

## Literatur des Monats September 2009

### **Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) beim Prostatakarzinom: Initiale Erfahrung mit einem 2-Jahres-Follow-Up**

Benjamin J. Challacombe, Declan G. Murphy, Rhana Zakri, Declan J. Cahill  
BJUI 104, 200-204

*Zielsetzung:* Erfassung des kurzzeitigen funktionellen und onkologischen Ergebnisses einer Institution des Einsatzes von hochintensiv fokussiertem Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms.

*Patienten und Methoden:* Über einen 3-Jahreszeitraum wurden insgesamt 43 Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom zur HIFU-Therapie in primärem Therapieansatz (31) und in der Salvage-Situation (12) mittels der Zweitgenerations-Ablatherm-HIFU-Technologie (EDAP, Lyon, France) behandelt.

Onkologisches Scheitern der Therapie wurde aufgrund mehrerer Kriterien erfasst:

- biochemisches Rezidiv, welches sowohl nach der Phoenix-Definition (PSA nadir + 2 ng/ml) als auch nach der aktuellen FDA-Studienendpunktempfehlung einer PSA-Konzentration von  $\geq 0,5$  ng/ml festgelegt wurde oder
- der Beginn einer Salvage-Therapie oder
- der Nachweis von Prostatakarzinom in einer Biopsie nach Abschluss der HIFU-Behandlung.

*Ergebnisse:* Bei drei Patienten musste der Eingriff aufgrund technischer Limitation bzw. aufgrund einer zu dicken Rektumwand abgebrochen werden. Der mittlere PSA-Wert in der primär therapierten und in der Salvage-Gruppe betrug 9,2 bzw. 5,1 ng/ml. Die mediane HIFU-Behandlungszeit in der primären und der Salvage-Therapiegruppe betrug 71,1 bzw. 63,3 Minuten. Unter Berücksichtigung der Phoenix-Definition des biochemischen Rezidives fand sich eine HIFU-Versagerrate bei 13 Patienten der primären Gruppe (46 %) und bei fünf Patienten in der Salvage-Gruppe. Unter Berücksichtigung des FDA-Studienendpunktes von PSA  $\geq 0,5$  ng/ml fand sich in der HIFU-Gruppe eine Rezidivrate von 21 Patienten in der primären Gruppe (75 %) bzw. von acht Patienten in der Salvage-Gruppe. Ein Patient verstarb an metastatischem Prostatakarzinom 18 Monate nach einer Salvage-HIFU-Therapie. Zwei Harnröhrenstrikturen fanden sich in der primären Behandlungsgruppe, eine in der Salvage-Gruppe; zwei Prostatarektumfisteln wurden in der Salvage-HIFU-Gruppe beobachtet.

*Schlussfolgerung:* HIFU wird häufig als minimal-invasive ablative Therapieform mit niedriger Morbidität und hoher Effektivität zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms eingesetzt. Die vorliegende, allerdings limitierte Serie ist nicht in der Lage, diese Behauptungen zu stützen. Es fanden sich signifikante Raten an Komplikationen und onkologischem Misserfolg sowohl in der primären als auch in der Salvage-Situation. Demzufolge haben wir das HIFU-Programm zunächst beendet in Erwartung weiterer Evidenz der Sicherheit und Effizienz der HIFU-Therapie von anderer Seite.

**Kommentar:** Diese Studie schildert in ungewöhnlicher Klarheit und Offenheit die initialen Erfahrungen der Autoren unter Anwendung der HIFU-Therapie bei Patienten mit klinisch lokalisiertem, neu diagnostiziertem Prostatakarzinom bzw. in der Salvage-Situation nach per-

kutaner Radiatio. In dieser Studie sind mehrere Punkte erwähnenswert, die der weiteren Kommentierung bedürfen.

Nur Patienten, die nach Angaben der Autoren nicht geeignet waren für eine etablierte Therapie (radikale Prostatektomie, HDR-Brachytherapie oder perkutane Radiatio) oder sich zu einem solchen Eingriff nicht entschließen konnten, wurden der HIFU-Therapie zugeführt. Aus unserer Erfahrung ist dieses bemerkenswert, da – wie von anderen Autoren auch immer wieder berichtet wird – die HIFU-Therapie eine Therapie sei, die für Patienten geeignet sei, die herkömmlichen Methoden der Therapie nicht zugeführt werden sollten. Aus eigener Erfahrung können wir bei über 2.000 Therapieentscheidungen im Jahr sowohl zur Operation, zur perkutanen Radiatio oder zur Brachytherapie zumindest in der primären Therapie keine Situation erkennen, bei denen Patienten aufgrund von Komorbidität nicht beispielsweise eine externe Radiatio oder eine Brachytherapie erhalten sollten.

Die Voraussetzung für die Durchführung einer HIFU-Therapie war die in der gleichen Anästhesie durchgeführte, bei allen Patienten notwendige transurethrale Resektion der Prostata, zu welcher die Patienten zunächst in der Steinschnittlage positioniert wurden und anschließend in Narkose auf den Ablatherm-Tisch verlegt wurden, um dort die HIFU-Therapie durchzuführen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die mittlere Therapiedauer der primären HIFU mit 71,1 Minuten angegeben wurde und die der Salvage-HIFU mit 63 Minuten, kommt diese zusätzliche OP- und Narkosezeit zur Gesamttherapie hinzu, so dass sich dieser Gesamtzeitraum nicht wesentlich kürzer darstellt als eine HDR-Brachytherapie oder eine operative Therapie der Prostata.

Bei den Ergebnissen fällt zunächst eine im Vergleich zu anderen etablierten Therapiemethoden inakzeptabel hohe Rezidivrate auf. Berücksichtigt man, dass nach einem medianen mittleren Follow-Up von 24,9 Monaten in der primären und von 22 Monaten in der Rezidivsituation nach Definition von der Phoenix-Klassifikation eine Rezidivrate von 46 %, nach der FDA-Definition gar von 75 % in der Primärtherapie aufgefallen ist und dass in der Salvage-Situation fünf bzw. acht von zwölf Patienten ein Rezidiv hatten, so zeigt dieses eindeutig, dass das onkologische Ansprechen zumindest nach den Erfahrungen der Autoren hier keinesfalls mit etablierten Therapiemethoden vergleichbar ist. Es fällt auf, dass von den 28 Patienten nach primärer HIFU zehn biopsiert wurden und von diesen zehn biopsierten Patienten bei acht Patienten Karzinom nachgewiesen wurde. Auch hier ist die onkologische Unsicherheit des Eingriffs deutlich dokumentiert.

Unter den akuten wie Langzeitkomplikationen waren die kurzfristigen im Sinne einer akuten Harnverhaltung, welche durch eine längere Katheterisierungsperiode behandelt wurden, mit jeweils einer Person pro Gruppe akzeptabel. Es fanden sich weiterhin zwei Harnröhrenstrikturen in der primär behandelten Gruppe und eine in der Salvage-Gruppe, welche jeweils per Dilatation oder Sachse-Urethrotomie beherrscht werden konnten. Ein Patient in der Salvage-Gruppe benötigte eine langfristige Antibiose bei signifikanter (sechs Monate andauernder) Prostatitis. Kritisch waren zwei kompliziert verlaufende Harnröhrenfisteln in der Salvage-Gruppe, welche langfristig bei einem Patienten zu einer Salvage-Prostatektomie mit Rekonstruktion und temporärer Kolostomieableitung führte. Ein weiterer Patient entwickelte zunächst eine anteriore Fistel von der Prostata über die Symphyse in die Adduktorenregion, welche langfristig drainiert und gespalten werden musste, um schließlich dann eine weitere Prostatorektalfistel zu entwickeln, die ebenfalls nur mit einer Kolostomie beherrscht werden konnte.

Bezüglich der funktionellen Ergebnisse waren die Kontinenzdaten bei allen 28 Patienten in der primären und bei zehn von zwölf in der Salvage-Gruppe akzeptabel bis gut. Diese Patienten waren alle frei von Vorlagen. Zwei Patienten hatten eine vorübergehende Stress-Harninkontinenz, die ohne weitere Intervention innerhalb von drei Monaten sistierte. In der Salvage-Situation fanden sich zwei Patienten, die zwei bis drei Vorlagen pro Tag benötigten, einer von diesen Patienten benötigte im Verlauf einen artifiziellen Sphinkter.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse dieser Studie im Kontext mit Ergebnissen anderer Studien zur HIFU-Therapie gesehen werden müssen. Sicherlich sind die geringe Fallzahl der Patienten und die Tatsache, dass sehr früh in der Lernkurve die ersten Ergebnisse berichtet werden, von Befürwortern der HIFU-Therapie anfechtbar. Darüber hinaus stellen Patienten, die zur Salvage-Situation anstehen, eine Herausforderung zur HIFU-Therapie (wie allerdings auch in jeder anderen Therapieoption) dar.

Dennoch wirft diese Studie zumindest einen kritischen Blick auf die postulierten Eigenschaften der HIFU-Therapie, nämlich einer angeblich sehr niedrigen Morbidität, verbunden mit hoher Effektivität und geringer Invasivität, wie sie von anderen Studien propagiert wird. Auch die vergleichsweise kurze Operationszeit allein kann in dieser Studie nicht bestätigt werden, da vor der HIFU-Therapie mit dem Ablatherm-Gerät die limitierte TUR-Prostata mit anschließender Umlagerung des Patienten von Steinschnitt- in Seitenlage unter Vollnarkose zu einer erheblichen OP-Zeitverlängerung beitragen dürfte. Nicht in der Studie erwähnt, aber in der Literatur gut beschrieben, ist, dass die Ablation des Gewebes nach HIFU-Therapie häufig nicht spontan stattfindet, sondern dass auch nach durchgeführter HIFU-Therapie eine TUR-Prostata zur Resektion des Narbengewebes notwendig ist, welches den Eingriff weiter komplizieren dürfte und die funktionellen Ergebnisse sicherlich nicht verbessern wird.

Trotz ihrer zweifellos vorhandenen methodischen Schwachstellen reflektiert diese Studie doch die Tatsache, dass die HIFU-Therapie nicht uneingeschränkt eine niedrige Morbidität und hohe Heilungsrate aufweist und dass Komplikationen, wenn sie denn – wie hier beschrieben – in relativ hoher Inzidenz auftreten, zu gefürchteten Erweiterungen operativer Eingriffe mit signifikanter Einschränkung der Lebensqualität führen können.