

Kanker Breed

TIJDSCHRIFT VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR ONCOLOGIE | DECEMBER 2011

Radiologie

03



Niet-invasieve behandeling van borstkanker met ultrageluid

Holmiumbolletjes combineren nucleaire en radiologische behandeling voor levertumoren, interview met KWF-fellow Marnix Lam

Radiofrequente ablatie (RFA) voor niertumoren

Trans-Arteriële Chemo-Embolisatie (TACE) van levertumoren

Holmiumradio-embolisatie voor levermetastasen

Beeldgestuurde oncologische interventieradiologie: evaluatie van innovatie

KANKER BREED

Kanker Breed is het multi-disciplinaire tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Oncologie (NVvO; www.nvvoncologie.nl).

REDACTIERAAD

Dr. Th. van Dalen
Prof. dr. P.J. van Diest
Prof. dr. P.M. Hoogerbrugge
Prof. dr. H.A.M. Neumann
Dr. R.H. Sijmons

GASTREDACTEUREN

Prof. dr. M.A.A.J. van den Bosch

(REDACTIE)SECRETARIAAT

Dr. M.A. Kusters-van Someren
Ambachtsring 25
3981 TA Bunnik
Tel.: (030) 276 75 22
E-mail: redactie@nvvoncologie.nl

UITGEVER, BUREAU-REDACTIE EN ADVERTENTIES

DCHG medische communicatie
Hendrik Figeeweg 3G-20
2031 BJ Haarlem
Tel.: (023) 551 48 88
E-mail: marjolijn.bontje@dchg.nl

VERSCIJNING

Kanker Breed verschijnt in februari, mei, augustus en november

SLUITINGS- en KOPIJ

10 januari, 1 april, 1 juli en 10 oktober

Kanker Breed wordt kosteloos verstuurd aan alle leden van de NVvO.

Kosten lidmaatschap: 35 euro per jaar. Opzegging: schriftelijk of per e-mail via het secretariaat, voor 1 november van het jaar voorafgaand aan het jaar van opzegging.

Niets uit deze uitgave mag worden overgenomen zonder toestemming van de uitgever of de redactieraad. De uitgever en de redactieraad zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van deze uitgave.

ISSN 1879-5617

Inhoud

Niet-invasieve behandeling van borstkanker met ultrageluid <i>L.G. Merckel, K.G.A. Gilhuijs, L.W. Bartels, M.A.A.J. van den Bosch</i>	03
► INTERVIEW	
Holmiumbolletjes combineren nucleaire en radiologische behandeling voor levertumoren, interview met KWF-fellow Marnix Lam <i>E.G. van Laar</i>	07
Radiofrequente ablatie (RFA) voor niertumoren <i>W. Prevoo</i>	11
Trans-Arteriële Chemo-Embolisatie (TACE) van levertumoren <i>M.R. Meijerink</i>	15
Holmiumradio-embolisatie voor levermetastasen <i>M.L.J. Smits, J.F.W. Nijsen</i>	20
Beeldgestuurde oncologische interventieradiologie: evaluatie van innovatie <i>S.C.E. Diepstraten, M.A.A.J. van den Bosch, H.M. Verkooijen</i>	23
► VERENIGINGSNIEUWS	
70ste NVvO-Oncologiedag: Longkanker	27
► AGENDA	
► AANGESLOTEN BIJ DE NVvO	
Nederlandse Vereniging voor Radiologie	28
► REISVERSLAG	
René Vogels Reisbeurs: reisverslag LRRC50, een gen betrokken bij ciliefunctie en tumorigenese <i>Sander Basten</i>	30
René Vogels Reisbeurs: reisverslag Data-analyse ChIPseq- en RNAseq-data om de tumoronderdrukkende van histon- met-hyltransferase enzym SETD2 in niercellen te onderzoeken <i>Gerben Duns</i>	32

De radioloog als behandelaar van kanker

Sinds de ontdekking van de zogenaamde 'X-Strahlen' door W.C. Röntgen in 1895, hebben radiologen patiënten behandeld. Hoewel de eerste decennia röntgenstralen vooral werden gebruikt voor diagnostiek, ontwikkelde zich langzaam aan de therapie. Röntgenstralen werden ingezet voor het behandelen van huidafwijkingen zoals bijvoorbeeld eczeem, maar later ook voor behandeling van tumoren. Hieruit is in de jaren zestig het vakgebied van de radiotherapie voortgekomen. De splitsing van de röntgenologie in de twee vakgebieden radiotherapie en radiologie was helaas onvermijdelijk.

Voor de radiologie bood het wel de mogelijkheid om meer nadruk te leggen op de ontwikkelingen van innovatieve beeldvormende technieken zoals CT, echografie en MRI. Een ander belangrijk onderdeel wat ontstond in 1963 was de interventieradiologie. In dat jaar publiceerde Charles Dotter, interventieradioloog in de VS, als eerste een methode waarbij katheters in de bloedbaan gebruikt werden om een vernauwing in een slagdader te behandelen. Dit deed hij door katheters van een steeds grotere diameter over elkaar heen te schuiven. Vrij kort daarna zou die methode vervangen worden door de zogenaamde ballondilatatie, ontwikkeld door Gruentzig. Later werd de methode in ons land bekend onder de naam 'dotteren'; een eenvoudige en effectieve methode voor het behandelen van patiënten met slagaderverkalking. De impact van deze behandelingen hebben we allemaal de afgelopen veertig jaar kunnen waarnemen. In nagenoeg het hele vasculaire veld is er een verschuiving geweest van open chirurgische ingrepen, naar beeldgestuurde endovasculaire behandelingen door de interventieradioloog. Voordelen voor de patiënt waren evident: minder kans op complicaties, snel herstel en behoud van kwaliteit van leven.

Het aankomende decennium zullen we gaan zien dat deze verschuiving van open procedures naar gesloten beeldgestuurde behandelingen ook gaat plaatsvinden op het gebied van kankerbehandeling. De kern van onze behandelingen is dat we met beelden in het lichaam kijken waar de tumor precies zit en met kleine instrumenten de tumor behandelen, waarbij zoveel mogelijk van het gezonde weefsel rondom de tumor gespaard wordt. Het voordeel voor de patiënt is dat er dan geen operatie meer nodig is. Dit 'opereren zonder

snijden' wordt in vakjargon omschreven als 'oncologische interventies'. In deze uitgave van Kanker Breed geven we u een overzicht van de oncologische interventies in Nederland. Naast bekende technieken die veelvuldig in de kliniek gebruikt worden zoals radiofrequente ablatie (RFA) van niertumoren en transarteriële chemo-embolisatie (TACE) van levertumoren, zijn er ook artikelen over recente innovaties die eraan gaan komen, zoals de holmiumradio-embolisatie van levertumoren en MR-geleide High Intensity Focused Ultrasound van borstkanker. Nieuwe behandelingen hebben alleen kans van slagen in de klinische praktijk als de veiligheid en effectiviteit voor patiënten is bewezen. Hoe oncologische interventies geëvalueerd moeten worden is beschreven in de bijdrage van dr. Verkooijen. Zij benadrukt ook het belang voor het meenemen van kwaliteit van leven in elke vorm van klinisch oncologische onderzoek.

Als beroepsgroep van interventieradiologen zullen we erop moeten toezien dat we ons ontwikkelen tot klinische behandelaars. Het goed uitvoeren van een procedure moet vervangen worden door het behandelen van een patiënt in een totaal pakket. Dat betekent dat de inhoud van ons werk zal gaan verschuiven naar het draaien van poli's waar we zelf patiënten kunnen ontvangen en kunnen informeren, we de behandeling uitvoeren, maar ook de nazorg voor patiënt kunnen garanderen door opname op een (eigen) verpleegafdeling, statusvoering en directe communicatie met verwijzend specialist. Alleen op deze manier worden radiologen serieuze partners binnen het multidisciplinaire oncologische team rondom de patiënt. Naast chirurgen, oncologen en radiotherapeuten, vormen de radiologen de vierde speler in het team van behandelaars.

De artikelen in deze uitgave van Kanker Breed geven een overzicht van de oncologische interventies, en de nieuwe rol van de interventieradioloog bij behandeling van patiënten met kanker. Het is te verwachten dat door het gebruik van beeldvormende technieken de behandeling van kanker in de toekomst revolutionair zal veranderen.

*Maurice van den Bosch,
Hoogleraar Interventie Radiologie
UMC Utrecht*

Niet-invasieve behandeling van borstkanker met ultrageluid

L.G. Merckel, K.G.A. Gilhuijs, L.W. Bartels, M.A.A.J. van den Bosch

INLEIDING

Het diagnosticeren en behandelen van borstkanker blijft een zeer actueel thema. Als gevolg van de toenemende incidentie zal 1 op de 8 à 9 vrouwen in Nederland door deze ziekte getroffen worden. De invoering van het bevolkingsonderzoek draagt eraan bij dat indolente vormen van kanker vaker ontdekt worden, waardoor overbehandeling een reëel gevaar is. Een minimaal of niet-invasieve behandeling van borstkanker biedt de mogelijkheid om tumoren met weinig bijkomende morbiditeit te behandelen. In dit artikel beschrijven we de huidige kennis en uitdagingen in het onderzoek naar MRI-geleide 'high-intensity focused ultrasound' (MR-HIFU) ablatie van kwaadaardige tumoren in de borst.

ONTWIKKELINGEN IN DE BEHANDELING VAN BORSTKANKER

De afgelopen 100 jaar is de behandeling van borstkanker ingrijpend veranderd. Aan het einde van de 19e eeuw onderging iedere borstkankerpatiënt een radicale mastectomie. Volgens de destijds heersende 'Halstedianse' theorie begint borstkanker als lokale ziekte, waarna tumorcellen zich vanuit de primaire tumor via aangrenzende lymfebanen door het lichaam verspreiden. Agressieve lokale controle werd in deze tijd dan ook beschouwd als het voornaamste doel van de behandeling. In reactie hierop ontstond de 'systemische' theorie, waarbij chemotherapie juist gezien werd als belangrijkste onderdeel van borstkankerbehandeling. Deze theorie ontstond doordat borstkankerpatiënten metastasen op afstand bleven ontwikkelen, ondanks dat zij lokaal agressieve chirurgie hadden ondergaan.

Naar aanleiding hiervan werd in de jaren zeventig de borstsparende therapie geïntroduceerd, en in 1985 werd dit de standaardbehandeling bij patiënten met kleinere borsttumoren. Het belang van additionele radiotherapie na borstsparende chirurgie is aangetoond in een aantal grote gerandomiseerde studies,¹ en ook systemische therapie heeft zijn grote waarde binnen de behandeling van borstkanker bewezen.² Er wordt tegenwoordig zelfs gesproken over een derde theorie die probeert de eerdere hypothesen te combineren, maar het is duidelijk dat de boeken over dit onderwerp nog niet gesloten zijn.

In de jaren negentig werden de eerste artikelen gepubliceerd over de resultaten van minimaal invasieve behandeling van borstkankerpatiënten. Tumorablatie kan onder andere plaatsvinden door middel van bevrozing, laserlicht, RF-velden en gefocuseerd ultrageluid. Minimaal invasief behandelen biedt een aantal voordelen. Het kan bijdragen aan een beter cosmetisch resultaat, postoperatieve complicaties reduceren en de psychische belasting van een behandeling verminderen.

WAT IS MR-HIFU?

MRI-geleide 'high-intensity focused ultrasound' (MR-HIFU) is een nieuwe techniek waarbij een geheel niet-invasieve thermische behandeling wordt gecombineerd met beeldvorming en sturing van de behandeling op basis van MR-beelden. Bij een behandeling met MR-HIFU maakt men gebruik van een combinatie van een MRI-scanner en een therapeutische ultrageluidstransducer die geïntegreerd is in een MRI-tafel. De transducer zendt hoogfrequent ultrageluid uit in een convergerende bundel, waardoor een brandpunt of focus met een hoge ultrageluidsintensiteit wordt gecreëerd. In dit brandpunt wordt de akoestische energie omgezet in warmte, waardoor de temperatuur binnen enkele seconden tot boven de 56 graden Celsius kan oplopen. Boven deze temperatuur denatureren eiwitten en treedt coagulatieneecrose van weefsel op.³ Een groot voordeel van een behandeling met MR-HIFU is dat deze volledig beeldgestuurd kan plaatsvinden. De MRI-scanner genereert 3D-beelden met een hoge anatomische resolutie, waardoor voorafgaand aan de behandeling de tumor in beeld kan worden gebracht en de behandeling op basis van deze beelden gepland kan worden. Een

tweede voordeel van MRI is de mogelijkheid om 'in real-time' de weefseltemperatuur te meten door middel van dynamische MR-sequenties. Het meten van de temperatuur is cruciaal om te beoordelen of het focus zich op de juiste plek bevindt. Ook kan hiermee de thermische dosis in het doelgebied gevalideerd worden. Daarnaast kan opwarming in omliggende structuren worden waargenomen, waardoor de veiligheid van de patiënt gedurende de behandeling gewaarborgd blijft. Beeldvorming met MRI kan aansluitend aan de behandeling gebruikt worden om het resultaat te evalueren door bijvoorbeeld perfusiemetingen te verrichten.

LITERATUUR

Er zijn slechts een aantal artikelen gepubliceerd over de behandeling van borstkankerpatiënten met HIFU. Enkele artikelen beschrijven echogeleide HIFU-behandelingen, echter de meeste studies gebruikten MRI om de HIFU-behandeling te plannen en te volgen.⁴ Bijna alle studies werden uitgevoerd volgens een zogenaamd 'treat-and-resect' protocol, waarbij patiënten eerst behandeld werden met HIFU en hierna conventionele chirurgie ondergingen. Na de operatie kan het resectiepreparaat histologisch beoordeeld worden op necrose van tumorcellen. Resultaten van deze studies zijn tot nu toe relatief teleurstellend. Bij de MRI-geleide HIFU-behandelingen werd slechts bij 20% tot 50% van de patiënten volledige necrose van de tumor vastgesteld. De genoemde publicaties stammen uit de periode tussen 2001 en 2006, waarna tot op heden een stilte is gevallen. Theoretisch lijkt MR-HIFU een veelbelovende techniek om patiënten met borstkanker geheel niet-invasief te behandelen. Maar waarom lijken de ontwikkelingen stil te staan en blijven nieuwe patiëntenstudies uit? In de volgende alinea's willen wij een aantal mogelijke oorzaken bespreken.

WELKE PATIËNTEN?

Het is lastig om te bepalen welke categorie patiënten het meeste baat heeft bij minimale of niet-invasieve behandeling. MR-HIFU kan worden overwogen bij patiënten die geen chirurgie willen ondergaan, of bij oudere patiënten met een hoge morbiditeit en een relatief korte levensverwachting. Deze groep patiënten is echter klein, waardoor te betwijfelen valt of MR-HIFU een voldoende kostenefficiënt alternatief is.

Als gevolg van het bevolkingsonderzoek is een stijging geconstateerd in het aantal patiënten dat gediagnosticeerd wordt met borstkanker in een vroeg stadium. Opvallend is echter dat deze stijging niet gepaard gaat met een gelijkmatige daling in mortaliteit. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat bij screening indolente vormen van borstkanker ontdekt worden, terwijl de agressieve vormen worden gemist door een te groot tijds-

interval tussen de verschillende momenten van screening. Het gevaar van bevolkingsonderzoek is dan ook overbehandeling van deze indolente tumoren, waarbij behandeling nauwelijks of geen invloed zal hebben op de prognose.⁵ Het is daarom belangrijk om voorafgaand aan behandeling van borstkanker, onderscheid te kunnen maken tussen indolente en agressieve tumoren. Hierdoor kunnen borstkankerpatiënten met een relatief gunstige prognose in de toekomst minder agressief behandeld worden.

WELKE TUMOREN?

In theorie komen tumoren met een laag risico op positieve snijranden na conventionele chirurgie het meest in aanmerking voor minimaal invasieve behandeling. Het risico op positieve snijranden wordt groter naarmate de tumor uitgebreider en multifocaler is. Faverly definieerde tumoren die in aanmerking komen voor borstsparende behandeling als 'tumoren met een beperkte spreiding', waarbij buiten 10 mm van de rand van de dominante tumormassa geen DCIS, invasieve component of lymfatische emboli aanwezig zijn.⁶ Deze definitie kan eveneens van toepassing zijn op patiënten die minimaal of niet-invasief behandeld worden. De definitie van Faverly is gebaseerd op de resultaten van mammografie en pathologie alleen. Wanneer ook de informatie van MRI wordt meegenomen, wordt een tumor met een beperkte tumorspreiding gedefinieerd als een invasief carcinoom zonder additionele tumorfoci op 10 mm afstand van de primaire tumor zichtbaar op MRI. Borsttumoren met een beperkte tumorspreiding zijn geassocieerd met de manier waarop zij op mammografie en MRI worden afgebeeld, een positieve oestrogeen receptor en geen of weinig DCIS in de primaire tumor.

HET BELANG VAN MARGES EN ADDITIONELE RADIOTHERAPIE

Bij een borstsparende operatie streeft de chirurg eraan om een marge van minstens 10 mm rondom de primaire tumor mee te excideren. Uit de literatuur blijkt echter dat in bijna de helft van de patiënten additionele tumorfoci in de borst aanwezig zijn.⁷ Deze microscopische foci blijven na een borstsparende operatie in situ en verklaren waarom additionele radiotherapie zo belangrijk is. Met het oog op MRI-geleide behandelingen onderzocht een recente studie uit het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis de correlatie tussen de laesie zichtbaar op MRI en pathologie. In 48% van de patiënten was microscopische ziekte aanwezig binnen 10 mm van de tumor die zichtbaar was op MRI. Daarnaast bleek dat als bij een HIFU-behandeling een rand van 10 mm wordt meegenomen, 25% van de patiënten alsnog aanvullend radiotherapeutisch behandeld zal moeten worden met een ruime (>10 mm) marge.⁸ Deze resultaten suggereren dat addi-

tionele radiotherapie een belangrijke rol zal spelen bij niet-invasieve behandeling van borstkanker. Doordat de tumor na MR-HIFU in situ blijft, kan de radiotherapeut de behandeling exact plannen op basis van de positie van het behandelde gebied zonder dat de borst vervormd is door chirurgie. Momenteel wordt een radiotherapeutische behandeling gepland op basis van de excisieholte of het litteken van de operatie, maar de exacte positie van het originele tumorbed kan nooit met zekerheid worden teruggevonden. Doordat rekening gehouden wordt met deze onzekerheid zijn huidige bestralingsvelden relatief groot, wat ten koste gaat van de cosmetiek na de behandeling. MRI-geleide radiotherapie is op dit moment geen conventionele behandelingsoptie, maar in het UMC Utrecht wordt een bestralingsapparaat ontwikkeld dat vooraf en tijdens de behandeling gestuurd kan worden op basis van MR-beelden.⁹

RISICOPROFILERING VAN DE PATIËNT VOORAFGAAND AAN MR-HIFU

Classificatiesystemen die gebruikt worden om de prognose van een patiënt te bepalen zijn naast leeftijd veelal gebaseerd op de volgende drie prognostische factoren: lymfeklierstatus, tumorgrading en tumorgrootte. Op basis van deze factoren wordt onder andere de indicatie voor systemische chemo- en/of endocriene therapie na primaire locoregionale behandeling bepaald. Het is dan ook heel belangrijk dat deze factoren vóór start van de HIFU-behandeling bekend zijn.

De lymfeklierstatus van de oksel is de belangrijkste prognostische factor bij patiënten die gediagnosticeerd zijn met borstkanker met een invasieve component. Een aantal jaar geleden was het okselklierstoilet de gouden standaard om lymfeklieren te stageren. Vanwege de hoge morbiditeit is het okselklierstoilet tegenwoordig vervangen door de minder invasieve schildwachtklierprocedure. Deze procedure is echter tijdrovend en wordt grotendeels tijdens de operatie uitgevoerd. Er wordt daarom nog gezocht naar een minder invasieve oplossing om lymfeklieren te stageren. Mogelijke opties hiervoor zijn contrastechografie met microbellen, diffusiegevoegen MRI, beeldvorming van de lymfeklieren met MRI bij ultrahoge veldsterkte of FDG-PET. De toekomst zal moeten uitwijzen welke van deze technieken het meest geschikt is om positieve lymfeklieren te detecteren. Een tweede belangrijke prognostische factor is de tumorgraad. Histologische informatie over tumorkarakteristieken zoals tumorgraad, gevoeligheid van hormoonreceptoren en Her2-overexpressie, zal voorafgaand aan de HIFU-behandeling met dikke naald biopten verkregen moeten worden. Ook op dit gebied wordt onderzoek gedaan om op minder invasieve wijze deze karakteristieken te kunnen bepalen. Moleculaire beeldvorming kan hierbij een rol spelen, en ook zijn speciale computerprogramma's ontwik-

keld met als doel om de prognose van een tumor te kunnen voorspellen op basis van MR-beelden. Als laatste kan de tumorgrootte na HIFU-behandeling niet meer macroscopisch worden opgemeten, omdat het behandelde gebied in de borst blijft. De grootte van een invasieve tumor kan met behulp van MRI echter nauwkeurig worden gemeten.¹⁰

MR-HIFU-BORSTSYSTEEM

In het UMC Utrecht is recent een MR-HIFU-systeem geïnstalleerd dat speciaal ontwikkeld is om tumoren in de borst te behandelen. Dit borststelsel bestaat uit een MRI-tafel met in het midden een kom waar de aangedane borst tijdens de behandeling in komt te hangen (figuur 1). Een belangrijk kenmerk van het borststelsel is dat de transducerelementen in 270 graden rondom de



Figuur 1. MRI-scanner met een tafel waarin de therapeutische ultrageluidtransducer is ingebouwd. Deze tafel is speciaal gemaakt voor de behandeling van tumoren in de borst.

borst zijn gerangschikt (figuur 2). In eerdere studies werden patiënten behandeld met een HIFU-systeem dat initieel bedoeld is voor de behandeling van myomen in de baarmoeder, waarbij het ultrageluid vanuit de MRI-tafel komt. Bij een behandeling met het MR-HIFU-borststelsel komt het ultrageluid van opzij de borst in, waardoor het risico op ongewenste opwarming van ribben, hart en longen afneemt. De opstelling met een ring van transducers rondom de borst geeft ook een grote apertuur, waardoor de energiedepositie in de huid en in het subcutane weefsel tussen transducer en tumor kleiner is dan bij de opstelling met een transducer die ultrageluid vanuit de MRI-tafel omhoog stuurt. Hiernaast biedt het systeem ook de mogelijkheid om volumetrisch te verhitten, waarbij in korte tijd een groter volume verhit kan worden in vergelijking met puntsgewijze



Figuur 2. Close-up van de tafel van het borststelsysteem, waarbij de transducers rondom de kom duidelijk zichtbaar zijn. Patiënten zullen tijdens de MR-HIFU-behandeling op hun buik liggen terwijl de aangedane borst in de kom hangt.

wijze ablaties. De grootte van dit gebied wordt bepaald op basis van feedback van de MRI-scanner, die informatie terugkoppelt over de temperatuur en afgegeven thermische dosis.

TOEKOMST

In het UMC Utrecht zal binnenkort gestart worden met een studie waarbij patiënten een MRI-geleide HIFU-behandeling krijgen op dit systeem. De studie zal uitgevoerd worden volgens een 'treat-and-resect' protocol. Het doel van deze studie is om de veiligheid en effectiviteit van het borststelsysteem te bepalen. In de toekomst zal een selecte groep borstkankerpatiënten in aanmerking komen voor behandeling met MR-HIFU. Voordat deze nieuwe techniek routinematig in de kliniek geïmplementeerd kan worden, zijn er echter nog een aantal uitdagingen waar een oplossing voor gezocht moet worden.

LITERATUUR

1. Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E et al. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985 March 14;312(11):665-73.
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005 May 14;365(9472):1687-717.
3. Jolesz FA, Hynynen K, McDannold N, Tempany C. MR imaging-controlled focused ultrasound

ablation: a noninvasive image-guided surgery. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2005 August;13(3):545-60.

4. Schmitz AC, Gianfelice D, Daniel BL, Mali WP, Bosch MA van den. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol* 2008 July;18(7):1431-41.
5. Esserman L, Shieh Y, Thompson I. Rethinking screening for breast cancer and prostate cancer. *JAMA* 2009 October 21;302(15):1685-92.
6. Faverly DR, Hendriks JH, Holland R. Breast carcinomas of limited extent: frequency, radiologic-pathologic characteristics, and surgical margin requirements. *Cancer* 2001 February 15;91(4):647-59.
7. Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JH, Verbeek AL, Schnitt SJ et al. The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J Clin Oncol* 1990 January;8(1):113-8.
8. Schmitz AC, Bosch MA van den, Loo CE, Mali WP, Bartelink H, Gertenbach M, Holland R et al. Precise correlation between MRI and histopathology - exploring treatment margins for MRI-guided localized breast cancer therapy. *Radiother Oncol* 2010 November;97(2):225-32.
9. Raaymakers BW, Boer JC de, Knox C, Crijns SP, Smit K, Stam MK, Bosch MR et al. Integrated megavoltage portal imaging with a 1.5 T MRI linac. *Phys Med Biol* 2011 October 7;56(19):N207-N214.
10. Boetes C, Mus RD, Holland R, Barentsz JO, Strijk SP, Wobbes T, Hendriks JH et al. Breast tumors: comparative accuracy of MR imaging relative to mammography and US for demonstrating extent. *Radiology* 1995 December;197(3):743-7.

CORRESPONDENTIE

L.G. Merckel
Arts-onderzoeker Radiologie
Afdeling Radiologie, UMC Utrecht
Telefoon: +31(0)88-75550286
E-mail: L.G.Merckel-2@umcutrecht.nl

K.G.A. Kilhuijs
Associate Professor
Afdeling Radiologie / Image Sciences Institute
UMC Utrecht

L.W. Bartels
Associate Professor
Image Sciences Institute, UMC Utrecht

M.A.A.J. van den Bosch
Professor Interventieradiologie
Afdeling Radiologie, UMC Utrecht

► INTERVIEW

Holmiumbolletjes combineren nucleaire en radiologische behandeling voor levertumoren

Interview met KWF-fellow Marnix Lam

E.G. van Laar

INLEIDING

KWF Kankerbestrijding verstrekt jaarlijks verschillende fellowships aan toptalenten in het kankeronderzoek. In 2010 werd het KWF-fellowship voor translationeel en toegepast kankeronderzoek voor het eerst toegekend. Dr. Marnix Lam, nucleair geneeskundige en in opleiding tot radioloog, is een van de gelukkigen aan wie deze subsidie is toegekend. Hij zal deze ondersteuning gebruiken voor de ontwikkeling van een radioactieve behandeling voor levertumoren.

Na zijn studie geneeskunde in Utrecht wijdde Marnix Lam zich aan de nucleaire geneeskunde. In 2007 rondde hij zijn opleiding af en mocht zich nucleair geneeskundige noemen. Tijdens de opleiding werd zijn interesse voor het klinisch onderzoek gewekt, met name voor nucleaire therapie gericht op oncologie en radioactieve medicijnen. Daarnaast fascineerde ook het aan de nucleaire geneeskunde grenzende vakgebied radiologie hem. Hij startte dan ook met een tweede opleiding, die tot radioloog. Hij was een van de eersten in Nederland die deze combinatie van specialismen aanging. Nu gebruikt hij, met hulp van KWF Kankerbestrijding, zijn kennis uit beide vakgebieden om een radioactieve behandeling voor levertumoren te ontwikkelen.



WIE IS MARNIX LAM?

- Geboren op 24 oktober 1975 in Berkel en Rodenrijs
- Studeerde geneeskunde aan de Universiteit van Utrecht
- Rondde in 2007 zijn opleiding nucleaire geneeskunde af en ging vervolgens in opleiding tot radioloog bij het UMC Utrecht
- Promoveerde op 24 juni 2009 aan de Universiteit van Utrecht op het proefschrift *Improving radionuclide therapy in prostate cancer patients with metastatic bone pain* met als begeleiders prof. dr. P.P. van Rijk, dr. B.A. Zonnenberg en dr. J.M.H. de Klerk
- Is nu werkzaam als stafid bij de afdeling radiologie en nucleaire geneeskunde als nucleair geneeskundige en tevens in opleiding tot radioloog
- Kreeg in 2010 een fellowship translationeel en toegepast kankeronderzoek van KWF Kankerbestrijding toegekend voor zijn onderzoeksvorstel *Oncology in the imaging division: a bridge to successful translational research*
- Specialismen: oncologie, nucleaire therapie en radiologie
- Woont in Zeist, is getrouwd en heeft twee kinderen

Waarom de keuze om na nucleaire geneeskunde met de opleiding radiologie te starten?

De twee vakgebieden zijn de laatste jaren steeds meer naar elkaar toegekomen. In het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) is er een groeiende samenwerking tussen deze twee specialismen. Zeker in de oncologie levert de combinatie tussen nucleaire en radiologische technieken waardevolle resultaten op. Voorbeelden van gecombineerde technieken zijn PET-CT en PET-MRI. Tot voor kort was het zo dat bij het gebruik van twee technieken de beoordeling bij verschillende specialisten terecht kwam. Een nucleair geneeskundige bekeek de PET-scan en de radioloog evalueerde de CT-scan. In het UMCU is besloten, aangezien de patiënt centraal staat, dat het beter is één specialist naar het totaal plaatje van verschillende onderzoeken te laten kijken. Daarom zijn de afdelingen Radiologie en Nucleaire geneeskunde inmiddels samengevoegd. Er is nu een aantal mensen dat een brug slaat tussen de twee vakgebieden en twee specialismen, ik ben daar een van. Binnen zowel de nucleaire geneeskunde als de radiologie heb ik me toegelegd op het subspecialisme oncologie, ook tijdens mijn promotie.

Wat hebt u onderzocht tijdens uw promotie?

Ik heb onderzoek gedaan naar de behandeling van pijnlijke uitzaaiingen van kanker in de botten. Daarbij heb ik me met name gericht op botmetastasen bij patiënten met prostaatkanker. Er zijn verschillende behandelmethoden om klachten zoveel mogelijk tegen te gaan; een daarvan is het gebruik van botzoekende radiofarmaca. Met behulp van deze radiofarmaca, die zich concentreren in de uitzaaiingen van kanker in de botten en zo een bestraling geven, kan vermindering van pijn optreden. Omdat radiofarmaca radioactieve geneesmiddelen zijn, is er een potentieel stralingsrisico. Daarom is gekeken naar de distributie en farmacokinetiek van het botzoekende radiofarmacon in het lichaam. We hebben aangetoond dat, met een aantal simpele maatregelen, de behandeling met radioactieve medicijnen veilig is voor de patiënt en zijn of haar omgeving. We hebben tevens laten zien dat botzoekende radiofarmaca veilig gelijktijdig gebruikt kunnen worden met het bisfosfonaat zoledroninezuur. Tevens zijn er combinaties met het chemotherapeuticum capecitabine mogelijk. Na mijn promotie ben ik doorgegaan met het ontwikkelen van een nieuwe nucleaire therapie, maar ditmaal gericht op levertumoren.

Hoe ziet het project eruit waarvoor u het fellowship hebt ontvangen?

Ik heb het fellowship ontvangen voor mijn onderzoek naar een nucleaire therapie voor levertumoren, radio-embolisatie met holmiummicrosferen

(radioactieve bolletjes). Ik ben erg blij met deze ondersteuning van mijn onderzoek met de titel *Oncology in imaging division: a bridge to successful translational research*. De behandeling van levertumoren is complex, vaak is opereren niet mogelijk vanwege de moeilijk bereikbare plek in de lever en de grote hoeveelheid tumoren. Traditionele bestraling gaat daarentegen ten koste van het gezonde leverweefsel rond de tumoren. Chemotherapie is voor een deel van de patiënten effectief maar voor uitbehandelde patiënten niet meer. We ontwikkelen een nieuwe behandeling met radioactieve holmiumbolletjes, die zich ophopen rond de levertumoren. Tumoren in de lever worden gevoed door de leverarterie. De bolletjes, die worden ingespoten, lopen vast in de kleinste vaten rond de tumor. Met de radioactieve bolletjes worden levertumoren van binnenuit bestraald.

Kunt u wat meer vertellen over de holmiumbolletjes?

De holmiumbolletjes bestaan uit polymelkzuur en holmium en hebben een diameter van 30 µm, oftewel de diameter van een haar. Een soortgelijke therapie bestaat al met hars- en glasbolletjes. Het nadeel van deze bestaande bolletjes is dat je niet kunt zien wat er gebeurt. Het is niet duidelijk welke stralingsdosis voldoende is en je hebt het proces niet goed in beeld. De paramagnetische holmiumbolletjes zijn daarentegen te zien met SPECT en MRI. Met de combinatie van nucleaire technieken en MRI weten we beter waar de bolletjes zich bevinden en hebben we meer informatie om de dosis te bepalen. Hiermee kan de toxiciteit beperkt worden. Met de bestaande bolletjes is het moeilijk te bepalen of patiënten blootstaan aan te weinig of juist te veel radioactieve straling. Deze zogenaamde *image-guided* therapie, die wij ontwikkelen, kan de veiligheid en effectiviteit vergroten. Dit past goed binnen de ontwikkeling van *personalised therapy* en opent de weg voor combinaties met andere therapieën. Zo kan radio-embolisatie in theorie bijvoorbeeld ook gecombineerd worden met een systemische aanpak.

Wat maakt dat dit project het fellowship 'translationeel en toegepast kankeronderzoek' heeft gekregen?

Een van de voorwaarden voor het verkrijgen van het fellowship voor translationeel en toegepast onderzoek, is dat het onderzoek gericht moet zijn op het vertalen van een wetenschappelijke vinding naar een klinische toepassing. En dat is wat we doen. We vinden het belangrijk om deze wetenschappelijke vinding, de holmiumbolletjes, toepasbaar te maken. We hebben de bolletjes ontwikkeld en testen ze inmiddels in patiënten. We hebben ons vanaf het begin heel bewust gericht op de toepassing en hebben altijd de

insteek gehad om de methode, zodra die goed werkt, neer te leggen bij het bedrijfsleven. Op dit moment zijn we bezig met de registratie (CE-markering). De bolletjes worden niet gezien als medicijn maar vallen binnen de categorie medische hulpmiddelen. Ze moeten daarom voldoen aan verschillende regels van de Europese Richtlijn betreffende medische hulpmiddelen en voorzien zijn van het CE-merk, alvorens ze op de markt gebracht mogen worden. Het is voor ons een voordeel dat het een hulpmiddel is omdat dit betekent dat de goedkeuring haalbaar is, de therapie sneller op de markt te brengen is, en dus eerder beschikbaar is voor de patiënt. Anderzijds geeft dit ons ook wetenschappelijk iets meer ruimte. Het scheelt natuurlijk ook dat er al bolletjes op basis van glas en hars zijn, dit maakt dat de weg al enigszins geplaveid is.

De holmiumbolletjes worden nu getest op patiënten. Hoe ziet deze studie eruit?

De eerste patiënten zijn inderdaad al behandeld met de radioactieve holmiumbolletjes. Dit zijn patiënten met zeer moeilijk behandelbare uitzaaiingen in de lever. De verwachting is dat deze therapie het leven met enkele maanden zal kunnen verlengen bij patiënten die na chemotherapie geen behandelopties meer hebben. Op dit moment testen we in een fase-I-onderzoek de veiligheid van de behandeling en kijken we welke hoeveelheid radioactieve holmiumbolletjes geschikt is. In deze dosisescalatiestudie wordt in stappen de dosis verhoogd om zo de dosislimiet te bepalen. De bolletjes worden toegediend via een slangetje in de leverslagader. Binnenkort starten we de fase-II-studie. Die willen we ook hier uitvoeren. We hopen dat de holmiumbolletjes snel op de markt komen en in ziekenhuizen gebruikt kunnen worden.

Het UMCU is voorloper als het gaat om radio-embolisatie en de combinatie van nucleaire en radiologische therapieën. Hoe komt dat?

Zoals gezegd is de samenwerking tussen de radiologie en de nucleaire geneeskunde gestimuleerd door het UMCU. Speerpunt van de divisie is op dit moment de oprichting van het Centrum voor Beeldgestuurde Oncologische Interventies (CBOI). Dit centrum laat zien dat het ziekenhuis de ontwikkeling en toepassingen van dit soort therapieën belangrijk vindt. De samenwerking met de radiologie zorgt voor meer toepassingen. Ook is de samenwerking tussen onderzoekers en artsen goed. We leren veel van elkaar. De onderzoekers zien hoe het in de kliniek toegaat en wij krijgen feeling met wat zij ontwikkelen. Het is een goede zaak dat de grenzen tussen de verschillende specialismen binnen de divisie steeds meer verdwijnen. We werken op een scheidslijn van verschillende gebieden en moeten het samen doen, de patiënt staat immers

centraal. Deze instelling maakt dat we als ziekenhuis op dit gebied goed ontwikkeld zijn. Zo waren we twee jaar lang het enige ziekenhuis in Nederland dat yttrium radio-embolisatie van de lever uitvoerde. De therapie met holmiumbolletjes is de afgelopen vijftien jaar ontwikkeld in het UMCU. Dit werd geïnitieerd door dr. Frank Nijsen, dr. Bernard Zonnenberg en dr. Fred van het Schip. Inmiddels bestaat de onderzoeksgroep uit ongeveer twintig medewerkers.

Het fellowship biedt de mogelijkheid in het buitenland ervaring op te doen. Wat verwacht u van uw stage?

Op dit moment werk ik in Amerika, Stanford University. Ik houd me daar met name met preklinisch onderzoek bezig. Ik kan daar gaan werken onder professor Gambhir, het hoofd van de ziekenhuisafdeling nucleaire geneeskunde en moleculaire beeldvorming van de Stanford University. Gambhir is een nucleaire geneeskundige en een van de toonaangevende onderzoekers in de moleculaire beeldvorming. Ze hebben daar een enorme hoeveelheid imaging-apparatuur en wetenschappers samengebracht die beeldvorming gebruiken om te begrijpen hoe organen en weefsels werken op een (sub)cellulair niveau. Ze zijn in Stanford ook erg gericht op het translationele vlak en zijn dus erg toepassingsgericht. Ik verwacht dat ik daar veel kan leren over de apparatuur en technieken die toegepast worden in preklinisch onderzoek. Het voordeel van het fellowship is dat ik een vrije rol heb en zelf mijn project kan invullen. In eerste instantie zal ik me in Amerika richten op een lever-tumormodel voor genterapie. Ik hoop uit te vinden via welke weg deze therapie het beste werkt, systemisch, via injectie in de tumor, of via een intra-arteriële benadering.

Wat vindt de afdeling van uw buitenlandse avontuur?

De staf hier in het UMCU was eigenlijk direct heel positief over het feit dat ik stage kan lopen in Amerika. Het is fijn te weten dat ik na die twee jaar gegarandeerd weer welkom ben. Ik probeer tussendoor af en toe terug te komen. Ik kan natuurlijk mijn klinische taken niet meer vervullen, maar ik zal wel betrokken blijven bij het onderzoek en meebeslissen in het verloop.

Wat zijn uw doelen met deze techniek in de toekomst?

We willen verder gaan met de ontwikkeling van deze methode. Zo willen we deze techniek ook gaan ontwikkelen voor bijvoorbeeld hersen- en niertumoren. Bij de nieren kunnen de bolletjes, net als bij de lever, ook via de arterie worden ingebracht; bij de hersenen zullen de bolletjes direct in de tumor geïnjecteerd moeten worden. Dit vraagt logischerwijs om andere bolletjes. We

beogen dan ook om nieuwe bolletjes te ontwikkelen voor nieuwe toepassingen. Verder hoop ik bij terugkomst in Nederland een lans te kunnen breken voor het gebruik van de technieken waarmee ik in Amerika in aanraking ben gekomen. Ik zou

graag in het UMCU een brug willen slaan tussen preklinisch onderzoek en de kliniek. Daarnaast hoop ik dat we, als ik terugkom, een heel eind zijn met het fase-II-onderzoek.

KWF-fellowship voor translationeel en toegepast onderzoek

Dit fellowship is bedoeld voor veelbelovende onderzoekers om nieuwe kennis en ervaring op te doen in verschillende facetten van het translationeel of toegepast kankeronderzoek. Per jaar zijn er maximaal twee plaatsen beschikbaar voor dit fellowship. In aanmerking komen onderzoekers uit biomedische disciplines, academici werkzaam binnen de patiëntenzorg en arts-assistenten. Belangstelling voor de oncologie is een vereiste en daarnaast moeten de gegadigden gepromoveerd zijn of binnenkort promoveren. De fellows stellen zelf een programma op voor de duur van

het fellowship (in dit geval vier jaar). Arts-assistenten en academici werkzaam binnen de patiëntenzorg, dienen 0,5 fte op jaarbasis te besteden aan het fellowship en onderzoekers minimaal 0,8 fte. Het programma bestaat uit een of meerdere stages in verschillende instituten in het binnen- en buitenland. Het onderzoek moet (deels) gericht zijn op het vertalen van een wetenschappelijke vinding naar een klinische toepassing, moet samenwerking tussen klinische en niet-klinische disciplines bevatten en moet gebaseerd zijn op data of materiaal afkomstig van patiënten of gezonde vrijwilligers.

Radiofrequente ablatie (RFA) voor niertumoren

W. Prevoo

INLEIDING

Elk jaar wordt bij ongeveer 2000 nieuwe patiënten nierkanker gediagnosticeerd. Dit is ongeveer 2% van alle oncologische tumoren. Zoals ook aangetoond door Kummerlin et al,² blijkt dat in Nederland de incidentie, mortaliteit en incidentie van chirurgisch behandelde tumoren de afgelopen tien tot vijftien jaar vrijwel ongewijzigd is.

Jarenlang is een radicale nefrectomie de gouden standaard geweest, waarbij de totale overleving 88% bedroeg.^{2,3,5} De Landelijke werkgroep Urologische tumoren heeft inmiddels aangegeven dat voor niertumoren < 7 cm een radicale nefrectomie niet meer geïndiceerd is.^{1,3} De incidentie van niertumoren lijkt toe te nemen, omdat door toename van CT- en MRI-onderzoeken, bij toeval (incidentalomen) kleine niertumoren worden ontdekt.^{1,2} Bij deze kleine, meest asymptomatische tumoren (T1a tumoren < 4cm), is een nefronsparende, partiële nefrectomie de eerste keus van behandeling. Percutane ablatieve technieken zijn als standaard nefronsparende behandeling geïndiceerd wanneer patiënten niet voor een chirurgische behandeling in aanmerking komen⁴ (slechte nierfunctie, comorbiditeit), of een chirurgische ingreep weigeren. Omdat incidentalomen vaak klein zijn, laaggradig en geassocieerd met een lang ziektevrije interval (vergeleken met symptomatische), is behandeling middels minimaal invasieve beeldgestuurde ablaties steeds meer te overwegen.⁴ Ondanks dat de korte en middellange resultaten veelbelovend zijn, moet de echte waarde van RFA als behandelingsoptie nog worden vastgesteld middels prospectief op te zetten studies.⁹ In dit artikel worden de techniek, indicaties en de resultaten besproken van minimaal invasieve beeldgestuurde radiofrequente ablatie (RFA) van niertumoren.

TECHNIEK

RFA is een techniek die sinds de jaren '90 wordt toegepast bij de behandeling van lever-, long- en niertumoren.^{5,6,7} In de meeste gevallen wordt RFA toegepast als er geen chirurgische opties meer zijn. In mindere mate wordt RFA ook toegepast bij bottumoren en mammatumoren. De eerste RFA's werden peroperatief toegepast bij levertumoren. Tegenwoordig worden de meeste RFA's percutaan uitgevoerd.^{4,5,6,7}

Percutane radiofrequente ablatie is een techniek waarbij een naald beeldgestuurd, door de huid heen, centraal in een tumor wordt gebracht. De naald wordt aangesloten op een generator en door middel van aarde-elektroden, die op de benen van de patiënt worden geplakt, ontstaat een gesloten circuit. Na aanzetten van de generator ontstaat een wisselstroom waardoor cellen in trilling worden gebracht. De trillingsenergie wordt omgezet in frictionele warmte met celdood als gevolg. De uitbreiding van het ablatiegebied hangt af van de grootte van de naald en tijd van toegediende energie. Tumordestructie ontstaat als temperaturen worden bereikt van meer dan 500-600 C. Tumorgrootte (< 3cm) en locatie (perifere ligging van de tumor) zijn determinanten voor een geslaagde ablatie.⁷

Nauwkeurige beeldsturing is essentieel tijdens het verrichten van een RFA, zodat de RFA-naald zo secuur mogelijk in de tumor kan worden geplaatst. Ook kan met beeldvorming de behandeling worden gemonitord. De beeldvormende technieken die men hier voor kan gebruiken zijn echografie, CT en MRI.⁷

Het voordeel van echografie is dat men onder continue beeldsturing de naald 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 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 voor-

deel van MRI ten opzichte van andere modaliteiten is de mogelijkheid om 'realtime' en niet-invasief de temperatuur van het weefsel te meten.⁷

INDICATIES

Alle patiënten die in aanmerking komen voor een percutane beeldgestuurde RFA-behandeling van een niertumor, moeten bij voorkeur worden besproken in een multidisciplinair overleg, waarbij in ieder geval de uroloog, oncoloog en interventieradioloog aanwezig zijn. Aan de hand van beschikbare beeldvorming (niet ouder dan een maand) en klinische presentatie, zal een besluit genomen worden over de behandelingsvorm. Van belang hierbij zijn in eerste instantie de grootte van de tumor (bij voorkeur < 4 cm) en de ligging. Voor een in opzet curatieve behandeling mag er geen ingroei zijn in of voorbij Gerota, mag er geen ingroei zijn in de niervene en mogen er geen lymfekliermetastasen zijn. Indicaties voor een RFA zijn:

1. marginale nierfunctie, waarbij zoveel mogelijk gezond functionerend nierweefsel gespaard moet worden (bijvoorbeeld bij patiënten met een mononier),⁹
 2. comorbiditeit, waardoor een chirurgische ingreep te risicovol is,
 3. een verhoogd risico op het recidiveren van nieuwe niertumoren bij bijvoorbeeld Von Hippel-Lindau disease en Birt-Hogg-Dube. In een palliatieve setting zijn tumordebulking, pijncontrole en hematurie belangrijke indicaties om een RFA uit te voeren.⁸
- Contra-indicaties voor een percutane procedure zijn een ongecorrigeerde coagulopathie en sepsis. Comorbiditeit die ook een eventuele percutane ingreep in de weg staat kan per individu beoordeeld worden. Er is geen consensus over het toedienen van antibiotica. In het NKI-AVL krijgen alle patiënten voor aanvang van de procedure eenmalig Kefzol 1500 mg i.v.
- Voorafgaand aan de RFA valt het te overwegen om een biopsie van de tumor te nemen, zodat na de behandeling in ieder geval ook een weefseldiagnose bekend is en er verder follow-upbeleid kan worden opgesteld.⁷

LOGISTIEK

Als eenmaal het besluit is genomen om een RFA uit te voeren, dan zou de patiënt idealiter verwezen moeten worden naar de interventieradioloog (bijvoorbeeld via een RFA-poli), die de procedure en eventuele complicaties doorspreekt en uiteindelijk toestemming verkrijgt van de patiënt om de procedure uit te voeren (informed consent). Ook kan nog eventuele aanvullende beeldvorming worden afgesproken. Hierna wordt de patiënt naar de anesthesist verwezen voor een preoperatieve screening en informatie over de narcose (algeheel, of regionaal).

COMPLICATIES

Het postablatiesyndroom (subfebriele koorts, pijn,

misselijkheid, braken, algehele malaise en spierpijn) is de meest voorkomende (32%) bijwerking van een RFA-behandeling. De verschijnselen verdwijnen meestal vanzelf en hebben geen behandeling nodig. Hematurie is een complicatie die meestal binnen 24 uur overgaat en ontstaat bij behandeling van centraal in de nier gelegen tumoren. Hydronefrose kan soms optreden door uitgebreide stolselvorming, waarvoor soms drainage en spoelen geïndiceerd is. In minder dan 5% ontstaan pernefrische haematomen (soms door voorafgaande biopsie); deze resorberen spontaan zonder dat hiervoor een verdere interventie noodzakelijk is.^{4,7} Van een heel andere orde zijn thermische letsels van omgevende structuren als colon, dunne darm, pancreasstaart, ureteren en de bijniere. Goede planning en plaatsing van naalden kan complicaties van deze structuren voorkomen. Aanvullende maatregelen als hydrodissectie, waarbij door infusie van een 5% glucose oplossing afstand wordt gecreëerd tussen een niertumor en omliggende vitale structuren,¹⁰ kan tot een veilige ablatie bijdragen. Als de ureter te dicht bij het RFA-gebied ligt, dan valt te overwegen om deze te koelen met gekoeld NaCl 9%, toegediend via een van tevoren ingebrachte nefrostomie katheter.

RESULTATEN

Percutane beeldgestuurde RFA van niertumoren heeft een aantal voordelen ten opzichte van chirurgische en laparoscopische procedures. RFA kan in dagbehandeling plaatsvinden, is goedkoper (8000 euro) en is makkelijk te herhalen. Dit laatste heeft als voordeel dat er, zeker in een nefronsparende setting, zo weinig mogelijk gezond nierweefsel wordt beschadigd. Omdat de toepassing van RFA bij kleine niertumoren van vrij recente aard is, zijn de langetermijnresultaten nog niet bekend. De korte- en middellangetermijnresultaten suggereren dat RFA een effectieve behandeling is, met weinig complicaties.

In de literatuur zijn meerdere grote series geëvalueerd, waar bij geableerde tumoren < 3 cm, 97-100% necrose werd geconstateerd (geen aankleuring na beeldvorming met contrast), 92% bij tumoren 3-5 cm en 25% bij tumoren > 5 cm. Ook waren herhaalde ablaties nodig naarmate de tumoren groter waren (40-60%).⁷ Perifeer gelegen tumoren toonden vaker een complete necrose dan de centraal gelegen tumoren. Mogelijk dat een minder agressieve behandeling (grotere kans op complicaties als ureterletsel, of letsel van het verzamelsysteem) voor de centrale laesies hier een verklaring voor is. Complicatiepercentages varieerden tussen 2,5-9%, waarbij het aantal ernstige complicaties, waarvoor een interventie nodig was, < 2% bedroeg.⁷ Vergelijking met andere behandelingsopties is vooralsnog beperkt, omdat het vaak gaat om heterogene populaties, met per instituut verschillende, niet-gestandaardiseerde inclusie en behandelings-

criteria. Bij RFA wordt, vergeleken met nefronsparende chirurgie, significant meer lokale progressie van ziekte gezien, echter geen significant verschil ten aanzien van incidentie van metastasering (wat te verklaren is doordat kleine niertumoren nauwelijks metastaseren).

FOLLOW-UP

Er zijn geen prospectieve studies die een vast follow-upschema propageren. Omdat de tumor na ablatie in situ blijft, is enige vorm van gestandaardiseerde follow-up in ieder geval geïndiceerd. In meerdere instituten (ook het NKI-AVL) worden 1, 3, 6, 9 en 12 maanden na RFA CT-scans (blanco en na contrasttoediening) gemaakt. In geval van verslechterde nierfunctie worden MRI-scans vervaardigd volgens hetzelfde schema. De scan na een maand geldt als uitgangsscan en dient om het initiële resultaat te beoordelen.

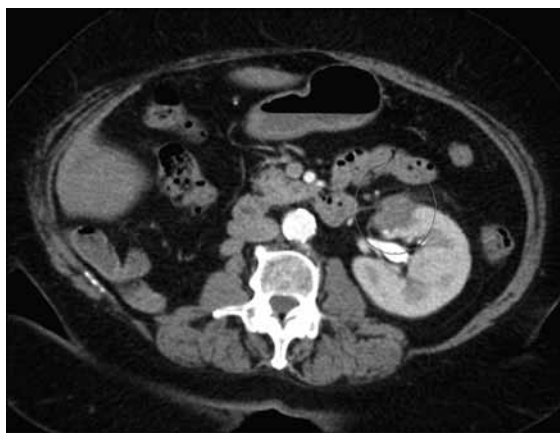
RFA-laesies zijn bij CT-onderzoek niet-aankleurende hypodense gebieden ten opzichte van het normale nierweefsel. Meestal wordt de eerste zes maanden centraal een wat hyperdens aankleurend gebied gezien, wat komt door eiwitrijk debris; dat is dus geen teken van lokaal residu/recidief. RFA-laesies vervolgd met MRI zijn iso-, tot hyperintens op de T1-gewogen-opnames en hypointens op de T2-gewogen-opnames. In het verloop van de tijd vindt er verlittekening plaats en verschrompelen de ablatielaesies. In het geval van een lokaal residu/recidief wordt meestal een nodulaire aankleuring gezien in een verder niet-aankleurend gebied. In het NKI-AVL blijft de patiënt, volgens afspraak, het eerste jaar onder controle bij de interventieradioloog (RFA-poli). Na een jaar wordt de patiënt terugverwezen naar de uroloog voor verdere follow-up. Mocht in het eerste jaar een nieuwe indicatie voor RFA ontstaan, dan wordt dat altijd multidisciplinair besproken.

CONCLUSIE

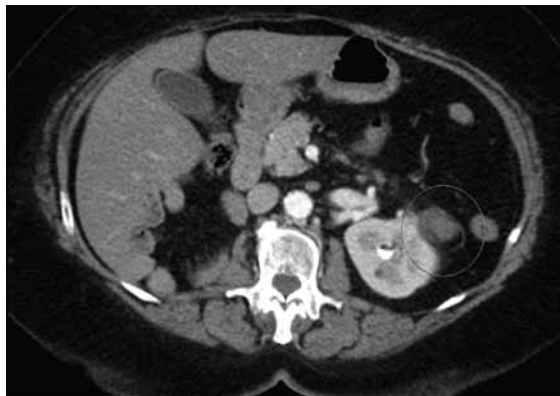
Beeldgestuurde percutane RFA voor niertumoren is een behandeling die toenemend wordt toegepast. Ondanks dat prospectieve gerandomiseerde studies nog steeds ontbreken, lijkt de RFA-behandeling klinisch al een plaats te hebben ingenomen bij de behandeling van vooral kleine niertumoren, waarvoor chirurgie geen optie is. Dit overigens samen met de in dit stuk verder niet besproken cryoablatie en microwaveablatie. RFA is goed toepasbaar als nefronsparende behandeling bij tumoren in mononieren en in gevallen met een algemeen verslechterde nierfunctie. Patiënten met een erfelijke aandoening, met recidiverende niertumoren kunnen ook goed met RFA in een nefronsparende setting behandeld worden. Tumordebuling, pijncontrole en hematurie zijn belangrijke indicaties om een RFA uit te voeren in een palliatieve setting. Verdere evaluatie van langetermijnresultaten is van groot belang.



Hydrodissectie (pijl 1) van niertumor t.o.v. omliggende structuren (dunne darm en pancreas).



Follow-up na RFA en hydrodissectie linkernier. Geen tekenen van aankleuring. Geen aanwijzingen voor schade aan omgevende dunne darm.



Follow-upscan van RFA-laesie mononier links: typisch geen tekenen van aankleuring en enige vetnecrose perirenaal.

Voordelen ten opzichte van een reguliere chirurgische behandeling zijn: minimaal invasief, lage morbiditeit, goedkoop en makkelijk te herhalen. Besluit tot RFA kan het best in een multidisciplinaire setting worden genomen. En behandeling zou bij voorkeur plaats moeten vinden in een gespecialiseerd centrum, waar ook lever-, en longtumoren worden behandeld met RFA.

LITERATUUR

1. Oncoline: niercelcarcinoom, www.oncoline.nl
2. Kummerlin IPED, Kate FJW ten, Wijkstra H, Rosette JJMCH de la, Pilar Laguna M. Changes in the stage and surgical treatment of renal tumours during 1995-2005: an analysis of the Dutch national histopathology registry, *BJU*, 2008, 102, 946-951.
3. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W, Urol J. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma., 2002 feb; 167 (2pt2), 873-5: Discussion 876-7.
4. Levinson AW, Su L-M, Agarwal D, et al. Long-term oncological and overall out- comes of percutaneous radio frequency ablation in high risk surgical patients with a solitary small renal mass. *J Urol* 2008; 180(2):499-504; discussion 504.
5. Ng K, Poon RT. Radiofrequency ablation for malignant liver tumor. *Surg Oncol* 2005; 14:41-52.
6. Lencioni R, Crocetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study). *Lancet Oncol.* 2008;9:621-628.
7. Venkatesan AM, Wood BJ, Gervais DA. Percutaneous ablation in the kidney. *Radiology: Vol 261: number 2-nov 2011: 375-391.*
8. Zagoria RJ, Hawkins AD, Clark PE et al. Percutaneous CT guided radiofrequency ablation of renal neoplasms: factors influencing success. *AJR* 2004; 183: 201-207.
9. Prevo W, Munckhof MP van den, Meinhardt W, Horenblas S, Bosch MAAJ van den. Radiofrequency ablation of kidney tumours in patients with a solitary kidney. *Clin Radiol.* 2010 Mar;65(3):230-6.
10. Cantwell CP, Wah TM, Gervais DA, et al. Protecting the ureter during radiofrequency ablation of renal cell cancer: a pilot study of retrograde pyeloperfusion with cooled dextrose 5% in water. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(7):1034-1040.

W. Prevo, Radioloog, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, w.prevo@nki.nl

Trans-Arteriële Chemo-Embolisatie (TACE) van levertumoren

M.R. Meijerink

INLEIDING

TACE is een behandeling waarbij minimaal-invasief niet alleen hoge doses chemotherapeutica rechtstreeks in de tumor worden toegediend via een slagader, maar waarbij tegelijkertijd het bloedvat wordt afgesloten om de toevoer van zuurstof en voedingsstoffen naar de tumor te belemmeren en om alle chemotherapie in de tumor te 'vangen'. Relatief nieuw hierbij is het gebruik van de zogenaamde 'drug-eluting-beads' ofwel van tevoren met chemo geladen emboliserende bolletjes. Hoewel al vele jaren richtlijnbehandeling bij het hepatocellulair carcinoom (HCC), is er in de media onlangs veel discussie geweest over de TACE-behandeling van andersoortige levertumoren zoals het intrahepatische cholangiocarcinoom (ICC), colorectale levermetastasen (CRCLM) en levermetastasen van andere primaire tumoren. In de ons omringende landen is deze behandeling, terecht of onterecht, populair en wordt daar in veel gevallen gewoon vergoed door de zorgverzekeraars.

Bij de transarteriële behandeling van levertumoren worden tegenwoordig meestal superselectief de tumorale takken van de arteria hepatica gekatheteriseerd, waarna ofwel enkel chemotherapie (hepatisch arteriële infusie of HAI) ofwel enkel emboliserende materialen (bland embolization), maar meestal een combinatie van beide (transarteriële chemo-embolisatie of TACE) rechtstreeks in de tumor worden geïnjecteerd. Hierdoor ontstaat een lokaal zeer effectieve combinatie, waarbij niet alleen de bloedtoevoer naar de tumor wordt afgesloten, maar waarbij ook een zeer hoge concentratie chemotherapie in de tumor kan worden gehaald (25-65 maal hoger dan na systemische toediening van de maximale dosis) met een lage of zelfs onmeetbare plasmaspiegel van de stof en dus ook nauwelijks bijwerkingen in andere organsystemen. Ook de normale leverfunctie wordt zelden aangetast, mede vanwege de dubbele merendeels portale bloedvoorziening van het normale leverparenchym, in tegenstelling tot de vrijwel uitsluitend arteriële voorziening van levertumoren.

HEPATOCELLULAIR CARCINOOM

Hoewel relatief zeldzaam in Nederland staat HCC wereldwijd op de derde plaats wanneer het gaat om sterfte door kanker. De overgrote meerderheid van de patiënten heeft onderliggend leverlijden. Zowel de European Association for the Study of the Liver (EASL)¹ als de Amerikaanse tegenhanger de American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)² gebruiken in hun richtlijnen het Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiëringssysteem.³ Deze stadiëring is gebaseerd op uitbreiding van de tumor, maar ook op gradering van de leverfunctie en de algehele toestand van de patiënt.

Patiënten met very early en early stage disease (solitair HCC of maximaal 3 HCC's < 3 cm en een goede leverfunctie) komen hierbij in principe in aanmerking voor chirurgische resectie, of in geval van portale hypertensie of bilirubinstijging, voor levertransplantatie (binnen zogenaamde Milaan-criteria: solitair < 5 cm of multipel maximaal drie

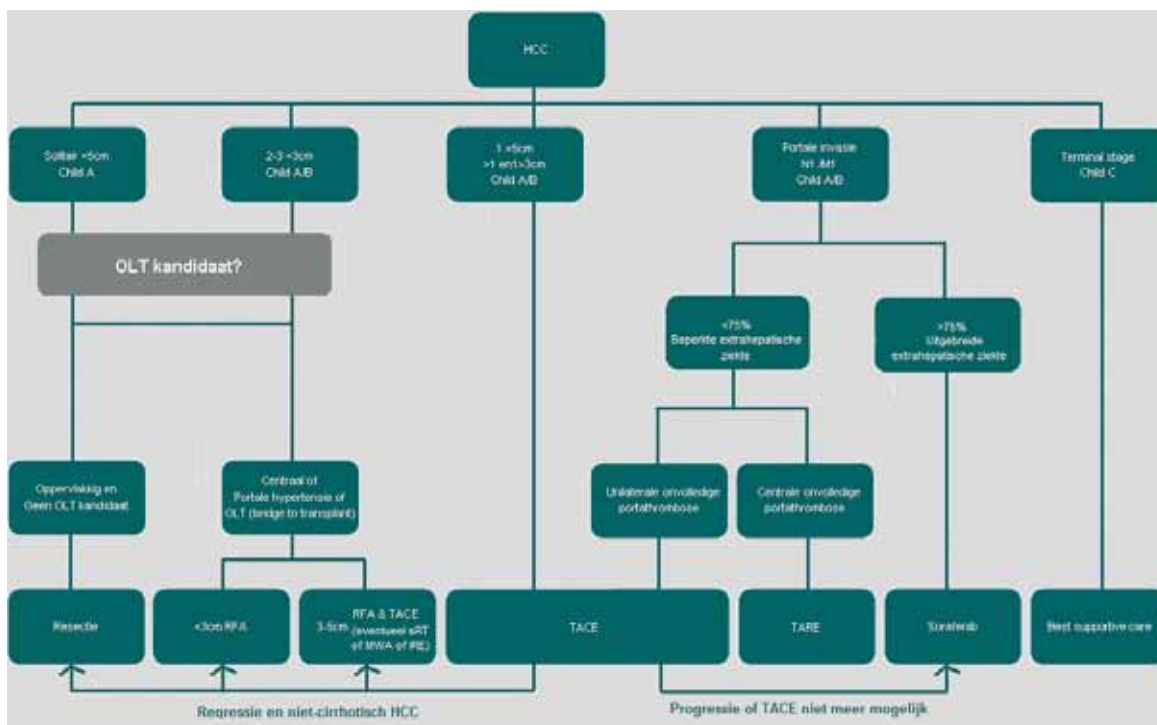


Fig. 1: Stadiërings- en behandelingschema van het HCC team uit het VU medisch centrum, deels afgeleid van het gelijkende en veelgebruikte Barcelona Clinic Liver Cancer stadiëringsstelsel (BCLC)³.

< 3 cm). In geval van geassocieerde ziekte of als zogenaamde 'bridge to transplant' worden de meeste patiënten met early stage disease tegenwoordig behandeld middels een weinig invasieve percutane echo en/of CT-geleide radiofrequente ablatie (RFA).⁴ Omdat de kans op randrecidief na RFA vanaf 3 cm exponentieel toeneemt wordt sinds enkele jaren in het VU medisch centrum vaak een dag na de RFA een aanvullende TACE-behandeling gedaan (fig. 1). Tot 48 uur na de RFA is er namelijk sprake van een zogenaamde 'hypere-mic rim' rondom de ablatiezone (waar zich ook de mogelijk nog vitale tumorcellen bevinden) welke optimaal is voor TACE-behandeling, met als effect vergroting van de ablatiezone en verkleining van de kans op lokaal recidief.⁵ Of Sorafenib als adjunctieve behandeling toegevoegde waarde heeft na (in opzet curatieve) resectie of RFA bij early stage disease zal moeten blijken uit de reeds enige tijd lopende fase-III-STORM- trial.⁶

De meeste patiënten presenteren zich met meer uitgebreide ziekte en een groot deel hiervan komt in aanmerking voor TACE. Zowel de EASL- als de AASLD-richtlijnen geven de aanbeveling TACE als eerstelijnsbehandeling te gebruiken bij niet-chirurgische patiënten met grote of multifocale HCC's zonder portalthrombose (level I). Hoewel HCC's in een vroeg stadium weinig gevasculariseerd zijn wordt de tumor steeds meer gearterialiseerd naarmate deze groeit. Dit maakt de arteriële embolisatie, met als gevolg ischemische tumornecrose, een logische behandeling. Hedendaagse 'bland

embolization' wordt meestal gedaan met kleine partikels die superselectief worden geïnjecteerd in de kleinste arteriën en arteriolen van de tumor. Hiermee wordt een objectieve respons van 50-60% bereikt.⁷ Het toevoegen van doxorubicine aan het embolisatiemiddel heeft bij een recente gerandomiseerde fase-III-studie een significant lagere overall recurrence (maar liefst 48% versus 78%) en langere time-to-progression laten zien ($p=0.008$), alhoewel er geen significantie in overall survival werd bereikt.⁸

Men spreekt van conventionele TACE wanneer gebruik wordt gemaakt van een mengsel van chemotherapie met lipiodol (stroperig contrast- en embolisatiemiddel) en vervolgens een meer definitief embolisatiemiddel zoals partikels of gelfoam. Precision TACE is een nieuwere techniek waarbij zogenaamde drug-eluting-beads (chemobollen) vooraf in de apotheek geladen worden met een chemotherapeutikum (in geval van HCC meestal doxorubicine, daarom in de literatuur ook wel DEB-DOX genoemd; DC bead, Biocompatibles International Ltd). Het grote theoretische voordeel is het feit dat er nauwelijks chemotherapie naar de systeemcirculatie lekt en dat vrijwel alles langzaam, in de uren na injectie, uit de bolletjes diffundeert richting de tumorcellen. Hoewel nog steeds onderwerp van veel discussie laat de PRECISION-V-trial een significant hogere objectieve respons zien naast een lager aantal bijwerkingen ten opzichte van conventionele TACE en een niet-meetbare plasmaspiegel van het doxorubicine.⁹

Tot relatief recent waren typische contra-indicaties een Child C-cirrose, meer dan 50% leverparenchym aantasting, vena porta trombose of bijvoorbeeld status na vena porta embolisatie of na TIPSS. Tegenwoordig echter worden beginnende Child C-cirrose, status na vena porta embolisatie of TIPSS en partiële vena porta trombose niet meer als absolute contra-indicaties gezien en wordt soms tot 75% parenchymaantasting toch behandeld, omdat de behandeling in deze gevallen veilig is gebleken. Patiënten met meer uitgebreide (maar niet volledige) centrale vena porta trombose komen eventueel nog wel in aanmerking voor transarteriële behandeling, maar dan middels Yttrium-90 transarteriële radio-embolisatie (TARE), omdat dit theoretisch veiliger zou zijn (minder definitieve embolisatie). Een 2-cohortstudie liet recent therapeutische equivalentie zien van TACE versus het veel duurdere Y90-TARE,¹⁰ alhoewel gedegen gerandomiseerd onderzoek niet heeft plaatsgevonden.

In geval van advanced stage disease op basis van extrahepatische ziekte of volledige centrale vena porta trombose of > 50-75% leveraantasting, maximaal Child B-cirrose of een matige algehele conditie (PS1-2), komen patiënten in aanmerking voor behandeling met Sorafenib. Als er sprake is van een ernstige Child C-cirrose of een slechte algehele toestand (PS>2) dan rest enkel 'best supportive care'.

Zoals te verwachten lopen er momenteel talloze studies over combinatiebehandelingen, omdat met name de weinig invasieve RFA- en TACE-behandelingen zich theoretisch goed lenen voor combinaties met systemische chemotherapie zoals Sorafenib. Resultaten van de WESTERN-trial laten een significant betere driejaarsoverleving zien van RFA plus Sorafenib ten opzichte van Sorafenib alleen (26% versus 0%) bij patiënten met relatief beperkte ziekte (Child A; solitair < 6,5 cm of max. drie < 5cm) en vena porta trombose.¹¹ De recent afgeronde fase-II-SOCRATES-trial laten voor HCC's boven de Milaan-criteria een goede tolerantie zien van de combinatie TACE plus Sorafenib (continu toegediend, enkel kortdurend gestaakt tijdens TACE-behandeling) met veelbelovende radiologische respons, TTP (526 dagen) en OS (562 dagen). In de lopende fase-II-SPACE-trial wordt gerandomiseerd tussen TACE plus Sorafenib versus TACE plus placebo.¹²

Met name in de 'cirrhotic HCC'-groep wordt TACE als palliatieve levensverlengende behandeling gezien. In geval van het veel zeldzamere 'non-cirrhotic HCC' wordt nog vaak onterecht gesuggereerd dat enkel chirurgische resectie in opzet curatief zou zijn. Binnen het VU medisch centrum worden patiënten met irresectabele non-cirrhotic

HCC > 8 cm primair behandeld middels TACE en in geval van respons wordt hierbij ofwel een ruime open bipolaire RFA gedaan ofwel een percutane microwave ablatie (MWA) ofwel stereotactische radiotherapie (sRT) al dan niet in combinatie met nieuwe TACE-procedures. Hierbij wordt uiteindelijk in vrijwel alle gevallen (op z'n minst langdurige) complete respons bereikt (fig. 2).



Fig. 2: Voorbeeld van een TACE-behandeling bij een patiënte met een groot irresectabel niet-cirrotisch hypervasculair HCC. Eerst worden preventief de a. gastroduodenale (GDA), a. cystica (CA) en a. gastrica dextra (RGA) evenals een tweetal doorlopende niet-tumorale takken (*) van de a. hepatica dextra (RHA) afgesloten met coils. Dit om te voorkomen dat de drug-eluting-beads schade kunnen aanrichten aan normaal leverparenchym, de galblaas, maag-darmstelsel en pancreas. Vervolgens worden de drug-eluting-beads selectief geïnjecteerd proximaal in de RHA tot aan volledige embolisatie of injectie van de maximale dosis. Follow-up beeldvorming liet een complete respons zien, volgens de hiervoor gebruikte modified-RECIST-criteria (mRECIST) (geen aankleurend tumorweefsel meer aantoonbaar op MRI).

INTRAHEPATISCH CHOLANGIOPCARCINOOM

Het intrahepatisch cholangiocarcinoom (ICC) heeft een slechte prognose met een mediane overleving van drie-zes maanden vanaf diagnose. Hoewel relatief nieuw en dus nog vrij onbekend is TACE naar analogie met het HCC ook bij het ICC duidelijk in opmars. De meest gebruikte chemotherapeutica hierbij zijn doxorubicine (tegenwoordig meestal ingebracht middels drug-eluting-beads; DEBDOX), cisplatin en oxaliplatin (tegenwoordig vaak via oxaliplatin-eluting-microspheres; OEM). Als stand-alone-therapie of als adjuvante therapie, bijvoorbeeld samen met systemische gemcitabine en docetaxel, heeft TACE veelbelovende resultaten laten zien met lage toxiciteit, goede radiologische respons en verbeterde overleving in geselecteerde patiëntengroepen.^{13,14}

COLORECTALE LEVERMETASTASEN

De overall response en outcome van tweede of derde lijnschemotherapie bij patiënten met CRCLM is met ongeveer 12% en zeven maanden slecht. Er wordt hierom het VU medisch centrum landen, in toenemende mate gebruik gemaakt

van drug-eluting-beads geladen met irinotecan (DEBIRI) bij patiënten met CRCLM en de afwezigheid van (significante) extrahepatische ziekte. Middels proefdieronderzoek is een 25-65x hogere dosis van zowel irinotecan als de actieve metaboliet SN38 intratumoraal tumor aangetoond bij een zeer lage tot zelfs onmeetbare plasmaspiegel en een overtuigende dosis-respons relatie.¹⁵ Met een lage toxiciteit en goede response rate van 66% na zes maanden en 75% na twaalf maanden, een progressievrije overleving van elf maanden en een overall survival van negentien maanden hebben Martin et al. uit de Verenigde Staten veelbelovende resultaten laten zien in een grote multicenter registry.¹⁶ Interessant hierbij is dat het percentage responders even hoog is bij patiënten die eerder progressie toonden onder systemische toediening van irinotecan. De enige (single-center) gerandomiseerde studie, waarvan tot nu toe enkel de voorlopige resultaten zijn verschenen, laat een spectaculair verschil zien tussen DEBIRI en FOLFIRI in een enigszins geselecteerde patiëntengroep: respons 78% versus 20%, mediane overleving na een jaar 78% versus 58%, veel betere quality-of-life-scores en een halvering in de totale kosten.¹⁷ Het VU medisch centrum gebruikt deze techniek sinds begin 2008 in onderzoeksverband, ten eerste als adjuvante behandeling een dag na RFA en MWA van grotere levertumoren om de kans op randrecidief te verkleinen en ten tweede als stand-alone-therapie bij relatief vergevorderde ziekte als derde of vierde lijnsbehandeling, met meer bescheiden resultaten en een zeker niet verwaarloosbare post-procedurele pijn en toxiciteit. De tijd voor een goede gerandomiseerde multicenter trial lijkt in ieder geval aangebroken.

LITERATUUR

- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodés J; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *European Association for the Study of the Liver. J Hepatol* 2001;35(3):421-30.
- Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
- Georgiades CS, Hong K, Geschwind JF. Radiofrequency ablation and chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Cancer J* 2008;14(2):117-22.
- Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Int* 2010;30(5):741-9.
- Clinical trials of note. Sorafenib as adjuvant treatment in the prevention of disease recurrence in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) (STORM). *Cancer* 2009;115(20):4646.
- Bonomo G, Pedicini V, Monfardini L, Della Vigna P, Poretti D, Orgera G, Orsi F. Bland embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma using precise, tightly size-calibrated, anti-inflammatory microparticles: first clinical experience and one-year follow-up. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):552-9.
- Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S, Kelekis D. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(3):541-51.
- Vogl TJ, Lammer J, Lencioni R, Malagari K, Watkinson A, Pilleul F, Denys A, Lee C. Liver, gastrointestinal, and cardiac toxicity in intermediate hepatocellular carcinoma treated with PRECISION TACE with drug-eluting beads: results from the PRECISION V randomized trial. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(4):W562-70.
- Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer* 2010;116(5):1305-14.
- A. Giorgio, N. Farella, A. di Sarno, U. Scognamiglio, G. de Stefano, A. de Rogatis, E. Trapenese, V. Giorgio. WESTERN trial comparing percutaneous RFA of both HCC and the portal venous tumor thrombus plus sorafenib with sorafenib alone. 2011 EASL Annual Meeting.
- R. Lencioni, J. Zou, M. Leberre, G. Meinhardt, D. Voliotis, J. Bruix, J. M. Llovet. Sorafenib (SOR) or placebo (PL) in combination with transarterial chemoembolization (TACE) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (SPACE). 2010 ASCO Annual Meeting.
- Park SY, Kim JH, Yoon HJ, Lee IS, Yoon HK, Kim KP. Transarterial chemoembolization versus supportive therapy in the palliative treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clin Radiol* 2011;66(4):322-8.
- P. Stuebs, J. Fahlke, P. Habermann, M. Pech, A. Kandulski, K. Schuette, K. Zierau, M. Boessow, H. Lippert. Combined treatment of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma with transarterial chemoembolization (TACE) and systemic therapy with gemcitabine and docetaxel. 2008 ASCO Annual Meeting.
- Eyol E, Boleij A, Taylor RR, Lewis AL, Berger MR. Chemoembolization of rat colorectal liver metastases with drug eluting beads loaded with irinotecan or doxorubicin. *Clin Exp Metastasis* 2008;25(3):273-82.
- Martin RC, Joshi J, Robbins K, Tomalty D,

- Bosnjakovik P, Derner M, Padr R, Rocek M, Scupchenko A, Tatum C. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):192-8.
17. Fiorentini G, Aliberti C, Benea G, Del Conte A, Tilli M, Mambrini A. Evaluation at 16 months of a phase III study comparing TACE-DC beads IRI loaded (DEBIRI) with FOLFIRI (CT) for patients with nonresectable colorectal cancer (CRC) liver metastases (LM). 2009 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium.

CORRESPONDENTIE

Dr. M.R. Meijerink, interventieradioloog
Afdeling Radiologie
VU Universitair Medisch Centrum
De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam
Tel.: 020-4444444
E-mail: mr.meijerink@vumc.nl

Holmiumradio-embolisatie voor levermetastasen

M.L.J. Smits, J.F.W. Nijsen

INLEIDING

Radio-embolisatie is een behandeling waarbij patiënten met levermetastasen enkele tientallen miljoenen minuscule radioactieve microsferen van ongeveer 30 micrometer krijgen toegediend via een katheter in de leverslagader. Via deze weg lopen de microsferen vast in en rond de levermetastasen, welke selectief door de leverslagader worden gevoed. De vastgelopen microsferen bestralen de tumor van binnenuit, wat resulteert in een dosis die vele malen hoger kan zijn (vaak rond 400 Gy) dan wat met externe radiotherapie wordt bereikt op tumoren (60 Gy). Het gezonde leverweefsel, dat met name van bloed wordt voorzien door de poortader, krijgt een aanzienlijk lagere dosis. Deze behandeling wordt in samenwerkingsverband uitgevoerd door de interventieradioloog, de nucleair geneeskundige en de oncoloog.

DE PATIËNT

Op dit moment wordt radio-embolisatie aangeboden aan uitbehandelde patiënten met levermetastasen van willekeurige origine, het merendeel colorectaal carcinoom, maar ook borstcarcinoom, cholangiocarcinoom en neuro-endocriene tumoren.^{1,2} Doordat de patiënten zich vaak presenteren met uitgebreide, multifocale ziekte is chirurgie slechts een optie in ongeveer 20% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten met levermetastasen.^{3,4} De overige patiënten worden behandeld met chemotherapie. In veel gevallen zal de chemotherapie na verschillende lijnen op een gegeven

moment gestopt worden, omdat niet langer het gewenste effect wordt bereikt (ofwel tumorprogressie of significante bijwerkingen). Deze grote groep uitbehandelde patiënten met een zeer beperkte levensverwachting is in principe kandidaat voor radio-embolisatie, mits de ziekte buiten de lever beperkt is en de patiënt in redelijke conditie verkeert.⁵

BEHANDELING

Voorafgaand aan de behandeling wordt een angiografie verricht om de anatomie van de levervasculatuur in kaart te brengen. Om eventuele depositie van radioactieve holmiummicrosferen in maag, duodenum of pancreas te voorkomen, worden de extrahepatische arteriën (zoals de arteria gastroduodenalis en arteria gastrica dextra) met behulp van coils (platina spiraaltjes) geoccludeerd. Aansluitend wordt er een dosis van radioactieve deeltjes (^{99m}Tc-MAA) via de leverslagader toegediend om te kunnen voorspellen hoe de therapeutische radioactieve microsferen zich verdelen in de lever en mogelijk in omliggende organen. Deze procedure duurt ongeveer één tot drie uur afhankelijk van de toegankelijkheid van de leverslagader en de te coilen arteriën en de anatomische variaties die men tegen kan komen. Eén of twee weken na de eerste angiografie wordt een tweede angiografie uitgevoerd, tijdens welke de daadwerkelijke behandeling plaatsvindt. Gelijk aan de eerste angiografie wordt de leverslagader gekatheteriseerd en nu worden de radioactieve microsferen toegediend. Een procedure van minder dan een uur. Na behandeling wordt de patiënt een dag ter observatie opgenomen. De bijwerkingen van radio-embolisatie bestaan voornamelijk uit de zogenaamde post-embolisatiesymptomen zoals buikpijn, misselijkheid, koorts en moeheid.⁶ Deze symptomen treden op in het merendeel van de patiënten en zijn goed te behandelen met orale medicatie en verdwijnen in het algemeen binnen een week.

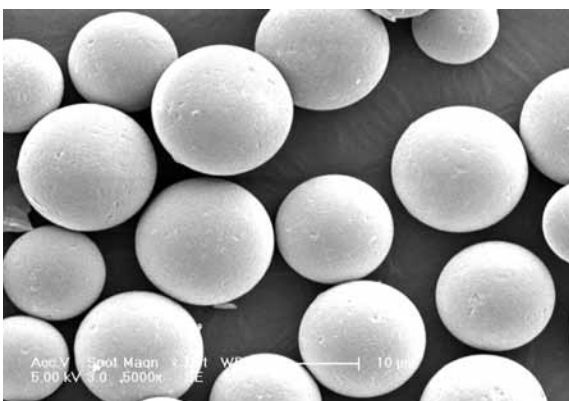
HUIDIGE MICROSFEREN

De huidig beschikbare microsferen bevatten het radio-isotoop yttrium (⁹⁰Y) dat bètastraling (elektronen) uitzendt. Door de interactie van deze elektronen met het tumorweefsel ontstaat ernstige schade aan de cellen waardoor deze afsterven.

Omdat de gemiddelde dracht van de bètastraling in weefsel slechts enkele millimeters bedraagt, kan er lokaal een zeer hoge stralingsdosis afgegeven worden, zonder dat het omliggende, gezonde weefsel hiervan veel schade ondervindt. Helaas zijn ^{90}Y -microsferen na toediening niet goed te visualiseren, waardoor het onder andere onduidelijk is wat de exacte dosis op tumorniveau is geweest en of alle tumoren daadwerkelijk de optimale dosis hebben ontvangen. ^{90}Y -radio-embolisatie wordt in toenemende mate toegepast en is sinds 2009 ook in Nederland beschikbaar voor patiënten. In een recente, gerandomiseerde studie werd een significante winst in progressievrije overleving van 3,4 maanden vastgesteld in uitbehandelde patiënten met colorectale levermetastasen die behandeld werden met ^{90}Y -microsferen.⁷

HOLMIUMMICROSFEREN

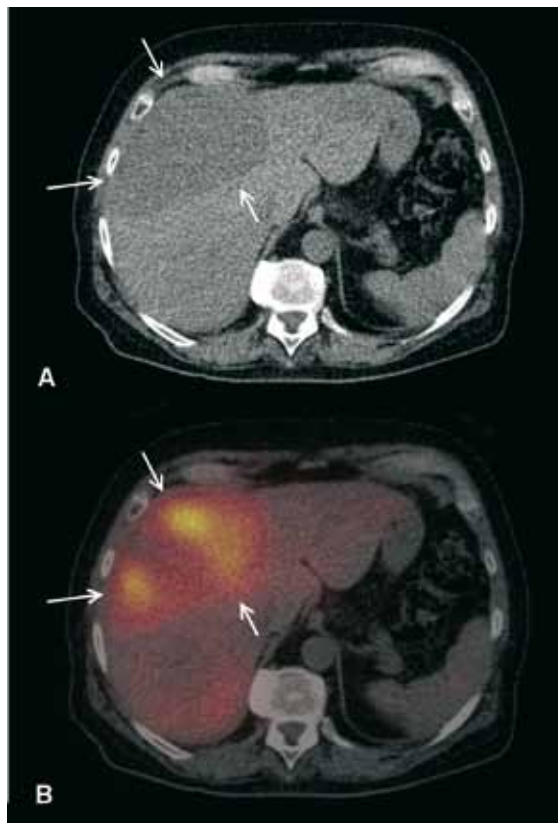
In het Universitair Medisch Centrum Utrecht zijn holmium (^{166}Ho)-microsferen ontwikkeld als alternatief voor yttrium-microsferen (figuur 1). Het radio-isotoop ^{166}Ho heeft als voordeel dat het zowel hoogenergetische bètastraling als laagenergetische gammastraling uitzendt. De bètastraling (elektronen) wordt net als bij ^{90}Y -radio-embolisatie gebruikt voor de behandeling van de tumor. Dankzij de gammaemissie van ^{166}Ho kan de dosis microsferen met nucleaire beeldvormende technieken, zoals single photon emission computed tomography (SPECT) zichtbaar gemaakt worden in het lichaam.⁸ Ook is holmium een paramagnetisch element waardoor de microsferen zichtbaar zijn met behulp van MRI.⁹ Deze *in vivo* visualisatiemogelijkheden maken het mogelijk om na de toediening de verdeling en de hoeveelheid activiteit of holmium in het lichaam en de tumor accuraat vast te stellen (i.e. dosimetrie). Hierdoor wordt het mogelijk om direct na de behandeling te beoordelen of de microsferen op de juiste plekken verdeeld terecht zijn gekomen.



Figuur 1 Elektronenmicroscopische opname van Holmium-166 poly(L-melkzuur) microsferen.

KLINISCH ONDERZOEK

Op dit moment zijn 15 patiënten met levermetastasen succesvol behandeld met ^{166}Ho -radio-embolisatie in een fase-I-studie (HEPAR-studie).¹⁰ Naar verwachting zal deze fase-I-studie, waarin veiligheid en toxiciteit wordt onderzocht, volledig zijn afgerond in januari 2012. Het toxiciteitsprofiel van ^{166}Ho -radio-embolisatie lijkt overeen te komen met de toxiciteit zoals we die kennen van ^{90}Y -radio-embolisatie. Tijdens deze HEPAR-I-studie wordt de hoeveelheid toegediende activiteit verhoogd over vier cohorten. Er is gestart met 20 Gy waarbij steeds 20 Gy aan afgegeven dosis wordt toegevoegd tot maximaal 80 Gy. De dosis is berekend met de aanname dat de totale hoeveelheid van 30 miljoen deeltjes (600 mg) zich gelijkmatig over de lever en het tumorweefsel verspreiden. De microsferen verspreiden zich echter hoofdzakelijk rond de tumor. Dit is goed aanschouwelijk te maken met de mogelijkheden tot afbeelden van de holmiummicrosferen (figuur 2). Begin 2012 zal een fase-II-studie van start gaan (HEPAR-II-studie) met als doel het effect van ^{166}Ho -radio-embolisatie op tumorrespons in kaart te brengen. In de HEPAR-II-studie zullen maximaal 48 patiënten met lever-



Figuur 2. a) CT van de lever waarbij een grote metastase zichtbaar is (pijlen). b) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) van dezelfde patiënt laat na behandeling een gunstige distributie van holmiummicrosferen zien, waarbij de microsferen met name in en rondom de tumor terecht zijn gekomen.

metastasen van gemengde origine worden behandeld met ¹⁶⁶Ho-radio-embolisatie. De dosis voor deze behandeling is gelijk aan de maximaal toereerbare dosis die uit de HEPAR-I-studie zal volgen (i.e. 60Gy of 80 Gy). Het primaire eindpunt van de studie is lever-specifieke tumorrespons gemeten met PET-CT drie maanden na behandeling.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

Radio-embolisatie wordt binnen en buiten Nederland op steeds grotere schaal toegepast. ¹⁶⁶Ho-microsferen hebben enkele voordelen boven de huidige microsferen. Met name het gegeven dat holmium zichtbaar is met multimodale beeldvorming (SPECT, CT en MRI) is van grote meerwaarde. Nu de eerste resultaten van ¹⁶⁶Ho-radio-embolisatie in de mens bemoedigend zijn, worden stappen ondernomen om deze microsferen te registreren voor klinische toepassing. Het streven is om ¹⁶⁶Ho-radio-embolisatie binnen drie jaar in meerdere centra in Nederland en eventueel daarbuiten aan te kunnen bieden.

Het boven beschreven onderzoek is tot stand gekomen door een innige samenwerking tussen Bernard Zonnenberg (medisch oncoloog), Fred van het Schip (radiochemicus), Maurice van den Bosch en Evert Jan Vonken (interventieradiologen), Marnix Lam, Julia Huijbregts en Bart de Keizer (nucleair geneeskundigen), Mattijs Elschot en Hugo de Jong (nucleaire beeldbewerking), Gerrit van de Maat, Peter Seevinck en Chris Bakker (MRI-beeldbewerking; Image Sciences Institute) en de betrokkenen van de kernreactoren Delft en Petten.

LITERATUUR

1. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, Coldwell D, Nutting C, Carter D, Murthy R, Rose S, Warner RR, Liu D et al: Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin ⁹⁰Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol* 2008, 31(3):271-279.
2. Salem R, Thurston KG: Radioembolization with ⁹⁰yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 2: special topics. *J Vasc Interv Radiol* 2006, 17(9):1425-1439.
3. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L: Resection of nonresectable liver metastases from colorectal

- cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996, 224(4):509-520; discussion 520-502.
4. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F: One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991, 78(7):797-801.
 5. Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R, Kennedy A: General Selection Criteria of Patients for Radioembolization of Liver Tumors: An International Working Group Report. *Am J Clin Oncol*.
 6. Szyszko T, Al-Nahhas A, Tait P, Rubello D, Canelo R, Habib N, Jiao L, Wasan H, Bansal D, Thillainayagam A et al: Management and prevention of adverse effects related to treatment of liver tumours with ⁹⁰Y microspheres. *Nucl Med Commun* 2007, 28(1):21-24.
 7. Hendlisz A, Eynde M van den, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannootte J, De Keukeleire K, Verslype C, Defreyne L, Van Cutsem E et al: Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol*, 28(23):3687-3694.
 8. Wit TC de, Xiao J, Nijsen JF, Schip AD van het, Staelens SG, van Rijk PP, Beekman FJ: Hybrid scatter correction applied to quantitative holmium-166 SPECT. *Phys Med Biol* 2006, 51(19):4773-4787.
 9. Nijsen JF, Seppenwoolde JH, Havenith T, Bos C, Bakker CJ, Schip AD van het: Liver tumors: MR imaging of radioactive holmium microspheres-phantom and rabbit study. *Radiology* 2004, 231(2):491-499.
 10. Smits ML, Nijsen JF, Bosch MA van den, Lam MG, Vente MA, Huijbregts JE, Schip AD van het, Elschot M, Bult W, Jong HW de et al: Holmium-166 radioembolization for the treatment of patients with liver metastases: design of the phase I HEPAR trial. *Journal of experimental & clinical cancer research* : CR 2010, 29:70.

CORRESPONDENTIE

M.L.J. Smits, J.F.W. Nijsen
Afdeling radiologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
f.nijsen@umcutrecht.nl
m.l.j.smits-3@umcutrecht.nl

Beeldgestuurde oncologische interventieradiologie: evaluatie van innovatie

S.C.E. Diepstraten, M.A.A.J. van den Bosch, H.M. Verkooijen

INLEIDING

Chirurgie, conventionele radiotherapie en systemische therapie (chemo, hormoon en immunotherapie) zijn de drie traditionele pijlers voor behandeling van kanker. In de afgelopen jaren heeft zich een vierde pijler ontwikkeld: de beeldgestuurde oncologische interventie. Bij de beeldgestuurde behandeling van kanker worden beeldvormende technieken ingezet om tumoren op niet- of minimaal invasieve wijze te behandelen. Voorbeelden van beeldgestuurde oncologische interventies zijn de intra-arteriële technieken voor lokale afgifte van chemotherapeutica of radioactieve microsferen, MRI-gestuurde radiotherapie waarmee door middel van een zogenaamde boost macroscopische tumordestructie kan worden nagestreefd en beeldgestuurde tumorablatietechnieken waarmee celdood wordt bereikt door lokale verhitting of bevriezing. In het Centrum voor Beeldgestuurde Oncologische Interventies van het UMC Utrecht wordt een scala van unieke technieken voor beeldgestuurde behandeling van kanker ontwikkeld.

Technische details en potentiële voordelen van beeldgestuurde oncologische interventies werden eerder in dit tijdschrift en elders beschreven.^{1,2} Samenvattend kunnen de beeldgestuurde oncologische interventies op verschillende vlakken voordelen bieden:

Behandeling van tumoren op chirurgisch moeilijk of niet te benaderen locaties

Bepaalde vormen van kanker manifesteren zich op chirurgisch moeilijk of niet te benaderen locaties, veelal vanwege omliggende vitale structuren. De schade die aan deze structuren zou ontstaan bij operatieve verwijdering of conventionele bestraling van de tumor is dan onacceptabel of zelfs fataal. In het verleden was er voor dit soort tumoren geen curatieve behandeling mogelijk, maar met de komst van de beeldgestuurde interventies kan mogelijk in de toekomst bij een deel van deze tumoren curatieve behandeling aangeboden worden.

Betere lokale tumorcontrole

Door gebruik te maken van realtimebeeldvorming wordt de tumor gedurende de behandeling zeer nauwkeurig in beeld gebracht en kan de therapiebron direct vóór of precies in de tumor gelegd worden. Het is op die manier mogelijk om tumorweefsel zeer selectief met een hoge dosis te behandelen terwijl omliggende, gezonde weefselstructuren gespaard blijven. Hogere dosering op het niveau van de tumor leidt tot beter lokale tumorcontrole.

Sneller herstel en beter behoud van kwaliteit van leven

Dankzij het minimaal invasieve karakter van beeldgestuurde oncologische interventies vinden de meeste behandelingen poliklinisch plaats onder lokale verdoving. Door de realtimebeeldvorming kan de tumor zeer selectief behandeld worden, terwijl nadelige effecten als gevolg van beschadiging van omliggend weefsel (optredend bij chirurgie of conventionele radiotherapie) en systemische effecten beperkt blijven. Dit leidt

mogelijk tot sneller herstel en verbetering van kwaliteit van leven op zowel korte als lange termijn.

WETENSCHAPPELIJKE EVALUATIE VAN BEELDGESTUURDE ONCOLOGISCHE INTERVENTIES

Gedurende de laatste jaren hebben de ontwikkelingen op het gebied van beeldgestuurde, oncologische interventies een vlucht genomen en is het arsenaal aan beeldgestuurde behandelstrategieën fors toegenomen. Om deze technieken zo optimaal mogelijk in te zetten is gedegen klinisch wetenschappelijke evaluatie essentieel, maar niet eenvoudig.

Systematische evaluatie van beeldgestuurde oncologische interventies wordt gecompliceerd door diverse factoren, zoals ervaring van de specialist en het team, complexiteit van de interventie, leercurve-effecten, het hoge tempo waarmee concurrerende innovaties elkaar opvolgen en de continue technische aanpassingen van bestaande interventies. Ook wordt bij oncologische interventies veelal gebruik gemaakt van medische hulpmiddelen ('medical devices'). In tegenstelling tot geneesmiddelen, welke in de Europese Unie door een organisatie (European Medical Agency) worden beoordeeld en bij bewezen effectiviteit worden goedgekeurd, is voor introductie van een medisch hulpmiddel alleen CE (European Conformity)-goedkeuring vereist.³ Bij totstandkoming van CE-goedkeuring wordt met name gekeken naar veiligheid, maar is bewijs van effectiviteit slechts in beperkte

mate vereist.

Als gevolg van bovenstaande factoren komen inzet en gebruik van nieuwe oncologische interventies vaak niet tot stand op basis van wetenschappelijk bewijs van superieure effectiviteit over bestaande behandelingsmethoden, maar is implementatie in veel gevallen gebaseerd op aanbevelingen en ervaringen van opinieleiders. In het huidige tijdperk van 'evidence-based medicine' is implementatie van niet-geëvalueerde innovatieve behandelingen achterhaald en niet ethisch.

WETENSCHAPPELIJKE EVALUATIE VAN COMPLEXE INTERVENTIES: DE 'IDEAL RECOMMENDATIONS'

Binnen het CBOI worden nieuw ontwikkelde beeldgestuurde oncologische interventies geëvalueerd aan de hand van de in 2009 door de Balliol Collaboration geïntroduceerde IDEAL recommendations.⁴ Deze aanbevelingen houden rekening met de hierboven beschreven complicerende factoren, zoals leercurve-effecten en doorontwikkeling van de techniek. IDEAL is een afkorting van de vijf stadia die doorlopen zouden moeten worden om veilige en effectieve innovatie te bewerkstelligen: Innovation, Development, Evaluation, Assessment and Long Term Study [tabel 1].

Tabel 1 Stages of innovation according to the IDEAL framework, bron: McCulloch et al, Lancet 2009; Sep 26;374(9695):1105-12.

	1 Idea	2a Development	2b Exploration	3 Assessment	4 Long-term study
Purpose	Proof of concept	Development	Learning	Assessment	Surveillance
Number and types of patients	Single digit; highly selected	Few; selected	Many; may expand to mixed; broadening indication	Many; expanded indications (well defined)	All eligible
Number and types of surgeons	Very few; innovators	Few; innovators and some early adopters	Many; innovators, early adopters, early majority	Many; early majority	All eligible
Output	Description	Description	Measurement; comparison	Comparison; complete information for non-RCT participants	Description; audit; regional variation; quality assurance; risk adjustment
Intervention	Evolving; procedure inception	Evolving; procedure development	Evolving; procedure refinement; community learning	Stable	Stable
Method	Structured case reports	Prospective development studies	Research database; explanatory or feasibility RCT (efficacy trial); disease based (diagnostic)	RCT with or without additions/modifications; alternative designs	Registry; routine database (eg. SCOAP, STS, NSQIP); rare-case reports
Outcomes	Proof of concept; technical achievement; disasters; dramatic successes	Mainly safety; technical and procedural success	Safety; clinical outcomes (specific and graded); short-term outcomes; patient-centred (reported) outcomes; feasibility outcomes	Clinical outcomes (specific and graded); middle-term and long-term outcomes; patient-centred (reported) outcomes; cost-effectiveness	Rare events; long-term outcomes; quality assurance
Ethical approval	Sometimes	Yes	Yes	Yes	No
Examples	NOTES video ⁵	Tissue engineered vessels ⁶	Italian D2 gastrectomy study ⁷	Swedish obese patients study ⁸	UK national adult cardiac surgical database ⁹

RCT=randomised controlled trial. SCOAP=Surgical Clinical Outcomes Assessment Programme. STS=Society of Thoracic Surgeons. NSQIP=National Surgical Quality Improvement Program. NOTES=natural orifice transluminal endoscopic surgery.

1. Innovatiefase ('Innovation phase')

De eerste fase, innovatie, is het moment waarop een of enkele behandelaars een procedure voor het eerst uitproberen in een patiënt. Een gunstig resultaat opent de deur naar verdere ontwikkeling van een techniek. Van belang is dat patiënten worden geïnformeerd over het experimentele karakter van de behandeling en hiervoor 'informed consent' geven. Zowel succesvolle als onsuccesvolle experimentele behandelingen worden gerapporteerd. Ter voorbeeld een studie van Van den Bosch et al., waarin een 'proof of concept' en eerste klinische toepassing beschreven wordt van een MRI-compatibel robotsysteem voor MRI-geleide transperineale markerimplantatie voor uitwendige bestraling van de prostaat.⁵

2a. Ontwikkelingsfase ('Development phase')

In deze fase ligt de nadruk op de technische verfijning en verbetering van de procedure. Vaak wordt de techniek op dit moment door hooguit enkele pioniers uitgevoerd en is deze nog in ontwikkeling. Modificaties van de techniek, leercurve-effect en veiligheidsaspecten dienen gedetailleerd te worden beschreven. Deze fase is prospectief opgezet om verlies van belangrijke technische en klinische details te voorkomen.

2b. Evaluatiefase ('Evaluation phase')

Nadat de meeste technische details zijn uitgewerkt, wordt in deze fase inzicht verkregen in de effectiviteit van de behandeling op korte termijn, worden de juiste indicaties en doelgroepen voor toepassing van de techniek bepaald, en wordt gekeken naar het optreden van mogelijke complicaties en bijwerkingen. Van alle patiënten worden technische, klinische en patiëntgerapporteerde uitkomsten systematisch geregistreerd. Maatregelen voor kwaliteitscontrole worden duidelijk beschreven, zodat duidelijk is met welke mate van nauwkeurigheid en expertise de gepresenteerde resultaten kunnen worden bereikt.

Een voorbeeldstudie van deze fase is die van Voogt et al. naar de veiligheid en effectiviteit van MRI-gestuurde 'high intensity focussed ultrasound' (HIFU)-ablatie van uterusmyomen met het Sonalleve-MR-HIFU-systeem.⁶ Naast een zeer gedetailleerde beschrijving van de technische aspecten van de procedure, rapporteerden de auteurs de mate van klinische effectiviteit, complicaties en bijwerkingen, pijnbeleving en kwaliteit van leven in 33 patiënten.

3. Beoordelingsfase ('Assessment phase')

In deze fase is de techniek ver doorontwikkeld en is het moment gekomen om de essentiële vraag te stellen: Is de klinische effectiviteit van deze techniek beter is dan die van gevestigde methoden? Vergelijkend onderzoek, liefst gerandomiseerd, heeft de voorkeur. Wanneer gerandomiseerde tri-

als om ethische of praktische redenen niet mogelijk zijn (wat bij complexe interventies vaak het geval is), kan gebruik worden gemaakt van andere onderzoeksoptellingen zoals gefaseerde introductie ('step-wedge' design) of gematchte vergelijkende studies.

Binnen ons centrum bevindt de radio-embolische van levertumoren met Yttrium-90-microsferen zich in deze fase. Deze beeldgestuurde oncologische interventie wordt nu in een multicentrische gerandomiseerde klinische trial vergeleken met de huidige standaardbehandeling (transarteriële chemo-embolizatie) in een groep van 140 patiënten met hepatocellulair carcinoom in een intermediair stadium. Het primaire eindpunt is tijd tot progressie en secundaire eindpunten zijn totale overleving, algehele tumorrespons, ongewenste bijwerkingen, effect van de behandeling op de leverfunctie en kwaliteit van leven (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01381211).

4. Langetermijnstudie ('Long term study phase')

Wanneer effectiviteit van de beeldgestuurde interventie in vergelijkende studies is aangetoond en de procedure op grote schaal wordt toegepast, zal de effectiviteit in de dagelijkse klinische praktijk worden geëvalueerd. Van iedere patiënt die de interventie ondergaat wordt over een langere periode een serie relevante uitkomstmaten systematisch geregistreerd. Op basis van deze gegevens wordt inzicht verkregen in het optreden van zeldzame complicaties, langetermijneffecten van de behandeling en variatie in uitkomsten tussen ziekenhuizen en patiëntengroepen.

HET BELANG VAN PATIËNTGERAPPORTEERDE UITKOMSTMATEN

Tot nu toe is onderzoek naar de curatieve en palliatieve behandeling van kanker veelal gericht op de mate van tumorrespons en duur van ziektevrije overleving. De meeste kankerpatiënten, ook degenen met kleine en weinig agressieve tumoren, ondergaan uitgebreide invasieve en adjuvante behandelingen binnen een of meer van de drie oncologische pijlers (chirurgie, conventionele radiotherapie en systemische therapie). Deze (combinaties van) behandelingen zijn voor veel tumorsoorten zeer effectief en resulteren in goede overlevingskansen. Echter, zij gaan vaak gepaard met meer of minder ernstige bijwerkingen op korte en langere termijn. Gezien de stijgende levensverwachting van een groot deel van de kankerpatiënten, worden effecten van de behandeling op kwaliteit van leven, werkhervatting en dagelijks functioneren op lange termijn in toenemende mate belangrijk. Ook in de palliatieve setting, waar de levensverwachting beperkt is, is behoud van kwaliteit van leven en dagelijks functioneren cruciaal.

Dankzij het minimaal invasieve karakter van de beeldgestuurde oncologische interventies, verwachten wij een slag te kunnen maken op het gebied van kwaliteit van leven en behoud van functionele status, zowel op korte termijn (tijdens en de eerste periode na de behandeling) als op lange termijn. Voor het meten van deze zogenaamde patiëntgerapporteerde uitkomsten zal binnen het CBOI gebruikt gemaakt worden van een digitaal patiëntvolgsysteem, ontwikkeld door de Universiteit van Tilburg en het Integraal Kankercentrum Zuid.⁷ Met dit volgsysteem, getiteld PROFILES (Patiënt Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship registry), kunnen kankerpatiënten langdurig gevolgd worden. Patiënten zullen op gezette tijden online vragenlijsten naar kwaliteit van leven, werkhervatting, pijn en andere relevante uitkomsten invullen. Op deze manier kunnen de effecten van de beeldgestuurde oncologische interventies voor de patiënt zeer nauwkeurig in beeld gebracht worden. Door patiëntgerapporteerde uitkomsten te koppelen aan de prospectief geregistreerde klinische en technische data kunnen interventies verfijnd en indicaties verbeterd worden.

CONCLUSIE

Beeldgestuurde oncologische interventies ontwikkelen zich in toenemende mate als vierde pijler voor de behandeling van patiënten met kanker. Klinische evaluatie van nieuwe beeldgestuurde interventies is gecompliceerd, mede als gevolg van leercurve-effecten, continue technische verfijning en verbetering van de techniek en de snelle opeenvolging van nieuwe concurrerende beeldgestuurde interventies. Aangezien innovatie zonder klinische evaluatie in het huidige tijdperk van evidence-based medicine achterhaald en niet ethisch is, dient iedere fase van de ontwikkeling van beeldgestuurde interventies geëvalueerd en gerapporteerd

te worden. Bij de klinische evaluatie van beeldgestuurde oncologische interventies zijn patiëntgerapporteerde uitkomstmaten cruciaal.

LITERATUUR

1. Bosch MA van den, et al. Centrum voor beeldgestuurde oncologische interventies: een revolutie binnen de oncologie? *NTvO* 2011;3:107-112.
2. Bosch MA van den, Prevoo W, Linden EM van der, Meijerink MR, Delden OM van, Mali WP, Reekers JA. De radioloog als behandelaar bij kanker. *Oncologische interventieradiologie. Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A532.
3. Wilmshurst P. The regulation of medical devices. *BMJ.* 2011 May 13;342:d2822.
4. McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374:1105-12.
5. Bosch AM, Kessels AG, Beets GL, et al. Preoperative estimation of the pathological breast tumour size by physical examination, mammography and ultrasound: a prospective study on 105 invasive tumours. *Eur J Radiol* 2003;48:285-92.
6. Voogt MJ, Trillaud H, Kim YS, et al. Volumetric feedback ablation of uterine fibroids using magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound therapy. *Eur Radiol* 2011.
7. Poll-Franse LV van de, Horevoorts N, Eenbergen M van, et al. The Patient Reported Outcomes Following Initial treatment and Long term Evaluation of Survivorship registry: scope, rationale and design of an infrastructure for the study of physical and psychosocial outcomes in cancer survivorship cohorts. *Eur J Cancer* 2011;47:2188-94.

Afdeling Radiologie, Divisie Beeld, Universitair Medisch Centrum Utrecht

70ste NVvO-Oncologiedag: Longkanker

Tijdens deze jaarlijkse NVvO-Oncologiedag zullen een aantal belangrijke en recente ontwikkelingen in de diagnose en behandeling van patiënten met longkanker besproken worden door Nederlandse experts. Dit programma wordt u in een aantrekkelijke ambiance aangeboden waarbij er voor artsen en onderzoekers ruim gelegenheid bestaat om van gedachten te wisselen met experts en elkaar.

DATUM EN LOCATIE

Donderdag 2 februari 2012 in Academiegebouw, Domplein, Utrecht
Tijd: 13.00 – 20.10 uur

PROGRAMMACOMMISSIE

Prof. dr. Harry Groen, h.j.m.groen@long.umcg.nl
Dr. Peter Kunst, p.w.kunst@amc.nl
Dr. Henk van der Poel, h.vd.poel@nki.nl
Prof. dr. Peter Siersema, p.d.siersema@umcutrecht.nl
Dr. Lukas J.A. Stalpers, l.stalpers@amc.nl

INFORMATIE EN INSCHRIJVING

Mw. dr. Margo Kusters, 030-2767522
secretariaat@nvvoncologie.nl
www.nvvoncologie.nl
secretariaat@nvvoncologie.nl

OP HET PROGRAMMA STAAN LEZINGEN OVER BASALE RESEARCH, DIAGNOSE EN INTERVENTIES.

SPREKERS:

Dr. Ed Schuurin, UMCG
Prof. dr. Peter Sterk, AMC
Dr. Jeroen Hiltermann, UMCG
Dr. Jouke Annema, LUMC
Dr. Wouter Vogel, NKI-AVL
Drs. Edith Schippers, minister VWS (onder voorbe-
houd)
Dr. Jan Siebenga, Atrium MC, Heerlen
Dr. Paul van de Vaart, MC Haaglanden
Prof. dr. Dirk de Ruyscher, MUMC
Prof. dr. Egbert Smit, VUmc
Dr. Joachim Aerts, Erasmus MC
Dr. Annemarie Dingemans, MUMC

Accreditatie is verkregen bij de:
Nederlandse Vereniging voor Pathologie,
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie,
Nederlandse Vereniging voor Heelkunde,
Nederlandse Internisten Vereniging,
Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie,
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziek-
ten en Tuberculose.

► AGENDA

- 2 FEBRUARI 2012** NVvO-Oncologiedag Longkanker – Academiegebouw Utrecht
- 2 FEBRUARI 2012** Algemene Ledenvergadering NVvO – Academiegebouw Utrecht
- 1 MAART 2012** Deadline indienen aanvraag René Vogels reisbeurs – www.renevogelsstichting.nl
- 12-16 MAART 2012** Basiscursus Oncologie – Landgoed Avegoor

Nederlandse Vereniging voor Radiologie

Radiologie is het medisch specialisme dat zich bezig-houdt met medische beeldvorming en beeld-gestuurde diagnostische en therapeutische ingrepen (interventies) voor zover deze niet tot stand komen met behulp van gewoon zichtbaar licht of isotopen.

In de loop van de tijd heeft de naam van het specialisme enkele wijzigingen doorgemaakt en omgekeerd is de groep specialisten die achter deze naam schuilging ook aan enige verandering onderhevig geweest.

Al snel na de uitvinding van de röntgenstraling door Conrad Röntgen kwam in 1901 een gezelschap medische specialisten bij elkaar ter oprichting van de 'Nederlandsche Vereeniging voor Electrotherapie en Radiologie'. Dit gezelschap bestond vooral uit internisten, chirurgen, dermatologen en uiteraard enkele röntgenologen. In 1907 werd de vereniging bij koninklijk besluit erkend en werd de naam gewijzigd in 'Nederlandsche Vereeniging voor Electroradiologie en Röntgenologie', in 1931 werd het vak als afzonderlijk specialisme erkend. In deze vereniging werd geen onderscheid gemaakt tussen het specialisme stralenterapie en stralendiagnostiek, maar wel in de opleiding: er waren gescheiden opleidingen voor radiotherapie en radiodiagnostiek naast opleidingen die beide specialismen opleiden. Geleidelijk zijn deze twee opleidingen volledig uit elkaar gegroeid en vanaf 1971 werden twee afzonderlijke opleidingen erkend: radiodiagnostiek en radiotherapie. Aanvankelijk bleven beide groepen als secties binnen dezelfde vereniging bestaan, maar in 1978 kwam een definitieve breuk in NVvRD (Nederlandse vereniging voor radiodiagnostiek en NVvRTh (Nederlandse vereniging voor radiotherapie). In 1995 is (met instemming van de NVvRTh) de naam Nederlandse Vereniging voor Radiodiagnostiek weer (terug) veranderd in Nederlandse Vereniging voor Radiologie en was de radiodiagnost weer radioloog.

Ook nucleair geneeskundig onderzoek werd door een divers aantal specialisten (en niet-specialisten) beoefend. Een deel van hen was radioloog en beoefende hun vak dus binnen de NVvR, maar was ook lid van de in 1967 opgerichte NVNG (Nederlandse vereniging voor nucleaire geneeskunde). In 1984 werd ook de nucleaire geneeskunde als een afzonderlijk specialisme erkend en is het aantal radiologen dat ook nucleair geneeskundig onderzoeken

uitvoert geleidelijk steeds minder geworden.

Momenteel telt de NVvR ongeveer 900 gewone leden en 400 aspirant-leden (aios). De NVvR kent geen subverenigingen, maar wel zijn radiologen met een gelijke belangstelling in toenemende mate verenigd in zogenaamde secties.

SECTIES

Op dit moment kent de vereniging tien secties te weten: neuro-, hoofd-hals-, thorax-, abdomen-, musculoskeletaal-, interventie-, acute, mamma- en kinderradiologie. Als gevolg van de herziening opleiding radiologie (HORA) zullen deze secties een steeds belangrijkere rol in de opleiding van aios en fellows gaan innemen. Tevens vormen zij een bron van deskundigheid bij het opstellen van richtlijnen en protocollen.

In tegenstelling tot veel andere specialismen kent de radiologie in Nederland geen afzonderlijke sectie oncologische radiologie, hoewel uiteraard in een aantal ziekenhuizen wel radiologen werken met een specifieke affiniteit voor de oncologie. Het ontbreken van een aparte sectie oncologie betekent overigens niet dat oncologie voor radiologie van relatief weinig belang wordt beschouwd. Niets is minder waar: de secties zijn met uitzondering van interventie- en kinderradiologie orgaangericht en oncologie is dus belangrijk in alle secties. Radiologie speelt immers een belangrijke rol bij de screening op bepaalde vormen van kanker (Mammamotoren), bij de initiële diagnostiek van bepaalde tumoren (pancreas en bottumoren), bij het verkrijgen van materiaal voor PA of cytologie (echo- of CT-geleide puncties), bij de staging van vrijwel alle tumoren (de TNM-classificatie is vrijwel geheel op radiologie gebaseerd), en bij de follow-up, om te beoordelen of de gekozen therapie ook echt aanslaat. Daarnaast is radiologie van groot belang bij het opsporen van complicaties van de primaire ziekte of de behandeling en last but not least is interventieradiologie van groot belang bij het behandelen van complicaties en wordt de radioloog ook steeds meer betrokken bij het primair behandelen van de tumor met 'radiofrequency ablatie', lokale chemotherapeutica en/of radiofarmaca al dan niet in combinatie met embolisaties.

SAMENWERKING

Vanwege dit grote belang van de radioloog bij zowel de diagnostiek als behandeling van de patiënt met kanker maakt de radioloog steeds vaker deel uit van een multidisciplinair behandelteam. Doordat de radiologische beelden steeds meer geïntegreerd gaan worden in andere medische toepassingen (navigatie tijdens operaties, pet-CT en pet-MRI) raakt de radiologie steeds meer verwe-

ven met andere specialismen. De oprichting van een imaging-groep binnen de EORTC kan gezien worden als een erkenning van het grote belang dat radiologie heeft binnen de samenwerkingsverbanden die zich bezighouden met de behandeling van kanker in Europa.

Jolanda Streekstra-van Lieshout

René Vogels Reisbeurs: reisverslag LRRC50, een gen betrokken bij ciliafunctie en tumorigenese

Sander Basten

Het cilium is een organel dat het afgelopen decennium een steeds grotere belangstelling heeft gekregen. Al vanaf het moment dat Antoni van Leeuwenhoek de lichtmicroscopie had uitgevonden, was het cilium zichtbaar. Toch is het in de eeuwen die daarop volgden behoorlijk onderbelicht gebleven. Tot een jaar of tien geleden, toen het duidelijk werd dat een breed scala aan ziektebeelden hun oorsprong bleken te hebben in een onderliggend defect cilium. Het cilium is de karakteristieke uitstulping van een cel, de meeste mensen kennen het als het staartje van de spermatozoa, ook bekend onder de naam fla-

gellum. Maar ook de trilharen in de luchtwegen zijn cilia. Het is een organel met spectaculair veel verschillende en gespecialiseerde vormen als functies.¹ Gebleken is dat cilia essentiële functies verzorgen in onder andere de retina, het gehoor en de luchtwegen. En dat ze een rol spelen bij de vruchtbaarheid en de nierfunctie. Dit is echter slechts het topje van de ijsberg, want verreweg de meeste cellen in ons lichaam hebben (de mogelijkheid) om een cilium te vormen; deze cilia spelen een rol bij de interpretatie van extracellulaire signalen.

Mijn promotieonderzoek richt zich voornamelijk op het bestuderen van de link tussen de ciliafunctie en tumorigenese. Er zijn tal van voorbeelden in de vakliteratuur te vinden waarin duidelijk wordt dat het cilium ook een rol speelt bij celdeling. Echter, ongeacht de velerlei mechanismen die bekend zijn waarbij celdeling gekoppeld wordt aan het cilium (celdeling die uiteraard de vorming van tumoren stuwt), staat het onderzoek naar ciliagenen die daadwerkelijk een rol spelen bij tumorigenese nog in de kinderschoenen. Er is een groot debat gaande over in hoeverre cilia, als organel, direct betrokken zijn bij tumorigenese. Het gen dat ik bestudeer, LRRC50, is voorheen binnen onze eigen groep beschreven als een gen dat essentieel is voor ciliare functies. Middels zebrafisiconderzoek hebben we laten zien dat verstoring van het LRRC50-gen resulteert in fenotypes die vergelijkbaar zijn met Primaire Ciliare Dyskinesie (PCD), ook bekend onder de naam Kartagener Syndroom; een van de meest bekende zogenaamde ciliopathiën.² Geheel ver-

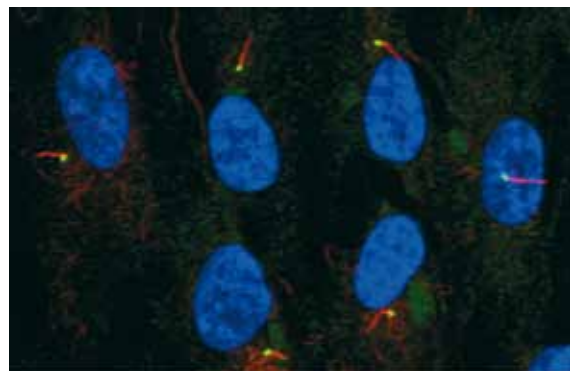


Fig 1: RPE-hTERT cellen met kernkleuring (dapi) in blauw, Cilia (geacetyleerd tubuline) in rood en Basal Body (γ-tubuline) in groen.

rassend hebben we ook een additioneel fenotype kunnen observeren in de zebrafisicon met heterozygoot gemuteerd LRRC50, namelijk een verhoogde gevoeligheid voor de formatie van testiculaire tumoren op latere leeftijd. Het is wel belangrijk om

te vermelden dat louter de homozygote mutanten gedurende embryonale ontwikkeling het ciliafenotype laten zien, en als gevolg hiervan niet verder ontwikkelen dan een larvaalstadium (heterozygote mutanten ontwikkelen zonder deze defecten).

Om meer inzicht te krijgen in de moleculaire functie van het LRRC50-eiwit ben ik afgereisd naar het lab van dr. Jackson, bij Genentech in San Francisco. Zijn lab is toonaangevend op het gebied van cilia-onderzoek. Ik heb gebruik gemaakt van de door zijn lab ontwikkelde techniek LAP-tagging en de daaropvolgende Massa-Spectrometrische analyse.³ LAP-tagging is een techniek waarbij een fusie gemaakt wordt tussen het gen van interesse, LRRC50, en onder andere een GFP-molecuul. LAP staat voor Localization Affinity Purification, wat inhoudt dat naast de standaard Affinity Purification (een opzuiveringsmethode voor eiwit) ook de intracellulaire lokalisatie van het eiwit kan worden bestudeerd middels het GFP-molecuul. LAP-tagging heeft een aantal significante voordelen ten opzichte van andere standaard opzuiveringsmethoden. Een ander voordeel is het gebruik van een relevante cellijn, RPE-hTERT, een cellijn die in vitro ciliea vormen. Na opzuivering van het eiwit middels het GFP-molecuul blijft er een mix aan eiwitten over inclusief het bait, LRRC50 en de preys; eiwitten die een interactie met LRRC50 aangaan. Deze eiwitten kunnen vervolgens bepaald worden met Massa-Spectrometrie. Dankzij de ervaring van het lab met deze techniek was het mogelijk om te bepalen welke van de prey-eiwitten de meeste relevantie hebben, en welke als niet-specifiek kunnen worden beschouwd.

Ik heb de techniek gebruikt om te bepalen wat de interactiepartners van LRRC50 zijn, met als doel om op basis hiervan meer inzicht te krijgen in de moleculaire rol van dit eiwit. De behaalde resultaten zijn zeer interessant, aangezien voor sommige van de interactiepartners voorheen al een ciliare functie beschreven is. Andere interactiepartners hebben een potentiële ciliare rol, of zijn betrokken bij niet-ciliare processen, wat mogelijk duidt op

de betrokkenheid van LRRC50 bij deze processen. Verder onderzoek is nodig om te bepalen wat het exacte biologische mechanisme is van LRRC50, het werk wat ik in het lab van dr. Jackson heb uitgevoerd is wel een enorme bijdrage aan het begrip hiervan.

Genentech is een uniek bedrijf en streeft ernaar om toponderzoek te doen op zowel bedrijfsmatig als fundamenteel biologisch niveau. De mogelijkheden om hier onderzoek te doen zijn zeer uitgebreid, de technische ondersteuning is van een hoog niveau, evenals de kwaliteit van mede-onderzoekers. Daarbij doet Genentech er veel aan om het personeel van vele gemakken te voorzien, niet voor niets is het bedrijf afgelopen jaar voor de achtste keer benoemd als Top Employer door Science Magazine. Het is een geweldige ervaring om tijdens het promotieonderzoek een tijd in het buitenland te verblijven, zowel persoonlijk als wetenschappelijk is het een aanrader voor iedere promovendi!

LITERATUUR

1. *Fliegau et al. Nature review MCB. 2007 Nov; 880-893.*
2. *Rooijen van et al. J Am Soc Nephrol. 2008 Jun;19(6):1128-38.*
3. *Torres JZ et al. Proteomics. 2009 May;9(10):2888-91.*

Sander Basten, promovendus, Medische Oncologie UMC Utrecht, s.g.basten@umcutrecht.nl

*Supervisor: Dr. Rachel Giles
Promotor: Prof. dr. Emile Voest
Gastinstituut: Department of Cell Regulation
Genentech, San Francisco (USA)
Dr. Peter Jackson*

Periode: maart-oktober 2010

René Vogels Reisbeurs: reisverslag

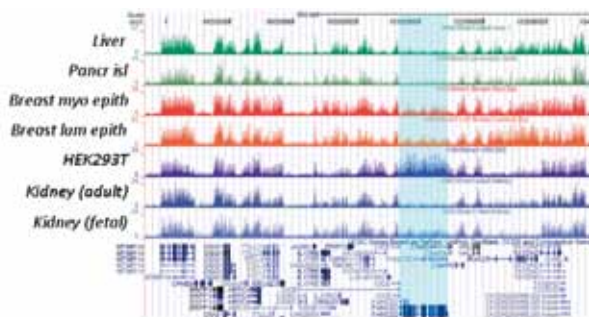
Data-analyse ChIPseq- en RNAseq-data om de tumoronderdrukkende van histon- methyltransferase enzym SETD2 in niercellen te onderzoeken

Gerben Duns

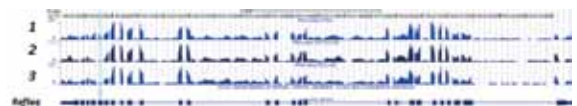
POPULAIR WETENSCHAPPELIJKE BESCHRIJVING

Mijn onderzoek is gericht op de identificatie en functionele analyse van genen die betrokken zijn bij het ontstaan van clear cell renal cell carcinoma (cRCC), het meest voorkomende type tumor in de nier. Dit onderzoek heeft geleid tot de identificatie van een nieuw tumorsuppressorgen genaamd SETD2.¹ Dit gen codeert voor een enzym dat verantwoordelijk is voor het modificeren van histonen, dit zijn de eiwitten waar het DNA omheen gevouwen zit in de cel. Gezamenlijk vormen histonen en DNA een structuur genaamd chromatine. De aanwezigheid van modificaties op histonen heeft een effect op de compactheid van chromatine en daarmee op de bereikbaarheid van het DNA voor onder andere transcriptiefactoren, wat op zijn beurt gevolgen heeft voor de activiteit van targetgenen. De modificatie die door SETD2 (H3K36me3) wordt aangebracht, wordt in verband gebracht met actieve genen. Recentelijk is aangetoond dat H3K36me3 een rol speelt bij alternatieve splicing.² Om vast te stellen op welke manier SETD2 in normale nier-

cellen een tumoronderdrukkende rol speelt, wil ik nu bepalen¹ welke genen in normale nieren de H3K36me3-modificatie hebben en² wat het gevolg is van het verlies van deze modificatie op de alternatieve splicing van deze genen. Voor (1) heb ik een techniek gebruikt genaamd ChIP-seq (chromatine immunoprecipitatie met een antilichaam tegen H3K36me3 gevolgd door Next Gen Sequencing), voor (2) heb ik het transcriptoom in normale niercellen bekeken met behulp van RNA-sequencing en dit vergeleken met het transcriptoom in niercellen waarin SETD2 geïnactiveerd is, wat leidt tot verlies van H3K36me3. Ik heb de experimenten uitgevoerd op het laboratorium van de afdeling Genetica te Groningen en ben daarna naar het Genome Science Centre (GSC) in Vancouver, Canada gegaan om mijn verkregen data te analyseren. Dit instituut is een internationale topper op het gebied van de analyse van high throughput sequencing data. Tijdens de drie weken die ik aan het Genome Sciences Centre heb doorgebracht heb ik intensief samengewerkt met enkele bioinformatici van het instituut en hebben we verschillende daar ontwikkelde methodes gebruikt om mijn data te analyseren. De analyse heeft geresulteerd in de identificatie van een aantal genen die als gevolg van H3K36me3-verlies een verandering in splicing laten zien.



ChIPseq Snapshot van H3K36me3 ChIP-seq profielen van verschillende weefsels, waaronder ons "test-sample" (HEK293T-cellen). Te zien is dat het FANCD2-gen specifiek in HEK293T-cellen een H3K36me3-mark heeft.



RNAseq Voorbeeld van een transcript dat verlies van een exon (in lichtblauwe balk) laat zien als gevolg van verlies van H3K36me3.

Sample 1: normale niercellen met H3K36me3, sample 2: normale niercellen zonder H3K36me3, sample 3: cRCC cellijn zonder H3K36me3.



De BC Cancer Agency, waar het Genome Sciences Centre onderdeel van uitmaakt.

Onder deze genen bevinden zich een aantal interessante kandidaten (onder andere LTBP3, een gen dat codeert voor een eiwit dat de activiteit en lokalisatie van Transforming Growth Factor-reguleert, en GTF2H5, een transcriptiefactor). Op dit moment worden de uitkomsten gevalideerd met behulp van RT-PCR in andere niersamples (H3K36me3-positief en -negatief) en cRCC-tumoren. We hebben het H3K36me3-profiel in een test-

sample (HEK293T-cellen) vergeleken met de op de GSC aanwezige H3K36me3-datasets van andere weefsels. We weten nu op welke manier we kunnen bepalen welke genen 'weefsel-specifiek' een H3K36me3-mark hebben. Momenteel worden de CHIP-samples van de normale niercellen opgewerkt en gesequenced, deze data zullen vervolgens in samenwerking met de GSC verder geanalyseerd worden. De contacten die ik heb kunnen leggen met verschillende mensen van het *Genome Sciences Centre* en de *British Columbia Cancer Agency* komen hopelijk in de (nabije) toekomst van pas. Het was sowieso erg leerzaam en inspirerend om te zien hoe men daar met wetenschap bezig is. Vancouver is daarnaast een erg mooie plek om te verblijven; er heerst een gemoedelijke sfeer, en de stad is schitterend gelegen: omgeven door water en met besneeuwde bergen als achtergrond.

LITERATUUR

1. Duns G, Berg E van den, Van Duivenbode I, Osinga J, Hollema H, Hofstra RMW, Kok K. *Cancer Research* 2010;70:4287-91.
2. Luco RF, Pan Q, Tominaga K, Blencowe BJ, Pereira-Smith QM, Mistelli T. *Regulation of alternative splicing by histone modifications. Science* 2010;327:996-1000.

Gerben Duns, PhD student (AIO), Afdeling Genetica UMCG Groningen

Tel: +31 (0)50 3617121

Email: g.duns@medgen.umcg.nl,
gerbenduns@live.com