

COLORECTALE LEVERMETASTASEN

Partiële hepatectomie of thermale ablatie



Robbert Puijk

Dit promotieonderzoek focust zich op het optimaliseren van de lokale behandeling voor patiënten met colorectale levermetastasen.

Het eerste deel van mijn proefschrift bevat twee internationale consensus onderbouwde richtlijnen. De eerste geeft een overzicht van allerlei oncologische (studiegerelateerde) eindpunten en wanneer men deze dient te gebruiken. De tweede laat een behandelstrategie zien voor patiënten die in aanmerking komen voor lokale behandeling van hun gemetastaseerde ziekte. Daarna gaat het proefschrift in op de huidige stand van zaken in de literatuur, korten langetermijnuitskomsten na thermale ablatie, voorkeur voor anesthesietechniek en de toegevoegde waarde van softwarematige en technische hulpmiddelen tijdens een CT-geleide procedure. Tot slot belicht het proefschrift de eerste tussentijdse resultaten van de internationale gerandomiseerde COLLISION-trial – partiële hepatectomie versus ablatie voor kleine colorectale levermetastasen (≤ 3 cm).

Gouden standaard

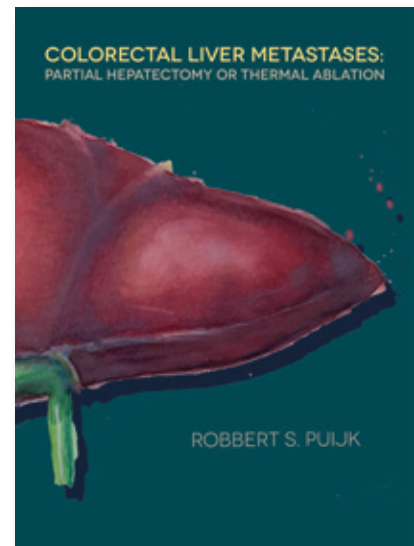
Colorectaal carcinoom is de derde meest voorkomende kankersoort wereldwijd

de gehele groep is respectievelijk 20 en 10% en na lokale behandeling van deze levermetastasen respectievelijk 60 en 40%.

Partiële hepatectomie wordt tot op de dag van vandaag in (inter)nationale richtlijnen beschouwd als de eerste keuze lokale behandeloptie voor CRLM. Helaas komt slechts 15-20% van de patiënten met levermetastasen in aanmerking voor chirurgische behandeling, met name vanwege een slechte algehele conditie om geopereerd te worden, eerdere grote buikoperaties, ongunstige (centrale) ligging van de metastasen, of onvoldoende resterend gezond leverweefsel na een eventuele operatie.

Thermale ablatie

Als alternatief heeft de interventieoncologie zich de laatste decennia ontwikkeld tot een essentiële en onafhankelijke (vierde) pilaar in de oncologische zorg, naast de drie gevestigde pilaren medische oncologie, chirurgie en radiotherapie. Beeldgestuurde, minimaal-invasieve lokale behandeltechnieken,



superieure veiligheid ten opzichte van andere behandelopties, de mogelijkheid om relatief makkelijk de behandeling te herhalen en vergelijkbare oncologische uitkomsten op de middellange termijn ten opzichte van de van oudsher meest gebruikte therapieën: chemotherapie en chirurgie.

Huidige stand van zaken

Het eerste hoofdstuk van het proefschrift is een internationale consensus onderbouwde richtlijn die aanbevelingen geeft hoe behandelaren op een consistente manier studieresultaten na beeldgestuurde ablaties kunnen documenteren, analyseren en rapporteren, inclusief de aanbeveling om dit te doen per patiënt, per procedure, per tumor of een combinatie daarvan. Dit vergemakkelijkt de interpretatie van uitkomsten en verbetert onderlinge communicatie. Een tweede consensusdocument beschrijft

‘De interventieoncologie heeft zich ontwikkeld tot een essentiële pilaar in de oncologische zorg’

met circa 12.000 nieuwe patiënten per jaar in Nederland. Tijdens het ziektebeleg ontwikkelt ongeveer 50% van de patiënten colorectale levermetastasen (CRLM). De 5- en 10-jaars overleving voor

zoals *radiofrequency ablation* (RFA) en *microwave ablation* (MWA), zijn effectief gebleken en winnen wereldwijd al jarenlang aan populariteit. Het succes zit hem in het minimaal-invasieve karakter,

De promotiedag



Op dinsdag 7 november 2023 heb ik mijn proefschrift *Colorectal liver metastases: partial hepatectomy or thermal ablation* succesvol verdedigd in het auditorium van de Vrije Universiteit te Amsterdam waarbij ik het doctoraat heb mogen ontvangen met het predicaat cum laude.

Het was onvergetelijk! De dag begon met een goed bezocht ochtendsymposium op de medische faculteit met voordrachten van binnen- en buitenlandse sprekers, inclusief mijzelf. De promotieplechtigheid in de middag was een unieke ervaring om in aanwezigheid van familie, vrienden en collega's te mogen discussiëren met gerenommeerde binnen- en buitenlandse collega-experts en te laten zien waar ik al die jaren mee bezig ben geweest. Ik heb onwijs genoten van de hele dag en het aansluitende diner in mijn favoriete restaurant in de stad. Veel dank aan alle aanwezigen, in het bijzonder mijn promotor, copromotoren en paranimfen, en ieder ander die een steentje bijgedragen heeft aan dit succes!



een stroomschema van patiënt- en tumorspecifieke criteria die van belang zijn om patiënten in aanmerking te laten komen voor een in opzet curatieve lokale behandeling. De huidige stand van zaken met betrekking tot systemische en lokale therapieën voor CRLM is aanvullend onderzocht met een tweetal meta-analyses.

Langetermijnuitkomsten van alle leverablaties uit ons ziekenhuis laten zien dat we over de tijd significant beter zijn

geworden – een betere lokale tumorprogressievrije overleving (LTPFS) - waarbij de lokale effectiviteit na een percutane ablatie zelfs in de buurt komt van resultaten na een open ablatie.

Optimalisatie van tumorablatie

Algehele overleving, kwaliteit van leven en economische aspecten vormen de drie meest bekende eindpunten in de medische oncologie. Echter, het succes van een lokale behandeling kan het best wor-

den uitgedrukt in lokale effectiviteit van de techniek (bijvoorbeeld LTPFS) om te meten hoe goed deze is in het vernietigen en controleren van tumoren.

Dit proefschrift geeft inzicht in de beschikbare technische hulpmiddelen, zoals real-time beeldsturing, navigatie en robotsystemen en *ablation confirmation software* (fusie en registratie van pre- en postprocedurele CT-beelden), die helpen om de tumor(en), naastliggende vasculatuur en galwegen te visualiseren, alsmede de naaldposities in beeld te brengen en te begeleiden, en de uiteindelijke ablatiezone en tumorvrije marges nauwkeuriger te bepalen. Voorts hebben wij aangetoond dat, voor CT-geleide leverablaties, algehele anesthesie en propofol sedatie geassocieerd zijn met significant minder periprocedurele pijnbeleving en een significant betere LTPFS, vergeleken met midazolam/fentanyl sedatie. Deze bevindingen zijn te verklaren doordat de patiënt minder onrust ervaart en de ademhaling beter te controleren is.

Daarnaast blijkt uit dit proefschrift dat een CT-geleide procedure in combinatie met directe toediening van intra-arterieel contrast via een katheter in de arteria hepatica communis (*CT hepatic arteriography*, CTHA), de tumor, naaldpositie en ablatiezone nauwkeuriger visualiseren. Deze CTHA-techniek wordt geassocieerd met een significant betere LTPFS vergeleken met de oudere *eyeballing* methode. In twee aanvullende hoofdstukken wordt dit kracht bijgezet door meerdere illustratieve casussen en de toegevoegde waarde verder uit te lichten.

Chirurgie of thermale ablatie

Om de huidige standaard te vergelijken met het alternatief, hebben we de internationale fase-3 gerandomiseerde COLLISION-studie opgezet. Hierin worden patiënten behandeld met partiële hepatectomie (arm A, controlearm) of thermale ablatie (arm B, interventiearm) voor ten minste één resectabele en ableerbare levermetastase (maximum 10; geen andere afstandsmetastasen); zie *Puijk RS & Meijerink MR MemoRad 27.1.2022, pagina 12*.

De eerste vooraf geplande interim-analyse laat zien dat er op dit moment geen verschil is in overleving tussen beide studiearmen (HR 0,925 [95%-BI, 0,462-1,853]; $p = 0,827$) en dat de berekende (conditionele) kans dat de studie uiteindelijk gaat aantonen dat de algehele ►

overleving na ablatie evenwaardig of beter is dan na partiële hepatectomie, gelijk is aan 88,3%. De lokale effectiviteit is in beide armen goed, met een beperkt en vergelijkbaar aantal lokale tumorprogressies en een overlappende LTPFS voor beide armen ($p = 0,37$). Complicaties traden significant minder en minder ernstig op in de ablatiearm ($p = 0,01$). De opnameduur na ablatie was significant korter dan na partiële hepatectomie ($p = 0,0001$), vooral dankzij het feit dat patiënten na een percutane behandeling de volgende dag huiswaarts konden gaan.

Conclusie en toekomstperspectief

De zorg voor patiënten met colorectale levermetastasen verbetert in hoog tempo en interventieradiologische ontwikkelin-

lokale opties elkaar kunnen versterken en kunnen bijdragen aan een multidisciplinaire toolbox van behandelopties. Alles met als doel een gepersonaliseerd, ziekte-specifiek behandelplan op te stellen met de meest gunstige oncologische uitkomsten en beste kwaliteit van leven. Tot die tijd zal thermale ablatie moeten worden gereserveerd voor kleine, niet-resectabele of diepgelegen resectabele metastasen.

De uiteindelijke resultaten van de COLLISION-trial, diverse internationale registratiestudies en studies met aanvullende/alternatieve behandelopties (onder andere COLLISION-XL, COLLISION-RELAPSE, INJECTABLE-II) moeten uiteindelijk een toekomstig per patiënt op

Amsterdam, 18 januari 2024

dr. Robbert S. Puijk

Aios radiologie en nucleaire geneeskunde, differentiant interventieradiologie

Met veel dank aan mijn promotor:

prof. dr. Martijn R. Meijerink, interventieradioloog

Copromotoren:

dr. M. Petrousjka van den Tol, oncologisch chirurg
dr. Hester J. Scheffer, interventieradioloog

En mijn paranimfen:

Anouk D. Puijk MSc
Daniël A. de Graaf MA

Contactadres:

dr. Robbert S. Puijk
Amsterdam UMC, locatie VUMC
De Boelelaan 1117, 1081 HV, Amsterdam
r.puijk@amsterdamumc.nl

‘De vraag is niet ‘partiële hepatectomie of thermale ablatie’, maar eerder in wat voor formule beide lokale opties elkaar kunnen versterken’

gen spelen daarin een cruciale rol. Thermale ablatie lijkt een waardig, zo niet beter alternatief te zijn voor de standaard chirurgische behandeling. De in de titel gestelde vraag zal niet moeten zijn ‘partiële hepatectomie of thermale ablatie’, maar eerder in wat voor formule beide

maat gemaakt behandelplan stimuleren. Daarnaast moeten internationale trainingsprogramma's en standaardisatie van de procedures de kwaliteit van beeldgestuurde tumorablatie in de toekomst verder verbeteren.

Het proefschrift is te downloaden via:
<https://research.vu.nl/en/publications/colorectal-liver-metastases-partial-hepatectomy-or-thermal-ablati>