

MR-HIFU: een nieuwe scalpel voor de chirurg

Opereren zonder te snijden bij borstkanker

TEKST: GERRIT JAN LOGT

HIFU, High Intensity Focused Ultrasound, is een non-invasieve methode om tumoren gericht te verbranden, waarna de patiënt geen verdere chirurgie meer hoeft te ondergaan. Hoewel het idee achter HIFU al stamt uit de jaren rond de Tweede Wereldoorlog, breekt de techniek pas de laatste jaren door, nu er beeldgeleiding (MRI) aan is toegevoegd. Chrit Moonen is hoogleraar Beeldgestuurde Moleculaire Interventies aan het UMC Utrecht en werkt binnen het VOLTAVALO-project samen met Philips aan een MR-HIFU-apparaat specifiek voor de behandeling van borsttumoren. De eerste resultaten en vooruitzichten zijn veelbelovend. Maar is dit werkelijk de heilige graal?

Er is momenteel in de geneeskunde een groeiende belangstelling voor minimaal- of zelfs non-invasieve beeldgeleide therapieën, waarbij aandoeningen worden genezen met zo min mogelijk schade voor de patiënt. Deze methoden leiden tot minder complicaties, minder en kleinere littekens en minder belasting voor de patiënt. Bovendien herstellen patiënten eerder en verlaten zij eerder het ziekenhuis, wat leidt tot lagere zorgkosten.

Een veelbelovende beeldgeleide non-invasieve therapie is HIFU, of meer precies: MR-HIFU. Professor Moonen is betrokken bij twee opeenvolgende grote Nederlandse onderzoeksprojecten, waarin MR-HIFU wordt onderzocht en geperfectioneerd. Als projectleider van het VOLTAVALO-project is zijn doel om deze techniek zo spoedig mogelijk in de kliniek te krijgen, in ieder geval voor de behandeling van borstkanker. Een uitdaging, aangezien bij MR-HIFU het

verbrande tumorweefsel in het lichaam achterblijft, zonder dat verdere chirurgie wordt verricht.

Tumorweefsel verbranden met geluidsgolven

HIFU - High Intensity Focused Ultrasound - is therapie via ultrageluid, dezelfde golven als die gebruikt worden bij een echo. Er zijn bij HIFU echter twee belangrijke verschillen met echografie: allereerst de hoge intensiteit van de geluidsgolven - de hoge 'druk' - en ten tweede de focus, dat wil zeggen de concentratie van geluidsgolven in één focaal punt. Via talloze kleine zenders worden de geluidsgolven zodanig op het focale punt gericht dat een zeer hoge druk ontstaat. Deze mechanische golf van geluidstrillingen wordt omgezet in warmte. Als tumorweefsel gedurende een paar minuten wordt verwarmd tot 50 graden Celsius, dan is dat dodelijk voor het weefsel. Een paar seconden bij 56 graden Celsius heeft hetzelfde dodelijke effect. Uitgangspunt hierbij is de

“Tumoren worden heel precies in het lichaam 'verbrand'”

volgende rekensom: 240 minuten op 43 graden is dodelijk. Bij elke graad stijging moet de benodigde tijd door twee worden gedeeld. Op deze manier kan de tumor heel precies in het lichaam worden 'verbrand'.

Voor de inzet van HIFU als behandeling is het essentieel dat het target, de tumor, tijdens de behandeling precies in beeld is en ook dat steeds exact wordt gecontroleerd of het tumorweefsel tot de juiste, dodelijke temperatuur wordt verhit. Hiervoor is de koppeling met beeldvorming door MRI nodig. Moonen legt uit: "MRI is de beste radiologi-

sche methode om laesies in zacht weefsel aan te tonen. Het geeft een prachtig contrast om een tumor af te beelden, of andere afwijkingen, of een inflammatie." Daarnaast is MRI op dit moment de enige radiologische methode om de temperatuur in het target te bepalen, volgens Moonen. "Niet in absolute zin, maar wel in relatieve en dynamische zin, ten opzichte van het omliggende weefsel en ten opzichte van de uitgangstemperatuur." Zowel HIFU als MRI gebruiken geen ioniserende (=schadelijke) straling. Dit soort therapieën is dus eenvoudig en zonder complicaties te herhalen.

Behandeling van borstkanker

Sinds enkele jaren wordt MR-HIFU ingezet voor de behandeling van uteriene fibromen. Hierbij wordt de HIFU-behandeling in de MRI-scanner uitgevoerd: de HIFU-zenders zijn ingebouwd in de tafel van een MRI-bed. Voor de behandeling van bijvoorbeeld borstkanker heeft dit apparaat een aantal nadelen. Zo ligt de patiënt op het apparaat en worden de zenders en geluidsgolven naar binnen in het lichaam gericht. Zou men dat bij borstkanker ook doen, dan richten de geluidsgolven zich ook op de longen en het hart, wat niet zonder risico is.

Daarom is het VOLTA-project gestart, waarbij in samenwerking met Philips een MR-HIFU apparaat wordt ontwikkeld speciaal voor behandelingen in de borstregio. Daarbij worden de zenders rondom de borst geplaatst, zijdelings, en worden de geluidsgolven ook zijdelings gericht. "Wij denken dat dit beter werkt en de eerste studies lijken dat te bevestigen," zegt Moonen.

Bij het ontwikkelen van een dergelijk nieuw apparaat doemen veel vragen op. Hoe veilig en nauwkeurig is MR-HIFU voor de behandeling van borstkanker? Heeft de thermische energie schade aangebracht in het omliggende, gezonde weefsel? En klopt de diameter van het gebied dat werd verwarmd met hetgeen de patholoog ziet op de chirurgische samples? Om deze te kunnen beantwoorden, werd in het VOLTA-project met tien patiënten een fase I test gedaan. Zij ondergingen een partiële thermische ablatie volgens een *treat and resect*-opzet. De tien patiënten kregen een HIFU-behandeling van een deel van hun tumor, en volgden daarna het normale chirurgietraject. De resultaten waren zonder uitzondering positief - er was geen sprake van schade aan omliggende weefsels, en de ablatie viel exact binnen het beoogde gebied - en voldoende basis om door te gaan met fase twee.

Fase twee, die valt binnen het VOLTAVALO-project, zal volgens Moonen een langdurig traject worden. Uiteindelijk moet bij een MR-HIFU-behandeling de gehele - verbrande - tumor in het lichaam achterblijven. "Maar



Prof. dr. Chrit Moonen, projectleider VOLTAVALO.

dan moeten we kunnen aantonen dat de tumor in zijn geheel is weggebrand," aldus Moonen. Daarom willen de onderzoekers in fase twee opnieuw met een tiental patiënten een *treat and resect* doen, maar deze keer met een volledige in plaats van een partiële ablatie. Na resectie kan de patholoog dan bepalen of inderdaad de gehele tumor is ver-

“Bij de eerste behandelde patiënten bleef het omringende weefsel intact”

brand. "Pas wanneer ook die test goed is verlopen, zullen we de medisch-ethische commissie verzoeken om de tumor in het lichaam te mogen achterlaten en de chirurgie achterwege te laten. Daarbij is het waarschijnlijk dat we in eerste instantie nog wel radiotherapie en soms ook chemotherapie blijven doen," zegt Moonen. De eerste groep van tien patiënten zal zo spoedig mogelijk behandeld gaan worden. Deze fase zal tussen de zes en twaalf maanden gaan duren. "Daarna zullen we naar verwachting nog eens zo'n twee tot drie jaar nodig hebben voor het hele traject," zegt Moonen.

Uniek apparaat

Ook tijdens het vervolgonderzoek is fabrikant Philips nauw

betrokken bij het finetunen van de techniek - bijvoorbeeld de besturing en de temperatuurmetingen - en de bewaking van de kwaliteit. Ook voor Philips staat het belang van goed klinisch onderzoek, waarin de waarde van deze techniek bewezen wordt, nu voorop. Wordt dat bewijs geleverd, dan zal Philips pas een beslissing nemen over het al dan niet op de markt brengen ervan. Op dit moment is het prototype dat Moonen gebruikt uniek in de wereld. Alleen in Zwitserland staat een (gedeeltelijke) kopie ervan, maar daar begint men er nu pas mee te werken. Mocht Philips op basis van de uiteindelijke resultaten besluiten om het apparaat daadwerkelijk in productie te nemen, dan zal het in verband met de verdere validaties nog wel enkele jaren duren voordat het daadwerkelijk de kliniek in komt, verwacht prof. Moonen.

De heilige graal?

Moonen is er "absoluut" van overtuigd dat MR-HIFU de toekomst heeft. "Maar je moet het wel per gebied - afhankelijk van het type kanker, het type persoon, de stagering - nauwkeurig bekijken en afwegen." Vooral bij tumoren in organen die relatief gemakkelijk bereikbaar zijn, zoals bij borstkanker en

CTMM

CTMM - Center for Translational Molecular Medicine, per 1 januari 2016 samengegaan met TI Pharma tot Lygature - is een Nederlands publiek-privaat samenwerkingsinitiatief waarin alle Nederlandse universitair medische centra, enkele universiteiten en 90 bedrijven samenwerken om nieuwe vindingen aan het bed van de patiënt te brengen. VOLTA en VOLTAVALO zijn CTMM-projecten die zich richten op het toepassen van MR-HIFU voor ablatie van borsttumoren.

Het VOLTA-project, dat medio 2015 werd afgerond - was gericht op de ontwikkeling van een technologie voor niet-invasieve behandeling van kanker met behulp van MRI-geleide hoge intensiteit gefocuseerd ultrageluid (MR-HIFU), met toepassingen in borst en le-

ver. Een belangrijk resultaat in VOLTA was de ontwikkeling, samen met Philips, van een prototype van een MR-HIFU systeem voor de borst. Dit apparaat is met succes gebruikt voor een eerste klinisch ablatie studie in VOLTA op tien patiënten.

Het vervolgonderzoek VOLTAVALO - dat nog wordt uitgevoerd onder de naam van CTMM - is gewijd aan de valorisatie van dit nieuw ontwikkelde MR-HIFU-prototype voor borstkanker, met behulp van de resultaten van de eerste klinische haalbaarheidsstudie. Een fase II klinische studie zal worden uitgevoerd met behulp van het verfijnde MR-HIFU-systeem gericht op volledige tumorablatie, en is dus een logische volgende stap in het ontwikkelingsproces.

Prof. dr. Chrit Moonen is projectleider van zowel VOLTA als VOLTAVALO.

> vervolg van pagina 10

prostaatkanker, ziet Moonen potentie voor de inzet van MR-HIFU. Maar ook hierbij moet onderscheid worden gemaakt tussen verschillende typen kanker, tussen verschillende grootten, en moet bepaald worden of ze al dan niet uitgezaaid zijn, benadrukt hij. "Zeker voorlopig zullen we MR-HIFU vaak ook in combinatie met bijvoorbeeld conventionele radiotherapie en

chemotherapie blijven gebruiken," aldus Moonen.

Op de vraag of MR-HIFU chirurgen overbodig gaat maken reageert prof. Moonen ontkennend. "We hebben chirurgen echt nodig. We moeten juist hen ook deze techniek in handen geven. Ook chirurgen willen minder invasief behandelen. Zij zijn toch de *golden standard*. De chirurg zal blijven bestaan, maar wellicht verandert de inhoud van zijn vak en wordt MR-HIFU zijn nieuwe scalpel." ●



Het in samenwerking met Philips ontwikkelde prototype van een MR-HIFU apparaat voor de borst is uniek in de wereld.

Parkinsonpatiënten krijgen eerder *deep brain stimulation*-implantaat

EINDHOVEN - Het implantaat voor *deep brain stimulation* (DBS) van MedTronic mag in een vroeger stadium van de ziekte van Parkinson bij patiënten geplaatst worden. De fabrikant ontving hiervoor recent goedkeuring van de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA), nadat een klinische trial uitwees dat vroegtijdig implanteren 26% stijging in kwaliteit van leven opleverde. In de controlegroep nam de kwaliteit van leven juist met 1% af.

Bij *deep brain stimulation* wordt een elektrode in de *substantia nigra* in de hersenen geplaatst, waar met een specifieke - in te stellen - frequentie elektrische pulsen uitkomen. Hierdoor nemen de motorische problemen die Parkinsonpatiënten ondergaan, zoals hevige tremoren en rigiditeit, sterk af of verdwijnen zelfs helemaal. Tot nu toe was het

plaatsen van een DBS-implantaat enkel geïndiceerd bij patiënten in een vergevorderd stadium van de ziekte.

Met de nieuwe FDA-goedkeuring komen patiënten die de ziekte minimaal vier jaar hebben en recent nieuwe motorische problemen hebben ontwikkeld, of motorische problemen hebben die niet verholpen kunnen worden met medicatie, ook in aanmerking voor een DBS-implantaat. Dit is gebaseerd op de resultaten van de EARLYSTIM-studie, die al in 2013 werd gepubliceerd. Hieruit bleek dat patiënten die een implantaat kregen gecombineerd met medicatie een verbetering van hun kwaliteit van leven rapporteerden van 26%, tegenover een afname van 1% bij patiënten die enkel medicatie kregen. Bij patiënten met langdurige motorische problemen bleek de DBS-stimulatie in zes maanden tijd een verbetering van de levenskwaliteit van 20% op te leveren. In de controlegroep werd geen verbetering of verslechtering gerapporteerd.

Uit dezelfde studie bleek dat de klinische situatie van 30% van de patiënten die enkel medicatie kregen in de loop van twee jaar ernstig verslechterde. In de groep met DBS ging slechts 2% van de patiënten achteruit. Deze substantiële verbetering van de klinische situatie heeft er nu toe geleid dat MedTronic, de grootste fabrikant van DBS-implantaaten, deze al in een eerder stadium beschikbaar kan maken voor Parkinsonpatiënten.

(bron: MedGadget) ●



(beeld: MedTronic)

Ziekenhuis betaalt bitcoins om patiëntendossiers terug te krijgen

LOS ANGELES - Het Hollywood Presbyterian Medical Centre is slachtoffer geworden van hackers die met *ransomware* de toegang tot patiëntendossiers in het ziekenhuisnetwerk blokkeerden. Pas na betaling van ongeveer 17.000 dollar losgeld in bitcoins werd de blokkade van de patiëntgegevens opgeheven. Volgens het ziekenhuis is de patiëntenzorg nooit in gevaar geweest en hebben de hackers geen medische gegevens kunnen inzien.

Op vijf februari werd door ziekenhuismedewerkers ontdekt dat zij niet langer bij de elektronische patiëntendossiers konden. Alle bestanden op het netwerk bleken met zogenaamde *ransomware* te zijn geblokkeerd. Deze software wordt door hackers gebruikt om bestanden als het ware te gijzelen: de bestanden worden versleuteld en zijn slechts met een encryptiecode - die de hackers uiteraard tegen betaling van losgeld aanbieden - weer vrij te krijgen.

Het Hollywood Presbyterian ging over tot betaling van het losgeld van 40 bitcoins - omgerekend zo'n 17.000 dollar - omdat dit "de snelste en meest efficiën-

te manier was om het systeem te herstellen." Desondanks waren de systemen pas tien dagen na het ontdekken van de hack weer volledig functioneel. Volgens een verklaring van het ziekenhuis heeft de patiëntenzorg niet geleden onder de gijzeling van de dossiers en is de kwaliteit van zorg in die periode "net zo hoog als altijd" geweest. Ook zegt het ziekenhuis geen aanwijzingen te hebben dat de hackers daadwerkelijk inzage hebben gehad in de dossiers.

Volgens berichtgeving in de *LA Times* zou het Hollywood Presbyterian eerst het losgeld

hebben betaald voordat de politie werd ingeschakeld, maar het ziekenhuis ontkent dit. Tot nu toe ontbreekt elk spoor van de mogelijke daders. Hoe het ziekenhuisnetwerk besmet kon raken met de *ransomware* is nog altijd onduidelijk.

Het hacken van zorginstellingen met *ransomware* is geen nieuw verschijnsel. Afgelopen zomer waarschuwde IT-beveiligingsspecialist Erik Remmelzwaal al voor een toename van dit soort aanvallen. Van alle gemelde hacks in Nederland vindt 30% plaats bij een zorginstelling.

(bron: Bright.nl) ●



3D Bioprinter maakt lichaamsdelen van levende cellen

WINSTON-SALEM, VS - 3D printen is een grensverleggende technologie en bijna wekelijks is er wel nieuws over significante ontwikkelingen op dit terrein. Zo hebben onderzoekers van het Wake Forest Institute for Regenerative Medicine in de VS een 3D-print-systeem ontwikkeld dat constructies met levende cellen kan printen. Hiermee werden kraakbeen, spierweefsel en bot geprint, dat in proefdieren bleek te kunnen groeien.

Een van de grote uitdagingen met 3D-printen van menselijk weefsel vormde tot dusver het gebrek aan bloedvaten die de cellen in de geprinte constructie van zuurstof en voedingsstoffen voorzien. In deze studie waren de constructies voorzien van microkanalen, die het mogelijk moesten maken dat bloedvaten het geprinte weefsel in konden groeien. Vervolgens werden de 3D-geprinte constructies geïmplaneerd in muizen en na twee maanden observeerden de onderzoekers inderdaad infiltratie van de constructies met bloedvaten. Hoewel deze technologie nog steeds een paar stappen verwijderd is van klinische toepasbaarheid, brengt het de mogelijkheid tot het printen van bijvoorbeeld (donor)organen wel dichterbij.

De constructies die met de printer van het Wake Forest Institute worden gemaakt, zijn structureel stabiel dankzij het gebruik van een biocompatibele synthetische polymeer genaamd polycaprolacton (PCL). De te printen cellen worden opgelost

in een gel die is samengesteld uit verschillende stevige lichaams-eigen stoffen zoals gelatine, fibrinogeen en hyaluronzuur, waardoor ze binnen de PCL-constructie op hun plaats blijven. De cellen gaan delen en ontwikkelen een ondersteunende matrix die in het lichaam integreert wanneer de geprinte constructie afbreekt. Aan het eind van dit proces moeten de cellen voldoende geïntegreerd zijn in het lichaam en niet langer de ondersteunende structuren nodig hebben.

Met de printer maakten de onderzoekers al met succes een stuk kaakbot, schedelbot, een oor uit kraakbeen en spierweefsel. In alle gevallen konden ze het weefsel in leven houden in

een proefdier en ontstonden zelfs nieuwe cellen en structuren, zoals bloedvaten en zenuwen. Door deze resultaten zijn de onderzoekers optimistisch over het gebruik van de 3D-printer voor het maken van vervangende weefsels. Vervolgonderzoek gaat zich richten op het testen van de gemaakte weefsels in het menselijk lichaam. De vraag is dan of ze worden geaccepteerd door het lichaam. Het onderzoek van het Wake Forest Institute for Regenerative Medicine wordt onder andere gefinancierd door het Amerikaanse leger, dat interesse heeft in deze technieken voor het behandelen van de wonden van militairen.

(bron: MedGadget) ●



De 3D-printer van het Wake Forest Institute for Regenerative Medicine.