

Lokal behandling af levertumorer

Overlæge Torsten Kjærulf Pless & overlæge Bjørn Ole Skjoldbye

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A, og Herlev Hospital, Kirurgisk Afdeling D

Patienter med levertumorer eller metastaser, der ikke kan fjernes ved radikal kirurgisk resektion, kan eventuelt tilbydes behandling med lokal tumordestruktion. I denne statusartikel vil vi give en kort oversigt over de tilgængelige metoder, der anvendes i Danmark, samt deres nuværende status iht. litteraturen. Statusartiklen vil ikke omhandle lokal kemoterapi, intern og ekstern strålebehandling samt kombinationsbehandlinger mellem kemoterapi og kirurgi/lokalbehandling.

Indikation

I Danmark tilbydes lokalbehandling generelt ved primær leverkræft, hepatocellulært karcinom (HCC), metastaser efter kolorektal cancer (KRC) og metastaser efter neuroendokrine tumorer. Behandlingen bør iht. Sundhedsstyrelsens anbefalinger foregå på levercentre, hvor man kan varetage resektionsleverkirurgi, da patienterne bør være evalueret mhp. på kirurgisk resektion som førstevalgsbehandling. Patienter med levertumorer og -metastaser fra andre solide tumorer end de ovenfor omtalte tilbydes under særlige forhold ligeledes lokalbehandlinger. Grundlaget for såvel leverresektion som lokalbehandlinger af levertumorer og -metastaser bygger på case-kontrol-studier og ikke på randomiserede undersøgelser (RCT), hvilket for nyligt er anført i et Cochrane-*review* om KRC-metastaser [1]. Dokumentationen for den kirurgiske resektion findes dog i større case-kontrol-serier med længere langtidspåfølgning end tilsvarende studier om lokal behandling af levertumorer. Der findes for nærværende ikke sammenlignende RCT mellem lokal- og resektionsbehandling, derfor er resektionsbehandling at regne som førstevalgsbehandling set i lyset af, at man har større erfaring med den og deraf følgende flere data [2]. Tilbud om lokalbehandling gives ved: 1) ikke-resektabel malign sygdom begrænset til leveren, hvor udbredelse og lokalisation muliggør lokal behandling, 2) patienten, der ikke er operable, f.eks. pga. anden sygdom og 3) når kombination af lokal og resektionsbehandling muliggør radikal tumorfjernelse.

Lokal tumordestruktion

Lokal tumordestruktion i leveren kan udføres ved kemisk agens, termisk påvirkning eller ved ioniseret stråling.

Kemisk ablation med injektion af absolut alkohol i tumorer var tidligere den mest udbredte behandling især ved HCC, men sammenlignende RCT viser, at termisk ablation er over-

legen på de vigtigste effektparametre: cancerfri overlevelse og samlet overlevelse [3, 4]. Dette har betydet, at termisk ablation til såvel HCC som metastaser anses for at være standardlokalbehandling. Alkoholinjektionsbehandling kan dog anvendes til HCC, som er for store eller uregelmæssige til termisk ablation. Den nyeste RCT af HCC tyder også på, at man ved behandlingen af HCC bør benytte radiofrekvensablation (RFA) og alkoholinjektion som kombination frem for RFA alene [5]. De termiske ablationsteknikker omfatter RFA, mikrobølgebehandling (MCT), laserinduceret termoterapi, cryoterapi og højintensitetsfokuseret ultralyd. De tre sidste teknikker tilbydes p.t. ikke i Danmark. RFA er den mest udbredte behandling. Der er ingen RCT, der viser, hvilken termisk behandling der er bedst til hverken HCC eller metastaser, men i langt de fleste publicerede undersøgelser har man anvendt RFA. Teknik, sikkerhed, komplikationer, effekt og resultater ved brug

Teknikker til lokal tumordestruktion

Kemisk
Alkohol

Termiske
Radiofrekvensablation
Mikrobølgeablation
Laserablation (tilbydes ikke i Danmark)
High intensity focused ultrasound (tilbydes ikke i Danmark)
Cryoterapi (tilbydes ikke i Danmark)

Ioniserende
Ekstern stråleterapi
Intern stråleterapi (tilbydes eksperimentelt i Danmark)

Radiofrekvensablationsbehandling

Standardlokalbehandling af metastaser og hepatocellulært karcinom (HCC) i Danmark

Signifikant bedre end alkohol ved ablation af mindre HCC

Ingen termisk behandling er sikkert bedre end en anden

Kan anvendes både perkutant, laparoskopisk og intraoperativt

Antal tumorer for behandling af kolorektal cancer < 5-6, HCC < 3

Størrelse generelt under 6 cm

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Ultralydbillede af leveren med metastase før radiofrekvensablation.



Figur 2. Ultralydbillede af leveren efter radiofrekvensablation (RFA). Til højre B-mode-billede, der viser metastase, og til venstre kontrastultralydbillede i parenkym-fase, der viser, at der ikke optages kontrast i metastasen pga. fuldstændig ablation af tumoren ved RFA.



af RFA er derfor den bedst beskrevne i litteraturen. To danske undersøgelser vedrørende brugen af RFA ved levertumorer er tidligere publiceret [6, 7]. Langtidsopfølgning af resultaterne af brug af RFA hos danske patienter viste en medianoverlevelse på 32 måneder og en fireårsoverlevelse på 26% for KRC-metastaser, hvilket er på niveau med overlevelsesresultater internationalt ved brug af RFA og ved kirurgisk leverresektion [8]. RFA har den fordel, at den kan udføres såvel minimalt invasivt som perkutant eller laparoskopisk vejledt af ultralyd eller computertomografi samt ved åben intraoperativ procedure (Figur 1 og Figur 2). MCT og cryoterapi udføres derimod primært intraoperativt og dermed mere invasivt. Generelt bliver der fundet flest metastaser, der kan behandles, når proceduren foretages intraoperativt eller laparoskopisk, men der foreligger ingen RCT-data, hvor man sammenligner applikationsmetoderne. Valget må derfor afhænge af patientens risiko ved en invasiv procedure og forandringernes placering iht. metodens mulighed for nøjagtig applikation af RF-energien til tumorerne. Der er i dag flere tilgængelige udstyr til RFA, men der findes ingen sikre data fra RCT, der kan afgøre, hvilket udstyr der giver de bedste resultater. Den population af patienter, der tilbydes lokal behandling i Danmark, er primært patienter med metastaser efter KRC. Der foreligger ingen data fra RCT om, hvilket antal metastaser man kan og bør behandle, og om patienterne skal behandles med kun RFA eller i kombination med kemoterapi. For tiden er der et multicen-

terstudie i gang under EORTC - CLOCC-studiet, hvor man behandler op til ti metastaser efter KRC og randomiserer til kemoterapi alene eller kemoterapi og RFA [9]. Dette studie kan forhåbentlig i fremtiden give os mere sikre retningslinjer for behandlingerne. Indtil da bør behandlingen gives under løbende opfølgning, hvor det er vigtigt, at de enkelte patientforløb bliver vurderet individuelt og tværfagligt.

Generelt behandles KRC-metastaser op til 5-6 i antal og med størrelse under 6 cm. For HCC anbefales under tre i antal og op til 5-6 cm i størrelse. Patienterne bør ved manglende mulighed for lokalbehandling pga. antal eller størrelse både ved KRC-metastaser og HCC tilbydes reevaluering efter kemoterapi eller kemoembolisering.

Konklusion

Lokalbehandling af levertumorer og -metastaser har i case-kontrol-studier vist langtidsoverlevelse hos patienterne, hvilket sammenlignet med naturhistorien for sygdommene klart tyder på effekt. Placebo-RCT vil derfor nok ikke blive udført. Der mangler dog fortsat i høj grad gode RCT, der afgrænser indikationerne i forhold til sygdomsstadier, og RCT af de metoder, der er mulige at anvende inden for lokalbehandling.

Korrespondance: *Torsten Kjærulf Pless*, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense. E-mail: tpless@dadlnet.dk

Antaget: 16. februar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Al-asfoor A, Fedorowicz Z. Resection versus no intervention or other surgical interventions for colorectal cancer liver metastases. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2007, Issue 3 art. No CD. 006039.
2. Sutherland LM, Williams JAR, Padbury RTA et al. Radiofrequency ablation of liver tumors. *Arch Surg* 2006;141:181-90.
3. Shiina S, Teratani T, Obi S et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-30.
4. Galandi D, Antes G. Radiofrequency thermal ablation versus other intervention for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database of Systematic reviews* 2004, Issue 2. Art. No CD. 003046.
5. Zhang YJ, Liang HH, Chen MS et al. Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection. *Radiology* 2007; 244:599-607.
6. Nielsen DT, Laursen HB, Røkkjær M et al. Radiofrekvensablation af maligne levertumorer. *Ugeskr Læger* 2002;164:4642-5.
7. Skjoldbye B, Burcharth F, Christensen JK et al. UL-vejledt radiofrekvensbehandling af maligne levertumorer. *Ugeskr Læger* 2002;164:4646-50.
8. Sørensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Long-term survival. *Acta Radiol* 2007;48:253-8.
9. www.cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-40004_lokt 2007.