



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Local ablative therapies for colorectal liver metastases and the immune system

Duijnhoven, Frederieke van

Citation

Duijnhoven, F. van. (2005, June 22). *Local ablative therapies for colorectal liver metastases and the immune system*. Dept. of Surgery, Leiden University Medical Center, Leiden University. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/2706>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/2706>

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

Samenvatting en curriculum vitae

Samenvatting

Kanker van de dikke darm is één van de meeste voorkomende vormen van kanker in Nederland, met jaarlijks bijna 9000 nieuwe patiënten. De prognose voor deze patiënten is slecht, met name indien de ziekte uitgezaaid is. Uitzaaing gebeurt voornamelijk naar de lever en vindt uiteindelijk plaats bij meer dan 50% van de patiënten met darmkanker. Als de ziekteuitbreiding tot de lever beperkt blijft, is er nog een kans op genezing indien de leveruitzaaiingen operatief kunnen worden verwijderd (resectie). Helaas is het aantal uitzaaiingen of de locatie ervan in de lever vaak een belemmering voor operatie. Er komen dan ook slechts zo'n 20–30% van de patiënten met leveruitzaaiingen in aanmerking voor deze behandeling. De overige patiënten in deze groep kunnen mogelijk baat hebben bij andere lokale behandelingen, waarbij het tumorweefsel niet wordt weggesneden maar door hitte, koude of straling lokaal wordt vernietigd. Een aantal van deze therapieën wordt in dit proefschrift beschreven, zoals de fotodynamische therapie (PDT) en de radiofrequentie ablatie (RFA). Hierbij worden één of meer naalden in de tumor gestoken, hetzij door de huid heen (gesloten), hetzij gedurende een open buik operatie (open). Deze naald, een elektrode, veroorzaakt ter plaatse van de tumor een temperatuurstijging. Door deze lokale hitte wordt de tumor als het ware weggebrand, terwijl het omliggende gezonde leverweefsel niet wordt beschadigd. Deze laatste behandeling wordt pas sinds een aantal jaar in veel klinieken in Nederland toegepast, en in hoofdstuk 7 en 8 hebben we de problemen welke kunnen ontstaan bij RFA onderzocht. Allereerst bespreken we in hoofdstuk 7 de mogelijke complicaties van de RFA behandeling voor uitgezaaide darmkanker. Bijna 100 patiënten met leveruitzaaiingen werden behandeld in verschillende ziekenhuizen. De resultaten lieten zien dat complicaties voorkomen na iets meer dan 20% van de behandelingen, waarbij de helft van deze complicaties specifiek veroorzaakt werd door de RFA behandeling.

Behalve de complicaties is ook het terugkomen van tumor na RFA behandeling een probleem. In 87 patiënten met uitgezaaide darmkanker hebben we leveruitzaaiingen met RFA behandeld. Van de in totaal 199 behandelde uitzaaiingen kwam in bijna de helft van de gevallen na verloop van tijd (gemiddeld na ruim een half jaar) tumorweefsel terug op de plaats van de eerdere RFA behandeling. Patiëntgebonden factoren zoals leeftijd en moment van optreden van uitzaaiingen bleken niet van invloed op de kans op lokale tumorgroei. De afmeting van de uitzaaiingen was wel van invloed: hoe groter de tumoren, hoe moeilijker om lokale controle te bereiken middels RFA. Ook tumoren op moeilijker bereikbare plaatsen in de lever, zoals centraal in de lever nabij de grote leverbaten bleken moeilijker effectief te behandelen. Meer specifieke toepassing van deze therapie lijkt dan ook noodzakelijk, en resectie van uitzaaiingen blijft onverminderd de gouden standaard behandeling voor leveruitzaaiingen.

Een ander mogelijk toekomstig alternatief voor resectie is de PDT. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een combinatie van een chemische stof, de fotosensitizer, en licht om tot tumorvernietiging te komen. Eerst wordt de fotosensitizer toegediend in de armader van de patiënt en komt zo in de bloedsomloop (intra-veneuze toediening). De stof hoopt zich in het lichaam met name op in tumorcellen, maar gaat ook naar andere organen en naar de huid. Op zichzelf is de stof niet effectief tegen kanker, maar als hij wordt belicht met laserlicht van een bepaalde golflengte wordt de fotosensitizer geactiveerd. Dit belichten gebeurt door het inbrengen van optische laserfibers direct in de tumor, door de huid heen (gesloten procedure). Bij dit proces komen instabiele zuurstofmoleculen vrij, radicalen genoemd, welke uiteindelijk leiden tot vernietiging van de tumorcellen. In hoofdstuk 6 worden de resultaten besproken van PDT behandeling van 24 patiënten met uitzaaiingen van darmkanker in de lever, die niet in aanmerking kwamen voor operatieve verwijdering. Het betrof de eerste klinische studie waarin PDT voor leveruitzaaiingen werd toegepast en het voornaamste doel was dan ook om te bepalen of de behandeling technisch mogelijk was en veilig genoeg voor de patiënt.

Beide vragen konden bevestigend worden beantwoord: er was geen PDT-gerelateerde sterfte en ernstige complicaties werden in slechts 2 patiënten gezien. Deze complicaties bestonden uit schade aan gezonde lever en aan de alvleesklier, veroorzaakt gedurende laserbelichting van de tumor(en). Met een nog betere plaatsing van de optische fibers in de tumor en toediening van weefsellijm in het fibertraject kunnen dergelijke problemen in de toekomst zeer waarschijnlijk voorkomen worden. Een minder ernstige maar zeker vervelende bijwerking van de PDT is de overgevoeligheid van de huid voor zowel zon- als kunstlicht. Deze overgevoeligheid is met name in de eerste week na toediening van de fotosensitizer van belang, als deze ook in de huid nog veel aanwezig is. Om dit te voorkomen kregen patiënten uitgebreide voorschriften betreffende blootstelling aan (zon)licht samen met een draagbare lichtmeter. Daarnaast waren de kamers waarin zij verbleven voldoende verduisterd. Ondanks deze maatregelen werden toch enkele patiënten blootgesteld aan teveel zonlicht en bij hen zagen we reacties van de huid, gelijkend op zonverbranding. Ook wanneer wel aan de lichtvoorschriften werd gehouden kon er door de fotosensitizer in de huid een bijwerking ontstaan, te weten een langdurige donkere verkleuring van de huid. Deze hyperpigmentatie zagen we bij één patiënt in de arm waarin de fotosensitizer was toegediend en bij één patiënt werden ook gezicht en handen tijdelijk bruin verkleurd. Naar verwachting zullen er in de toekomst fotosensitizers beschikbaar komen welke minder ophopen in de huid, zodat het risico op huidreacties aanmerkelijk afneemt.

Als behalve resectie ook lokale behandeling door RFA niet mogelijk is, kunnen sommige patiënten nog baat hebben bij behandeling middels infusie van chemotherapeutica in de slagader van de lever (hepatic artery infusion, HAI). Bij deze behandeling wordt het chemotherapeuticum niet intraveneus in de armader toegediend, maar direct in de slagader gespoten welke de lever van bloed voorziet. Op deze manier komt

een veel groter deel van de chemotherapie direct ter plaatse van de tumoren in de lever. Bovendien wordt het chemotherapeuticum grotendeels meteen afgebroken in de lever en komt dus niet meer in de bloedsomloop. Zodoende komt weinig chemotherapeuticum in het lichaam en worden de bekende bijwerkingen zoals misselijkheid en kaalheid voorkómen. Deze behandeling wordt in een aangepaste vorm in het Leids Universitair Medisch Centrum veel toegepast, met gunstige resultaten.

Zowel RFA, PDT als HAI zijn in de kliniek effectief tegen leveruitzaaiingen, maar zij hebben mogelijk naast dit directe gunstige effect op de tumor nog een andere positieve werking: behandeling van uitzaaiingen met RFA, PDT of HAI zou tot het ontstaan van een afweerreactie tegen de tumorcellen kunnen leiden. Dit zou betekenen dat terwijl alleen de tumoren in de lever worden behandeld er ook een afweerreactie gericht tegen de tumorcellen in het hele lichaam wordt veroorzaakt. Op die manier kan plaatselijke behandeling van tumor(en) ook effectief zijn tegen tumorcellen op andere plaatsen in het lichaam. In hoofdstuk 2 onderzochten we of een dergelijke afweerreactie ook daadwerkelijk effectief is tegen tumoren. Ratten kregen in de lever tumorcellen ingespoten, welke in enkele weken uitgroeiden tot levertumoren. Een controlegroep kreeg geen tumorcellen in de lever ingespoten. Hierna kregen ratten uit beide groepen dezelfde tumorcellen ingespoten, maar nu in een ader in het been (intraveneuze toediening). Deze tumorcellen kwamen dus meteen in de bloedsomloop, waardoor ze naar de longen werden vervoerd en daar mogelijk konden uitgroeien tot longuitzaaiingen. Een deel van de ratten met levertumoren kreeg echter in plaats van tumorcellen, alleen water ingespoten. Wat we hierna zagen is dat de ratten die eerder al een levertumor hadden, geen uitzaaiingen in de longen ontwikkelden na de intraveneuze toediening van tumorcellen. Controleratten zonder levertumor ontwikkelden daarentegen juist heel veel longuitzaaiingen. Kennelijk hadden de ratten met levertumoren door de eerste toediening van tumorcellen in de lever al een afweerreactie tegen de tumorcellen ontwikkeld, zodat ze de tumorcellen die later in de bloedsomloop werden gebracht effectief konden uitschakelen. Opmerkelijk echter was de bevinding dat hoewel deze ratten duidelijk in staat waren om de tumorcellen in de bloedsomloop te vernietigen, ze hun tumor in de lever niet konden uitschakelen: de grootte en het gewicht van hun levertumoren was namelijk gelijk aan levertumoren van ratten die geen intraveneuze tumorcellen hadden ontvangen.

Waarom nu was de afweerreactie wel effectief tegen de tumorcellen in de bloedsomloop maar niet tegen de al bestaande levertumoren? Een mogelijke verklaring hiervoor is het bestaan van een beschermende omhulling van de levertumoren. De tumorcellen nestelen zich in het leverweefsel en naarmate ze in aantal toenemen, worden ze omringd door een beschermende structuur, de extracellulaire matrix. Deze matrix zorgt ervoor dat cellen van het afweersysteem niet bij de tumorcellen kunnen komen en ze dus ook niet

kunnen uitschakelen. De cellen in de bloedsomloop echter hebben niet zo'n beschermende structuur en worden dus wel herkend en aangevallen door de afweercellen.

Deze theorie lag aan de basis van de experimenten in hoofdstukken 3 en 4. Immers, de lokale vernietiging van de tumoren door RFA, PDT of HAI heeft (mede) tot gevolg dat de beschermende matrix rondom de tumor wordt verstoord. Hierdoor komen (delen van) vernietigde tumorcellen beschikbaar voor herkenning door afweercellen, wat kan leiden tot het ontstaan van een afweerreactie tegen de tumorcellen. Bij behandeling door operatieve verwijdering van de uitzaaiingen is van een dergelijk mechanisme geen sprake, omdat hierbij de tumor in zijn geheel verwijderd is en er geen dode tumorcellen achterblijven. In ons eerste experiment met lokale behandeling hebben we ratten voorzien van 3 levertumoren (hoofdstuk 3). Van deze drie tumoren werd er één behandeld met PDT en vervolgens werd bekeken of deze behandeling van invloed was op de andere twee, onbehandelde, tumoren. Ook keken we of er extra afweercellen te vinden waren in het leverweefsel rondom deze tumoren. De resultaten bevestigden onze eerdere proefresultaten (hoofdstuk 2), want we zagen dat de PDT weliswaar lokaal heel effectief was, maar dat er geen invloed was op de andere tumoren in de lever. Rondom deze tumoren zagen we ook geen toename van het aantal afweercellen, immers, de tumoren waren onherkenbaar voor het afweersysteem door hun beschermende omgeving. Deze proef vertelde ons alleen niets over de afweerreactie tegen losse tumorcellen, maar een volgend experiment deed dat wel.

In hoofdstuk 4 beschrijven we de resultaten van deze proef, waarbij wederom ratten werden voorzien van levertumoren, twee in dit geval. Van deze twee tumoren werd er ook weer één behandeld, deze keer met RFA of PDT. Ook werd een groep ratten met HAI behandeld. De controlegroep bestond uit ratten waarbij geen van beide levertumoren werden behandeld. Enkele weken na behandeling kreeg de helft van de ratten tumorcellen ingespoten op een derde plek in lever, terwijl de andere helft van de ratten tumorcellen intraveneus kreeg toegediend. Op deze manier konden we bepalen of er een afweerreactie was tegen bestaande tumoren (de ene levertumor die niet behandeld was) en tegen losse tumorcellen, zowel plaatselijk in de lever als in de bloedsomloop toegediend. Dit liet zien dat de lokale behandeling van de levertumor met RFA of PDT heel effectief was, want de behandelde levertumor verdween helemaal. In de met HAI behandelde ratten verdwenen zelfs beide levertumoren, want hierbij werd natuurlijk de hele lever behandeld en niet slechts één bepaalde plek. Ook zagen we dat alle drie behandelingen een gunstig effect hadden op het afweersysteem, want er was slechts bij enkele van de behandelde ratten een levertumor ontstaan na de tweede toediening van tumorcellen in de lever. De controleratten daarentegen, waarbij de eerste levertumor niet behandeld was, ontwikkelden in alle gevallen wel een derde levertumor. Soortgelijke resultaten vonden we in de ratten waarbij de tweede toediening van tumorcellen intraveneus had plaatsgevonden: ook hier ontwikkelden ratten

waarbij de levertumor behandeld was geen longtumoren, terwijl de controleratten wel longtumoren ontwikkelden. Hoewel dit gunstige effect op in de lever of long gespoten tumorcellen dus heel duidelijk aanwezig was, zagen we ook in dit experiment dat deze afweerreactie geen invloed had op al bestaande levertumoren, want de onbehandelde levertumor na RFA of PDT (van de eerste twee levertumoren was er immers slechts één behandeld) was even groot in de behandelde groep als in de controle groep.

Nu hadden we gezien dat in experimenteel onderzoek een goede afweerreactie werd veroorzaakt door lokale behandeling. Dit wierp de vraag op of eenzelfde reactie ook te zien zou zijn in patiënten die behandeld waren met RFA, PDT of HAI. Daar het niet mogelijk is om de onderzoekssituatie van het rattenexperiment in mensen na te bootsen, hebben we gekeken naar de aanwezigheid van bepaalde antilichamen in de bloedsomloop van patiënten als maat voor de afweerreactie (hoofdstuk 5). Het ging ons hierbij om antilichamen die gericht waren tegen verschillende mogelijke tumorcelonderdelen, waarbij we onderzochten of er een verschil was in hoeveelheid van deze antilichamen vóór en na de verschillende behandelingen van de leveruitzaaiingen (RFA, PDT, HAI en resectie). Dit onderzochten we door bloed van de patiënten vóór en na behandeling te testen op antilichamen gericht tegen 6 verschillende soorten gekweekte darmkankercellen. De resultaten hiervan lieten zien dat met name na behandeling door HAI er een duidelijke toename was in antilichaam productie, terwijl er na resectie juist een afname te zien was. Ook na RFA was er een toename te zien, terwijl er na PDT geen duidelijke veranderingen plaatsvonden. Deze bevindingen bevestigen deels onze theorie: als de tumor niet wordt weggehaald, zoals bij resectie, maar na behandeling blijft zitten, zoals bij RFA, PDT en HAI, biedt dat de gelegenheid voor het afweersysteem om een reactie tegen de tumorcellen te ontwikkelen.

De uitkomsten van de verschillende experimenten en onderzoeken worden tezamen besproken in hoofdstuk 9. Dit brengt ons tot de conclusie dat lokale behandelingen zoals RFA en PDT een welkome en noodzakelijke aanvulling zijn op de huidige behandelingsmogelijkheden voor patiënten met leveruitzaaiingen. We moeten hierbij wel opmerken dat het succes van RFA en PDT deels afhankelijk is van een correcte uitvoering. Er is zeker ruimte voor verbetering van deze technieken, waarna hun toepasbaarheid mogelijk kan worden uitgebreid. Voor wat betreft het afweersysteem stellen we vast dat de lokale (RFA en PDT) en regionale (HAI) behandelingen een afweerreactie kunnen veroorzaken. Dit biedt veel mogelijkheden om de uitkomst van deze therapieën nog verder te verbeteren, bijvoorbeeld door het afweersysteem van patiënten extra te versterken voor, tijdens of na de behandeling.

Met deze ontwikkelingen zouden lokale behandelingen op termijn kunnen uitgroeien tot een volwaardig alternatief voor resectie van leveruitzaaiingen, en kunnen meer patiënten worden behandeld met kans op genezing.