

Ultraschall und Kontrastmittel bei der Diagnose von Leberkrebs

Zukünftig kann der gezielte Kontrastmittelultraschall eine bedeutende Rolle bei der Diagnose von primärem Leberkrebs (hepatozelluläres Karzinom, HCC) und der genauen Identifizierung von metastatischem Krebs in der Leber spielen.

Von Amy Cook

Leberkrebs ist weltweit die fünfthäufigste Tumorerkrankung. Da es jedoch an wirksamen Behandlungsmöglichkeiten mangelt, ist er die dritthäufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen. Wie bei fast allen Krebsarten besteht auch hier die beste Abwehr in einer frühen Diagnose, und am einfachsten lässt sich Krebs diagnostizieren, wenn er zu sehen ist. Um die molekularen Ursachen des HCC besser zu verstehen, wird seit langem nach Tiermodellen gesucht, die eine Prognose über die Gene abgeben können, die an der Entstehung von Krebs beim Menschen beteiligt sind.

Forschung bringt neue Erkenntnisse

Erst vor kurzem ging die Nachricht um die Welt, dass Forscher vom Cold Spring Harbor Laboratory in New York ein genetisches Rezept entwickelt hätten, mit dem Leberkrebs in Mäusen erzeugt werden könne. In ihrer ersten Veröffentlichung am 30. Juni 2006 in der Fachzeitschrift *Cell* ermittelten sie zwei Gene als Auslöser für die anomale Zellvermehrung beim Menschen, die Leberkrebs verursacht.

Durch die genetische Modifizierung von Leberstammzellen, die aus Mäuseembryos entnommen wurden, und deren

anschließende Transplantation in ausgewachsene Mäuse können die Zellen nach einer Milzinjektion Teil der Leber der Empfängermaus werden. In Abhängigkeit vom anfänglichen genetisch veränderten Aufbau der Leberstammzellen und spontan auftretenden gentechnischen Veränderungen nach der Transplantation können die Zellen mit großer Wahrscheinlichkeit Tumoren bilden [1].

Diese aktuelle Studie ist deshalb so interessant, da sie den Forschern eine genauere Sicht auf das Modell des menschlichen Leberkrebses und auf zwei Gene gibt, die zu neuen Entdeckungen führen könnten, mit denen sich diese Krankheit bekämpfen lässt.

Die Erkrankungsrate für Leberkrebs steigt jedoch jährlich an, was darauf zurückzuführen ist, dass die zwei Hepatitisviren B und C bei immer mehr Menschen nachgewiesen werden. Diese erhöhen das Risiko von Lebertumoren. Auch Alkohol und andere Gifte können das Leberkrebsrisiko erhöhen. Schätzungen zufolge werden allein in den USA jährlich 17.000 neue Fälle von primärem Leberkrebs diagnostiziert. Angesichts dieser Zahlen besteht immer noch ein dringender Bedarf, diese dritthäufigste Krebstodesursache früher



CADENCE CONTRAST PULSE SEQUENCING (CPS) in den Systemen ACUSON Sequoia und ACUSON Antares (PE) wurde für klinische Studien zum kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) eingesetzt.

festzustellen. Gleichzeitig ist es wichtig, die Ursachen zu erforschen.

Fortschritte für genaue Diagnosen

Neueste Fortschritte beim kontrastmittelverstärkten Ultraschall (CEUS) können zu einer besseren Erkennungsrate beitragen, wie sie bislang nur durch die Computertomographie (CT) und die Magnetresonanztomographie (MRT) erreicht werden konnte. Der diagnostische Prozess, die Differentialdiagnose und die kontinuierliche Routinenachsorge bei Krebspatienten erfordern eine zuverlässige und kostengünstige Methode zum Nachweis von Lebermetastasen und HCC. CEUS stellt ein vielversprechendes Verfahren zur Erfüllung dieser diagnostischen Ansprüche dar. Dieses Potenzial ist bereits in nordamerikanischen und europäischen Studien nachgewiesen worden, bei denen Ärzte eine neue Methode, die so genannte CADENCE Contrast Pulse Sequencing (CPS), auf den Ultraschallplattformen ACUSON Sequoia™ und ACUSON Antares™ des Geschäftsgebiets Ultraschall von Siemens Medical Solutions einsetzt.

CPS soll die Empfindlichkeit und Spezifität von Kontrastmittelstudien verbessern. Dazu werden die nichtlinearen Grundsignale und die harmonischen Kontrastmittelsignale höherer Ordnung kombiniert, so dass sich die Signaturen von

Kontrastmittel und Gewebe nachweisen und trennen lassen, was die diagnostischen Möglichkeiten verbessert.

Prof. Dr. Christoph F. Dietrich, Leiter der Inneren Medizin am Caritas-Krankenhaus in Bad Mergentheim, ist ein international geschätzter Forscher, der Studien zum Einsatz der CPS in der Onkologie durchgeführt hat. Insbesondere beschäftigte sich Dietrich mit der verbesserten Erkennung und Charakterisierung von Leberläsionen mit CEUS.

„Ultraschall ist derzeit ein weitverbreitetes Verfahren zur Entdeckung von Leberläsionen, wurde aber bisher für geringerwertig als die kontrastmittelverstärkte CT und MRT gehalten“, sagt er. „Die hohe räumliche Auflösung des Ultraschalls kann, wenn sie mit der Kontrastmittelbildgebung kombiniert wird, diese diagnostische Bildgebungsmodalität bei der Erkennung und Charakterisierung von Tumoren ganz nach vorne bringen“, fährt er fort.

In einer europäischen multizentrischen Studie, die im *World Journal of Gastroenterology* veröffentlicht wurde [2], haben Forscher im Vergleich zu etablierten Referenzmethoden (CT und MRT) den diagnostischen Wert der dynamischen Kontrastmittelsonographie zur Beurteilung von Lebermetastasen evaluiert. Dies geschah in Kombination mit sämtlichen klinischen Daten, mit Ausnahme des konventionellen Ultraschalls als kombinierter Goldstandard. „Es wurde gezeigt, dass diese

Techniken im Gegensatz zu nichtverstärktem Ultraschall eine statistisch signifikante Verbesserung der Genauigkeit beim Nachweis metastatischer Erkrankungen erbrachten“, so Dietrich. „Im Vergleich zum Basislinien-Ultraschall stieg die Zahl der metastatischen Läsionen mit der Empfindlichkeit in einem Maße an, das vergleichbar mit der Kontrastmittelverstärkten dreiphasigen CT ist. Bei zwei Dritteln der Patienten wurde mit dem CEUS dieselbe Zahl von Metastasen gefunden wie in der CT.“

Hohe Spezifität von CEUS

„Vergleicht man CEUS mit dem nichtverstärkten Ultraschall und der dreiphasigen Spiral-CT bietet CEUS die beste Spezifität und Genauigkeit für den Nachweis oder den Ausschluss metastatischer Erkrankungen. Bei zwei Dritteln der Patienten wurde mit der Kontrastmittelverstärkten Sonographie dieselbe Anzahl von Metastasen wie in der CT gefunden. Bei den übrigen Patienten entdeckte man entweder mit CEUS oder mit der CT mehr Läsionen. Allerdings gab es keine signifikante Überlegenheit eines der beiden Verfahren“, so Dietrich.

Die Studie zeigte auch, wie mit CEUS bei Verwendung von Levovist™ histologisch zwischen gut- beziehungsweise bösartig identifizierten Leberläsionen unterschieden werden könne. Zum Beispiel wurde bei 79 Patienten mit histologisch erwiesenen malignen Leberläsionen und bei 95 Patienten mit gutartigen Leberläsionen gezeigt, dass die Kontrastmittelverstärkung reflexarmer Strukturen in der Pfortader- oder späten Phase als prädiktives Anzeichen einer Malignität eine hundertprozentige Empfindlichkeit bei Patienten aufwies, bei denen meist keine Lebererkrankung vorlag. Abgesehen von dieser veröffentlichten Studie erweist sich CPS auch als vorteilhaft für Patienten, die aufgrund von Körpergewicht oder -größe nur eingeschränkt mit anderen bildgebenden Verfahren untersucht werden können. Neueste Ergebnisse haben eine verbesserte Bewertung der Malignität von Lebertumoren bei Leberzirrhose gezeigt, die mit Echosignalverstärkern und CPS erzielt wurde.

„Diese Studie erlaubt zusammen mit anderen in den vergangenen Jahren durchgeführten Untersuchungen die Aussage, dass Kontrastmittelverstärkter Ultraschall in der arteriellen Pfortader- und Spätphase die Erkennung von Lebertumoren im Vergleich zum herkömmlichen B-Mode-Ultraschall erheblich verbessert und daher eine geeignete Nachsorgemethode für Patienten darstellt, bei denen ein Primärtumor außerhalb der Leber besteht“, so Dietrich.

Dr. Stephanie R. Wilson, Leiterin der Ultraschallabteilung am General Hospital in Toronto und Professorin für medizinische Bildgebung an der Universität von Toronto, verwendet CEUS regelmäßig, um Gefäße zu untersuchen. Dies betrifft besonders sehr kleine Gefäße oder Gewebepfusionen, die

mit herkömmlichem Ultraschall nicht erkennbar sind. Laut Wilson ist ihre Abteilung sogar der größte Nutzer von Ultraschallkontrastmitteln in Nordamerika. „CEUS bietet uns ganz neue Möglichkeiten, die wir beim Ultraschall bisher nicht hatten“, so Wilson. „Das Verfahren ist besonders für die Diagnose von primärem Leberkrebs und Metastasen hilfreich, aber auch für die Unterscheidung zwischen gut- und bösartigen Tumoren, da wir Blutgefäße in der Leber und in einem Lebertumor sehr genau erkennen können.“

„Blutgefäße erzählen uns eine Geschichte, und mit CPS können wir herausfinden, was wir da eigentlich sehen“, fährt Wilson fort. „Außerdem können wir mit CEUS zuverlässig erkennen, wie viele Tumoren tatsächlich vorhanden sind. Wir konnten schon immer einige Tumoren im Ultraschall erkennen, aber es war eigentlich Standard, den Patienten zur Bestätigung zur CT oder MRT zu schicken. Mit den Kontrastmitteln sind Empfindlichkeit und Spezifität des Ultraschalls jedoch wesentlich verbessert, so dass auch die Genauigkeit größer ist und oft keine weiteren Untersuchungen mehr erforderlich sind.“ Dr. Anna-Karin Siösteen, Leiterin der Abteilung für diagnostischen und interventionellen Ultraschall am Karolinska-Universitätskrankenhaus in Stockholm in Schweden, sagt sogar, dass sie nur noch selten Leberbiopsien durchführen oder die Patienten zu weiteren Untersuchungen schicken müsse. Stattdessen würden in ihrer Einrichtung Patienten von der CT oder MRT zur Bestätigung des Befundes zum CEUS überwiesen, insbesondere zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen und zur Erkennung von Metastasen.

„Wir setzen Kontrastmittel und CPS routinemäßig als Screening-Verfahren für alle unsere Patienten ein, die eine durch den Hepatitis-C-Virus (HCV) bedingte Leberzirrhose haben und bei denen ein hohes Risiko für Primärtumoren in der Leber besteht. Außerdem verwenden wir CPS immer zur Charakterisierung fokaler Leberläsionen und auch zum Nachweis von Lebermetastasen“, so Siösteen.

Zusätzlich ist CEUS sehr hilfreich beim Screening von Patienten mit Leberzirrhose. HCCs sind allerdings nur für sehr kurze Zeit während der arteriellen Phase sichtbar, so dass die gesamte Leber in diesem Zeitraum untersucht werden muss. „Die meisten HCCs werden in der Spätphase hypovaskulär, so dass es entscheidend ist, diese hypervaskulären Tumoren in der arteriellen Phase zu erkennen“, meint Siösteen.

Die Grundlagen

CPS verwendet für jede Bildzeile drei Pulse. Zwei von ihnen sind phaseninvertiert; der dritte Puls liegt phasengleich mit dem ersten, allerdings mit der halben Amplitude. Das Ergebnis der kombinierten Phasen- und Amplitudenmodulation ist, dass sowohl lineare als auch nichtlineare Oberwellen, einschließlich der Grundfrequenz, erkannt werden. Laut David Cosgrove,

FRCR, emeritierter Professor des Imperial College in London, ist seit langem Befürworter von CEUS und weltweit anerkannter Forscher, ist diese wichtig, da sie in der Mitte der Bandbreite des Schallkopfs liegt, wo dieser am empfindlichsten ist. „Der hochentwickelte Strahlbildner, der im Ultraschallsystem ACUSON Sequoia eingesetzt wird, ermöglicht die gleichzeitige Anzeige eines B-Modus derselben Gewebeschicht auf einem Echtzeit-Doppelbildschirm mit nur geringen Abstrichen bei der Bildwiederholungsrate“, sagt Cosgrove. In der ersten Zeit ihres Gebrauchs wurden spezielle Sequenzen mit lufthaltigen Mitteln wie Levovist eingesetzt, die nur dann effektive nichtlineare Signale freisetzen, wenn sie zerstört wurden. Daher musste mit so hohen mechanischen Indizes (MIs) gearbeitet werden, dass die Kontrastmittelsignale durch Gewebeoberwellen verunreinigt wurden, die während der Schallverbreitung erzeugt werden.

Moderne Perfluorocarbonmittel wie SonoVue™ können jedoch bei geringen MIs so zur Abgabe von Oberwellen angeregt werden, dass keine Gewebeoberwellen entstehen und das Kontrastbild viel sauberer und reiner ist. „Die Arbeit mit geringen MIs hat den großen Vorteil der minimalen Blasenzerstörung, so dass der Scan in Echtzeit durchgeführt werden und mehrere Minuten nach einer Injektion fort dauern kann“, so Cosgrove. „Damit ist CPS nicht nur äußerst empfindlich hinsichtlich des Vorliegens von Kontrastmittel, sondern auch einfach einzusetzen, da keine besonderen Scan-Techniken erforderlich sind.“

Eine besondere Funktion kommt CEUS in der Evaluierung der Vollständigkeit der interstitiellen Ablation von Lebertumoren zu. „Früher war am Ende einer Ablationssitzung ein CT-Scan erforderlich. Dazu musste der Patient zum CT und anschließend, wenn eine weitere Ablation erforderlich war, wieder in den Behandlungsraum gebracht werden – das konnte unter Umständen sogar an einem anderen Tag sein“, berichtet Cosgrove.

„Die Begutachtung des Ablationserfolgs mit Mikroblasen und CPS bietet fast unmittelbare und vollständige Informationen, und man kann gegebenenfalls die Erweiterung der Ablation noch in derselben Sitzung vornehmen, was nachweislich Kosten spart.“ Eine ähnliche Anwendung, die laut Cosgrove ebenfalls vielversprechend sein kann, ist der intraoperative Einsatz von Kontrastmittelultraschall zur Führung der Leberresektion von Tumoren. „Läsionen, die nur wenige Millimeter Durchmesser haben, können mit Hilfe von Hochfrequenzsonden erkannt werden. Dadurch wird eine Biopsie und eine entsprechende Änderung des Operationsplans möglich. In vielen Fällen erweisen sich Teile der Leber, die auf den präoperativen Aufnahmen befallsfrei erschienen, doch als von Metastasen befallen und müssen herausoperiert werden.“

Nierentumor

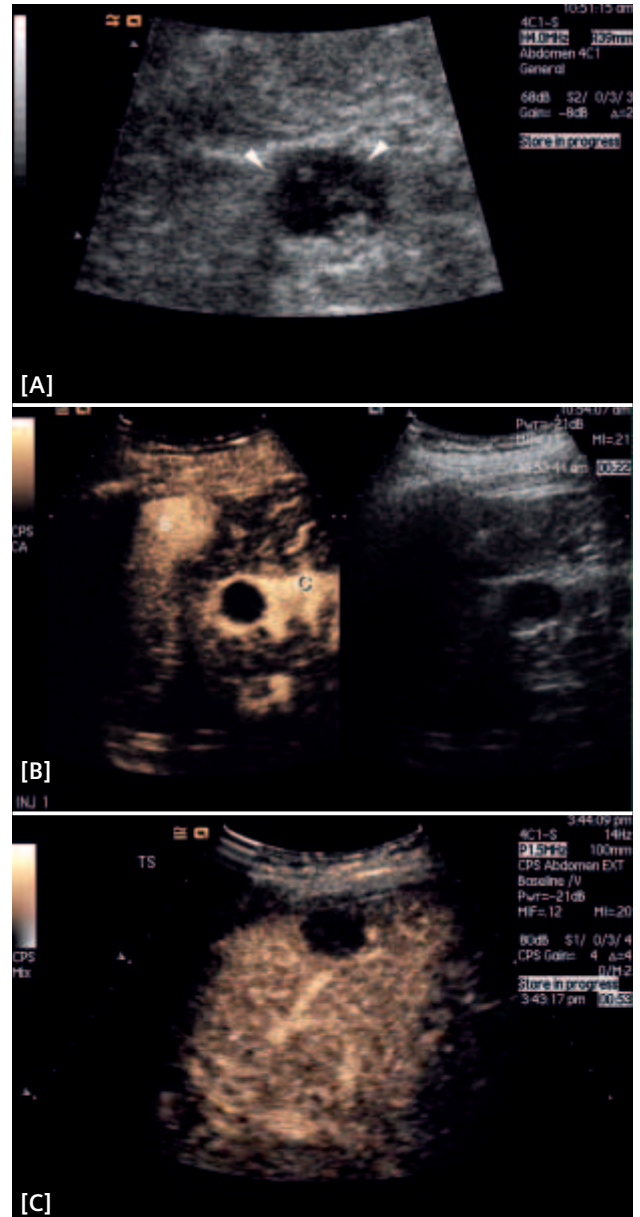


ABBILDUNG 1: Diese komplexe zystische Läsion in der linken Niere war ein Zufallsbefund, der aufgrund seiner internen Echos (Pfeile in A) verdächtig erschien. Die CPS zeigte überhaupt keine Verstärkung nach der intravenösen Injektion von 2,4 ml SonoVue (B, goldene Färbung im linken Fenster). Die Niere selbst weist jedoch eine schnelle und vollständige Verstärkung der Rinde auf. Im rechten Fenster (von B) ist ein B-Mode-Bild mit geringem MI zu sehen, das zum Auffinden des Bereichs verwendet wird, der von Interesse ist. Es handelt sich um Standbilder aus der Echtzeitsequenz.

Nierenkarzinom

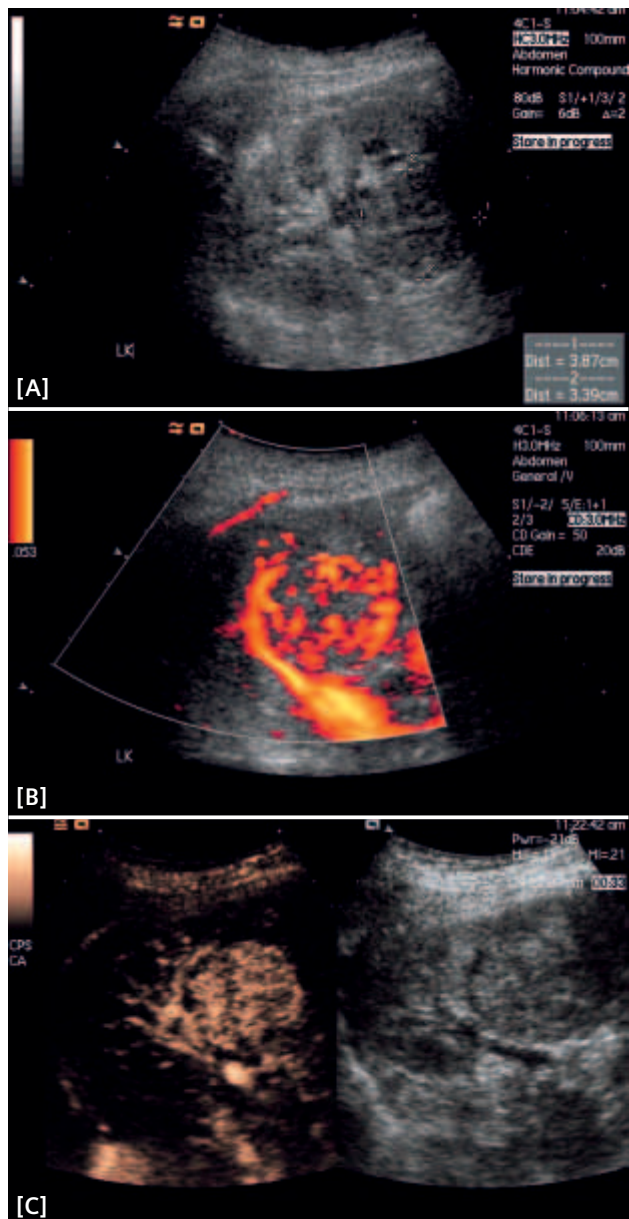


ABBILDUNG 2: Bei einem Patienten mit chronischem Nierenversagen wurde ein Knoten am unteren Pol der linken Niere gefunden (Pfeile in A). Bei eingeschaltetem Power-Doppler erschien er vaskulär. Nach der Injektion von SonoVue zeigte sich eine deutliche Verstärkung mit einem chaotischen Gefäßmuster, das sich eindeutig von der ordentlichen Verzweigung in der Niere unterschied. Der Knoten erwies sich als Nierenzellkarzinom.

Zukünftige Anwendungen

Die Mikroblasen-Kontrastmittel haben sich auf den Ultraschall, insbesondere auf die Bildgebung der Leber, sehr positiv ausgewirkt. Sie werden in Westeuropa und Nordamerika (mit Ausnahme der USA) in den meisten Radiologie- oder Ultraschallabteilungen, in denen sie erhältlich und zugelassen sind, routinemäßig eingesetzt. „CEUS bietet logistische und finanzielle Einsparungen und kann bei Patienten mit Nieren- und Leberschäden eingesetzt werden sowie bei Patienten, die auf das Iodkontrastmittel allergisch reagieren“, erläutert Cosgrove. In der Zukunft könnte CPS dem Arzt dabei helfen, Patienten zu erkennen und auszuwählen, die eine postoperative Chemotherapie benötigen. Außerdem erlaube die Technik ein genaues Staging bei chronischen Lebererkrankungen, zumindest bei Patienten mit Hepatitis C, so dass Biopsien entweder ganz vermieden oder zum günstigsten Zeitpunkt durchgeführt werden könnten, meint Cosgrove. Kollegen stimmen ihm zu: Wilson ist überzeugt, dass CPS als früher Prädiktor der Krebs therapieantwort einschließlich funktioneller Bildgebung und vielleicht sogar zur gezielten Behandlung mittels Arzneimittel tragender Blasen eingesetzt werden könne. „CEUS wird auch wertvoll für die Untersuchung von Kindern und jungen Menschen sein, da sich so letztlich der Kontakt mit ionisierender Strahlung verringern lässt“, so Wilson. CEUS kann zudem bei Nieren zum Einsatz kommen, insbesondere bei Transplantaten, bei denen die Technik zur Unterscheidung zwischen einer akuten Abstoßung und einer akuten tubulären Nekrose beitragen kann. Andere Anwendungen umfassen die bildgebende Darstellung von Brust, Bauchspeicheldrüse, Prostata und anderen Körperteilen, bei denen Empfindlichkeit und Spezifität zu einer genaueren Erkennung des Krebses beisteuern können.

Da es bei CEUS nur sehr wenige Einschränkungen gibt, werden bereits weitere vielversprechende Anwendungen erforscht. Mikroblasen sind nicht giftig und CEUS-Studien können so oft, wie es klinisch notwendig ist, wiederholt werden ohne dem Patienten zu schaden. In dem Maße, in dem der diagnostische Wert von CEUS immer deutlicher wird, könnte er schließlich in nicht allzu ferner Zukunft zu einer bevorzugten Modalität für die Tumordiagnose, die Charakterisierung fokaler Leberläsionen und andere Anwendungen werden.

Autorin: Amy Cook ist freiberufliche Journalistin für Gesundheitsthemen und lebt in San Francisco im US-Bundesstaat Kalifornien.

Literatur

- [1] Cell (Juni 2006)
- [2] World J. Gastroenterol, No. 12 (2006): S. 1699-1705