

STAND VAN ZAKEN

De radioloog als behandelaar bij kanker

ONCOLOGISCHE INTERVENTIERADIOLOGIE

Maurice A.A.J. van den Bosch, Warner Prevo, Edwin van der Linden, Martijn R. Meijerink, Otto M. van Delden, Willem P.Th.M. Mali en Jim A. Reeker

- Oncologische interventieradiologie is een nieuw specialisme dat zich toelegt op beeldgestuurde minimaal invasieve behandeling van patiënten met kanker.
- Radiologische interventies zijn een nieuw alternatief naast de 3 pijlers (chirurgie, chemotherapie en radiotherapie) waarop de behandeling van de kankerpatiënt traditioneel berust.
- Radiologische interventies bij kanker worden ingedeeld in 3 categorieën: intra-arteriële technieken; technieken voor tumorablatie; palliatieve ingrepen.
- Twee voorbeelden van dergelijke interventies in Nederlandse ziekenhuizen zijn de intra-arteriële radio-embolisatie van colorectale levermetastasen met radioactieve yttriummicrosferen en de radiofrequentieablatie onder CT-geleide van tumoren zoals het niercelcarcinoom.
- Alle radiologische interventies bij patiënten met kanker vinden plaats onder directe beeldsturing, om de instrumenten op de plaats van de tumor te brengen en de interventie te monitoren.

Interventieradiologie is een specialisme dat zich bezighoudt met beeldgestuurde minimaal invasieve behandelingen voor een breed scala van ziekten en afwijkingen. Sinds de introductie van de seldingermethode in 1953 voert men de meeste van deze behandelingen uit met katheters; deze brengt men via een klein steekgat door de huid in in de A. femoralis en van daaruit in het arteriële vaatstelsel.¹ Door gebruik te maken van katheters waarmee endovasculaire ballondilatatie, stentplaatsing, trombolysie of embolisatie mogelijk is, kan men tegenwoordig diverse vaatafwijkingen succesvol behandelen.^{2,3} Vanuit deze achtergrond heeft de oncologische interventieradiologie zich ontwikkeld, een nieuw specialisme dat zich toelegt op beeldgestuurde minimaal invasieve behandeling van patiënten met kanker.⁴

Radiologische interventies bij kanker worden ingedeeld in 3 categorieën: intra-arteriële technieken, technieken voor tumorablatie en palliatieve ingrepen:

(a) Intra-arteriële technieken, zoals transarteriële embolisatie (TAE), transarteriële chemo-embolisatie (TACE) en radio-embolisatie met radioactieve yttriumbolletjes (⁹⁰Y-microsferen). Met deze intra-arteriële technieken behandelt men voornamelijk levertumoren. Van levertumoren is bekend dat ze gevasculariseerd worden door de leverslagader, terwijl het gezonde leverweefsel overwegend via de poortader wordt gevoed. Door via een katheter chemotherapeutica of radioactieve microsferen in de leverslagader te injecteren, beschadigt men alleen de tumor terwijl het gezonde leverweefsel gespaard blijft.^{5,6}

(b) Tumorablatietechnieken, zoals radiofrequente ablatie

Universitair Medisch Centrum Utrecht,
afd. Radiologie, Utrecht.

Dr. M.A.A.J. van den Bosch en

prof.dr. W.P.Th.M. Mali, radiologen.

Nederlands Kanker Instituut-Antoni van
Leeuwenhoek Ziekenhuis, afd. Radiologie,
Amsterdam.

Drs. W. Prevo, radioloog.

Medisch Centrum Haaglanden, afd. Radiologie,
Den Haag.

Drs. E. van der Linden, radioloog.

VU Medisch Centrum, afd. Radiologie,
Amsterdam.

Drs. M.R. Meijerink, radioloog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van
Amsterdam, afd. Radiologie, Amsterdam.

Dr. O.M. van Delden en prof.dr. J.A. Reekers,
radiologen.

Contactpersoon: dr. M.A.A.J. van den Bosch
(m.a.vandenbosch@umcutrecht.nl).

(RFA), lasertherapie, 'microwave' en 'high intensity focused ultrasound' (HIFU). Deze technieken verhitten tumoren en bewerkstelligen op die manier lokale necrose. Cryoablatie is een techniek waarbij weefsel bevroren wordt om celdood te veroorzaken. Met deze technieken behandelt men tumoren in longen, nieren, lever, borst en skelet.^{7,8}

(c) Palliatieve ingrepen. Voorbeelden zijn galweginterventies, zoals percutane transhepatische cholangiografie (PTC) en biliaire drainage (PTBD) of plaatsing van een biliaire stent; urineweginterventies, zoals nefrostomie of plaatsing van een ureterstent; gastro-intestinale interventies, waaronder percutane gastrostomie of plaatsing van een jejunostomie; en ossale interventies, zoals vertebroplastiek en percutane osteoplastiek.^{9,10}

BELANG VOOR DE PATIËNT

Traditioneel berust de behandeling van een kankerpatiënt op drie pijlers: chirurgie, chemotherapie en radiotherapie. Radiologische interventies vormen een nieuwe, vierde vorm van behandeling. Deze interventies hebben de volgende voordelen ten opzichte van de traditionele behandelingstechnieken: (a) ze maken het mogelijk om patiënten te behandelen bij wie vanwege leeftijd of comorbiditeit een operatie niet mogelijk is; (b) ze hebben een lokaal aangrijpingspunt, waardoor er nagenoeg geen systemische bijwerkingen zijn; (c) ze kunnen meestal poliklinisch worden uitgevoerd; (d) ze leiden tot snel herstel met relatief lage kosten. Men zal de juiste behandeling per patiënt in een multidisciplinaire oncologische bespreking moeten bepalen. Het is belangrijk dat hierbij ook een interventieradioloog aanwezig is.

In eerste instantie zal men radiologische interventies toepassen bij patiënten bij wie de traditionele behandelingen niet of niet meer mogelijk zijn. Net als bij de vasculaire geneeskunde is te verwachten dat radiologische interventies de bestaande chirurgische, chemotherapeutische of radiotherapeutische behandelingen deels gaan vervangen.

Om de oncologische interventieradiologie binnen Nederland vorm te geven en klinische richtlijnen voor de procedures te ontwikkelen is vanuit het Nederlands Genootschap voor Interventie Radiologie (NGIR) de werkgroep Oncologische Interventie opgericht.

Met dit artikel willen wij artsen van andere disciplines informeren over de nieuwe radiologische interventietechnieken bij kanker. Als eerste gaan wij in op het belang van nauwkeurige beeldsturing tijdens het uitvoeren van de behandelingen. Vervolgens bespreken wij een ablatietechniek en een intra-arteriële techniek; beide technieken zijn momenteel beschikbaar in Nederlandse centra.

DE WAARDE VAN BEELDSTURING

Nauwkeurige beeldsturing is essentieel tijdens het verrichten van een radiologische interventie bij een patiënt met kanker. Beeldsturing maakt het mogelijk om de instrumenten, zoals een ablatieprobe of een katheter, ter plaatse van de tumor te brengen en de interventie te monitoren. De beeldvormende technieken die men hiervoor kan gebruiken, zijn röntgendoorlichting, echografie, CT en MRI.⁵

In de klinische praktijk voert men de intra-arteriële interventies waarbij katheters gebruikt worden uit onder röntgendoorlichting. Bij het uitvoeren van tumorablaties kiest men meestal voor echografie of CT. Het voordeel van echografie is dat men onder continue beeldsturing de probe centraal in de tumor kan positioneren. Bovendien kan men de probe onder een willekeurige hoek percutaan inbrengen.

Voor het monitoren van de procedure heeft CT de voorkeur. Het monitoren met echografie wordt namelijk bemoeilijkt doordat gasvorming (bij RFA, lasertherapie, microwave en HIFU) of ijsvorming (bij cryoablatie) in de tumor de geluidsgolven reflecteert. Bovendien is de tumor niet meer te onderscheiden van necrose. Daarom worden momenteel hybride systemen ontwikkeld, waarbij bijvoorbeeld fusie van echografische en CT-beelden mogelijk is.

Het gebruik van MRI voor monitoring van oncologische interventies is nog in ontwikkeling. Het voordeel van MRI ten opzichte van andere modaliteiten is de mogelijkheid om 'real-time' en niet-invasief de temperatuur van het weefsel te meten.

TWEE VOORBEELDEN

RADIO-EMBOLISATIE VAN COLORECTALE LEVERMETASTASEN MET YTTRIUM-90

Voor patiënten met colorectale levermetastasen is resectie de enige behandeling met kans op genezing, maar die kans is slechts 20-30%.^{11,12} Een klein percentage komt vervolgens nog in aanmerking voor RFA, maar het merendeel (70%) zal worden behandeld met eerstekeuschemotherapie, resulterend in een mediane overleving van 2 jaar.¹³

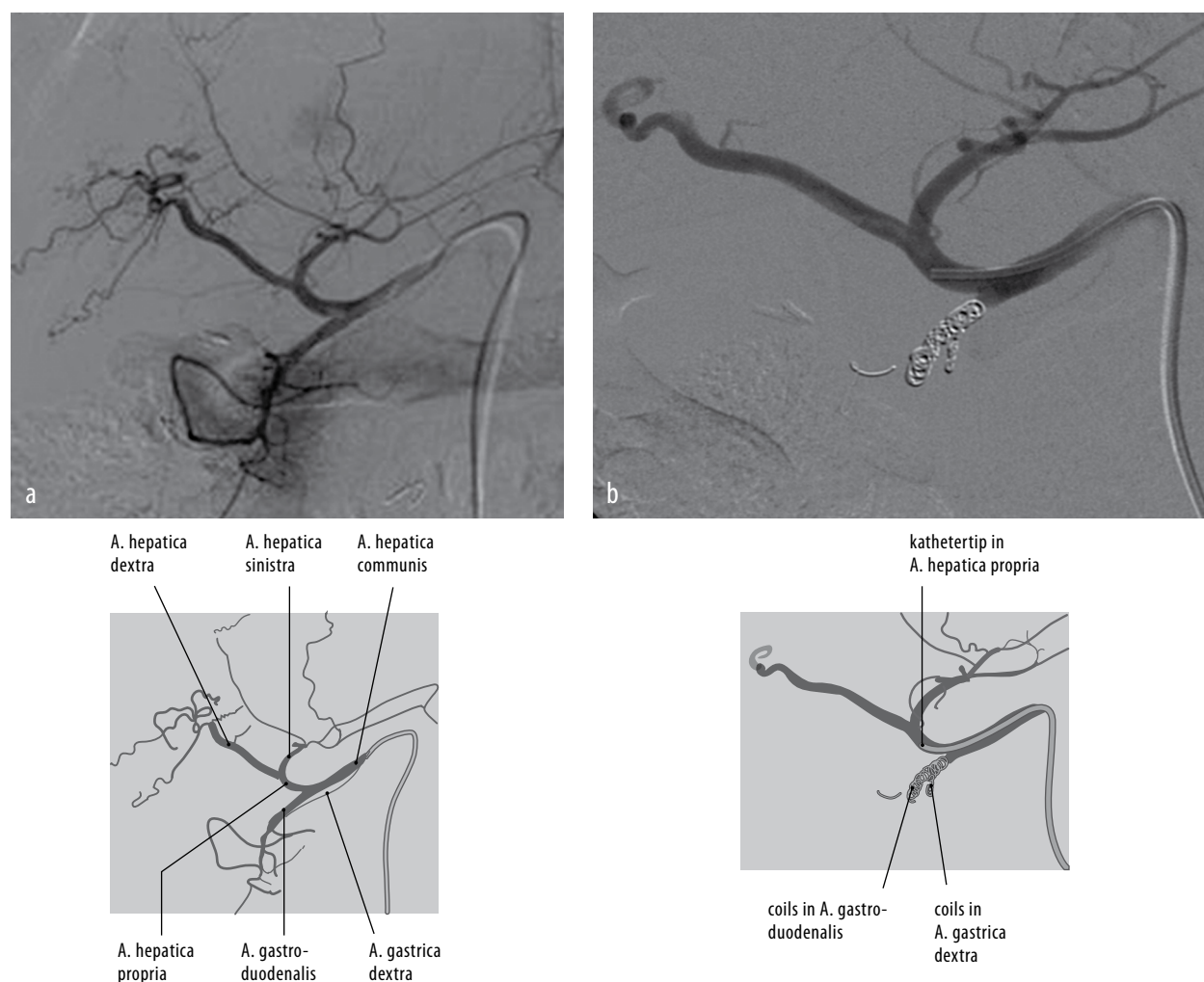
Voor patiënten die niet meer reageren op chemotherapie of stoppen vanwege bijwerkingen is recent een nieuwe behandeling beschikbaar gekomen. Het betreft intra-arteriële radio-embolisatie met ⁹⁰Y-microsferen. Hierbij krijgt de patiënt via een katheter in de leverslagader radioactieve ⁹⁰Y-microsferen toegediend. Omdat levertumoren voor hun bloedvoorziening afhankelijk zijn van de leverslagader en het gezonde leverparenchym overwegend door de poortader wordt gevoed, is het op deze

manier mogelijk selectief tumoren te vernietigen terwijl het omliggende leverparenchym gespaard blijft.¹⁴ Deze therapie is in 2002 door de Food and Drug Administration goedgekeurd voor de behandeling van niet-resectabele colorectale levermetastasen.^{15,16}

Voordat men deze behandeling uitvoert, ondergaat de patiënt eerst een angiografisch onderzoek van de viscerale vaten om de anatomische situatie gedetailleerd in kaart te brengen (figuur 1a). Vervolgens isoleert men de circulatie van de lever door de extrahepatische arteriën die aftakken uit een leverslagader, zoals de A. gastroduo-

denalis en de A. gastrica dextra, te emboliseren met 'coils' (figuur 1b). Dit minimaliseert het risico op depositie van microsferen in maag, duodenum of pancreas.

Vervolgens dient men via de katheter in de leverslagader technetium-99m (^{99m}Tc)-albumine-macroaggregaten toe en wordt een nucleaire SPECT-scan vervaardigd om te controleren of inderdaad al het toegediende materiaal naar de lever gaat. Ook controleert men zo of de mate van doorstroom naar de long ('lung-shunting') binnen de norm is (figuur 2). Lung-shunting treedt vooral op bij grotere tumoren, omdat in die tumoren directe verbindingen



FIGUUR 1 Angiogram van de leversvaten met een katheter met een diameter van 5 French in de A. hepatica communis, (a) vóór en (b) na embolisatie van de A. gastroduodenalis en de A. gastrica dextra. Figuur 1a toont een normale anatomische situatie met aftakking van de A. gastroduodenalis en de A. gastrica dextra, die ontspringt uit de origo van de A. hepatica propria. De A. hepatica propria vertakt zich in de A. hepatica dextra en sinistra.

Na embolisatie van de A. gastroduodenalis en de A. gastrica dextra met coils (figuur 1b) stroomt het bloed alleen nog door de A. hepatica communis, A. hepatica propria, A. hepatica dextra en A. hepatica sinistra. Met de katheter in deze positie injecteert men macroaggregaten van technetium-99m-albumine om te controleren of de bloedstroom naar extrahepatische vaten afdoende gestopt is.

dingen ontstaan tussen het arteriële systeem en afvoerende levervenen. Eén week na deze controle vindt de behandeling plaats door intra-arteriële toediening van 2-3 Gbq ^{90}Y -microsferen via een katheter in de leverslagader. Inmiddels hebben wereldwijd meer dan 8000 patiënten ^{90}Y -radio-embolisatie ondergaan. Er zijn tot nu toe 2 gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd. Bij één onderzoek, een fase III-studie, kregen 74 patiënten met colorectale levermetastasen gerandomiseerd ofwel ^{90}Y -radio-embolisatie in combinatie met intra-arteriële infusie van floxuridine, ofwel intra-arteriële infusie van floxuridine alleen. In de combinatiegroep was de tumorrespons statistisch significant hoger (44 versus 18%) en leek de overleving iets hoger te zijn.¹⁷

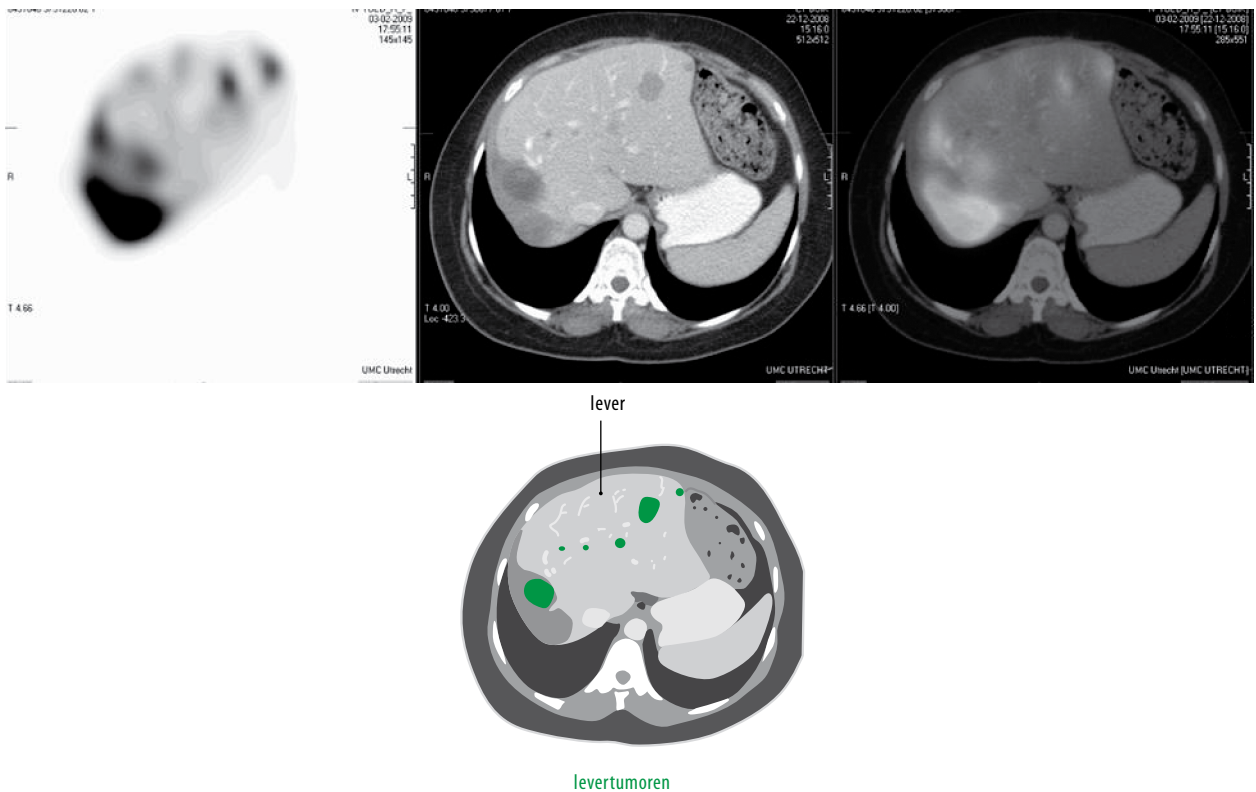
In de tweede gerandomiseerde studie behandelde men patiënten met colorectale levermetastasen met ^{90}Y -radio-embolisatie in combinatie met fluoro-uracil en folinezuur versus fluoro-uracil en folinezuur alleen. De mediane overleving was 29,4 maanden in de combinatiegroep versus 12,8 maanden in de groep die alleen chemothera-

pie kreeg.¹⁸ Radio-embolisatie met ^{90}Y is een bewezen veilige en effectieve behandeling van inoperabele patiënten met colorectale levermetastasen, die niet reageren op eerstekeuschemotherapie.

CT-GELEIDE RFA VAN NIERCEL CARCINOOM

De optimale behandeling van een niet-gemetastaseerd niercelcarcinoom bestaat uit een operatieve ingreep waarbij de nier in zijn geheel of gedeeltelijk verwijderd wordt.¹⁹⁻²¹ Soms is operatie echter niet mogelijk bij patiënten, omdat het risico te hoog is vanwege comorbiditeit of een slechte nierfunctie. Voor deze patiënten vormt percutane RFA van het niercelcarcinoom een interessant alternatief.^{22,23}

Bij RFA brengt men via een klein sneetje in de huid een probe in en positioneert die centraal in de tumor. Met echografie of CT is het mogelijk om de naaldelektrode precies met de tip in de tumor te plaatsen (figuur 3). Als de tip van de probe centraal in de tumor is geplaatst, activeert men de generator waarmee de probe verbonden



FIGUUR 2 SPECT-scan na injectie van macroaggregaten van technetium-99m-albumine via een katheter in de A. hepatica (links). Deze injectie werd gegeven na embolisatie van extrahepatische vaten die ontspringen uit de A. hepatica. De bijbehorende CT-opname (midden) toont de buikorganen.

Door de SPECT-scan en de CT-opname te combineren (rechts) wordt duidelijk dat de macroaggregaten vooral worden opgenomen in de levermetastasen; er is geen depositie van macroaggregaten zichtbaar buiten de lever.



FIGUUR 3 Radiofrequente ablatie (RFA) van een niertumor: (a) onder CT-geleiding worden 3 RFA-probes in een niertumor geplaatst bij een patiënt in buikligging; (b) de 3 percutaan geplaatste RFA-probes.

is. Deze wekt een wisselstroom op waardoor het weefsel rondom de tip verhit wordt. Daarbij loopt de weefseltemperatuur lokaal op tot boven 80°C , zodat de tumorcellen worden vernietigd. De hele ingreep wordt bij voorkeur in dagbehandeling uitgevoerd met de patiënt onder narcose. De grootste studie tot nu toe naar de effectiviteit van CT-geleide RFA voor de behandeling van niertumoren omvatte 104 inoperabele patiënten met 125 niercelcarcinomen.²⁴ De diameter van de tumoren varieerde van 0,6 tot 8,8 cm. Totale tumorablatie werd bereikt bij 116 van de 125 tumoren (93%). Alle niercelcarcinomen kleiner dan 4 cm werden succesvol geableerd.

De belangrijkste complicaties waren het optreden van een retroperitoneaal hematoom, al dan niet met doorbraak naar de vrije buikholte waarvoor een bloedtransfusie nodig was (< 1%), letsel aan de urineleider resulterend in een ureterstrictuur (< 2%), of beschadiging van een aangrenzende darmstructuur (< 2%).

De conclusie was dat CT-geleide RFA van inoperabele patiënten met niercelcarcinoom een veilige en effectieve techniek is voor het behandelen van tumoren < 4 cm. Tot

op heden zijn er geen gerandomiseerde studies waarin RFA is vergeleken met chirurgische behandeling van niercelcarcinoom in stadium T1a (tumor < 4 cm). In de klinische praktijk blijft RFA dus voorlopig beperkt tot patiënten bij wie vanwege comorbiditeit geen operatie mogelijk is.

CONCLUSIE

Radiologische interventies vormen een nieuw alternatief naast de drie traditionele pijlers, te weten chirurgie, chemotherapie en radiotherapie, waarop de behandeling van patiënten met kanker berust. De kracht van de nieuwe technieken is het gebruik van beeldsturing tijdens de behandeling. Prospectieve gerandomiseerde studies zijn nodig om de effectiviteit en de winst wat betreft overleving van de radiologische interventies bij patiënten met kanker aan te tonen; zo zou men de toepassing ervan naast de bestaande traditionele behandelingen kunnen rechtvaardigen. De behandeling van patiënten met kanker is een typisch multidisciplinaire aangelegenheid. Het is te verwachten dat de interventieradiologen gezien de ontwikkelingen binnen hun vakgebied daar de komende jaren in toenemende mate bij betrokken zullen worden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 26 juni 2009

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2009;153:A532

➤ Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk

LEERPUNTEN

- **Oncologische interventieradiologie is een nieuw specialisme dat zich toelegt op beeldgestuurde minimaal invasieve behandeling van patiënten met kanker.**
- **Naast de drie conventionele pijlers waarop traditioneel de behandeling van een patiënt met kanker berust, te weten chirurgie, chemotherapie en radiotherapie, vormen radiologische oncologische interventies een nieuw vierde alternatief.**

LITERATUUR

- 1 Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta Radiol.* 1953;39:368-76.
- 2 Tetteroo E, van der Graaf Y, Bosch JL, van Engelen AD, Hunink MG, Eikelboom BC, et al. *Lancet.* 1998;351:1153-9.
- 3 Hehenkamp WJ, Volkers NA, Donderwinkel PF, de Blok S, Birnie E, Ankum WM, et al. Uterine artery embolization versus hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids (EMMY trial): peri- and postprocedural results from a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1618-29.
- 4 Geschwind JF, Soulen MC. *Interventional Oncology: principles and practice.* New York: Cambridge University Press; 2008.
- 5 Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;18:1734-9.
- 6 Vente MA, Wondergem M, van der Tweel I, van den Bosch MA, Zonnenberg BA, Lam MG, et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured meta-analysis. *Eur Radiol.* 2009;19:951-9.
- 7 Goldberg SN, Bonn J, Dodd G, Dupuy D, Geschwind JH, Hicks M, et al. Society of Interventional Radiology Interventional Oncology Task Force: interventional oncology research vision statement and critical assessment of the state of research affairs. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:1287-94.
- 8 Gervais DA, Goldberg SN, Brown DB, Soulen MC, Millward SF, Rajan DK. Society of Interventional Radiology position statement on percutaneous radiofrequency ablation for the treatment of liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 2009;20:3-8.
- 9 Van Delden OM, Lameris JS. Percutaneous drainage and stenting for palliation of malignant bile duct obstruction. *Eur Radiol.* 2008;18:448-56.
- 10 Deurloo EE, Schultze Kool LJ, Kröger R, van Coevorden F, Balm AJ. Percutaneous radiological gastrostomy in patients with head and neck cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:94-7.
- 11 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- 12 Bennett JJ, Cao D, Posner MC. Determinants of unresectability and outcome of patients with occult colorectal hepatic metastases. *J Surg Oncol.* 2005;92:64-9.
- 13 Zuckerman DS, Clark JW. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current questions. *Cancer.* 2008;112:1879-91.
- 14 Bierman HR, Byron RL Jr, Kelly KH, Grady A. Studies on the blood supply of tumors in man. III. Vascular patterns of the liver by hepatic arteriography in vivo. *J Natl Cancer Inst.* 1951;12:107-31.
- 15 Sato KT, Lewandowski RJ, Mulcahy ME, Atassi B, Ryu RK, Gates VL, et al. Unresectable chemorefractory liver metastases: radioembolization with 90Y microspheres – safety, efficacy, and survival. *Radiology.* 2008;247:507-15.
- 16 Gulec SA, Fong Y. Yttrium 90 microsphere selective internal radiation treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg.* 2007;142:675-82.
- 17 Gray B, van Hazel G, Hope M, Burton M, Moroz P, Anderson J, et al. Randomised trial of SIR-spheres plus chemotherapy vs. chemotherapy. *Ann Oncol.* 2001;12:1711-20.
- 18 Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, et al. Randomised phase 2 trial of SIR-spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2004;88:78-85.
- 19 Ahrar K, Matin S, Wood CG, Wallace MJ, Gupta S, Madoff DC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of renal tumors: technique, complications and outcomes. *J Vasc Interv Radiol.* 2005;16:679-88.
- 20 Rizk E. Surgical management of renal tumors. *Radiol Clin North Am.* 2003;41:1053-65.
- 21 Kutikov A, Kunkle DA, Uzzo RG. Focal therapy for kidney cancer: a systematic review. *Curr Opin Urol.* 2009;19:148-53.
- 22 Gillams AR. The use of radiofrequency in cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:1825-9.
- 23 Zagoria R, Hawkins A, Clark P, Hall MC, Matlaga BR, Dyer RB, et al. Percutaneous CT guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183:201-7.
- 24 Zagoria RJ, Traver MA, Werle DM, Perini M, Hayasaka S, Clark PE. Oncologic efficacy of CT-guided percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinomas. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:429-36.