

Advancements of Interventional oncology treatments for early stage hepatocellular carcinoma



P. Hendriks, MSc, PhD

5 september, 2024
Universiteit Leiden

Promotors:

Prof. L.F. de Geus-Oei, MD, PhD
Prof. M.J. Coenraad, MD, PhD

Copromotor:

M.C. Brugmans, MD, PhD

Introductie

In this thesis detection, visualisation Hepatocellulair carcinoom (HCC) ontstaat meestal binnen de context van chronische levercirrose, die veelal veroorzaakt wordt door hepatitis B of C, alcoholabusus, of leververvetting ten gevolge van metabole dysfunctie. In Nederland werden er in 2021 achthonderd 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 solitaire tumoren tot twee centimeter (very early stage) wordt er volgens de behandelrichtlijnen gekozen voor thermale ablatie. Deze behandeling wordt onder narcose uitgevoerd op de CT-kamer en vaak kan een patiënt de volgende dag al naar huis. In het geval van één enkele grotere, of maximaal drie tumoren van elk maximaal drie centimeter (early stage) bestaat er een grotere kans op onvolledige behandeling na thermale ablatie en heeft chirurgische behandeling 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 drie centimeter. 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 beide behandelingen wordt er onder röntgendoorlichting vanuit

de liesslagader met een katheter en voerdraad genavigeerd naar de leverslagader, alwaar kleine chemotherapie-houdende bolletjes of radioactieve microsferen 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 behandelingen met hogere doses in de tumor terecht komen dan in het gezonde leverweefsel.

Thermale ablatie: reproduceerbaarheid en ablatiemarges

Consistentie en voorspelbaarheid in ablatiegrootte en -vorm zijn van groot belang voor nauwkeurige behandelplanning en daarmee uiteindelijk het voorkomen van lokale recidieven. In een vergelijkend onderzoek tussen twee commercieel verkrijgbare microwave ablatie (MWA) systemen werden de afmetingen en sfericiteit van de gecreëerde ablatiezones met elkaar vergeleken (1). De experimenten werden uitgevoerd in ex-vivo varkenslevers die na ablatie gescand werden op een 7T MRI scanner. 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 dan die van het Amica ablatiesysteem bij herhaalde metingen.

Het proefschrift vervolgt met een retrospectieve studie waarin de verkregen ablatiemarges werden gekwantificeerd met behulp van commercieel verkrijgbare, niet-rigide registratiesoftware, in 25 HCC patiënten die behandeld werden met thermale ablatie (2). Diagnostische MRI of CT scans werden middels beeldregistratie nauwkeurig geprojecteerd over de post-therapie CT scan die vervaardigd werd direct na 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 voor en na ablatie gescand werden terwijl zij onder narcose waren (eerder gebeurde dit enkel na ablatie), zie figuur 1 (3). Hierbij werd de beademingstube voor korte tijd losgekoppeld om een ademstop in te lassen en een zo identiek mogelijke positionering voor en na ablatie te

bewerkstelligen. Er werden twintig proefpersonen geïnccludeerd in dit onderzoek (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 interobserver agreement gevonden, en ook de intraobserver agreement was hoog, 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 door verhitting vermoed, aangezien bij slechts 2/9 laesies met een negatieve minimale ablatiemarge daadwerkelijk een lokaal recidief HCC ontstond binnen één jaar.

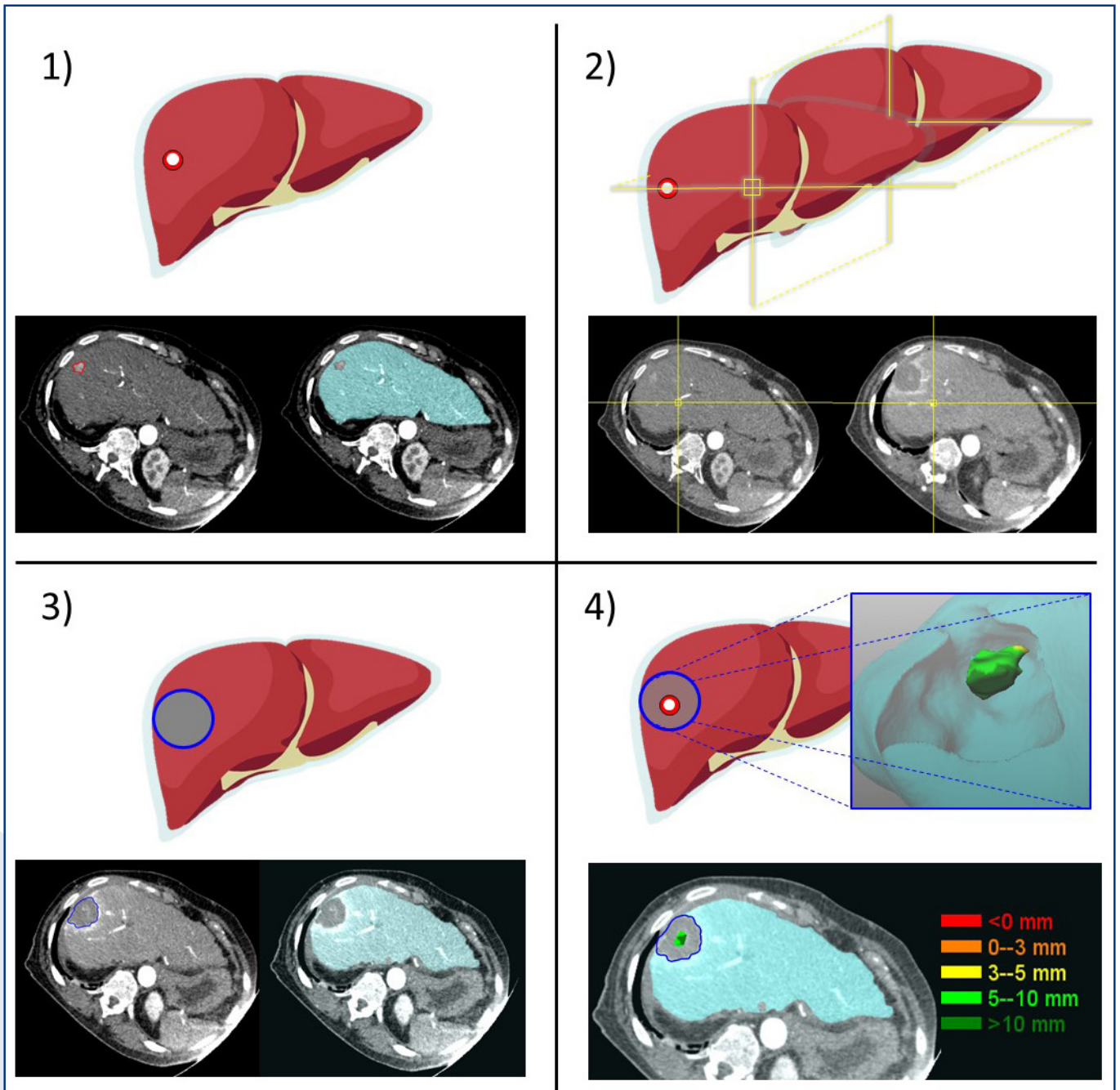
Behandelcombinaties voor early stage HCC

Patiënten met HCC tumoren 2-5 cm worden vaak behandeld met gecombineerde thermale ablatie en TACE wanneer zij niet in aanmerking kwamen voor een chirurgische behandeling. Er werd een retrospectieve analyse gedaan 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 (4). De mediane tijd tot tumorprogressie was 23.6 maanden bij patiënten die behandeld werden met neoadjuvante TACE versus 8.1 maanden na adjuvante TACE (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.

De nieuwe behandelcombinatie van thermale ablatie met TARE werd onderzocht in de HORA EST HCC studie (5). 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. Uiteindelijk zou adjuvante behandeling in dit gebied kunnen leiden tot een gereduceerd risico op lokale 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 (1 cm rondom de ablatieholte).

Twaalf patiënten werden behandeld volgens het HORA EST HCC studieprotocol (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, zie



Figuur 1. Software-geassisteerde ablatiemarge kwantificatie. 1) Semiautomatische segmentatie van de lever en manuele segmentatie van de tumor. 2) Semiautomatische rigide registratie van pre- en post-ablatie CT scans. 3) Semiautomatische segmentatie van de ablatiezone. 4) Kwantitatieve analyse van de ablatiemarges.

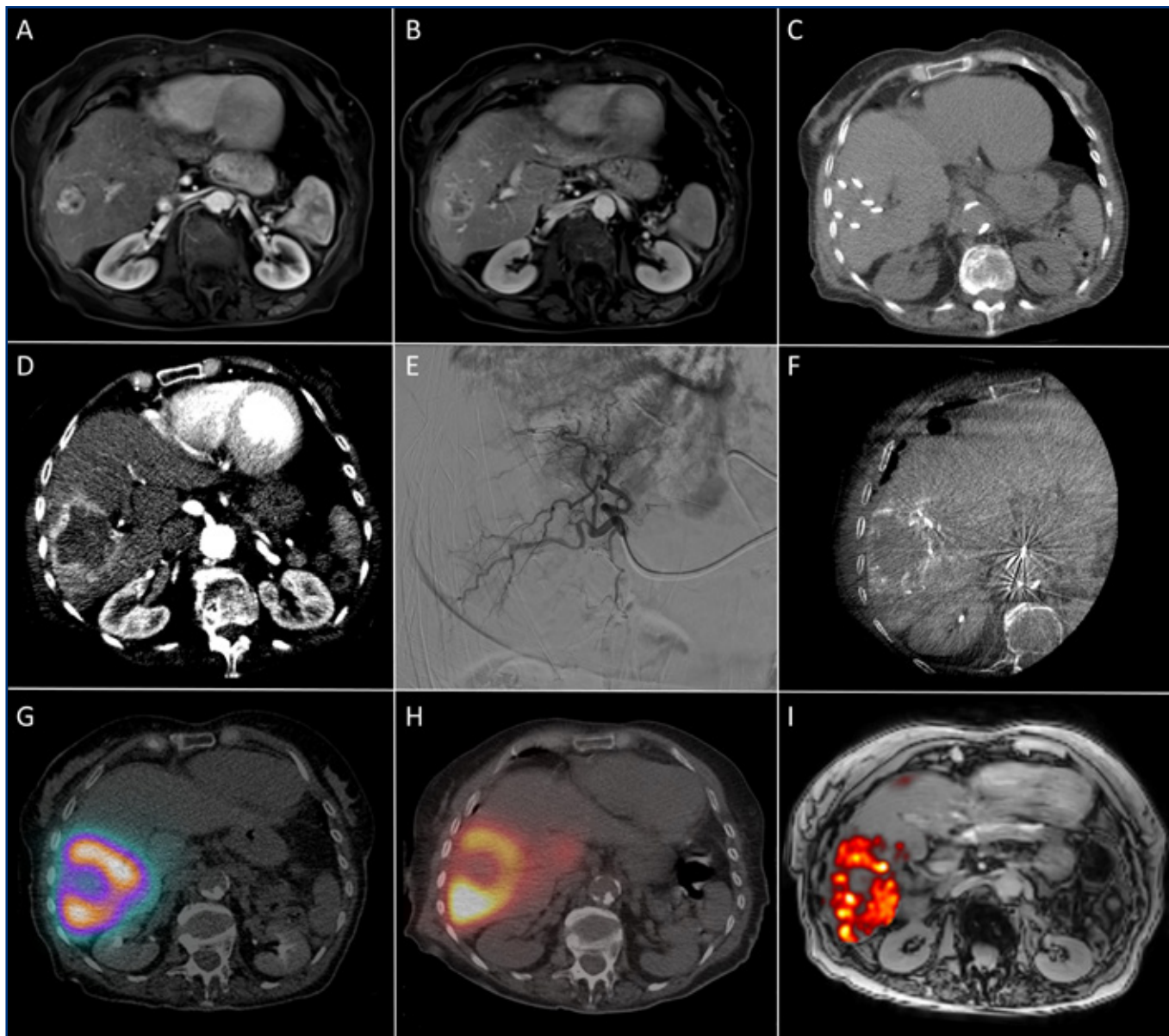
figuur 2. Na twee patiënten die met 60 Gy holmium-166 waren behandeld werd de dosis geëscaleerd naar 90 Gy voor alle daaropvolgende patiënten, omdat er nog onvoldoende stralingsdosis (<120 Gy) in het

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 twaalf studiepatiënten.

TARE buiten early stage HCC

Tot slot worden de langetermijnresultaten na TARE



Figuur 2. HORA EST HCC behandelvolgorde. A+B) MRI toont een hypervasculaire HCC laesie van 31 mm in de lever, met uitwas. C) CT-geleide plaatsing van zes thermale ablatie naalden. D) Post-ablatie CT-scan toont hyperemie rondom de ablatieholte in de arteriële scanfase. E) Super-selectieve katheterisatie van de leverslagader. F) Cone-beam CT toont behandelgebied vanaf de katheterpositie. G) SPECT/CT van de ^{99m}Tc Tc-MAA distributie ten behoeve van dosisplanning. H) SPECT/CT toont de dosisdistributie van de ^{166}Ho -microsferen. I) MRI toont de dosisdistributie van de ^{166}Ho -microsferen.

beschreven van een multicenter cohort, bestaande uit drie academische ziekenhuizen (6). 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 geïncludeerd, 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 middels 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.

Conclusie

Door technologische optimalisatie en slimme inzet van behandelcombinaties groeit de rol van interventie oncologische behandelingen bij early stage HCC. 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 minimale ablatiemarge precies geïnterpreteerd zouden moeten worden. Gezien de literatuur echter eenduidig 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 op 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 op gelijke voet te komen met chirurgische resectie, zodat alle early-stage HCC patiënten een gelijke kans hebben op genezing. ♦

Referenties

1. Hendriks P, Berkhout WEM, Kaanen CI, et al. Performance of the Emprint and Amica Microwave Ablation Systems in ex vivo Porcine Livers: Sphericity and Reproducibility Versus Size. *Cardiovasc Inter Rad*, 2021; 44:952-8. DOI: 10.1007/s00270-020-02742-9
2. Hendriks P, Noortman WA, Baetens TR, et al. Quantitative Volumetric Assessment of Ablative Margins in Hepatocellular Carcinoma: Predicting Local Tumor Progression Using Nonrigid Registration Software. *J Oncol*, 2019; (5):1-8. DOI: 10.1155/2019/4049287
3. Hendriks P, van Dijk KM, Boekestijn B, et al. Intra-procedural assessment of ablation margins using computed tomography co-registration in hepatocellular carcinoma treatment with percutaneous ablation: IAMCOMPLETE study. *Diagn Interv Radiol*, 2024, 105(2):57-65. DOI: 10.1016/j.diii.2023.07.002
4. Hendriks P, Sudiono DR, Schaapman JJ, et al. Thermal ablation combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: What is the right treatment sequence? *Eur J Radiol*, 2021; 144(1):110006. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110006
5. Hendriks P, Rietbergen DDD, Van Erkel AR, et al. & Dutch Hepatocellular and Cholangiocarcinoma Group. Adjuvant holmium-166 radioembolization after radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma patients: a dose-finding study (HORA EST HCC trial). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024; online ahead of print. DOI: 10.1007/s00259-024-06630-z
6. Van Doorn DJ, Hendriks P, Burgmans MC, et al. Liver Decompensation as Late Complication in HCC Patients with Long-Term Response following Selective Internal Radiation Therapy. *Cancers*, 2021; 13(21):5427. DOI: 10.3390/cancers13215427