

Nieuwe behandeling in UMC Utrecht

Ultrageluid verhelpt pijn botmetastasen

Merel Huisman, arts-onderzoeker, afdeling radiologie, UMC Utrecht

prof. dr. Marco van Vulpen, radiotherapeut-oncoloog, UMCU

dr. ir. Wilbert Bartels, fysicus, Image Sciences Institute, UMCU

prof. dr. Maurice van den Bosch, interventieradioloog, UMCU

Correspondentieadres:
m.huisman-7@umcutrecht.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Botmetastasen zijn een belangrijke oorzaak van pijn bij kanker en niet alle patiënten reageren op conventionele radiotherapie. Behandeling met ultrageluid in een MRI-scanner biedt nieuwe mogelijkheden.

Botmetastasen zijn de meest voorkomende oorzaak van pijn bij kanker. Er wordt geschat dat twee derde van alle terminale kankerpatiënten botmetastasen heeft.¹ De prevalentie van pijnlijke botmetastasen is het afgelopen decennium gestegen door de steeds effectievere behandeling van primaire tumoren.^{2,3} Botmetastasen komen het meest voor bij prostaat-, borst- of longkanker, maar in principe kan elke primaire tumor naar het skelet metastaseren. Naast pijn kunnen pathologische fracturen, hypercalciëmie en myelumcompressie als gevolg van tumorgroei in de wervelkolom het beloop compliceren.¹ De impact op de kwaliteit van leven is aanzienlijk. Goede behandeling van de pijn is dus zeer belangrijk.⁴

Naast pijnmedicatie is conventionele externe radiotherapie in een 1x8 Gy-schema momenteel

de standaardbehandeling bij lokale pijnklachten als gevolg van botmetastasen.⁵⁻⁷ De overall response rate na deze radiotherapie is 60 tot 70 procent, een complete respons (pijnscore van 0 bij stabiele of minder pijnmedicatie) treedt op bij ongeveer 30 procent van de patiënten.⁵ Het effect van de radiotherapie treedt op na ongeveer drie weken en houdt tot twintig weken aan.⁶ Hoewel een groot deel van de patiënten baat heeft bij bestraling, is er ook een substantiële groep waarvoor dit geen (permanente) oplossing biedt; zij reageren er niet of onvoldoende op, of de pijn komt na enige tijd weer terug. Radiotherapie kan in een dergelijk geval herhaald worden.

Ultrasound

Magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) biedt mogelijk een alternatief. De behandeling vindt plaats in een MRI-scanner met een geïntegreerde therapeutische transducer waar ultrageluid uit komt. Tijdens behandeling genereert de transducer een convergente bundel ultrageluid, waarbij in het brandpunt de akoestische energie wordt omgezet in warmte. Het weefsel wordt verhit tot boven de 55 °C, waardoor er binnen enkele seconden eiwitdenaturatie en coagulatieneecrose optreedt. Doordat de focus met grote nauwkeurigheid te sturen is, kan thermische schade zeer gericht geïnduceerd worden, zonder daarbij gezond omliggend weefsel te beschadigen.⁸ MRI heeft als eigenschap dat een hoge anatomische resolutie wordt verkregen zonder stralenbelasting. Daarbij maken geavanceerde MR-thermometrietechnieken het mogelijk de

In Mctv Uitgelicht vertelt arts-onderzoeker Merel Huisman over een nieuwe techniek die wordt ingezet voor pijnbestrijding bij botmetastasen. In het UMC Utrecht worden patiënten behandeld met hoogfrequente geluidsgolven. Thermische ablatie van de zenuwweefsels van het periost blijkt vaak effectief tegen de pijn. Bekijk het filmpje op www.medischcontact.nl/video.

mctv
uitgelicht





Een MR-HIFU systeem. De HIFU-transducer is ingebed in een MRI-tafel. Tijdens de behandeling worden real time MRI-beelden gemaakt om de behandeling te volgen (zie inzet).

beeld: Philips

geïnduceerde temperatuursverandering real-time in beeld te brengen. De radioloog heeft hierdoor directe controle over de locatie en intensiteit van verhitting.⁹

Met de zogenaamde volumetrische ablatie-methode kunnen behandelcellen met oplopende diameters van 4, 8, 12 of 16 mm gekozen worden (met corresponderende volumes van 0,1; 0,6; 2,3 en 5,4 ml).⁹⁻¹¹ MR-HIFU is een veelbelovende techniek met zeer uiteenlopende toepassingen, waaronder het behandelen van pijnlijke botmetastasen.^{10 12-16} Bot absorbeert veel beter ultrageluid dan weke delen, waardoor de cortex bij MR-HIFU-ablatie relatief gemakkelijk opwarmt.^{17 18} Door verhitting van de cortex ter plaatste van de botmetastase wordt indirect het periost geableerd. Het veronderstelde werkingsmechanisme voor pijnbestrijding met MR-HIFU-ablatie is het thermisch ableren van de zenuwvezels van het periost.¹³

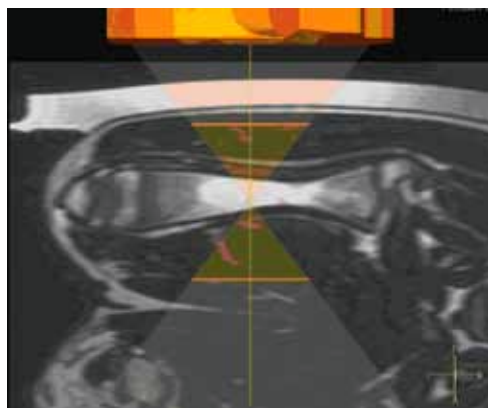
Goede resultaten

Universitair Medisch Centrum Utrecht is in Nederland het eerste ziekenhuis dat met MR-HIFU voor behandeling van pijnlijke botmetastasen begint. Internationaal zijn er drie observationele studies gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van de behandeling (zie tabel).¹⁴⁻¹⁶ In 2007 werden de eerste dertien patiënten behandeld met MR-HIFU voor pijnlijke botmetastasen.¹⁹ In deze uitvoerbaarheidstudie werden geen complicaties gevonden en werd een afname van pijnscore en pijnmedicatie gezien bij alle tien patiënten die beschikbaar waren

Onderzoek naar effectiviteit van MR-HIFU					
studie	patiënten	primaire tumor	locatie metastasen	resultaat na 3 dagen	resultaat na 3 maanden
Catane e.a. (2007)	13 (14 metastasen)	mamma (4), prostaat (2), long (1), nier (1), colorectaal (1)	ilium (10), ischium (1), sacrum (1), humerus (1), femur (1)	verbetering bij de meeste patiënten	verbetering van pijnscore en vermindering van pijnmedicatie bij 11 patiënten
Gianfelice e.a. (2008)	11 (12 metastasen)	mamma (5), nier (4), long (1), lever (1)	ilium (7), ischium (1), scapula (2), clavicula (1)	or = 8/11 (73%) cr = 1/11 (9%)	or = 11/11 (100%) cr = 5/11 (45%)
Liberman e.a. (2008)	31 (32 metastasen)	mamma (11), nier (6), prostaat (5), colorectaal (2), long (1), overig (6)	ilium (18), ischium (4), sacrum (4), femur (1), scapula (2), humerus (1), clavicula (1)	bij 50% van de patiënten duidelijke verbetering	or = 18/25 (72%) cr = 9/25 (36%)

De reponse rates zijn afgeleid uit de artikelen met behulp van de *Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy Endpoints for Future Clinical Trials in Bone Metastases*.²² OR (overall response) is gedefinieerd als een pijnscore 0 zonder toename van pijnmedicatie. CR (complete response) is afname in pijn van 2 punten of meer of 25 procent afname in dosering van pijnmedicatie bij gelijk gebleven pijnscore.

MR-HIFU-ablatie van de zenuwvezels rondom het periost met *real time temperature feedback*.



SAMENVATTING

- Pijnlijke botmetastasen zijn invaliderend en veelvoorkomend.
- Radiotherapie is de standaardbehandeling, maar werkt niet bij elke patiënt.
- MR-HIFU is een nieuwe behandelingsmethode in het UMCU voor patiënten die niet (meer) reageren op standaardbehandelingen.
- In multidisciplinair overleg wordt per patiënt de optimale behandeling bepaald.

voor follow-up. Gianfelice e.a. publiceerden in 2008 een serie van elf patiënten behandeld met MR-HIFU voor pijnlijke botmetastasen.²⁰ Alle elf repondeerden, en 45 procent toonde complete respons na drie maanden. De meest uitgebreide studie tot nu toe, gepubliceerd in 2008 door Liberman e.a., omvatte behandeling van 31 patiënten.²¹ Na drie maanden werd er een overall response gezien van 72 procent en een complete respons van 36 procent, met een follow-up van 81 procent van de patiënten. Opvallend was dat 50 procent van de patiënten drie dagen na behandeling al duidelijke verbetering bemerkte. Aan de hand van deze studies lijkt er bij de meeste patiënten direct na behandeling een respons op te treden, die tenminste drie maanden aanhoudt. Bij een deel van de patiënten verdwijnt de pijn zelfs volledig na behandeling met MR-HIFU. Bij geen van de studies werd een serieuze complicatie gevonden, hoewel ernstige pijn tijdens de behandeling in enkele gevallen optrad. Andere potentiële complicaties zijn lokale verbranding van de huid en zenuw schade.

Inclusiecriteria

Het UMC Utrecht beschikt sinds enige tijd over het Philips Sonalleve MR-HIFU-systeem. Recentelijk heeft dit systeem CE-markering voor palliatieve behandeling van pijnlijke botmetastasen ontvangen. Patiënten met pijnlijke bot-

metastasen van, in principe, elke soort primaire tumor komen in aanmerking voor behandeling met MR-HIFU.


De volgende inclusiecriteria worden hierbij gehanteerd:

1. Er moet sprake zijn van een dominante pijnlijke botmetastase, omdat bij diffuse pijnklachten redelijkerwijs onvoldoende resultaat kan worden behaald met behandeling van één enkele locatie.
2. De patiënt heeft matige tot ernstige botpijn (*Numeric Rating Scale* ≥ 4) ondanks pijnmedicatie.
3. De pijn reageert niet of onvoldoende op radiotherapie. Ook patiënten die radiotherapie weigeren of pijnmedicatie niet verdragen zouden in aanmerking kunnen komen.
4. Vooralsnog kunnen alleen patiënten behandeld worden met metastasen gelokaliseerd in het bekken of de lange pijpbeenderen. De veiligheid van behandeling van metastasen op andere locaties, in het bijzonder in de wervelkolom, moet nog worden onderzocht. Omdat met MR-HIFU de zenuwen rondom het periost worden weggebrand, is het tevens belangrijk dat met een conventionele röntgenfoto bewezen wordt dat er nog voldoende cortex aanwezig is.

Als een patiënt op grond van deze criteria geschikt is, worden er MRI-scans gemaakt van de regio waarin de metastase zich bevindt.

Nieuwe pijler

Voor MR-HIFU-behandeling van pijnlijke botmetastasen is tijdens de procedure optimale pijncontrole noodzakelijk. Voor behandeling krijgen patiënten 10 mg dexamethason intraveneus toegediend. De behandeling duurt ongeveer een uur en wordt uitgevoerd onder zogenaamd *conscious sedation*, aangepast op de individuele patiënt (anxiolyse middels *dormicum* 2,5 mg intraveneus en analgesie middels *diclofenac* 75 mg en *fentanyl* 100 ug). Patiënten worden continu gemonitord, zowel met vitale parameters (pols, bloeddruk, ademhalingsfrequentie, oxygenatie) als met direct contact via intercom en camera. Treedt er toch plotseling hevige pijn of ander ongemak, dan kan de patiënt de behandeling zelf stoppen door op een knop te drukken. De behandeling vindt plaats in dagopname en wordt uitgevoerd door de interventieradioloog.

In het UMC Utrecht wordt veel belang gehecht aan een multidisciplinaire aanpak, waarbij in een wekelijks overleg de optimale behandeling per individuele patiënt wordt bepaald. Bij dat overleg is zowel een orthopeed als een radiotherapeut aanwezig. 



De voetnoten treft u onder dit artikel op onze website www.medischcontact.nl.

Multidisciplinair team

Magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) is een innovatieve behandeling die multidisciplinair is ontwikkeld en wordt aangeboden. Het team bestaat, naast de auteurs van dit artikel, uit epidemioloog dr. Lenny Verkooijen en orthopedisch chirurg prof. dr. Cumhur Öner van het Universitair Medisch Centrum Utrecht, en radiotherapeut-oncoloog dr. Yvette van der Linden van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Voetnoten

- 1 Mercadante S. Malignant bone pain: pathophysiology and treatment. *Pain* 1997; 69(1-2): 1-18.
- 2 Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3): 165-76.
- 3 Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(8): 584-93.
- 4 Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K. Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87(5): 698-703.
- 5 Chow E, Harris K, Fan G, Tsao M, Sze WM. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1423-36.
- 6 Steenland E, Leer JW, van HH et al. The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 101-9.
- 7 Lutz S, Berk L, Chang E et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79(4): 965-76.
- 8 Kohler MO, Mougnot C, Quesson B et al. Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry. *Med Phys* 2009; 36(8): 3521-35.
- 9 Voogt MJ, Trillaud H, Kim YS et al. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy. *Eur Radiol* 2011, September 8.
- 10 Voogt MJ, van den Bosch MA. MRI-guided 'high-intensity focused ultrasound': non-invasive thermoablation of tumours. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010; 154: A1824.
- 11 Kim YS, Keserci B, Partanen A et al. Volumetric MR-HIFU ablation of uterine fibroids: Role of treatment cell size in the improvement of energy efficiency. *Eur J Radiol* 2011, September 27.
- 12 Schmitz AC, Gianfelice D, Daniel BL, Mali WP, van den Bosch MA. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol* 2008; 18(7): 1431-41.
- 13 Huisman M, van den Bosch MAAJ. MR-guided high-intensity focused ultrasound for noninvasive cancer treatment. *Cancer Imaging* 2011; 11(A):S161-S166.
- 14 Catane R, Beck A, Inbar Y et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases—preliminary clinical experience. *Ann Oncol* 2007; 18(1): 163-7.
- 15 Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, Bret P, Havill D, Clemons M. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging-guided focused ultrasound. *Radiology* 2008; 249(1): 355-63.
- 16 Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(1): 140-6.
- 17 Hynynen K, Darkazanli A, Unger E, Schenck JF. MRI-guided noninvasive ultrasound surgery. *Med Phys* 1993; 20(1): 107-15.
- 18 Smith NB, Temkin JM, Shapiro F, Hynynen K. Thermal effects of focused ultrasound energy on bone tissue. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27(10): 1427-33.
- 19 Catane R, Beck A, Inbar Y et al. MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases—preliminary clinical experience. *Ann Oncol* 2007; 18(1): 163-7.
- 20 Gianfelice D, Gupta C, Kucharczyk W, Bret P, Havill D, Clemons M. Palliative treatment of painful bone metastases with MR imaging-guided focused ultrasound. *Radiology* 2008; 249(1): 355-63.
- 21 Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y et al. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(1): 140-6.
- 22 Chow E, Hoskin P, Mitera G et al. Update of the International Consensus on Palliative Radiotherapy End-points for Future Clinical Trials in Bone Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011, April 12.