

Interventionelle Ultraschallzielführung in RF Leberablation

Hepatozellulärer Karzinom (HCC) ist die fünfthäufigste aufgetretene bösartige Krebsart in der Welt mit ca. 500.000 - 1.000.000 neuen Fällen pro Jahr. Die Tendenz ist wegen der größeren Häufigkeit verschiedener Lebererkrankungen steigend ¹. In der Vergangenheit war die Leberresektion die einzige Behandlungsoption. Ein neues Minimalinvasives Verfahren, welches auf der Zusammenarbeit von Computertomographie, Ultraschall und einem 3D Navigationssystem, basiert stellt eine echte Alternative zur Resektion dar.

Prof. Dr.-Ing. **Georgios Sakas**, Leiter der Abteilung „Cognitive Computing & Medical Imaging“ beim Fraunhofer IGD, berichtet über Neuerungen im Feld der Diagnose und Therapie von HCC.

Abb. 1: Ultraschallgerät mit dem integrierten Navi-Suite System



Abb. 2: Navigationshilfe mit Zielregion und Biopsielinie sowie A, S & C CT-Ebenen



Einführung & Motivation

In den letzten 20 Jahren wurden einige perkutane minimalinvasive Behandlungsverfahren validiert und in der medizinischen Praxis eingeführt. Zu denen zählen z.B. Ethanolinjektion, thermische Radiowellenablation (RF), Laserablation usw. Deren Ergebnisse sind mit der Resektion vergleichbar bei höherer Wiederholbarkeit und weniger Komplikationen. Aus diesem Grund wurden im Jahr 2000 im Rahmen der EASL Consensus Conference in Barcelona minimalinvasive perkutane Behandlungsmethoden empfohlen und für HCC sogar als „heilend“ definiert². Neulich wurden Lebermetastasen kolorektaler Herkunft, die oft weder für einen chirurgischen Eingriff

noch für Chemotherapie geeignet sind, auch für die perkutane ablative Behandlung in Betracht gezogen. In der Literatur wurden immer bessere Ergebnisse berichtet³⁻¹¹. Die Resultate solcher Behandlungen sind stark von der Größe des Karzinoms abhängig: Zurzeit wird als maximale Durchmesser 5 cm für HCC und 3-4 cm für die Metastasen betrachtet. Karzinome, die über dieses Limit hinausgehen, zeigen laut⁹ ein höheres Rezidivrisiko. Die Verfügbarkeit der genauen und zuversichtlichen Bildgebung ist eine essentielle Bedingung für eine schnelle und präzise Diagnose der kleinen Tumoren und deren effizienter Behandlung. Bildbasierte Navigation ist essentiell in der perkutanen ablativen Behandlung von Lebertumoren:

außer sorgfältiger pre-operativer Planung und ausführlicher post-operativer Auswertung spielt genaue intra-operative Zielführung, Überwachung und Kontrolle eine entscheidende Rolle, die zu dem Erfolg der Behandlung führt. Bei der RF-Ablation wird die Elektrode unter Ultraschallkontrolle perkutan bis zum Tumor eingeführt. RF Ablation wird mehrheitlich unter ultraschallbasierter Zielführung durchgeführt, Nadelführung unter Fluoro-CT ist dagegen aufwendig, teuer und belastend für den Interventionalisten, ist deshalb heute für im Ultraschall unsichtbare Tumore vorzuziehen. Eines der Probleme bei der Behandlung ist, dass sehr viele Tumore im Ultraschallbild sehr schlecht zu sehen und deswegen für das o.g. U/

S-basierte Verfahren ungeeignet sind. Wir schätzen aufgrund unserer Patienten, daß ca. 20% der Tumoren, welche im Kontrast-CT klar sichtbar sind, im Ultraschallbild nicht zu finden sind. Allerdings gibt es Fälle, in denen die Leberläsion nur im Kontrast-CT zu sehen ist. In dieser Situation ist die Kontrolle und Zielführung in Echtzeit bei beiden Modalitäten deutlich erschwert! Ferner müssen bei der Elektrodeneinführung Probleme wie Atembewegung der Leber, Visualisierung der Risikoorgane bzw. Risikozonen in der Nähe der Leber etc. berücksichtigt werden, für welche ein U/S Verfahren wegen der Echtzeitbildgebung besser geeignet ist. Es wäre daher wünschenswert, die Bildinformationen aus verschiedenen Modalitäten (im vor-

Es wurde eine thermische Ablation mit Hilfe der neuen Technologie der Navigation durchgeführt. Die Ergebnisse wurden dann mit der (zweiten) Kontrollgruppe, die im Ultraschall wie gewünscht bzw. üblich identifizierbare Tumore zeigte, verglichen. Die Kontrollgruppe wurde auch mit der neuen Navigationstechnologie behandelt.

Das NaviSuite® RF Ablationssystem

Das NaviSuite System besteht aus einem ESAOTE Ultraschallgerät mit einer integrierten Navigationseinheit (Abb. 1). Das Ultraschallgerät liefert das 2D Bild samt allen Parametern, wie räumliche Dimensionen, Orientierung und Blick der Sonde. Die Daten werden benutzt, um die korrekte Darstellung der zweiten Modalität (in unserem Fall

von den Sensoren ausgewertet und deren relative Positionen und Orientierungen zu dem Sender ausgerechnet. Einer der Sensoren ist an der Ultraschallschallsonde angebracht, ein weiterer auf der Elektrode (Abb. 5). Der Tracker funktioniert mit einer Genauigkeit von 1-2 mm, auch wenn sich Gegenstände (z.B. medizinische Instrumente) zwischen Sender und Sensor befinden und kann in fast jeder Umgebung eingesetzt werden. Ferner ist eine solche Lösung kostengünstiger als z.B. optische Trackingsysteme⁴. Der Nachteil von dem magnetischen Tracking ist die potentielle Empfindlichkeit gegen größere metallische Gegenstände in der unmittelbaren Nähe des Sensors oder des Senders. In der klinischen Testphase wurde jedoch herausgefunden, dass solche Situationen einfach

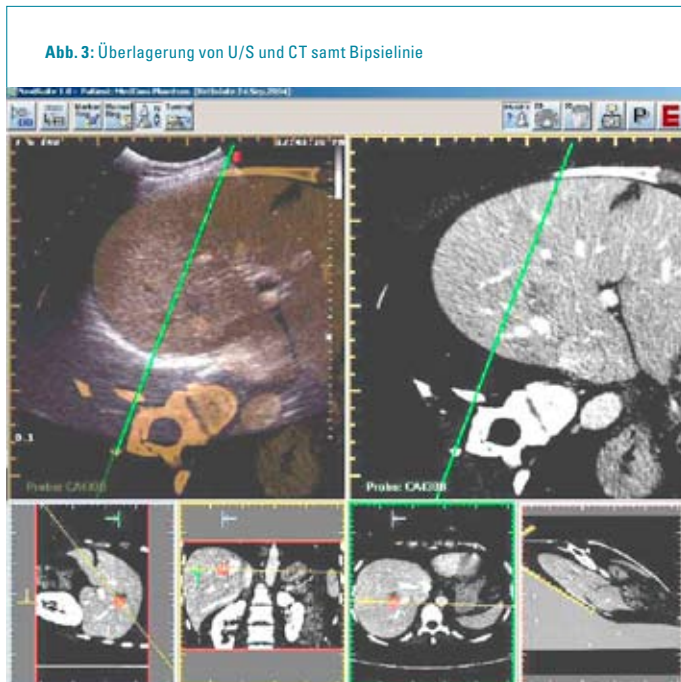


Abb. 3: Überlagerung von U/S und CT samt Bipsielinie



Abb. 4: Während der RF Ablation Prozedur

liegenden Fall intraoperatives U/S und preoperatives Kontrast-CT) gemeinsam zu registrieren, um die Vorteile der jeweiligen Methode zu vereinen. Deswegen haben wir schon 2003 die Idee einer Fusion der pre-operativen 3D CT Bilder mit den intra-operativen 2D Ultraschallbildern entwickelt. Dies sollte eine Überlagerung der in CT gut sichtbaren Pathologie auf dem Ultraschallbild erlauben und dadurch sichere und genauere Zielführung während des Eingriffs ermöglichen auch für im U/S unsichtbare Tumoren.

In unserer vorliegenden Studie wurden 2 Patientengruppen untersucht. Bei der ersten Gruppe handelt es sich um primäre und sekundäre Leberneoplasien mit schlechter U/S-Sichtbarkeit.

Kontrast-CT) zu erlauben. Die U/S-Scanner Parameter werden über Netzwerkverbindung übertragen und bei jeder Änderung an der U/S-Konsole automatisch aktualisiert. Das Ultraschallbild wird über den Videoausgang geführt und durch einen Standard-Framegrabber in der Navigationseinheit digitalisiert. Es wird dann neben der aus der CT extrahierten virtuellen Schicht gleichzeitig und in Echtzeit dargestellt.

Zur Bestimmung der Position der Ultraschallschallsonde (und ggf. auch der Elektrode, s.u.) wird ein magnetisches Trackingsystem benutzt. Es besteht aus einem Sender, der das magnetische Feld generiert, einem oder mehreren Sensoren, die das Feld messen und einer PCI-Karte, die die Daten

vermieden werden können ohne den OP-Setup erheblich zu verändern.

Behandlungsprozedur

Bei allen Patienten wurden Kontrast CT (tri-phase multi-detector technology, LightSpeed 16, GE Medical Systems, Milwaukee, USA) Scans ca. 24 Stunden vor der Behandlung durchgeführt. Das nicht-ionische Kontrastmittel (Iopamiro, Bracco, Mailand) wurde intravenös injiziert. Die Menge betrug zwischen 100 und 120 ml mit einem Fluss von 3,5 bis 4 ml pro Sekunde.

Bei der Behandlung wurden die Patienten für die Anästhesie vorbereitet und anschließend die Leber im Ultraschall mit und ohne Kontrastmittel (Sono-

vue, Bracco, Mailand) untersucht. Die Dosis betrug zwischen 1,2 und 2,4 ml injiziert als schneller intravenöser Bolus mit folgender 3,5 ml Saline-Lösung Injektion. Zur Untersuchung wurden verschiedene U/S Scanner (Sequoia, Siemens, Mountain View, USA; Technos MPX, Esaote, Genua; Elegra, Siemens, Issaquah, USA) mit konvexen 3,5 MHz Sonden eingesetzt.

Die erste Aufgabe während der Behandlung war die Registrierung der Anatomie des Patienten (sichtbar im Ultraschall) mit dem jeweiligen pre-operativen CT Datensatz des Patienten. Diese Registrierung

Schicht und versucht dann den U/S Schallkopf so zu bewegen, dass dieselbe Schicht im Ultraschallbild zu sehen ist. Danach wird das U/S-Bild eingefroren und beide Bilder solange verschoben und rotiert, bis eine gute Überdeckung entsteht.

4) Automatische Registrierung durch den „Mutual Information“ Algorithmus. Es ist die fortgeschrittenste, komfortabelste und die schnellste Methode. In diesem Fall wird am Anfang eine grobe manuelle Registrierung durchgeführt mit ca. 1-3 cm Fehler. Danach übernimmt die Automatik, welche die Korrelationen zwischen beiden

werden. Die Überprüfung findet sehr schnell und einfach statt, indem man das eine Bild über das andere überblendet (Abb. 3).

Die Einführung der Nadelelektrode und das Erreichen vom Ziel wurden mit Hilfe von NaviSuite in Echtzeit überwacht. Die im Ultraschall teilweise sichtbaren und unsichtbaren Tumore wurden im Echtzeit CT-Bild kontrolliert, indem man die Sonde so bewegte, dass die Biopsielinie auf dem CT-Bild die segmentierte Zielstruktur überkreuzte. Bei einigen Patienten der Studie wurde ein zusätzlicher Trackingsensor benutzt. Er wurde am Griff der Nadel

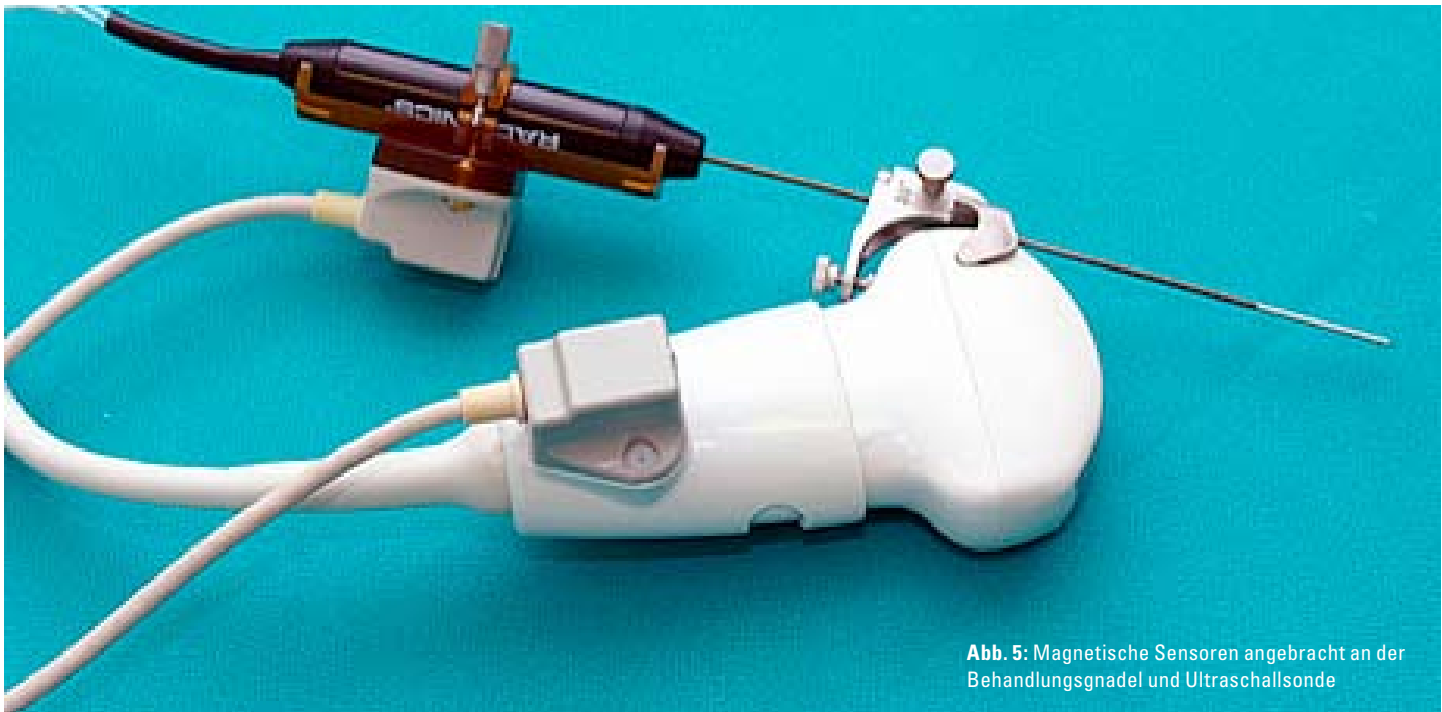


Abb. 5: Magnetische Sensoren angebracht an der Behandlungsnadel und Ultraschallsonde

kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen:

1) Durch externe Marker. Bei dieser Methode werden vor der CT Untersuchung kleine Metallkugelchen an die Haut angebracht. Die werden dann im Datensatz manuell oder automatisch segmentiert und deren Positionen mit der tatsächlichen Lage der Hautfiducials im Koordinatensystem des Trackers registriert.

2) Durch interne Landmarken. Hier werden anatomische Strukturen, die in den beiden Modalitäten (CT und U/S) sichtbar sind, manuell angewählt und dadurch die räumliche Relation bestimmt. Meistens nimmt man dafür Verzweigungen der Gefäße, die sich in der Nähe der Läsion befinden.

3) Durch manuelles Anpassen (Verschiebung & Drehung) der beiden Datensätze, bis man ein akzeptables Ergebnis erzielt. In diesem Fall wählt der Operateur zuerst eine charakteristische CT

Datensätze berechnet und dadurch die relative Lage optimiert so, dass sie innerhalb von ca. 30 Sekunden das optimale Ergebnis findet.

Während der Navigation erzeugt das System in Echtzeit eine Schnittebene durch den CT Datensatz, die dem aktuellen Ultraschallbild entspricht. Beide Bilder werden dann auf dem Monitor nebeneinander dargestellt. Zusätzlich werden einige Hilfsinformationen auf den Bildern überlagert: Biopsielinie, verfolgte (magnetisch) Nadelposition, vorher segmentierte Ziele und Marker, Ablationsfeld und behandeltes Volumen (Abb. 2).

Weichteile und innere Organe können sich während der Prozedur aufgrund Atmung, Einführung der Nadel, Patientenbewegung usw. bewegen und dadurch die Qualität der Registrierung negativ beeinflussen. Deswegen soll die Registrierungsqualität ständig überprüft und gegebenenfalls korrigiert

befestigt, wodurch eine zusätzliche Nadelverfolgung möglich war (Abb. 5). Während der Radiowellenablation führte die durch das Erhitzen des Gewebes verursachte Gasentwicklung zu einer zunehmenden Anzahl an hochintensiven Ultraschallechos (Abb. 6). Aus diesem Grund hat man währenddessen das CT über das Ultraschallbild überblendet: Dadurch konnte verifiziert werden, ob der behandelte Bereich mit der vorher segmentierten Region (Neoplasm) übereinstimmt (Abb. 3, 6).

Ergebnisse

Alle Patienten wurden unter allgemeiner Anästhesie behandelt. Dabei wurde ein 200W Generator mit 18G Nadelelektroden (Valleylab, Boulder, USA) mit Spitzenkühlung durch eine externe peristaltische Pumpe verwendet. Die Behandlungsdauer betrug ca. 10-12 Minuten für jede Elektrodeneinführung. Die Länge der Sendespitze (2 oder 3 cm) und die

Anzahl der Nadel pro Tumor¹⁻⁴ wurden anhand Tumorgöße und anatomischer Platzierung bestimmt. Die Gesamtdauer pro Patient und Behandlung betrug im Durchschnitt ca. 1 Stunde.

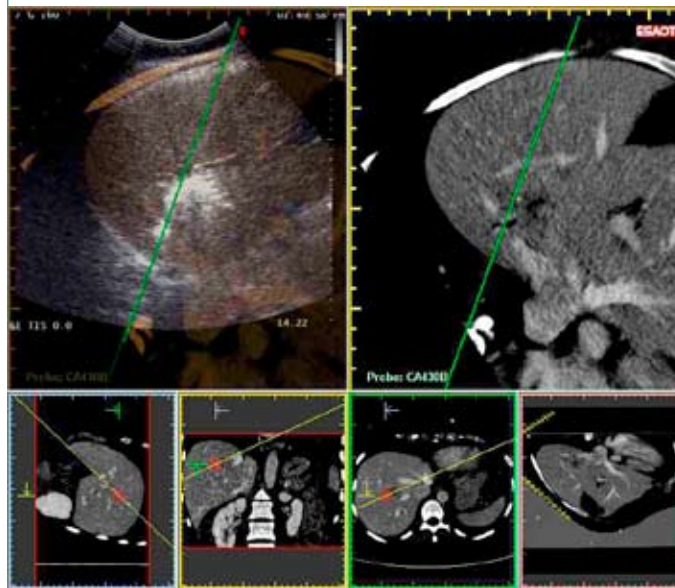
Bei allen Fällen wurde die Größe des erreichten nekrotischen Bereiches nach einer Ablation von ca. 10 Minuten nach dem Entfernen der Nadel mithilfe von Kontrast-Ultraschall überprüft. Bei 9 von 87 (10,3%) Patienten hat es sich erwiesen, dass noch ein gewisser Anteil von Tumorgewebe die Behandlung überstanden hat. Die Behandlungsprozedur wurde dann dies berücksichtigend in situ angepasst, erneut geplant und die Tumorreste in der gleichen Sitzung behandelt.

24 Stunden nach der thermischen Ablation erfolgte eine erneute tri-phasale CT Untersuchung, um den Grad der Nekrose zu evaluieren und eventuelle Komplikationen auszuschließen. Der Vergleich zwischen pre- und post-operativen Datensätzen diente zur Bestimmung des Anteils der richtig erreichten Tumoren und des Verhältnisses von teilweise und völlig behandelten Karzinomen.

Nach etwas Übung konnten wir das ganze System samt Registrierung in ca. 3-5 Minuten einrichten. Die CT-U/S Registrierung funktioniert zuverlässig mit einem mittleren Fehler von ca. 3mm ± 1 mm. Die Distanz zwischen Ziel und Nadelspitze betrug 1,8 ± 0,8 mm. Beides wurde in einer vorangestellten Mess-Studie an Phantomen und anatomischen Präparaten gemessen und validiert sowie intraoperativ anhand der U/S Bilder der Patienten bei den sichtbaren Tumoren und Nadelspitzen verifiziert. Damit kann man die Genauigkeit als sehr gut und ausreichend für klinische Routine bezeichnen.

Bei 87 Patienten mit Leberkarzinom und Zirrhose (51) oder Lebermetastasen kolorektaler Herkunft (36) wurden 175 bösartige Tumoren mithilfe von Multischicht-CT identifiziert und anschließend mit thermischer RF Ablation unter Verwendung von dem Echtzeit CT-U/S Fusionssystem behandelt (Abb. 4). 96 von den 175 (54,9%) Tumoren waren kaum (69) sichtbar oder komplett (27) unsichtbar im Ultraschall. Die Ergebnisse der Behandlung (Zentrierpräzision und das Verhältnis von dem nekrotisierten Bereich zur Tumorgöße) wurden 24 Stunden nach dem Eingriff mit Kontrast-Multischicht-CT verifiziert. Komplette Ablation wurde bei 165 von den 175 (94,3%) und besonders bei 65 von 69 (94,2%)

Abb. 6: Starkes Echo in der behandelten Region



schlecht sichtbaren und 24 von 27 (88,9%) im Ultraschall unsichtbaren Tumoren erzielt. Dabei gab es keine nennenswerten Komplikationen.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man die Echtzeit Registrierung und das Anpassen von pre-operativen CT-Datensätzen mit intra-operativem Ultraschall als plausibel, intuitiv und genau bezeichnen. Ein erfahrener Arzt wird ein solches Tool für einfache Biopsien nicht brauchen angesichts der zusätzlichen Kosten und Verfügbarkeit, U/S und CT Zielführung wird ein Standard für die einfachen, üblichen Biopsieprozeduren bleiben. Allerdings bei kaum im U/S sichtbaren Tumoren und schwierigeren (diagnostischen und insbesondere therapeutischen) Eingriffen wie z.B. thermischen Ablationen, wo man teilweise mehrere Nadeln bzw. Applikatoren genau einführen und positionieren muss und bei welchen ein signifikanter Anteil der Tumoren im U/S unsichtbar bleibt, können solche Navigationssysteme von großer Hilfe sein. Die Vorteile davon sind verringertes Punktionsrisiko, Verkürzung der Behandlungszeit, Erhöhung der Trefferquote und des klinischen Ergebnisses, deutliche Kostenersparnis (schneller, U/S statt CT, minimalinvasiv statt offene OP), Behandlung bislang unbehandelbarer Läsionen sowie die Möglichkeit komplizierte und radikale Therapiepläne zu erstellen.

Die noch verbleibende technische Haupteinschränkung von solchen Systemen ist, dass man im Augenblick noch nicht zwischen Atembewegung und allgemeiner Organbewegung unterscheiden kann.

Die atmungsbedingten Bewegungsartefakte könnte man mit Multiphasen CT Aufnahmen und Atemtriggerung oder künftig durch 4D-CT Aufnahmen und intraoperative Atmungssynchronisation kompensieren. Andere, auf die Gewebeverschiebung bzw. Bewegung zurückzuführende Fehler, könnte man teilweise mit einem zusätzlichen auf der Haut des Patienten aufgebracht Trackingensors ausgleichen. Solche oder ähnliche Methoden sind exemplarisch in der Radiotherapie sowie in der Positronen-Emissions-Tomographie zu finden.

Folgende Personen waren an der Studie beteiligt:

G. Sakas* P. Zogal*, M. Grimm*,
S. De Beni^o, M. Maccio^o, L. Solbiati^o
*MedCom GmbH, Darmstadt
^oEsaote spa, Genua, Italien
^oHospital Busto Arsizio, Italien

Literaturverzeichnis

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J, Epidemiology of primary liver cancer. *Seminars Liver Dis*, 19, 271-285, 1999.
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-30
3. Curley SA, Izzo F, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230:1-8
4. De Baere T, Elias D, Dromain CP et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *Am J Roentgenol* 2000; 175:1619-25
5. Dodd GD, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y, Gillams AR, Karahan OI, Rhim H. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; Jan-Feb; 20(1):9-27
6. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, Ierace T, Goldberg SN, Gazelle GS. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the „test-of-time approach“. *Cancer* 2003; 7(12):3027-35
7. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997a; 205:367-373
8. Solbiati L, Ierace T, Goldberg SN, et al. Percutaneous US-guided radio-frequency tissue ablation of liver metastases: treatment and follow-up in 16 patients. *Radiology* 1997b; 202:195-203
9. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L, Gazelle GS Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000 Mar; 214(3):761-8
10. Goldberg SN, Gazelle GS, Solbiati L et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *Am J Roentgenol* 1998; 170:1023-8
11. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol* 2000; 174:323-331