

Tumorthherapie mit hochintensivem Ultraschall

Jürgen W. Jenne, Ralf Rastert, Gabriela Divkovic, Peter E. Huber, Jürgen Debus
Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg; Email: j.jenne@dkfz.de

Einleitung

Die Wirkung von hochenergetischem fokussiertem Ultraschall (HIFU high intensity focused ultrasound) auf biologisches Gewebe wird in thermische und nicht thermische, bzw. mechanische Effekte aufgeteilt, wobei die nicht thermischen Effekte hauptsächlich von der Kavitation hervorgerufen werden. Diese beiden grundlegend verschiedenen Wirkungsprinzipien können in der lokalen Tumorthherapie angewandt werden. Während alle Ansätze zur Nutzung mechanischer Ultraschalleffekte für die Tumorthherapie bisher im tierexperimentellen Stadium verblieben, wurden das thermische Wirkungsprinzip schon in verschiedensten klinischen Studien erprobt.

Focused Ultrasound Surgery (FUS)

Bei der Ultraschall Chirurgie FUS (Focused Ultrasound Surgery) werden Ultraschallwellen in einem Frequenzbereich von einigen MHz auf einen Zielpunkt im Körperinneren fokussiert. Aufgrund der sehr hohen Schallintensität (1-10kW/cm²) kommt es im Fokus innerhalb von Sekunden zur Ausbildung von thermischen Koagulationsnekrosen, die so scharf begrenzt sind, dass der Übergang zwischen zerstörtem und intaktem Gewebe nur wenige Zellschichten beträgt. Insbesondere bleibt die durchstrahlte Haut und das Gewebe zwischen Schallquelle und Fokus unversehrt. Aufgrund dieser hohen Präzision wird dieses Verfahren als fokussierte Ultraschall-Chirurgie bezeichnet. Das FUS Prinzip ist in Abb. 1 dargestellt. Um Tumoren, die größer als der einzelne Ultraschall Temperaturfokus sind ganz zu zerstören, müssen die einzelnen Ultraschallfoki lückenlos aneinander gesetzt werden, bis der gesamte Tumor zerstört ist.

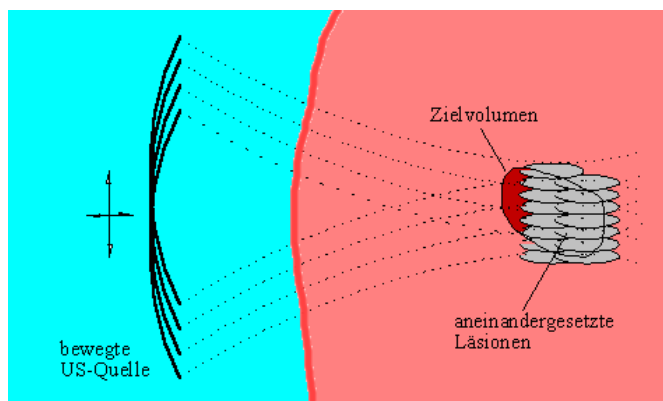


Abbildung 1: Prinzip der Chirurgie mit fokussiertem Ultraschall (FUS). Ein hochenergetisches fokussiertes Ultraschallfeld wird von außerhalb in den Körper eingestrahlt und erzeugt dort eine scharf begrenzte Koagulationsnekrose. Um größere Zielgebiete zu zerstören wird das Zielvolumen Punkt für Punkt durch Einzelbeschallungen abgetastet.

Voraussetzung für die sichere Anwendung dieser Methode ist eine adäquate bildgebende Überwachungsmethode, wie der diagnostische Ultraschall oder die Magnetresonanztomographie (MRT), welche die exakte Definition des Zielgebietes, z.B. eines Tumors, die Messung der induzierten Temperaturerhöhung und die Beurteilung des Therapieerfolges zulassen.

Im Folgenden soll exemplarisch die Therapie des Mammakarzinoms mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall unter Kontrolle der Magnetresonanztomographie (MRgFUS, MR guided FUS) dargestellt werden.

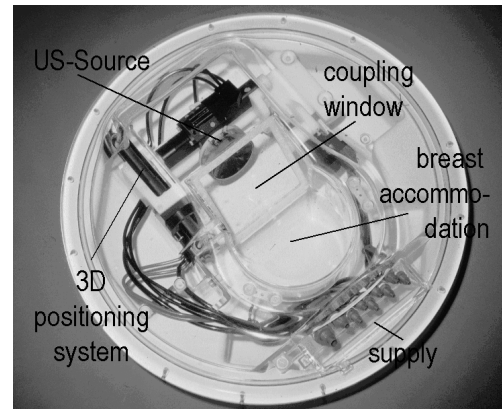


Abbildung 2. MR kompatibler Ultraschall-Therapieappikator. Der Aufbau wird auf der Liege eines 1,5 T Gesamtkörper MR-Tomographen installiert.

Ultraschall-Therapieeinheit

Die von uns für die MRgFUS der Mamma entwickelte Therapieeinheit besteht aus einem Ultraschallappikator (Abb. 2), der auf der Patientenliege eines klinischen MR-Tomographen installiert wird, einer Versorgungseinheit und einer Workstation zur Steuerung der Anlage. Das Herzstück, der ferngesteuerte Ultraschallappikator (Abb. 2), beinhaltet eine piezoelektrische Ultraschallquelle, (Brennweite: 68 mm, Durchmesser: 60 mm) und ein hydraulisch angetriebenes Positioniersystem, welches das Abtasten des Zielgebietes mit dem Ultraschallfokus ermöglicht. Der ellipsenförmige -3dB Schallfokus hat eine Länge von 8,1 mm und einen Durchmesser von 1,1 mm, wobei Schallintensitäten von über 5000 W/cm² erreicht werden können (Abb. 3).

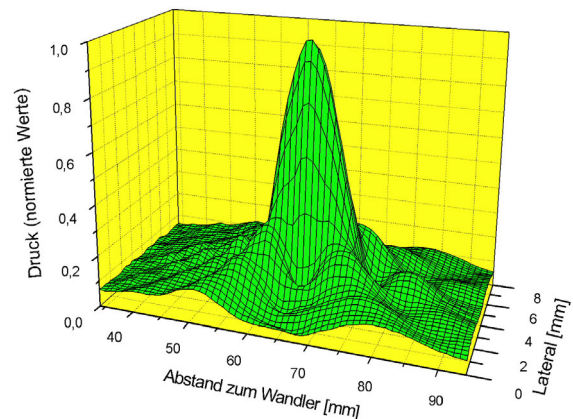


Abbildung 3: Schallfeld des therapeutischen Ultraschallwandlers (1,7 MHz). Der -3dB Fokus hat einen Durchmesser von 1,1 mm und eine Länge von 8,1 mm.

Therapieablauf

Zunächst wird die Patientin im Tomographen gelagert und die zur behandelnde Brust in der Vertiefung des Ultraschallapplikators vor dem Schallaustrittsfenster fixiert. Hierbei muss die nahtlose Einkopplung des Ultraschallfeldes an die Haut gewährleistet sein. Danach erfolgt die MRT-basierte Therapieplanung. Hierzu werden MRT-Planungsaufnahmen vom Zielgebiet aufgenommen und auf diesen der Tumor schichtweise segmentiert. Anschließend wird der Behandlungsplan berechnet. Er beinhaltet die einzelnen Positionen der Temperaturfoki und alle notwendigen Parameter der Einzelbeschallungen (z.B. Intensität, Beschallungszeit, Puls-Pausenzeit). Während der Ultraschallapplikation wird die Temperaturänderung im Behandlungsgebiet mittels temperatursensitiver MR-Bildgebungssequenzen gemessen und quasi online die Temperaturerhöhung im beschallten Bereiche analysiert und bildlich dargestellt (Abb. 4). So kann die aktuelle Position des Ultraschallfokuses genau bestimmt und mit den Planungsdaten verglichen werden. Nach Ende der Beschallung werden morphologische MRT-Aufnahmen mit und ohne MR-Kontrastmittelgabe akquiriert und mit den Bildern vor Therapiebeginn verglichen um so die therapieinduzierten Änderungen, z.B. Läsions- und Ödembildungen aufzuzeigen. Besonders deutlich wird der im Behandlungsgebiet induzierte Durchblutungsstopp auf den Kontrastmittelaufnahmen (Abb. 4).

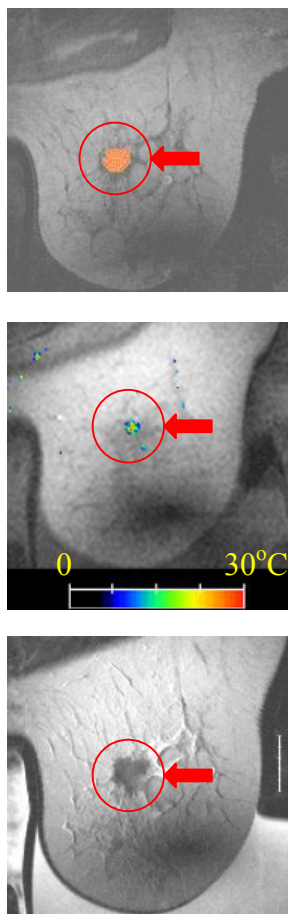


Abbildung 4. Patientenbehandlung mit FUS unter MRT-Kontrolle: MRT-Planungsaufnahme mit eingezeichneten Beschallungspunkten (Oben), Temperaturkarte (Mitte), MRT-Kontrollaufnahme nach Therapieende mit Kontrastmittelgabe (Unten). Deutlich ist hier der Durchblutungsstopp als hypointenser Bereich zu sehen.

Diskussion und Ausblick

Die therapeutische Anwendung von Ultraschall, insbesondere die hier beschriebene Ultraschall Chirurgie (FUS) mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall, hat in den letzten Jahren zunehmend an Aufmerksamkeit gewonnen. Sie wird weltweit an mehreren Zentren in ersten klinischen Studien getestet. Ursächlich hierfür ist wohl einerseits der allgemeine Trend zu minimalinvasiven thermischen Ablationsmethoden, wie z.B. der LITT (Laser induced thermo therapy) oder der HF-Ablation, aber auch der Reiz einer vollkommen nicht invasiven Therapieform, welche zielgenau tief im Körperinnern wirkt dabei aber die penetrierte Haut völlig intakt lässt. So können theoretisch alle schallzugänglichen Organe behandelt werden. Ein großer Nachteil dieser Methode ist, dass gasgefüllte Hohlräume, wie z.B. die Lunge, und Kochen, wie der Schädel, nicht oder nur sehr schwer durchschallt werden können. Gegenüber anderen thermoablativen Methoden benötigt die FUS relativ lange Behandlungszeiten. Ursache hierfür sind das kleine Fokusvolumen und die notwendig lange Pausenzeit zwischen den Einzelbeschallungen.

Das Spektrum der möglichen Anwendungen der US-Chirurgie ist breit gefächert. Im Vordergrund steht zur Zeit die Behandlung von benignen und malignen Tumoren. Die häufigste Anwendung ist hierbei die Therapie der benignen Prostata Hyperplasie (BPH) und des Prostatakarzinoms [1]. Ebenfalls gibt es Studien zur Therapie von Lebertumoren [2]. Hierbei erfolgt die Therapieplanung und im eingeschränkten Maße auch eine Therapieüberwachung mittels Ultraschall.

Die MRgFUS wurde zuerst an Fibroadenomen der Brust erfolgreich erprobt [3]. Uns war es möglich die erfolgreiche MRgFUS Anwendung am Mammakarzinom zu zeigen [4]. In einer erst kürzlich begonnen Studie wurde die Möglichkeit der Therapie von Myomen des Gebärmutter gezeigt [5].

Die MRT gesteuerte Ultraschall Chirurgie eröffnet viele neuartige und vielversprechende Therapieansätze auf den unterschiedlichsten Gebieten. Ob und in welchen Bereichen sich diese neue Form der nicht invasiven Chirurgie klinisch etablieren kann wird sich allerdings erst nach umfangreichen klinischen Studien in einigen Jahren zeigen.

Literatur

- [1] Chaussy et. al.: Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 15 (2001) 437-440.
- [2] Chen et. al.: Histological study of normal and tumor-bearing liver treated with focused ultrasound. *Ultrasound Med.Biol.* 25 (1999) 847-856.
- [3] Hynynen et. al.: MRI guided focused ultrasound surgery (FUS) of fibroadenomas in the breast. *Radiology* 219 (2001) 176-185.
- [4] Huber et. al.: A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *Cancer Res.* 61 (2001) 8441-8447.
- [5] Tempany et. al. MR Imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: A feasibility study. *Radiology* 226 (2003) 897-905.