiden, ob eine palliative „Salvage“-Prostatektomie folgt oder ob die Prostata verbleibt und anderweitig behandelt wird. Dies sollte bereits vor der Operation zusammen mit dem Patienten diskutiert und entschieden werden.

Die Wahrscheinlichkeit von Lymphknotenmetastasen liegt um 10%, wenn der PSA-Wert unter 10 ng/ml und die Tumoraggressivität (Gleason) unter 7 liegt. In einem solchen Fall kann auch eine Prostatektomie durch einen perinealen (zwischen Skrotum und Anus) Schnitt erfolgen. Hierbei ist eine RLD nicht möglich und der Lymphknotenstatus bleibt unklar. Hat das PCa einen höheren GLEASON in der Biopsie (8-10, sehr aggressiv) oder ist das Prostatavolumen größer als 30 cm³, gilt diese Operationsmethode als nicht empfehlenswert.

Die neueste RLD-Technik ist die laparoskopische Entfernung von Lymphknoten (3–4 je 3 cm lange, laterale Schnitte, anstatt eines 10-15 cm langen Schnittes in der Mitte). Der „Vorteil“ für den Patienten besteht in einem kürzeren Krankenhausaufenthalt wegen schnellerer Genesung. Der „Nachteil“ in einer geringeren Lymphknotengewebentnahme bei laparoskopischen Eingriffen im Gegensatz zu offenen chirurgischen Eingriffen.

5. Prinzipien der Prostatakarzinomtherapie

Der Patient wird behandelt nicht nur die Prostata!

Diese zentrale These besagt, dass nicht nur biologische Parameter wie Tumorstadium etc. sondern auch das Alter des Patienten, seine Co-Morbidität (andere schwerwiegende Erkrankungen), seine persönliche Einstellung gegenüber verschiedenen Therapien und

Nebenwirkungen, sein psychosoziales Umfeld und seine Familien- und Arbeitsplatzsituation in den Entscheidungsfindungsprozess mit einfließen müssen.

Es gibt Konstellationen, bei denen gar keine Therapie indiziert ist oder andere, bei denen ein sofortiger, offener Eingriff empfehlenswert ist. Zwei Patienten mit der gleichen Tumoreinstufung können verschiedene Therapieempfehlungen erhalten.

- **Lokales oder fortgeschrittenes PCa**

Kurative oder palliative Therapie?

Zeigt die Tumoreinstufung ein lokalisiertes PCa (d.h. innerhalb der Prostatakapsel) wird eine lokale Erkrankung diagnostiziert. Dem Patienten sollte eine lokale und „kurative“ (mit wahrscheinlicher Langzeitergebnis) Therapie angeraten werden. In Bezug auf langanhaltende (10 Jahre) Krebsfreiheit hat die radikale Chirurgie die höchste Erfolgsrate: Bis zu 80%!

Wenn eine Infiltration bzw. Perforation der Prostatakapsel, eine Infiltration der Samenblase oder ein hoher initialer PSA-Wert ($>25\text{ng/ml}$) vorliegt, wird eine „lokal fortgeschrittene oder systemische Erkrankung“ diagnostiziert und eine palliative (das Tumorstadium aufhaltende aber nicht ausschließlich direkt den Tumor beseitigende) Therapie angeraten. (Gelegentlich wird die Prostatektomie diskutiert / durchgeführt, jedoch belegen die Ergebnisse diverser Studien, dass hierdurch kein wirklicher Vorteil für den Patienten erzielt wird).

6. Therapie des systemischen PCa

Werden bei Tumoreinstufungsuntersuchungen positive Lymphknoten oder Metastasen gefunden, gilt dies als Beweis für eine systemische Erkrankung. Zeigt sich ein kontrollierter hoher Anfangs-PSA-Wert ($\text{PSAi} > 25\text{ ng/ml}$) bei normaler Prostatagröße und ohne dass eine Prostatitis bzw. Irritation der Prostata vorliegt, ist eine systemische Erkrankung zwar nicht bewiesen aber wahrscheinlich.

Eine systemische Therapie muss die Tumorzellen überall im Körper erreichen. Eine lokale Prostatatherapie alleine reicht nicht aus. Die systemische Therapie kann die Tumorzellen im Wachstum bremsen, jedoch nicht völlig zerstören und somit die Krankheit nicht heilen. Das Prinzip der systemischen bzw. palliativen Therapie ist es, das Tumorstadium so lange wie möglich aufzuhalten und somit das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern, sodass der Patient ohne Verlust an Lebensqualität mit dem Tumor leben kann.

„Hormonablation“ (medikamentöse oder chirurgische Kastration), Chemo- und Östrogen-therapie sind die am häufigsten angewandten Behandlungsmethoden. Eine Kombination mit einer minimal invasiven, lokalen Behandlung (z.B. HIFU) könnte durch die Verhinderung des lokalen bzw. hormonunabhängigen Fortschreitens der Erkrankung und weiterer Metastasenbildung Vorteile bieten. Endgültige Forschungsergebnisse hierzu liegen noch nicht vor.

7. Lokales Rezidiv des PCa

Lokale Rezidive (erneutes lokales Auftreten der Erkrankung) können nach einem „unterschätzten“ Tumorstadium (mit primär kurativem Therapieziel) oder nach einer „überschätzten“ lokalen Erkrankung (bei der eine lokale kurative Therapie nicht erfolgte und die Hormonablation nun nach Jahren nicht mehr effektiv ist) auftreten.

Radikale Operation, Bestrahlung, HIFU, Gentherapie und Hormonablation sind die typischen Erstbehandlungen, deren Fehlschlagen zu einem erneuten Standardverfahren zur Bestimmung des Tumorstadiums führt: PSA, Biopsie, TRUS und DRE. Wenn ein im TRUS sichtbares Volumen PCa – Zellen aufweist und wenn sich dieser Tumor innerhalb eines Bereiches von bis zu 25 mm von der Rektalwand entfernt befindet, ist eine HIFU – Behandlung möglich.

- **Nach vorausgegangener Operation**

Bei einem Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) zeigte die Erstoperation in den meisten Fällen „positive“ Resektionsgrenzen (R 1 Resektion). Durch die Kontrolle der Ersthistologie einer radikalen Operation kann ein äußeres „apikales“ oder inneres „basales“ Rezidiv des PCa eingeschätzt werden. Dies kann beim Biopsieren der aussagekräftigen Areale und beim Auffinden selbst kleiner Tumore (1-3 ccm) hilfreich sein. Nach der Operation liegen die Harnleitermündungen und der Schließmuskel (innerer und äußerer Schließmuskel wurden zusammengenäht) nahe beisammen. Die schwerwiegendste Komplikation bei der Folgebehandlung ist der unkontrollierte Hamabgang (Inkontinenz). Uretermündungsprobleme sind bisher nicht aufgetreten. Die Bildung einer Fistel (Verbindung zwischen Darm und Harnröhre) ist möglich aber nicht wahrscheinlicher als bei einer Erstbehandlung. Es sollte ausgeschlossen werden (Röntgen des Beckens, TRUS), dass sich Metallklammern von der Erstoperation zwischen Darm und Tumor (Erhitzung – Gefahr einer Fistel) befinden.

- **Nach Bestrahlung / Brachytherapie / andere Therapien**

HIFU nach Bestrahlung oder nach anderen lokalen Therapien hat eine höhere Komplikationsrate zur Folge. Einerseits kann die Rektalwand durch Bestrahlung oder Infektion verletzt sein andererseits schrumpft die Prostata konzentrisch um die Harnröhre und vergrößert so den Abstand zwischen Darmwand und Prostatakapsel, was bei einer auf 25 mm limitierten HIFU – Eindringtiefe stören kann.

Leider zeigen „Bestrahlungsfehlschläge“ in manchen Fällen ein Zweitrezidiv, bei dem die Erkrankung bereits vorher durch Hormonablation behandelt worden ist. In diesen Fällen sind die Therapieoptionen begrenzt und ein höheres Nebenwirkungsrisiko kann bei dieser Konstellation in Kauf genommen werden.

- **Nach Hormonablation**

Seit Jahren mit Hormonablation behandelte Patienten haben die besten anatomischen Voraussetzungen für HIFU: die Prostata ist klein, liegt nahe des Rektums und der Rektalwand und wurde nicht durch andere Therapien verändert. Die lokale Effektivität ist identisch mit einer Erstbehandlung. Ein weiterer Vorteil ist, dass häufig die Hormontherapie nach HIFU abgesetzt werden kann.

- **Nach HIFU**

Ein lokales Rezidiv nach HIFU ist entweder ein neuer Krebsbefall auf der unbehandelten Seite (im Falle einer halbseitigen Erstbehandlung) oder ein Wiederauftreten des Karzinoms in einem bereits mit HIFU behandelten Areal. Wenn zunächst wegen einer lokalen Erkrankung behandelt wurde, muss die radikale Operation, die auch nach HIFU ohne deutlich erhöhtes Risiko durchführbar ist, erneut mit dem Patienten diskutiert werden (Multifokalität des PCa, geringere Chance der Potenserhaltung nach einer zweiten HIFU-Behandlung etc.). Wenn eine zweite HIFU-Behandlung indiziert ist, kann sie mit einem leicht erhöhten Risiko der Fistelbildung (Risiko wie nach Bestrahlung, Operation etc.) erfolgen.

8. Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Zeigt das PSAi (der erstgemessene PSA-Wert) einen Wert über 10 ng/ml und werden in der Prostatabiopsie eine Samenblasen-, Lymph- oder Blutgefäßinvasion oder eine Kapselpenetration aber keine sichtbaren Anzeichen für Lymphknoten- oder Knochenmetastasen gefunden, wird ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom angenommen. Für diese Grenzfälle können Argumente sowohl für eine lokal kurative wie auch für eine systemisch palliative Therapie gefunden werden. Die Prognose ist in beiden Fällen nur schwer kalkulierbar. Eine lokale Behandlung mit kurativer Option (HIFU), die andere klassische Therapieformen nicht ausschließt, scheint für diese Patienten ein guter Kompromiss zu sein.

Wenn möglich sollte versucht werden den Befall der Lymphknoten durch eine Lymphknotenentfernung so weit wie möglich zu klären (laparoskopisch oder durch Schnittoperation).

Eine palliative Therapie bleibt als spätere therapeutische Option bestehen und ihre Erst-anwendung kann über Jahre hinausgezögert werden.

9. Das lokale Prostatakarzinom

Therapiemöglichkeiten des lokalen (auf die Prostata beschränkten) Karzinoms:

„Über die Behandlung des Prostatakarzinoms gibt es so viele Meinungen wie Urologen“

- **Wait and see (Abwarten und Nichtstun)**

Nicht nur die individuell verschiedenen Sichtweisen und das therapeutische Herangehen an eine Erkrankung beeinflussen die Therapie, sondern auch die Systeme des Gesundheitswesens. Von deren Standpunkt aus ist die „Wait-and-see-Strategie“ die kostengünstigste Methode mit dem Prostatakarzinom zu verfahren. Bei älteren Männern gibt es jedoch andererseits – vor allem in Nordeuropa – häufig auch eine „Überbehandlung“ ohne Nutzen für den Patienten aber mit enormen Kosten und Nebenwirkungen.

Vom individuellen Standpunkt aus ist es schwierig einem Patienten zu erklären, warum gerade er nicht behandelt, sondern nur beobachtet werden soll, weil man annimmt, dass er vorher an einer anderen Krankheit als dem Prostatakarzinom stirbt. Nachdem der erste PSA-Wert untersucht und die erste DRE vorgenommen wurde, erwarten die meisten Patienten mehr als mit einem „netterweise“ diagnostizierten PCa alleine gelassen zu werden, darauf hoffend, dass der natürliche Verlauf der Erkrankung nicht so schlimm ist, wie allgemein behauptet wird. In Deutschland werden pro Jahr mindestens 22.000 PCa-Fälle diagnostiziert und 11.000 Patienten sterben an dieser Erkrankung. In 10 Jahren wird es die häufigste krebserkrankte Todesursache unter der männlichen Bevölkerung sein. Der Verzicht auf eine PCa-Diagnose bzw. –Therapie scheint nur gerechtfertigt, wenn der Patient weder physisch noch psychisch davon profitiert (d.h. ein 80-jähriger Patient mit einem kleinen Gleason 4 PCa und einem PSAi von 9 ng/ml sollte nicht behandelt werden). Der selbe Patient mit einem Gleason 9 Karzinom oder einem PSA von 30 ng/ml könnte unter Metastasen leiden und sollte daher einer Behandlung unterzogen werden).

- **Operation**

Ein lokales Prostatakarzinom ist auf die Prostata drüse begrenzt. Wird es frühzeitig entdeckt, ist eine lokale und kurative Therapie möglich. Erste Wahl hierbei ist die radikale Operation, als die weltweit anerkannte lokale Therapie mit der höchsten krebsfreien Langzeit-Überlebensrate.

Zwischen Bauchschnitt oder Dammschnitt gestützter Operationstechnik scheint es im Hinblick auf die Therapieergebnisse keinen Unterschied zu geben. Die laparoskopische Chirurgie (Knopflochchirurgie) befindet sich noch in der Entwicklung und zeigt bisher zwar eine erheblich längere Operationszeit (5 Stunden) dafür aber eine geringere Morbidität (Krankheitsdauer) und geringeren Blutverlust.

Aber auch die Chirurgie ist limitiert: trotz der hohen krebsfreien Überlebensrate, stellt sie doch eine Behandlungsform mit hoher Invasivität (Aggressivität) und entsprechendem Nebenwirkungs- und Komplikationsrisiko dar. Es ist eine schwere Operation mit einer Anästhesiezeit um 3 Stunden und einem Blutverlust von bis zu 1000-2000 ml. Die Rehabilitationszeit beträgt mehrere Wochen, wenn nicht Monate (empfohlene Literatur: „Von Mann zu Mann“ von Michael Korda, Limes Verlag - München)

- **Ausschlusskriterien für die Chirurgie**

Wenn das "biologische" Alter des Patienten (über 70), seine Co-Morbidität (d.h. Diabetes, andere Krebserkrankungen, koronare Herzerkrankungen, Niereninsuffizienz etc.), seine persönliche Einstellung gegenüber einer Operation (Angst, schlechte Erfahrungen innerhalb der Familie oder von Freunden), seine Religionszugehörigkeit (z.B. Zeugen Jehovas – Verbot von Bluttransfusionen) oder andere psychosoziale Umstände (dominanter Wunsch nach Potenzhaltung etc.) einen offenen chirurgischen Eingriff verhindern, müssen andere Therapieformen diskutiert werden (Seeds, Bestrahlung, HIFU).

- **Bestrahlung**

Neben der äußerlichen Bestrahlung und der lokalen Strahlentherapie (Brachytherapie) gibt es eine Kombination von beiden als sogenannte „kleinere radikale Alternative“. Nebenwirkungen wie Entzündungen von Darm und Blase sowie Fistelbildung und Impotenz bewegen sich mittlerweile in einem tolerablen Rahmen, abhängig (wie bei der Operation) vom jeweiligen Arzt. Die äußerliche Bestrahlung erfolgt immer in Form von täglichen Anwendungen, die über 6 Wochen andauern. „Seeds“ (5 mm lange, radioaktive Metallstifte aus Jodium, Palladium oder Iridium) werden unter Narkose durch den Damm (wie bei der perinealen Prostatabiopsie) eingebracht und sollen ein homogenes lokales Bestrahlungsfeld bewirken. Sie bleiben lebenslang in der Prostata (in extremen Ausnahmefällen wurden sie in der Lunge gefunden, von venösem Blut herausgewaschen und transportiert). In Fällen mit aggressivem Karzinom (Gleason > 7) zeigt die Brachytherapie keine ausreichende Wirkung, so dass hier eine Kombination mit der äußerlichen Bestrahlung erfolgen muss, um die Effektivität zu erhöhen.

- **HIFU**

Seit 5 Jahren erfolgen Prostatakrebsbehandlungen mit HIFU. Dennoch gibt es noch nicht genügend Langzeit-Daten, um eine Möglichkeit der Langzeit-Heilung zu beanspruchen. Es gibt ausreichende Daten, um die lokale Wirksamkeit, die Nebenwirkungs- und Komplikationsrate und das Anwendungsspektrum aufzuzeigen. Es ist eine standardisierte Behandlungstechnik, die in mehr als 1000 Fällen angewandt wurde und keine unbekannteren Risiken mehr beinhaltet. Bisher ist HIFU eine palliative Therapie, um die Erstanwendung der Hormonablation um Jahre hinaus zu zögern. Die Behandlung erfolgt in einer Sitzung. HIFU sollte nicht bei Patienten angewandt werden, bei denen eine radikale Operation möglich ist, denn es wurden noch nicht genügend Daten, die eine gleichwertige Wirksamkeit beweisen könnten, bisher erhoben.

Aber HIFU ist indiziert: bei lokalem Karzinom, wenn die Operation ausgeschlossen wurde, bei lokal fortgeschrittenem PCa, bei lokalem Rezidiv und als adjuvante Behandlung zur lokalen Reduzierung der Tumormasse.

- **Andere, neue „alternative“ lokale Therapien**

Zellen des Prostatagewebes können auf verschiedene Art und Weise zerstört werden. Laser, Mikrowellen, Magnetfeld induzierte Seeds, Radiowellen induzierte Thermoablation (RITA) und transurethrale Prostataresektion sind mit diesem Problem beschäftigte Therapien, deren Entwicklung noch andauert.

Nicht die Form der Energie, die benutzt wird um das Gewebe zu zerstören, sondern die Fähigkeit diese Energie zu kontrollieren und auf die entsprechenden Bereiche zu fokussieren, ist entscheidend für eine hohe Wirksamkeit bei geringen Nebenwirkungen. Aufgrund der Tatsache, dass das PCa vorzugsweise im peripheren Bereich der Prostata siedelt, ist es schwierig – wenn nicht unmöglich – in diesem Areal ein therapeutisches Energieniveau zu erzielen. Alle vorher aufgezeigten Behandlungstechniken arbeiten mit abstrahlender (nicht fokussierter) Energie, die zur Peripherie hin an Wirksamkeit verliert. Keine dieser Therapien erfolgt transrektal, wobei man die kurze Distanz zwischen Prostata und Rektum nutzen könnte. Keine dieser Techniken ist in der Lage das Gewebe ohne direkten Kontakt zu zerstören. Die meisten dieser Techniken benötigen Punktionen oder Applikationskanäle in das Prostatakarzinom. Die Erhaltung wichtiger Strukturen, wie des Schließmuskels und der Darmwand einerseits und die Zerstörung von krebsbefallenem Prostatagewebe nur wenige mm entfernt andererseits, stellen das größte Problem aller mit dem PCa befassten Therapien dar.

- **Potenz**

Die Potenz von prostatabehandelten Patienten (dies gilt sowohl für das Adenom, wie auch für das Karzinom) muss unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten gesehen werden: die Ejakulations- und Fortpflanzungsfähigkeit kann bei keiner lokalen Behandlungsform erhalten werden. Die Erektion, die von beidseitig der Prostatakapsel verlaufenden Nerven gesteuert wird, kann in einigen Fällen erhalten werden, wenn die Behandlung einseitig (bei einseitigem Karzinom) oder „nervenerhaltend“ erfolgt.

Erektile Dysfunktion (Erektionsunfähigkeit) nach der Operation entsteht in fast 100% der Fälle, da die Erektionsnerven nahe der Prostatakapsel in den Gefäßnervenbündeln verlaufen und lediglich dann erhalten werden können, wenn das PCa nur auf einer Seite (unilateral) der Prostata gefunden wurde. Selbst wenn sie erhalten werden können ist die erektile Dysfunktion höher als 50 %. Die laparoskopische Chirurgie und der Versuch die Nerven durch den intraoperativen Einsatz eines Mikroskops zu erhalten beanspruchen neuerdings bessere Resultate (bis zu 80% Potenserhaltung). Beide Methoden werden noch erforscht. Ob durch den Versuch die Nerven zu erhalten ein höheres Rezidivrisiko entsteht werden Langzeit-Daten zeigen.

- **HIFU und Potenz**

HIFU kann ohne Probleme „einseitig“ erfolgen, wobei die pre-operativ nicht krebsbefallene Seite unbehandelt bleibt. Bei dieser Methode kann die Potenz in 80% der Fälle erhalten werden. Allerdings verbleibt hierbei das Risiko eines späteren PCa-Auftretens auf der unbehandelten Seite mit einer Wahrscheinlichkeit von 15 – 20 %, da sich das verbleibende Gewebe aus den gleichen unbekanntenen Gründen wie zuvor zu Krebsgewebe verändert.

Dennoch ist dieser Trend der organerhaltenden Teilbehandlung in der Onkologie nicht neu: Teilablation der weiblichen Brust, Ausschälung bei Nierenkrebs, Blasen- und Gebärmuttertumoren.

belung etc. sind Beispiele für organerhaltende Operationen, bei denen ein höheres Rezidivrisiko, um den Preis des Organerhalts und der Organfunktion in Kauf genommen wird.

10. Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall

• Indikationen für HIFU

1. Lokales und lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom – wenn die radikale Operation aus medizinischen Gründen oder auf Wunsch des Patienten ausgeschlossen wurde.
2. Lokales Rezidiv des PCa nach Fehlschlagen der vorherigen Therapie.
3. Bei einer systemischen Erkrankung (positive Lymphknoten bzw. kleine Metastasen) in Kombination mit der Hormonablation zur lokalen Zerstörung von nicht-hormonsensitiven Zellen, um weiteren hormonunabhängigen Metastasen um lokalen Symptomen vorzubeugen.

• HIFU Technik

Weltweit bekannt wurde der Einsatz von fokussierter Energie bereits durch die Stoßwellenlithotripsie, eine vor 20 Jahren in München von Chaussy et al. entwickelte Technik. Mittlerweile ist diese „fokussierte Energie“ als Standardtherapie bei der Behandlung von Nierensteinerkrankungen anerkannt. Das gleiche Prinzip „en miniature“ wurde von einem französischen Lithotripterhersteller (EDAP-TMS) in 10 Jahren technischer Forschung (Tierversuche – erste Behandlungen in Lyon durch A. Gelet et al.) entwickelt und übertragen. 1996 begann die urologische Abteilung des Krankenhauses München – Harlaching (Chaussy, Thüroff) diese Behandlungstechnik mit dem HIFU-Gerät „Ablatherm“. Seit damals wurden allein in diesem Krankenhaus mehr als 600 Behandlungen durchgeführt. Das einzige HIFU-Gerät mit nachgewiesener Effektivität bei der Behandlung von Prostatakarzinomen ist der Ablatherm von EDAP-TMS. Seit März 2000 ist der Ablatherm als Seriengerät in Europa, Australien und Asien auf dem Markt. In Japan steht es unmittelbar vor der Zulassung, in den USA werden noch weitere Forschungsergebnisse abgewartet (FDA). Dort dürfen bisher nur lokale Rezidive nach erfolgloser Bestrahlung behandelt werden.

• Das Ablatherm

Das Gerät besteht aus einem Behandlungstisch, HIFU-Generatoren, Applikatoren, Behandlungscomputer, Kühlvorrichtungen, Pumpen etc. Weiterhin gehören dazu ein diagnostisches Ultraschallgerät zur transrektalen Behandlungsplanung und –kontrolle, ein Kontrolltisch, ein Bildschirm, ein Drucker und ein Kontrollcomputer.



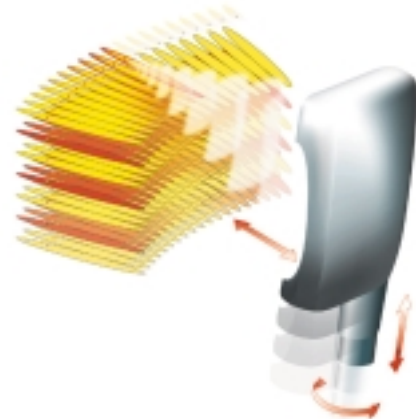
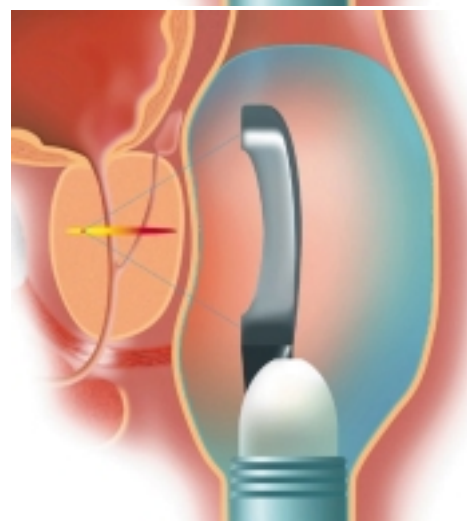
• Die Behandlung mit dem Ablatherm

Die Behandlung erfolgt in Teilanästhesie (spinal). Ein suprapubischer (Bauchdecken-) Katheder (Punktionsfistel = Pufi) wird eingeführt. In den ersten Fällen erfolgt dann eine TURP (Kapitel 11). Der Patient liegt bequem auf der rechten Seite, Hüfte und Beine sind

für etwa 2-3 Stunden ruhig gestellt. Die Behandlung ist für den Patienten völlig schmerzfrei. Anschließend kann er essen, trinken und ca. 5 Stunden nach der Anästhesie auch wieder laufen.

In rechter Seitenlage wird der After gedehnt und der esslöffelgroße Applikator eingeführt. Über den Applikator wurde zuvor ein Ballon gezogen, der mit 150 ccm einer speziellen entgasten (ungiftigen, wässrigen) Flüssigkeit gefüllt ist, die auf 5° Celsius heruntergekühlt, zirkuliert. Sie dient dem Schutz der Rektalwand und wird als Ultraschallüberträger benötigt. In den therapeutischen Applikator ist ein konventioneller transrektaler Ultraschallkopf integriert, der das dreidimensionale Abtasten der Prostata ermöglicht. Der Operateur sieht auf dem Bildschirm die vergrößerte Prostata und kann die Areale, die er innerhalb der Prostata behandeln will aussuchen (d.h. teilweise Behandlung der Prostata ist möglich eine komplette Behandlung wird jedoch angestrebt).

Nach der Bestimmung des Behandlungsareals beginnt die HIFU-Anwendung mit einer Präzision von weniger als 1mm Abweichung und setzt einzelne Läsionen von 1,7 x 19-24 mm mit einer Frequenz von 6 Läsionen pro Minute und 42 Läsionen pro Kubikzentimeter. Das Gerät arbeitet mit 3.0 MHz bei 50 Watt und erzeugt bis zu 85° C im Fokusareal. Wenn das Karzinom auf beiden Seiten der Prostata diagnostiziert wurde, wird so viel Gewebe wie möglich behandelt. Werden nur auf einer Seite Karzinomzellen gefunden, ist eine einseitige Behandlung möglich – in diesen Fällen ist eine Potenz-erhaltung (im Sinne einer Erektion) wahrscheinlich. Die Behandlungsdauer beträgt ungefähr 90 Minuten vom ersten bis zum letzten „Schuss“. Bisher gab es während der Behandlung noch keine ernsthaften Komplikationen, die einen unmittelbaren chirurgischen Eingriff notwendig gemacht hätten. Einmal war eine Schnittoperation wegen eines Darmrisses 2 Tage nach HIFU notwendig. Normalerweise schläft der Patient in rechter Seitenlage aufgrund eines schwachen Beruhigungsmittels ruhig und hat keine abnormalen Blutdruck- oder Pulsreaktionen während des Behandlungsverlaufs.



• Ergebnisse

Die Effektivität einer Krebstherapie ist oft schwer zu beweisen. Es gibt verschiedene Indikatoren, die direkt oder indirekt die therapeutische Auswirkung auf das Prostatakarzinom erkennen lassen: es können Prostatabiopsien entnommen werden, um die lokale Wirksamkeit zu beweisen, der Tumormarker PSA, der sehr wichtig für die Folgebehandlung ist, kann bestimmt werden und schließlich können durch ein Knochenszintigramm Metastasen dokumentiert werden. Von 180 Patienten mit einer lokalen Erkrankung, die mit der neuesten Version des Ablatherm behandelt wurden, waren 78% nach nur einer HIFU-Behandlung und 96% nach einer Zweitbehandlung (im Falle von Krebsresten)

krebsfrei anhand von zwei Kontrollbiopsiesätzen. Bezüglich der PSA konnte der durchschnittliche, pathologische Wert (normal: 4ng/ml) in 95% der Fälle (inkl. 66% bei denen das PSA unter 0,5 mg/nl sank) von 11ng/ml auf unter 4 ng/ml gesenkt werden. Die lokale Effektivität war selbst bei Patientengruppen mit lokalem Rezidiv und lokalem „Debulking“ (palliative Reduktion der Tumormasse) ähnlich hoch, wenn auch der PSA-Verlauf bei diesen fortgeschrittenen Erkrankungen, bei denen HIFU als Zweit- oder Zusatzbehandlung angewandt wurde, natürlich anders interpretiert werden muss.

- **Nebenwirkungen**

Für den Patienten ist neben der Wirksamkeit einer Behandlung vor allem die Komplikations- bzw. Nebenwirkungsrate von großer Bedeutung. HIFU Behandlungen verursachten keine intra- oder postoperative Sterblichkeit, keine Embolie, keine Blutungen, keinen dringenden chirurgischen Eingriff, keine Sepsis, keine Lymphozele und keine Bluttransfusion.

Die gravierendste Nebenwirkung war anfänglich die Fistelbildung (Verbindung zwischen Rectum und Harnröhre durch Verbrennung der Rektalwand, 2-4 Wochen nach HIFU). Diese Nebenwirkung trat jedoch nie nach einer Erstbehandlung mit dem aktuellen HIFU-Gerät (Autofokus, Rektalkühlung etc.) auf. Nur ohne Sicherheitsvorkehrungen (erster Prototyp) und in Rezidivfällen, in denen bereits diverse lokale Vorbehandlungen wie Operation, Bestrahlung oder HIFU erfolgt waren und HIFU als Zweit- oder Drittbehandlung stattfand, war ein Anstieg der Fistelrate zu verzeichnen (bei 14 von 600 Behandlungen).

Schwere Inkontinenz, als andere drohende Nebenwirkung, trat nicht auf, wenn HIFU als Erstbehandlung erfolgte. Geringe Stressinkontinenz während der ersten beiden Monate wurde in einigen Fällen beobachtet, konnte aber in der Regel durch Beckenbodenmuskeltraining behoben werden. Durch eine zu kurzfristig nach HIFU (innerhalb von 6 Wochen) durchgeführte TURP stieg die Inkontinenzrate beträchtlich. Daher werden die Patienten heute entweder am Tag der HIFU-Behandlung oder mehr als 2 Monate danach (wenn sich eine normale anatomische Situation wieder stabilisiert hat) reseziert (Prostata gehobelt). Somit konnten weitere schwere Inkontinenzfälle verhindert werden.

- **Obstruktion**

Nach HIFU wurde in den meisten Fällen eine vorübergehende Behinderung beim Wasserlassen (98%) durch Anschwellen des Prostatagewebes nach der Behandlung, registriert. Um Probleme zu vermeiden, wird generell vor HIFU ein Bauchdeckenkatheter gelegt. Er ermöglicht sowohl eine schmerzfreie Kontrolle des Urinierens, als auch eine Registrierung des Restharns, und versetzt den Patienten somit in die Lage den richtigen Zeitpunkt zur Entfernung dieses kleinen Silikonschlauches selbst zu erkennen. Der Katheter wird ohne Urinbeutel, nur mit einem kleinen Ventil benutzt, so dass der Patient bereits wenige Tage nach HIFU sein normales Leben wieder aufnehmen kann.

Bei einer Harnflussbehinderung schon vor HIFU (bei 40% der männlichen Bevölkerung im Alter von ca. 70 Jahren) ergeben sich für den Patienten zwei verschiedene Probleme: Das hypertrophe Adenom (gutartig vergrößerte Drüse) und das PCa. Da das gutartige Adenom und nicht das Karzinom (welches in der Peripherie angesiedelt ist) die Obstruktion verursacht, kann in einem solchen Fall vor der HIFU-Behandlung eine transurethrale Resektion (TURP) des gutartigen Adenomgewebes in der selben Spinalanästhesie als ein Eingriff erfolgen (ein Harnröhrenkatheter wird vor der HIFU-Behandlung entfernt und anschließend wieder eingesetzt). Während der HIFU-Behandlung können eventuelle Blutungen durch einen suprapubischen Schlauch erkannt und gespült werden). Auf diese Weise können die Patienten innerhalb von ca. 1 Woche zum normalen Wasserlassen zurückfinden. „TURP“ ist während der ersten 8 Wochen nach HIFU aufgrund des geschwollenen Gewebes, der veränderten Anatomie und der daraus resultierenden höheren Inkontinenzrate nicht empfehlenswert. Im Regelfalle werden also nach dem Setzen

der rückenmarksnahen Teilnarkose der unteren Körperhälfte (Spinalanästhesie) zuerst der Bauchdeckenkatheter, dann die Abhobelung durch die Hamröhre und schließlich die HIFU-Behandlung der verbliebenen Prostata als ein Eingriff durchgeführt. Der stationäre Aufenthalt ist identisch mit dem der alleinigen Abhobelung und beträgt insgesamt ca. 1 Woche.

- **Infektion**

Harnwegsinfektionen (HWI) der Blase, der Prostata und der Hamröhre können bei jeder urologischen Behandlung auftreten. Daher empfiehlt sich eine bakteriologische Urinkontrolle vor der Behandlung und 2 – 4 Wochen danach, um eine Harnwegsinfektion zu diagnostizieren, bevor sie Symptome hervorruft. Antibiotika werden sowohl am Vortag, wie auch am Behandlungstag verabreicht. Weitere prophylaktische Antibiotikagaben sind nicht zu empfehlen.

11. Nachfolgeuntersuchungen

- **Prinzipien**

Nachfolgeuntersuchungen hängen in erster Linie vom Wiederauftrittsrisiko und den möglichen therapeutischen Konsequenzen ab (ein junger „Hochrisikopatient“ muss in kürzeren Abständen kontrolliert werden, als ein älterer Patient mit „geringem Risiko“). Jede Nachfolgeuntersuchung stellt eine psychologische Belastung für den Patienten und eine finanzielle Belastung für das Gesundheitswesen dar. Es sollten daher nur Nachfolgeuntersuchungen erfolgen, die auch therapeutische Konsequenzen haben können.

- **Nach der Behandlung**

Vor dem Verlassen des Krankenhauses / der Stadt nach ca. 1 Woche ist ein Gespräch mit dem Arzt unumgänglich: Der weitere Verlauf, die Kontrollzeitpunkte für PSA und Biopsien und eventuelle postoperative Beschwerden müssen besprochen werden. In 90% der Fälle ist der Patient völlig beschwerdefrei.

- **Der suprapubische Katheter (Pufi)**

Der Patient bestimmt, während des stationären Aufenthalts durch die Kontrolle seines Restharns (Messen der Urinmenge, die nach normaler Blasenentleerung aus dem Katheter läuft) wann der Katheter entfernt werden kann. Dies kann durch jeden Arzt/Krankenschwester erfolgen. Wenn der Patient vorher keine Probleme beim Wasserlassen hatte, gilt eine Verweildauer des Katheters von 1 – 2 Wochen als normal. Erfolgte bei dem Patienten vorher keine TURP, normalisiert sich das Wasserlassen frühestens nach 6 Wochen. Der Bauchdeckenkatheter muss so lange verbleiben.

- **Harnwegsinfektion**

Um eine Harnwegsinfektion rechtzeitig zu finden, sollte eine Urinkultur (Künstliche Vermehrung und Austestung von im Urin gefundenen Bakterien, um die besten Antibiotika zu finden) vor der Entfernung des Katheters untersucht werden. Bei positivem Befund ist eine Antibiotikagabe in Form von Tabletten angeraten. Auf diese Weise können Infektionen erkannt werden, bevor sie Symptome verursachen, die den Patienten plagen. Ein Viertel der Patienten benötigt eine Antibiotikatherapie nachdem der Katheter entfernt wurde. Die beste Infektionsprophylaxe ist die Verdünnung des Urins durch Trinken von 2-3 Litern Flüssigkeit pro Tag (wenn keine Herzprobleme vorliegen).

- **Biopsien**

Um die therapeutische Effektivität zu kontrollieren und unerkannte lokale Rezidive zu finden, sollten nach 6 Monaten und nach einem Jahr Kontrollbiopsien aus der Prostata entnommen werden. Im Zusammenhang mit dem PSA-Verlauf könnten weitere Biopsien angezeigt sein, wenn das PSA deutlich ansteigt. Bei gleichbleibenden PSA-Werten können weitere jährliche Biopsien aufgeschoben werden.

- **PSA**

Der PSA-Wert sollte nach 6 Wochen und später viertel- bis halbjährlich kontrolliert werden (möglichst nach der gleichen Methode).

- **Knochenscintigraphie**

Kontrollen des Knochenscans sollten nur durchgeführt werden, wenn es Anzeichen für eine Krankheitsverschlechterung gibt: steigendes PSA bei krebsfreien Biopsien, erhöhte AP (Blutwerte), Knochenschmerzen, unklare Knochenbrüche. Jährliche Routinekontrollen sind nicht angezeigt.

- **TRUS, DRE**

TRUS und DRE erfolgen zusammen mit den Biopsien. Zusätzliche Untersuchungen ohne Beschwerden seitens des Patienten sind nicht notwendig.

- **CT, NMR**

CT bzw. NMR sind schon vor und nach der HIFU-Behandlung wenig effektiv und daher bei Nachfolgeuntersuchungen nur bei speziellen Fragestellungen notwendig.

- **Patientenpass**

Dem Patienten wird ein Büchlein (von der Größe eines Reisepasses) mit allen wichtigen Daten bezüglich Krebsstadium und Therapie zugesandt. Es ermöglicht einen einfachen Zugang zu wichtigen Behandlungsdaten und ist eine „tragbare zusammengefasste Patientenkartei“ für jeden Patienten und Arzt. Aktuelle Befunde werden jeweils nachgetragen.

12. Die häufigsten Fragen von Patienten

- **Blut im Urin**

Eine schwere Blutung nach HIFU wurde bei keiner Behandlung beobachtet. Dennoch kann der Urin monatelang von einigen Tropfen Blut, die sich zwischen zweimal Wasserlassen in der prostatistischen Harnröhre sammeln, rot verfärbt sein. Dies ist bis zu zwei Monaten normal.

- **Absonderung von Gewebe**

Möglicherweise werden Teile von verbranntem, abgestorbenem Prostatagewebe durch die Harnröhre abgestoßen. In seltenen Fällen kann dies zu einer vollständigen Harnsperre führen. Das tote Gewebe muss dann durch die Harnröhre entfernt werden. Der größte Teil des durch HIFU verbrannten Gewebes wird jedoch vom Körper resorbiert bzw. durch Bindegewebe ersetzt.

- **Brennen in der Harnröhre**

Brennen in der Harnröhre ist ein Zeichen für eine Infektion. Eine Urinkultur sollte angelegt werden, und man sollte mit einer „testgerechten“ Antibiotikatherapie beginnen.

- **Harndrang**

Es gibt zwei mögliche Gründe für den Harndrang: entweder eine mechanische Irritation durch den Bauchdeckenkatheter (Kontrolle der Katheterlage) oder eine Infektion (Urinkultur – Antibiotika) . Bei der Bauchdeckenkatheterkontrolle sollte der Patient aufrecht stehen und der Katheter langsam vor und zurückbewegt werden, bis seine Positionierung keine Beschwerden mehr hervorruft. Normalerweise wirdernach 1 Woche entfernt.

- **Fieber**

Fieber ist ein Zeichen für eine bakterielle oder virale Infektion. Es wird nicht unbedingt von einer Harnwegsinfektion hervorgerufen. Treten Symptome wie Harndrang, Brennen in der Harnröhre, Schmerzen im Unterleib oder in der Prostata Gegend auf, wenden Sie sich an Ihren Urologen zur Urinkontrolle und Antibiotikabehandlung. Liegt keines dieser Symptome vor, wenden Sie sich an Ihren Hausarzt, da das Fieber auch von einer anderen Virusinfektion (Lunge, Darm etc.) hervorgerufen worden sein könnte.

- **Obstruktion, schwacher Urinfluss**

Innerhalb der ersten Wochen nach HIFU ist eine Obstruktion in den meisten Fällen unvermeidbar (daher wird routinemäßig ein suprapubischer Katheter eingesetzt), wenn die Prostata nicht gleichzeitig abgehobelt wird. Nach 2 – 6 Wochen normalisiert sich das Wasserlassen, wenn vor der Behandlung keine diesbezüglichen Probleme bestanden haben. (HIFU ist eine Prostatakrebstherapie keine Adenomtherapie). Nach Monaten oder Jahren kann eine Verringerung des Urinflusses auftreten, die sogar schlimmer als direkt nach der HIFU-Behandlung sein kann. Dies kann durch eine bindegewebige Schrumpfung des verbleibenden Prostatagewebes hervorgerufen werden. Eine eventuell notwendige Therapie kann in einer Dehnung der Harnröhre oder in einer transurethralen Resektion (Abhoblung durch die Harnröhre = TURP) des Narbengewebes bestehen.

- **Orgengefühl**

In der Nacht nach der HIFU-Behandlung „fühlt“ der Patient die Prostata: nicht als Schmerz aber als Druck im Damm („wie wenn man auf einem Apfel sitzen würde“). Normalerweise vergehen diese Beschwerden nach 24 Stunden. Tritt dieses Gefühl nach Wochen erneut auf (sehr selten), ist es ein Zeichen für eine bakterielle Infektion (Prostatitis) und sollte mit Antibiotika und Entzündungshemmern (Diclofenac) behandelt werden.

- **Hodenschmerzen**

Hodenschmerzen werden von einer bakteriellen Infektion verursacht. Eine Antibiotikatherapie und eine abschwellende Therapie (Diclofenac) ist angezeigt

- **Inkontinenz (ungewollter Harnverlust)**

Inkontinenz im Allgemeinen und im Besonderen nach HIFU kann zwei Gründe haben: zum einen eine Hyperaktivität der Harnblase (Blasenkrämpfe) durch Reizung, die als Harndrang („Urge“) bezeichnet wird und zum anderen die Inkompetenz (Schwächung) der Schließmuskel, die als Stressinkontinenz bezeichnet wird. Sie kann in den ersten Wochen nach HIFU in schwacher Form auftreten und ist meist wechselhaft (trocken während der Nacht aber Abgang von einigen Urintropfen in typischen Situationen: aussteigen aus dem Auto, aufstehen von einem Stuhl, etwas Schweres anheben, husten etc.) . Normalerweise löst sich dieses Problem durch Beckenbodenmuskeltraining.

- **Impotenz, erektile Dysfunktion**

Nach einer einseitigen Behandlung sollte die Erektionsfähigkeit nach einigen Monaten wiederkehren. Morgenerektionen sind das beste Zeichen für eine sich normalisierende

Physiologie, wenn auch psychologische „Bremsen“ die Rückkehr zu einer normalen Sexualität verzögern können.

Bei einer vollständigen Behandlung der Prostata ist die Rückkehr der Potenz in 1/3 der Fälle wahrscheinlich (wenn die Potenz auch vorher normal war!)

In jedem Fall sollte der Patient 6 Monate warten, bevor er eine Potenztherapie beginnt.

- **Was sollte in den ersten Monaten vermieden werden?**

Verglichen mit anderen Therapien gibt es nur wenig, was in den ersten Monaten nach HIFU vermieden werden sollte: Hauptsächlich die lokale Irritation der Prostata durch Hometrainer oder Fahrrad fahren. Es gibt keine Vorbehalte bezüglich normaler Aktivitäten und Ernährung.

- **Wie kann man den Heilungsprozess unterstützen?**

- 1) Harnwegsinfektionen sind die häufigste Ursache für Beschwerden. Sie können kontrolliert – wenn nicht verhindert – werden, indem man für ausreichende Verdünnung des Urins sorgt: Trinken von 2-3 Litern Flüssigkeit pro Tag (wenn keine Herzerkrankungen vorliegen) kann symptomatischen Infektionen vorbeugen.
- 2) Regelmäßige Vitamin C- oder Methioninsäure-Einnahme hilft ebenso durch Ansäuern des Urins Infekten vorzubeugen.
- 3) Haben Sie Geduld! Wenn ein kastaniengroßer Teil des Armmuskels weggebrannt worden wäre, würde niemand innerhalb der ersten 6 Wochen versuchen Gewichte zu heben. Allein die Tatsache, dass die Prostatawunde nicht sichtbar ist, lässt sie dennoch nicht schneller verschwinden! Ein normaler Heilungsprozess benötigt mindestens 6 Wochen. Eine Wunde, die trotz Urin und normalem Funktionsstress (Blasenentleerung, Dehnung, Infektgefahr etc.) heilen muss, scheint daher nicht die idealen Bedingungen für eine Beschleunigung des Heilungsprozesses zu haben.

13. HIFU – Zentren

Hoch-Intensive-Fokussierte-Ultraschall-Behandlungen mit Ablation werden durchgeführt in: Frankreich, Lyon (J.M. Dubernard, A. Gelet) und Paris (G. Vallancien, B. Guillonnet). In Deutschland, München-Harlaching (Ch. Chaussy, S. Thüroff) und Regensburg (W. Wieland, H. Kiel). In den USA, Universitäten von Houston, Texas (B. Miles), Washington (J. Lynch), San Francisco (P. Carroll, Shinohara). In Italien, Como (G. Comeri, Conti, Paulescu). In Belgien, Antwerpen (v. Erps).

14. Behandlungskosten in München-Harlaching

In der Regel übersteigt der Gesamtaufwand für die HIFU-Behandlung einschließlich preoperativer Visite, Labor, urologischer und anästhesiologischer Konsultation, EKG, Röntgen der Lunge, DRE, TRUS, PSA, Spinalanästhesie, TURP, HIFU-Behandlung, Aufwachraum, 1 Woche Krankenhausaufenthalt mit Visite etc., nicht 5.000 Euro.

Die Behandlungskosten in anderen HIFU-Zentren werden anders kalkuliert und müssen vor Ort erfragt werden.

15. Einwilligungserklärung (KMH)

Einwilligungserklärung zu einer HIFU-Behandlung der Prostata einschließlich suprapubischem Katheter

Patient

Geburtsdatum

Diagnose.....

Arzt.....

Angesetzte Behandlung: Lokale, transrektale Behandlung der Prostata mit Hoch Intensivem Fokussiertem Ultraschall (HIFU) unter Anästhesie (spinal / vollständig).

Suprapubische Blasendrainage durch einen suprapubischen Katheter.

- Ich habe die Patientenbroschüre über den HIFU gelesen und verstanden
- Ich weiß, dass ich ein Prostatakarzinom habe. Eine radikale Operation scheint für mich zu risikoreich und/oder ich würde von einer Operation aufgrund des fortgeschrittenen Tumorstadiums nicht profitieren und/oder ich lehne diesen chirurgischen Eingriff aus persönlichen Gründen ab.
- Ich weiß, dass von allen klassischen Behandlungsmethoden des Prostatakarzinoms die radikale Operation die höchste Kurabilitätsrate (80%) hat, aber sie ist mit gewissen Risiken verbunden: Verlust der Potenz (90-100%), signifikantem Blutverlust (1-2 Liter), permanenter / intermittierender Inkontinenz (10-60%), Lungenembolien und Krankenhausaufenthalt von ca. 2 Wochen mit entsprechenden Kosten.
- Ich bin darüber informiert, dass HIFU eine neue Prostatakrebstherapie ist, die dazu entwickelt wurde, den Krebs lokal durch die Rektalwand zu behandeln. Das Behandlungsziel ist die Zerstörung des Krebses und des normalen Prostatagewebes durch Koagulationsnekrosen innerhalb der Fokuszone. HIFU kann (wie jede andere Prostatatherapie) nicht zwischen Krebs- und normalen Prostatazellen unterscheiden.
- Ich verstehe, dass es nicht möglich ist eine Langzeitwirksamkeit der Behandlung vorherzusagen. Ob sie kurativ (alle Krebszellen wurden zerstört) oder palliativ (die meisten Krebszellen wurden zerstört bzw. es wurde eine Reduzierung der Tumormasse zur lokalen Kontrolle durchgeführt) war, kann nur durch die Nachfolgeuntersuchungen (negative Biopsien? Niedrige bzw. stabile PSA?) bestimmt werden.
- Ich weiß und akzeptiere, dass die Wirksamkeit nicht garantiert werden kann. Es gibt keine Langzeiterfahrungen (länger als 4 Jahre). Innerhalb dieser Zeitspanne wurden bei 450 Patienten, die in München behandelt wurden die folgenden Resultate beobachtet: nach einer HIFU Monotherapie hatten 78 % negative Biopsien, bei einer Wiederbehandlung im Falle eines Residualtumors hatten 96 % negative Biopsien. Die PSA bewegte sich in 96 % der Fälle in einem normalen Rahmen (inkl. 66 % mit einem PSA-Wert unter 0,5 ng/ml).
- Ich wurde über die möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen informiert. Wenn HIFU als Ersttherapie erfolgte, wurden bei mehr als 600 Behandlungen keinen ernsthaften Risiken beobachtet. Wenn HIFU als Zweit- /Dritttherapie bzw. in Kombination mit einer transurethralen Operation (TURP) nach HIFU erfolgte, wurde ein höheres Risiko der Fistelbildung zwischen Harnröhre/Blase und Rektum (schlimmste Komplikation) und/oder der Inkontinenz (intermittierend/perma-

nent, Harndrang/Stressinkontinenz) beobachtet. Erfolgte TURP gleichzeitig mit oder vor HIFU entstand kein höheres Risiko.

- Ich verstehe, dass es unvermeidbare Nebenwirkungen, wie die intermittierende Obstruktion (vorübergehende Harnsperre) nach HIFU durch Anschwellen des Prostatagewebes gibt (um die Schmerzen bzw. Probleme zu reduzieren, wird ein suprapubischer Katheter gelegt). Bisher gab es keine HIFU bedingte Sterblichkeit. Aufgrund der HIFU-Behandlung gab es einen offenen chirurgischen Eingriff (Rektumperforation durch den Applikator), keine Blutungen bzw. Bluttransfusionen, keinen chirurgischen Eingriff aufgrund von Problemen mit dem suprapubischen Katheter.
- Ich wurde umfassend über die Risiken einer suprapubischen Punktion d.h. Perforation des „intestine“, Peritonitis, Blutung, „Urinoma“, Blasendrang etc., informiert. Sollte eine unerwartete und bisher unbekannte Komplikation auftreten, kann die Behandlung jederzeit sofort ohne zusätzliches Risiko für den Patienten gestoppt werden.
- Ich weiß, dass aufgrund der Zerstörung der Prostata Drüsen immer ein permanenter Verlust der Fruchtbarkeit und der Ejakulation eintritt. Die Potenz im Sinne der Erektion kann bei unilateralen (halbseitigen) in 80 % und bei kompletten Behandlungen in 30 % der Fälle erhalten werden.
- Ich bin darüber informiert, dass im Falle eines Wiederauftritts des Krebses keine klassische Behandlungsform ausgeschlossen ist. Ich weiß auch, dass die HIFU-Behandlung wiederholt werden kann.
- Ich bestätige, dass ich umfassend, ausreichend und vollständig über meine Krankheit, optionale Behandlungsmöglichkeiten, den suprapubischen Katheter und den HIFU informiert wurde. Ich habe die HIFU INFORMATIONSBROSCHÜRE erhalten und hatte ausreichend Gelegenheit zur Information und Diskussion mit meinem Arzt.
- Ich weiß, dass ich mein Einverständnis jederzeit und ohne persönliche Konsequenzen oder Verantwortungen zurückziehen kann.
- Ich bin einverstanden, dass die aus meiner Behandlung und den Nachfolgeuntersuchungen resultierenden Daten anonym von der Urologie München-Harlaching und EDAP-TMS zur Statistik, Entwicklung und Publikation genutzt werden können.
- Ich versichere, dass ich alle mir bekannten Erkrankungen, Medikamenteneinnahmen und Operationen angegeben habe. Weiterhin versichere ich, dass ich 10 Tage vor der Spinalanästhesie kein ASPIRIN (oder ein anderes, die Blutgerinnung beeinflussendes Medikament) genommen habe.
- Ich erkläre mich mit der HIFU-Behandlung einverstanden. Ich bin mit dem Einsetzen eines suprapubischen Katheters einverstanden.
- Über Risiken und Nebenwirkungen einer Prostataabhoebelung (TURP) wurde ich zusätzlich informiert.

München,

.....
Unterschrift des Patienten

.....
Unterschrift des Arztes

16. Hotels und Pensionen

in der Nähe des Krankenhauses:

Pension Fischer
Tegernseer Landstraße 69
81539 München

Tel. + Fax: 089 – 6973092

Hotel Wetterstein
Grünwalder Str. 16
81547 München

Tel. 089 – 6970025

Hotel Ritterhof
Nördl. Münchner Str. 6
82031 Grünwald

Tel. 089 – 6490090
Fax: 089 – 6493012

ETAP Hotel
Tegernseer Landstraße 174 a
81539 München

Tel. 089 – 69798640

17. Krankenhaus München-Harlaching Korrespondenzadresse, Telefon, Fax

Prof. Dr. Christian Chaussy
OAdr. med. Stefan Thüroff

Sanatoriums Platz 2
81545 München

Tel.: 089 – 6210 2548
089 – 6210 2523
089 – 6210 2791

Fax: 089- 6210 2966