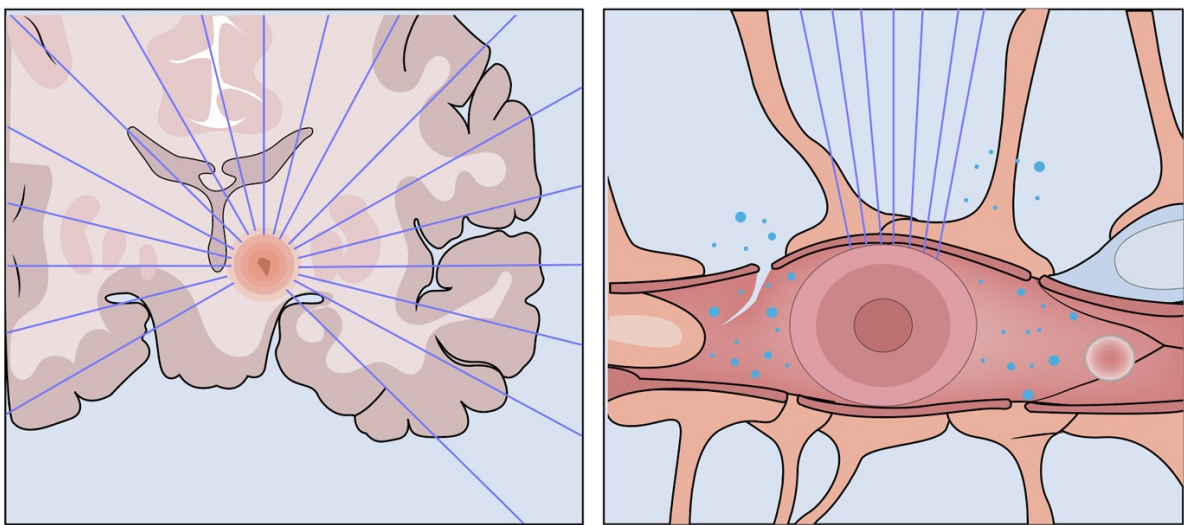


Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V01230007

Fokuseret ultralyd til behandling af hjernetumorer



Anders Schack¹, Christian Bonde Pedersen¹, Gorm von Oettingen², Rikke Hedegaard Dahlrot³, Søren Cortnum², Anders Rosendal Korshøj² & Frantz Rom Poulsen^{1, 4, 5}

1) Neurokirurgisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 2) Hjerne- og Rygkirurgi, Aarhus Universitetshospital, 3) Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, 4) Klinisk Institut, Syddansk Universitet, 5) BRIDGE, Brain Research, Inter Disciplinary Guided Excellence, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger 2023;185:V01230007

HOVEDBUDSKABER

- Fokuseret ultralyd (FUS) er en eksperimentel MR-vejledt teknik.
- Tidlige kliniske forsøg undersøger teknikken til termoablation af tumorvæv eller til midlertidig åbning af blod-hjernebarrieren mhp. bedre penetration af kemoterapi.
- Håbet er, at man med MR-vejledt FUS kan bedre den dystre prognose ved flere hjernetumortyper.

Fokuseret ultralyd (FUS) er en eksperimentel teknik, hvor man vha. en buet transducer, en linse eller et faseopdelt array fokuserer UL-bølger mod et mindre område uden at påvirke omkringliggende væv [1]. Teknikken har været kendt siden 1940'erne og bruges som behandling af bl.a. uterusfibromer og prostatacancer [2, 3]. I begge tilfælde er teknologien velundersøgt i større studier og benyttes klinisk uden for Danmarks

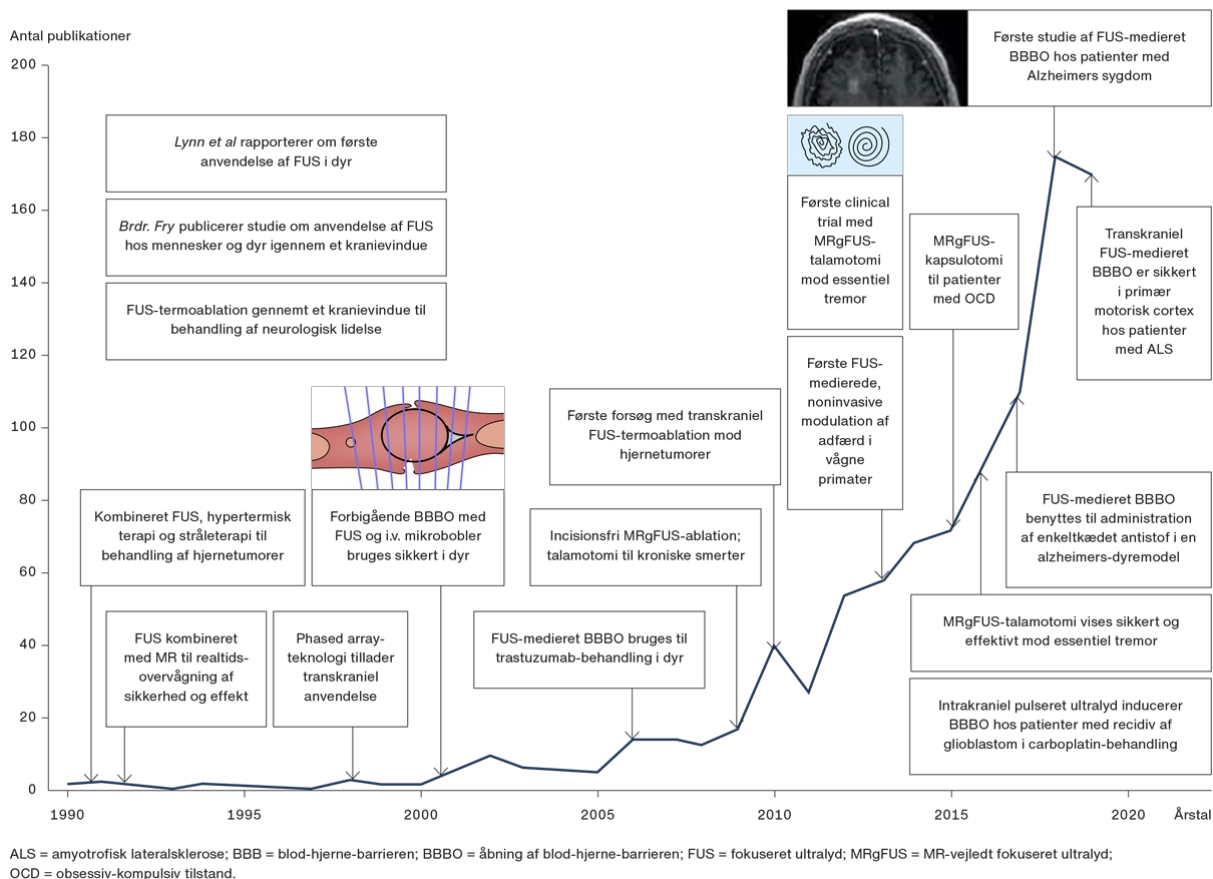
grænser. Artiklen her har til formål at oplyse om den allernyeste eksperimentelle udvikling.

I de seneste to årtier har teknikken udviklet sig, og det er nu muligt at benytte FUS intrakranielt – tidligere var udfordringen kraniets påvirkning af UL-bølgerne, men stereotaktiske teknikker, MR og såkaldt akustisk aberrationsfasekorrektion har gjort det muligt at benytte teknikken uden direkte intrakraniell adgang [4].

MR-vejledt FUS (MRgFUS) blev godkendt til behandling af essentiel tremor i USA i 2016, og som tidligere beskrevet i en artikel i Ugeskrift for Læger er metoden allerede benyttet i Danmark [5]. Her benyttes vævsdestruktion ved opvarmning, også kaldet termoablation, af et mindre centralt beliggende område i hjernen (den ventrale intermedieære thalamuskerne) som alternativ til implantation af en neurostimulationsenhed: Ved at benytte en UL på 650 Hz laves en MR-monitoreret opvarmning af hjernevævet til 65 °C, hvorved vævet permanent destrueres.

Interessen for området har været tiltagende (Figur 1), og selvom anvendelsen af MRgFUS ud over indikationen bevægeforstyrrelser fortsat er eksperimentel, er FUS bl.a. undersøgt til behandling af Alzheimer-demens, kroniske smerter, depression og ALS samt til neuroonkologien, som vil være det primære fokus for denne artikel.

FIGUR 1 Antallet af publikationer omhandlerende fokuseret ultralyd i hjernen siden 1990. Større milepæle markeret og uddybet. Med inspiration og tilladelse fra forfatterne af [6].



NEUROONKOLOGISKE TILSTANDE

I Danmark registreres der årligt over 5.000 nye tilfælde af hjernetumorer, heraf ca. 1.600 primære og 3.500 tilfælde af metastaser [7]. Særligt glioblastom (GBM) er en aggressiv kræftform med en særdeles dårlig prognose med en toårs overlevelse på ca. 26% trods optimal neurokirurgisk og efterfølgende onkologisk behandling [8].

Den nuværende behandling af GBM består af maksimal sikker kirurgisk resektion efterfulgt af strålebehandling samt kemoterapi (med temozolomid), imens den for cerebrale metastaser består af strålebehandling alene eller kirurgisk resektion med eller uden efterfølgende strålebehandling.

Afgørende for intenderet total kirurgisk resektion af GBM er tumors kirurgiske tilgængelighed samt patientens performancestatus og eventuel komorbiditet. Der er dog fortsat resttumor hos 20% af patienter med GBM efter intenderet total resektion [9]. Dette og sygdommens diffuse, invasive karakter gør, at der er behov for nye teknikker til behandling af hjernetumorer.

Ud over omfanget af den kirurgiske resektion er den kemoterapeutiske behandling ligeledes af stor betydning for overlevelsen, men muligheden for penetration af kemoterapi ind i hjernen er i høj grad begrænset af blod-hjerne-barrieren (BBB).

BBB er en kompleks, semipermeabel membran på ca. 20 m² bestående af endotelceller, pericytter, astrocytter og neuroner [10]. Membranen er så tæt, at det ikke er muligt for mange eksogene eller endogene substanser at komme fra blodbanen og over i hjernevævet. Fraset H₂O og små ioner sker transport over BBB således kun vha. passiv diffusion af lipofile molekyler med en molekylærvægt under 400 Dalton (Da) eller ved aktiv transport [11]. Temozolomid, et lipofilt molekyle med en vægt på 194 Da, og lomustin på 233 Da er således blandt de hyppigst anvendte kemoterapeutika til behandling af primær hjernecancer [12].

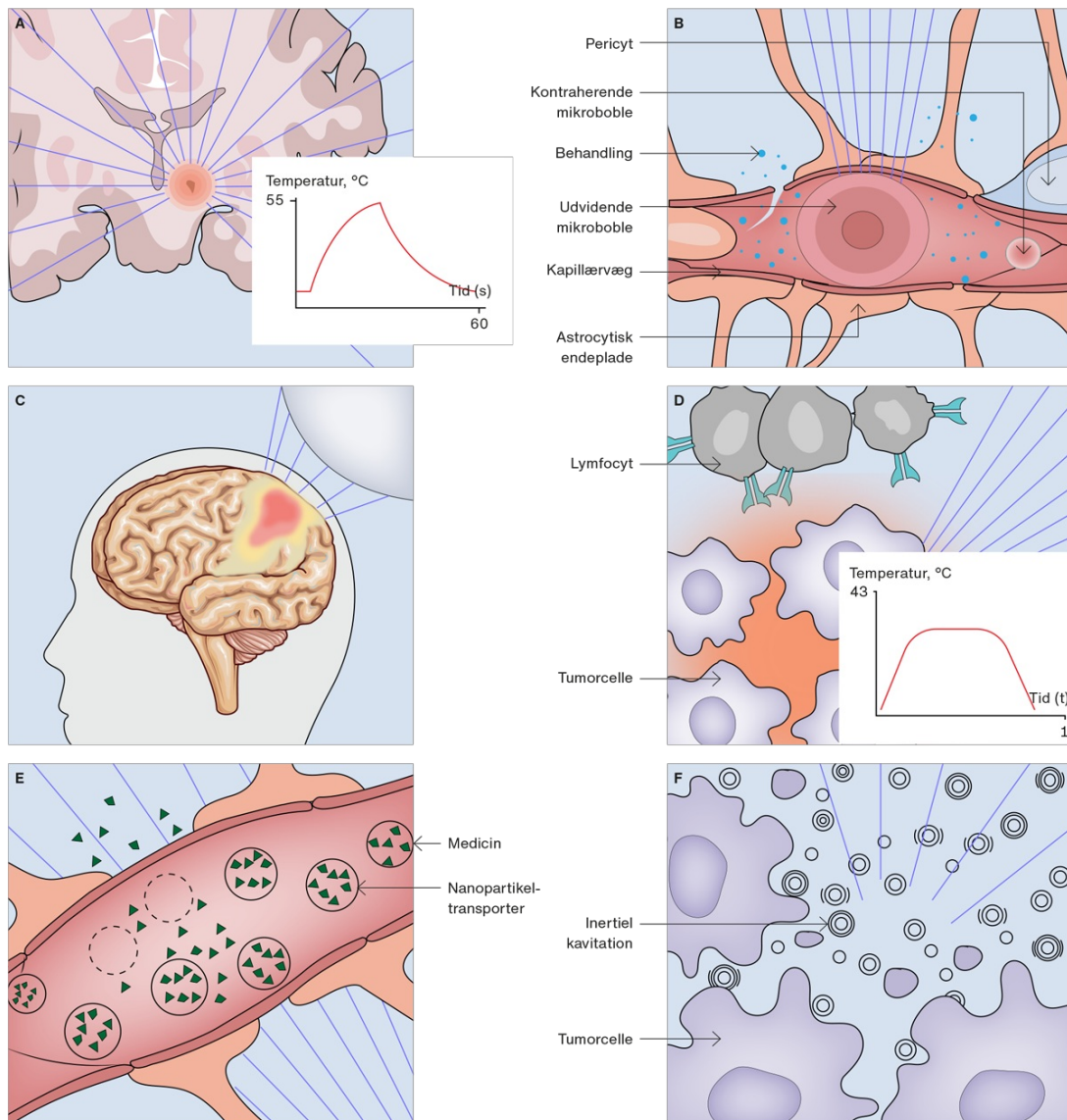
GBM er kendetegnet ved ofte at være kontrastopladende på MR-skanning. Baggrunden for dette er, at tumor destruerer BBB og derfor lader kontrast ekstravasere i relation til tumoren. Fra obduktioner og historiske studier med hemisfærerektomi er det dog vist, at GBM til en vis grad kan betragtes som en »helhjernesygdom«, da tumor i høj grad har tendens til at sprede sig langs hvid substans. Det betyder, at der allerede ved diagnostidspunktet befinder sig tumorvæv i ikkekontrastopladende væv, altså i områder, hvor BBB er intakt [13]. Derudover er der en vis intratumorheterogenitet af tumorvævssammensætning og dermed også kontrastopladning og således forskellig grad af »læsion« af BBB på forskellige steder i tumor. Det er vist, at der er op til 40 gange mindre lokalkoncentration af f.eks. cisplatin og paclitaxel i centrum af tumor end peritumoralt [14]. Den uensartede og stedvist manglende effekt af kemoterapeutika gør den kemoterapeutiske behandling svært forudsigelig og med begrænset effekt. Dette er formentlig bidragende til den dårlige overlevelse særligt ved GBM.

En teoretisk behandlingsmetode, der muliggør reversibel åbning af BBB med det formål at forbedre passage af større molekyler og opnå en bedre vækstbegrænsende effekt, kan potentielt være en betydningsfuld fordel.

FOKUSERET ULTRALYD TIL NEUROONKOLOGI

Der er udviklet en lang række eksperimentelle teknikker til FUS (Figur 2).

FIGUR 2 Virkningsmekanismer for fokuseret ultralyd (FUS). De øverste tre paneler illustrerer teknikker, der på nuværende tidspunkt er undersøgt i mennesker. **A.** Noninvasiv termoablation med millimeterpræcision af dybtliggende hjernedele skaber en koagulationsnekrose i det ønskede område. **B.** Blodhjernebarrieren »åbnes« ved at få mikrobobler til at oscillere, skabe stabil kavitation, hvor forskydningspænding skaber en reversibel åbning mellem tight junctions. **C.** MR-vejledt neuromodulation kan med højere nøjagtighed stimulere ønskede områder i hjernen. **D.** Hypertermi øger tumorcellers følsomhed for kemo- og stråleterapi samt immunogenicitet. **E.** Åbning af nanopartikler: UL-følsomme transportere kan lave targeteret levering af medicin. **F.** Inertiel kavitation: Histotripsi er mikrosekund-pulse af høj-intens UL, der skaber fraktionering af f.eks. væv eller tromber. Med inspiration og tilladelse fra forfatterne af [6].



Termoablation

MRgFUS er aktuelt CE-mærket til behandling af essentiel tremor, tremordominant Parkinsons sygdom samt kroniske smerter. Termoablation af hjernevæv har været forsøgt hos primær hjernetumor-patienter i flere kliniske forsøg, men det samlede antal af patienter, der har modtaget behandling af denne type, er fortsat ganske begrænset [15]. Initialt var det teknisk nødvendigt at foretage en kraniektomi og implantere en transducer for at forhindre distortion af UL-bølgerne, men teknikken er blevet udviklet, så den kan anvendes noninvasivt [16]. Proceduren ved MRgFUS ved benigne og maligne tilstande er den samme og beror på høj-intens FUS. Det er et håb, at MRgFUS på sigt kan blive et ekstra behandlingstilbud til patienter med hjernetumorer,

hvor der tidligere er givet maksimal strålebehandling, og hvor der i øvrigt ikke er mulighed for kirurgi.

Begrænsninger i teknologien bag FUS gør fortsat, at de ønskede læsioner skal befinde sig relativt centralt i hjernen, da passagen gennem kranieknoglen således er kortest, med minimal opvarmning af knoglevævet som komplikation [17].

Derudover er størrelsen af det område, det er muligt at behandle, fortsat ganske begrænset – dette er en udfordring, idet hjernetumorerers diffuse vækstmønster gør, at det nødvendige behandlingsområde ofte er stort.

Derudover vil det være nødvendigt at undersøge MRgFUS imod vanlig stråleterapi i fremtidige studier: Den store fordel, at man kan lave ablation med så høj nøjagtighed, er ikke med sikkerhed en fordel i behandlingen af hjernetumorer. Idet den teknologiske udvikling ligeledes har forbedret effekten af stråleterapi og samtidig mindsket bivirkningerne, er kravene til MRgFUS-termoablation ganske store.

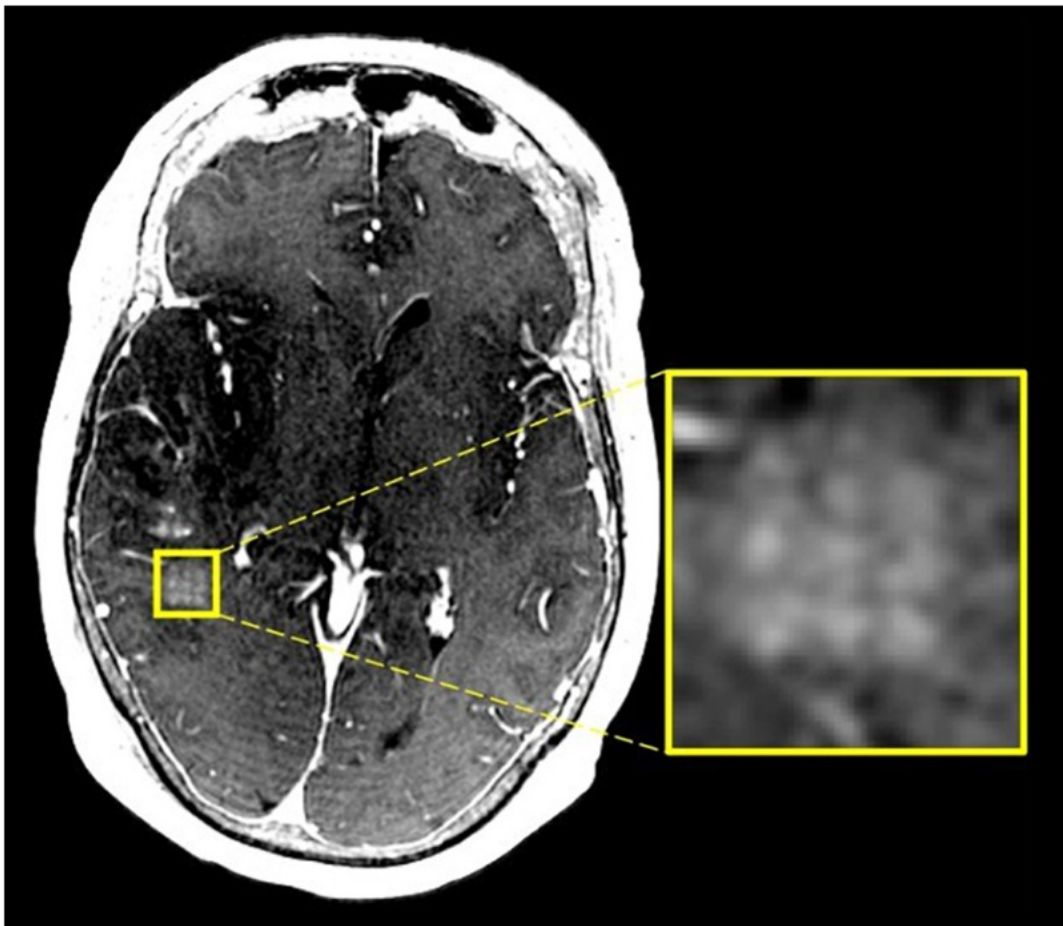
Åbning af blod-hjerne-barrieren

En af de mere velundersøgte teknikker ved FUS omhandler åbning af BBB (BBBO) [18]. Den kontrollerede, reversible og sikre åbning af BBB beror på en kombination af lav-intens MRgFUS kombineret med injektion af såkaldte mikrobobler (f.eks. UL-kontrastmidler), der gør, at UL-effekten fokuseres på kapillærniveau. Den præcise virkningsmekanisme er ukendt, men menes at tage udgangspunkt i »stabil kavitation«, hvor mikroboblerne oscillerer fra minimal til maksimalt stabilt volumen, hvorved karvæggen og dermed BBB udsættes for forskydningspænding. På denne måde brydes tight junctions mellem endotelcellerne, og der skabes en forbigående spatiel afgrænset BBBO [19]. Ved højere frekvenser risikeres det, at boblerne brister – den afsatte kraft i karvæggen bliver derved så stor, at selve karvæggen og ikke kun BBB beskadiges. Teknikken minder om en operasanger, der kan ramme den præcise tone og derved få et vinglas til at vibrere og sidenhen ødelægges.

Integriteten af BBB har vist sig at genetableres inden for 6-24 timer. Der er dermed tid til, at de ønskede kemoterapeutika kan nå at passere BBB. Med FUS BBBO har man været i stand til at få dekstranmolekyler (2.000 kDa) til at passere BBB [20], ligesom det har været muligt at skabe transport af forskellige kemoterapeutika, virale vektorer og stam- og immunceller [21]. Selve åbningen af BBB kan valideres med MR med kontrast (Figur 3).

FIGUR 3 Aksial, T1-vægtet MR-skanning med kontrast af patient umiddelbart efter åbning af blod-hjerne-barrieren (BBB) med MR-vejledt fokuseret ultralyd. Der observeres kontrast i et præcist netmønster i det område, der har undergået behandling. Se forstørrelse. Gadoliniumkontrasten træder ud i det område, hvor BBB er defekt. Ingen efterfølgende hjerneødem. Figuren genoptrykt fra [22].

Licens: Creative Commons Attribution 4.0 International License, <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



Temperaturstigningen i vævet ved teknikken er minimal, og effekten, der skal bruges ved BBBO, er under tre gange mindre end ved termoablation af hjernevæv [23].

Åbning af BBB er valideret i mange prækliniske studier, men klare resultater fra randomiserede og klinisk kontrollerede forsøg i mennesker mangler fortsat. Indtil videre er resultaterne fra fem studier publiceret (alle Fase I eller Fase 1/2). I studierne er alt 54 patienter inkluderet, der har fået foretaget BBBO uden større komplikationer [6, 22, 24-26].

Alle studier har omhandlet postoperativ adjuverende kemoterapi med eller uden forudgående strålebehandling med det formål at undersøge tåleligheden af FUS. To studier brugte kemoterapi i form af carboplatin [6, 24], to

temozolomid [26], imens et studie brugte enden doxorubicin eller temozolomid [25]. Progressionsfri overlevelse (PFS) og den totale overlevelse (OS) blev kun undersøgt i et enkelt studie [24], og det viste en bedring hos patienter, der havde modtaget BBBO (OS 12,9 mod 8,6 måneder og PFS 4,1 mod 2,7 måneder). En enkelt kasuistik har beskrevet, hvordan MRgFUS har ført til tumorremission hos et 11-årigt barn med hjernestamme gliom efter behandlingssvigt ad to omgange [27].

Der er på clinicaltrials.gov aktuelt registreret 19 studier med i alt 302 patienter, der omhandler FUS til behandling af hjernekræft. Heraf 13 omhandlende BBBO og fem omhandlende termoablation af tumorvæv. Tre studier med anvendelse af BBBO og kemoterapi til behandling af den i øvrigt inkurable og dødelige sygdom pontine gliomer hos børn er ligeledes i gang.

Prækliniske teknikker

Inden for de seneste par årtier er interessen for FUS steget kraftigt, og flere teknikker er ved at udvikle sig. Alle teknikkerne er fortsat eksperimentelle, og selvom de er lovende, er deres plads i den kliniske hverdag fortsat usikker.

Hypertermisk terapi, hvor temperaturen af vævet øges med højintensitets-MRgFUS til 40-45 °C, øger immunogeniciteten, radioterapi- og kemoterapifølsomheden. Teknikken er primært undersøgt til systemisk kræftsygdom, men i et enkelt ældre studie har teknikken været forsøgt anvendt mhp. behandling af GBM [28].

Sonodynamisk terapi, hvor UL-følsomme molekyler, der ophobes i tumorvæv (f.eks. 5-aminolevulinsyre) og vha. en endnu ukendt virkningsmekanisme »aktiveres« med FUS. Derved skabes frie reaktive radikaler, som ultimativt fører til apoptose af tumorcellerne [29].

Histotripsi, som beskriver høj-energi FUS, der afgives i mikrosekundpulse og fraktionerer væv mhp. ikketermoafhængig ablation af tumorvæv eller destruktion af tromber. Teknikken er kendt i urologien, hvor litotripsi er en lignende UL-teknik til transkorporal fjernelse af sten i urinvejene. Teknikken er fortsat eksperimentel [30].

KONKLUSION

FUS til behandling af neuroonkologiske sygdomme er en eksperimentel klinisk behandlingsmodalitet. Teknikken beror på fokuserede UL-bølger, som monitoreres vha. MR. Ved at anvende høj eller lavfrekvente bølger kan der foretages termoablation af mindre vævsområder centralt i hjernen eller foretages en sikker forbigående åbning af BBB med henblik på bedre penetration af kemoterapi.

Der er fortsat behov for større studier, inden teknikken er tilstrækkeligt belyst til at vinde indpas i klinikken. Hjernekræft er en alvorlig sygdom, og forskning for at forbedre prognosen må hilses velkommen.

MRgFUS benyttes allerede til behandling af bevægelsesforstyrrelser i Danmark. Reelle kliniske studier omhandlende behandling af neuroonkologiske sygdomme er på vej, og håbet er, at teknikken har klinisk potentiale og kan forbedre den for nuværende dystre prognose for nogle hjernetumortyper og -lokalisationer.

Korrespondance Anders Schack. E-mail: andersemilschack@gmail.com

Antaget 8. august 2023

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. september 2023

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2023;185:V01230007

SUMMARY

Focused ultrasound for the treatment of brain tumors

Anders Schack, Christian Bonde Pedersen, Gorm von Oettingen, Rikke Hedegaard Dahlrot, Søren Cortnum, Anders Rosendal Korshøj & Frantz Rom Poulsen

Ugeskr Læger 2023;185:V01230007

This review investigates focused ultrasound for treating neuro-oncological diseases as an emerging treatment modality. The technique is based on focused ultrasound waves guided by MRI. By using high or low-frequency waves, thermoablation of smaller tissue volumes centrally in the brain or a safe, temporary opening of the blood-brain barrier can be carried out for better penetration of chemotherapy. Numerous studies on neuro-oncological treatments are ongoing, signaling increasing popularity for the technique in the near future.

REFERENCER

1. Ter Haar G, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia*. 2007;23(2):89-104. doi: 10.1080/02656730601186138.
2. Cribbs KA, Manning EF, Zhou J, Lahue BJ & Polascik TJ. Real-world comparative safety and effectiveness of irreversible electroporation and high-intensity focused ultrasound for prostate cancer ablation. *Urology*. 2023;174:7-17. doi: 10.1016/j.urology.2023.01.024.
3. Verpalen IM, Anneveldt KJ, Nijholt IM et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestrictive treatment protocols: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2019;120:108700. doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108700.
4. Haworth KJ, Fowlkes JB, Carson PL, Kripfgans OD. Towards aberration correction of transcranial ultrasound using acoustic droplet vaporization. *Ultrasound Med Biol*. 2008;34(3):435-45. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2007.08.004.
5. Blaabjerg M, Pedersen CB, Andersen MS et al. Behandling af essentiel tremor med magnetisk resonans-vejledt fokuseret ultralyd. *Ugeskr Læger*. 2020;182(17):V09190533.
6. Carpentier A, Canney M, Vignot A et al. Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343re2. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6086.
7. NORDCAN. Kræftstatistik: nøgletal og figurer, 2019. <https://www.cancer.dk/dyn/resources/File/file/1/3741/1400741719/nordcan-statistik-sygdomme-hjerne-og-centralnervesystem.pdf> (22. jun 2023).
8. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-66. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
9. Dansk Neuro Onkologisk Register. Årsrapport 2018, 2019. https://www.dnog.dk/assets/files/dnor-%C3%A5rsrapporter/DNOR_Aarsrapport_2018_OFFICIEL_VERSION_FINAL.pdf (22. jun 2023).
10. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis*. 2010;37(1). doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
11. Pardridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012;32(11):1959-72. doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.
12. Agarwala SS, Kirkwood JM. Temozolomide, a novel alkylating agent with activity in the central nervous system, may improve the treatment of advanced metastatic melanoma. *Oncologist*. 2000;5(2):144-51. doi: 10.1634/theoncologist.5-2-144.
13. Sahm F, Capper D, Jeibmann A et al. Addressing diffuse glioma as a systemic brain disease with single-cell analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(4):523-6. doi: 10.1001/archneurol.2011.2910.

14. Sarkaria JN, Hu LS, Parney IF et al. Is the blood-brain barrier really disrupted in all glioblastomas? A critical assessment of existing clinical data. *Neuro Oncol.* 2018;20(2):184-191. doi: 10.1093/neuonc/nox175.
15. Paun L, Moiraghi A, Jannelli G et al. From focused ultrasound tumor ablation to brain blood barrier opening for high grade glioma: a systematic review. *Cancers (Basel).* 2021;13(22):5614. doi: 10.3390/cancers13225614.
16. Coluccia D, Fandino J, Schwyzer L et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound. *J Ther Ultrasound.* 2014;2(17). doi: 10.1186/2050-5736-2-17.
17. Chang WS, Jung HH, Zadicario E et al. Factors associated with successful magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment: efficiency of acoustic energy delivery through the skull. *J Neurosurg.* 2016;124(2):411-6. doi: 10.3171/2015.3.JNS142592.
18. Meng Y, Pople CB, Lea-Banks H et al. Safety and efficacy of focused ultrasound induced blood-brain barrier opening, an integrative review of animal and human studies. *J Control Release.* 2019;309:25-36. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.07.023.
19. Sheikov N, McDannold N, Vykhodtseva N et al. Cellular mechanisms of the blood-brain barrier opening induced by ultrasound in presence of microbubbles. *Ultrasound Med Biol.* 2004;30(7):979-89. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2004.04.010.
20. Chen H, Konofagou EE. The size of blood-brain barrier opening induced by focused ultrasound is dictated by the acoustic pressure. *J Cereb Blood Flow Metabol.* 2014;34(7):1197-204. doi: 10.1038/jcbfm.2014.71.
21. Meng Y, Hynynen K, Lipsman N. Applications of focused ultrasound in the brain: from thermoablation to drug delivery. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(1). doi: 10.1038/s41582-020-00418-z.
22. Zha, B., Yang, J., Dang, Q. et al. A phase I clinical trial of sonodynamic therapy combined with temozolomide in the treatment of recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* (2023). doi: 10.1007/s11060-023-04292-9.
23. Kovacs ZI, Kim S, Jikaria N et al. Disrupting the blood-brain barrier by focused ultrasound induces sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(1):E75-E84. doi: 10.1073/pnas.1614777114.
24. Idbaih A, Canney M, Belin L et al. Safety and feasibility of repeated and transient blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound in patients with recurrent glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3793-3801. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-3643.
25. Mainprize T, Lipsman N, Huang Y et al. Blood-brain barrier opening in primary brain tumors with non-invasive MR-guided focused ultrasound: a clinical safety and feasibility study. *Sci Rep.* 2019;9(1):321. doi: 10.1038/s41598-018-36340-0.
26. Park SH, Kim MJ, Jung HH et al. One-year outcome of multiple blood-brain barrier disruptions with temozolomide for the treatment of glioblastoma. *Front Oncol.* 2020;10:1663. doi: 10.3389/fonc.2020.01663.
27. Qianqian Dang, Junping Yang, Boya Zha et al. Sonodynamic therapy for a child with recurrent brainstem Glioma: a case report. *Interdisciplinary Neurosurgery.* 2023;32. doi: 10.1016/j.inat.2023.101722.
28. Guthkelch AN, Carter LP, Cassady JR et al. Treatment of malignant brain tumors with focused ultrasound hyperthermia and radiation: results of a phase I trial. *J Neurooncol.* 1991;10(3). doi: 10.1007/BF00177540.
29. Wu SK, Santos MA, Marcus SL, Hynynen K. MR-guided focused ultrasound facilitates sonodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid in a rat glioma model. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi: 10.1038/s41598-019-46832-2.
30. Sukovich JR, Cain CA, Pandey AS et al. In vivo histotripsy brain treatment. *J Neurosurg.* 2019;131(4). doi: 10.3171/2018.4.JNS172652.