



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **Advancements in minimally invasive image-guided liver therapies**

Burgmans, M.C.

### **Citation**

Burgmans, M. C. (2017, October 26). *Advancements in minimally invasive image-guided liver therapies*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/54940>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/54940>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/54940> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Burgmans, M.C.

**Title:** Advancements in minimally invasive image-guided liver therapies

**Issue Date:** 2017-10-26



## Appendix

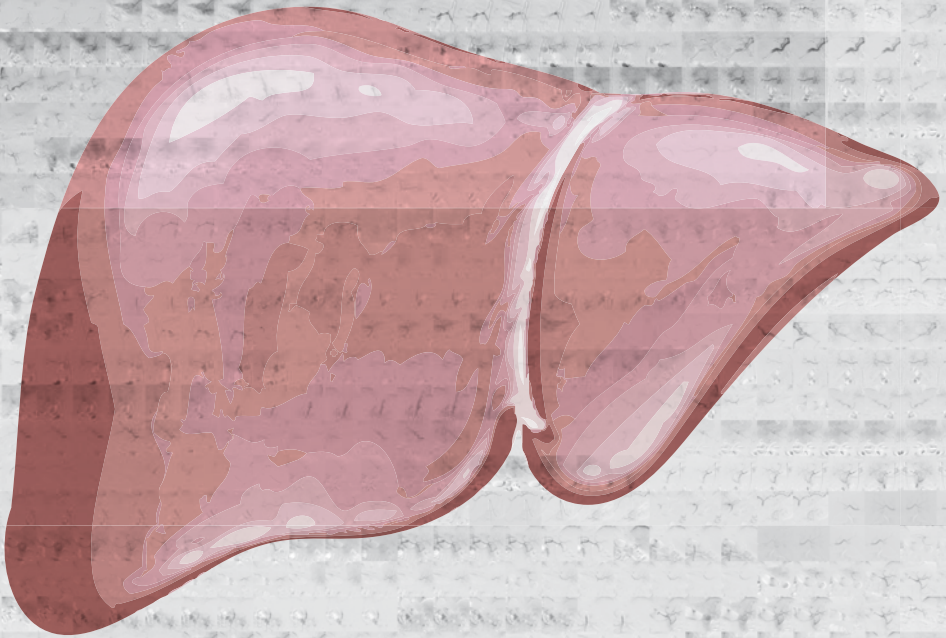
---

Nederlandse samenvatting

Curriculum vitae

List of publications

Dankwoord





## NEDERLANDSE SAMENVATTING

Interventie oncologie is een deelspecialisme van de interventieradiologie dat sterk in opkomst is. Bij oncologische interventies wordt gebruik gemaakt van moderne beeldvormende technieken, zoals angiografie, computer tomografie (CT) of magnetische resonantie imaging (MRI). Die beeldvormende technieken maken het mogelijk heel gericht een gezwel te behandelen en de schade aan de rest van het lichaam beperkt te houden. Een ander kenmerk van oncologische interventies is dat ze minimaal invasief zijn. Er is doorgaans niet meer nodig dat een klein prikgaatje om een behandeling uit te voeren. Oncologische interventies bieden belangrijke voordelen voor patiënten boven chirurgische ingrepen en systemische chemotherapie. Omdat de behandelingen gericht en minimaal-invasief zijn, is de kans op complicaties beperkt, het herstel doorgaans sneller en zijn de kosten lager.

Technologische ontwikkelingen hebben in de voorbije twee decennia verschillende nieuwe behandelingen mogelijk gemaakt en bestaande therapieën verbeterd. Dit proefschrift is een bundeling van wetenschappelijk onderzoek dat is verricht naar verschillende nieuwe radiologische interventies bij de behandeling van patiënten met kanker in de lever. De meeste studies in dit proefschrift zijn verricht bij patiënten met kanker welke is ontstaan uit levercellen, zogenaamd hepatocellulair carcinoom (HCC). Jaarlijks overlijden circa 800.000 mensen in de wereld aan leverkanker en de kansen op genezing zijn klein voor personen bij wie de ziekte wordt geconstateerd.

### Deel 1 Radiofrequentie ablatie

In dit deel staat radiofrequentie ablatie (RFA) centraal. Bij radiofrequentie ablatie wordt onder beeldgeleide een naald geplaatst in een gezwel. De naald wordt vervolgens aangesloten op een stroombron en door middel van een wisselstroom worden moleculen in het gezwel in trilling gebracht. Door de trilling van de moleculen ontstaat wrijvingswarmte en zo kan de tumor worden verhit tot temperaturen die de tumorcellen niet overleven. Een gezwel kan zo als het ware worden weggebrand. Deze techniek is met name bij patiënten met HCC een aantrekkelijk alternatief voor een operatie. Circa 90% van de patiënten met HCC hebben een onderliggende leverziekte, zoals chronische leverontsteking (hepatitis) of cirrose. Als gevolg daarvan is het operatief verwijderen van een leverkankergezweel risicovol en soms zelfs onmogelijk. RFA is acht keer veiliger dan het operatief verwijderen van een HCC, maar met name bij grotere gezwellen is de kans na een operatie groter dat het gezwel in totaliteit is verwijderd.

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten besproken van een onderzoek naar RFA in een groep patiënten met HCC in Singapore en Nederland. Hoewel in beide landen eenzelfde

internationale richtlijnen worden gehanteerd en dezelfde techniek en apparatuur wordt gebruikt, werden duidelijk verschillen gezien in uitkomsten tussen de Aziatische en Europese groep. Risicofactoren voor het terugkomen van de ziekte in de lever waren een gezwelgrootte van meer dan 3 centimeter en het hebben van meer dan 1 gezwel. De kans dat opnieuw een leverkankergezwel uitgroeide was 1.3 maal groter bij de Aziatische patiënten, maar toch was de sterfte na 5 jaar onder Aziatische patiënten bijna driemaal lager (4.9% versus 21.0% in de Europese groep). Mogelijke verklaringen voor de verschillen in uitkomst waren een hoger percentage in de Europese groep met een verder gevorderd ziektestadium, alcoholmisbruik als oorzaak voor de onderliggende leverziekte en verschillen in patiëntselectie.

In **hoofdstuk 3** beschrijft een studie naar fusie-imaging, een techniek die helpt om met grotere precisie een RFA naald in een gezwel te plaatsen. Echografie is het best bruikbaar om een RFA naald op de juiste plaats te brengen, maar soms is een gezwel niet of slecht zichtbaar op echografie beelden. Er kan dan gebruik gemaakt worden van zogenaamde fusie-imaging. De beelden van een eerder gemaakte CT of MRI scan kunnen worden gekoppeld met de echografie beelden zodat toch kan worden bepaald waar de naald moet worden geplaatst. In een fantoom studie werden drie verschillende methoden van fusie imaging onderzocht: handmatige fusie, semi-automatische fusie en automatische fusie. De eerste twee methoden bleken meer accuraat dan de automatische fusie en de meest betrouwbare fusie werd verkregen door handmatige identificatie van multiple overeenkomstige anatomische locaties op echografie beelden enerzijds en CT/MRI beelden anderzijds.

Zoals in hoofdstuk 2 werd aangetoond, is het risico dat een HCC terugkomt groter bij gezwellen groter dan 3 centimeter. In **hoofdstuk 4** wordt combinatie behandeling van RFA en transarteriële chemoembolisatie (TACE) onderzocht bij patiënten met een HCC groter dan 3 cm. TACE is een behandeling waarbij via het slagaderlijk bloedvatstelsel een weg wordt gezocht naar de leverslagader en lokaal bolletjes met chemotherapie worden geïnjecteerd. Deze behandeling heeft op twee verschillende manieren effect op het gezwel: de bolletjes sluiten de bloedtoevoer van het gezwel af en geven geleidelijk het chemotherapeuticum af zodat de kankercellen gedurende dagen tot weken hieraan worden blootgesteld. In een retrospectieve studie vergeleken we de resultaten van RFA bij patiënten met een HCC  $\leq 3$  centimeter met die van RFA + TACE bij patiënten met een HCC  $> 3$  centimeter. Ondanks de toevoeging van TACE bleken patiënten met een groter HCC een duidelijk slechtere prognose te hebben. Er is derhalve een blijvende noodzaak tot verbetering van de minimaal invasieve behandelmogelijkheden van patiënten met een HCC van  $> 3$  centimeter.

## Deel 2 Transarteriële therapieën

In dit deel van het proefschrift staan TACE, radioembolisatie en percutane leverperfusie centraal. Hierboven werd al TACE genoemd, waarbij bolletje geladen met chemotherapie via het slagaderlijk bloedstelsel tot in een gezwel worden gebracht. TACE is de therapie van keuze bij patiënten met meerdere HCCs in de lever zonder uitzaaiingen buiten de lever. **Hoofdstuk 5** beschrijft de resultaten van een pilot studie bij HCC patiënten die TACE ondergingen met een nieuwe beeldvormende methode. Digitale subtractie angiografie (DSA) is de standaard beeldvormende techniek om de bolletjes chemotherapie op de juiste plek te krijgen. Bij DSA wordt gebruik gemaakt van röntgenstralen en worden de bloedvaten zichtbaar gemaakt door contrastmiddel te injecteren. Een nadeel van DSA is dat de verkregen beelden alleen tweedimensionale informatie geven. Driedimensionale informatie kan wel verkregen worden door een CT scan te maken tijdens de injectie van contrastmiddel in de slagaderen. Deze techniek heet catheter-directed computed tomography hepatic arteriography (CTHA). Een nadeel is dat het gepaard gaat met relatief hoge dosis röntgenstraling. In de beschreven pilot studie werd aangetoond dat vergelijkbare driedimensionale informatie kon worden verkregen met behulp van echografie en injecties van echo-contrastmiddel. Deze techniek, catheter-directed contrast-enhanced ultrasound (CCEUS) genoemd, gaat niet gepaard met schadelijke röntgenstraling. Bovendien geeft het echografie contrastmiddel geen risico op nierfunctieverlies, in tegenstelling tot het jodiumhoudend contrastmiddel dat gebruikt wordt bij DSA en CTHA.

Radioembolisatie is een andere en nieuwere transarteriële therapie. Hierbij wordt via het slagaderlijk bloedvatstelsel een dunne katheter geplaatst in de leverslagader om vervolgens bolletjes te laten inlopen welke zijn geladen met het radiotherapeutisch middel yttrium-90. Enkele dagen voor de eigenlijke behandeling ondergaat een patient angiografie waarbij een eiwit aggregaat wordt geïnjecteerd dat is gekoppeld aan technetium-99. Dit eiwit aggregaat, technetium 99m-macro-aggregated albumin (Tc99m-MAA), heeft een vergelijkbare grootte als yttrium-90 bolletjes. Wanneer na injectie van Tc99m-MAA een scan wordt gemaakt, kan de verdeling van yttrium-90 bolletjes worden voorspeld en de benodigde dosis radiotherapeutisch materiaal worden berekend. De scantechniek die hierbij wordt gebruikt heet single photon emission computed tomography with integrated computed tomography (SPECT/CT). Wanneer de verdeling van de 'test'-dosis Tc99m-MAA zichtbaar wordt gemaakt, wordt de scan aangeduid als Tc99m-MAA SPECT/CT.

Een gevreesde complicatie van radioembolisatie is dat de bolletjes met yttrium-90 buiten de lever terecht komen en zo stralingsschade veroorzaken aan de darmen of



longen. Er is veel informatie over hoe radioembolisatie veilig kan worden verricht via de leverslagader. Het is echter niet ongewoon dat een levergezwel ook bloed ontvangt via andere slagaders dan de leverslagader. In **hoofdstuk 6** wordt aangetoond dat bij grote HCC gezwellen er in ruim eenderde van de gevallen ook een bloedvoorziening is van buiten de lever. Meest voorkomend bleek bloedtoevoer via de slagader van het middenrif, de arteria frenica inferior. In hoofdstuk 6 wordt in een kleine patientengroep aangetoond dat injectie van yttrium-90 bolletjes via de slagader van het middenrif veilig kan als in aanvulling op DSA ook gebruik gemaakt wordt van hoog geavanceerde beeldvormende technieken, zoals de hierboven genoemde CTHA en Tc99m-MAA SPECT/CT.

Ook in **hoofdstuk 7** spelen DSA, CTHA en Tc99m-MAA SPECT/CT een belangrijke rol. In een retrospectieve studie bij HCC patienten wordt onderzocht hoe goed elk van de genoemde beeldvormende techniek in staat is om de arteria falciforme te identificeren. De arteria falciforme is een heel kleine slagader die verloopt van de lever naar de buikwandhuid. Als bij injectie van yttrium-90 in de leverslagader een deel van de bolletjes via deze slagader in de buikwand terecht komen kan dat leiden tot bestralingsschade aan de huid. Aangetoond wordt dat CTHA veel beter in staat is de arteria falciforme te identificeren dan DSA en Tc99m-MAA SPECT/CT: met CTHA werd bijna vier keer zo vaak een arterie falciforme gevonden. Uit deze studie bleek evenwel ook dat het zelden noodzakelijk is om extra voorzorgsmaatregelen te nemen bij patiënten met een kleine arteria falciforme.

**Hoofdstuk 8** onderzoekt een nieuwe methode voor de planning van radioembolisatie en bepaling van de benodigde stralingsdosis yttrium-90. Meestal wordt een levergezwel van bloed voorzien door verschillende aftakkingen van de leverslagader. Wanneer bolletjes yttrium-90 worden geïnjecteerd op een positie stroomopwaarts van de vertakkingen, is moeilijk te voorspellen hoeveel bolletjes elk afzonderlijk bloedvat instromen. Het kan dan zijn dat een deel van het gezwel een hoge stralingsdosis ontvangt en een ander deel (te) weinig. De methode die onderzocht wordt in hoofdstuk 8 maakt het mogelijk een meer voorspelbare en gelijkmatige verdeling van de yttrium-90 bolletjes te verkrijgen. De voedende slagaderen worden afzonderlijk gekatheteriseerd waarna met behulp van CTHA en Tc99m-MAA SPECT/CT de optimale dosis voor de elk stroomgebied apart wordt bepaald.

De laatste twee hoofdstukken van deel 2 handelen over onderzoeken naar percutane geïsoleerde leverperfusie, ookwel aangeduid met de engelse naam percutaneous hepatic perfusion (PHP). Bij deze therapie wordt de bloedvoorziening van de lever als het ware gescheiden van die van de rest van het lichaam met behulp van verschillende katheters. Op die manier wordt het mogelijk een hoge dosis chemotherapie te geven

aan levergezwellen zonder de rest van het lichaam bloot te stellen aan die hoge dosis toxische medicatie.

**Hoofdstuk 9** geeft een overzicht van de techniek van PHP, de huidige indicaties en gepubliceerde wetenschappelijke studies. Op basis van beschikbare studies kan worden geconcludeerd dat PHP een effectieve therapie is bij de behandeling van leveruitzaaiingen van oogmelanoom. Bij de meerderheid van de patiënten treedt beenmergdepressie op veroorzaakt door een (beperkte) mate van blootstelling van het lichaam aan chemotherapie. De beenmergdepressie leidt in veel gevallen niet tot symptomen en zelden tot ernstige complicaties. In **hoofdstuk 10** worden de eerste resultaten beschreven van twee klinische studies naar PHP. In genoemde studies werd gebruik gemaakt van een vernieuwd filter, waarmee het bloed uit de lever wordt gezuiverd alvorens het bloed terug gepompt wordt naar de centrale bloedsomloop. Het nieuwe filter bleek effectiever en betrouwbaarder dan eerder gebruikte filtratiesystemen. Desondanks kwam toch een deel van de chemotherapie terecht in de centrale bloedsomloop en trad bij 80% van de patiënten beenmergdepressie op. Ook in deze studie hadden patiënten veelal geen klachten van de beenmergdepressie en waren ernstige complicaties zeldzaam.

### **Deel 3 Patiëntenzorg**

Deel 3 van dit proefschrift bevat slechts één hoofdstuk, **hoofdstuk 11**, en betreft geen onderzoek wat zich specifiek richt op behandelingen van kanker in de lever. Vanwege het belang van het onderwerp is het toch in dit proefschrift opgenomen. De radiologie heeft zich in de voorbije decennia geconcentreerd op het leveren van efficiënte en kwalitatief hoogstaande diagnostiek en het verlenen van peri-procedurele zorg is niet gaan behoren tot haar kerntaken. Ondanks de toename in aantal en complexiteit van radiologische interventies, beschikken de meeste afdelingen radiologie niet over een eigen polikliniek en opnameafdeling. In de meeste centra is de zorg rondom radiologische interventies grotendeel uitbesteed aan verwijzend specialisten. In 2013 is de afdeling radiologie in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) gestart met een polikliniek interventieradiologie. In een observationele studie werd gedurende 3 maanden voor en na implementatie van de polikliniek de zorg rondom radiologische interventies geëvalueerd. De polikliniek interventieradiologie bleek een positief effect te hebben op de verleende zorg. Er werden na invoering van de polikliniek minder fouten gemaakt in de voorbereiding op de ingreep en patiënten waren tevredener over de behandeling omdat ze zich beter geïnformeerd en gehoord voelden.

### **Slotwoord**

RFA wordt veelvuldig ingezet bij de behandeling van HCC, maar wordt veelal gezien als alternatief voor patiënten waarbij een operatie niet haalbaar is. RFA biedt evenwel

belangrijke voordelen (lagere kosten, minder complicaties en sneller herstel) en zou derhalve bij bepaalde patiënten moeten gelden als eerste keus therapie. Op basis van gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek is het aannemelijk dat RFA even effectief is als operatieve verwijdering bij patiënten met een HCC kleiner dan 2 centimeter, maar goede vergelijkende studies ontbreken nog. De resultaten van RFA bij grotere gezwellen dienen te worden verbeterd om het te maken tot een eerste keus therapie. Inmiddels is in het LUMC een start gemaakt met de HORA EST HCC studie. Hierbij worden patiënten met grotere HCCs behandeld met een combinatie van RFA en radioembolisatie met Holmium-166. Verder is gestart met onderzoek dat is gericht op verbeteringen in het evalueren van de zogenaamde ablatie marge, hetgeen een maat is voor hoe ruim een gezwel is weggebrand.

De transarteriële therapieën TACE en radioembolisatie worden frequent ingezet als palliatieve therapie bij patiënten met HCC. De in dit proefschrift opgenomen onderzoeken zijn er met name op gericht geweest met betere beeldvormende technieken te komen tot betere resultaten. Het gebruik van CTHA bij de planning en dosisberekening voor radioembolisatie heeft bewezen meerwaarde, maar er zijn nog weinig centra die de benodigde apparatuur tot hun beschikking hebben. Mogelijk biedt cone-beam computed tomography (CBCT) een goed alternatief voor CTHA. Deze techniek is wel beschikbaar in de meeste centra en dankzij technologische verbeteringen benadert de beeldkwaliteit van CBCT inmiddels die van CTHA. De in het LUMC verrichtte onderzoeken naar PHP hebben geleid tot een acceptatie van PHP als eerste lijns palliatieve behandeling bij patiënten met leveruitzaaiingen van ooglansom. In een volgende studie hopen we PHP te combineren met immunotherapie om zo te komen tot betere lange termijn resultaten.

Het is vrijwel ondenkbaar dat een patiënt voor een operatie verschijnt in de operatiekamer zonder vooraf gezien te zijn door een chirurg (in opleiding). Het is echter aan de orde van de dag dat een patiënt pas in de behandelkamer kennis maakt met de interventieradioloog. De studie in hoofdstuk 11 van dit proefschrift heeft aangetoond dat het voeren van een polikliniek interventieradiologie leidt tot een vermindering van fouten in de voorbereiding van een ingreep en tot meer patienttevredenheid. Desondanks behoort een polikliniek interventieradiologie in de meeste centra niet tot de gangbare praktijk en is er geen eenduidige vergoedingssystematiek voor een consult interventieradiologie. Het is aan de huidige generatie interventieradiologen om daar verandering in te brengen.