



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Advancements of interventional oncology treatments for early stage hepatocellular carcinoma

Hendriks, P.

Citation

Hendriks, P. (2024, September 5). *Advancements of interventional oncology treatments for early stage hepatocellular carcinoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4082216>

Version: Publisher's Version

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

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4082216>

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

APPENDICES

NEDERLANDSTALIGE SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de resultaten weergegeven van onderzoek naar minimaal invasieve behandelingen van hepatocellair carcinoom (HCC) bij patiënten voor wie een operatie volgens de richtlijn de beste behandeling zou zijn, maar dit vanwege hun onderliggende leverziekte niet kunnen ondergaan.

HCC is een kwaadaardige levertumor die ontstaat vanuit de meest voorkomende levercellen (hepatocyten). Wereldwijd neemt HCC een 6^e plaats in op de lijst van meest gediagnosticeerde soorten kanker en staat het op plaats 4 van meest voorkomende kanker-gerelateerde doodsoorzaken. HCC ontstaat meestal binnen de context van chronische levercirrose, die veelal veroorzaakt wordt door hepatitis B of C, alcohol-gerelateerde leverziekte, of leververvetting. In Nederland werden er in 2021 800 patiënten gediagnostiseerd met HCC, wat een verdubbeling was ten opzichte van 2008. Deze stijging in incidentie wordt voornamelijk toegeschreven aan de vergrijzende bevolking. Implementatie van screeningsprogramma's bij patiënten met levercirrose heeft geleid tot een verbeterde detectie van HCC in een vroeg stadium, en daarmee betere behandeluitkomsten. Echter, aangezien de onderliggende levercirrose ongeneeslijk blijft, wordt de oorzaak van HCC hiermee niet aangepakt en is er risico op de ontwikkeling van nieuwe tumoren na initiële behandeling.

Interventie-oncologische, of minimaal invasieve therapieën spelen een belangrijke rol in de behandeling van HCC. Voor HCC tumoren tot en met 2 cm wordt er volgens de behandelrichtlijnen gekozen voor thermale ablatie. Bij deze behandeling wordt er een naald rechtstreeks in de levertumor geplaatst, onder beeldsturing van echografie of CT. Het uiteinde van deze naald kan door middel van radiogolven of microgolven hitte opwekken waardoor de tumor wordt weggebrand. Deze behandeling wordt onder narcose of diepe sedatie uitgevoerd en vaak kan een patiënt de volgende dag al naar huis.

In het geval van één enkele grotere tumor (>2 cm), of maximaal 3 tumoren van elk maximaal 3 cm bestaat er een grotere kans op onvolledige behandeling na thermale ablatie en heeft chirurgische behandeling vaak de voorkeur. Echter brengt een operatie bij patiënten met onderliggende levercirrose en portale hypertensie een verhoogd complicatierisico met zich mee en wordt er daarom alsnog vaak gekozen voor een minimaal invasieve behandeling. Thermale ablatie wordt in de regel gekozen bij patiënten met tumoren tot een maximale grootte van 3 cm. Bij grotere tumoren wordt er vaak gekozen voor transarteriële chemo-embolisatie (TACE) of transarteriële radio-embolisatie (TARE), of een combinatie van ablatie met TACE. Bij TACE en TARE wordt er onder röntgendoorlichting vanuit de liesslagader met een katheter en voerdraad genavigeerd naar de leverslagader, alwaar kleine chemotherapiehoudende bolletjes of radioactieve bolletjes worden geïnjecteerd in een deel van de lever.

HCC tumoren hebben de eigenschap dat zij voornamelijk slagaderlijk worden voorzien van bloed, in tegenstelling tot gezond leverweefsel dat zijn bloed voornamelijk vanuit de poortader ontvangt. TACE en TARE maken gebruik van dit fysiologische verschil, waardoor de bolletjes hoofdzakelijk in de tumor terecht komen en slechts beperkt in het overige leverweefsel.

Het voornaamste doel van dit proefschrift was om de interventie-oncologische behandelingen te verbeteren voor HCC patiënten. *Deel 1* van dit proefschrift richt zich op de optimalisatie van thermische ablatietechnieken, met als uiteindelijke doel hun effectiviteit bij de behandeling van HCC tumoren >2 cm te verbeteren. In *Deel 2* worden minimaal invasieve combinatietherapieën bestudeerd, gericht op de behandeling van HCC tumoren van 2 tot 5 cm. Ten slotte is *Deel 3* gericht op de langetermijnresultaten na behandeling van HCC met TARE.

Deel 1: Thermale ablatie; reproduceerbaarheid en ablatiemarges

In *Hoofdstuk 2* wordt een vergelijkende studie beschreven waarin twee commercieel verkrijgbare microwave ablatie (MWA) systemen met elkaar werden vergeleken ten aanzien van de afmetingen en sfericiteit van de gecreëerde ablatiezones. De experimenten werden uitgevoerd in ex-vivo varkenslevers die na ablatie gescand werden op een MRI-scanner met hoge veldsterkte. Er werden verschillen gevonden in ablatiegrootte en sfericiteit tussen de twee MWA-systemen bij vergelijkbare instellingen. De ablatieholtes van het Emprint-ablatiesysteem waren consistent en voorspelbaarder bij herhaalde metingen. Consistentie en voorspelbaarheid in ablatiegrootte en -vorm zijn van groot belang voor nauwkeurige behandelplanning en daarmee uiteindelijk het voorkomen van lokale recidieven.

Betrouwbare bevestiging van volledige tumorablatie op basis van de post-therapeutische CT-scans is cruciaal om lokale tumorrecidieven te voorkomen. *Hoofdstuk 3* geeft een uitgebreid overzicht van de bestaande literatuur over methoden voor kwantificatie van ablatiemarges. In totaal werden er 75 studies opgenomen in de systematische review, waarvan 58 klinische onderzoeken. In de meeste klinische onderzoeken werd er gestreefd naar een minimale ablatiemarge van ≥ 5 mm, wat in overeenstemming is met internationale behandelrichtlijnen. Van alle studies gebruikten er 21 co-registratiesoftware voor de kwantificatie van minimale ablatiemarges, waarbij rigide en niet-rigide registratietechnieken voor de fusie van pre- en post-therapeutische scans ongeveer even vaak werden toegepast. De meeste studies maakten hierbij gebruik van semiautomatische segmentatietools. Ook werden er tien studies opgenomen die weefselkrimp na thermische ablatie onderzochten, waarbij de mate van weefselkrimp in de studies aanzienlijk uiteenliep. Het overgrote deel van de beschikbare data komt uit retrospectieve studies. Er is dan ook behoefte aan prospectieve studies naar het verband tussen ablatiemarges en het ontstaan van lokale recidieven.

Hoofdstuk 4 omvat een retrospectieve studie waarin ablatiemarges werden gekwantificeerd met behulp van commercieel verkrijgbare, niet-rigide registratiesoftware, in 25 HCC patiënten die behandeld werden met thermale ablatie. De beeldregistratie tussen pre- en post-ablatie beeldvorming was in 7/25 patiënten van onvoldoende kwaliteit voor verdere analyse. Bij 8/18 overige patiënten werden lokale recidieven gevonden, waarbij een correlatie werd gevonden tussen negatieve ablatiemarges en het optreden van lokale tumorprogressie. De gemiddelde minimale ablatiemarge was -8,44 mm (SD 4,27) in de groep patiënten die lokale recidieven ontwikkelden, tegenover -0,30 mm (SD: 2,00) in de groep patiënten bij wie dit niet optrad. Er werden geen recidieven gevonden bij patiënten met een minimale ablatiemarge >0 mm. Vanwege de retrospectieve aard van de studie en verschillen in patiëntpositionering tussen diagnostische beeldvorming en behandeling, konden initieel slechts 25/78 patiënten geïnccludeerd worden. Gesteund door de bemoedigende resultaten werd de IAMCOMPLETE studie ontworpen om de beperkte toepasbaarheid van ablatiemarge kwantificatie te verbeteren.

In de IAMCOMPLETE studie werd een gestandaardiseerd CT-scanprotocol onderzocht waarbij HCC patiënten tijdens hun ablatieprocedure voorafgaand en na ablatie gescand werden terwijl zij onder narcose waren (eerder gebeurde dit enkel na ablatie). Hierbij werd de beademingstube voor korte tijd losgekoppeld om een ademstopping te laten en een zo identiek mogelijke positionering van de lever voor en na ablatie te bewerkstelligen. *Hoofdstuk 5* beschrijft de resultaten van de 20 proefpersonen (man: n=13; gemiddelde leeftijd: 67,1 ± 10,8 [SD]; Child-Pugh A: n=12, B: n=8; BCLC very early: n=8, early: n=12, intermediate: n=2). Bij 16/20 patiënten (80%) en bij 84% van alle tumoren leidde dit scanprotocol tot succesvolle beeldregistratie die het mogelijk maakte om de ablatiemarges te kwantificeren. Tumorintekeningen werden gedaan door twee radiologen. Tussen hen werd er een grote overeenstemming gevonden, en ook bij herhaalde intekening van eenzelfde radioloog kwamen de intekeningen nauwkeurig overeen, met 'dice similarity coëfficiënten' van respectievelijk 0.815 en 0.830. Er werd een gemiddelde minimale ablatiemarge gevonden van 0.63 mm (SD: 3,589). Bij twee tumoren traden er lokale recidieven op, met een gemiddelde minimale ablatiemarge van -4.0 mm. In deze studie werd het optreden van weefselkrimp vermoed, gezien bij slechts 2/9 laesies met een negatieve minimale ablatiemarge daadwerkelijk een lokaal recidief HCC ontstond binnen één jaar.

Deel 2: Behandelcombinaties voor early stage HCC

Patiënten met HCC tumoren 2-5 cm worden vaak behandeld met gecombineerde thermale ablatie en TACE indien zij niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische behandeling. In *Hoofdstuk 6* worden de resultaten beschreven van 38 patiënten (man: 34; mediane leeftijd 68.5 (range: 40-84); levercirrose: 33; BCLC early stage HCC: 21, intermediate stage:

17, adjuvante TACE: 27, neoadjuvante TACE: 11) die deze behandelcombinatie ondergingen in het LUMC of Amsterdam UMC locatie AMC. De mediane tijd tot tumorprogressie was 23.6 maanden bij patiënten die behandeld werden met neoadjuvante TACE (voorafgaand aan de ablatie) vs 8.1 maanden na adjuvante TACE (na ablatie) ($p = 0.19$). Hoewel er geen significant verschil werd gevonden, suggereren de data dat neoadjuvante TACE leidde tot betere lokale ziektecontrole. Dit komt overeen met de behandelvolgorde die tegenwoordig het meest wordt toegepast in de klinische praktijk. De mediane overleving van de totale groep was 52.7 maanden en hierbij werd er geen verschil gevonden tussen de verschillende behandelvolgordes.

Hoofdstuk 7 beschrijft het onderzoeksprotocol van de HORA EST HCC studie. In deze multicenter dosisescalatie cohortstudie werden patiënten met HCC tumoren van 2-5 cm behandeld middels een combinatie van thermische ablatie en adjuvante holmium-166 TARE. De rationale achter dit onderzoek was dat er hyperemie ontstaat in het weefsel direct rondom een ablatieholte, waarbij de verhoogde arteriële weefselperfusie ertoe leidt dat de radio-embolisatie bolletjes hierin ophopen. Dit weefsel direct rondom de ablatieholte correspondeert tevens met de locatie waarin de hoogste kans bestaat op het ontstaan van een lokaal recidief na ablatie, onder andere omdat zich daar micrometastasen kunnen bevinden. Uiteindelijk zou adjuvante behandeling in dit gebied kunnen leiden tot een gereduceerd risico op recidieven. Het doel van de HORA EST HCC studie was om te bepalen aan welke stralingsdosis het behandelvolume blootgesteld zou moeten worden om een geabsorbeerde stralingsdosis van tenminste 120 Gy te bewerkstelligen in het doelvolume (een rand van 1 cm rondom de ablatieholte).

De resultaten van de HORA EST HCC studie worden gepresenteerd in *Hoofdstuk 8*. Twaalf patiënten werden behandeld met thermische ablatie en holmium-166 TARE (mannen: 10; mediaan leeftijd: 66,5 (IQR [64,3-71,7]); mediane tumordiameter: 2.7 cm (IQR [2,1-4,0])). Er werd ophoping van de radio-embolisatie bolletjes waargenomen in het doelvolume. Na 2 patiënten die met 60 Gy holmium-166 waren behandeld werd de dosis verhoogd naar 90 Gy voor alle daaropvolgende patiënten, omdat er nog onvoldoende stralingsdosis in het doelgebied terecht kwam. In het cohort met een toedieningsdosis van 90 Gy werd het eindpunt behaald met een mediaan geabsorbeerde dosis van 138 Gy (IQR: [127-145])). Er traden geen lokale recidieven op binnen een jaar na behandeling bij alle 12 studiepatiënten.

Deel 3: TARE buiten early stage HCC

Tot slot worden in *Hoofdstuk 9* de langetermijnresultaten na TARE beschreven van een retrospectieve cohort studie van HCC patiënten uit drie Nederlandse academische ziekenhuizen. Hierbij werd er in het bijzonder gekeken naar patiënten zonder manifestatie van stralings-geïndiceerde leverziekten (REILD) na de behandeling. In totaal werden er 85

patiënten geïncubeerd, waarvan er 16 REILD ontwikkelden. Van de 69 overige patiënten ontwikkelden er 38 leverdecompensatie gedurende de follow-up. Er werd een verschil gevonden in mediane overleving tussen patiënten die in de follow-up leverdecompensatie ontwikkelden en patiënten die dit niet ontwikkelden: 16 versus 31 maanden. Ten opzichte van een case-matched controlegroep van patiënten die behandeld werden met sorafenib systeemtherapie trad er vaker leverdecompensatie op na TARE. Wel was de mediane overleving na TARE langer: 16 vs 8 maanden. De Albumine-Bilirubine (ALBI) score was een onafhankelijke voorspellende factor voor het ontstaan van leverdecompensatie en voor overleving.

Concluderend draagt dit proefschrift bij aan een verbeterde en meer betrouwbare inzet van minimaal invasieve therapieën bij early stage HCC patiënten. Het onderzoek naar ablatiemarge kwantificatie in dit proefschrift toont aan dat de inzet van beeldregistratie grote potentie heeft om lokale tumorrecidieven te voorkomen. Grotere prospectieve studies, zoals de multicenter PROMETHEUS studie waar het LUMC coördinator van is, zullen moeten uitwijzen hoe de kwantitatieve uitkomstwaarden zoals de minimale ablatiemarge precies geïnterpreteerd zouden moeten worden. Omdat er toenemend wetenschappelijk bewijs is over de superieure voorspelbaarheid van lokale recidieven bij gebruik van beeldregistratie ten opzichte van het naast elkaar beoordelen van diagnostische beeldvorming en post-ablatie CT-scans, zou dergelijke software nu al van klinische meerwaarde zijn in de dagelijkse praktijk. In de HORA EST HCC studie is er aangetoond dat de combinatie van ablatie en TARE technisch mogelijk en veilig is. De combinatie van geoptimaliseerde ablatie en verbeterde combinatiebehandelingen hebben de potentie om uiteindelijk de effectiviteit van chirurgische resectie te evenaren, ook voor grotere early-stage HCC tumoren, maar met lager risico op complicaties, lagere kosten, minder personele inzet en minder verlies van kwaliteit van leven.

