

Klinischer Einsatz des Ultraschall-gesteuerten hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls zur Behandlung von Desmoidtumoren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Anna Marie Reimer, geb. Bird

aus Bonn

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachterin: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova
2. Gutachter: PD Dr. med. Sebastian Scheidt

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.03.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Meinen Eltern, meinem Ehemann und meinen Kindern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Desmoide	9
1.1.1 Definition und Epidemiologie.....	9
1.1.2 Symptomatik der Desmoidtumore	10
1.1.3 Diagnosestellung von Desmoidtumoren.....	10
1.1.4 Therapieoptionen von Desmoidtumoren	11
1.2 Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)	14
1.3 Fragestellung	17
2. Material und Methoden	18
2.1 Patientenauswahl.....	18
2.2 Selektionskriterien.....	20
2.3 Therapieablauf HIFU-Ablation.....	21
2.4 Verlaufsbeobachtungen	24
2.4.1 Desmoidvolumen	24
2.4.2 Nicht perfundiertes Volumen (NPV)	25
2.4.3 Laborparameter.....	25
2.5 Statistische Datenanalyse	26
3. Ergebnisse.....	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 HIFU-Therapie	30
3.3 Bildgebende Evaluation	31
3.3.1 Nicht perfundiertes Volumen.....	32
3.3.2 Volumen des Desmoidtumors	33

3.3.3 Laborparameter	38
3.4 Periprozedurale Nebenwirkungen	38
4. Diskussion	40
5. Zusammenfassung	48
6. Abbildungsverzeichnis	50
7. Tabellenverzeichnis	52
8. Literaturverzeichnis	53
9. Danksagung	59

Abkürzungsverzeichnis

BA	Blutabnahme
BMI	Body Mass Index
CK	Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomografie
CTNNB1	β -Catenin-Gen
FAP	Familliäre Adenomatöse Polyposis
GSI	Gammasekretasehemmer
HB	Hämoglobin
HIFU	Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
IL-6	Interleukin-6
KM	Kontrastmittel
LDH	Lactatdehydrogenase
MRT	Magnetresonanztomographie
MRgHIFU	MR-gesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
NPV	Nicht perfundiertes Volumen
NRS	Numerische Rating-Skala
NSAR	Nicht steroidale Antiphlogistika
PDGFR β	Platelet-derived growth factor receptor β
RFA	Radiofrequenzablation

SERM	Selektive Estrogen Rezeptor Modulatoren
T1w	T1- gewichtete MRT-Sequenz
T2w	T2- gewichtete MRT-Sequenz
TKI	Thyrosinkinaseinhibitoren
US	Ultraschall
USgHIFU	Ultraschall-gesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall
WST	Würzburger Schmerztropf

1. Einleitung

1.1 Desmoide

1.1.1 Definition und Epidemiologie

Desmoidtumore (auch aggressive Fibromatose oder desmoid-type Fibromatosis) sind seltene, semi-maligne Tumore, welche durch ihr lokal destruierendes Wachstum teilweise zu schweren Komplikationen führen können. Es handelt sich um mesenchymale Neoplasien, welche ca. 3 % aller Weichgewebsneoplasien ausmachen (Otero et al., 2015). Desmoide gehen aus monoklonalen Fibroblasten hervor, sie metastasieren nicht, weisen jedoch ein infiltratives Wachstum auf (Kasper et al., 2017). Desmoide treten mit einer Inzidenz von ca. 5,36 Neuerkrankungen pro eine Million und gehäuft bei Frauen auf (Zhang et al., 2021a). Häufig sind Patienten jüngeren Lebensalters betroffen, der Erkrankungsgipfel für Desmoidtumore liegt zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr (Alman et al., 2020).

Ein weiteres charakterisierendes Merkmal sind die sehr hohen Rezidivraten; diese liegen zwischen 25 und 77 % (Zhang et al., 2021b). Etwa 5 - 10 % der Desmoide treten assoziiert mit der Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP) auf (Alman et al., 2020). Dementsprechend tritt der größere Anteil der Desmoidtumore sporadisch auf, wobei sich in diesen Fällen meist eine Mutation im β -Catenin-Gen (CTNNB1) nachweisen lässt; außerdem wird unter Patienten mit einer FAP eine Inzidenz für Desmoidtumore von 7,5 - 16 % beobachtet (Koskenvuo et al., 2017).

Als ursächlich für die Entstehung von Desmoiden werden sowohl traumatische, endokrine als auch genetische Faktoren angesehen (Zhang et al., 2021b). Desmoide entspringen den musculoaponeurotischen Strukturen (Ramamurthy et al., 2012). Aus diesem Grund können sie an vielen Körperlokalisationen auftreten und werden auch in extra- und intra-abdominale Desmoide unterteilt. Dabei treten 60 % der Desmoide extraabdominal, 8 - 15 % intraabdominal und 25 % im Bereich der Bauchwand auf (Zhang et al., 2021b).

1.1.2 Symptomatik der Desmoidtumore

Desmoide können in ihrer Größe, Form und Lokalisation sehr stark variieren; ebenso deutlich differiert die mit ihnen verbundene Symptomatik. So kann es bei starkem Wachstum intraabdomineller Desmoide und extraabdomineller Bauchwanddesmoide zu gravierenden und potenziell auch lebensbedrohlichen Funktionseinschränkungen kommen (u.a. Ileus oder Harnstau mit postrenalem Nierenversagen). Neben ausgeprägten Schmerzen und konsekutiv deutlich eingeschränkter Lebensqualität kommt es im Kontext symptomatischer Desmoide häufig zu längeren und rezidivierenden Hospitalisationen. Weitere Symptomatik kann durch das lokal infiltrative Einwachsen in neuronale und vaskuläre Strukturen entstehen (Düx et al., 2024). Bei extraabdominellen Desmoiden kann es zur Funktionseinschränkung beispielsweise der Extremitäten, aber auch zu Schmerzen, Dekubitus und Superinfektionen kommen. Bei sichtbaren Desmoiden erleben die Patienten häufig einen hohen Leidensdruck durch Scham und Einschränkungen im Bereich der Teilhabe in alltäglichen Lebenssituationen.

1.1.3 Diagnosestellung von Desmoidtumoren

Den Goldstandard der Diagnosestellung von Desmoidtumoren bildet die biopsische Probenengewinnung und ihre histologische Aufarbeitung. Insbesondere bei bildgebend und klinisch uneindeutigen Befunden muss in der Regel eine solche histologische Untersuchung durchgeführt werden. In dieser zeigen sich bei der aggressiven Fibromatose monoklonale Fibroblasten. Ein additives Diagnosekriterium stellt die molekulargenetische Aufarbeitung des Gewebes dar, wobei in Desmoiden insbesondere Mutationen im CTNNB1-Gen, das für β -Catenin kodiert, und im APC-Gen (bei FAP) zu finden sein können (Alman et al., 2020).

Außerdem können zur Diagnose sowie für die Verlaufskontrollen eines Desmoids mehrere bildgebende Verfahren eingesetzt werden, wobei für die meisten Desmoide die Magnetresonanztomographie (MRT) zu präferieren ist. Sollte sich klinisch oder bildgebend der Verdacht auf einen Desmoidtumor ergeben, wird dieser mittels MRT weiterführend abgeklärt. Hierzu sind insbesondere T2-gewichtete Sequenzen (T2w) sowie T1-gewichtete Se-

quenzen (T1w) sowie gegebenenfalls fettsupprimierte Sequenzen vor und nach Kontrastmittelgabe zu akquirieren. In den T2w Sequenzen imponieren desmoidverdächtige Läsionen heterointens und können sowohl hypo- als auch hyperintense Anteile aufweisen. Zu Anfang können zellreiche Desmoidtumore T2-hyperintens zur Darstellung kommen und mit Erhöhung des intraläsionalen Kollagenanteils zunehmend T2-hypointenser werden; dieser Effekt ist auch beim Therapieansprechen eines Desmoidtumors zu beobachten (Otero et al., 2015). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen einer T2-Hyperintensität des Desmoidtumors und einem Größenwachstum der Läsion in den folgenden Verlaufskontrollen gezeigt werden (Healy et al., 1997). Außerdem reichern Desmoidtumore in der Regel kräftig Kontrastmittel (KM) an, was ein Differenzierungsmerkmal gegenüber Narbengewebe sein kann. Ein weiteres Differenzierungsmerkmal ist die Größendynamik im zeitlichen Verlauf; so tendieren Narben zur Größenkonstanz oder zur Retraktion, wohingegen Größenwachstum die Verdachtsdiagnose eines Desmoids stützt. Größenkonstanz schließt ein Desmoid hingegen nicht aus; auch ein längerfristig größenkonstantes Desmoid kann spontan wieder Größenwachstum zeigen. Letztlich ist insbesondere das infiltrative Wachstum ein Merkmal von Desmoiden, wobei hier differentialdiagnostisch die Abgrenzung zu malignen Neoplasien wie Weichgewebssarkomen erfolgen muss. Die Computertomographie (CT) kann insbesondere bei fehlender Verfügbarkeit eines MRT zur bildgebenden Diagnostik eingesetzt werden, auch hier liefert die Gabe von KM wichtige Zusatzinformationen bezüglich der Perfusion des Desmoids sowie eine bessere Differenzierbarkeit zu umliegenden Strukturen wie u.a. Organe und Blutgefäße. Außerdem findet die CT Einsatz in der Klärung dringlicher Indikationen und bei etwaigen organischen Funktionseinschränkungen wie beispielsweise Ileus oder Harnstau im Zusammenhang mit dem Desmoidtumor.

1.1.4 Therapieoptionen von Desmoidtumoren

Bei asymptomatischen Patienten sollte in aller Regel zunächst eine „watchful waiting“ (auch „active surveillance“ oder „watch and wait“) Strategie unter engmaschigen Verlaufs-

kontrollen verfolgt werden, da es Fälle der spontanen Größenregression gibt und größenkonstante Desmoide auch langfristig asymptomatisch bleiben können (Kasper et al., 2017).

Operative Therapie

Häufig ist die operative Entfernung eines Desmoidtumors nicht die Methode der ersten Wahl, da je nach Größe, Lokalisation und Tumorbilogie des Desmoids (sporadisch versus FAP-assoziiert) teilweise hohe Rezidivraten zu erwarten sind. Durch das infiltrative Wachstum ist es oft schwierig den Desmoidtumor im Gesunden mit tumorzellenfreien Resektionsrändern zu entfernen, ohne ein großes Defektareal zu verursachen. Eine operative Therapie kann jedoch bei Progredienz eines symptomatischen Desmoidtumors zum Funktionserhalt und zum Abwenden gravierender Komplikationen erwogen werden (Bektas et al., 2023).

Radiotherapie

Die Strahlentherapie als Behandlungsoption von Desmoidtumoren kann (neo)adjuvant in Kombination mit einer operativen Therapie oder als definitive Therapie durchgeführt werden; es sollte jedoch insbesondere unter Berücksichtigung des Patientenalters und aufgrund der zu erwartenden Nebenwirkungen eine strenge Indikationsstellung erfolgen, da es sich insgesamt um eine hohe Strahlenbelastung für den Patienten mit entsprechenden Risiken handelt. Solche Nebenwirkungen können die Entwicklung eines Malignoms im Verlauf oder einer strahlungsinduzierten Enteritis sein. Bei der Strahlentherapie von Desmoiden werden je nach Größe in der Regel Dosen zwischen 50-60 Gy appliziert (Ballo et al., 1999).

Chemotherapie

Zur Behandlung von Desmoidtumoren werden low-dose Chemotherapeutika wie Methotrexat und Vinblastin oder Vinorelbin eingesetzt sowie herkömmliche Chemotherapeutika wie Anthrazykline, welche eine „disease control rate“ von 64 - 100 % erreichen können (Riedel und Agulnik, 2022). Aufgrund der systemisch zytotoxischen Wirkung können die für Chemotherapeutika typischen Nebenwirkungen auftreten, wie beispielsweise Emesis und Panzytopenie.

Lokale minimalinvasive Verfahren

Radiofrequenzablation (RFA) und Kryoablation werden als minimalinvasive Verfahren zur Therapie von Desmoidtumoren eingesetzt. Bei der RFA wird der Desmoidtumor CT- oder US-gestützt mit einer speziellen RFA-Sonde punktiert. Hiernach wird mittels der Applikation von Radiofrequenzwellen das Gewebe stark lokal erhitzt, wodurch es zur Koagulationsnekrose kommt.

Bei der Kryoablation wird eine Sonde perkutan in das zu abladierende Areal eingebracht, welche in der Regel mittels Argongas oder Stickstoff stark heruntergekühlt wird, wobei Temperaturen von $-190\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht werden (Mangla et al., 2024). Aufgrund des zytotoxischen Effekts der Erfrierung kommt es konsekutiv zum Zelltod und in der Folge zur Tumorablation.

Immuntherapie

Zur Verfügung stehen verschiedene Immuntherapeutika, insbesondere Thyrosinkinaseinhibitoren wie Sorafenib, Imatinib, Pazopanib sowie Sunitinib. Der Wirkmechanismus der Tyrosinkinaseinhibitoren auf Desmoidtumore ist noch nicht vollständig bekannt, jedoch wird die Überexpression vom „platelet-derived growth factor receptor β “ (PDGFR β) inhibiert, welcher die Entstehung und das Wachstum von Desmoidtumoren beeinflussen soll (Riedel und Agulnik, 2022). Als relativ neuer Therapieansatz findet auch der Gammasekretaseinhibitor Nirogacestat seinen Einsatz. Durch die Hemmung der Gammasekretase wird die Expression kritischer, in der Pathogenese der Desmoidtumoren beteiligter Gene unterbunden (Mangla et al., 2024).

Weitere medikamentöse Therapien

Es gibt Therapieansätze zum Einsatz antihormoneller Wirkstoffe mit selektiven Estrogen Rezeptor Modulatoren (SERM), insbesondere Raloxifen, aber auch Tamoxifen werden hierbei verwendet. Des Weiteren werden nicht steroidale Antiphlogistika (NSAR), primär aus der Reihe der COX2-Inhibitoren, eingesetzt.

1.2 Hoch-intensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

HIFU steht für hoch-intensiven fokussierten Ultraschall und stellt ein nicht invasives Verfahren zur Ablation von Gewebe mit Hilfe des therapeutischen Ultraschalls dar. Mittels der fokussierten hochenergetischen Ultraschallwellen werden durch thermale und mechanische Effekte multiple punktuelle Koagulationsnekrosen im Zielareal erzeugt, ohne das umliegende Gewebe zu schädigen. Die HIFU-Therapie findet Einsatz in der Ablation von malignen und benignen Läsionen, wie unter anderem in der Behandlung von Uterusmyomen oder inoperablen Pankreaskarzinomen.

Unterschiede therapeutischer und diagnostischer Ultraschall

Der therapeutische Ultraschall, HIFU, und der diagnostische Ultraschall funktionieren nach den gleichen Prinzipien, jedoch werden beim HIFU weitaus höhere Energien und Schalldrücke erreicht. Der diagnostische Ultraschall erreicht gemittelte Intensitäten von bis zu 720 mW/cm^2 , demgegenüber können beim HIFU über den therapeutischen Transducer mittlere Intensitäten von $100\text{-}1000 \text{ W/cm}^2$ erzielt werden (Zhou, 2011).

Auch der erzeugte Schalldruck unterscheidet sich deutlich; so liegen die beim HIFU durch den therapeutischen Transducer erreichten Schalldrücke bei bis zu 30 MPa , beim diagnostischen Ultraschall hingegen werden nur Schalldrücke bis zu $0,003 \text{ MPa}$ erreicht (Dubinsky et al., 2008). Dementsprechend sind beim HIFU die mittleren Intensitäten um etwa den Faktor 100 und die Schalldrücke um etwa den Faktor 10000 höher als beim diagnostischen Ultraschall. Die Frequenzen des therapeutischen und des diagnostischen Ultraschalls unterscheiden sich hingegen nur unwesentlich und liegen für beide Modalitäten zwischen 1 und 10 MHz.

Beim diagnostischen Ultraschall werden häufig konvexe Ultraschallsonden (Sektorschallköpfe) verwendet, welche die Schallwellen divergierend entsenden und deren Reflektion detektiert. Diese Information wird in der B-Mode Sonographie in Graustufen übersetzt, wodurch das zweidimensionale Ultraschallbild entsteht.

Beim HIFU hingegen hat der Transducer eine konkave Form, wodurch die Ultraschallwellen gebündelt werden und sich an einem Punkt fokussieren. An diesem Punkt entsteht der Fokus, an welchem die Energie und der Schalldruck am höchsten sind; das umlie-

gende Gewebe sowie das Gewebe im akustischen Zugangsweg werden hierbei nicht beeinträchtigt. Der Fokus ist typischerweise zigarrenförmig (mit einer Höhe von 8-15 mm und einem Durchmesser von 1-3 mm); dieser kann jedoch je nach Einstellungsparametern geringfügig in Form und Größe variieren.

Effekte des HIFU

Im Fokus des hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls treten thermale und mechanische Effekte auf. Neben einer Temperaturerhöhung von über 60 °C und konsekutiver Koagulationsnekrose kommt es auch zu mechanischen Effekten wie Kavitation, Mikroströmungen und Scherkräften (Phenix et al., 2014). Unter Kavitation versteht man die Implosion feinster Gasbläschen im Gewebe, welche sich bewegen und zerplatzen und hierdurch zusätzlich mechanisch auf das therapierte Areal einwirken (Maloney und Hwang, 2015). Durch eine Aneinanderreihung multipler Koagulationsnekrosen in benachbarten Schichten lassen sich auch größere und irregulär geformte Tumervolumina unter Schonung des umliegenden Gewebes abladien (Abb. 1).

Bildgebung während der Therapie

Es existieren unterschiedliche HIFU-Systeme, welche differierende Modalitäten zur bildgebenden Zielführung nutzen. Zum einen werden ultraschall-gesteuerte HIFU (USgHIFU) -Systeme angewendet, wobei die Zielführung durch den diagnostischen Ultraschall geschieht. Zum anderen kommen MR-gesteuerte HIFU (MRgHIFU) -Systeme zum Einsatz, die für die Zielführung die MRT nutzen.

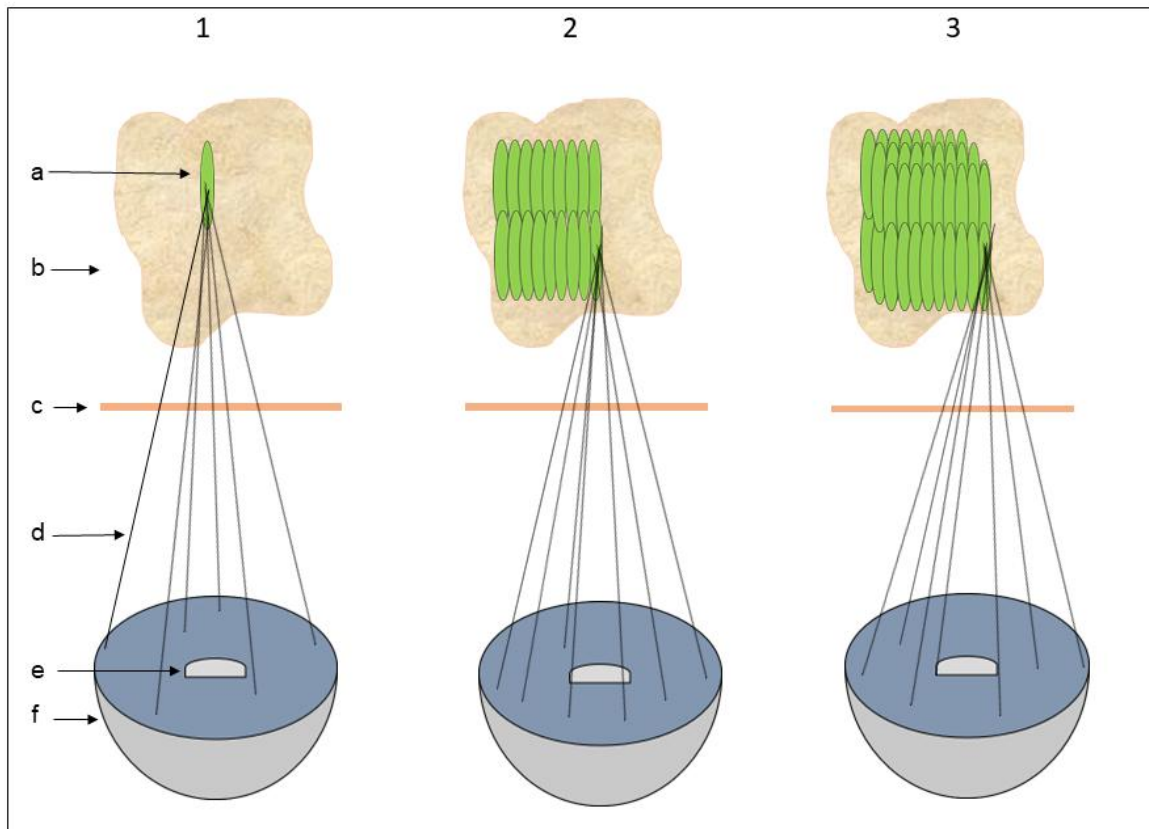


Abb. 1: Schematische Darstellung der hoch-intensiven fokussierten Ultraschall-Ablation eines Desmoidtumors (modifiziert nach Haar und Coussios, High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. International journal of hyperthermia: the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group, 2007)

- 1** Singuläre Koagulationsnekrose im Fokus des therapeutischen Ultraschalls
- 2** Aneinanderreihung und Bildung einer Fläche aus mehreren Koagulationsnekrosen
- 3** Multiple Koagulationsnekrosen bilden das Ablationsvolumen im dreidimensionalen Raum
- a** Koagulationsnekrose im Fokus des therapeutischen Ultraschalls (1 - 3 mm breit, 8 - 15 mm lang)
- b** Intrakorporal gelegene, zu therapierende Läsion (z.B. Desmoidtumor)
- c** Konvergierender Schallkegel des HIFUs
- e** Konvexe, diagnostische Ultraschallsonde zur Zielführung und Echtzeit-Bildgebung während der HIFU-Therapie
- f** Therapeutischer Transducer emittiert hoch-intensive fokussierte Ultraschallwellen

1.3 Fragestellung

Zu den derzeitigen Behandlungsoptionen der aggressiven Fibromatose gehören primär die chirurgische Resektion, die Strahlentherapie, die Chemotherapie und die Immuntherapie. Diese Therapien sind häufig sehr nebenwirkungsreich. Das infiltrative Wachstum von Desmoidtumoren führt dazu, dass eine chirurgische Resektion häufig nicht im Gesunden erfolgen kann oder mit einem sehr großen Defektareal verbunden ist. Darüber hinaus ist die operative Resektion von Desmoiden mit den bekannten Risiken chirurgischer Eingriffe, wie beispielsweise Blutung oder Infektion, verbunden und von hohen Rezidivraten im Bereich der Narbe geprägt. Chemo- sowie Immuntherapeutika werden individuell sehr unterschiedlich vertragen, sind jedoch nicht selten mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Häufig spricht das junge Erkrankungsalter aufgrund der hohen Strahlenbelastung für den Patienten und den hiermit verbundenen potentiellen Risiken gegen eine Strahlentherapie.

Bei symptomatischen Desmoiden sollte in Abhängigkeit des Patientenalters, des Geschlechts, der Tumorlokalisation und -biologie sowie der stattgehabten Therapien interdisziplinär ein individuelles Therapiekonzept entwickelt werden. Die HIFU-Therapie kommt ohne das transkutane Einbringen von Sonden oder sonstigen Materialien aus, wodurch sie eine nicht invasive Therapieoption darstellt und daher mit verhältnismäßig wenig Risiken und Nebenwirkungen verbunden ist. Aus diesen Gründen kann die HIFU-Therapie eine vielversprechende Behandlungsmethode für Patienten mit symptomatischen Desmoiden zur Tumolvolumenreduktion und Symptomverbesserung darstellen.

Seit Mai 2014 werden im Universitätsklinikum Bonn solide, gutartige sowie bösartige Tumore mittels hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls behandelt. Vor diesem Hintergrund ist das Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie die USgHIFU-Behandlung von Desmoiden in Bezug auf die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit zu evaluieren. Hierzu liegen weltweit nur sehr wenige Daten vor; bei diesen handelt es sich in der Regel um Fallberichte und Fallserien vorwiegend aus dem asiatischen Raum. Insbesondere wurden die Änderung des Tumolvolumens und die postinterventionelle Vaskularisation des Desmoidtumors sowie die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Verfahrens untersucht.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In diese prospektive Studie wurden 22 Patienten mit symptomatischen Desmoiden eingeschlossen. Die Patienten wurden zum einen deutschlandweit aus externen Kliniken zugewiesen; zum anderen erfolgte die Vorstellung über das hiesige Zentrum für erbliche Tumorerkrankungen, so dass insgesamt über 60 Anfragen zur HIFU-Behandlung von Desmoidtumoren eingingen und gemäß den Selektionskriterien sowie der Durchführbarkeit einer HIFU-Therapie evaluiert wurden (siehe hierzu Abb. 2).

Am Universitätsklinikum Bonn wurden im Zeitraum von 10/2018 bis 04/2024 insgesamt 22 Patienten im Alter von 7 bis 67 Jahren (Mittelwert 35,1 Jahre, Median 32,7 Jahre) mit intra- und extraabdominalen Desmoidtumoren mittels hoch-intensiven fokussierten Ultraschalls behandelt. Dabei handelte es sich um 17 weibliche und 5 männliche Patienten mit sporadisch aufgetretenen (n=22) als auch FAP-assoziierten (n=11) Desmoidtumoren. Es wurden in diesem Zeitraum insgesamt 33 Desmoidtumore in 54 HIFU-Behandlungen therapiert, teilweise bis zu vier Desmoide bei einem Patienten. Einzelne Desmoide wurden bis zu viermal mittels HIFU therapiert.

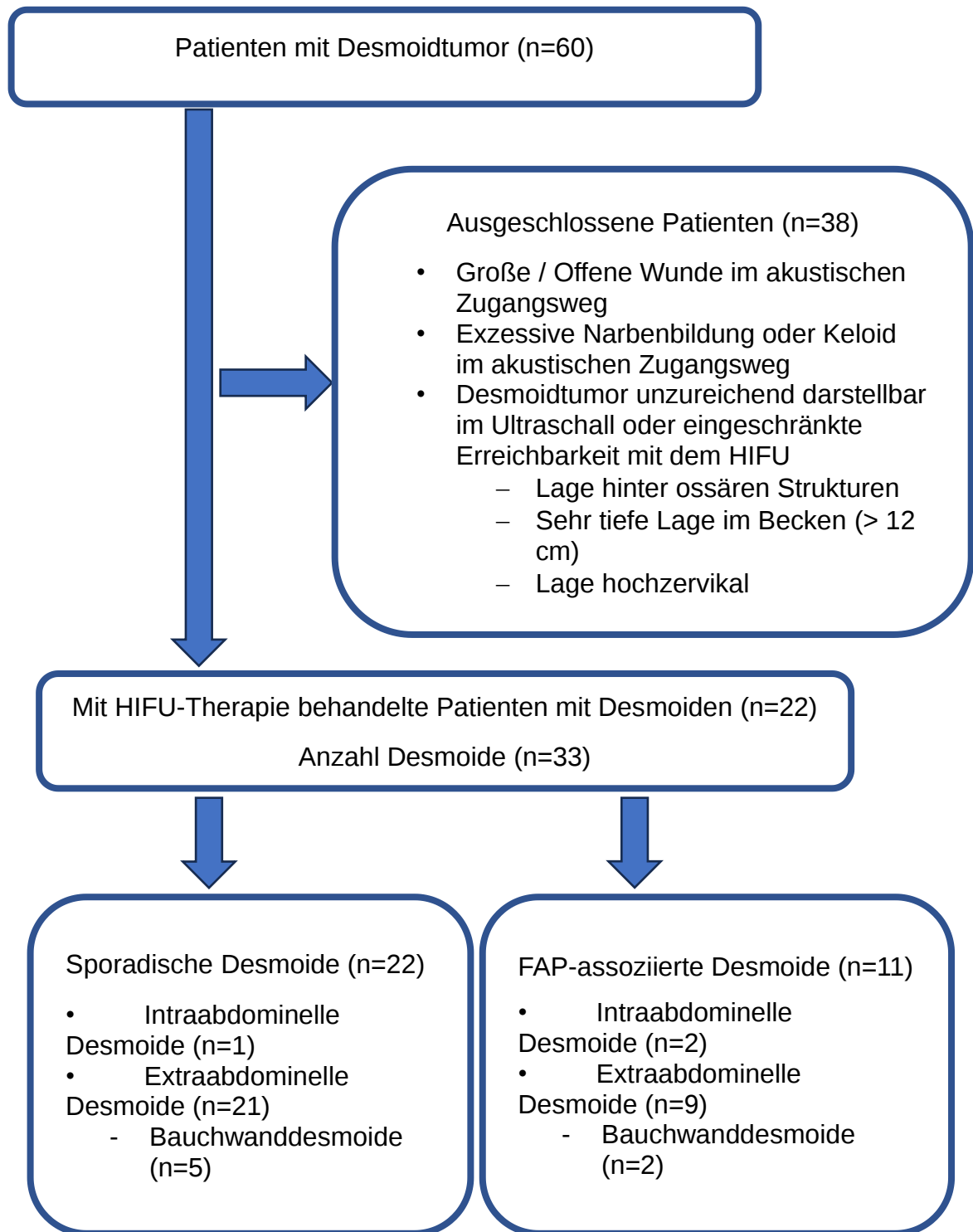


Abb. 2: Flowchart der Patientenselektion für die lokale HIFU-Therapie von Desmoidtumoren

2.2 Selektionskriterien

Um die Indikation für eine USgHIFU-Therapie eines symptomatischen Desmoidtumors zu stellen, wurden die Selektionskriterien geprüft. Die Selektionskriterien sind in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Zur Voraussetzung für die Durchführbarkeit einer HIFU-Therapie zählen in erster Linie eine Symptomatik ausgelöst durch das zu behandelnde Desmoid; dies kann neben Schmerzen auch eine organische Funktionseinschränkung sein, häufig bedingt durch ein deutliches Tumorwachstum. Oft schränkt dies die Lebensqualität der Patienten nicht unerheblich ein. Das Ziel der HIFU-Behandlung ist in erster Linie eine Beschwerdelinderung und eine Reduktion des Tumorumfanges.

Die gute sonographische Darstellbarkeit des Tumors ist dabei eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine HIFU-Therapie. Optimalerweise sollte das Desmoid für die Behandlung mittels HIFU eine Mindestgröße von 2 cm aufweisen. Vor der Behandlung wurde eine kontrastmittelgestützte MRT sowie eine Sonographie des zu therapierenden Desmoids durchgeführt, um etwaige lokale Risikostrukturen zu identifizieren. Zu den Ausschlusskriterien gehörten u.a. exzessive Narben sowie offene oder blutende Wunden im sonographischen Zugangsweg, eine zu tiefe Lage des Desmoidtumors (> 12 cm) und eine mangelhafte sonographische Darstellbarkeit des Befundes im diagnostischen Ultraschall.

Tab. 1: Selektionskriterien für die HIFU-Behandlung von Desmoidtumoren

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
- Symptomatischer Desmoidtumor zum Therapieversuch der Beschwerdelinderung und der Desmoidvolumenreduktion - Ausreichende sonographische Darstellbarkeit des Desmoidtumors mit sicherem akustischen Zugangsweg - Schriftliche Einwilligung zur HIFU-Therapie - Maximale Distanz zwischen Hautoberfläche und des am weitesten entfernten zu behandelnden Areals ca. 12cm	- Akute Entzündung oder offene Wunde im Therapieareal oder der Haut oberhalb des zu behandelnden Desmoidtumors - Fortgeschrittene Hautinvasion des Desmoids - Multiple Kalzifikationen, OP-Clips oder ausgeprägte Narbenbildung / Keloidbildung im akustischen Zugangsweg - Schwangere und stillende Patientinnen

2.3 Therapieablauf HIFU-Ablation

Die HIFU-Therapie von Desmoidtumoren wurde in dieser prospektiven Studie in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) durchgeführt; ein positives Votum der Ethikkommission lag hierzu vor.

Zur HIFU-Therapie von Desmoidtumoren kam in 48 von 54 Behandlungen das stationäre HIFU-System Model JC Focused Ultrasound Tumor Therapeutic System (HIFU Medical Technology, Chongqing, China) zum Einsatz. Dieses System verfügt über einen therapeutischen Transducer mit einer Brennweite von 15 cm, der den hoch-intensiven fokussierten Ultraschall mit einer Frequenz von 0,8 - 2,4 MHz, einer maximalen Leistung von 400 W und einer maximalen Intensität von 25000 W/cm² für die Therapie erzeugt. Außerdem verfügt das Gerät über eine diagnostische Ultraschallsonde, welche zum einen für das Aufsuchen des Desmoidtumors sowie zur Behandlungsplanung dient; zum anderen bietet er eine durchgehende Bildkontrolle (Echtzeit-Kontrolle) während der Therapie.

Die Patienten werden entsprechend der Selektionskriterien, nach der Evaluation, Aufklärung und ihrem schriftlichen Einverständnis durch die behandelnden Ärzte sowie durch die Ärzte der Anästhesie zur Therapie zugelassen. Für die Therapie werden die Patienten auf dem Behandlungstisch gelagert. Dieser Behandlungstisch hat eine Aussparung unter welcher sich ein Wasserbassin, der therapeutische Transducer sowie die diagnostische Ultraschallsonde befindet. Hierbei dient das Wasser als Kopplungsmittel für die Ultraschallwellen und zum Kühlen der Haut des Patienten. Außerdem wird bei Bedarf ein mit Wasser gefüllter Ballon zur Optimierung der Therapiebedingungen eingesetzt, welcher durch Kompression des Gewebes die Erreichbarkeit auch tieferliegender Areale ermöglicht. In der Abbildung 3 ist die HIFU-Anlage schematisch veranschaulicht. Bei der Lagerung des Patienten ist besonders darauf zu achten, dass das zu therapierende Areal zentral im akustischen Fenster zum Liegen kommt. Außerdem ist es besonders wichtig, dass auch kleinste Gasbläschen zwischen dem therapeutischen Transducer und der Haut des Patienten entfernt werden, da diese zur Irritation der Haut mit Ödembildung bis hin zu Verbrennungen durch Reflexion der Ultraschallwellen führen können. Aus diesem Grund wird die Haut rasiert und gereinigt sowie mit einem speziellen Gerät entgast. Auch der Kompressionsballon, welcher mit der Patientenhaut in Berührung kommt, muss gasfrei sein. Für die Dauer der Therapie wird der Patient durch den Anästhesisten analgosediert und bezüglich seiner Vitalparameter überwacht. Dabei ist die Analgosedierung der Intubationsnarkose vorzuziehen und die Tiefe dieser so zu steuern, dass der Patient stets Rückmeldung bezüglich der Schmerzen oder etwaiger Nervenreizungen geben kann. Unter stetiger Ultraschallkontrolle werden nun wenige Millimeter messende Areale mit Koagulationsnekrose im Fokus des therapeutischen Ultraschalls erzeugt und so aneinandergereiht, dass schließlich ein dreidimensionales Ablationsvolumen entsteht. Hierbei wird in regelmäßigen Abständen (etwa alle 100 bis 150 Sekunden Beschallungszeit des therapeutischen Ultraschalls) pausiert, um die Haut zu kühlen und auf etwaige Irritationen zu prüfen.

In den übrigen 6 von 54 Behandlungen kam das mobile HIFU-System Echopulse der Firma Theraclion (Theraclion S.A., Malakoff, France) zum Einsatz, welches aufgrund seiner geringen Reichweite insbesondere für oberflächlichere Desmoide geeignet ist und Vorteile bieten kann, wenn sich das zu abladierende Desmoid nicht präzise im akustischen Fenster des stationären Systems platzieren lässt. Das mobile System verfügt neben dem therapeutischen Transducer, der den hoch-intensiven fokussierten Ultraschall mit 3 MHz erzeugt,

ebenfalls über eine diagnostische Ultraschallsonde, welcher sich unabhängig bewegen lässt und somit eine sonographische Bildkontrolle während der Therapie garantiert. Der übrige Behandlungsablauf ist äquivalent zur HIFU-Therapie mit dem stationären System.

Im Anschluss an die Intervention wurden die Patienten meist nach einer kurzen Überwachungsphase auf die Station zurückverlegt und konnten in der Regel am Folgetag entlassen werden.

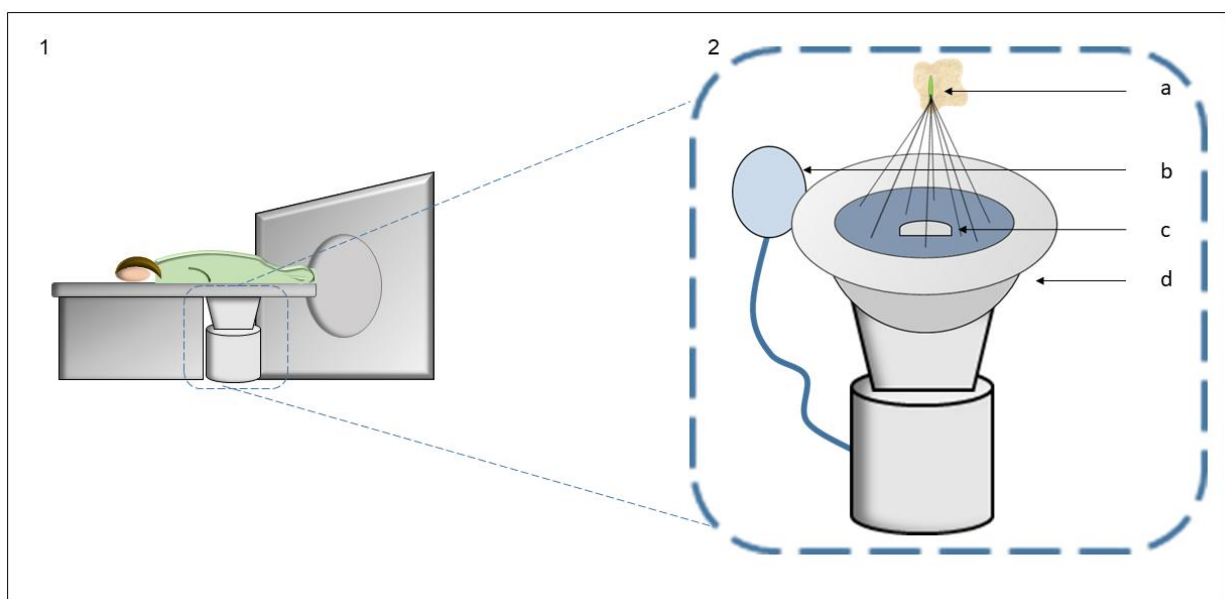


Abb. 3: Schematische Veranschaulichung des Aufbaus der HIFU-Anlage

1 Patient liegt beispielsweise in Bauchlage auf dem Behandlungstisch der HIFU-Anlage

2 Therapeutische Einheit der HIFU-Anlage

a Im Tumor fokussierte, hoch-intensive Ultraschallwellen

b Flüssigkeitsgefüllter Kompressionsballon

c Konvexe, diagnostische Ultraschallsonde

d Therapeutischer Transducer mit Wasserbassin zur Kühlung und Wasser als Koppelmittel für die Ultraschallwellen

2.4 Verlaufsbeobachtungen

Im Verlauf wurden bei allen Patienten MRT-Untersuchungen durchgeführt, diese waren größtenteils kontrastmittelgestützt, und wurden zur Evaluation des Tumorumfanges und des nicht perfundierten Volumens (NPV) herangezogen. Es wurden sowohl eine Ausgangsbildgebung (Baseline) als auch Verlaufskontrollen kurzfristig nach der HIFU-Therapie (in der Regel am Folgetag zum Ausschluss von Komplikationen und zur Bestimmung des NPV) und nach einem weiteren Zeitintervall von ca. 30 - 90 Tagen angefertigt und bezüglich des Volumens des Desmoidtumors ausgewertet. Des Weiteren wurde das NPV als Parameter für das Ablationsausmaß in der ersten Verlaufskontrolle nach HIFU-Therapie bestimmt. Zudem erfolgten weitere Verlaufskontrollen in den für Desmoide typischen Zeitintervallen von ca. 2-3 Monaten im Rahmen des Active surveillance.

2.4.1 Desmoidvolumen

Sowohl in der Baseline-Untersuchung als auch in allen folgenden Verlaufskontrollen wurde das Tumorumfang des Desmoids bestimmt. Hierzu wurde zunächst der Desmoidtumor in den entsprechenden MRT-Untersuchungen von zwei Ärzten (einer Fachärztin für Radiologie mit 12-jähriger Berufserfahrung und einer Assistenzärztin für Radiologie mit 3-jähriger Berufserfahrung) in allen drei Ebenen vermessen. Zunächst wurden die T2w gewichteten Sequenzen ausgewertet und der Tumor in seiner maximalen dextro-sinisternen und antero-posterioren Ausdehnung in der axialen Sequenz sowie seiner kraniokaudalen Ausdehnung in der verfügbaren sagittalen oder koronaren Sequenz vermessen. Aus diesen Werten wurde mittels der Formel für ein Ellipsoid das Volumen errechnet (Abbildung 4).

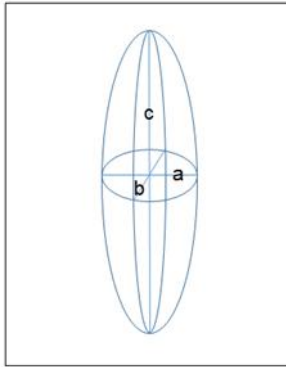


Abb. 4: Ellipsoid

$$V = \frac{1}{6} \pi a b c;$$

a dextro-sinistere Durchmesser

b antero-posteriore Durchmesser

c kranio-kaudaler Durchmesser.

2.4.2 Nicht perfundiertes Volumen (NPV)

Zur Ermittlung des NPV wurden die kontrastmittel-gestützten T1w-Sequenzen der ersten Verlaufskontrolle nach der HIFU-Behandlung ausgewertet. Das nicht perfundierte Areal reichert, im Gegensatz zu den perfundierten Anteilen des Desmoidtumors, kein Kontrastmittel an, daher imponiert das NPV in diesen Sequenzen hypointens. Auch das NPV wurde dreidimensional vermessen (s.o.). Anhand der Messwerte wurde mittels der oben genannten Formel für ein Ellipsoid das Volumen des NPV errechnet. Abschließend wurde der prozentuale Anteil des nicht perfundierten Volumens am gesamten Desmoidvolumen in der selben Untersuchung bestimmt.

2.4.3 Laborparameter

Am Tag vor der HIFU-Therapie sowie am Folgetag erfolgten Blutabnahmen. Es wurden zusätzlich zum normalen Blutbild die Laborparameter Creatinkinase (CK) und Lactatdehydrogenase (LDH) zur Evaluation der Zellschädigung bestimmt. Des Weiteren wurden zur Abschätzung eines inflammatorischen Geschehens das C-reaktive Protein (CRP),

Interleukin-6 (IL-6) und die Leukozyten evaluiert. Außerdem wurde das Hämoglobin (Hb) zur Abschätzung eines etwaigen Blutverlustes gemessen.

2.5 Statistische Datenanalyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm Stata (Version 17 für Windows; Stata Corp LLC, College Station, TX, USA). Es wurden statistische Kennzahlen wie arithmetischer Mittelwert, Standardabweichungen und Konfidenzintervalle, Median sowie Spannweiten der untersuchten Parameter erhoben.

Die Dynamik des Desmoidvolumens und die prozentuale Veränderung im Vergleich zum Baselinevolumen wurden mit einem gemischten longitudinalen Paneldatenmodell (mixed model) ausgewertet, welches auch bei einzelnen fehlenden Messwerten eine Analyse ermöglicht. Es wurde untersucht, ob es eine signifikante Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil des NPVs am Gesamtvolumen und der postinterventionellen Dynamik des Tumolvolumens gibt. Ebenso wurde überprüft, ob es einen signifikanten Zusammenhang zwischen der postinterventionellen Tumolvolumenveränderung in Bezug auf FAP-assoziierte oder sporadische Desmoide gibt. Außerdem wurden einige Blutwerte (LDH, CK, CPR, IL-6, Leukozyten, Hb) am Tag vor der Untersuchung sowie am Tag danach bestimmt und mittels t-Test auf statistisch signifikante Veränderung im Verlauf untersucht. Als statistisch signifikant wurde ein p -Wert $<0,05$ angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in einem Zeitraum von 5,5 Jahren (10/2018 bis 04/2024) 22 Patienten mit symptomatischen Desmoidtumoren am Universitätsklinikum Bonn mittels lokaler USgHIFU-Therapie behandelt. Hiervon waren 5 (22,7 %) männliche und 17 (77,3 %) weibliche Patienten. Zum Zeitpunkt der ersten Behandlung lag das Patientenalter durchschnittlich bei 35,1 Jahren (7 - 67 Jahre, Median 32,7 Jahre). Dabei waren die FAP-Patienten mit durchschnittlich 31,5 Jahren etwas jünger als die Patienten mit sporadisch aufgetretenen Desmoiden (36,5 Jahre). Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs betrug $22,9 \pm 4,1$ (Median 22,65), wobei 15 Patienten normgewichtig, 2 Patienten leicht untergewichtig, 4 Patienten leicht übergewichtig und ein Patient übergewichtig (Adipositas Grad I) waren. Von dem Patientenkollektiv litten 6 Patienten (27,7 %) an einer Familiären Adenomatösen Polyposis coli (FAP), bei den übrigen 16 Patienten (72,7 %) waren die Desmoide sporadisch aufgetreten (sporadische Fibromatose).

Von den 33 Desmoiden waren 3 (9,1 %) intraabdominell aufgetreten, zwei hiervon waren FAP-assoziiert. Die übrigen 30 Desmoide (90,9 %) waren extraabdominell lokalisiert, wobei hiervon 12 Desmoide (40 %) die Extremitäten und 7 Desmoide (23,3 %) die Bauchwand betrafen. Weitere 6 (20 %) der extraabdominellen Desmoiden waren im Bereich der Beckenwand und 5 (16,7 %) im Bereich der Thoraxwand lokalisiert. Somit waren die Desmoide am häufigsten am Körperstamm lokalisiert (n=18, 54,5 %).

Von den 22 Patienten hatten 59,1 % (n=13) eine vorherige Therapie für ihren Desmoidtumor erhalten. Alle FAP-Patienten (n=6) waren vortheraapiert; diese hatten zu 83,3 % (n=5) eine antihormonelle Therapie mit einem selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulator und zu 66,7 % (n=4) eine medikamentöse Therapie mit einem COX2-Hemmer erhalten. Bei 33,3 % (n=2) der Patienten mit einem FAP-assoziierten Desmoidtumor war bereits ein operativer Resektionsversuch und bei einem der FAP-Patienten eine Immuntherapie erfolgt. Von den Patienten mit sporadisch aufgetretenen Desmoiden erhielten im Vorfeld 18,8 % (n=3) eine operative Therapie, 31,3 % (n=5) eine Immuntherapie und 18,8 % (n=3) eine Chemotherapie.

Bei 15 (68,2 %) von den insgesamt 22 Patienten wurde ein einzelnes Desmoid therapiert. Bei 4 Patienten (18,2 %) wurden jeweils zwei, bei 2 Patienten (9,1 %) jeweils drei und bei einem Patienten vier Desmoide mittels HIFU behandelt.

Von den 33 therapierten Desmoiden wurden 21 (63,6 %) einmalig mittels HIFU behandelt, 7 Desmoide (21,2 %) wurden zweimalig und 2 Desmoide (6,1 %) dreimalig therapiert. Bei 3 der 33 Desmoiden (9,1 %) wurden vier HIFU-Behandlungen durchgeführt. Somit kam es insgesamt zu 54 HIFU-Behandlungen von Desmoidtumoren. In 6 Fällen konnten zwei Desmoide in der gleichen Therapiesitzung behandelt werden.

Von den 22 Patienten erhielten 10 (45,5 %) eine HIFU-Behandlung, 6 (27,3 %) wurden zweimal mittels HIFU therapiert, ein Patient (4,5 %) erhielt 3 HIFU-Behandlungen, zwei Patienten (9,1 %) wurden viermal mittels HIFU therapiert und jeweils ein Patient (4,5 %) erhielt 6, 7 oder 8 HIFU-Behandlungen.

Das mittlere Desmoidvolumen der 33 therapierten Desmoide lag bei der Erstvorstellung bei $140,8 \pm 167,6$ ml (Median 85,7 ml; Spannweite 0,1 - 602,4 ml). Das initiale mittlere Volumen vor der ersten HIFU-Therapie der FAP-assoziierten Desmoide lag mit $136,9 \pm 189,8$ ml (Median 56,4 ml; Spannweite 2,8 - 602,4 ml) etwas unterhalb des initialen mittleren Volumens der sporadisch aufgetretenen Desmoidtumoren. Dieses lag bei $142,8 \pm 159,6$ ml (Median 95,5 ml; Spannweite 0,1 - 553,1 ml) vor der ersten HIFU-Therapie. Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Größe des initialen Desmoidvolumens und der FAP-Assoziation wurde nicht nachgewiesen. Die längsten Diameter der Desmoidtumore betrugen initial zwischen 4,7 und 17,1 cm, wobei das größte Desmoid an der Thoraxwand lokalisiert war. Die Charakteristika des Patientenkollektivs sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tab. 2: Patientencharakteristika der mittels HIFU therapierten Desmoid-Patienten

	Patienten mit Desmoiden (gesamt)	Patienten mit FAP-assoziierten Desmoiden	Patienten mit sporadisch aufgetretenen Desmoiden
Patientenanzahl (n)	22 ¹	6	16
Geschlecht			
- Männlich (n, %)	5 (22,7 ²)	2 (33,3)	3 (18,8)
- Weiblich (n, %)	17 (77,3)	4 (66,7)	13 (81,3)
Alter (Jahre)	35,1 ³ ± 14,3 ⁴ 32,7 ⁵ (7 - 67) ⁶	31,5 ± 11,5 27,6 (15 - 48)	36,5 ± 14,9 34,9 (7 - 67)
Anzahl behandelter Desmoide (n)	3	11	22
Lokalisation der Desmoid-tumore			
- Intraabdominell	3 (9,1)	2 (18,2)	1 (4,5)
- Extraabdominell	30 (90,9)	9 (81,8)	21 (95,5)
• Bauchwand	7 (23,3)	2 (18,2)	5 (22,7)
• Beckenwand	6 (20,0)	2 (18,2)	4 (18,2)
• Thoraxwand	5 (16,7)	3 (27,3)	2 (9,1)
• Extremitäten	12 (40)	2 (18,2)	10 (45,5)
Mittleres Desmoidvolumen aller Desmoide, vor allen HIFU-Therapien (ml)	162 ± 185 93 (0,1 - 652)	113 ± 167 45 (3 - 602)	182 ± 190 99 (0,1 - 652)
Behandelte Desmoide pro Patient (n)			
1 Desmoid	15 (68,2)	4 (66,7)	11 (68,8)
2 Desmoide	4 (18,2)		4 (25,0)
3 Desmoide	2 (9,1)	1 (16,7)	1 (6,3)
4 Desmoide	1 (4,5)	1 (16,7)	
Vortherapien			
- gesamt	13 (59,1)	6 (100,0)	7 (43,8)
• Chemotherapie	3 (13,6)		3 (18,8)
• Operation	5 (22,7)	2 (33,3)	3 (18,8)
• Immuntherapie	6 (27,3)	1 (16,7)	5 (31,3)
• COX2-Hemmer	5 (22,7)	4 (66,7)	1 (6,3)
• SERM*	5 (22,7)	5 (83,3)	

¹ Zahl² Prozent³ Mittelwert

* Selektiver Estrogen Rezeptor Modulator

⁴ Standardabweichung⁵ Median⁶ Spannweite

3.2 HIFU-Therapie

Während der HIFU-Therapie erfolgte die Analgosedierung und die Überwachung der Vitalparameter der Patienten durch die Anästhesie. Dabei wurde die Tiefe der Analgosedierung so gewählt, dass dem Patienten ein Feedback über das Schmerzniveau und etwaige Nervenreizungen möglich ist, um die Interventionsparameter gegebenenfalls unmittelbar zu adaptieren und Komplikationen zu vermeiden. Unter Korrelation mit der im Vorfeld durchgeführten Bildgebung wurde während der gesamten Intervention mittels des diagnostischen Ultraschalls (Echtzeit-Bildgebung) insbesondere auf etwaige, umgebende Risikostrukturen und auf den akustischen Zugangsweg geachtet. Außerdem wird so während der Therapie die Ablation und Positionierung durchgehend kontrolliert und das Desmoid auf Echogenitätsveränderungen im Ablationsareal überprüft. Durch die Koagulation und Kavitation kommt es zu Impedanzveränderungen im therapierten Desmoid und somit zur Hyperechogenität im B-Bild der Sonographie. Die Abbildung 5 zeigt die Ansicht auf der Konsole des HIFU-Systems während der Therapie. Das Auftreten von echoreichen Veränderungen innerhalb des Ablationsareals wird als unmittelbarer Therapieeffekt gewertet. Wenn es nach 50 Sekunden Beschallungszeit innerhalb des Fokus zu keiner Echogenitätsveränderung kam, wurde die Therapie im nächsten Fokus fortgesetzt. Dabei wurde die applizierte Energie im Fokus individuell festgelegt und lag je nach Lokalisation und Lage des Desmoids durchschnittlich bei 120 ± 53 W (25 W – 265 W). Empfund der Patient die Therapie als zu schmerzhaft, wurde die Beschallungsleistung herabgesetzt und die Behandlung mit niedrigerer Energie weiter fortgeführt. Außerdem wurde nach ca. 100 - 150 Sekunden Beschallungszeit die Haut auf Irritationen (u.a. Rötung, Schwellung) geprüft und gekühlt. In Abhängigkeit von der Größe des Desmoidtumors und des Therapieansprechens betrug die Behandlungszeit zwischen 13 und 259 Minuten. Die pro HIFU-Therapie eines Desmoidtumors applizierte Gesamtenergie betrug durchschnittlich $125 \text{ KJ} \pm 99 \text{ KJ}$, was einer Energie pro Milliliter Desmoidvolumen von durchschnittlich $1,7 \pm 2,0 \text{ KJ/ml}$ entspricht. Die durchschnittliche Beschallungszeit pro HIFU-Therapie entsprach 964 ± 503 Sekunden (58 - 2115 Sekunden). Die Interventionsparameter sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

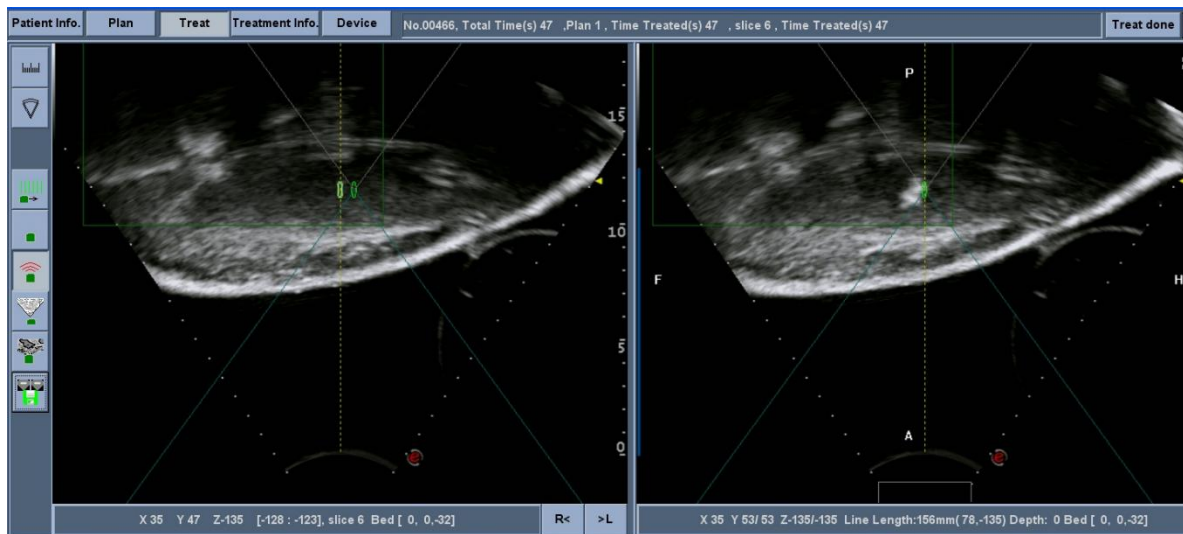


Abb. 5: Neu abgrenzbare echoreiche Grauskalveränderung im Fokus des therapeutischen Ultraschalls (grüne, zigarrenförmige Markierung) während der HIFU-Therapie eines Desmoidtumors der Bauchwand als Zeichen des Therapieerfolges.

Tab. 3: Interventionsparameter: 54 HIFU-Therapien, 22 Patienten mit insgesamt 33 Desmoidtumoren

Gesamtenergie (KJ)	$125^{1} \pm 99^{2} (3,4 - 419)^{3}$
Energie pro Volumen (J/ml)	$1724 \pm 2013 (76 - 10702)$
Durchschnittliche Leistung (W) *	$120 \pm 53 (25 - 265)$
Behandlungsdauer (min)	$129 \pm 65 (13 - 259)$
Beschallungszeit (s)	$964 \pm 503 (58 - 2115)$

* Leistungsspanne der HIFU-Systeme
25-400 W

¹ Mittelwert

² Standardabweichung

³ Spannweite

3.3 Bildgebende Evaluation

Anhand der durchgeführten MRT-Untersuchungen konnte das Tumolvolumen zum Zeitpunkt vor der Intervention (Baseline, Mittelwert: 20 ± 25 Tage vor Therapie; Median:

14 Tage, Spannweite: 1 - 124 Tage vor HIFU-Therapie), kurzfristig nach der HIFU-Therapie (1. Verlaufskontrolle, Mittelwert 1 ± 1 Tag; Median: 1 Tag; Spannweite: 0 - 10 Tage nach HIFU-Therapie) sowie etwa 1 - 3 Monate nach der HIFU-Therapie (2. Verlaufskontrolle, $67,7 \pm 20,4$ Tage; Median: 72 Tage, Spannweite: 27 - 96 Tage nach der HIFU-Therapie) bestimmt werden. Das NPV wurde einmalig pro HIFU-Therapie in der ersten Verlaufskontrolle bestimmt. Die darauffolgenden Verlaufskontrollen mittels MRT erfolgten nach keinen festen Zeitintervallen. Im Mittel erfolgten 4 ± 2 (Median: 3; Spannweite: 1 - 10) Verlaufskontrollen mittels MRT über einen medianen Zeitraum von 7 Monaten (Mittelwert: $9,4 \pm 9,1$ Monate; Spannweite: 0 - 43 Monate).

3.3.1 Nicht perfundiertes Volumen (NPV)

Das NPV betrug im Mittel $59,7 \% \pm 24,7 \%$ (Median: 60,1 %; Spannweite 8,6 % - 94,4 %) des Desmoidvolumens gemessen in der ersten postinterventionellen MRT-Untersuchung nach HIFU-Therapie. Dabei wurde bei 9,2 % der HIFU-Therapien (n=5) ein NPV von $< 30 \%$, bei 24,1 % (n=13) ein NPV von 30 - 60 % und (n=20) ein NPV von $> 60 \%$ erzielt. In 27,8 % der HIFU-Therapien (n=15) konnte kein NPV ermittelt werden, da die erste Verlaufskontrolle nicht durchgeführt wurde, nicht zur Auswertung vorlag oder ohne Kontrastmittelgabe erfolgt ist. In 60 % der Fälle (n=3) wurden die Patienten, bei den ein NPV $< 30 \%$ erzielt wurde, ein zweites Mal mittels HIFU therapiert.

In der Gruppe mit einem NPV von $< 30 \%$ nach HIFU-Therapie kam es im 12-monatigen Verlauf zu einer mittleren prozentualen Desmoidvolumenreduktion von 5,0 % / Monat (KI 95 % [-1,1; 11,1]) ($p=0,108$). Das initiale Desmoidvolumen lag in dieser Gruppe bei durchschnittlich $149,7 \pm 111,8$ ml (Median: 144,3 ml; Spannweite 21,3 - 310,6 ml).

Wurde ein NPV von 30 - 60 % erreicht, kam es im 12-monatigen Verlauf zu einer statistisch signifikanten mittleren Desmoidvolumenreduktion von 6,5 % / Monat (KI 95 % [3,7; 9,1]) ($p<0,001$). In der Gruppe mit einem NPV von 30 - 60 % lag das initiale Desmoidvolumen bei durchschnittlich $183,5 \pm 180,5$ ml (Median: 123,5 ml; Spannweite 11,5 - 602,4 ml).

Bei einem NPV von $> 60 \%$ kam es im 12-monatigen Verlauf zu einer statistisch signifikanten mittleren Desmoidvolumenreduktion von 7,3 % / Monat (KI 95 % [5,5; 9,1])

($p < 0,001$). Das initiale Desmoidvolumen betrug bei der Gruppe mit einem NPV $> 60\%$ im Mittel $184,2 \pm 194,4$ ml (Median: 98,6 ml; Spannweite: 14,0 - 652,2 ml)

Ein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Tumorzvolumenreduktion zwischen den verschiedenen NPV-Gruppen konnte in dieser Studie nicht erwiesen werden. Außerdem konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Initialvolumen und der erreichten Größe des NPV festgestellt werden.

3.3.2 Volumen des Desmoidtumors

Das ermittelte durchschnittliche Desmoidvolumen über sämtliche Desmoide und unabhängig von der Anzahl der HIFU-Therapien betrug präinterventionell zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung $161,98 \pm 184,8$ ml (Median: 92,8 ml; Spannweite 0,1 - 652,2 ml). In der ersten Verlaufskontrolle postinterventionell, welche in der Regel am Folgetag durchgeführt wurde, betrug das mittlere Volumen $220,1 \pm 223,05$ ml (Median: 122,3 ml; Spannweite 1,8 – 893,4 ml), was durchschnittlich $118,2\% \pm 28,5\%$ des Ausgangsvolumens entspricht und mit ödematösen, postinterventionellen Veränderungen des Desmoidtumors assoziiert ist. Bei der zweiten Verlaufskontrolle (etwa 1 - 3 Monate nach Therapie) war das initiale Volumen regredient, das mittlere Volumen betrug in dieser Verlaufskontrolle $131,2 \pm 155,4$ ml (Median: 66,1 ml; Spannweite 1,8 - 652,2 ml), was durchschnittlich $74,7\% \pm 23,2\%$ (Median: 71,2 %; Spannweite: 32,2 - 117,9 %) des Ausgangswerts entspricht.

Somit ergab sich im zeitlichen Verlauf eine statistisch signifikante Volumenveränderung von $-3,8$ ml / Monat ($p < 0,001$); KI 95 % $[-6,0; -1,7]$. Ebenso war die prozentuale Tumorzvolumenveränderung statistisch signifikant; es ergab sich ein Wert von $-2,5\%$ / Monat ($p < 0,001$) KI 95 % $[-3,7\%; -1,4\%]$. (Siehe Tabelle 4 und Abbildungen 6a und 6b)

In der Vergleichsanalyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Desmoidvolumenveränderung der FAP-assoziierten Desmoide und der sporadisch aufgetretenen Desmoide im zeitlichen Verlauf ($p=0,820$). (Siehe Abbildung 7)

In Abhängigkeit von der Anzahl der HIFU-Therapien ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Desmoidvolumenveränderungen im postinterventionellen Verlauf.

Tab. 4: Desmoidvolumenveränderung im zeitlichen Verlauf

Monate nach Ba- seline MRT	Desmoidvolumen- veränderung zur Baseline (%)	<i>p</i> -Wert	Desmoidvolumen (ml)	<i>p</i> -Wert
0			140,3 [87,3; 193,2]	(<i>p</i> <0,001)
3	-16,7 [-23,0; -10,4]	(<i>p</i> <0,001)	128,8 [76,4; 181,1]	(<i>p</i> <0,001)
6	-24,3 [-30,3; -18,2]	(<i>p</i> <0,001)	117,2 [64,7; 169,8]	(<i>p</i> <0,001)
9	-31,8 [-38,4; -25,3]	(<i>p</i> <0,001)	105,7 [52,3; 159,2]	(<i>p</i> <0,001)
12	-39,4 [-47,1; -31,8]	(<i>p</i> <0,001)	94,2 [39,0; 149,4]	(<i>p</i> <0,002)
15	-47,0 [-56,2; -37,9]	(<i>p</i> <0,001)	82,7 [25,1; 140,3]	(<i>p</i> <0,005)
18	-54,6 [-65,5; -43,8]	(<i>p</i> <0,001)	71,2 [10,6; 131,8]	(<i>p</i> =0,021)
21	-62,2 [-74,9; -49,5]	(<i>p</i> <0,001)	59,7 [-4,4; 123,8]	(<i>p</i> =0,068)
24	-69,8 [-84,4; -55,2]	(<i>p</i> <0,001)	48,2 [-19,8; 116,2]	(<i>p</i> =0,165)

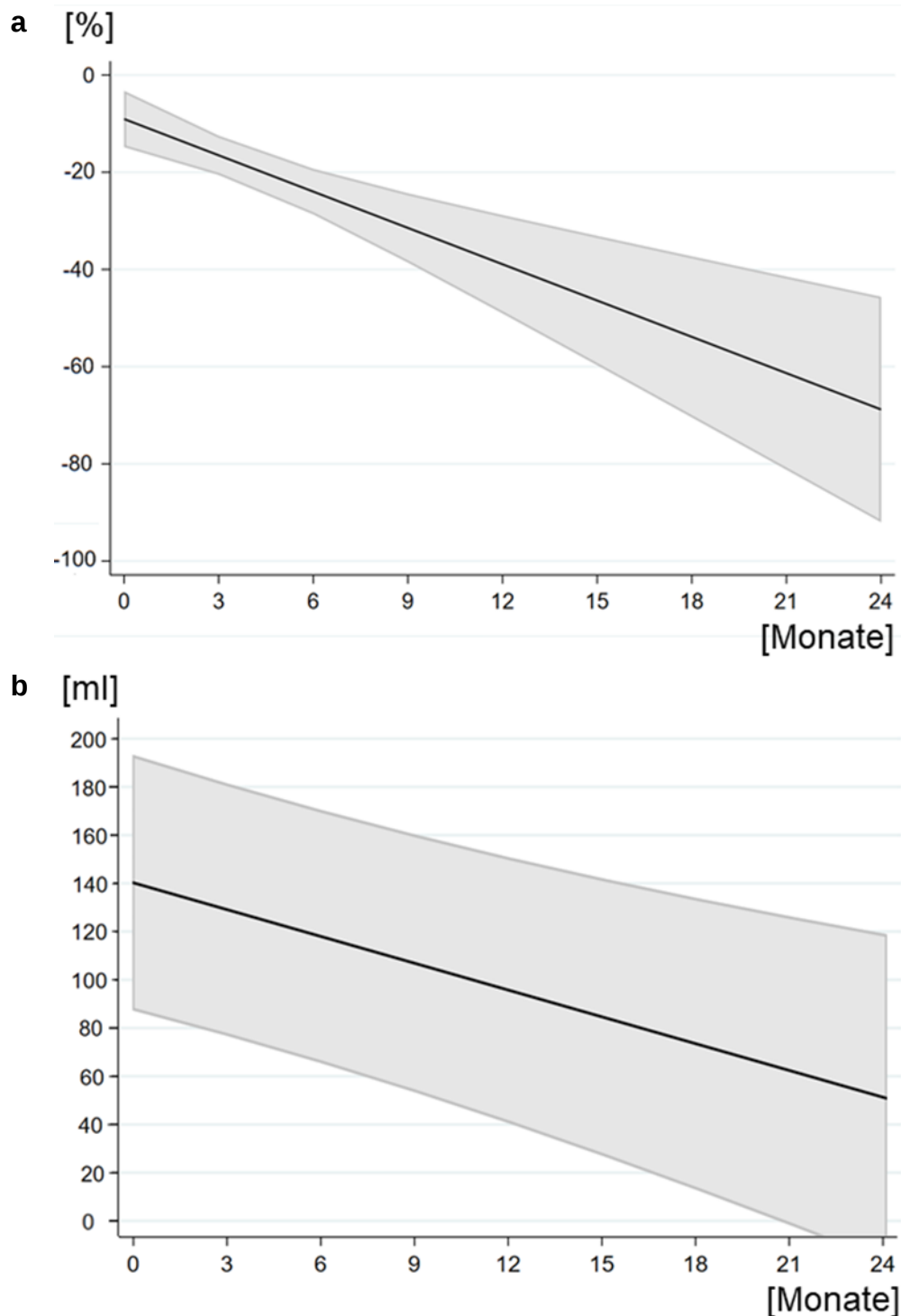


Abb. 6: Desmoidvolumenveränderung im zeitlichen Verlauf

a: Desmoidvolumenabnahme in Prozent im zeitlichen Verlauf:

Verglichen mit dem Ausgangswert zu allen Zeitpunkten 3 - 24 Monate statistisch signifikante Desmoidvolumenreduktion ($p < 0,001$).

b: Desmoidvolumenveränderung in Milliliter im zeitlichen Verlauf:

Verglichen mit dem Ausgangswert zu allen Zeitpunkten 3-15 Monate statistisch signifikante Desmoidvolumenreduktion ($p < 0,005$).

(Schwarze Linie stellt den Mittelwert dar, graue Fläche entspricht dem Bereich der 95 % Konfidenzintervalle).

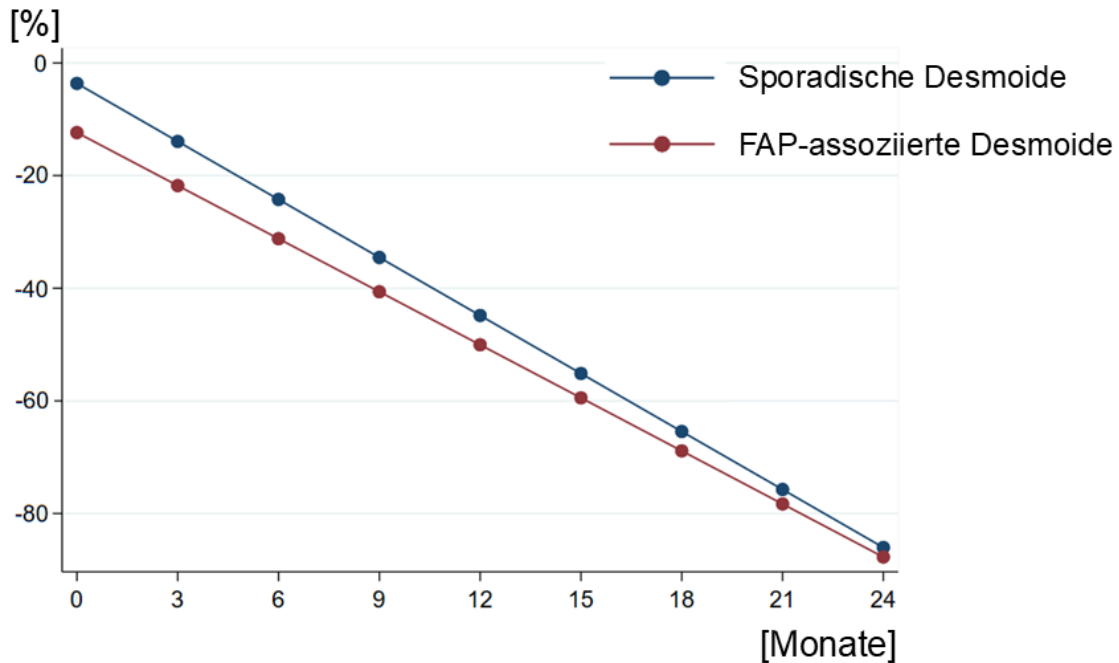


Abb. 7: Desmoidvolumenveränderung in Prozent über die Zeit, sporadische Desmoide (n=22) versus FAP-assoziierte Desmoide (n=11):
Verglichen mit dem Ausgangswert zu den Zeitpunkten 3-24 Monate statistisch signifikante Desmoidvolumenreduktion (für sporadische Desmoide $p < 0,002$; für FAP-assoziierte Desmoide $p = 0,000$)

Ein repräsentativer Fall unserer Beobachtungsstudie ist zur Veranschaulichung in Abbildung 8a dargestellt. Diese zeigt den Verlauf eines Bauchdeckendesmoids vor der initialen HIFU-Therapie sowie 25 Monate später, nachdem zwischenzeitlich insgesamt vier HIFU-Therapien erfolgt sind. Korrespondierend hierzu ist in der Abbildung 8b die Volumenveränderung des Desmoidtumors in Milliliter (ml) über den zeitlichen Verlauf in Monaten grafisch dargestellt.

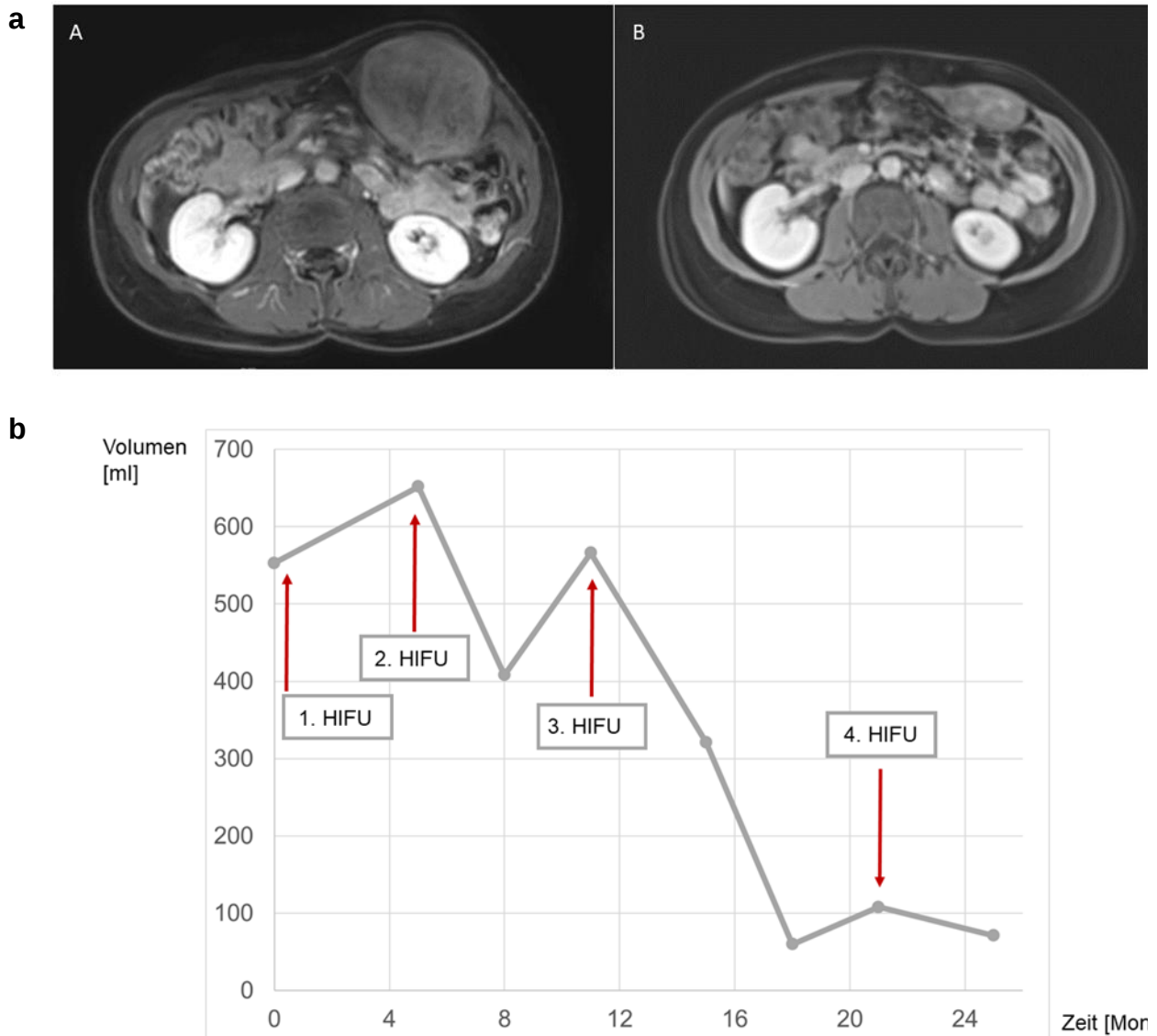


Abb. 8: Volumenveränderung eines viermalig mittels HIFU therapierten Bauchdeckendesmoids im 25-monatigen Verlauf. Zuvor zeigte das Bauchdeckendesmoid der Patientin einen Wachstumsschub nach dem Absetzen des Thyrosinkinaseinhibitors Sorafenib

a: MRT-Bildgebung des Bauchdeckendesmoids

A: Initiales Desmoidvolumen: 553 ml

B: nach 25 Monaten und zwischenzeitlich erfolgter, viermaliger HIFU-Therapie: Desmoidvolumen: 71 ml

b: Desmoidvolumenveränderung [ml] des Bauchdeckendesmoids im zeitlichen Verlauf [Monate]

Initialvolumen: 553 ml, Volumen nach 25 Monaten und viermaliger HIFU-Therapie: 71 ml

(Tumorzvolumenreduktion 87,2 %, Desmoidvolumenabnahme: 482 ml)

3.3.3 Laborparameter

Insgesamt wurden 6 Laborparameter (Creatinkinase (CK), Lactatdehydrogenase (LDH), C-reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Leukozyten, Hämoglobin (Hb)) in der Blutabnahme (BA) am Tag vor und am Tag nach der HIFU-Therapie untersucht (siehe hierzu die Tabelle 5). Es wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der CK um 224,3 U/l ($p=0,03$), des IL-6 um 10,7 pg/l ($p=0,002$) und der Leukozyten um 2,0 G/l ($p=0,003$) beobachtet. Für die LDH, das CRP und den Hämoglobinwert konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen im kurzfristigen, postinterventionellen Verlauf ermittelt werden.

Tab. 5: Prä- und postinterventionelle Laborparameter der Patienten mit HIFU-Therapie eines Desmoidtumors

Blutwert	1. Blutabnahme (BA) vor HIFU	2. Blutabnahme (BA) nach HIFU	Differenz [2.BA - 1.BA]	p-Wert
Creatinkinase (CK) [U/l]	92,2 ¹ ± 41,1 ²	316,4 ± 555,6	224,3	($p<0,04$)
Lactatdehydrogenase (LDH) [U/l]	191,3 ± 42,1	214,7 ± 81,0	23,4	($p=0,117$)
C-reaktive Protein (CRP) [mg/l]	3,8 ± 5,8	3,6 ± 2,9	-0,22	($p=0,821$)
Interleukin-6 (IL-6) [pg/l]	3,0 ± 2,6	13,6 ± 17,7	10,7	($p<0,003$)
Leukozyten [G/l]	6,3 ± 2,4	8,2 ± 3,2	2,0	($p<0,004$)
Hämoglobin (Hb) [g/dl]	12,9 ± 1,3	12,4 ± 1,4	-0,5	($p=0,07$)

¹Mittelwert

²Standardabweichung

3.4 Periprozedurale Nebenwirkungen

Im Zusammenhang mit den in 46 Therapiesitzungen durchgeführten 54 HIFU-Ablationen von Desmoidtumoren kam es zu keinen schwerwiegenden oder gar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Komplikationen. In einem Fall (2,2 %) kam es zu einem transienten

Lagerungsschaden des Plexus brachialis, mit im zweiwöchigen Intervall vollständig rückläufiger Armplegie, ohne, dass eine spezielle Behandlung nötig wurde. In einem weiteren Fall (2,2 %) kam es zu einer verstärkten kutanen Rötung und Überwärmung des Therapieareals, so dass prophylaktisch eine Antibiose verordnet wurde. Die Symptomatik war ebenfalls vollständig rückläufig; eine Superinfektion des Therapieareals entwickelte sich nicht.

Unmittelbar nach der HIFU-Therapie wurden in 27,5 % der Fälle geringe (≤ 3 nach NRS, Numerische Rating-Skala), in 10 % mäßige (4 - 5 NRS), in 20 % starke (6 - 7 NRS) und in 42,5 % sehr starke (≥ 8 NRS) Schmerzen geäußert. Zur suffizienten Analgesie wurden bedarfsgerecht Medikamente verabreicht (Piritramid, Metamizol, Clonidin, Paracetamol oder Ibuprofen).

Bei der Visite auf der Station im ca. 6-stündigen Intervall nach der Intervention wurden in 17,1 % der Fälle keine relevanten Schmerzen angegeben, in 31,7 % wurden geringe (≤ 3 NRS), in 19,5 % mäßige (4 - 5 NRS), in 19,5 % starke (6 - 7 NRS) und in 12,2 % sehr starke (≥ 8 NRS) Schmerzen angegeben. Zur suffizienten Analgesie wurden ebenfalls bedarfsgerecht die oben genannten Medikamente verabreicht. In 6,5 % der Fälle erhielten die Patienten außerdem ein orales Opioid oder den Würzburger Schmerztropf (WST).

In 56,5 % der Fälle äußerten die Patienten am 1. Postinterventionstag ein Druck- oder Spannungsgefühl im Therapieareal. In 30,4 % der Fälle war eine Schwellung sichtbar und in 6,5 % kam es zu einem Ödem der Haut, in erster Linie bedingt durch postinterventionelle, ödematöse Veränderungen des Gewebes nach der HIFU-Therapie. In weiteren 6,5 % kam es zu Übelkeit (mit Erbrechen in 2,2 %) am ehesten assoziiert mit der periinterventionellen Alalgosedierung bzw. der Opioidgabe.

4. Diskussion

Die aggressive Fibromatose ist eine seltene Erkrankung, welche in der Regel zu symptomatischen Desmoidtumoren führt. Oft sind diese mit Symptomen und Einschränkungen für den Patienten assoziiert. So kann es je nach Lokalisation zu organischen Funktionseinschränkungen, starken Schmerzen und teilweise auch extremer psychischer Belastung kommen. Durch den hohen Leidensdruck ist ein Therapiewunsch der Patienten häufig erheblich. Da die bisherigen Therapien oft nebenwirkungsreich oder invasiv sind, ist das Interesse an innovativen Therapieformen groß. In dieser prospektiven Beobachtungsstudie haben wir ein innovatives Therapieverfahren, die USgHIFU-Therapie, genau untersucht. Es zeigten sich sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Tumormassenreduktion und der Beschwerdelinderung nach USgHIFU von Desmoidtumoren.

In der Behandlung von Desmoidtumoren wird nach der Erstdiagnose zunächst eine „watch and wait“ Strategie verfolgt, da bis zu 30 % der Desmoidtumore nach anfänglichem Größenwachstum einen spontanen Regress zeigen (Bonvalot et al., 2013; Kasper, 2023). Häufig stabilisiert sich die Erkrankung während des „active surveillance“ und bei mehr als 50 % ist keine Behandlung mehr notwendig (Burtenshaw et al., 2016; Park et al., 2016). Die klinische Behandlung von Desmoidtumoren ist sehr komplex, da die Dynamik der Erkrankung sehr heterogen ist, es teilweise zu unvorhersehbaren Krankheitsverläufen kommt und somit ein multidisziplinäres Therapiekonzept erforderlich ist (Penel et al., 2016). Für den Krankheitsverlauf wichtige Faktoren sind beispielsweise das Vorliegen einer FAP und die Lokalisation des Desmoids. Zur Behandlung von Desmoidtumoren wurde von der Desmoid Tumor Working Group, einem internationalen Zusammenschluss aus Ärzten, welche sich mit der Erforschung von Desmoidtumoren und ihrer Behandlung beschäftigen, ein Behandlungsalgorithmus erarbeitet (Siehe hierzu die Abbildung 8). In diesem Behandlungsalgorithmus ist zunächst eine ein- bis zweijährige Phase des „active surveillance“ vorgesehen. Dies ist auch daher sinnvoll, da es zum einen die Möglichkeit des spontanen Größenregresses gibt und zum anderen keine Hinweise darauf bestehen, dass sich dadurch das Therapieoutcome nach einer „watch and wait“ Phase im Falle einer notwendig gewordenen Therapie verschlechtert (Kasper, 2023). Für symptomatische, behandlungsbedürftige Desmoide empfiehlt der Behandlungsalgorithmus zunächst die medikamentöse Therapie. Dies gilt nicht für symptomatische Bauchwanddesmoide; bei die-

sen wird zunächst die chirurgische Therapie empfohlen. Erst im zweiten Behandlungsschritt erfolgt nach dem Algorithmus bei den übrigen Desmoidlokalisationen die chirurgische und bei den Bauchwanddesmoiden die medikamentöse Therapie. Für alle Desmoidlokalisationen kann im zweiten Behandlungsschritt die Strahlentherapie erwogen werden. Im dritten Behandlungsschritt sind nach dem Algorithmus der Desmoid Tumor Working Group innovative Therapien als Behandlungsoption vorgesehen.

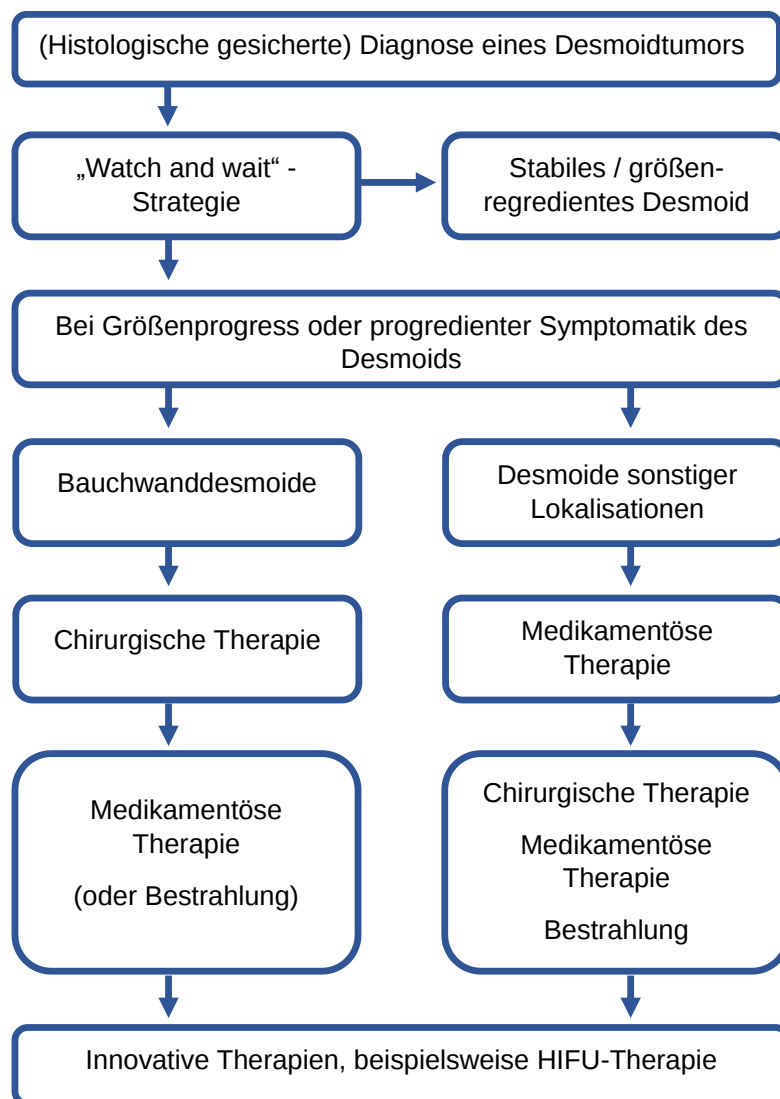


Abb.9: Vereinfachte Darstellung der Therapieoptionen für Desmoidtumore in Anlehnung an den Behandlungsalgorithmus der Desmoid Tumor Working Group von Kasper, Bernd in Therapie von Desmoidtumoren: Zeitpunkt und Behandlungsansätze, Die Onkologie 29: 127 – 132, 2023

Es gilt eine gründliche Nutzen-Risiko-Abwägung der potenziellen Erfolge der Therapie gegenüber ihren Nebenwirkungen zu treffen. So sind die medikamentösen Therapien mit Thyrosinkinaseinhibitoren (TKI) wie beispielsweise Sorafenib häufig von Nebenwirkungen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hautausschlag und Blutbildveränderungen begleitet. So erbrachte eine doppelblinde Phase-3-Studie mit 87 Patienten, dass es bei der Behandlung mit Sorafenib in 81 % der Fälle innerhalb von 2 Jahren zu keiner Progression kam, wobei die Patienten Nebenwirkungen wie Hautausschlag (73 %), Fatigue (67 %) und Diarrhoe (51 %) entwickelten (Gounder et al., 2018). Ein noch neuerer Therapieansatz ist der Einsatz des Gammasekretasehemmers (GSI) Nirogacestat, welcher in seiner therapeutischen Wirkung ähnlich effektiv wie Sorafenib imponiert, allerdings sind auch hier Nebenwirkungen wie Diarrhoe (84 %), Fatigue (51 %) und Übelkeit (54 %) häufig aufgetreten (Mangla et al., 2024).

Antihormonelle Therapien mit Selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) erbrachten eine Symptomverbesserung bei 75 % der Patienten, führten jedoch auch bei 23 % zu Nebenwirkungen wie Schwindel, Dysmenorrhoe und Palpitationen (Fiore et al., 2015). Sowohl für die Wirksamkeit einer antihormonellen Therapie von Desmoidtumoren, als auch für den Nutzen einer Therapie mit NSAR gibt es derzeit keine Evidenz (Alman et al., 2020).

Auch Chemotherapeutika wie insbesondere Vincaalkaloide mit oder ohne der Kombination von Methotrexat können bei Progress eine effektive Behandlungsoption für Desmoidtumore darstellen (Palassini et al., 2017), teilweise allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen wie Knochenmarksdepression, Leberschädigung, oralen Ulzera sowie Übelkeit und Erbrechen (Li et al., 2017). Dies ist insbesondere mit Hinblick auf das junge Patientenalter kritisch zu betrachten.

Nach der chirurgischen Therapie mit den üblichen perioperativen Risiken kommt es nicht selten zu Lokalrezidiven insbesondere im operativen Zugangsweg, weshalb die operative Resektion, anders als in der Vergangenheit, in der Regel nicht mehr die Therapie der ersten Wahl darstellt (Colombo und Gronchi, 2009; Park et al., 2016; Zhou et al., 2022). Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte die Indikation zur Strahlentherapie aufgrund der Strahlenbelastung eingehend geprüft werden. Zwar bietet die Bestrahlung in einigen Fällen eine effektive Behandlungsoption von Desmoidtumoren, sie geht jedoch insbesondere bei Dosen > 56 Gy mit hohen Raten bestrahlungsassoziierter Nebenwirkungen einher (Guadagnolo et al., 2008). Zudem sind insbesondere mesenteriale Desmoide oder

Desmoide in enger räumlicher Beziehung zu strahlensensiblen Organen nur bedingt einer Strahlentherapie zugänglich.

Insgesamt lässt sich somit postulieren, dass die derzeit angebotenen, wenn auch teils durchaus effektiven Therapien zur Behandlung von Desmoidtumoren, größtenteils mit deutlichen, zum Teil gravierenden Nebenwirkungen vergesellschaftet sind. Dies und die Tatsache, dass es sich bei Desmoidtumoren um eine äußerst seltene Erkrankung handelt, sind die Hauptgründe, die das Etablieren eines therapeutischen Goldstandards erschweren. In erster Linie soll das Therapierisiko für den Patienten nicht größer sein als das Risiko durch den Desmoidtumor selbst (Gronchi und Jones, 2019). Eine weitere Erschwernis ist, dass prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen oder den Erkrankungsprogress weitgehend unbekannt sind. Diese sollten daher identifiziert und der Einfluss von beispielsweise der Tumorlokalisation, der Assoziation mit FAP oder der Tumorbio-logie weiter untersucht werden.

Sollte ein symptomatisches Desmoid eine Therapie erfordern, kann eine chirurgische Resektion zwar in Betracht gezogen werden, jedoch nur, wenn mikroskopisch freie (R0) Resektionsränder zu erwarten sind und die erwartete perioperative Morbidität gering ist; an-sonsten sollten andere Behandlungsoptionen präferiert werden (Alman et al., 2020).

Eine retrospektive Studie mit 262 Patienten, die an Desmoidtumoren litten und behandelt wurden, erbrachte, dass die Therapie mit Thyrosinkinaseinhibitoren, lokaler Ablation oder chirurgischer Resektion von gleicher Effektivität zu sein scheint (Testa et al., 2022).

Vor diesem Hintergrund können minimal oder nicht invasive Modalitäten zur lokalen Therapie, insbesondere aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils, vielversprechende Behandlungsoptionen darstellen.

Da eine definitive Therapie eines Desmoidtumors selten ist, begleitet die Patienten ihre Erkrankung oft über einen sehr langen, wenn nicht lebenslangen Zeitraum. Daher ist es wichtig eine Therapie zu finden, die das lokale Tumorstadium im Falle eines Rezidivs oder Größenprogresses kontrolliert und die gegebenenfalls wiederholt werden kann (Zhang et al., 2021a). Die Wiederholbarkeit ist ein weiterer, immenser Vorteil der ablativen Therapien. Eine solche Therapie stellt der USgHIFU dar. Diese innovative Behandlungsoption kommt völlig ohne den Einsatz ionisierender Strahlung aus. Sie ist arm an Nebenwirkungen und erfordert keine Vollnarkose. Die HIFU-Therapie lässt sich in der Regel problemlos, auch mehrfach, wiederholen und erfordert in der Regel keine stationäre Aufnahme des Patienten.

Neben der HIFU-Therapie als lokales Verfahren zur Tumorablation ist auch die Kryoablation zu nennen. Die Kryotherapie stellt eine minimalinvasive Behandlungsoption dar, bei der eine spezielle Sonde perkutan in den Desmoidtumor eingebracht wird und aufgrund einer lokalen Kälteapplikation zum Zelltod sowie zu einer damit einhergehenden Nekrose führt. Periinterventionell besteht jedoch ein Risiko der Verletzung umliegender Strukturen durch das Einbringen der Sonden mit einem potenziellen Blutungs- und Infektionsrisiko. Für die Platzierung der Sonden wird zur Bildkontrolle häufig die CT, der Ultraschall oder eine Kombination aus beidem eingesetzt. Es wurden bereits vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Desmoidtumoren mit der Kryoablation berichtet (Bouhama et al., 2023; Colak et al., 2022; Mandel et al., 2022). Eine Studie mit 23 Patienten zeigte beispielsweise eine Tumolvolumenreduktion nach Kryoablation um 80 % nach 12 Monaten (Redifer Tremblay et al., 2019). Allerdings ist für die Kryoablation eine Vollnarkose erforderlich, da bei einliegenden Kryosonden die Bewegung des Patienten vermieden werden sollte. Häufig sind auch mehr als eine Kryosonde oder mehrere Ablationen notwendig, um das gesamte Therapieareal zu behandeln. Ein weiteres Risiko der Kryoablation stellt der sogenannte Kryoschock dar; dies ist eine systemische Komplikation, welche aufgrund der Freisetzung zellulärer Bestandteile in die Zirkulation nach der Kryoablation auftreten kann (Marinova et al., 2019).

Dem gegenüber ist die HIFU-Therapie, welche bereits in den 1940er Jahren entwickelt wurde, eine nicht invasive, nicht ionisierende und nebenwirkungsarme Behandlung, die zur koagulativen thermischen Nekrose aufgrund der Absorption der Ultraschallenergie und zur lokalen Schädigung durch die induzierte Kavitation führt (Zhou, 2011)

Es existieren HIFU-Systeme, die entweder den diagnostischen Ultraschall, USgHIFU, oder die Magnetresonanztherapie, MRgHIFU, zur Zielführung und Bildgebung während der Therapie einsetzen. Auch wenn das Wirkungsprinzip des therapeutischen Ultraschalls beider Systeme vergleichbar ist, gibt es dennoch Unterschiede aufgrund der differierenden bildgebenden Modalitäten. So ist die Bildkontrolle beim USgHIFU in Echtzeit möglich, wodurch auch die fortschreitende Ablation durch das Auftreten von Echogenitätsveränderungen beobachtet werden kann (Maloney und Hwang, 2015). Außerdem kann jederzeit die Umgebung des Desmoids inklusive lokaler Risikostrukturen und der akustische Zugangsweg kontrolliert werden. Zudem ist der USgHIFU weniger anfällig für Bewegungsartefakte. Demgegenüber bieten MRgHIFU einen sehr hohen Weichgewebs-

kontrast zur Planung und Kontrolle der HIFU-Therapie sowie eine nicht invasive MR-Thermometrie zur Temperaturbestimmung im Fokus (Siedek et al., 2019). Die Kontraindikationen für die MRgHIFU-Therapie beinhalten u.a. die gleichen, welche auch für konventionelle MRT-Untersuchungen gelten (u.a. implantierter Herzschrittmacher, metallische Fremdmaterialien). Ein wirtschaftlicher Aspekt ist, dass der MRgHIFU verglichen mit dem USgHIFU in der Anschaffung und im Betrieb wesentlich kostenintensiver ist. Beide Therapiemodalitäten besitzen mit ihrer Verfügbarkeit eine weitere Einschränkung, da sie lediglich in hochspezialisierten Zentren angewendet werden. Die Vorteile der HIFU-Therapie, insbesondere, dass sie nicht invasiv ist und ohne die Applikation von ionisierender Strahlung funktioniert, macht sie zu einer vielversprechenden Therapieoption auch in der Behandlung von Desmoidtumoren; dies gilt insbesondere auch für den Fall, dass die Ablation mehrfach wiederholt werden muss.

Aufgrund der niedrigen Inzidenz der Erkrankung sowie der geringen Verfügbarkeit liegen weltweit aktuell nur sehr wenige wissenschaftliche Arbeiten zur HIFU-Therapie von Desmoidtumoren vor; die meisten hiervon stammen aus dem asiatischen Raum. Die veröffentlichten Fallserien und Berichte legen den Schluss nahe, dass es sich bei der HIFU-Therapie um eine sichere und effektive Behandlungsoption von Desmoidtumoren handelt (Fang et al., 2021; Goldberg et al., 2023; Huang et al., 2023; Testa et al., 2022; Yeo et al., 2023; Zhao et al., 2016). So konnte eine Volumenreduktion von Desmoidtumoren mittels MRgHIFU-Therapie erreicht werden (Düx et al., 2024; Ghanouni et al., 2017). Weitere Studien ergaben, dass die USgHIFU-Therapie lokale Kontrolle von Desmoidtumoren erreichen könnte (Zhao et al., 2016; Zhong et al., 2022) .

Da sich die HIFU-Therapie bereits für einige Tumorentitäten wie beispielsweise Uterusmyome oder inoperable Pankreaskarzinome etabliert hat, wurde diese prospektive Studie zur Evaluation der Effektivität und der Verträglichkeit der USgHIFU-Therapie von symptomatischen Desmoidtumoren durchgeführt.

In Bezug auf die Desmoidvolumenreduktion ergab sich eine statistisch signifikante Volumenveränderung von -3,8 ml / Monat ($p < 0,001$). Dies entspricht einer mittleren Volumenreduktion von 82,7 ml ($p < 0,005$) nach 15 Monaten. Über vergleichbare Ergebnisse wurde in einer multizentrischen retrospektiven Studie zur MRgHIFU von extra-abdominellen Desmoidtumoren mit 105 Patienten berichtet; hier ergab sich eine mediane Tumolvolumenreduktion um 51 ml nach der letzten Follow-up Untersuchung (Median nach 15 Monaten) (Düx et al., 2024). Eine weitere Studie mit 15 Patienten, die an extra-abdominellen

Desmoidtumoren litten, erbrachte ebenfalls eine mediane Tumolvolumenreduktion von 63 % nach MRgHIFU (Ghanouni et al., 2017). Die ermittelten prozentualen Werte der Tumolvolumenreduktion von 62,2 % ($p < 0,001$) nach 21 Monaten in unserer Studie sind somit sehr vergleichbar. In drei weiteren Studien, zwei bezüglich der USgHIFU-Therapie und eine zur MRgHIFU-Therapie von Desmoidtumoren, wurden ähnliche prozentuale Tumolvolumenreduktionen von 50 - 60 % angegeben (Wang et al., 2011; Yang et al., 2022; Yeo et al., 2023).

In der Literatur wurde eine positive Korrelation zwischen der Größe des NPVs und der erreichten Tumolvolumenreduktion beschrieben. So könnten ein NPV von 85 % und ein kleines initiales Tumolvolumen (< 30 ml) positive prädiktive Marker für ein vollständiges Therapieansprechen nach HIFU-Ablation eines Desmoidtumors sein, jedoch müssen diesbezüglich weitere Studien folgen (Yeo et al., 2023). In unserer Studie konnte zwar kein statistisch signifikanter Unterschied in der Tumolvolumenreduktion in den drei verschiedenen NPV-Gruppen (< 30 %, $30 - 60$ %, > 60 %) gezeigt werden, jedoch ergaben sich für alle drei NPV-Gruppen statistisch signifikante Tumolvolumenreduktionen im zeitlichen Verlauf. In unserer Studie stieg die prozentuale Tumolvolumenreduktion mit zunehmender Größe des NPV an und war mit 5,0 % Tumolvolumenreduktion / Monat im 12-monatigen Verlauf in der < 30 % NPV-Gruppe am geringsten. Die Tumolvolumenreduktion innerhalb der ersten 12 Monate nach HIFU-Therapie lag in der $30 - 60$ % NPV-Gruppe bei 6,5 % / Monat und war mit 7,3 % / Monat in der 60 % NPV-Gruppe am höchsten. Dass ein statistisch signifikanter Unterschied der Tumolvolumenreduktionen in den einzelnen NPV-Gruppen nicht gezeigt wurde, kann mutmaßlich dadurch erklärt werden, dass insbesondere bei kleinen NPV-Werten zeitnah eine weitere HIFU-Therapie des Desmoids erfolgte und somit für Patienten mit kleineren NPV wenige Follow-up Untersuchungen nach längeren Zeitintervallen vorlagen.

Es ergaben sich statistisch signifikante Tumolvolumenreduktionen sowohl für die Gruppen der FAP-assoziierten Desmoide als auch für die Gruppe der sporadisch aufgetretenen Desmoide. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Tumolvolumenreduktionen zwischen diesen Gruppen konnte nicht gezeigt werden.

Während dieser Beobachtungsstudie untersuchten wir außerdem die perinterventionellen Veränderungen einiger Laborparameter. Hierzu wurden in der Regel am Tag vor und am

Tag nach der HIFU-Therapie Blutentnahmen durchgeführten. Diese Untersuchungen erbrachten einen statistisch signifikanten Anstieg der Creatinkinase (CK), der Leukozyten sowie des Interleukin-6 (IL-6). Das Hämoglobin (Hb) zeigte hingegen keine statistisch signifikante Veränderung. Der Anstieg des IL-6 und der Leukozyten ohne anfängliche CRP-Erhöhung weist auf eine nicht infektiöse Immunreaktion des Körpers hin. Die Erhöhung der CK kann als Ausdruck des Gewebsuntergangs des Desmoidtumors gewertet werden. Ob sich diese laborchemischen Veränderungen als prädiktive Marker des Therapieerfolges einsetzen ließen, müsste ebenfalls in weiteren Studien mit größeren Patientenkollektiven untersucht werden. Ein weitgehend unverändertes Hämoglobin am Tag vor und am Tag nach der HIFU-Therapie, sprach gegen das Vorliegen eines signifikanten Blutungsereignisses.

Es traten keine, durch die HIFU-Therapie ausgelösten, schweren oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen oder Komplikationen auf. Die häufigste Nebenwirkung war der postinterventionelle Schmerz. Unmittelbar nach der Intervention berichteten sogar 42,5 % über sehr starke Schmerzen (nach NRS, Numerische Rating-Skala), welche sich jedoch in allen Fällen gut mit Analgetika behandeln ließen. Hierzu wurden in 67,4 % der Fälle kurzzeitig, im perinterventionellen Rahmen, Opioide eingesetzt. In 56,5 % der Fälle berichteten die Patienten über ein Druck- oder Spannungsgefühl im therapierten Bereich. In einem Fall kam es zu einem transienten Lagerungsschaden des Plexus brachialis und in einem weiteren Fall kam es zu einer verstärkten kutanen Rötung und Überwärmung des Therapieareals. Der transiente Lagerungsschaden des Plexus brachialis war ohne spezifische Therapie und die verstärkte kutane Rötung nach einer prophylaktischen Antibiose vollständig rückläufig.

Die wenigen Veröffentlichungen zur HIFU-Therapie von Desmoidtumoren zeigen, ebenso wie diese Studie, dass die HIFU-Therapie aufgrund ihrer Effektivität und ihrer guten Verträglichkeit eine vielversprechende Behandlungsoption von Desmoidtumoren sein kann.

5. Zusammenfassung

Desmoidtumore sind eine vergleichsweise seltene Tumorentität, die sporadisch oder im Zusammenhang mit der Familiären Adenomatösen Polyposis coli auftreten. Bei Desmoiden handelt es sich um semi-maligne Weichgewebstumore, welche invasiv und lokal destruktiv wachsen können, nicht metastasieren und intra- sowie extraabdominell auftreten können. Die Symptomatik, die ein Desmoid auslösen kann, reicht je nach Lokalisation und Größe von Schmerzen, über psychische Belastung bis hin zu potenziell lebensbedrohlichen Organeinschränkungen. Historisch gesehen war die operative Resektion im Gesunden lange Zeit die Therapie der ersten Wahl; jedoch führten die sehr hohen Rezidivraten im Bereich der Narbe zu einem Paradigmenwechsel. Der Behandlungsalgorithmus der *Desmoid Working Group* empfiehlt nach der Diagnose eines Desmoidtumors zunächst eine „watch and wait“ Strategie. Kommt es zum Progress erfolgt die Therapie je nach Lokalisation in der Regel medikamentös mit beispielsweise Immuntherapie oder Chemotherapeutika, chirurgischer Resektion und / oder Radiotherapie. Aufgrund der teils gravierenden Nebenwirkungen systemischer Therapien und der großen Invasivität der chirurgischen Therapie besteht ein großes Interesse daran, neue effektive Behandlungsoptionen mit einem günstigeren Nebenwirkungsprofil insbesondere zur Symptomkontrolle und Desmoidvolumenreduktion anbieten zu können.

Die HIFU-Therapie kann eine solche innovative Behandlungsmodalität zur lokalen Therapie darstellen. Vor diesem Hintergrund war das Ziel dieser prospektiven Beobachtungsstudie, die Machbarkeit, Sicherheit und Wirksamkeit der Ultraschall-gesteuerter hoch-intensiven fokussierten Ultraschall-Ablation von Desmoidtumoren zu evaluieren. Es wurden 22 Patienten mit insgesamt 33 Desmoidtumoren behandelt. Bei der Mehrheit der Patienten wurde eine lokale Ablation durchgeführt; in manchen Fällen bei größeren Desmoiden erfolgten bis zu 4 Behandlungen pro Desmoid.

Das therapieassoziierte nicht-perfundierte Desmoidvolumen betrug im Durchschnitt 59,7 %. Die Verlaufsbeobachtungen ergaben eine statistisch signifikante Volumenreduktion der Desmoidtumore um durchschnittlich 24,3 % ($p < 0,001$) nach 6 Monaten, 39,4 % ($p < 0,001$) nach 12 Monaten und 69,8 % ($p < 0,001$) nach 24 Monaten. Es wurden keine therapieassoziierten, schwerwiegenden oder gar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen beobachtet. Die peri- und postinterventionellen Schmerzen ließen sich bedarfsgerecht mit

analgetischer Medikation gut behandeln. Diese ersten Ergebnisse nach Ultraschall-gesteuerter hoch-intensiver fokussierter Ultraschall-Therapie von Desmoidtumoren sind sehr vielversprechend. Dennoch sollten die Effekte dieser Behandlungsmethode in kontrollierten Studien mit größeren Patientenkollektiven und standardisierten Verlaufskontrollen weiter erforscht werden.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung der hoch-intensiven fokussierten Ultraschall - Ablation eines Desmoidtumors.....	16
Abbildung 2:	Flowchart der Patientenselektion für die lokale HIFU-Therapie von Desmoidtumoren	19
Abbildung 3:	Schematische Veranschaulichung des Aufbaus der HIFU-Anlage.....	23
Abbildung 4:	Ellipsoid.....	25
Abbildung 5:	Neu abgrenzbare echoreiche Grauskalaveränderung im Fokus des therapeutischen Ultraschalls während der HIFU-Therapie eines Desmoidtumors der Bauchwand als Zeichen des Therapieerfolges.....	31
Abbildung 6:	Desmoidvolumenveränderung im zeitlichen Verlauf.....	35

Abbildung 7:	Desmoidvolumenveränderung in Prozent über die Zeit, sporadische versus FAP-assoziierte Desmoide.....	36
Abbildung 8:	Volumenveränderung eines viermalig mittels HIFU therapierten Bauchdeckendesmooids im 25-monatigen Verlauf.....	37
Abbildung 9:	Vereinfachte Darstellung der Therapieoptionen für Desmoidtumore	41

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Selektionskriterien für die HIFU-Behandlung von Desmoidtumoren.....	21
Tabelle 2:	Patientencharakteristika der mittels HIFU therapierten Desmoid-Patienten.....	29
Tabelle 3:	Interventionsparameter, 54 HIFU-Therapien von 22 Patienten mit insgesamt 33 Desmoidtumoren.....	31
Tabelle 4:	Desmoidvolumenveränderung im zeitlichen Verlauf.....	34
Tabelle 5:	Prä- und postinterventionelle Laborparameter der Patienten mit HIFU-Therapie eines Desmoidtumors	38

8. Literaturverzeichnis

Alman B, Attia S, Baumgarten C, Benson C, Blay J-Y, Bonvalot S, Breuing J, Cardona K, Casali PG, van Coevorden F, Colombo C, Dei Tos AP, Dileo P, Ferrari A, Marco, Fiore, Frezza AM, Garcia J, Gladdy R, Gounder M, Gronchi A, Haas R, Hackett S, Haller F, Peter, Hohenberger, Husson O, Jones RL, Judson I, Kasper B, Kawai A, Kogosov V, Lazar AJ, Maki R, Mathes T, Messiou C, Navid F, Nishida Y, Palassini E, Penel N, Pollock R, Pieper D, Portnoy M, Chandrajit, Raut P, Roets E, Sandrucci S, Sbaraglia M, Stacchiotti S, Thornton KA, van der Graaf W, van der Zande K, van Houdt WJ, Villalobos V, Wagner AJ, Wardelmann E, Wartenberg M, Watson S, Weiss A, Nikolaos, Zafiropoulos. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer* 2020; 127: 96–107

Ballo MT, Zagars GK, Pollack A, Pisters PW, Pollack RA. Desmoid tumor: prognostic factors and outcome after surgery, radiation therapy, or combined surgery and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 158–167

Bektas M, Bell T, Khan S, Tumminello B, Fernandez MM, Heyes C, Oton AB. Desmoid Tumors: A Comprehensive Review. *Adv Ther* 2023; 40: 3697–3722

Bonvalot S, Ternès N, Fiore M, Bitsakou G, Colombo C, Honoré C, Marrari A, Le Cesne A, Perrone F, Dunant A, Gronchi A. Spontaneous regression of primary abdominal wall desmoid tumors: more common than previously thought. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 4096–4102

Bouhamama A, Wdowik Q, Grillet F, Brahmi M, Sunyach MP, Vaz G, Meeus P, Gouin F, Corradini N, Dufresne A, Chabaud S, Blay J-Y, Pilleul F. Prognostic Factors for Local Recurrence after Cryoablation of Desmoid Tumors. *J Vasc Interv Radiol* 2023; 34: 1538–1546

Burtenshaw SM, Cannell AJ, McAlister ED, Siddique S, Kandel R, Blackstein ME, Swallow CJ, Gladdy RA. Toward Observation as First-line Management in Abdominal Desmoid Tumors. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 2212–2219

Colak C, Hull C, Simpfendorfer C, Ilaslan H, Forney M. Extra-abdominal desmoid fibromatosis: Cryoablation versus traditional therapies. *Clin Imaging* 2022; 88: 9–16

Colombo C, Gronchi A. Desmoid-type fibromatosis: what works best? *Eur J Cancer* 2009; 45 Suppl 1: 466–467

Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 191–199

Düx DM, Baal JD, Bitton R, Chen J, Brunsing RL, Sheth VR, Rosenberg J, Kim K, Ozhin-sky E, Avedian R, Ganjoo K, Bucknor M, Dobrotwir A, Ghanouni P. MR-guided focused ultrasound therapy of extra-abdominal desmoid tumors: a multicenter retrospective study of 105 patients. *Eur Radiol* 2024; 34: 1137–1145

Fang L, Hu X, Xu Y, Sun H, Shen H. Intermittent ice-cooling to prevent skin heat injury caused by high-intensity focused ultrasound therapy targeting desmoid-type fibromatosis: A case report. *Int J Nurs Sci* 2021; 8: 136–140

Fiore M, Colombo C, Radaelli S, Callegaro D, Palassini E, Barisella M, Morosi C, Baldi GG, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Hormonal manipulation with toremifene in sporadic desmoid-type fibromatosis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2800–2807

Ghanouni P, Dobrotwir A, Bazzocchi A, Bucknor M, Bitton R, Rosenberg J, Telischak K, Busacca M, Ferrari S, Albisinni U, Walters S, Gold G, Ganjoo K, Napoli A, Pauly KB, Avedian R. Magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of extra-abdominal desmoid tumors: a retrospective multicenter study. *Eur Radiol* 2017; 27: 732–740

Goldberg D, Woodhead G, Hannallah J, Young S. Role of the Interventional Radiologist in the Treatment of Desmoid Tumors. *Life (Basel)* 2023; 13(3): 645

Gounder MM, Mahoney MR, van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, Gupta AA, Milhem MM, Conry RM, Movva S, Pishvaian MJ, Riedel RF, Sabagh T, Tap WD, Horvat N, Basch E, Schwartz LH, Maki RG, Agaram NP, Lefkowitz RA, Mazaheri Y, Yamashita R, Wright JJ, Dueck AC, Schwartz GK. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med* 2018; 379: 2417–2428

Gronchi A, Jones RL. Treatment of Desmoid Tumors in 2019. *JAMA Oncol* 2019; 5: 567–568

Guadagnolo BA, Zagars GK, Ballo MT. Long-term outcomes for desmoid tumors treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 441–447

Haar G ter, Coussios C. High intensity focused ultrasound: physical principles and devices. *Int J Hyperthermia* 2007; 23: 89–104

Healy JC, Reznick RH, Clark SK, Phillips RK, Armstrong P. MR appearances of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 465–472

Huang K, Hong R, Luo L, Zhao H, Wang Y, Li Y, Jiang Y, Zhou H, Li F. Efficacy and safety of different thermal ablative therapies for desmoid-type fibromatosis: a systematic review and meta-analysis. *Quant Imaging Med Surg* 2023; 13: 6683–6697

Kasper B. Therapie von Desmoidtumoren: Zeitpunkt und Behandlungsansätze. *Onkologie* 2023; 29: 127–132

Kasper B, Baumgarten C, Garcia J, Bonvalot S, Haas R, Haller F, Hohenberger P, Penel N, Messiou C, van der Graaf WT, Gronchi A. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European Consensus Initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)/Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017; 28: 2399–2408

Koskenvuo L, Ristimäki A, Lepistö A. Comparison of sporadic and FAP-associated desmoid-type fibromatoses. *J Surg Oncol* 2017; 116: 716–721

Li S, Fan Z, Fang Z, Liu J, Bai C, Xue R, Zhang L, Gao T. Efficacy of vinorelbine combined with low-dose methotrexate for treatment of inoperable desmoid tumor and prognostic factor analysis. *Chin J Cancer Res* 2017; 29: 455–462

Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia* 2015; 31: 302–309

Mandel JE, Kim D, Yarmohammadi H, Ziv E, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Whiting K, Qin L-X, Singer S, Crago AM, Erinjeri JP. Percutaneous Cryoablation Provides Disease Control for Extra-Abdominal Desmoid-Type Fibromatosis Comparable with Surgical Resection. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 640–648

Mangla A, Agarwal N, Schwartz G. Desmoid Tumors: Current Perspective and Treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2024; 25: 161–175

Marinova M, Wilhelm-Buchstab T, Strunk H. Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom: Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) und andere lokal ablative Verfahren. *Rofo* 2019; 191: 216–227

Otero S, Moskovic EC, Strauss DC, Benson C, Miah AB, Thway K, Messiou C. Desmoid-type fibromatosis. *Clin Radiol* 2015; 70: 1038–1045

Palassini E, Frezza AM, Mariani L, Lalli L, Colombo C, Fiore M, Messina A, Casale A, Morosi C, Collini P, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Long-term Efficacy of Methotrexate Plus Vinblastine/Vinorelbine in a Large Series of Patients Affected by Desmoid-Type Fibromatosis. *Cancer J* 2017; 23: 86–91

Park JS, Nakache Y-P, Katz J, Boutin RD, Steffner RJ, Monjazebe AM, Canter RJ. Conservative management of desmoid tumors is safe and effective. *J Surg Res* 2016; 205: 115–120

Penel N, Coindre J-M, Bonvalot S, Italiano A, Neuville A, Le Cesne A, Terrier P, Ray-Coquard I, Ranchere-Vince D, Robin Y-M, Isambert N, Ferron G, Duffaud F, Bertucci F, Rios M, Stoeckle E, Le Pechoux C, Guillemet C, Courreges J-B, Blay J-Y. Management of desmoid tumours: A nationwide survey of labelled reference centre networks in France. *Eur J Cancer* 2016; 58: 90–96

Phenix CP, Togtema M, Pichardo S, Zehbe I, Curiel L. High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *J Pharm Pharm Sci* 2014; 17: 136–153

Ramamurthy R, Arumugam B, Ramanandham B. Recurrence patterns and management options in aggressive fibromatosis. *Indian J Surg Oncol* 2012; 3: 222–227

Redifer Tremblay K, Lea WB, Neilson JC, King DM, Tutton SM. Percutaneous cryoablation for the treatment of extra-abdominal desmoid tumors. *J Surg Oncol* 2019; 120: 366–375

Riedel RF, Agulnik M. Evolving strategies for management of desmoid tumor. *Cancer* 2022; 128: 3027–3040

Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, Puesken M, Persigehl T, Maintz D, Grüll H. Magnetresonanz-gesteuerter hochintensiver fokussierter Ultraschall (MR-HIFU): Technische Aspekte und Überblick über die etablierten Applikationen (Teil 1). *Rofo* 2019; 191: 522–530

Testa S, Bui NQ, Charville GW, Avedian RS, Steffner R, Ghanouni P, Mohler DG, Ganjoo KN. Management of Patients with Newly Diagnosed Desmoid Tumors in a First-Line Setting. *Cancers (Basel)* 2022; 14(16): 3907

Wang Y, Wang W, Tang J. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound treatment for extra-abdominal desmoid tumours: preliminary results. *Int J Hyperthermia* 2011; 27: 648–653

Yang Y, Zhang J, Pan Y. Management of unresectable and recurrent intra-abdominal desmoid tumors treated with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound: A retrospective single-center study. *Medicine (Baltimore)* 2022; 101(34): e30201

Yeo SY, Bratke G, Knöll P, Walter SG, Maintz D, Grüll H. Case Report: Desmoid tumor response to magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound over 4 years. *Front Oncol* 2023; 13: 1124244

Zhang R, Chen J-Y, Zhang L, Li K-Q, Xiao Z-B, Mo S-J, Chen L, Chen W-Z. The safety and ablation efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for desmoid tumors. *Int J Hyperthermia* 2021a; 38: 89–95

Zhang Z, Shi J, Yang T, Liu T, Zhang K. Management of aggressive fibromatosis. *Oncol Lett* 2021b; 21(1): 43

Zhao W-P, Han Z-Y, Zhang J, Yu X-L, Cheng Z-G, Zhou X, Liang P. Early experience: high-intensity focused ultrasound treatment for intra-abdominal aggressive fibromatosis of failure in surgery. *Br J Radiol* 2016; 89(1062): 20151026

Zhong X, Hu X, Zhao P, Wang Y, Fang XF, Shen J, Shen H, Yuan Y. The efficacy of low-power cumulative high-intensity focused ultrasound treatment for recurrent desmoid tumor. *Cancer Med* 2022; 11: 2079–2084

Zhou MY, Bui NQ, Charville GW, Ghanouni P, Ganjoo KN. Current management and recent progress in desmoid tumors. *Cancer Treat Res Commun* 2022; 31: 100562

Zhou Y-F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 8–27

9. Danksagung

An erster Stelle gilt mein großer Dank meiner Doktormutter Frau Professorin Dr. med. Dr. rer. nat. Milka Marinova für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, für ihre große Unterstützung, ihre unermüdliche Hilfsbereitschaft, ihren vielen konstruktiven Ratschläge, ihre Geduld und ihre kompetente Anleitung.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. M. Essler für die Möglichkeit, meine Dissertation in der Klinik für Nuklearmedizin anfertigen zu dürfen.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. Guido Lüchters für seine freundlichen Erläuterungen und die Geduld in allen statistischen Belangen.

Des Weiteren danke ich den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben für ihr Engagement und wünsche ihnen eine Linderung ihrer Symptomatik und im besten Falle Genesung.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie. Insbesondere danke ich meinem Ehemann, der mich stets unterstützt hat und nie gezweifelt hat, dass die Umsetzung dieser Arbeit gelingt. Aber ich möchte auch meinen Kindern dafür danken, dass sie mein Antrieb und meine Motivation sind. Außerdem danke ich meinen Eltern, ohne die so vieles unmöglich geblieben wäre.