

## Maarten Jansen



CA	cryoablatie
CLOCC	chemotherapy + local ablation vs. chemotherapy
HCC	hepatocellulair carcinoom
LITT	lasergeïnduceerde thermotherapie
PEI	percutane ethanolinjectie
RFA	radiofrequente ablatie
TACE	transarteriële chemo-embolisatie

### Local ablative therapies of malignant liver tumors

Chirurgische verwijdering (resectie) van een uitzaaiing in de lever van kanker van de dikke darm is de enige behandeling die kan leiden tot genezing. Patiënten met een primair hepatocellulair carcinoom kunnen ook nog in aanmerking komen voor een levertransplantatie indien wordt voldaan aan bepaalde selectiecriteria. Een partiële leverresectie gaat gepaard met een morbiditeit tot 45% en een postoperatieve mortaliteit tot 5%. Helaas komt slechts 20-30% van de patiënten met een levertumor in aanmerking voor een partiële leverresectie. Wanneer patiënten niet in aanmerking komen voor een primaire resectie, kan chemotherapie overwogen worden.

Een ander behandelingsalternatief voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een partiële leverresectie is radiofrequente ablatie (RFA). Hierbij wordt, doorgaans echogeleid, een elektrode in het centrum van de tumor gepositioneerd (*Figuur 1*).



Figuur 1.

Middels een radiofrequente wisselstroom wordt het weefsel direct om de elektrode verhit tot meer dan 60 °C, wat leidt tot celdood en een hypodense laesie op CT-scan (*Figuur 2*). RFA kan percutaan of tijdens een laparotomie worden uitgevoerd. Daarnaast kan RFA in combinatie met een partiële leverresectie worden toegepast, wanneer een volledige resectie niet mogelijk is door het aantal of de lokalisatie van de uitzaaiingen.



Figuur 2. Laesie behandeld met RFA een maand na behandeling met lokaal recidief aan de rand van de laesie.

In dit proefschrift worden in het eerste hoofdstuk de verschillende behandelingsalternatieven beschreven voor patiënten met een niet reseceerbaar primair hepatocellulair carcinoom (HCC). We beschrijven op basis van een literatuurstudie de resultaten van transarteriële chemo-embolisatie (TACE), radiofrequente ablatie (RFA), cryoablatie (CA), percutane ethanolinjectie (PEI) en lasergeïnduceerde thermotherapie (LITT) t.a.v. effectiviteit, morbiditeit en mortaliteit. Ten aanzien van morbiditeit en mortaliteit kan gesteld worden dat de verschillende therapieën veilig zijn en de effectiviteit groot. Van alle patiënten die met PEI werden behandeld werd bij 60-100% een volledige respons gezien en bij RFA, CA en LITT respectievelijk 80-90%, 60-85% en 70-97%. Bij TACE werd echter slechts in 0-4,8% een volledige respons gezien en bij 17-61,9% een gedeeltelijke respons. RFA en PEI zijn op dit moment de meest gebruikte therapieën voor het chirurgisch niet te reseceren HCC.

Tijdens RFA wordt hitte afgevoerd via de relatief koudere bloedvaten die de lever van bloed voorzien. Dit fenomeen wordt ook wel het 'heat sink effect' genoemd. In het tweede hoofdstuk beschrijven we of we de effectiviteit van RFA in een varkensstudie kunnen vergroten door de bloedtoevoer af te klemmen. RFA werd uitgevoerd onder vier verschillende omstandigheden:

1. RFA zonder afsluiten van de bloedtoevoer
2. RFA en selectief afsluiten van de vena porta
3. RFA en selectief afsluiten van de a. hepatica
4. RFA en afsluiten van zowel de vena porta als de a. hepatica (dit wordt ook wel de Pringle's manoeuvre genoemd).

Het afsluiten van een van de aanvoerende bloedvaten (zowel de a. hepatica als de vena porta) resulteerde in een grotere RFA-laesie in de varkenslever. Het gelijktijdig afklemmen van de a. hepatica en de vena porta resulteerde niet in een nog grotere RFA-laesie.

RFA, CA en LITT zijn veilige en effectieve therapieën met over het algemeen weinig complicaties. In de literatuur worden echter na CA (waarbij de tumor wordt bevroren tot  $-180\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) van met name grote levertumoren toch af en toe ernstige complicaties beschreven. Cryoablatie van een groot gedeelte van de lever kan leiden tot een gecombineerd beeld, waarbij o.a. een verhoogde stollingsneiging wordt gezien, nierfalen en longfalen als gevolg van een hevige immunreactie. In hoofdstuk drie onderzoeken we in een rattenstudie of deze reactie ook wordt gezien na RFA en LITT, waarbij de tumor juist wordt verhit. In deze studie werd eenzelfde hoeveelheid lever verhit met RFA of LITT dan wel bevroren met cryoablatie, en werden vervolgens de immuun- en stollingsactivatie nagemeten. Het bleek dat er door cryoablatie een heviger immuun- en stollingsreactie werd opgewekt dan door RFA en LITT. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het vaker voorkomen van de 'cryoshock' na cryoablatie.

In de hoofdstukken 4 en 5 wordt wederom onderzoek beschreven dat is gedaan naar de immuunactivatie na RFA bij patiënten. In hoofdstuk 4 wordt de immuunreactie na een open RFA vergeleken met die na een kleine of grote chirurgische resectie. Ondanks het feit dat er met RFA een relatief klein percentage van de lever werd verhit (2,1%), was de immuunreactie na RFA vergelijkbaar met de immuunreactie na een (kleine of grote) chirurgische verwijdering. Dit is opmerkelijk, aangezien er tijdens een partiële leverresectie een invasievere, grotere operatie wordt uitgevoerd met meer bloedverlies, wat over het algemeen meer herstel vergt van de patiënt. Blijkbaar induceert de aanwezigheid van necrotisch weefsel dat na RFA aanwezig blijft in de lever een immuunreactie, terwijl deze na een leverresectie voornamelijk wordt veroorzaakt door het chirurgische trauma.

In hoofdstuk vijf wordt de immuunreactie na een open RFA vergeleken met RFA uitgevoerd tijdens een percutane ingreep. Ook werd het volume van lever en tumor bepaald dat uiteindelijk geableerd werd. Er bleek een relatie te bestaan tussen de hoeveelheid geableerd weefsel en vrijgekomen

leverenzymen in de circulatie. RFA induceerde een hevigere immuunreactie na een open ingreep dan na een percutane ingreep. Bij geen enkele patiënt werd echter een hevige immuunreactie gezien na RFA.

RFA wordt in Nederland nog slechts een aantal jaren uitgevoerd. In hoofdstuk zes bespreken we de mogelijke complicaties na de eerste behandelingen van levertumoren met RFA in Nederland in zeven verschillende ziekenhuizen. Twee patiënten overleden na een gecombineerde behandeling met RFA en partiële leverresectie, en er deden zich 43 complicaties voor. Het overlijdensrisico voor elke patiënt was 1,4% en de comorbiditeit direct gerelateerd aan RFA 9,8%. De meest voorkomende complicaties waren een leverabces en galwegproblematiek.

Behalve complicaties is ook het lokaal recidief een probleem. In hoofdstuk zeven worden de resultaten beschreven van de RFA-behandeling van 87 patiënten met uitzaaiingen van de dikke darm naar de lever. Van de in totaal 199 behandelde uitzaaiingen kwam in bijna de helft van de gevallen (47,2%) na verloop van tijd tumorweefsel terug op de plaats van de RFA-behandeling. Dit percentage was aanmerkelijk hoger dan in eerder gepubliceerde studies (*Tabel I*). Factoren die van invloed waren op het terugkeren van tumorweefsel waren de grootte van de tumor en de positie van de tumor in de lever. Hoe groter de tumor, hoe meer kans op een lokaal recidief. Eveneens was er meer risico van een lokaal recidief als de RFA-elektrode vanwege een centrale locatie in de hilus van de lever lastiger te positioneren was.

Tabel I. Lokale recidiefpercentages na RFA (alleen studies bij patiënten met colorectale levermetastasen).

Auteur	Jaar	Patiënten	Procedure	Tumor- diameter (cm)	Mediane follow-up	Lokaal recidief
Solbiati	1997	22	percutaan	-	10.3	34%
Curley	1999	61	percutaan/open	3,4	15	3.3%
Wood	2000	37	percutaan/open	3,0	9	18%
Machi	2001	25	percutaan/open	3,4	20.5	9.2%
Solbiati	2001	117	percutaan	2,8	-	39.1%
Choy	2002	9	percutaan/open	2,5	12	20%
Pawlik	2003	124	RFA + leverresectie	-	21.3	2.3%
de Baere	2003	155	percutaan	2,5	18	9.6%
Oshowo	2003	16	open	-	-	33%
Livraghi	2003	88	percutaan	2,1	28	40%

In hoofdstuk 8 beschrijven we de resultaten na een gecombineerde behandeling met RFA en een partiële leverresectie. Deze agressieve manier van behandelen ondergingen 35 patiënten. Bijna een

op de drie patiënten ontwikkelde een complicatie na deze majeure ingreep, en twee patiënten overleden. De een-, twee- en driejaarsoverleving bedraagt respectievelijk 84%, 70% en 43%. Patiënten die mogelijk in aanmerking komen voor deze majeure ingreep moeten evenwel vanwege de grote risico's zorgvuldig geselecteerd worden.

In hoofdstuk 9 onderzochten we de RFA-elektroden en laserfibers direct na de behandeling. Uit de literatuur is gebleken dat cellen verslept kunnen worden voor, tijdens en na de RFA-behandeling (0-12,5%). Dit fenomeen wordt ook wel entmetastasering genoemd. Om dit te voorkomen wordt geadviseerd tijdens het verwijderen van de elektrode de RFA-behandeling dan wel LITT te continueren ('track ablation'). Om meer inzicht te krijgen in het mechanisme van dit fenomeen hebben we na 59 behandelingen de naald onderzocht op de aanwezigheid van (levende) cellen. Op acht naalden werden levende cellen gevonden, vooral wanneer de zogenaamde paraplu-elektrode werd gebruikt en er tijdens het terugtrekken van de naald de behandeling niet werd gecontinueerd. Het belang van deze bevinding zal nader onderzocht worden tijdens verder onderzoek.

Concluderend kunnen we stellen dat RFA een relatief veilige ingreep is met een RFA-gerelateerd complicatierisico van <10% en met een matige immuunrespons. Behandeling met RFA kan echter leiden tot ernstige complicaties aan galwegen en abscessen, die een multidisciplinaire behandeling vereisen. Hoewel de kans op een lokaal recidief in de beste series in de literatuur kleiner is dan 10%, werd tijdens de introductiefase in Nederland tussen 1999 en 2003 een lokaal recidiefpercentage gerapporteerd van 47,2%. Mede vanwege bovenstaande resultaten blijft de chirurgische resectie voornamelijk de behandeling van keuze, ook voor kleine (lever)tumoren. Een gerandomiseerde studie tussen enerzijds een partiële leverresectie en anderzijds RFA voor tumoren kleiner <3 cm werd nog niet uitgevoerd en lijkt op dit moment ethisch nog niet uitvoerbaar. Indien een patiënt echter een chirurgisch niet resectabele levertumor heeft met een diameter kleiner dan 4 cm, zou deze in aanmerking kunnen komen voor een behandeling met RFA, bij voorkeur in trialverband (CLOCC-trial). Wel dient deze dan uitgevoerd te worden in een centrum met voldoende expertise en in een multidisciplinaire setting (radioloog, chirurg, oncoloog en MDL-arts).

Amsterdam, 24 november 2008

**Dr. M.C. Jansen**

aios Radiologie, ASZ Dordrecht

*Promotor:*

Prof.dr. T.M. van Gulik  
afdeling Chirurgie AMC Amsterdam

*Copromotor:*

Dr. R. Van Hillegersberg  
afdeling Chirurgie UMC Utrecht

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.