

**MRT-morphologische Charakteristika beim unilateralen Prostatakarzinom
nach thermischer Hemiablation durch hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU)**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.

an der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von: Nils Jakob Michaelis

Geburtsdatum / Geburtsort: 18.04.1992 / Rheinfelden

angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für
Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Betreuer: PD Dr. rer. nat. habil. Harald Busse

Ko-Betreuer: Dr. med. Alexander Schaudinn; Dr. med. Nicolas Linder

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrads vom: 28.03.2023

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
1.	Einführung	1
1.1.	Einleitung	1
1.2.	Das Funktionsprinzip von HIFU	3
1.3.	Die Entwicklung der klinischen Anwendungen von HIFU	4
1.4.	Die Auswirkungen von HIFU auf histologischer Ebene	6
1.5.	HIFU – die Charakteristika der postinterventionellen MR-Bildgebung	6
1.6.	Diese Studie – Grundlagen und Entwicklung	8
2.	Originalpublikation	11
3.	Zusammenfassung der Arbeit	18
4.	Abbildungen	22
4.1.	Häufigkeit des Prostatakarzinoms	22
4.2.	HIFU-Anwendungsformen	23
4.3.	Inzidenzrate der häufigsten Tumorentitäten des Mannes	24
4.4.	Rezidivfreies Überleben nach Prostatektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score	25
4.5.	Funktionsprinzip der HIFU-Ablation	26
4.6.	Intraprostatische Kavität nach HIFU am Tiermodell	27
4.7.	Zeitliche Entwicklung des Prostatavolumens nach HIFU	28
4.8.	Individuelle Volumenänderungen des therapierten und kontralateralen Prostatalappens	29
4.9.	Volumenänderung des therapierten Prostatalappens	30
4.10.	Typische Konfiguration der Flüssigkeitsansammlung	31
5.	Tabellen	32
5.1.	Formular für radiologische Befundung	32
5.2.	Beispielerggebnis für seitengetrennte Prostatavolumetrie	33
5.3.	Patientencharakteristika	34
6.	Literaturverzeichnis	35
7.	Darstellung des eigenen Beitrags	43
8.	Selbstständigkeitserklärung	45
9.	Lebenslauf	46
10.	Publikationen	47

I. Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance / Aktive Überwachung
AUA	American Urological Association
BPS	Benignes Prostatasyndrom
ceT1	Contrast-enhanced T1
CK8	Cytokeratin-8
DCE	Dynamic contrast-enhanced / Dynamische Kontrastmittelbildgebung
DWI	Diffusion-weighted imaging / Diffusionsgewichtete Bildgebung
EBRT	External Beam Radiation Therapy / Externe Strahlentherapie
HIFU	Hochintensiver fokussierter Ultraschall
IPSS	International Prostate Symptom Score
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PCa	Prostatakarzinom
PZ	Periphere Zone
RPE	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
T2w	T2-weighted / T2-gewichtet
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TUR-P	Transurethrale Resektion der Prostata
TZ	Transitionsalzone

1. Einführung

1.1. Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) als häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland [1] zeichnet sich durch besondere Charakteristika aus, welche die Wahl der optimalen Therapie erschweren: Das PCa ist zwar hochprävalent [2, 3], aufgrund seines oft langsamen Wachstums und häufig inapparenten Stadiums aber verhältnismäßig selten klinisch signifikant [4] oder die Todesursache des Patienten [5](**Abb. 1**). Die kurativen Therapieoptionen beim PCa – die radikale Prostatektomie (RPE) und die Radiotherapie (RT) – bieten eine gute Tumorkontrolle an, sind aber mit weitreichenden Nebenwirkungen assoziiert. Unter diesen sind die postoperativen Einschränkungen von Kontinenz und Potenz sowie der Darmfunktion vordergründig [6, 7]. Daher sollten nur jene Patienten einer Therapie zugeführt werden, bei denen das PCa die Lebenserwartung verringern würde. Ein zentraler Aspekt der Diagnostik ist somit die Unterscheidung zwischen aggressiv wachsenden und klinisch insignifikanten Tumoren.

Die Active Surveillance (AS) ist eine Alternative zur kurativen Therapie, bei der die Entwicklung des Prostatakarzinoms engmaschig kontrolliert wird, um den Übergang in eine aggressiv wachsende und damit therapiebedürftige Form rechtzeitig zu erkennen. Gleichzeitig soll verhindert werden, dass Patienten mit einem langsam progredienten Karzinom ohne Einfluss auf die Lebenserwartung einer Übertherapie mit entsprechenden Nebenwirkungen zugeführt werden. Die AS zeigt bei guter Patientenselektion gegenüber den kurativen Therapien keine Einschränkung des Gesamtüberlebens oder der karzinomspezifischen Überlebensrate [8]. Gleichzeitig kann AS bei den Patienten Unsicherheit und Verängstigung auslösen [9, 10]. Die vermeintliche Inaktivität scheint für viele Patienten eine Belastung darzustellen, wahrscheinlich auch, da sie vom sozial erwünschten Narrativ einer möglichst aktiven Krankheitsbewältigung („Kampf gegen den Krebs“) abweicht.

Um die Lücke zwischen kurativen Maßnahmen und AS zu schließen, gibt es eine Vielzahl fokaler Therapien. Diese sollen eine verglichen mit AS aktivere Krankheitskontrolle mit einem geringeren Nebenwirkungsspektrum als die definitiven Therapien verbinden. Fokale Therapien scheinen in den letzten Jahren zunehmend an Attraktivität gewonnen zu haben [11].

Unter diesen ist der Hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) eine Option, bei der die thermische Ablation kein Einbringen einer speziellen Sonde ("Applikator") in das Gewebe erfordert. Es gibt verschiedene Anwendungsformen von HIFU: Implementiert wurde das Verfahren als Ganzdrüsen-

Ansatz, mittlerweile hat sich das Spektrum in Richtung fokaler und halbseitiger Ablationen erweitert. Verschiedene Möglichkeiten der HIFU sind in **Abbildung 2** dargestellt.

Ein viel diskutierter Punkt bei der HIFU ist die richtige Form der postinterventionellen Nachsorge. Dabei stehen verschiedene Optionen zur Verfügung, die meistens in Kombination [12] eingesetzt werden.

1. Kontrollen des Prostata-spezifischen Antigens (PSA). Klassisch wird ein Anstieg des PSA über einen bestimmten Schwellenwert als Hinweis auf ein Karzinom angesehen. Nach Einführung des PSA als diagnostisches Instrument stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms durch die sensitivere Diagnostik stark an (**Abb. 3**). Aufgrund der großen Anzahl falsch-positiver und falsch-negativer Befunde, wurde die PSA-Diagnostik im Verlauf optimiert: Der PSA-Wert wurde im Verhältnis zum Prostatavolumen gesetzt (PSA-Dichte), es wurde mehr Wert auf die PSA-Dynamik gelegt (z.B. Anstieg $>0,75$ ng/ml in 12 Monaten karzinomverdächtig) sowie der Anteil des freien PSA bestimmt. Nach RPE wird jeder PSA-Anstieg über die Nachweisgrenze als biochemisches Rezidiv gewertet. Bei fokaler Therapie und nach RT wird postinterventionell hingegen der aktuelle PSA-Wert mit dem niedrigsten postinterventionellen PSA-Wert („PSA-Nadir“) verglichen. Biochemische Rekurrenz wird dadurch definiert, dass der PSA-Wert über einen Schwellenwert hinaus den PSA-Nadir übersteigt (z.B. Phoenix-Definition: >2 ng/ml [13]; Stuttgart-Definition: $>1,2$ ng/ml [14]). Auf diese Art werden auch nach HIFU-Intervention die postinterventionellen PSA-Kontrollen durchgeführt und interpretiert.

2. Biopsien. Biopsien der Prostata stellen den gegenwärtigen Goldstandard für die Diagnostik des Prostatakarzinoms dar. Mit Stanzbiopsien der Prostata kann eine Tumorrekurrenz erfasst werden. Aufgrund des häufig multifokalen Tumorwachstums ist hier eine genaue räumliche Zuordnung wichtig. Zusätzlich kann in der histologischen Aufarbeitung der Differenzierungsgrad der Karzinomzellen erfasst und zum sog. Gleason-Score [15] zusammengefasst werden, der sehr gut mit der Prognose des Patienten korreliert (**Abb. 4**). Eine Verbesserung der Sensitivität kann durch gezielte Biopsien erreicht werden, bei denen Gewebeproben aus Arealen entnommen werden, die in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder dem transrektalen Ultraschall (TRUS) tumorsuspekt erscheinen [16, 17].

3. Transrektaler Ultraschall (TRUS). Die Ergebnisse des Kontrastmittel-verstärkten transrektalen Ultraschalls korrelieren gut mit denen der multiparametrischen MRT und der Biopsie [18, 19]. Das Verfahren ist geeignet, um die Ablationszone als hypoechogenes Areal darzustellen und Bereiche möglicher Tumorrekurrenz anzuzeigen [18]. Mit dem Kontrastmittel-verstärktem Ultraschall lässt sich auch zwischen devaskularisiertem und vitalem Prostatagewebe unterscheiden und somit die Therapieeffektivität evaluieren [20, 21].

4. Magnetresonanztomographie (MRT). Die MRT besitzt durch ihre gute Weichteilauflösung eine hohe Sensitivität in der primären Diagnostik klinisch signifikanter PCa, die Spezifität ist allerdings eingeschränkt [22]. Der hohe negative Vorhersagewert der MRT [23] lässt sich jedoch nutzen, um „unnötige“ negative Biopsien zu vermeiden. Im Kontext von HIFU wird die MRT vor allem zur Detektion rezidivsuspekter Läsionen und zur Planung gezielter Biopsien durchgeführt [24]. Dickinson et al. [25] berichten nach fokaler oder hemiablativer HIFU von einer besseren Testgüte der MRT im Vergleich zur PSA-Messung.

Die unterschiedlichen Anwendungsformen der HIFU erschweren eine Standardisierung der MRT-Auswertung. Mehrere Studien [26–28] haben auf die schlechte Performance der MRT in der Nachsorge nach fokaler und hemiablativer HIFU hingewiesen. Als auffällig gilt vor allem die geringe Sensitivität, die in der Primärdiagnostik eine Stärke der MRT darstellt.

Diese Diskrepanz war Ausgangspunkt der vorliegenden Studie. Offenbar schränken die heterogenen MRT-Befunde nach HIFU sowie deren Unterschiede zur MR-Primärdiagnostik die diagnostische Aussagekraft für die Nachsorge ein. Zugleich ist die Anzahl MR-deskriptiver Studien limitiert. Die typischen postinterventionellen MR-Morphologien wurden bisher lediglich bei Anwendung der Ganzdrüsen-HIFU beschrieben [29, 30]. Aufgrund der heute häufig fokalen Ansätze und der Weiterentwicklung der HIFU-Technik erscheint es essenziell, die typischen postinterventionellen Befunde nach fokaler oder hemiablativer HIFU einzuordnen und zu charakterisieren. Die Diagnostik atypischer und tumorsuspekter Befunde wird durch das Wissen um charakteristische morphologische Muster erleichtert. Dadurch kann die Sensitivität der postinterventionellen MRT verbessert werden.

1.2. Das Funktionsprinzip von HIFU

Beim hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU) wird durch eine konkave Konfiguration des Schallkopfes eine Bündelung der Schallwellen im Abstand von wenigen Zentimetern im Zielgewebe erreicht. An diesem Fokus bzw. "Brennpunkt" führen die mechanischen, thermischen und Kavitationseffekte der HIFU [31] zu einem irreversiblen Zelluntergang in Form einer erwünschten Koagulationsnekrose – als kritisch gilt hierbei die 1-sekündige Einwirkung einer Temperatur von über 55°C [32]. Abhängig von der genauen Schallausbreitung und der Temperaturempfindlichkeit der Zellen kann es jedoch auch außerhalb des Brennpunkts zu Gewebealterationen kommen. Größere Koagulationsvolumina können nur durch die Überlagerung multipler Einzelläsionen erreicht werden [33] (**Abb. 5**). Dieses Verfahren wird klinisch häufig beim Prostatakarzinom eingesetzt – dabei erfolgt die Applikation der Ultraschallwellen transrektal. Die hinreichende Ankopplung des Schallkopfes an

die Rektumwand wird durch ein flüssiges und kontinuierlich ausgetauschtes Kühlmedium gewährleistet. Gleichzeitig schützt dieses die Rektumwand vor thermischer Schädigung durch die Ultraschallwellen. Vor Therapiebeginn wird das Ablationsareal mithilfe einer transrektal-sonographischen Darstellung festgelegt, die häufig mit einer vorher erfolgten MRT fusioniert wird. Das intraprozedurale Monitoring erfolgt ebenfalls durch eine simultane Ultraschallbildgebung. Somit kann zum Beispiel auf interventionsassoziierte Lageveränderungen der Prostata reagiert werden. Ferner wird damit eine lückenlos im therapeutischen Bereich erfolgende Energieapplikation gewährleistet (vgl. Chaussy et al. 2009 [31] sowie Haar et al. 2007 [32]).

1.3. Die Entwicklung der klinischen Anwendungen von HIFU

Grundlagenstudien zur Fokussierung von Ultraschallwellen reichen weit in das vergangene Jahrhundert zurück [34–36], klinische Anwendungsversuche erfolgten jedoch erst in den 1990er-Jahren. Das Risiko einer thermischen Schädigung von Nachbarstrukturen verhinderte in der Frühphase eine breitere klinische Nutzung. Inzwischen wurde und wird HIFU jedoch in vielen Fachdisziplinen erprobt und genutzt [37], die nachfolgende Zusammenfassung beschränkt sich auf die Entwicklung des Verfahrens innerhalb der Urologie.

Die ersten Anwendungen am Menschen wurden nach vorherigem Wirksamkeits- und Sicherheitsnachweis im Tiermodell [38] von Gelet et al. [39] und Madersbacher et al. [40] beim Benignen Prostatasyndrom (BPS) durchgeführt. Hierbei konnte eine Verbesserung des Urinflusses, des postmiktionellen Restharnvolumens, der assoziierten Symptomlast (erhoben durch AUA symptom score oder IPSS) und der Lebensqualität dokumentiert werden [40, 41]. Als häufigste Nebenwirkung zeigte sich eine Urinretention, auch Hämaturie und Hämatospermie wurden in mehreren Studien dokumentiert [40, 42–44].

Die ersten Langzeitergebnisse zur HIFU beim BPS ergaben die häufige Notwendigkeit einer Sekundärtherapie. Diesbezüglich war das Verfahren der transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) unterlegen [45, 46], weswegen sich HIFU in dieser Indikation nicht durchsetzen konnte. HIFU wurde auch für andere uropathologische Entitäten evaluiert, u.a. beim Hoden- und Nierenzellkarzinom [47, 48]. Bereits 1992 war im Tiermodell auch die klinische Anwendbarkeit beim Prostatakarzinom belegt worden [49]. Die erste Nutzung am Menschen wurde auch hier von Madersbacher et al. [50] und Gelet et al. [51] beschrieben. In dieser Indikation wurde initial über ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum berichtet, u.a. Verbrennungen der Rektumwand [51].

HIFU wurde zunächst nur als *whole-gland* Ablation durchgeführt; mit technischen Verbesserungen des Verfahrens zeigten sich im Verlauf erstmals vielversprechende Ergebnisse [52]. Früh wurde die Blasenauflassobstruktion als wichtige unerwünschte Therapienebenwirkung erkannt. Diese konnte durch Kombination der HIFU mit einer TUR-P adressiert werden [53]. Große Studien mit längerem *follow-up* [54, 55] zeigten eine hohe Rate an negativen Kontrollbiopsien. Die Ergebnisse schienen onkologisch mindestens äquivalent zu denen nach externer Strahlentherapie (EBRT) [56] zu sein [57].

Bei D'Amico-Hochrisikotumoren (PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score ≥ 8 oder T-Stadium ≥ T2c) zeigte sich in vielen Studien hingegen eine relativ geringe Erfolgsrate [58–60]. Als Limitation der HIFU wurden apikale Läsionen erkannt, die aufgrund des notwendigen Sicherheitsabstands zum externen Sphinkter nicht hinreichend therapiert werden konnten [61, 62]. Auch große Prostatae (> 40 ml) und anteriore Lokalisationen des Tumors [30, 63–65] stellten Limitationen dar. Im Jahr 2008 stellten Muto et al. [66] erstmals Ergebnisse zu einer fokalen HIFU-Anwendung vor, die eine negative Biopsierate von 72% im Vergleich zu 82% im *whole-gland* Ansatz dokumentierten.

Die Erwartung an fokale Ansätze, für ausgewählte Patienten ein geringeres Nebenwirkungsspektrum bei gleichbleibender Tumorkontrolle zu erreichen, wurde durch nachfolgende Studien gestützt [67–69]. Mit der Weiterentwicklung der HIFU-Technik verringerten sich auch die Häufigkeiten von Folgeeingriffen und biochemischer Rezurrenz [70, 71]. Allerdings bestätigten sich - insbesondere im fokalen Ansatz – die schlechten onkologischen Resultate von HIFU bei D'Amico-Hochrisikotumoren. Tatsächlich zeigten sich bessere Ergebnisse, wenn die Einschlusskriterien auf *low*- und *intermediate-risk* Tumoren beschränkt wurden [27, 72, 73]. Zudem war HIFU mit einem höheren Risiko einer *Salvage*-Therapie (i.e. eine notwendige Sekundärtherapie bei Tumorrezidiv oder -residuum) assoziiert [74–76].

Als Stärke der HIFU zeichnete sich die geringe Nebenwirkungsrate aus: Im Vergleich zur Kryotherapie zeigten sich weniger Nebenwirkungen, so war vor allem die erektile Funktion häufiger erhalten [74, 77–79]. Im Vergleich mit der RPE (*matched-pair*-Analyse) zeigte die HIFU - bei vergleichbarer [75, 80] oder unterlegener [76] onkologischer Effektivität - ein besseres Nebenwirkungsprofil, insbesondere bei der Kontinenz. Bei Beschränkung auf *low*- und *intermediate-risk* Tumoren war der *trifecta-Score* - bestehend aus erektiler Funktion, Kontinenz und histologischem *follow-up* - der HIFU dem der RPE überlegen [81].

In weiterführenden Studien wurde die HIFU auch als Option zur *Salvage*-Therapie beim radiorekurrenten PCa evaluiert [82–86], zeigte sich jedoch hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsprofil der Brachytherapie und der externen Radiotherapie unterlegen [87].

Die Diskussion der verschiedenen Therapieoptionen wird (weiterhin) kontrovers bleiben, solange prospektive randomisierte Studien fehlen. Generell können bisher nur Studien herangezogen werden, die sowohl in der Patientenselektion als auch in den Endpunkten heterogen und somit nur eingeschränkt vergleichbar sind. Eine erste randomisiert-kontrollierte, direkte Vergleichsstudie zwischen HIFU und RPE wurde angekündigt [88], die Ergebnisse stehen derzeit noch aus.

1.4. Die Auswirkungen von HIFU auf histologischer Ebene

Seit den ersten Anwendungen der HIFU haben sich viele Arbeitsgruppen mit den nachweisbaren Effekten auf histologischer Ebene beschäftigt. In mehreren Studien zeigte das histologische Korrelat der erzeugten Läsion unabhängig vom thermischen Ablationsverfahren identische Merkmale [89, 90], weshalb sich einzelne Ergebnisse anderer Techniken übertragen lassen. Das vielfach beschriebene, wesentliche histologische Korrelat der HIFU-Läsion ist eine Koagulationsnekrose, die oft von Inflammation begleitet wird [91–95]. Van Leenders et al. beschrieben die Abwesenheit von CK8 als Hinweis auf einen schweren Zellschaden [94]. Der Marker war auch abwesend, wenn konventionell-mikroskopisch intakte Tumorzellen gefunden werden. Häufig zeigten sich fibrotische Veränderungen, vor allem im benignen Stroma [95, 96], die nach Ryan et al. sogar prädiktiv für Tumorfreiheit seien [96]. Eine weitere typische Entität waren Hämorrhagien, die sich bevorzugt in der Peripherie der HIFU-Läsion zeigten [94, 95]. Des Weiteren wurde darauf hingewiesen, dass die Ablation inkomplett sei, da postinterventionell dorsal [63], ventral und lateral residuelles Gewebe nachweisbar war. In 25 % der Fälle beobachteten Madersbacher et al. eine intraprostatiche Kavität, die selbst nach 12-24 Monaten nachweisbar war [97]. Sasaki et al. stellten im Tiermodell fest, dass diese Kavität mit der Urethra kommuniziert [98] und urothelialisiert sei (**Abb. 6**).

1.5. HIFU – die Charakteristika der postinterventionellen MR-Bildgebung

Eine zentrale Limitation im Vergleich verschiedener Studien zu den postinterventionellen MR-Morphologien sind die nicht-standardisierten Zeitintervalle zwischen HIFU-Ablation und MRT-Untersuchungen. Aus diesem Grund werden im Folgenden unmittelbar postinterventionelle, dynamisch-rückläufige und persistierende Veränderungen voneinander abgegrenzt.

Die erste deskriptive Analyse nach *whole-gland* HIFU wurde von Rouvière et al. [30] vorgelegt. Dabei zeigten kontrastmittelverstärkte T1-Bilder (*contrast-enhanced T1*, ceT1) zwei bis fünf Tage nach HIFU

(d. h. unmittelbar postinterventionell) eine hypointense Läsion, die gut mit dem geplanten Zielvolumen korrelierte. Die Läsion war von einem breiten, irregulären hyperintensiven Rand umgeben (*rim enhancement*). Gezielte Biopsien dieses Randbereichs ergaben partielle oder totale Nekrosen und damit den gleichen lichtmikroskopischen Befund, der in der (zentralen) hypointensen Zone erhoben wurde. Auf postinterventionellen MRT-Aufnahmen geht die ceT1-hypointense Läsion in zentripetaler Richtung zurück und ist nach 3-5 Monaten nur in stark reduziertem Ausmaß oder gar nicht mehr darstellbar. Histologisch kann dieser Prozess als Ersatz des Prostataparenchyms durch fibrotisches Gewebe verstanden werden. Der hyperintense Rand verschmälert sich und wird regulärer. Im Einklang mit den o. g. histologischen Studien wird anterior (hier anterior basal) über residuelles Prostatagewebe berichtet.

Die MR-Charakteristika nach *whole-gland*-HIFU sind bereits von Kirkham et al. [29] beschrieben worden. Die MRT-Untersuchungen erfolgten 6 Monate nach HIFU und für einen Teil der Studienteilnehmer zusätzlich innerhalb des ersten Monats sowie 1-3 Monate postinterventionell. Kirkham et al. berichteten über eine initiale Volumenzunahme, die sich in der Bildgebung nach 6 Monaten in eine effektive Volumenabnahme umwandelt (**Abb. 7**). Dieser Verlauf wird mit postinterventioneller Ödembildung und Inflammation erklärt. Auch wird von initialen Hämorrhagien der Bläschendrüsen, entsprechend T1-Hyperintensitäten, berichtet. Wie bei Rouviere et al. zeigte sich nach einem Monat auf den ceT1-Aufnahmen ein zentrales, nichtanreicherndes Areal umgeben von einem hyperintensiven, 2-8 mm breiten Randbereich.

Gleichzeitig fand sich in variablem Ausmaß Residualgewebe, insbesondere im apikalen und posterioren Bereich. Apikal konnte dieses immer nachgewiesen werden, mutmaßlich als Folge des intendierten Sicherheitsabstands zum externen Sphinkter. Sechs Monate nach HIFU wird eine Volumenreduktion von mindestens 45 % beobachtet (Median 61 %). Mehrheitlich zeigt sich eine vergrößerte Prostatakavität in Kontinuität mit der Urethra. Darüber hinaus berichteten Kirkham et al., dass die drei Patienten mit dem größten anreichernden Volumen in der initialen postinterventionellen Bildgebung karzinompositive Kontrollbiopsien hatten.

Bei Hemi- und 2/3-HIFU fanden Hoquetis et al. sechs Monate nach HIFU eine mittlere Volumenreduktion von 45 cm³ auf 25 cm³ (-44%) [99]. In dieser Studie wurde bei allen Patienten mit Prostatavolumina >40ml eine präinterventionelle TUR-P durchgeführt - somit übersteigt die oben genannte Volumenabnahme die Reduktion, welche durch eine alleinige HIFU zu erwarten gewesen wäre. In einer unabhängigen Studie zur HIFU-Hemiablation haben Fomkin et al. eine Volumenabnahme von 49 % bestimmt [100].

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die diagnostische Güte der MRT für die postinterventionelle Evaluation nach HIFU. Sowohl Hoquetis et al. (Hemi-, 2/3-Ablation) wie auch Rosset et al. (*whole gland*-Ablation [101]) bewerten diese als hoch; eine Unterscheidung der HIFU-Technik scheint jedoch wichtig zu sein. So weist die MRT bei vollständiger Ablation ähnliche Sensitivitäten und Spezifitäten für die Detektion eines residuellen oder rekurrenten Prostatakarzinoms auf wie serielle PSA-Messungen [102]. Nach fokaler HIFU ist die MRT in der diagnostischen Güte den PSA-Messungen überlegen [25]. Hier fällt die PSA-Wert geringer als bei der Ganzdrüsen-Therapie ab, womit dieser als diagnostisches Werkzeug geschwächt wird.

Einige Studien haben die Verbesserung der Diagnostik durch dynamische kontrastmittelverstärkte Sequenzen (*dynamic contrast-enhanced (DCE) imaging*) evaluiert; die Verbesserung der diagnostischen Güte wird in zwei frühen Arbeiten nachgewiesen [16, 103]. In diesem Zusammenhang wird den ceT1-Sequenzen eine höhere Sensitivität, der Kombination von T2-weighted(T2w)- und Diffusion-weighted imaging(DWI)-Sequenzen eine höhere Spezifität zugesprochen [104]. Im Gegensatz dazu sehen Lotte et al. bei Hinzunahme der DCE keine signifikante Verbesserung in der diagnostischen Genauigkeit [105]. Im Zusammenhang mit der Diskussion um unterschätzte Toxizitäten von MR-Kontrastmittel [106] hätte dieses Ergebnis eine praktische Relevanz.

1.6. Diese Studie – Grundlagen und Entwicklung

Bisher sind die langfristigen MR-morphologischen Charakteristika der Prostata (abgesehen von volumetrischen Ergebnissen) nach hemiablativer oder fokaler HIFU kaum beschrieben. Studien, die zur detaillierten Deskription der postinterventionellen MR-Morphologien konzipiert wurden, liegen nur für die *whole-gland* HIFU [29, 30] vor. Ferner konzentrierten sich frühere MRT-Studien mehrheitlich auf einen Zeitraum bis sechs Monate nach Ablation [25, 29, 30, 99, 102, 103]. Durch den mittlerweile häufigen Einsatz der MRT im Rahmen der Rezidivdiagnostik, erlangen jedoch gerade die langfristig zu erwartenden Befunde zunehmend Bedeutung. Zielsetzung dieser Arbeit war daher die detaillierte, deskriptive Analyse eines geeigneten Datensatzes, um zukünftig besser typische gegen karzinomverdächtige postinterventionelle Befunde abgrenzen zu können.

Für unilaterale HIFU wurde erwartet, dass zentrale Befunde früherer Studien zur *whole-gland* HIFU stark alteriert sein sollten – u.a. durch die mechanische Beeinflussung von Seiten der untherapierten kontralaterale Prostatahälfte. Dabei sollten die morphologischen Charakteristika neu evaluiert und die Reproduzierbarkeit der Befunde wichtiger bisheriger *whole-gland*-HIFU-Befunde [29, 30] überprüft werden. Hierzu zählten insbesondere:

- Reduzierung des Prostatavolumens
- hyperintenser, mit der Zeit regredienter Randbereich
- hypointense, mit der Zeit regrediente zentrale Zone
- zentrale Kavität und ihr Verhältnis zur Urethra

Eingeschlossen wurden Patienten mit negativen postinterventionellen Kontrollbiopsien und MRT-Untersuchungen vor HIFU-Ablation sowie 12 Monate postinterventionell. Hierbei konnte auf Daten von 30 Patienten aus drei Standorten zurückgegriffen werden. Diese Fälle waren Teil einer multizentrischen Studie zum funktionellen und onkologischen Outcome nach hemiablativer HIFU [27]. Notwendige weitere Daten durften der Studiendatenbank entnommen werden.

In der ersten Projektphase wurden orientierend die postinterventionellen MRT-Untersuchungen deskriptiv analysiert.

Darauf beruhend erfolgte die konsensuale Auswahl geeigneter Parameter (Auswertungsbogen siehe **Tab.1**), um eine standardisierte Analyse der vorliegenden Bildgebungen durchzuführen. Ein Radiologe mit sieben Jahren Erfahrung in der mpMRT-Beurteilung der Prostata wertete daraufhin die MRT-Aufnahmen hinsichtlich dieser Parameter aus und war dabei gegenüber den histologischen Befunden verblindet.

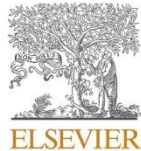
Im Rahmen der ersten Auswertungen der postinterventionellen MRT wurde eine erweiterte Studienkohorte überprüft, welche auch Patienten mit tumorpositiven Rebiopsien umfasste. Hier zeigten sich charakteristische Muster, die auf Tumorrekurrenz hinzuweisen schienen. Allerdings war es in der uns zur Verfügung stehenden kleinen Patientenkohorte (nur 12 tumorpositive Rebiopsien im Ablationsbereich) nicht möglich, bezüglich dieser Muster hinreichende Signifikanzniveaus zu erreichen. Daher wurde bewusst entschieden, die Fragestellung nach Rekurrenz-assoziierten Befunden aus der vorliegenden Publikation auszuklammern.

In der orientierenden Analyse zeigte sich die Protrusion des kontralateralen Prostatalappens zur abladierten Seite als hochprävalentes Muster. Zur Diskussion stand die Frage, ob sich die kontralaterale Prostatahälfte postinterventionell lediglich verschoben oder (kompensatorisch) vergrößert hatte. Deshalb wurde sich – statt für eine alleinige Gesamtvolumetrie - für eine separate Schicht-für-Schicht-Volumetrie der beiden Prostatalappen und der gesamten Prostata entschieden. Hierbei kam eine in der Radiologie entwickelte Software zum Einsatz, mit der sich Subvolumina in Abhängigkeit von definierten Signalintensitäten bestimmen ließen. Nach visueller Auswahl geeigneter Schwellwerte wurden die Teilvolumina für T2-hypointense, T2-normointense und T2-hyperintense Bereiche innerhalb der Prostata berechnet, welche fibrotisches Gewebe, residuelles Prostatagewebe und Flüssigkeitsakkumulation repräsentieren sollten (Beispiel: **Tab. 2**). Entsprechend

den Beobachtungen von Müller-Lisse et al. [93] wurden die volumetrischen Analysen wegen der besseren Abgrenzbarkeit intraprostatischer Veränderungen in transversalen Schnitten durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser separaten Volumetrie und der radiologischen Bildanalyse vorab ausgewählter Parameter bildeten die Grundlage der vorliegenden Studie.

2. Originalpublikation [107]



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad



High-intensity focused ultrasound (HIFU) hemiablation of the prostate: Late follow-up MRI findings in non-recurrent patients

Alexander Schaudinn^{a,1}, Jakob Michaelis^{a,1}, Toni Franz^b, Phuc Ho-Thi^b, Lars-Christian Horn^c, Andreas Blana^d, Boris Hadaschik^{e,f}, Patrick Stumpp^a, Jens-Uwe Stolzenburg^b, Heinz-Peter Schlemmer^g, Timm Denecke^a, Harald Busse^a, Roman Ganzer^h, Nicolas Linder^{a,*}

^a Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

^b Department of Urology, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

^c Institute of Pathology, University of Leipzig, Leipzig, Germany

^d Department of Urology, Fürth Hospital, Fürth, Germany

^e Department of Urology, University Hospital Essen, Essen, Germany

^f Department of Urology, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

^g Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany

^h Department of Urology, Asklepios Hospital Bad Tölz, Bad Tölz, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:

Prostate cancer
MRI
High-intensity focused ultrasound
Hemiblation
Post-therapeutic
Post-HIFU

ABSTRACT

Objectives: Focal therapy with high-intensity focused ultrasound (HIFU) is an emerging option for the treatment of prostate cancer and often followed up by MRI. Image assessment of treatment failure, however, requires proper knowledge about typical procedure-related changes in prostate MRI, which is sparse, in particular for unilateral HIFU treatment and late follow up (beyond 6 months). The goal of this study was therefore to compile the type and frequency of such MRI findings in selected patients without recurrent cancer 12 months after prostate hemiablation.

Methods: Data from a prospective multicenter trial on HIFU hemiablation were reviewed retrospectively. Trial patients have had a late follow-up by MRI (at around 12 months) and either MRI/transrectal ultrasound (TRUS) fusion or standard TRUS-guided biopsy. This work deliberately included patients with non-recurrent cancer in the treated prostate lobe in per-protocol biopsy leaving 30 men with initial International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group of 1 or 2. Six categories of potential HIFU-related MRI features were assessed by an expert committee and then evaluated by two readers in consensus: 1. shrinkage of the treated lobe, 2. residual prostate tissue, 3. fluid-filled cavity, 4. fibrosis, 5. hematoma residuals (in the prostate or seminal vesicles) and 6. contrast enhancement of the ablated area.

Results: Shrinkage of the ablated lobe was seen in 93% of the cases with an average percent volume change of -37% (range: -70% to +108%). In the contralateral lobe, the volume remained practically the same (-2% on average, $p = 0.804$). In the ablated lobe, the frequency of fibrosis was 97%. Residual prostate tissue was seen in 93% of the cases. The frequency for fluid-filled cavities was 97%, with the wide majority (90%) contiguous with the urethra. Hematoma residuals in the prostate and in seminal vesicles were found in 47% and 10% of the patients, respectively. Contrast enhancement was both rim-like (50%) as well as diffuse (33%) within the ablated area.

Abbreviations: DCE, dynamic contrast-enhanced [imaging]; DWI, diffusion-weighted imaging; FOV, field of view; FA, flip angle; FS, fat-suppressed; FT, focal therapy; HIFU, high-intensity focused ultrasound; MRI, magnetic resonance imaging; PCa, prostate carcinoma; PI-RADS, prostate imaging reporting and data system; PSA, prostate-specific antigen; RESOLVE, read-out segmented echo planar imaging; SI, signal intensity; SG, slice gap; SS-EPI, single-shot echo planar imaging; ST, section thickness; TWIST, time-resolved angiography with stochastic trajectories; TR, repetition time; TE, echo time; TSE, turbo spin echo; TRUS, transrectal ultrasound; VIBE, volumetric interpolated breath-hold examination.

* Corresponding author at: Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Leipzig, Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Germany.

E-mail address: nicolas.linder@medizin.uni-leipzig.de (N. Linder).

¹ Alexander Schaudinn and Jakob Michaelis contributed equally to this work.

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109957>

Received 13 August 2021; Received in revised form 30 August 2021; Accepted 6 September 2021

Conclusion: In our case series of HIFU hemiablation in the prostate, shrinkage, residual prostate tissue, fluid-filled cavities contiguous with the urethra and fibrosis were very common late MRI findings of the ablated lobe in non-recurrent patients. Rim-like contrast enhancement or diffuse one within the ablated area were less frequent.

1. Introduction

Focal therapy is an emerging experimental treatment for selected patients with localized prostate cancer (PCa) [1]. The underlying idea is to provide an option with less side effects than the established radical procedures – prostatectomy and radiotherapy. Among different therapy approaches [2,3], high-intensity focused ultrasound (HIFU) seems to currently provide the highest level of evidence with the option of focal treatment, hemiablation or whole-gland ablation.

For the follow-up of HIFU ablation [4], multiparametric MRI (mpMRI) has become a powerful diagnostic tool in addition to digital rectal examination and prostate-specific antigen (PSA) with MRI fusion biopsy largely replacing repeat standard (TRUS) biopsy [5,6].

The knowledge of typical HIFU-related MRI features in the prostate at late follow-up (more than six months after hemiablation) is rather limited [7]. So far, studies have focused on the diagnostic accuracy of MRI for the detection of recurrent disease [5,6,8–12]. Other studies have reviewed HIFU-related MRI changes, but primarily for ablations of the whole gland [13,14]. Reports on benign findings after hemiablation are rare. A systematic account of hemiablation-related MRI features at late follow-up is essential for proper image interpretation and may also spare men unnecessary biopsies. The goal of this retrospective, multi-center study was therefore to identify and report the type and frequency of post-therapeutic MRI features in patients with no recurrent cancer 12 months after HIFU hemiablation.

2. Materials and Methods

2.1. Study cohort

Patient data from a prospective, multicenter trial on focal prostate cancer treatment by HIFU hemiablation (*HEMI*, protocol AP 68/11 of the German Study Group of Urologic Oncology AUO) were analyzed retrospectively [3]. All patients were treatment naive and had unilateral, low to intermediate risk, systematic TRUS (transrectal ultrasound) biopsy-proven PCa [15] with Gleason score $\leq 7 = 3 + 4$, clinical stage T1c-T2a and prostate specific antigen (PSA) < 10 ng/ml. Patients had provided written informed consent and data analysis was approved by the institutional review boards of the respective therapy sites. In this work, we deliberately included 30 of 42 treated patients with negative follow-up biopsies 12 months after HIFU. MRI findings before and 12 months after HIFU were compared.

2.2. HIFU procedure

HIFU hemiablation was performed under TRUS guidance at three study sites (A-C). Details of the procedure have been reported elsewhere [3]. Twenty-seven of the patients were treated with the Focal One device and three with the Ablatherm Integrated Imaging device (both EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France). Contrast-enhanced ultrasound control was not part of the study protocol.

2.3. MRI protocol

Pre-HIFU and post-HIFU MRI was carried out at the study sites (A: 22, B: 2, C: 3) but for three patients who were examined in an outpatient center. Every patient underwent MRI at 3 T (A: Magnetom Trio, B: Skyra, C: Prisma, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) using a combination of pelvic and spine array coils for signal reception. Gastrointestinal motility was treated by intravenous administration of

either 40 mg butylscopolamine (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Germany) or 1 mg glucagon (Glucagen, Novo Nordisk, Gentofte, Denmark). Examinations included T2-weighted imaging (T2w) in three planes (transverse, sagittal and coronal) and transverse contrast-enhanced T1 weighted-imaging (ce-T1w) following a 15–20 mL bolus injection of contrast agent (Gadovist, Bayer Pharmaceuticals, Berlin, Germany). Transverse diffusion-weighted imaging (DWI) was part of the MRI protocol at two study sites (27 of 30 patients). An overview of the main imaging parameters is given in Table 1.

2.4. MRI analysis

All MR images were analyzed using clinical imaging software (Syngo Plaza, Siemens, Erlangen, Germany; Phillips IntelliSpace Portal, Philips, Hamburg, Germany). In a first step, potential T2w, DWI and ce-T1w (last image of the series) image features possibly related to post-HIFU changes were classified by a group of four radiologists (A.S., P.S. and N.L. with 7 and J.M. with 2 years' experience in prostate MRI) into six categories: 1. shrinkage of the treated lobe (volume reduction, midline shift) 2. residual prostate tissue, 3. fluid-filled cavity, 4. fibrosis, 5. hematoma residuals (prostate or seminal vesicles) and 6. contrast enhancement of the ablated area (rim-like vs. diffuse). Features were typically taken from the literature except for the midline shift - see Table 2 for details. One experienced radiologist (A.S.) then analyzed the identified post-HIFU features in all MR images with respect to mere presence, localization, orientation, shape and size. Ambiguous findings were reported in consensus with a second expert reader (N.L.).

Prostate volumes of the treated lobe, contralateral lobe and total gland were determined in T2w images (before and after HIFU) using an in-house manual segmentation tool. The post-therapeutic midline-shift was measured as the lateral displacement of the prostate midline with respect to the median plane. A voxel-based analysis of crude T2w signal intensities (SI) was used to quantify the volumes of three very common post-therapeutic entities, (i) fibrosis with low signal intensity (SI) [16,17], (ii) residual prostate tissue with intermediate SI [18] and (iii) fluid cavity with high SI [13]. Focal hyperintensities on enhanced T1w images in either prostate or seminal vesicles were considered as residual hematoma [14]. Contrast enhancement around and inside the ablated area were classified as rim-like [13] or diffuse [7].

2.5. Analysis and statistics

Frequencies of post-therapeutic image features were reported in percentages and were classified as very common (80% and more), common (60–79%), less common (40–59%), occasional (20–39%) and rare ($< 20\%$). Differences between time points were analyzed with SPSS 24 (IBM, Armonk, NY) at a significance level of 0.05.

3. Results

3.1. Patient characteristics

At baseline, patients were 64.3 (range 48.9–75.1) years old on average and had a mean PSA of 6.5 (2.4–9.9) ng/mL. All patients (but one) underwent HIFU treatment of a localized ISUP Grade Group 1 (Grade Group 2) cancer. The HIFU procedure was followed up by MRI at an average of 346 (228–449) days and by biopsy at an average of 374 (246–468) days. At that time, the mean PSA had dropped to 4.0 (0.8–15.6) ng/mL.

3.2. MRI findings 12 months after HIFU hemiablation

The mean volume (\pm standard deviation, range) of the treated lobe decreased from 19.2 (\pm 7.0, 9.7 to 37.6) mL at baseline to 11.7 (\pm 6.0, 4.3 to 30.6) mL after HIFU hemiablation corresponding to a highly significant volume change of -37% ($\pm 33\%$, -70% to $+108\%$, $p < 0.001$) (Fig. 1). The volume of the contralateral lobe (18.9 to 18.7 mL or about -2% on average) did not change significantly ($p = 0.804$) whereas that of the whole gland (38.4 to 30.3 mL or about -20% on average) was also reduced significantly ($p < 0.001$). The resulting midline shifted an average of 5.3 (± 2.5 , 0 to 11) mm toward the treated side.

Very common MRI findings in the ablated lobe were shrinkage (93%) with midline shift (97%), residual prostate tissue (93%), fluid-filled cavity (97%) and fibrosis (93%) – see Fig. 2 for details.

In the treated lobe, the volume of residual prostate tissue was 9.6 ± 5.1 (range 3.6 to 27.6) mL. In 82% of the cases, this made up over one third of the baseline lobe volume (Fig. 2). Residual prostate tissue was typically perfused (86%) and located primarily in the anterior (79%) or apical (68%) part of the ablated lobe.

Fibrosis volume was generally small (1.1 ± 0.8 , range 0.2 to 4.0) mL, and often found at the lateral aspect of the fluid-filled cavities. Five characteristic post-therapeutic image findings are illustrated in Fig. 3.

The shape of the fluid-filled cavity (in axial images) was semilunar in 76% of the respective cases. The cavity was contiguous with the urethra in 90% of the cases. Their overall volume ranged between less than 0.1 mL and 1.7 mL (median 0.13 mL) with two extreme outliers at 4.7 mL and 16.2 mL (see Figs. 1 and 4 for sample images).

Focal hematoma residuals in the prostate (46.7%) were less common and post-therapeutic changes of the seminal vesicles, such as swelling, atrophy or hematoma residuals, were rare (10%).

Two forms of post-therapeutic contrast enhancement were detected. A rim-like enhancement with a mean diameter of 2.3 (± 0.6 , 1.0 to 3.3) mm (Fig. 5) was seen in 50% of the cases, every third case showed a slight diffuse enhancement within the ablated area.

In diffusion-weighted imaging, ADC hypointensities in the ablated area showed different levels of homogeneity but no corresponding hyperintensities on high-b-value images.

4. Discussion

Little is still known about late MRI findings in prostate tissue (beyond 6 months) after HIFU hemiablation. Prior results have used whole-gland ablation instead [9,13,14] or have focused on the diagnostic accuracy

Table 2
Investigated post-HIFU MRI features.

MRI Category	Sub-feature	Description	References
1. shrinkage	a. volume reduction	Quantitative measurement of the treated lobe volume in T2w	[7,13,14,18]
	b. midline shift	Displacement of prostate midline toward ablated side	
2. residual prostate tissue		T2w isointense tissue with no focal or early contrast enhancement and no DWI restriction	[7,13,14,18]
3. fluid-filled cavity		Well circumscribed, homogeneous T2w hyperintensity typically contiguous with the urethra	[7,13]
4. fibrosis		Strongly T2w hypointense prostate tissue with restricted contrast enhancement	[16,17]
5. hematoma residuals	a. intraprostatic	Focal T1w hyperintensity in unenhanced image	[13,14,17]
	b. seminal vesicle	T1w hyperintensity in seminal vesicles in unenhanced image	
6. contrast enhancement	a. rim-like	Contrast enhancement around the ablated area	[9,13,14]
	b. diffuse	Discrete, non-focal contrast enhancement within the ablated, T2w-hypointense area	[7]

MRI categories 1, 5 and 6 include more than one feature. MRI categories two to four correspond synonymously to the MRI feature. All features pertain to the ablated prostate lobe

for the detection of recurrent disease [12–14,16–18]. MRI follow-up is often limited to six months only [7], with two exceptions [6,11]. In this work, we have identified a number of characteristic image findings in the ablated prostate lobe 12 months after HIFU hemiablation.

Prostate volume was reduced consistently, but the exact amount (average of 20% for the whole gland) was less than expected and also falls short of different literature findings: about 44% [19] and 49% [20] after hemiablation and about 61% after whole-gland ablation [13].

This discrepancy could be related to the HIFU procedure itself, as the prostate volume on the ablated side was primarily made up of residual and perfused tissue located in the anterior and apical parts of the gland. Such a pattern would be in line with the intent to spare sensible

Table 1
MRI parameters for post-HIFU follow up at three study sites.

Site	Sequence	Plane	b-values [s/mm ²]	Slices	ST [mm]	SG [mm]	TR [ms]	TE [ms]	FOV [mm]	Matrix	FA [°]
A 3 T Trio	T2w TSE	tra	50, 500, 800, 1500	20	3.0	0.9	5790	106	180 × 180	320 × 256	180
		cor		19	3.0	0.6	6360	103	180 × 180	320 × 272	180
		sag		16	3.0	0.9	5380	106	180 × 180	320 × 272	180
	DWI SS-EPI	tra		19	3.0	0.9	3200	74	250 × 250	180 × 94	90
		DCE T1w TWIST		tra	20	3.0	0.0	3.9	1.7	180 × 180	192 × 173
B 3 T Skyra	T2w TSE	tra	0, 100, 800, 1500	25	3.0	0.6	4000	101	200 × 200	320 × 256	150
		cor		26	3.0	0.6	4000	101	200 × 200	320 × 310	150
	sag	26		3.0	0.6	4000	101	200 × 200	320 × 310	150	
	T1w TSE	tra		25	3.0	0.6	709	20	200 × 200	320 × 256	150
		tra		25	3.5	0.0	5090	57	200 × 200	118 × 118	180
	DWI RESOLVE	tra		24	3.0	0.0	5	1.7	200 × 200	128 × 128	15
		tra		25	3.0	0.6	733	20	200 × 200	320 × 256	150
	C 3 T Prisma	T2w TSE		tra	0, 100, 800, 1500	25	3.0	0.0	8080	145	200 × 200
cor			25	3.0		0.0	8000	145	200 × 200	320 × 256	148
T2w BLADE		sag	25	3.0		0.9	5000	105	200 × 200	320 × 320	131
CE T1w VIBE FS		tra	160	1.2		0.0	4	2	380 × 260	320 × 165	9
		cor	37	4.0		0.8	773	13	326 × 360	320 × 203	120

All measurements with pelvic phased-array coils (6 – 32 channels).

TSE: turbo spin echo; DWI: diffusion-weighted imaging; SS-EPI: single-shot echo planar imaging; DCE: dynamic contrast-enhanced; TWIST: time-resolved angiography with stochastic trajectories; RESOLVE: read-out segmented echo planar imaging; VIBE: volumetric interpolated breath-hold examination; FS: fat suppressed; tra: transverse; cor: coronal; sag: sagittal; ST: section thickness; SG: slice gap; TR/TE: repetition/echo time; FOV: field of view, FA: flip angle.

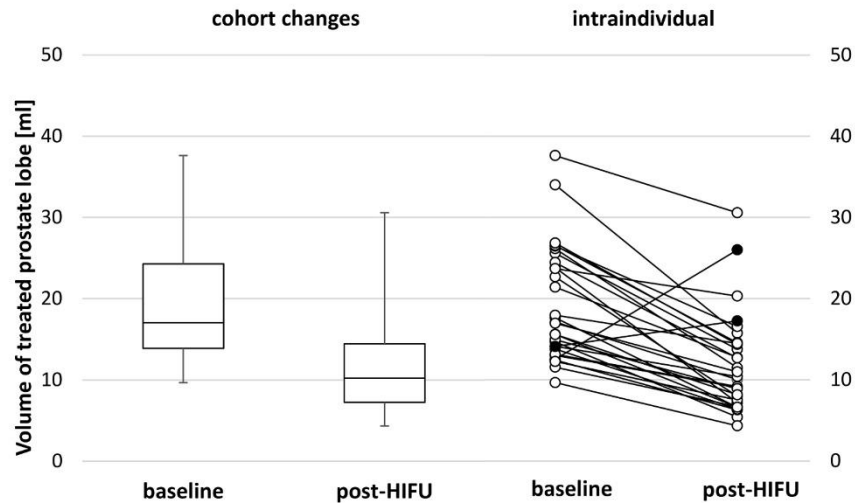


Fig. 1. Changes of MRI-derived volume of the treated prostate lobe for 30 patients who underwent TRUS-guided hemiablation. Plots at baseline and 12 months after treatment for the entire cohort (left and middle, box and whiskers) and intraindividually (right, lines). In two cases, intraprostatic fluid had increased the volume of the treated lobe.

neighboring structures like the bladder, rectal wall or external urethral sphincter by some urologists. Our observations are similar to those of a whole-gland HIFU study by Kirkham et al. who reported relevant amounts of residual prostate tissue at the apex and close to the rectum [13]. A study by Rouvière et al. has also interpreted the anterior parts of all 22 patients at 6-month MRI follow-up (average of 8 mL or 16.4% of the preoperative volume) as normal tissue suggesting that they were not treated sufficiently [14]. A similar observation was made in a histopathological analysis of prostatectomy specimens by van Leenders et al. [18]. Their finding can be explained by the limited maximum height of the induced lesions with the respective ablation devices (40 or 26 mm) [21,22]. Other explanations for untreated prostate areas include intraprostatic motion or thermoelastic deformations.

It should be stressed that our results were obtained with two ablation devices at three different sites with a corresponding variability in technical parameters and local practice. In addition, the effect could be related to the recovery of the so-called penumbra tissue resulting in a slight volume increase over time [23].

Another very common (93%) MRI feature were small (typically below 1 mL) T2w-hypointense areas with restricted contrast enhancement regarded as fibrosis. Such a finding agrees with previous MRI [9] and histopathological studies [17] who have concluded that, after 6 months, fibrotic tissue will have replaced the HIFU-induced necrosis [7].

Fibrosis was typically observed around or lateral to fluid cavities which were highly variable in size. Some cases showed large cavities, similar to those previously reported on 6-month follow-up MRI after either whole-gland HIFU or transurethral resection [13,24]. In T2w images, almost all cavities were contiguous with the urethra, in line with previous findings [13]. It remains unclear whether they correspond to either seromas or intraprostatic urinomas. Further examinations, such as fluid aspiration with a subsequent analysis of creatinine content, may help to clarify this question.

The untreated lobe typically bulged into the ablated side generating a small but consistent midline shift. The assumption of a contralateral hypertrophy, however, is discouraged by the finding that the volume of the untreated lobe did not change significantly.

The less common focal T1w hyperintensities seen on unenhanced images were interpreted as hematoma residuals. This is backed by an independent study where hemorrhage was confirmed in biopsy specimens in 44% of the patients at 6-month follow up [17]. Other studies have seen T1w hyperintensities as well, but only up to a follow-up of 1

month [7,13,14].

Previous studies have attributed the rim-like contrast enhancement around the ablated area to inflammation combined with edema that usually disappeared after 5–6 months [9,13,14]. Here, however, a slight rim enhancement was seen in half of the cases 12 months after therapy. This might be explained by the differences in ablation techniques (hemigland instead of whole-gland) and follow-up timepoint (12 months vs. 6 months).

Chronic inflammation might also be the cause of a subtle, diffuse contrast enhancement within the ablated area (T2w hypointense, without DWI restriction), which we observed in about 33% of our cases. This interpretation is supported by 6-month follow-up pathology results of chronic or granulomatous inflammation found next to areas with mild or moderate fibrosis in all cases [24]. Such a post-therapeutic MRI finding seems reasonable but reports have been rare [23].

In the light of the different patterns of post-HIFU contrast enhancement observed here (within or around the ablated area as well as within residual prostate tissue) care should be taken to properly distinguish it from early, focal enhancement - a common MRI hallmark for recurrent cancer [8,9].

Diffusion-weighted imaging showed no evidence for malignancy. The assessment of diffusion information might be impeded by T2-blackout effects reported for fibrosis and scarring [25].

Post-HIFU effects in the seminal vesicles after 12 months were generally rare with few cases showing atrophy, swelling or T1w hyperintensity, the latter interpreted as hematoma residuals. Hematoma seems to be a consistent early finding after therapy instead, as suggested by the incidence of 27 to 28 observed after one month by Kirkham et al. [13].

Our study is primarily limited by the retrospective design and sample size, though the number of patients is still within the range of numbers in previous works [8,9,13,14]. This can be explained by HIFU hemiablation still being an experimental therapeutic approach. Another limitation is imposed by the use of different MRI parameters at the three major imaging sites. Standardization of imaging protocols and parameters will contribute to the reliability of future studies assessing the response to HIFU or other focal therapies. Postinterventional contrast-enhanced ultrasound was not part of the original study protocol but should be considered in future work to identify residual prostate tissue on the ablated side.

In conclusion, we have identified a number of typical MRI findings in

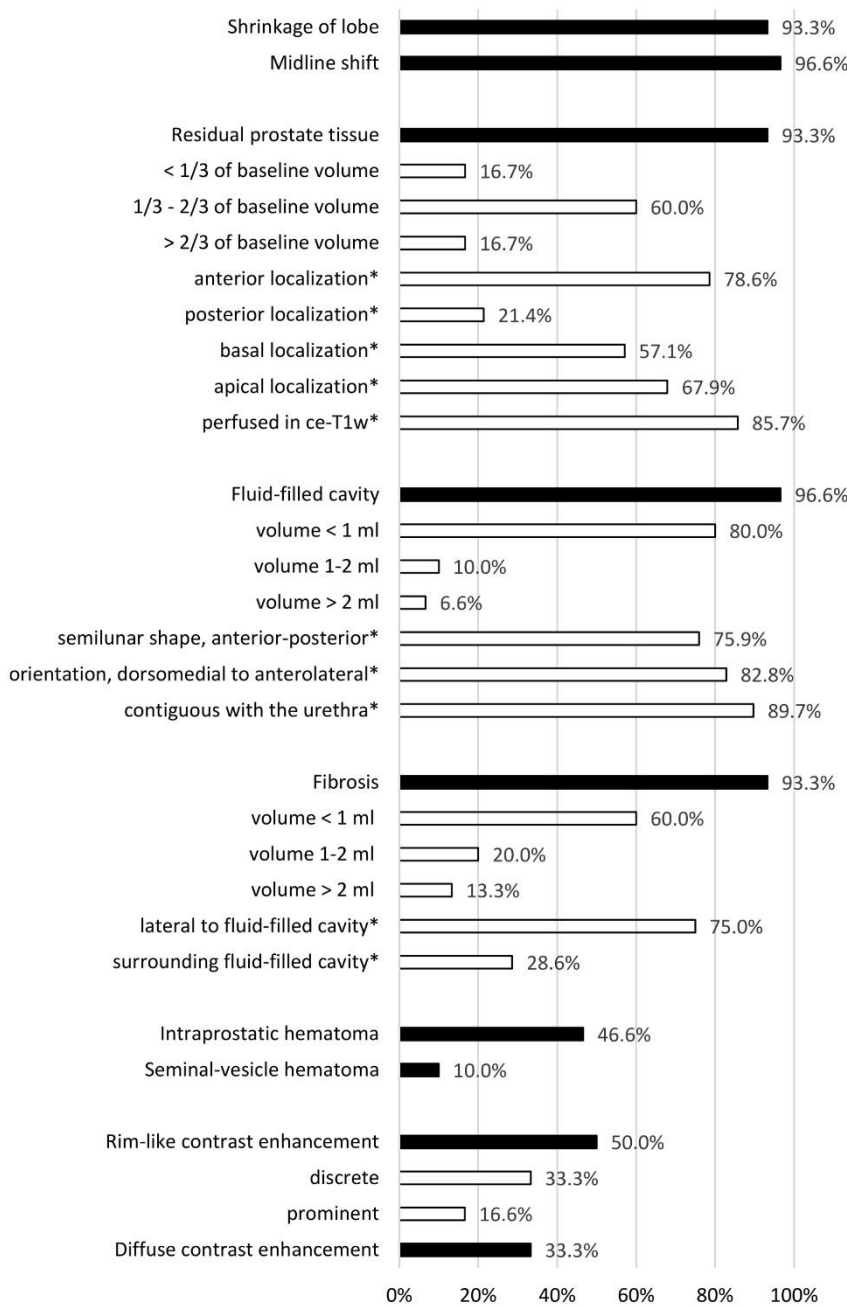


Fig. 2. Relative frequencies of prostate MRI features (in percent of all 30 cases) 12 months after HIFU hemiablation. Findings are grouped in six categories (top to bottom): shrinkage, residual prostate tissue, fluid-filled cavity, fibrosis, hematoma residuals and pattern of contrast enhancement. The specific MRI features are highlighted as solid bars, secondary characteristics are shown as open bars. Secondary characteristics marked with asterisk are not exclusive and relative frequencies may add up to more than 100%.

the prostate seen 12 months after HIFU hemiablation. The most common ones were shrinkage of the lobe with midline shift, notable amounts of residual prostate tissue, fluid-filled cavities contiguous with the urethra and small amounts of fibrosis. These results should increase the confidence in MRI for the control of focal prostate therapy potentially reducing the need for invasive biopsies.

CRedit authorship contribution statement

Alexander Schaudinn: Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Supervision. **Jakob Michaelis:** Methodology, Formal

analysis, Data curation, Writing – original draft. **Toni Franz:** Writing – review & editing. **Phuc Ho-Thi:** Writing – review & editing. **Lars-Christian Horn:** Writing – review & editing. **Andreas Blana:** . **Boris Hadaschik:** . **Patrick Stumpp:** Conceptualization. **Jens-Uwe Stolzenburg:** . **Heinz-Peter Schlemmer:** . **Timm Denecke:** Writing – review & editing, Supervision. **Harald Busse:** Methodology, Writing – review & editing, Supervision. **Roman Ganzer:** Conceptualization, Writing – review & editing. **Nicolas Linder:** Conceptualization, Methodology, Writing – original draft, Writing – review & editing, Supervision, Project administration.

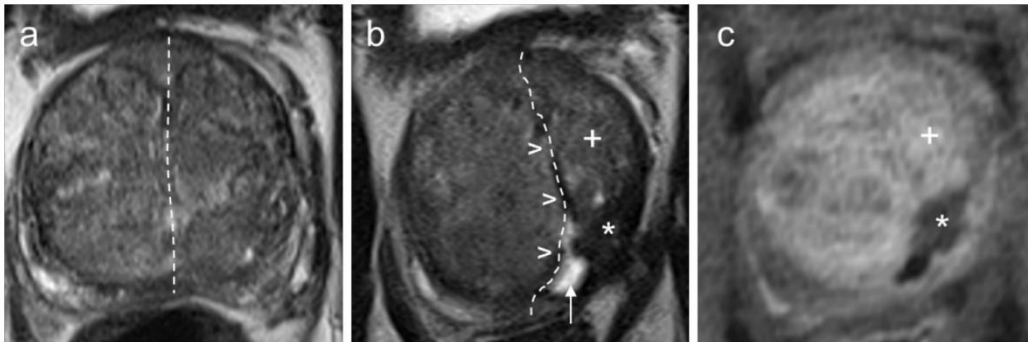


Fig. 3. Axial MR images of a 74-year-old patient with an ISUP Grade Group 1 cancer in the left prostate lobe. **a.** highly symmetric prostate appearance on T2w image at baseline with a rather straight midline (dashed). **b.** T2w image 12 months after hemiblation with residual prostate tissue anterior (plus sign). Midline shift (arrowheads) towards the treated side. Posterior signs of fibrosis (asterisk) and fluid-filled cavity (arrow) contiguous with the urethra. **c.** Corresponding DCE image (last time point) with contrast enhancement in the residual prostate tissue (plus sign) but not in the fibrotic area (asterisk).

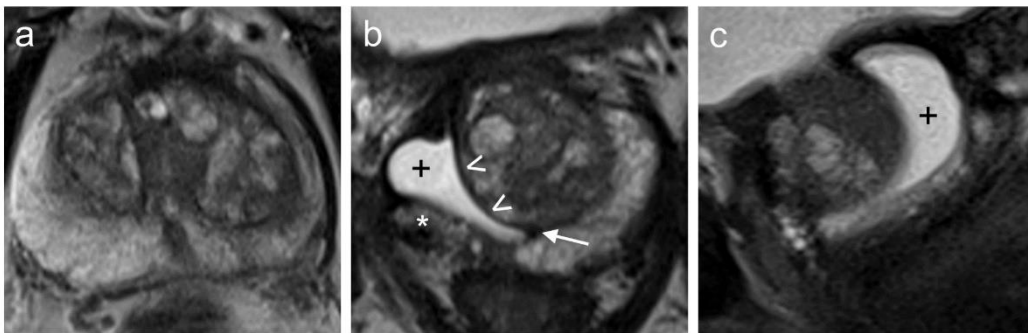


Fig. 4. T2w MR images of a 66-year-old patient with a TRUS-confirmed ISUP Grade Group 1 PCa in the right prostate lobe at baseline (**a**) and 12 months after HIFU hemiblation (**b,c**). Large, semilunar fluid cavity (plus signs) at the prostate base on axial (**b**) and sagittal (**c**) views in contact with the urethra (arrow). Arrowheads indicate apparent tissue shift between dorsomedial and anterolateral parts. Residual prostate tissue can be seen posterolaterally in the peripheral zone (asterisk).

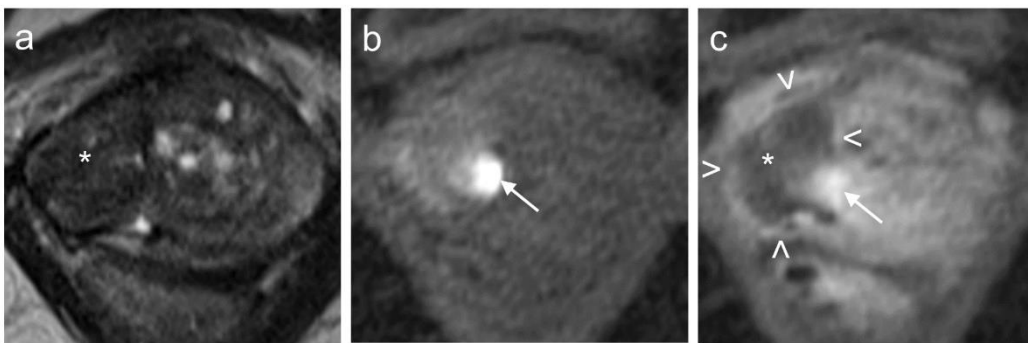


Fig. 5. Axial MR images of a 73-year-old patient with an ISUP Grade Group 1 PCa (at baseline) in the right prostate lobe 12 months after HIFU hemiblation. **a.** Ablated tissue with T2w hypointensity (asterisk). **b.** Focal hyperintensity in unenhanced T1w image (arrow), most likely residual hematoma. **c.** DCE image (last time point) with contrast enhancement around (arrowheads, rim), not within the ablated area (asterisk).

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109957>.

References

[1] M. Valerio, Y. Cerantola, S.E. Eggener, H. Lepor, T.J. Polascik, A. Villers, M. Emberton, New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A

- Systematic Review, *Eur. Urol.* 71 (1) (2017) 17–34, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.08.044>.
- [2] A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer, W.F. Wieland, High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience, *Urology* 63 (2) (2004) 297–300, <https://doi.org/10.1016/j.urol.2003.09.020>.
- [3] R. Ganzer, B. Hadaschik, S. Pahernik, D. Koch, D. Baumunk, T. Kuru, A. Heidenreich, J.-U. Stolzenburg, M. Schostak, A. Blana, Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiblation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound, *J. Urol.* 199 (4) (2018) 983–989, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2017.10.033>.
- [4] B.G. Muller, W. van den Bos, M. Brausi, J.J. Fütterer, S. Ghai, P.A. Pinto, I. V. Popenciu, T.M. de Reijke, C. Robertson, J.J.M.C.H. de la Rosette, S. Scintoni, B. Turkbey, H. Wijkstra, O. Ukimura, T.J. Polascik, Follow-up modalities in focal therapy for prostate cancer: results from a Delphi consensus project, *World J. Urol.* 33 (10) (2015) 1503–1509, <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1475-2>.
- [5] L. Dickinson, H.U. Ahmed, R.G. Hindley, N. McCartan, A. Freeman, C. Allen, M. Emberton, A.P. Kirkham, Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity-focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer, *Urol. Oncol.* 35 (2017) 30. e9–30. e15. DOI: 10.1016/j.urolonc.2016.07.015.
- [6] R. Lotte, A. Lafourcade, P. Mozer, P. Conort, E. Barret, E. Comperat, M. Ezziene, P.-H. de Guibert, S. Tavaloro, L. Belin, F. Boudghene, O. Lucidarme, R. Renard-Penna, Multiparametric MRI for Suspected Recurrent Prostate Cancer after HIFU: Is DCE still needed? *Eur. Radiol.* 28 (9) (2018) 3760–3769, <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5352-z>.
- [7] S. Ghafoor, A.S. Becker, D. Stocker, B.K. Barth, D. Eberli, O.F. Donati, H.A. Vargas, Magnetic resonance imaging of the prostate after focal therapy with high-intensity focused ultrasound, *Abdominal radiology (New York)* 45 (11) (2020) 3882–3895, <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02577-5>.
- [8] O. Rouvière, N. Girouin, L. Glas, A. Ben Cheikh, A. Gelet, F. Mège-Lechevallier, M. Rabilloud, J.-Y. Chapelon, D. Lyonnnet, Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI, *Eur. Radiol.* 20 (1) (2010) 48–55, <https://doi.org/10.1007/s00330-009-1520-5>.
- [9] S. Punwani, M. Emberton, M. Walkden, A. Sohaib, A. Freeman, H. Ahmed, C. Allen, A. Kirkham, Prostatic cancer surveillance following whole-gland high-intensity focused ultrasound: Comparison of MRI and prostate-specific antigen for detection of residual or recurrent disease, *Br. J. Radiol.* 85 (1014) (2012) 720–728, <https://doi.org/10.1259/bjr/61380797>.
- [10] R. Rosset, F. Bratan, S. Crouzet, H. Tonoli-Catez, F. Mège-Lechevallier, A. Gelet, O. Rouvière, Can pre- and postoperative magnetic resonance imaging predict recurrence-free survival after whole-gland high-intensity focused ablation for prostate cancer? *Eur. Radiol.* 27 (4) (2017) 1768–1775, <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4491-3>.
- [11] C.K. Kim, B.K. Park, H.M. Lee, S.S. Kim, EunJu Kim, MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer, *AJR Am. J. Roentgenol.* 190 (5) (2008) 1180–1186, <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2924>.
- [12] S. Cirillo, M. Petracchini, L. D'Urso, P. Dellamonica, R. Illing, D. Regge, G. Muto, Endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy to monitor the prostate for residual disease or local cancer recurrence after transrectal high-intensity focused ultrasound, *BJU Int.* 102 (2008) 452–458, <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.07633.x>.
- [13] A.P.S. Kirkham, M. Emberton, I.M. Hoh, R.O. Illing, A.A. Freeman, C. Allen, MR imaging of prostate after treatment with high-intensity focused ultrasound, *Radiology* 246 (3) (2008) 833–844, <https://doi.org/10.1148/radiol.2463062080>.
- [14] O. Rouvière, D. Lyonnnet, A. Raudrant, C. Colin-Pangaud, J.Y. Chapelon, R. Rouvier, J.M. Dubernard, A. Gelet, MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer, *Eur. Urol.* 40 (3) (2001) 265–274, <https://doi.org/10.1159/000049786>.
- [15] A.V. D'Amico, R. Whittington, S.B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J.E. Tomaszewski, A.A. Renshaw, I. Kaplan, C.J. Beard, A. Wein, Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer, *JAMA* 280 (1998) 969–974.
- [16] P. Ryan, A. Finelli, N. Lawrentschuk, N. Fleshner, J. Sweet, C. Cheung, T. van der Kwast, A. Evans, Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: Histopathological features in tumour and non-tumour tissue, *J. Clin. Pathol.* 65 (8) (2012) 729–734, <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200460>.
- [17] K. Biermann, R. Montironi, A. Lopez-Beltran, S. Zhang, L. Cheng, Histopathological findings after treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU), *Prostate* 70 (11) (2010) 1196–1200, <https://doi.org/10.1002/pros.170>.
- [18] G.J. van Leenders, H.P. Beerlage, E.T. Ruijter, J.J. de La Rosette, C.A. van de Kaa, Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localised adenocarcinoma of the prostate, *J. Clin. Pathol.* 53 (2000) 391–394.
- [19] L. Hoquetis, B. Malavaud, X. Game, J.B. Beauval, D. Portalez, M. Soulie, P. Rischmann, MRI evaluation following partial HIFU therapy for localized prostate cancer: A single-center study, *Prog. Urol.* 26 (9) (2016) 517–523, <https://doi.org/10.1016/j.purol.2016.07.006>.
- [20] R.N. Fomkin, E.S. Voronina, V.M. Popkov, G.N. Masiakova, B.I. Blumberg, Three-year results of the treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound, *Urologia* (2014) 37–43.
- [21] R. Ganzer, V.K.A. Arthanareeswaran, H.U. Ahmed, A. Cestari, P. Rischmann, G. Salomon, D. Teber, E. Liatsikos, J.-U. Stolzenburg, E. Barret, Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer? European Section of Urotechnology (ESUT) position statement, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 21 (2) (2018) 175–186, <https://doi.org/10.1038/s41391-018-0042-0>.
- [22] J. Barkin, High intensity focused ultrasound (HIFU), *The Canadian journal of urology* 18 (2011).
- [23] A.M. Hötter, A. Meier, Y. Mazaheri, J. Zheng, M. Capanu, J. Chaim, R. Sosa, J. Coleman, H. Hricak, O. Akin, Temporal changes in MRI appearance of the prostate after focal ablation, *Abdominal radiology (New York)* 44 (1) (2019) 272–278, <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1715-9>.
- [24] M.-H. Sheu, H. Chiang, J.-H. Wang, Y.-H. Chang, C.-Y. Chang, Transurethral resection of the prostate-related changes in the prostate gland: correlation of MRI and histopathology, *J. Comput. Assist. Tomogr.* 24 (4) (2000) 596–599.
- [25] S.-W. Hung, Y.-T. Lin, M.-C. Liu, Multiparametric magnetic resonance imaging of prostate cancer, *Urological Science* 0 (0) (2018) 0, https://doi.org/10.4103/UROS.UROS_57_18.

3. Zusammenfassung der Arbeit

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

MRT-morphologische Charakteristika beim unilateralen Prostatakarzinom nach thermischer Hemiablation durch hochintensiven fokussierten Ultraschall (HIFU)

eingereicht von: Nils Jakob Michaelis

angefertigt am: Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

betreut von: PD Dr. rer. nat. habil. Harald Busse
Dr. med. Alexander Schaudinn; Dr. med. Nicolas Linder

Monat und Jahr der Einreichung: Februar 2022

Ein erheblicher Anteil der Prostatakarzinome ist langsam progredient und – auch durch das hohe durchschnittliche Erkrankungsalter - potentiell ohne Einfluss auf die Lebenserwartung der Betroffenen [108]. Diese Niedrig-Risiko-Prostatakarzinome stellen besondere Anforderungen an Diagnostik und therapeutische Entscheidungsfindung. Während kurative Therapien mit dem Risiko lebensqualitätsrelevanter Nebenwirkungen behaftet sind [6, 7], geht die *Active Surveillance* für viele Patienten mit einer weitreichenden psychischen Belastung einher [9, 10]. Fokale Therapien haben daher zum Ziel, aktive Krankheitskontrolle und onkologische Effektivität mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil zu vereinen [79].

Der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU) ist ein thermoablatives Verfahren und stellt in diesem Zusammenhang eine vielversprechende Option dar. Durch die konkave Ausrichtung eines Schallkopfes werden die Schallwellen im zu therapierenden Zielgewebe fokussiert und führen dort zu einer hohen fokalen Energieübertragung. Thermische, mechanische und Kavitationseffekte verursachen einen irreversiblen Gewebeschaden [31] im Sinne einer Koagulationsnekrose [94, 95]. Es wurden bereits diverse Anwendungsformen von HIFU beim Prostatakarzinom beschrieben (komplett, hemiablative, fokale) und in zahlreichen Studien hinsichtlich Wirksamkeit und Sekundäreffekten evaluiert [71–73, 80, 109]. Bezüglich histologischer Effekte und vor allem radiologischer Charakteristika nach HIFU-Ablation ist die Studienlage hingegen stark limitiert.

Primärdiagnostisch hat sich die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) aufgrund ihrer hohen Sensitivität etabliert [22]. Gleichzeitig zeigt sich diese Sensitivität im Kontext der HIFU-Nachsorge deutlich eingeschränkt [26–28]. Die postinterventionelle, bildmorphologische Alteration der Prostata scheint die Qualität der radiologischen Diagnostik zu beeinträchtigen. Um die diagnostische Aussagekraft der mpMRT zu erhöhen, ist ein genaues Verständnis der postinterventionellen MRT-Charakteristika notwendig. Während auf diese Fragestellung bei *whole-gland* HIFU bereits eingegangen wurde [29, 30], sind bisher keine deskriptiven Analysen für fokale oder hemiablativ HIFU-Anwendungen publiziert worden.

Diese morphologischen Charakteristika der MR-Bildgebung nach HIFU-Hemiblation sind in der vorliegenden Arbeit adressiert worden. Die für diese Fragestellung ausgewertete Studienkohorte setzte sich aus Patienten mit unilateralem Prostatakarzinom und niedrigem oder intermediärem Risiko nach d'Amico zusammen, die im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen Studie [27] mittels einer hemiablativen HIFU therapiert wurden. Bei den Studienteilnehmern erfolgte zwölf Monate post interventionem eine mpMRT mit nachfolgender Kontrollbiopsie, die als Goldstandard zur Beurteilung des Therapieerfolgs gewertet wurde. Aus der Studienkohorte wurden die Patienten ausgewählt, deren Kontrollbiopsie auf der abladierten Seite negativ ausfiel (n=30, vgl. **Tab. 3**). In der vorliegenden Publikation wurden MR-morphologische Charakteristika nach hemiablativer HIFU beschrieben, systematisiert und quantifiziert. Die Evaluation der MRT-Bildgebung unter Kenntnis dieser Befundmuster soll die Qualität der radiologischen Diagnostik verbessern.

Zunächst wurden die postinterventionellen mpMRT-Bilder der ausgewählten Patienten auf charakteristische Muster hin untersucht. Darüber hinaus wurde eine Literaturrecherche zu postinterventionellen MRT-Charakteristika verschiedener HIFU-Therapievarianten und effektanaloger thermoablativer Verfahren durchgeführt. Aus den Ergebnissen dieser Hypothesengenerierenden Schritte wurden die detailliert zu untersuchenden Muster und Parameter ausgewählt. Die Prostatavolumetrie sämtlicher mpMRT-Untersuchungen erfolgte durch schichtweise manuelle Segmentierung mit einer hauseigenen Software. Dabei wurden die Prostatalappen auch separat volumetriert, um weitergehende Aussagen zur Volumenentwicklung von therapierter und untherapierter Prostatahälfte treffen zu können. Anhand ausgewählter Schwellwerte für die T2-Signalintensitäten wurden Subvolumina für T2-hypointense (fibrotische Areale), T2-normointense (residuelles Prostatagewebe) und T2-hyperintense Areale (Flüssigkeitsansammlung) bestimmt (vgl. **Abb. 8** und **Abb. 9**). Sämtliche Muster und Parameter wurden durch einen Radiologen mit siebenjähriger Erfahrung in der mpMRT-Beurteilung der Prostata analysiert.

Volumetrisch zeigte sich eine signifikante Reduktion des abladierten Bereichs um 36,9%, während sich das nichtabladierte Areal nur geringfügig und nicht signifikant um 2,2% veränderte. Häufig wird eine ausgeprägt ins Therapieareal protrudierende kontralaterale Prostatahälfte beobachtet; die deshalb vorab generierte Hypothese, dass die Ablation eines Prostatalappens zu kompensatorischem Wachstum oder Expansion der Gegenseite führt, konnte durch diese volumetrischen Ergebnisse widerlegt werden. Vielmehr schien die kontralaterale Protrusion auf eine reine Gewebeverlagerung zurückzuführen zu sein. Die Volumenabnahme der abladierten Seite blieb hinter den Ergebnissen anderer Studien zurück [29, 99, 100], was auf die Beschränkung auf hemiablativ HIFU und den Ausschluss von Patienten, welche neben HIFU mit einer Transurethralen Resektion der Prostata (TUR-P) behandelt wurden, zurückgeführt wurde.

Die deskriptive Analyse postinterventioneller mpMRT-Befunde zeigte hochprävalente Charakteristika, die in ihrer Ausprägung stark variabel waren. Zu den zentralen Befunden gehörte in unerwartet großem Ausmaß vorhandenes Residualgewebe auf der abladierten Seite, welches vor allem anterior - aber auch basal und apikal – lokalisiert und mehrheitlich perfundiert war. Dieser Befund wurde durch die Analyse der signalintensitätsspezifischen Subvolumina gestützt, in der erhebliche Mengen an T2-normointensem Residualgewebe auf der abladierten Seite festgestellt wurden. T2-hyperintense Flüssigkeitsansammlungen grenzten typischerweise an die Urethra. Ihre Volumina waren sehr variabel; Ausprägung und Form waren durch die kontralaterale, zum Ablationsareal verlagerte Prostatahälfte sowie durch Residualgewebe auf der therapierten Seite determiniert (vgl. **Abb. 10**).

T2-signalarme Bereiche in der postinterventionellen MRT repräsentierten mutmaßlich fibrotische Areale und zeigten dazu passend in kontrastmittelverstärkten Aufnahmen eine geringe Signalintensität. Die T2-Hypointensitäten waren meistens lateral der Flüssigkeitsakkumulationen lokalisiert. Seltener wurden diffuse oder zirkumferente Kontrastmittelaufnahmen innerhalb bzw. um das Ablationsareal nachgewiesen. In der Regel verschob sich die kontralaterale Prostatahälfte zur abladierten Seite und brachte eine ventral pronouncierte Mittellinienverlagerung mit sich. Daraus resultierte die häufig beobachtete halbmondförmige Konfiguration der Flüssigkeitsansammlung mit dorsomedial-ventrolateraler Längsachse in transversalen Schnittbildern. Weitere auffällige Befunde waren Hämatome in der Prostata und in den Bläschendrüssen. Die Kombination all dieser Merkmale in sehr variabler Ausprägung bedingen das heterogene Erscheinungsbild der Prostata nach hemiablativ HIFU.

Im Vergleich zur bisherigen Literatur zeigten sich einige hervorzuhebende Unterschiede. Zunächst konnte die Annahme widerlegt werden, dass sich der T2-hyperintense Randbereich bereits innerhalb

von sechs Monaten postinterventionell zurückgebildet [24, 29]. Auch nach 12 Monaten war dieser in unserer Studienkohorte noch in vielen Fällen nachweisbar. Ebenfalls auffällig war das große Ausmaß an Residualgewebe auf der therapierten Seite. Es erscheint damit fraglich, ob eine HIFU-Hemiablation - wie intendiert – zu einem ubiquitären Zelluntergang in der behandelten Prostatahälfte führt. Die häufig beobachtete Normoperfusion des Residualgewebes scheint die Hypothese einer großvolumigen Persistenz vitaler Zellen zu stützen. Unsere Auswertung ergab, dass anterior die Ablation häufig inkomplett erfolgte, diesbezüglich existierte bereits Evidenz [65]. Allerdings ließ sich Residualgewebe auch an anderer Lokalisation nachweisen, sodass eine sichere onkologische Kontrolle kapselnaher Befunde anhand unserer Daten fraglich erscheint. Eine aktuelle Untersuchung aus dem Jahr 2021 hat zwar keine Unterschiede für das Überleben ohne Salvage-Therapie zwischen basalen, midglandulären oder apikalen Tumorlokalisationen feststellen können [110], unsere Ergebnisse unterstreichen jedoch die Notwendigkeit einer Evaluation der Therapieeffektivität von HIFU hinsichtlich peripher lokalisierter Befunde.

Die vorliegende Studie gehört zu den ersten Beschreibungen der langfristigen MR-morphologischen Veränderungen nach HIFU-Hemiablation. Die Kenntnis der dargelegten hochprävalenten Charakteristika wie multifokal großvolumiges Residualgewebe, Flüssigkeitsansammlungen in typischer Lokalisation und Konfigurierung, Fibrose in lateraler Juxtaposition zur Flüssigkeit oder Volumenreduktion mit Mittellinienverlagerung kann die diagnostische Leistung des befundenden Radiologen verbessern. So bieten die hier dargestellten Ergebnisse eine bessere Entscheidungsgrundlage zur Diskrimination benignen postinterventioneller Veränderungen gegenüber rezidivverdächtigen Befunden.

4. Abbildungen

4.1. Häufigkeit des Prostatakarzinoms

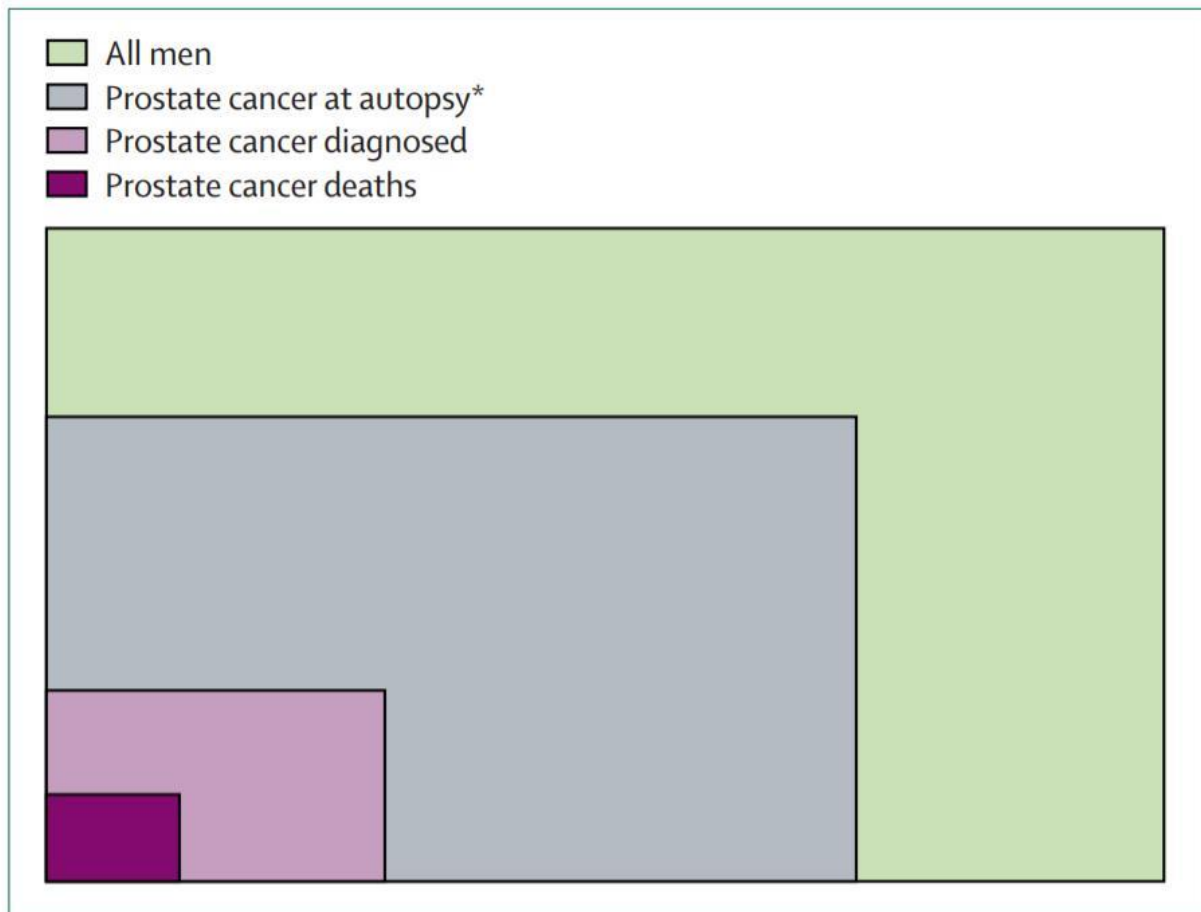


Abbildung 1: Verhältnis von autoptisch festgestellten (grau) zu diagnostizierten (hell violett) zu die Todesursache darstellenden (violett) Prostatakarzinomen - jeweils bezogen auf die Grundgesamtheit aller Männer (grün). Die relative Anzahl wird durch die Fläche des Rechtecks repräsentiert. Mit freundlicher Genehmigung von The Lancet, Elsevier. Quelle: Damber et al. 2008, Seite 6 [111].

4.2. HIFU-Anwendungsformen

Behandlungsmethoden



Fokale Behandlung:

Nur der Tumor wird zerstört.

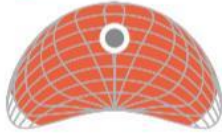


Zonale Behandlung:

Der Tumor mit dem direkt angrenzenden Gewebe wird behandelt, nicht befallenes Gewebe wird geschont.



Teilbehandlung (Hemiablation): Es wird zum Beispiel nur die eine Hälfte der Prostata behandelt, in der sich die Krebsherde befinden.



Nervenschonende Behandlung: Die äusseren Ränder der Prostatakapsel werden ausgespart, weil dort Nervenbahnen verlaufen, die für die Erektionsfähigkeit notwendig sind.

Abbildung 2: Verschiedene Möglichkeiten einer HIFU-Therapie. Von oben nach unten: Fokale Ablation, zonale Ablation (fokal plus Sicherheitsabstand), Hemiablation, *whole-gland* Ablation. Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Dr. Daniel Eberli, Klinik für Urologie, Universitätsspital Zürich. Quelle: Patientenbroschüre Punktgenau 2016, Seite 5 [112].

4.3. Inzidenzrate der häufigsten Tumorentitäten des Mannes

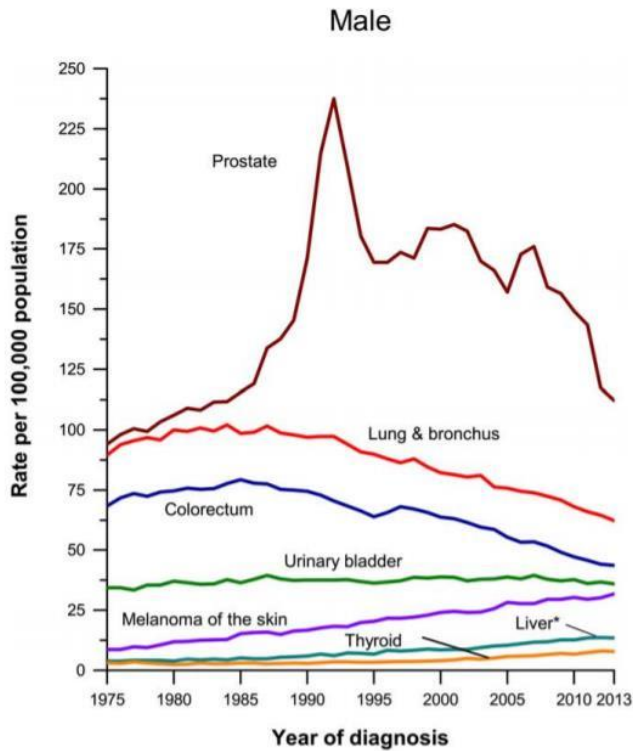


Abbildung 3: Inzidenzraten (USA) für die häufigsten Tumorentitäten beim Mann, nach Diagnosejahr (1975 bis 2013). Mit der Einführung der PSA-Testung in den 1980er-Jahren ist ein deutlicher Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms festzustellen. Mit freundlicher Genehmigung von CA: Cancer Journal for Clinicians, John Wiley and Sons. Quelle: Siegel et al. 2017, Seite 7 [113].

4.4. Rezidivfreies Überleben nach Prostatektomie in Abhängigkeit vom Gleason-Score

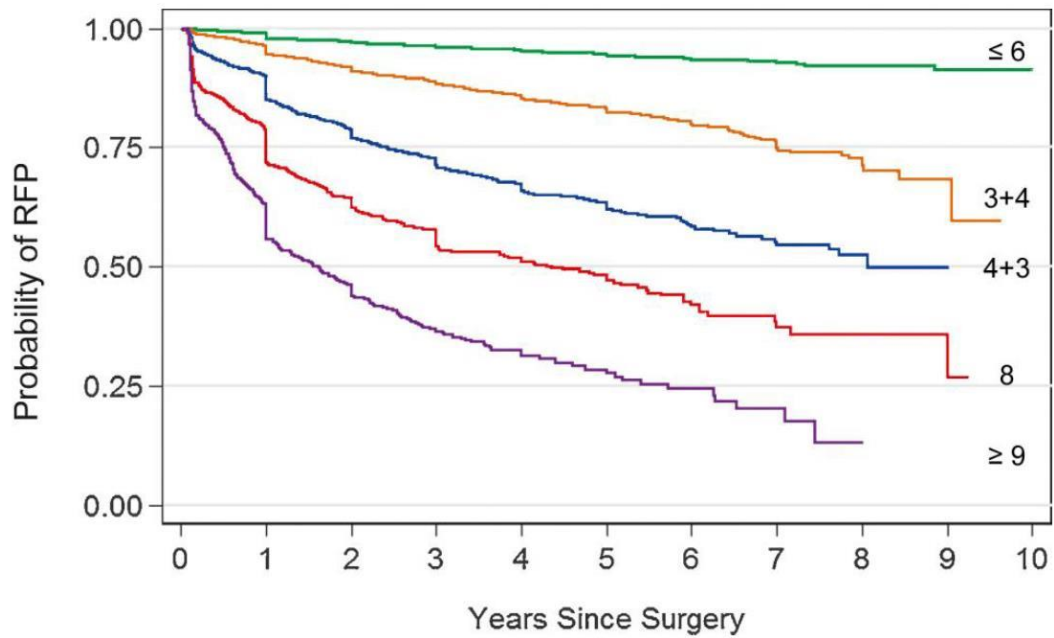


Abbildung 4: Wahrscheinlichkeit für rezidivfreies Überleben (*recurrence-free progression*, RFP) nach radikaler Prostatektomie, unterteilt nach Gleason-Score aus Biopsie. Mit freundlicher Genehmigung von European Urology, Elsevier. Quelle: Epstein et al. 2016, Seite 7 [114].

4.5. Funktionsprinzip der HIFU-Ablation

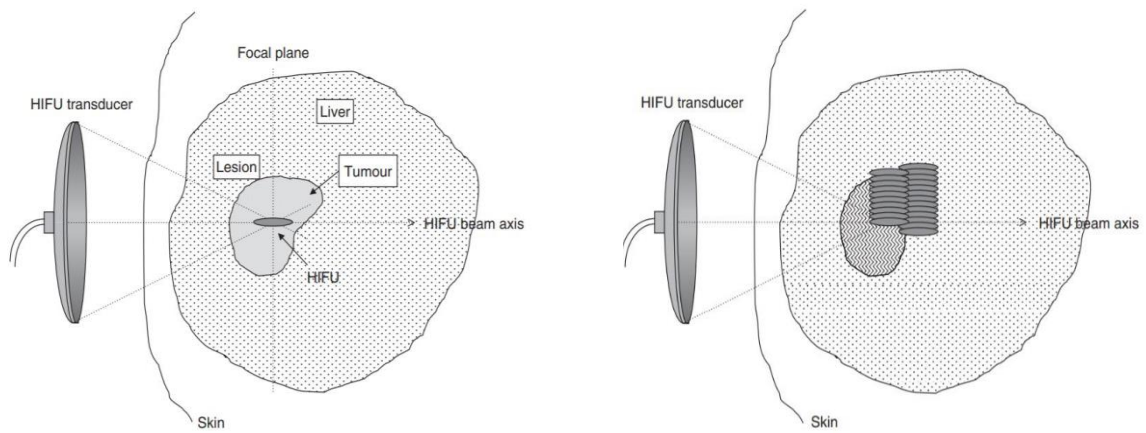


Abbildung 5: Funktionsprinzip der HIFU-Ablation. Die konkave Ausrichtung des Schallkopfes bedingt eine Bündelung der Schallwellen an einem wenige Zentimeter entfernten Fokuspunkt im Gewebe. Die dort erzielten hohen Temperaturen führen zu einer Koagulationsnekrose (**links**). Größere Zielvolumina werden durch Überlagerung mehrerer Einzelläsionen erreicht (**rechts**). Mit freundlicher Genehmigung der Taylor & Francis Group, www.tandfonline.com. Quelle: Haar et al. 2007, Seite 2 und 10 [32].

4.6. Intraprostatische Kavität nach HIFU am Tiermodell

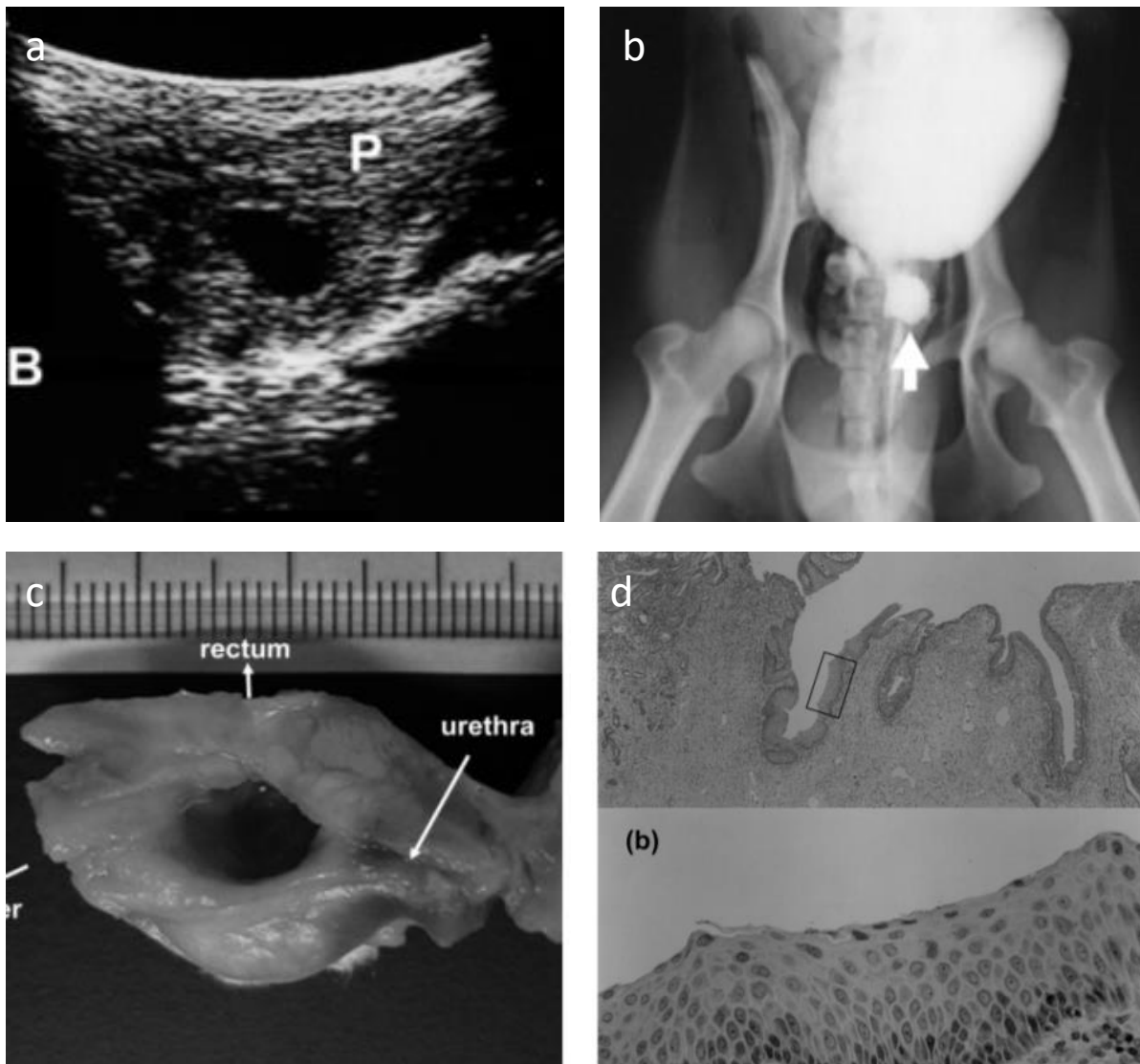


Abbildung 6: Intraprostatische Kavität beim Hund, drei Monate nach HIFU. (a) Transrektaler Ultraschall (TRUS) mit Darstellung eines hypoechogenen Bereiches in der Prostata, (b) retrograde Urethrozystographie, die Kontrastmitteldarstellung der Kavität zeigt hier die Kommunikation mit der Urethra, (c) makroskopischer Aspekt der Prostata nach Prostatektomie und (d) mikroskopische Darstellung der Kavität mit vollständiger Urothelialisierung. Mit freundlicher Genehmigung des Journal of Veterinary Medical Science. Quelle: Sasaki et al. 2006, Seite 5 und 6 [98].

4.7. Zeitliche Entwicklung des Prostata volumens nach HIFU

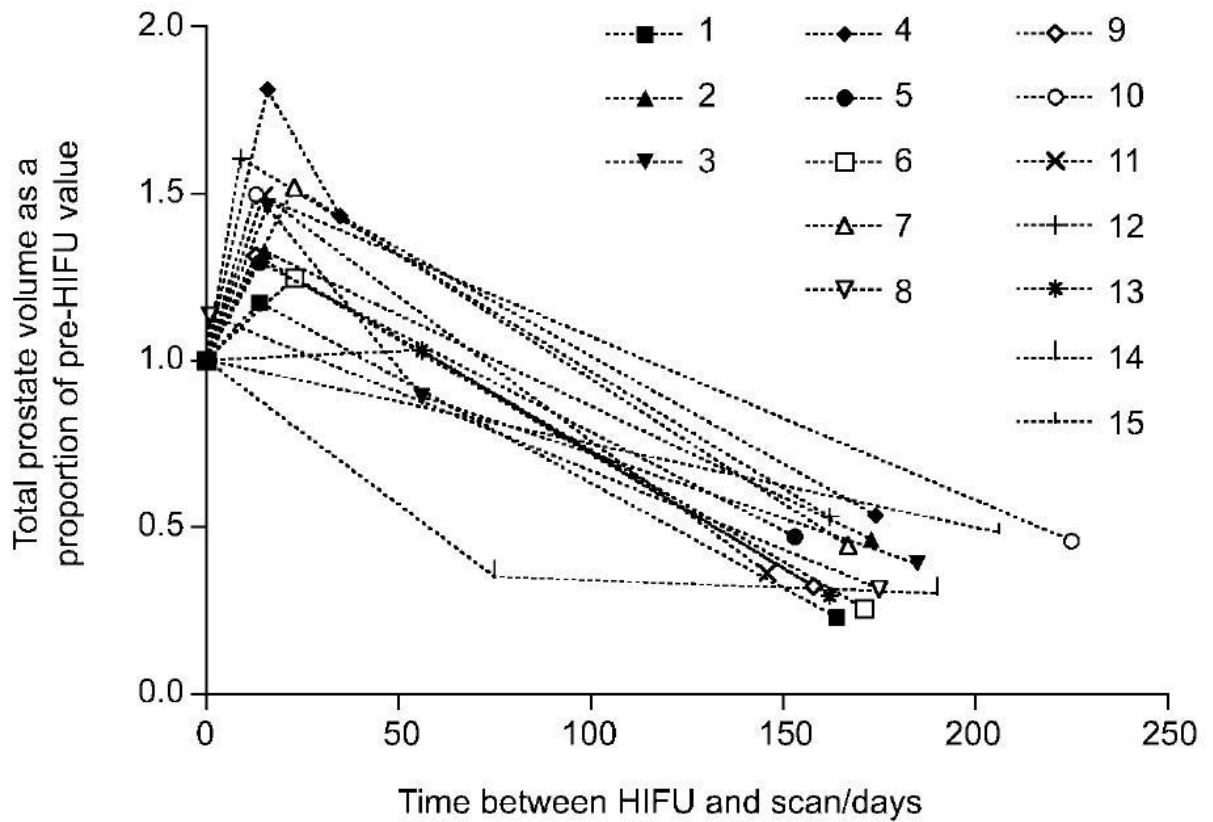


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf des Prostata volumens nach HIFU-Ablation im Verhältnis zum präinterventionellen Wert für 15 Patienten. Mit freundlicher Genehmigung von Radiology, Radiological Society of North America. Quelle: Kirkham et al. 2008, Seite 4 [29].

4.8. Individuelle Volumenänderungen des therapierten und kontralateralen Prostatalappens

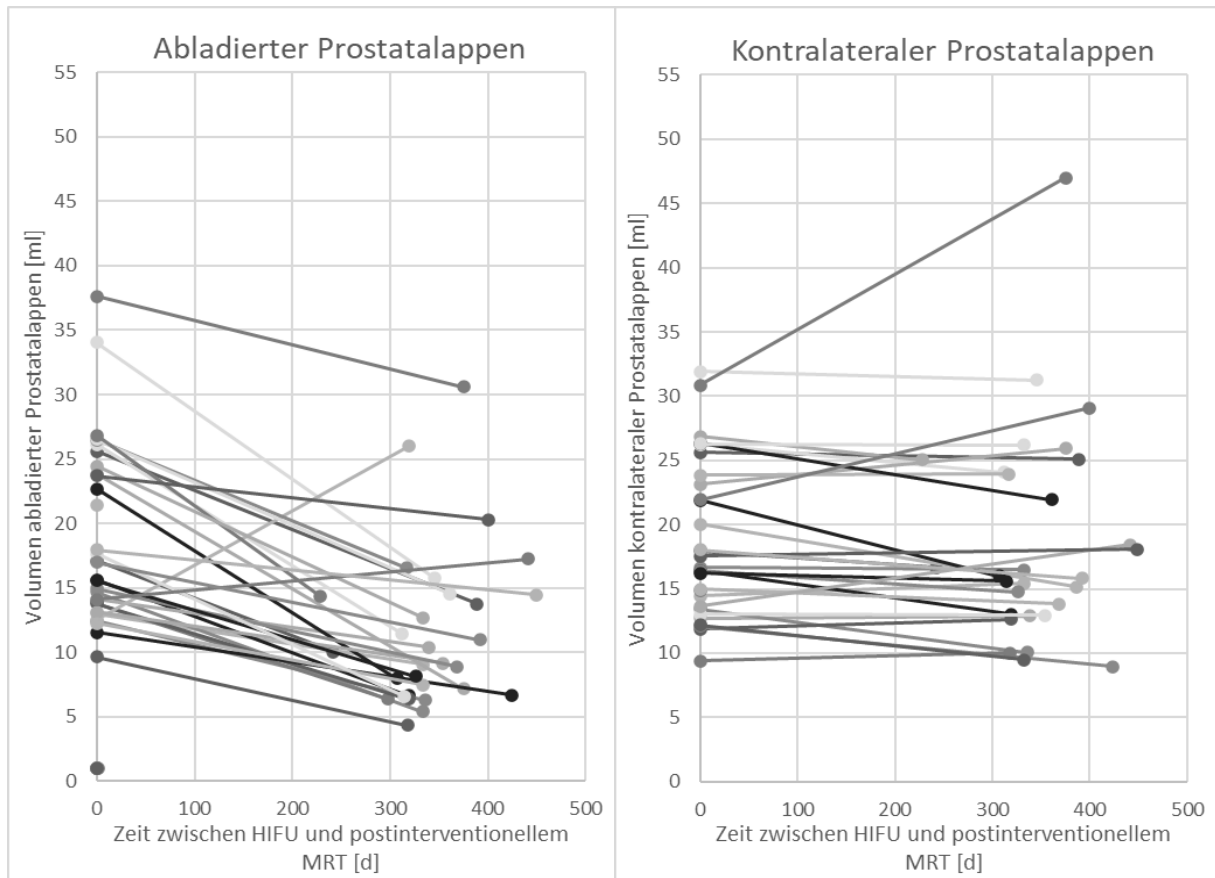


Abbildung 8: Individuelle Volumenänderungen (prä- zu postinterventionell) für den abladierten bzw. kontralateralen Prostatalappen mit deutlicher Reduktion (**links**) bzw. weitgehender Konstanz (**rechts**). Einige wenige Ausreißer zeigen eine deutliche Volumenzunahme; auf der abladierten Prostataseite ist dies mit der Präsenz einer großvolumigen Flüssigkeitsansammlung assoziiert. Quelle: Eigene Darstellung.

4.9. Volumenänderung des therapierten Prostatalappens

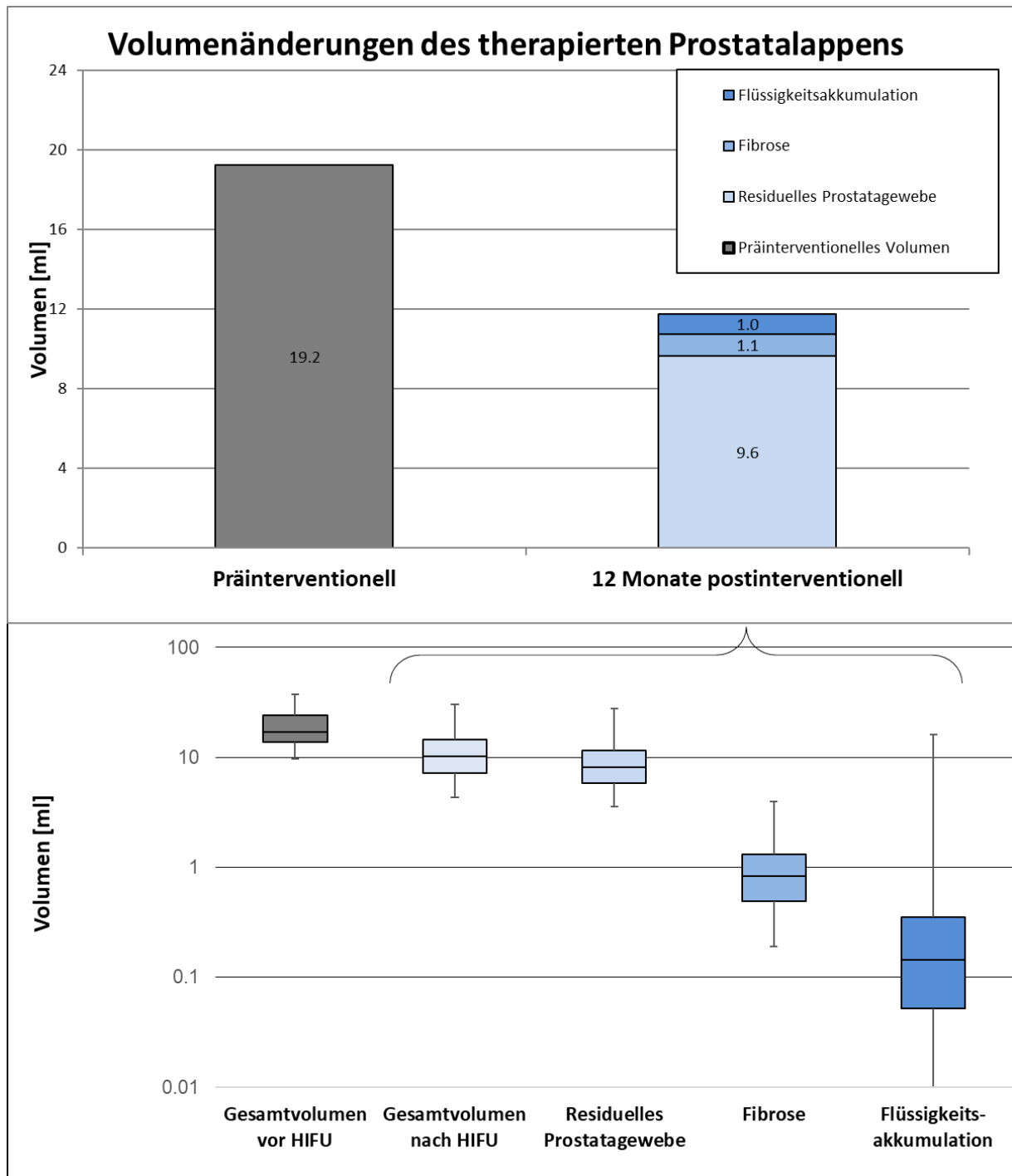


Abbildung 9: Volumina des therapierten Prostatalappens und Darstellung der postinterventionellen T2-spezifischen Subvolumina als gestapeltes Säulendiagramm (**oben**) bzw. als Boxplots (**unten**). Im Mittelwert sind Fibrose und Flüssigkeitsakkumulation nahezu isovolumetrisch. In den Boxplots wird dagegen deutlich, dass der Mittelwert der Flüssigkeitsakkumulation stärker von Ausreißern geprägt ist, im Median ist diese kleiner. Quelle: Eigene Darstellung.

4.10. Typische Konfiguration der Flüssigkeitsansammlung

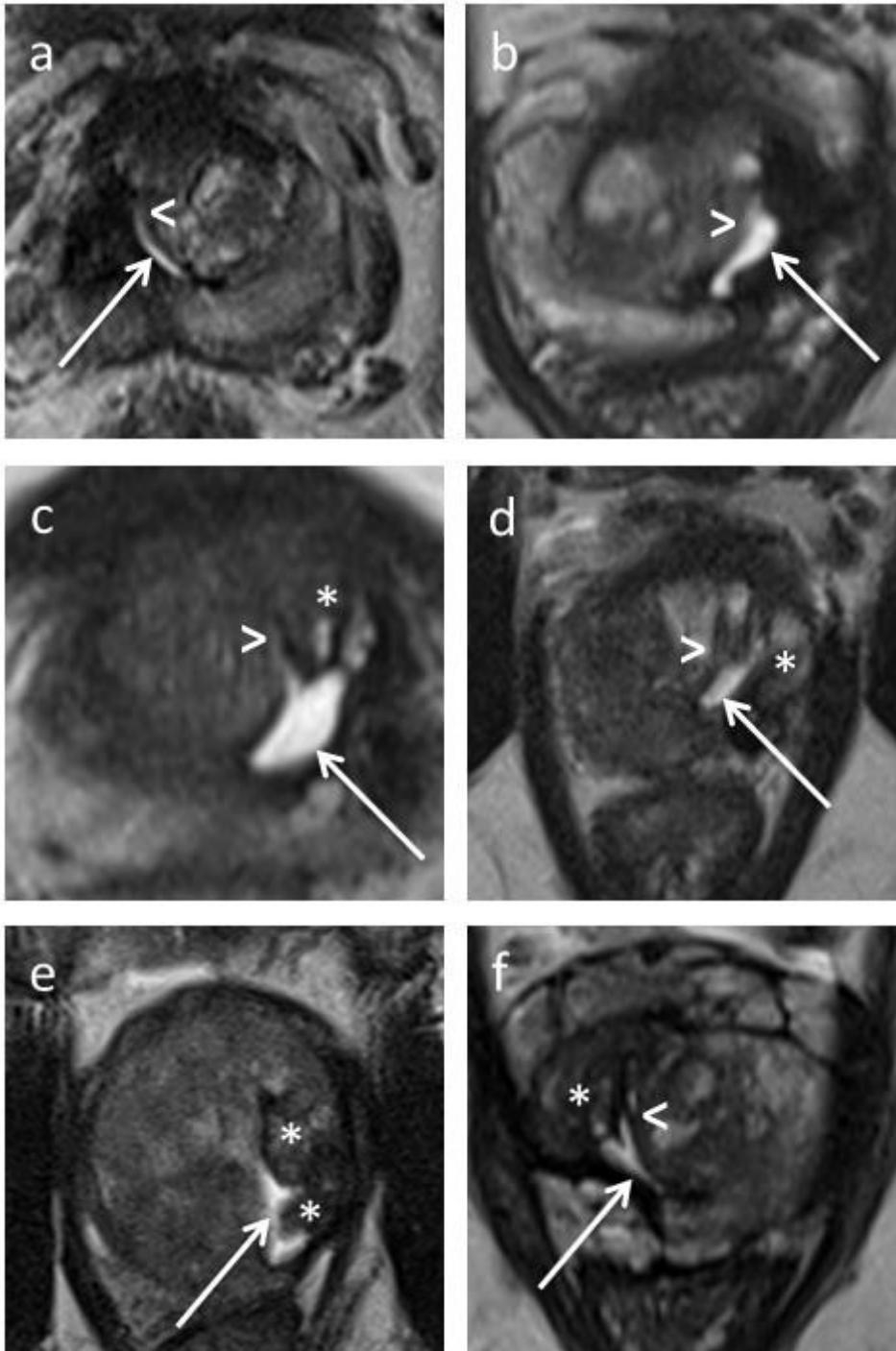


Abbildung 10: Beispiele für typische Konfigurationen der Flüssigkeitsansammlung (Pfeile):

Transversale T2-Aufnahmen von sechs verschiedenen Patienten mit negativer Kontrollbiopsie zwölf Monate nach HIFU-Hemablation (a-f). Die Flüssigkeitsansammlung wird in ihrer Form maßgeblich von Verlagerungen der kontralateralen, untherapierten Prostatahälfte (Pfeilköpfe) in Richtung Ablationsareal und residuellem Prostatagewebe auf der therapierten Seite bestimmt. Quelle: Eigene Darstellung.

5. Tabellen

5.1. Formular für radiologische Befundung

	Patient 1 präinterventionell	Patient 1 postinterventionell
Name		
Vorname		
Geburtsdatum		
MRT-Datum-präinterventionell		
MRT-Datum-postinterventionell		
Ablationsseite [R/L]		
Rezidiv? [0/1]		
Ipsilateral PIRADS [1-5]		
Wenn PIRADS 4/5: Lokalisation [R/L,Base/Mid/Apex,PZ/TZ,Anterior/Posterior]		
Wenn PIRADS 4/5: Größe [TxBxH in mm]		
Kontralateral PIRADS [1-5]		
Wenn PIRADS 4/5: Lokalisation [R/L,Base/Mid/Apex,PZ/TZ,Anterior/Posterior]		
Wenn PIRADS 4/5: Größe [TxBxH in mm]		
Wenn Rezidiv kontralateral: schon in Voruntersuchung zu sehen?		
Flüssigkeitsgefüllte Kavität		
T2-hyperintensens Areal, glatter Begrenzung[0/1]		
Tiefe [in mm]		
Breite [in mm]		
Höhe [in mm]		
Halbmondförmig in cc [0/1]		
Halbmondförmig in ap [0/1]		
Andere Form [Kommentar]		
Ausrichtung dorsomedial-anterolateral [0/1]		
Direkt angrenzend an Urethra [0/1]		
„Aufspaltung“ der Flüssigkeit bei residuellem anterioren Parenchym [0/1]		
Fibrose		
T2-hypointensens Areal, glatte Begrenzung ipsilateral [0/1]		
Tiefe [in mm]		
Breite [in mm]		
Höhe [in mm]		
T2-hypointenser Rand um gesamte flüssigkeitsgefüllte Kavität [0/1]		
T2-hypointenser Streifen lateral der flüssigkeitsgefüllten Kavität [0/1]		
Mittellinien-Verlagerung		
Mittellinien-Verlagerung nach ipsilateral [0/1]		
Mittellinien-Verlagerung präinterventionell [mm]		
Mittellinien-Verlagerung postinterventionell [mm]		
Konvexität der Transitionalzone [0/1]		
Residuelles Prostatagewebe		
Residuelles Prostatagewebe ipsilat. in T2 [0/1 [schwach]/2 [moderat]/3 [stark]]		
Residuelles Prostatagewebe ventral nachweisbar [0/1]		
Residuelles Prostatagewebe dorsal nachweisbar [0/1]		
Residuelles Prostatagewebe apikal nachweisbar [0/1]		
Residuelles Prostatagewebe basal nachweisbar [0/1]		
Residuelles Parenchym perfundiert in DCE-Sequenz [0/1]		
Vaskularisation in KM-Spätphase T1 ipsilateral		
T1-native Hyperintensität [0/1]		
T1-native Hyperintensität Anzahl [n]		
T1-native Hyperintensität [1 [kleinflächig]/2 [großflächig]]		
Rim in KM-Spätphase T1 [0/1 [schwach]/2 [stark]]		
Flaue KM-Aufnahme in der T2-Hypointensität ipsilateral [0/1]		
Fokal gesteigerte KM-Aufnahme an T2-Hypointensität (Ablationsrand-Rezidiv) [0/1]		
T2-Flüssigkeitsansammlung und kontrastmittelfreies Areal in T1-DCE kongruent [0/1]		
DWI		
DWI homogen in Flüssigkeitsansammlung [0/1]		
DWI homogen in kontrastmittelfreiem Areal in T1-DCE [0/1]		
DWI/T2-Mismatch ipsilateral [0/1]		
Samenblase		
Samenblase in nativer T1 erfasst [0/1 [partiell]/2 [komplett]]		
Samenblase in nativer T2 erfasst [0/1 [partiell]/2 [komplett]]		
Größe der Samenblase nach HIFU [0 [seitensymm.]/1 [atroph ipsilat.]/2 [gestaut ipsilat.]]		
T1 native Hyperintensität der Samenblasen [0/1 [ipsilateral]]		
T2 Hypointensität [0/1 [ipsilateral]]		
Kommentar		

Tabelle 1: Auswertungstabelle für radiologische Befundung. Zum besseren Verständnis wurde die Tabelle gegenüber dem Originaldokument an die abschließend verwendete Nomenklatur angepasst und Abkürzungen ausgeschrieben. Quelle: Eigene Darstellung.

5.2. Beispielergebnis für seitengetrennte Prostatavolumetrie

Spannweite Signalintensität	T2-hypointens	T2-normointens	T2-hyperintens	
- Minimum	0	80	500	
- Maximum	79	499	1999	
Volume	T2-hypointens	T2-normointens	T2-hyperintens	Summe
- Prostatahälfte kontralateral	0,78	15,02	0,03	15,83
- Prostata gesamt	4,7	21,95	0,15	26,8
- Prostatahälfte abladiert	3,97	6,9	0,12	10,98

Tabelle 2: Beispielhafte Ausgabe der T2-signalspezifischen Volumetrie für beide Prostatahälften sowie die gesamte Prostata – zum besseren Verständnis wurde die Beschriftung angepasst. Oben Festlegung der Signalintensitätsbereiche, unten Anzeige der volumetrischen Ergebnisse. Es zeigt sich, dass die T2-hypointensen und -hyperintensen Subvolumina (interpretiert als Fibrose bzw. Flüssigkeitsansammlung) einen merklichen Anteil auf der therapierten Seite ausmachen. Diese sind wegen Strukturinhomogenitäten aufgrund des T2-Schwellwert-Ansatzes auch kontralateral – in deutlich geringerem Ausmaß - vorhanden. Quelle: Eigene Darstellung

5.3. Patientencharakteristika

	Baseline	12 Monate nach HIFU
Patientenanzahl	30	30
Alter [Jahre]	64.3 (48.9 - 75.1)	
PSA [ng/mL]	6.5 (2.4 - 9.9)	4.0 (0.8 - 15.6)
Zeitraum HIFU bis postinterventionelle MRT [Tage]346 (228 - 449).....	
Zeitraum postinterventionelle MRT bis Biopsie [Tage]30 (2 - 101).....	
Gleason-Score auf abladiertes Seite		
• kein maligner Befund	0 (0%)	30 (100.0%)
• 3+3	29 (96.7%)	0 (0%)*
• 3+4	1 (3.3%)	0 (0%)*
• 4+3	0 (0%)*	0 (0%)*
Gleason-Score auf kontralateraler Seite		
• kein maligner Befund	0 (0%)*	19 (63.3%)
• 3+3	0 (0%)*	10 (33.3%)
• 3+4	0 (0%)*	1 (3.3%)
• 4+3	0 (0%)*	0 (0%)
Angaben als Mittelwert (Spannweite) bzw. Anzahl (Prozent); * Ausschlusskriterien (per definitionem Null)		

Tabelle 3: Patientencharakteristika und histopathologische Befunde vor/nach HIFU-Ablation. Beachtenswert ist die hohe Anzahl kontralateraler Zweittumoren in der postinterventionellen Kontrollbiopsie. Quelle: Eigene Darstellung

6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Berichts zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016: RKI-Bib1 (Robert Koch-Institut).
2. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137:1749–57. doi:10.1002/ijc.29538.
3. Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, Heilbrun LK, Cassin BJ, Pontes JJ, Haas GP. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo*. 1994;8:439–43.
4. Börgermann C, Chun F-H, Fornara P, Fröhner M, Graefen M, Haese A, et al. Prostatakarzinom. In: Rübgen H, editor. *Uroonkologie: Mit 273 Tabellen*. 4th ed. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.; 2007. p. 381–519. doi:10.1007/978-3-540-33848-2_21.
5. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Christina Fitzmaurice, Christopher J. L. Murray, Mohsen Naghavi. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA oncology* 2018. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2706.
6. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, Santis M de, Bellmunt J, van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72:869–85. doi:10.1016/j.eururo.2017.06.035.
7. Resnick MJ, Koyama T, Fan K-H, Albertsen PC, Goodman M, Hamilton AS, et al. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:436–45. doi:10.1056/NEJMoa1209978.
8. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415–24. doi:10.1056/NEJMoa1606220.
9. Ruane-McAteer E, Porter S, O’Sullivan J, Dempster M, Prue G. Investigating the psychological impact of active surveillance or active treatment in newly diagnosed favorable-risk prostate cancer patients: A 9-month longitudinal study. *Psychooncology*. 2019;28:1743–52. doi:10.1002/pon.5161.
10. Taylor KL, Luta G, Hoffman RM, Davis KM, Lobo T, Zhou Y, et al. Quality of life among men with low-risk prostate cancer during the first year following diagnosis: the PREPARE prospective cohort study. *Transl Behav Med*. 2018;8:156–65. doi:10.1093/tbm/ibx005.
11. Cacciamani GE, Bassi S, Sebben M, Marcer A, Russo GI, Cocci A, et al. Consulting „Dr. Google“ for Prostate Cancer Treatment Options: A Contemporary Worldwide Trend Analysis. *Eur Urol Oncol* 2019. doi:10.1016/j.euo.2019.07.002.
12. Cirillo S, Petracchini M, D’Urso L, Dellamonica P, Illing R, Regge D, Muto G. Endorectal magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy to monitor the prostate for residual disease or local cancer recurrence after transrectal high-intensity focused ultrasound. *BJU Int*. 2008;102:452–8. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07633.x.
13. Roach M, Hanks G, Thames H, 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*. 2006;65:965–74. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.

14. Blana A, Brown SCW, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009;104:1058–62. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
15. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50:125–8.
16. Ben Cheikh A, Girouin N, Ryon-Taponnier P, Mège-Lechevallier F, Gelet A, Chapelon JY, et al. Détection par IRM des récidives locales du cancer de prostate après traitement par ultrasons focalisés de haute intensité (HIFU) transrectaux: étude préliminaire. [MR detection of local prostate cancer recurrence after transrectal high-intensity focused US treatment: preliminary results]. *J Radiol.* 2008;89:571–7. doi:10.1016/s0221-0363(08)71483-5.
17. Rouvière O, Mège-Lechevallier F, Chapelon J-Y, Gelet A, Bouvier R, Boutitie F, Lyonnet D. Evaluation of color Doppler in guiding prostate biopsy after HIFU ablation. *Eur Urol.* 2006;50:490–7. doi:10.1016/j.eururo.2005.12.046.
18. Castro Abreu AL de, Ashrafi AN, Gill IS, Oishi M, Winter MW, Park D, et al. Contrast-Enhanced Transrectal Ultrasound for Follow-up After Focal HIFU Ablation for Prostate Cancer. *J Ultrasound Med.* 2019;38:811–9. doi:10.1002/jum.14765.
19. Bacchetta F, Martins M, Regusci S, Jichlinski P, Meuwly J-Y, Lucca I, Valerio M. The utility of intraoperative contrast-enhanced ultrasound in detecting residual disease after focal HIFU for localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2020;38:846.e1-846.e7. doi:10.1016/j.urolonc.2020.05.010.
20. Apfelbeck M, Clevert D-A, Ricke J, Stief C, Schlenker B. Contrast enhanced ultrasound (CEUS) with MRI image fusion for monitoring focal therapy of prostate cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU)1. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2018;69:93–100. doi:10.3233/CH-189123.
21. Rouviere O, Glas L, Girouin N, Mege-Lechevallier F, Gelet A, Dantony E, et al. Prostate cancer ablation with transrectal high-intensity focused ultrasound: assessment of tissue destruction with contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011;259:583–91. doi:10.1148/radiol.11101489.
22. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): A paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815–22. doi:10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
23. Arumainayagam N, Ahmed HU, Moore CM, Freeman A, Allen C, Sohaib SA, et al. Multiparametric MR imaging for detection of clinically significant prostate cancer: A validation cohort study with transperineal template prostate mapping as the reference standard. *Radiology.* 2013;268:761–9. doi:10.1148/radiol.13120641.
24. Rouviere O, Girouin N, Glas L, Ben Cheikh A, Gelet A, Mege-Lechevallier F, et al. Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2010;20:48–55. doi:10.1007/s00330-009-1520-5.
25. Dickinson L, Ahmed HU, Hindley RG, McCartan N, Freeman A, Allen C, et al. Prostate-specific antigen vs. magnetic resonance imaging parameters for assessing oncological outcomes after high intensity-focused ultrasound focal therapy for localized prostate cancer. *Urol Oncol.* 2017;35:30.e9-30.e15. doi:10.1016/j.urolonc.2016.07.015.
26. Mortezaei A, Krauter J, Gu A, Sonderer J, Bruhin J, Reeve KA, et al. Extensive Histological Sampling following Focal Therapy of Clinically Significant Prostate Cancer with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol.* 2019:101097JU0000000000000298. doi:10.1097/JU.0000000000000298.
27. Ganzer R, Hadaschik B, Pahernik S, Koch D, Baumunk D, Kuru T, et al. Prospective Multicenter Phase II Study on Focal Therapy (Hemiablation) of the Prostate with High Intensity Focused Ultrasound. *J Urol.* 2018;199:983–9. doi:10.1016/j.juro.2017.10.033.

28. Rompré-Brodeur A, Marcq G, Tholomier C, Fugaru I, Loutochin O, Anidjar M, Bladou F. Role of Systematic Control Biopsies Following Partial Gland Ablation with High-Intensity Focused Ultrasound for Clinically Significant Prostate Cancer. *Journal of Urology*. 2021;101097JU0000000000001934. doi:10.1097/JU.0000000000001934.
29. Kirkham APS, Emberton M, Hoh IM, Illing RO, Freeman AA, Allen C. MR imaging of prostate after treatment with high-intensity focused ultrasound. *Radiology*. 2008;246:833–44. doi:10.1148/radiol.2463062080.
30. Rouvière O, Lyonnet D, Raudrant A, Colin-Pangaud C, Chapelon JY, Bouvier R, et al. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer. *Eur Urol*. 2001;40:265–74. doi:10.1159/000049786.
31. Chaussy CG, Thüroff S. Hoch intensiver fokussierter transrektaler Ultraschall (rHIFU) zur lokalen Therapie des Prostatakarzinoms. *Der Urologe*. 2009;48:710–8. doi:10.1007/s00120-009-1981-9.
32. Haar GT, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia*. 2007;23:89–104.
33. Watkin NA, ter Haar GR, Rivens I. The intensity dependence of the site of maximal energy deposition in focused ultrasound surgery. *Ultrasound Med Biol*. 1996;22:483–91. doi:10.1016/0301-5629(95)02062-4.
34. The physical and biological effects of high-frequency sound-waves of great intensity: R. W. Wood and A. L. Loomis. (*Phil. Mag.*, Sept., 1927). *Journal of the Franklin Institute*. 1928;205:151–3. doi:10.1016/S0016-0032(28)92379-0.
35. Lynn JG, Putnam TJ. Histology of Cerebral Lesions Produced by Focused Ultrasound. *Am J Pathol*. 1944;20:637–49.
36. FRY FJ. Precision high intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med*. 1958;37:152–6.
37. Duc NM, Keserci B. Emerging clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25:398–409. doi:10.5152/dir.2019.18556.
38. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, Gorry F, Cathignol D, Blanc E. Prostatic tissue destruction by high-intensity focused ultrasound: experimentation on canine prostate. *J Endourol*. 1993;7:249–53. doi:10.1089/end.1993.7.249.
39. Gelet A, Chapelon JY, Margonari J, Theillère Y, Gorry F, Souchon R, Bouvier R. High-intensity focused ultrasound experimentation on human benign prostatic hypertrophy. *Eur Urol*. 1993;23 Suppl 1:44–7. doi:10.1159/000474679.
40. Madersbacher S, Kratzik C, Szabo N, Susani M, Vingers L, Marberger M. Tissue ablation in benign prostatic hyperplasia with high-intensity focused ultrasound. *Eur Urol*. 1993;23 Suppl 1:39–43. doi:10.1159/000474678.
41. Lü J, Hu W, Wang W. Sonablate-500 transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for benign prostatic hyperplasia patients. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2007;27:671–4. doi:10.1007/s11596-007-0613-0.
42. Nakamura K, Baba S, Fukazawa R, Homma Y, Kawabe K, Aso Y, Tozaki H. Treatment of benign prostatic hyperplasia with high intensity focused ultrasound: an initial clinical trial in Japan with magnetic resonance imaging of the treated area. *Int J Urol*. 1995;2:176–80. doi:10.1111/j.1442-2042.1995.tb00449.x.
43. Uchida T, Yokoyama E, Iwamura M, Koshiba K, Terai A, Terachi T, et al. High intensity focused ultrasound for benign prostatic hyperplasia. *Int J Urol*. 1995;2:181–5. doi:10.1111/j.1442-2042.1995.tb00450.x.
44. Mulligan ED, Lynch TH, Mulvin D, Greene D, Smith JM, Fitzpatrick JM. High-intensity focused ultrasound in the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Br J Urol*. 1997;79:177–80. doi:10.1046/j.1464-410x.1997.03286.x.

45. Schatzl G, Madersbacher S, Djavan B, Lang T, Marberger M. Two-year results of transurethral resection of the prostate versus four 'less invasive' treatment options. *Eur Urol.* 2000;37:695–701. doi:10.1159/000020220.
46. Madersbacher S, Schatzl G, Djavan B, Stulnig T, Marberger M. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 2000;37:687–94. doi:10.1159/000020219.
47. Madersbacher S, Kratzik C, Susani M, Pedevilla M, Marberger M. Transcutaneous high-intensity focused ultrasound and irradiation: an organ-preserving treatment of cancer in a solitary testis. *Eur Urol.* 1998;33:195–201. doi:10.1159/000019555.
48. Köhrmann KU, Michel MS, Gaa J, Marlinghaus E, Alken P. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *J Urol.* 2002;167:2397–403.
49. 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.* 1992;52:6353–7.
50. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res.* 1995;55:3346–51.
51. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, et al. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol.* 1996;29:174–83.
52. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol.* 1999;161:156–62.
53. Chaussy C, Thüroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. *Curr Urol Rep.* 2003;4:248–52.
54. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol.* 2003;17:673–7. doi:10.1089/089277903322518699.
55. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz J-C, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology.* 2008;72:1329-33; discussion 1333-4. doi:10.1016/j.urology.2008.06.062.
56. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carroll PR. Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer.* 2008;112:307–14. doi:10.1002/cncr.23161.
57. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, Rischmann P, Pasticier G, Garcia G, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol.* 2010;58:559–66. doi:10.1016/j.eururo.2010.06.037.
58. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013;190:702–10. doi:10.1016/j.juro.2013.02.010.
59. Ganzer R, Fritsche H-M, 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.* 2013;112:322–9. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.
60. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, et al. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014;65:907–14. doi:10.1016/j.eururo.2013.04.039.

61. Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, Belot A, Rabilloud M, Gelet A, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2011;108:1776–81. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10251.x.
62. Ganzer R, Arthanareeswaran VKA, Ahmed HU, Cestari A, Rischmann P, Salomon G, et al. Which technology to select for primary focal treatment of prostate cancer?-European Section of Urotechnology (ESUT) position statement. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21:175–86. doi:10.1038/s41391-018-0042-0.
63. Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate.* 1999;39:41–6. doi:10.1002/(sici)1097-0045(19990401)39:1<41::aid-pros7>3.0.co;2-5.
64. Marberger M, Carroll PR, Zelefsky MJ, Coleman JA, Hricak H, Scardino PT, Abenhaim LL. New treatments for localized prostate cancer. *Urology.* 2008;72:S36-43. doi:10.1016/j.urology.2008.08.506.
65. Huber PM, Afzal N, Arya M, Boxler S, Dudderidge T, Emberton M, et al. Focal HIFU therapy for anterior compared to posterior prostate cancer lesions. *World J Urol.* 2021;39:1115–9. doi:10.1007/s00345-020-03297-7.
66. 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.* 2008;38:192–9. doi:10.1093/jjco/hym173.
67. Donis Canet F, Sánchez Gallego MD, Arias Fúnez F, Duque Ruíz G, Laso I, Brasero Burgos J, et al. Crioterapia frente a high intensity focused ultrasound en el tratamiento del cáncer de próstata: resultados oncológicos y funcionales. [Cryotherapy versus high-intensity focused ultrasound for treating prostate cancer: Oncological and functional results]. *Actas Urol Esp* 2017. doi:10.1016/j.acuro.2017.06.005.
68. Hübner N, Shariat SF, Remzi M. Focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2018;28:550–4. doi:10.1097/MOU.0000000000000547.
69. Lei Y, Zanker P, Yildiz S, Hancke K, Seidl D, Koch O, et al. Non-Whole-Gland High-Intensity Focused Ultrasound vs Whole-Gland High-Intensity Focused Ultrasound for Management of Localized Prostate Cancer: 1-Year Oncological and Functional Outcomes. *J Endourol.* 2019;33:100–6. doi:10.1089/end.2018.0468.
70. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, Nakano M, Shoji S, Nagata Y, Terachi T. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 2015;193:103–10. doi:10.1016/j.juro.2014.07.096.
71. Stabile A, Orczyk C, Hosking-Jervis F, Giganti F, Arya M, Hindley RG, et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int.* 2019;124:431–40. doi:10.1111/bju.14710.
72. Feijoo ERC, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal High-intensity Focused Ultrasound Targeted Hemiablation for Unilateral Prostate Cancer: A Prospective Evaluation of Oncologic and Functional Outcomes. *Eur Urol.* 2016;69:214–20. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.018.
73. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, et al. Focal High Intensity Focused Ultrasound of Unilateral Localized Prostate Cancer: A Prospective Multicentric Hemiablation Study of 111 Patients. *Eur Urol.* 2017;71:267–73. doi:10.1016/j.eururo.2016.09.039.
74. Garcia-Barreras S, Sanchez-Salas R, Sivaraman A, Barret E, Secin F, Nunes-Silva I, et al. Comparative Analysis of Partial Gland Ablation and Radical Prostatectomy to Treat Low and

- Intermediate Risk Prostate Cancer: Oncologic and Functional Outcomes. *J Urol*. 2018;199:140–6. doi:10.1016/j.juro.2017.08.076.
75. Capogrosso P, Barret E, Sanchez-Salas R, Nunes-Silva I, Rozet F, Galiano M, et al. Oncological and functional outcomes of elderly men treated with HIFU vs. minimally invasive radical prostatectomy: A propensity score analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:185–91. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.008.
 76. Rosenhammer B, Ganzer R, Zeman F, Näger T, Fritsche H-M, Blana A, et al. Oncological long-term outcome of whole gland HIFU and open radical prostatectomy: a comparative analysis. *World J Urol*. 2019;37:2073–80. doi:10.1007/s00345-018-2613-z.
 77. Faure Walker NA, Norris JM, Shah TT, Yap T, Cathcart P, Moore CM, et al. A comparison of time taken to return to baseline erectile function following focal and whole gland ablative therapies for localized prostate cancer: A systematic review. *Urol Oncol*. 2018;36:67–76. doi:10.1016/j.urolonc.2017.12.002.
 78. Liu YY, Chiang PH. Comparisons of Oncological and Functional Outcomes Between Primary Whole-Gland Cryoablation and High-Intensity Focused Ultrasound for Localized Prostate Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:328–34. doi:10.1245/s10434-015-4686-x.
 79. Yap T, Ahmed HU, Hindley RG, Guillaumier S, McCartan N, Dickinson L, et al. The Effects of Focal Therapy for Prostate Cancer on Sexual Function: A Combined Analysis of Three Prospective Trials. *Eur Urol*. 2016;69:844–51. doi:10.1016/j.eururo.2015.10.030.
 80. Albisinni S, Mélot C, Aoun F, Limani K, Peltier A, Rischmann P, van Velthoven R. Focal Treatment for Unilateral Prostate Cancer Using High-Intensity Focal Ultrasound: A Comprehensive Study of Pooled Data. *J Endourol* 2018. doi:10.1089/end.2018.0130.
 81. Arnouil N, Gelet A, Matillon X, Rouviere O, Colombel M, Ruffion A, et al. Traitement focal par HIFU versus prostatectomie radicale robot-assistée pour cancer de la prostate localisé : résultats carcinologiques et fonctionnels à 1 an. [Focal HIFU vs robot-assisted total prostatectomy: Functional and oncologic outcomes at one year]. *Prog Urol*. 2018;28:603–10. doi:10.1016/j.purol.2018.07.285.
 82. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouvière O, Curiel L, et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology*. 2004;63:625–9. doi:10.1016/j.urology.2004.01.002.
 83. Murat F-J, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2009;55:640–7. doi:10.1016/j.eururo.2008.04.091.
 84. Baco E, Gelet A, Crouzet S, Rud E, Rouvière O, Tonoli-Catez H, et al. Hemi salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) in unilateral radiorecurrent prostate cancer: a prospective two-centre study. *BJU Int*. 2014;114:532–40. doi:10.1111/bju.12545.
 85. Hostiou T, Gelet A, Chapelon J-Y, Rouvière O, Mège-Lechevalier F, Lafon C, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound for locally recurrent prostate cancer after low-dose-rate brachytherapy: oncological and functional outcomes. *BJU Int*. 2019;124:746–57. doi:10.1111/bju.14838.
 86. Devos B, Al Hajj Obeid W, Andrienne C, Diamand R, Peltier A, Everaerts W, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound versus salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a comparative study of oncological, functional, and toxicity outcomes. *World J Urol*. 2019;37:1507–15. doi:10.1007/s00345-019-02640-x.

87. Ingrosso G, Becherini C, Lancia A, Caini S, Ost P, Francolini G, et al. Nonsurgical Salvage Local Therapies for Radiorecurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol* 2019. doi:10.1016/j.euo.2018.12.011.
88. Hamdy FC, Elliott D, Le Conte S, Davies LC, Burns RM, Thomson C, et al. Partial ablation versus radical prostatectomy in intermediate-risk prostate cancer: the PART feasibility RCT. *Health Technol Assess*. 2018;22:1–96. doi:10.3310/hta22520.
89. Anzai Y, Lufkin RB, Hirschowitz S, Farahani K, Castro DJ. MR imaging-histopathologic correlation of thermal injuries induced with interstitial Nd:YAG laser irradiation in the chronic model. *J Magn Reson Imaging*. 1992;2:671–8. doi:10.1002/jmri.1880020611.
90. Schober R, Bettag M, Sabel M, Ulrich F, Hessel S. Fine structure of zonal changes in experimental Nd:YAG laser-induced interstitial hyperthermia. *Lasers Surg Med*. 1993;13:234–41. doi:10.1002/lsm.1900130212.
91. Chapelon JY, Margonari J, Bouvier R, Cathignol D, Gorry F, Gelet A. Ablation tissulaire par ultrasons focalisés (ATUF). [Tissue ablation by focused ultrasound]. *Prog Urol*. 1991;1:231–43.
92. Susani M, Madersbacher S, Kratzik C, Vingers L, Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol*. 1993;23 Suppl 1:34–8. doi:10.1159/000474677.
93. Mueller-Lisse UG, Heuck AF, Schneede P, Muschter R, Scheidler J, Hofstetter AG, Reiser MF. Postoperative MRI in patients undergoing interstitial laser coagulation thermotherapy of benign prostatic hyperplasia. *J Comput Assist Tomogr*. 1996;20:273–8. doi:10.1097/00004728-199603000-00019.
94. van Leenders GJ, Beerlage HP, Ruijter ET, La Rosette JJ de, van de Kaa CA. Histopathological changes associated with high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for localised adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Pathol*. 2000;53:391–4.
95. Biermann K, Montironi R, Lopez-Beltran A, Zhang S, Cheng L. Histopathological findings after treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Prostate*. 2010;70:1196–200. doi:10.1002/pros.21154.
96. Ryan P, Finelli A, Lawrentschuk N, Fleshner N, Sweet J, Cheung C, et al. Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: Histopathological features in tumour and non-tumour tissue. *J Clin Pathol*. 2012;65:729–34. doi:10.1136/jclinpath-2011-200460.
97. Madersbacher S, Kratzik C, Marberger M. Prostatic tissue ablation by transrectal high intensity focused ultrasound: histological impact and clinical application. *Ultrason Sonochem*. 1997;4:175–9.
98. Sasaki K, Azuma T, Kawabata K-I, Umemura S-I, Tanaka R, Yamane Y, Shimoda M. Chronic effect of transrectal split-focus ultrasonic ablation on canine prostatic tissue. *J Vet Med Sci*. 2006;68:839–45. doi:10.1292/jvms.68.839.
99. Hoquetis L, Malavaud B, Game X, Beauval JB, Portalez D, Soulie M, Rischmann P. MRI evaluation following partial HIFU therapy for localized prostate cancer: A single-center study. *Prog Urol*. 2016;26:517–23. doi:10.1016/j.purol.2016.07.006.
100. Fomkin RN, Voronina ES, Popkov VM, Masliakova GN, Bliumberg BI. Three-year results of the treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. *Urologia*. 2014;37–43.
101. Rosset R, Bratan F, Crouzet S, Tonoli-Catez H, Mege-Lechevallier F, Gelet A, Rouviere O. Can pre- and postoperative magnetic resonance imaging predict recurrence-free survival after whole-gland high-intensity focused ablation for prostate cancer? *Eur Radiol*. 2017;27:1768–75. doi:10.1007/s00330-016-4491-3.
102. Punwani S, Emberton M, Walkden M, Sohaib A, Freeman A, Ahmed H, et al. Prostatic cancer surveillance following whole-gland high-intensity focused ultrasound: Comparison of MRI and

- prostate-specific antigen for detection of residual or recurrent disease. *Br J Radiol.* 2012;85:720–8. doi:10.1259/bjr/61380797.
103. Del Vescovo R, Pisanti F, Russo V, Battisti S, Cazzato RL, D’Agostino F, et al. Dynamic contrast-enhanced MR evaluation of prostate cancer before and after endorectal high-intensity focused ultrasound. *Radiol Med.* 2013;118:851–62. doi:10.1007/s11547-012-0876-9.
104. Kim CK, Park BK, Lee HM, Kim SS, Kim E. MRI techniques for prediction of local tumor progression after high-intensity focused ultrasonic ablation of prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:1180–6. doi:10.2214/AJR.07.2924.
105. Lotte R, Lafourcade A, Mozer P, Conort P, Barret E, Comperat E, et al. Multiparametric MRI for Suspected Recurrent Prostate Cancer after HIFU: Is DCE still needed? *Eur Radiol* 2018. doi:10.1007/s00330-018-5352-z.
106. Ramalho J, Ramalho M, Jay M, Burke LM, Semelka RC. Gadolinium toxicity and treatment. *Magn Reson Imaging.* 2016;34:1394–8. doi:10.1016/j.mri.2016.09.005.
107. Schaudinn A, Michaelis J, Franz T, Ho-Thi P, Horn L-C, Blana A, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) hemiablation of the prostate: Late follow-up MRI findings in non-recurrent patients. *Eur J Radiol.* 2021;144:109957. doi:10.1016/j.ejrad.2021.109957.
108. Moschini M, Carroll PR, Eggener SE, Epstein JI, Graefen M, Montironi R, Parker C. Low-risk Prostate Cancer: Identification, Management, and Outcomes. *Eur Urol.* 2017;72:238–49. doi:10.1016/j.eururo.2017.03.009.
109. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: A prospective development study. *Lancet Oncol.* 2012;13:622–32. doi:10.1016/S1470-2045(12)70121-3.
110. Stabile A, Sanchez-Salas R, Tourinho-Barbosa R, Macek P, Pellegrino F, Gandaglia G, et al. Association between Lesion Location and Oncologic Outcomes after Focal Therapy for Localized Prostate Cancer Using Either High Intensity Focused Ultrasound or Cryotherapy. *Journal of Urology.* 2021;206:638–45. doi:10.1097/JU.0000000000001787.
111. Damber J-E, Aus G. Prostate cancer. *Lancet.* 2008;371:1710–21. doi:10.1016/S0140-6736(08)60729-1.
112. Patientenbroschuere_Punktgenau.
113. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7–30. doi:10.3322/caac.21387.
114. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol.* 2016;69:428–35. doi:10.1016/j.eururo.2015.06.046.

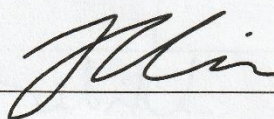
7. Darstellung des eigenen Beitrags

Darstellung des eigenen Beitrags zur Publikation

Im Folgenden werde ich meinen Beitrag an der dieser Promotionsschrift zugrundeliegenden Publikation, welche unter geteilter Erstautorenschaft veröffentlicht wurde, darstellen:

Zu Beginn erhob ich orientierend eine Zusammenstellung von repetitiven und/oder auffälligen MR-Morphologien nach HIFU, aus denen erste zu untersuchende Parameter festgelegt wurden. Hier wurde sich konsensuell zu einer genaueren Analyse von Residualgewebe, Fibrose und flüssigkeitsgefüllter Kavität entscheiden. Zur quantitativen Analyse dieser Muster wurden von mir zur seitengetrenten Volumetrie verschiedene volumetrische Verfahren erprobt, von denen am Ende die Schicht-für-Schicht-Volumetrie mittels dcmtool als genaueste ausgewählt wurde. Zu allen initial analysierten Patienten (n=43) führte ich eine vollständige seitengetrente Prostatavolumetrie der prä- und postinterventionellen MRT durch. Hierbei erfolgte durch mich auch die Quantifizierung der signalintensitätsgetrennten Subvolumina, die Residualgewebe, Fibrose und Flüssigkeitsakkumulation repräsentieren sollten. Zusammen mit Dr. Linder, Dr. Schaudinn und PD Dr. Stumpp erstellte ich die endgültige Liste der qualitativen und semiquantitativen Auswertungsparameter. Darüber hinaus extrahierte ich die weiteren relevanten Daten aus der Studiendatenbank und war für die Datenkuration zuständig. Für unsere Fragestellung relevante Veröffentlichungen systematisierte ich in einer ausführlichen Literaturdatenbank. Die statistische Auswertung erfolgte unter anderem durch mich. Das Publikationsmanuskript wurde in gemeinsamer Arbeit von Dr. Schaudinn, Dr. Linder, PD Dr. Busse und mir erstellt. Der Großteil der Abbildungen und Tabellen wurde durch mich entworfen und überarbeitet, in der endgültigen Publikation sind die Entwürfe zu Figure 1, Figure 2, Figure 3, Figure 4, Figure 5 und Tabelle 2 von mir erstellt worden.

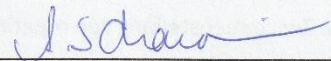
Jakob Michaelis



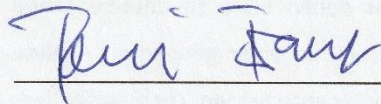
Hiermit bestätige ich den oben spezifizierten wissenschaftlichen Beitrag des Promovenden J. Michaelis zu folgender Publikation:

Schaudinn A, Michaelis J, Franz T, Ho-Thi P, Horn LC, Blana A, Hadaschik B, Stumpp P, Stolzenburg JU, Schlemmer HP, Denecke T, Busse H, Ganzer R, Linder N. High-intensity focused ultrasound (HIFU) hemiablation of the prostate: Late follow-up MRI findings in non-recurrent patients. Eur J Radiol. 2021 Sep 17;144:109957. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109957.

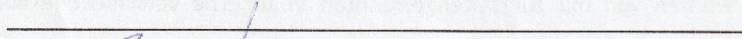
A. Schaudinn



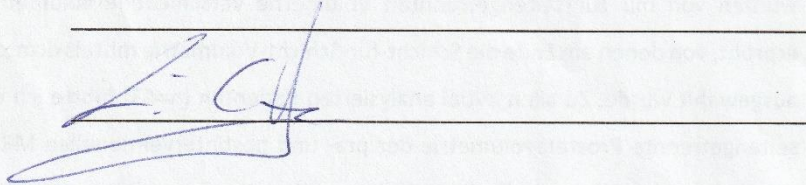
T. Franz



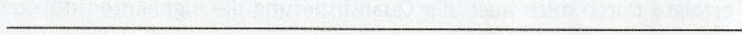
P. Ho-Thi



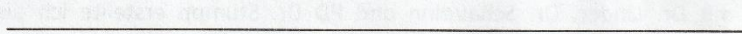
L.-C. Horn



A. Blana



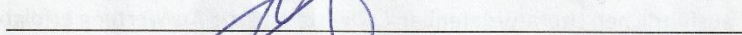
B. Hadaschik



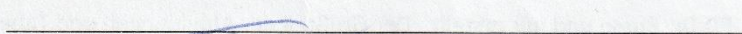
P. Stumpp



J.-U. Stolzenburg



H.-P. Schlemmer



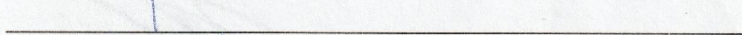
T. Denecke



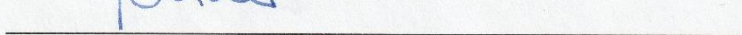
H. Busse



R. Ganzer



N. Linder



8. Selbstständigkeitserklärung

29/24

Anlage 4

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten. Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

13.02.2022
Datum


Unterschrift

9. Lebenslauf

Jakob Michaelis

Geburtsdatum / Geburtsort: 18.04.1992 / Rheinfelden

Bildungsweg:

08/2004 – 07/2011	Gymnasium Ernestinum Celle, Deutschland Erwerb der allgemeinen Hochschulreife 07/2011 Abitur: Gesamtnote sehr gut (1,0)
10/2011 – 09/2012	Karlsruher Institut für Technologie, Deutschland Studium der Physik
10/2012 – 06/2019	Medizinische Fakultät der Universität Leipzig, Deutschland Studium Humanmedizin 06/2019 Ärztlichen Prüfung: Gesamtnote gut (1,66)
09/2015 – 02/2016	Universität de Barcelona, Spanien Auslandssemester
05/2018 – 09/2018	Universitätsklinikum Leipzig, Deutschland PJ-Tertial Urologie
09/2018 – 12/2018	Hospital Alemán, Universidad de Buenos Aires, Argentinien und Herzzentrum Leipzig, Deutschland PJ-Tertial Innere Medizin
01/2019 – 04/2019	New Somerset Hospital, University of Cape Town, Südafrika PJ-Tertial Chirurgie
11/2019 – aktuell	Klinik für Urologie, Universitätsklinik Freiburg, Deutschland Assistenzarzt Urologie

10. Publikationen

-Schaudinn A, Michaelis J, Franz T, Ho-Thi P, Horn LC, Blana A, Hadaschik B, Stumpp P, Stolzenburg JU, Schlemmer HP, Denecke T, Busse H, Ganzer R, Linder N. High-intensity focused ultrasound (HIFU) hemiablation of the prostate: Late follow-up MRI findings in non-recurrent patients. Eur J Radiol. 2021 Nov;144:109957. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109957.

-Sigle A, Suarez-Ibarrola R, Pudimat M, Michaelis J, Jilg CA, Miernik A, Grabbert MT, Schultze-Seemann W, Gratzke C, Schlager D. Safety and side effects of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. Urol Oncol. 2021 Nov;39(11):782.e1-782.e5. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.02.016.

-Kohl T, Sigle A, Kuru T, Salem J, Rolfs H, Kowalke T, Suarez-Ibarrola R, Michaelis J, Binder N, Jilg CA, Miernik A, Grabbert MT, Schultze-Seemann W, Gratzke C, Porres D. Comprehensive analysis of complications after transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis: results of a multicenter trial with 30 days' follow-up. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2021 Jul 15. doi: 10.1038/s41391-021-00423-3.

-Sigle A, Jilg CA, Kuru TH, Binder N, Michaelis J, Grabbert M, Schultze-Seemann W, Miernik A, Gratzke C, Benndorf M, Suarez-Ibarrola R. Evaluation of the Ginsburg Scheme: Where Is Significant Prostate Cancer Missed? Cancers (Basel). 2021 May 20;13(10):2502. doi: 10.3390/cancers13102502