

HOCHINTENSIVER FOKUSSierter ULTRASCHALL (2)

Studie zu inoperablem Pankreaskarzinom

Erste standardisierte Daten zeigen eine geringe Nebenwirkungsrate und gute Schmerzlinderung.

Das duktales Adenokarzinom des Pankreas stellt unter den Krebserkrankungen die fünfthäufigste Todesursache in der westlichen Welt dar. Bereits bei Diagnosestellung sind mehr als 80 % der Patienten mit einem Pankreaskarzinom nicht mehr kurativ operabel; die mediane Überlebenszeit beträgt lediglich 4–6 Monate und das 5-Jahres-Überleben weniger als 5 %. Die Lebensqualität von betroffenen Patienten wird in 80 % der Fälle durch das klinische Hauptsymptom Tumorschmerz eingeschränkt. Daneben finden sich andere psychosoziale Belastungsfaktoren wie Fatigue, Schlafstörungen und/oder eine gestörte emotionale und kognitive Funktion.

Die Chemotherapie und die Strahlentherapie stellen beim lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinom palliative Konzepte dar, weisen jedoch eine eingeschränkte Wirksamkeit bei der lokalen Tumorkontrolle sowie der Schmerz- und Symptomlinderung auf. Neue alternative und additive Therapieformen auch in palliativer Hinsicht sind daher dringend erforderlich.

Die lokale Therapie des Pankreaskarzinoms mit hochintensivem fokussiertem Ultraschall (HIFU) bietet eine innovative Behandlungsoption, die eine gezielte, nicht-invasive thermische Ablation vom Tumorgewebe ermöglicht. Beim HIFU werden Ultraschallwellen durch spezielle Wandler gebündelt und auf einen Zielpunkt innerhalb des menschlichen Körpers fokussiert, wodurch es im Zielgewebe zu einer Wärmeentwicklung und einer Koagulationsnekrose kommt.

In vielen Studien, vorwiegend retrospektiven Fallserien und Be-

richten aus dem ostasiatischen Raum (1–8), hat sich der sonographisch gesteuerte HIFU als sicher, wirksam und bei wenigen therapieassoziierten Nebenwirkungen in der klinischen Anwendung als praktikabel erwiesen (9).

Dennoch fehlen bisher prospektive, randomisierte klinische Studien mit international anerkannten Qualitätskriterien, die neben der Auswirkung auf das Tumorstadium auch funktionelle Aspekte wie etwa das Schmerzerleben der Patienten untersuchen. Seit Mai 2014 werden in der Radiologischen Klinik am Universitätsklinikum Bonn Patienten mit nichtoperablem Pankreaskarzinom mit ultraschallgesteuertem HIFU behandelt und die Ergebnisse in einer prospektiven Beobachtungsstudie erfasst. Die ersten klinischen Ergebnisse sind vielversprechend.

Verbesserte Lebensqualität

Die ultraschallgesteuerte HIFU-Therapie wurde bislang bei 48 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom (Alter $65,7 \pm 9,4$ [47,2–82,1], ECOG ≥ 2 , UICC Stadium III 19/48 und Stadium IV 29/48) zusätzlich zu einer palliativen Standardtherapie eingesetzt. Die Hauptziele der Therapie waren dabei eine lokale Tumorkontrolle, eine Symptom- und Beschwerdelinderung und insbesondere auch eine deutliche und anhaltende Schmerzreduktion mit konsekutiver Verbesserung der Lebensqualität.

Die HIFU-Behandlung konnte bei allen Patienten erfolgreich durchgeführt werden – auch an schwierigen Tumorlokalisationen und trotz einliegender Gallengangs- oder Duodenalstenosen (15/48) oder

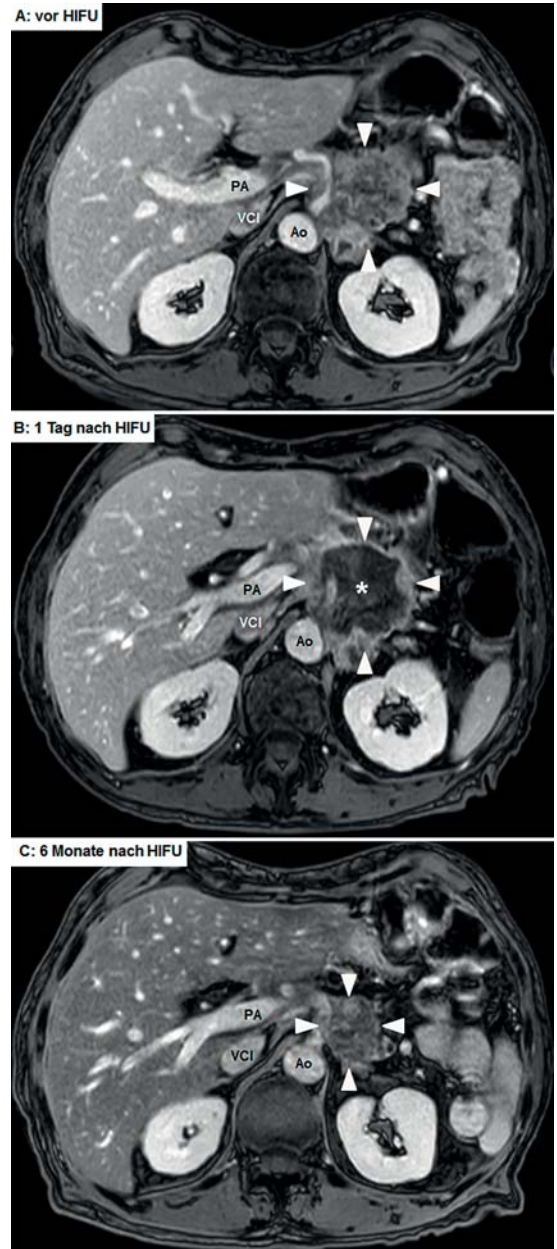


Foto: Radiologische Klinik, Uniklinik Bonn

Ein 70-jähriger Patient mit lokal fortgeschrittenem Pankreascorpuskarzinom (UICC Stadium III) und ausgeprägten tumorassoziierten Schmerzen wurde mit ultraschallgesteuertem HIFU behandelt. Eine Linderung der Tumorschmerzen konnte bereits in der ersten Woche nach HIFU erreicht werden. Bei der 6-Monats-Verlaufskontrolle zeigte sich eine deutliche Tumorstadiumreduktion um circa 79,5 %. Der Patient erhielt keine zusätzliche Chemotherapie/systemische Therapie.

- A: Ausgedehntes Pankreascorpuskarzinom (weiße Pfeilspitzen) mit Ummauerung des Truncus coeliacus und Arteria lienalis (initiales Tumorstadium circa 96 ml).
- B: Hypointense Ablationshöhle innerhalb des Tumors (weißer Stern) unmittelbar nach HIFU als Zeichen des Therapieansprechens
- C: 6 Monate nach HIFU zeigte der behandelte Tumor auch ohne begleitende Chemotherapie eine deutliche Schrumpfung (Tumorstadium circa 20 ml).

A, B, C: Transversale kontrastmittelverstärkte MRT-Aufnahmen (T1 FFE); Ao: Aorta; VCI: Vena cava inferior; PA: Pfortader.

der Ummauerung von Oberbauchgefäßen (44/48). 44 Patienten wurden in einer einzigen Sitzung, 5 in zwei Sitzungen bei erneutem Tumorwachstum im Randbereich des behandelten Volumens mit ultraschallgesteuertem HIFU behandelt.

In Bezug auf die lokale Tumorkontrolle wurde eine mittlere Reduktion des Tumorumens um circa 30 % nach 6 Wochen und um circa 65 % nach 3 Monaten beobachtet (10, 11). Zudem besserten sich der allgemeine Gesundheitszustand und der funktionelle Status der Patienten: Symptome wie Fatigue oder tumorassoziierte Oberbauch- bzw. Rückenschmerzen wurden bei 38 von 48 Patienten (circa 80 %) signifikant und dauerhaft gelindert (10).

Das Leitsymptom Schmerz zeigte bereits innerhalb einer Woche nach HIFU eine deutliche Reduktion um 47,4 %. Pathophysiologisch ist diese analgetische Komponente der HIFU-Behandlung am ehesten auf eine Reduktion der Aktivität im Tumorgewebe lokalisierter peripherer Schmerzfasern mit verminderter zentraler Erregung nozizeptiver Neurone zurückzuführen.

Anders als bei vorübergehenden Effekten einer Plexus- oder Splanchnikusblockade hielt der Effekt der Schmerzlinderung über den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten an und nahm im Verlauf noch weiter zu (10–12). Durch HIFU konnte sowohl die sensorische als auch die emotionale Schmerzkomponente bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom und tumorbedingter Schmerzsymptomatik nach der Schmerzempfindungsskala signifikant reduziert werden (12).

Die erzielten Ergebnisse konnten bei einer sehr geringen Nebenwirkungs- und Komplikationsrate erreicht werden. Als periprozedurale, transient aufgetretene Nebenwirkungen zeigte sich ein leichtes bis mäßiges (sub)kutanes Bauchwandödem im Zugangsweg (32/48). Zudem wurden leichte bis (mittel)starke Schmerzen bis zu 24 Stunden nach der Intervention beobachtet (29/48). Bei 4/48 Patienten kam es 1–3 Tage nach der Intervention zu

einer Erhöhung der Pankreasenzyme, jedoch ohne klinische Zeichen einer Pankreatitis. Bei einer Patientin trat eine Bauchnabelverbrennung (Grad IIa) auf, die innerhalb von 3 Wochen spontan abheilte. Schwerwiegende oder langanhaltende therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet.

Fazit

- Die lokale ultraschallgesteuerte HIFU-Therapie bei inoperablem Pankreaskarzinom ist ein risikoarmes und effektives Behandlungsverfahren bei geringer Nebenwirkungsrate.

- Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten im Rahmen eines palliativen Settings von einer derartigen zusätzlichen Therapie symptomatisch profitieren; so wurden eine Beschwerdelinderung inklusive einer raschen, deutlichen und auch anhaltenden Schmerzreduktion sowie eine konsekutive Steigerung der Lebensqualität erreicht.

- Ob die zudem erzielte Tumerverkleinerung die Prognose verbessert, bedarf weiterer Untersuchungen.

- Aufgrund der vielversprechenden ersten klinischen Erfahrungen wurde vor Kurzem eine prospektive randomisierte klinische Phase-I/II-Studie zur Sicherheit und Machbarkeit der lokalen HIFU-Therapie in Kombination mit einer palliativen Standardtherapie bei Patienten mit inoperablem Pankreaskarzinom (n = 40) initiiert, um valide Aussagen zur therapeutischen Effektivität der diskutierten lokalen Therapie machen zu können. ■

Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova

Prof. Dr. med. Holger M. Strunk

Prof. Dr. med. Hans H. Schild

Radiologische Klinik, Universitätsklinikum Bonn

Interessenkonflikt: Die Autoren erhielten Gelder für Forschungsvorhaben: Dr. Marinova von BONFOR, Universitätsklinik Köln, auf ein Drittmittelkonto; Prof. Strunk von der DEGUM auf ein Drittmittelkonto; Prof. Schild von der Deutschen Forschungsgemeinschaft als Verantwortlicher für Honorare.

Der Beitrag unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit0717
 oder über QR-Code.



HIFU UND SCHILDDRÜSE (3)

Heiße und kalte Knoten auflösen

Fast 20 % der Deutschen haben einen oder mehrere Schilddrüsenknoten. Druckgefühl, Heiserkeit oder Rausperzwang können die Folge sein. Das Universitätsklinikum Frankfurt hat das Verfahren des hochintensiven fokussierten Ultraschalls (HIFU) jetzt erstmals in Deutschland zur Entfernung von Schilddrüsenknoten eingesetzt. Im Gegensatz zur Radiofrequenzablation (RFA) und Mikrowellenablation (MWA) erfolgt der hochfokussierte Ultraschall (HIFU) komplett nicht-invasiv. Hierfür wird das Gerät lediglich von außen auf den Schilddrüsenknoten gerichtet.

Bei der Ablation wird ein Volumen in der Größe eines Reiskorns erhitzt. „Der Kopf des Geräts dient zugleich der Therapiedurchführung und -überwachung in Echtzeit“, erläutert Prof. Frank Grünwald, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum. Bei der HIFU-Thermoablation von Schilddrüsenknoten wird eine Temperatur von mindestens 60° C in der Ablationszone angestrebt. Die Behandlung erfolgt ambulant unter Lokalanästhesie und dauert in Abhängigkeit von der Knotengröße zwischen 15 bis 45 Minuten.

Es hat sich gezeigt, dass sowohl gutartige hypofunktionelle („kalte“), indifferente oder hyperfunktionelle („heiße“) Schilddrüsenknoten mit der HIFU erfolgreich behandelt werden können. Das Volumen der Knoten ist nach 3 Monaten bei einmaliger HIFU-Behandlung um etwa 50 % reduziert. Dafür darf das Ausgangsvolumen der zu behandelnden Knoten jedoch nicht zu groß sein (bis circa 10 ml). Das Behandlungssystem definiert automatisch Sicherheitsabstände zu Luftröhre, Halsschlagader und Haut, um diese zu schützen – dadurch müssen Randbereiche des Schilddrüsenknotens unter Umständen aus dem Zielvolumen herausgenommen werden. *EB*

**LITERATURVERZEICHNIS HEFT 7/2017, ZU:
HOCHINTENSIVER FOKUSSierter ULTRASCHALL (2)**

Studie zu inoperablem Pankreaskarzinom

Erste standardisierte Daten zeigen vielversprechende Ergebnisse.

LITERATUR

1. Gao HF, Wang K, Meng ZQ, et al.: High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2013; 60 (128): 1906–10.
2. Lee JY, Choi BI, Ryu JK, et al.: Concurrent chemotherapy and pulsed high-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of unresectable pancreatic cancer: initial experiences. *Korean J Radiol* 2011; 12 (2): 176–86.
3. Li JJ, Xu GL, Gu MF, et al.: Complications of high intensity focused ultrasound in patients with recurrent and metastatic abdominal tumors. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (19): 2747–51.
4. Li PZ, Zhu SH, He W, et al.: High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012; 11 (6): 655–60.
5. Sung HY, Jung SE, Cho SH, et al.: Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. *Pancreas* 2011; 40 (7): 1080–6.
6. Wang K, Chen Z, Meng Z, et al.: Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2011; 27 (2): 101–7.
7. Wang K, Zhu H, Meng Z, et al.: Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Onkologie* 2013; 36 (3): 88–92.
8. Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al.: Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology* 2005; 236 (3): 1034–40.
9. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al.: Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrason Sonochem* 2004; 11 (3–4): 149–54.
10. Marinova M, Rauch M, Mücke M, et al.: High-intensity focused ultrasound (HIFU) for pancreatic carcinoma: evaluation of feasibility, reduction of tumour volume and pain intensity. *Eur Radiol* 2016; 26 (11): 4047–56.
11. Strunk HM, Henseler J, Rauch M, et al.: Clinical use of high-intensity focused ultrasound (hifu) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer. *Rofo* 2016; 188 (7): 662–70.
12. Marinova M, Strunk HM, Rauch M, et al.: High-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor pain relief in inoperable pancreatic cancer: Evaluation with the pain sensation scale (SES). *Schmerz* 2016; Epub ahead of print.