

Lokal ablasjon av kolorektale levermetastaser – en systematisk oversikt

Sammendrag

Bakgrunn. Lokal ablasjon er en betegnelse på metoder som benyttes for å destruere svulster in situ ved å eksponere svulstene for varme, kulde eller kjemiske substanser. Formålet med denne studien er å gi en systematisk oversikt over langtidsoverlevelse etter lokal ablasjon av ikke-resektable kolorektale levermetastaser.

Materiale og metode. Systematisk litteratursøk ble gjort etter studier hvor en eller flere av følgende modaliteter var brukt i behandlingen av kolorektale levermetastaser: radiofrekvensablasjon, kryoablasjon, laserablasjon, etanolinjeksjon, mikrobølgeablasjon eller fokusert ultralyd med høy intensitet. Studier med minst 20 pasienter, median oppfølging på minst to år og rapportert pasientoverlevelse ble vurdert for inklusjon.

Resultater. Åtte ikke-randomiserte studier med i alt 669 pasienter ble inkludert. Studiene omhandlet følgende modaliteter: radiofrekvensablasjon (n = 4), kryoablasjon (n = 3) og laserablasjon (n = 1). Median oppfølging var 24–35 måneder og median overlevelse var 24–35 måneder. Det var ingen åpenbare forskjeller i korttidsoverlevelse for de ulike metodene. Femårsoverlevelse ble rapportert i tre studier og var på 7–30 %.

Fortolkning. Datagrunnlaget med hensyn på langtidsoverlevelse etter lokal ablasjon av ikke-resektable kolorektale levermetastaser er begrenset. Langtidsoverlevelsen etter lokal ablasjon av ikke-resektable kolorektale levermetastaser synes ikke å være like høy som hos pasienter med resektable kolorektale levermetastaser som resekeres.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 14

Lars Frich*

larsfrich@hotmail.com
Kirurgisk klinikk
Rikshospitalet
0027 Oslo
og
Intervensjonssenteret
Rikshospitalet

* Nåværende adresse:
Aker universitetssykehus
0514 Oslo

Metastaser i leveren er vanlig ved kolorektal cancer. Historiske data tyder på at median overlevelse ved ubehandlede kolorektale levermetastaser er 6–12 måneder (1, 2). Leverreseksjon er et etablert potensielt kurativt tilbud til selekterte pasienter med kolorektale metastaser begrenset til lever, med femårsoverlevelse på 30–50 % (3–5). Anslagsvis 10–15 % av pasienter med levermetastaser kan tilbys leverreseksjon (6). Pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser uten ekstrahepatisk spredning er gjenstand for spesiell interesse fordi lokal ablasjon gjør det mulig å oppnå lokal tumorkontroll og dermed gjøre pasienten tumorfri, noe som kan føre til økt langtids-overlevelse. Lokal ablasjon av leversvulster ble aktualisert etter at intraoperativ ultralyd på slutten av 1980-årene gjorde det mulig å visualisere dyptliggende leversvulster (7). Metoder for lokal ablasjon i klinisk bruk er radiofrekvensablasjon, kryoablasjon, laserablasjon, etanolinjeksjon, mikrobølger og høyintensitetsfokusert ultralyd (8).

Tekniske aspekter

Lokal vevsødeleggelse kan oppnås ved å eksponere vev for lave eller høye temperaturer eller ved å injisere kjemiske substanser i vevet. Ved nedkjøling oppstår irreversibel vevsskade ved temperaturer lavere enn –20 til –30 °C (9). Vevsødeleggelsen skyldes blant annet at det dannes intracellulære iskrystaller som ødelegger cellemembraner og organeller og fører til mikrovaskulær skade (10). Vevets respons på oppvarming er avhengig av temperatur og behandlingstid (11). Ved temperaturer opp mot 45 °C induseres hovedsaklig reversible forandringer (12). Ved temperaturer over 60 °C oppstår irreversibel celledskade etter kort tid (8). Maligne svulster antas å være mer følsomme for høye temperaturer enn normalt vev (13). Lokale ablasjonsprosedyrer utføres som regel ved at en energiapplikator plasseres i tumor via perkutan, laparoskopisk eller åpen

tilgang, oftest med ultralyd som bildeveiledning. For å oppnå adekvat behandling er det ønskelig å lage en vevsødeleggelse som inkluderer både tumor og en omliggende randsoner på 0,5–1 cm. Tumor og randsoner blir in situ etter behandlingen, og inngrepets radikalitet må vurderes ved gjentatte postoperative bildeundersøkelser. I det følgende gis en kort oversikt over metoder i klinisk bruk for behandling av kolorektale levermetastaser.

Radiofrekvensablasjon

Radiofrekvensablasjon bygger på elektrokirurgiske prinsipper kjent fra 1920-årene (14), og ble beskrevet brukt som behandling av leversvulster i 1993 (15). Metoden kan betraktes som en videreutvikling av kirurgisk diatermi. En aktiv elektrode plasseres i tumor, en nøytralelektrode festes på pasientens hud og vekselstrøm sendes gjennom pasienten. Den aktive elektroden er mindre enn nøytralelektroden, noe som fører til høy strømtetthet i vevet rundt den aktive elektroden og dermed lokal vevsoppvarming. Flere ulike systemer og en rekke elektrodetyper er i klinisk bruk (16).

Kryoablasjon

Kryoablasjon er en av de eldste metodene for lokal ablasjon av leversvulster. Tidlig i 1960-årene ble det utviklet kryokirurgiske systemer hvor flytende nitrogen med en temperatur på –196 °C ble ført gjennom en probe, noe som gjorde det mulig å generere avgrenset avaskulær nekrose dypt i parenkymatøse organer. Det ble senere utviklet systemer basert på ekspansjon av høytrykks argongass, et prinsipp som ga raskere nedkjøling (17).

Hovedbudskap

- Datagrunnlaget på langtidsoverlevelse etter lokal ablasjon av ikke-resektable kolorektale levermetastaser er begrenset
- Det er vanskelig å trekke sikre konklusjoner vedrørende mulige forskjeller i langtidsoverlevelse etter ulike typer lokal ablasjon
- Langtidsoverlevelse etter lokal ablasjon av kolorektale levermetastaser synes ikke å være like god som etter kirurgisk reseksjon

Laserablasjon

Laser ble første gang beskrevet brukt i behandlingen av leversvulster i 1983 (18). Ved ablasjon av parenkymatøse organer benyttes oftest en neodymium-yttrium-aluminium-garnet (Nd-YAG) laser med en bølgelengde på 1 064 nm. Laserlyset føres gjennom en eller flere fleksible optiske fibre i kontakt med vevet som skal behandles. Den biologiske effekten i vevet skyldes at energien i laserfotonene omdannes til varme ved at laserlyset absorberes av naturlig forekommende kromoforer i vevet (19).

Andre metoder

Injeksjon av etanol direkte i leversvulster ble rapportert i midten av 1980-årene (20). Skademekanismen antas å være proteindegradering og cellulær dehydrering. Mikrobølgeablasjon av leversvulster ble beskrevet sent i 1980-årene. Vannmolekyler i vevet absorberer energi fra mikrobølgestrålen og gir lokal vevsoppvarming. Mikrobølgeablasjon av leversvulster har nesten utelukkende vært brukt i asiatiske land (21). Fokusert ultralyd med høy intensitet er en ikke-invasiv metode hvor en fokusert akustisk bølge genererer lokal vevsoppvarming. Den kliniske erfaringen med denne metoden er begrenset (22). Lokal ablasjon benyttes i økende grad i behandlingen av maligne leversvulster. Langtidsoverlevelse etter lokal ablasjon av kolorektale levermetastaser er ikke undersøkt. Formålet med denne studien er å gi en systematisk oversikt over studier som rapporterer langtidsoverlevelse etter lokal ablasjon av pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser.

Materiale og metode

Elektronisk litteratursøk ble gjort 15.11.2007 i Medline, Embase og Cochrane Central Register of Controlled Trials etter studier publisert i perioden 1980–2007 hvor en eller flere av følgende modaliteter var brukt i behandlingen av kolorektale levermetastaser: radiofrekvensablasjon, kryoablasjon, laserablasjon, etanolinjeksjon, mikrobølgeablasjon eller fokusert ultralyd med høy intensitet. Søkestrategi er beskrevet i e-ramme 1. Det ble gjort søk etter systematiske oversikter i Cochrane Database of Systematic Reviews. Systematiske oversikter utarbeidet av Cochrane Hepato-Biliary Group og Cochrane Colorectal Cancer Group ble gjennomgått manuelt.

Vurdert for inklusjon ble studier med minst 20 pasienter og median oppfølging to år eller lenger som rapporterte pasientoverlevelse. Publikasjoner uten sammendrag ble ekskludert. Studier av heterogene pasientpopulasjoner ble vurdert for inklusjon hvis oppfølging og overlevelse var spesifisert for pasienter med kolorektale levermetastaser behandlet med hver modalitet. Studier der hovedformålet var å undersøke effekten av kjemoterapiregimer i kombinasjon med lokal ablasjon, ble ekskludert.

Tabell 1 Inkluderte studier på radiofrekvensablasjon

Referanse	År	Antall pasienter	Median oppfølging (md.)	Overlevelse (%)				
				Median (md.)	1 år	2 år	3 år	5 år
Joosten [24]	2005	28	25	–	93	75	–	–
Machi ² [25]	2006	100	25	28	90	61 ¹	42	31
Sørensen [26]	2007	100	24	32	87	62	46	–
Siperstein ³ [27]	2007	234	24	24	77 ¹	49 ¹	20	18

¹ Estimert fra figur i originalartikkel
² Ekstrahepatisk spredning hos 19% av pasientene
³ Ekstrahepatisk spredning hos 24% av pasientene

Tabell 2 Inkluderte studier på kryoablasjon

Referanse	År	Antall pasienter	Median oppfølging (md.)	Overlevelse (%)				
				Median overlevelse (md.)	1 år	2 år	3 år	5 år
Weaver [28]	1995	47	26	26	79 ¹	62	–	–
Ruers [29]	2001	30	26	32	76	61	37 ¹	–
Bageacu ² [30]	2007	53	25	–	86	57 ¹	34	–

¹ Estimert fra figur i originalartikkel
² Både resektable og ikke-resektable pasienter

Tabell 3 Inkluderte studier på laserablasjon

Referanse	År	Antall pasienter	Median oppfølging (md.)	Overlevelse (%)				
				Median overlevelse (md.)	1 år	2 år	3 år	5 år
Christophi [31]	2004	77	35	35	96 ¹	75 ¹	48	7

¹ Estimert fra figur i originalartikkel

Studiene ble vurdert for inklusjon basert på opplysninger i publikasjonens sammendrag. Hvis det var tvil om en studie oppfylte inklusjonskriteriene, ble publikasjonen innhentet i fulltekst. Data ble ekstrahert fra alle inkluderte studier og ført inn i et standardisert skjema. Studienes metodologiske kvalitet ble klassifisert i kategoriene I–IV, der kategori I er randomiserte kontrollerte studier, II er ikke-randomiserte kontrollerte studier, III deskriptive studier og IV er ekspertvurderinger (23).

Det elektroniske søket identifiserte i alt 1 018 publikasjoner. Av disse ble åtte studier med til sammen 669 pasienter inkludert. Studien omhandlet følgende modaliteter: radiofrekvensablasjon (n = 4) (24–27), kryoablasjon (n = 3) (28–30) og laserablasjon (n = 1) (31). Ekstraherte data fra de inkluderte studiene er presentert i tabellene 1–3 (24–31). Adjuvant eller neoadjuvant kjemoterapi ble benyttet i varierende grad i alle inkluderte studier. Søk i Cochrane Database of Systematic Reviews og manuell gjennomgang av oversikter publisert av Cochrane Hepato-Biliary Group og Cochrane Colorectal Cancer Group

identifiserte ingen aktuelle systematiske oversikter.

Overlevelse

Alle inkluderte studier var ikke-randomiserte deskriptive studier (evidenskategori III). I de fleste studiene ble data registrert i en prospektiv database og analysert retrospektivt. Ingen av studiene presenterte styrkeberegninger vedrørende antall inkluderte pasienter eller varighet av oppfølging. Det uttalte formålet med seks av studiene var evaluering av langtidsoverlevelse etter behandlingen. Fem av de åtte inkluderte studiene spesifiserte ikke inklusjons- og eksklusjonskriterier med hensyn til antall eller største diameter på levermetastaser som ble akseptert for lokal ablasjon.

Av de 1 018 vurderte publikasjonene som ble identifisert i det elektroniske søket, oppfylte åtte studier med totalt 669 pasienter inklusjonskriteriene. Ingen studier av mikrobølgeablasjon, etanolinjeksjon eller fokusert ultralyd med høy intensitet oppfylte inklusjonskriteriene. Den høye andelen studier som ikke kunne inkluderes skyldes at mange

originalstudier besto av heterogene pasientpopulasjoner, at de hadde kort eller ikke-definert oppfølgingstid eller at pasientoverlevelse ikke var angitt ved standardiserte tidspunkter. Mange av de identifiserte studiene var oversiktsartikler uten originaldata og ble derfor ikke inkludert.

Diskusjon

En ikke-randomisert ikke-kontrollert design ble brukt i alle studiene som ble inkludert i denne systematiske oversikten. Dette er en metodisk svak studiedesign som er følsom for seleksjonsskjevhet. Pasienter som blir behandlet med lokal ablasjon, inngår i et komplekst multidisiplinært behandlingsopplegg med repeterte kirurgiske og radiologiske intervensjoner, lokale ablasjonsprosedyrer og adjuvant og neoadjuvant kjemoterapi. Observert pasientoverlevelse i ikke-randomiserte serier er et resultat både av seleksjonsskjevhet og den kumulerte effekten av det multidisiplinære behandlingsregimet og kan ikke sikkert knyttes til én enkelt behandlingskomponent (32).

Formålet med seks av de inkluderte studiene var evaluering av langtidsoverlevelse. Til tross for dette var oppfølgingen i studiene generelt for kort til å trekke sikre konklusjoner om langtidsoverlevelse. Bare tre studier oppga femårsoverlevelse, med 18% og 31% for radiofrekvensablasjon (tab 1) og 7% for laserablasjon (tab 3). Disse studiene illustrerer at en høy andel pasienter med ettårs-, toårs- og treårsoverlevelse ikke nødvendigvis fører til en høy andel pasienter med langtidsoverlevelse og understreker viktigheten av langtidsoppfølging. Studier som ble identifisert i det elektroniske søket, men som ikke oppfylte inklusjonskravene på grunn av for kort observasjonstid eller manglende opplysninger om observasjonstid, har rapportert femårsoverlevelse på 26% for radiofrekvensablasjon (33), 26% for kryoablasjon (34) og 33% for laserablasjon (35). Det antydes at det er mulig å oppnå en femårsoverlevelse på rundt 30% hos selekterte pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser etter lokal ablasjon. Det er imidlertid vanskelig å tolke disse studiene fordi et lite antall pasienter av den totale studiepopulasjonen er fulgt lenge nok til å kunne generere data om langtidsoverlevelse.

Konklusjon

I kontrast til det sparsomme datagrunnlaget som eksisterer for langtids-effekten av lokal ablasjon, tyder data fra flere store pasientmaterialer på at leverreseksjon gir en klar overlevelsesgevinst sammenliknet med historiske kontrollpersoner, med femårsoverlevelse på 37–58% og tiårsoverlevelse på 22–26% (3–5). Enkelte har argumentert for at lokal ablasjon bør sammenliknes med leverreseksjon i randomiserte studier (26). Randomiserte studier som sammenlikner lokal ablasjon og leverreseksjon hos resektable pasienter kan oppfattes som uetiske fordi

langtidsoverlevelse er veletablert etter leverreseksjon, men ikke etter lokal ablasjon (36). Randomiserte studier der man sammenlikner effekten av ulike former for lokal ablasjon eller lokal ablasjon og kjemoterapi er både praktisk og etisk gjennomførbare. I 2002 startet en randomisert multistenterstudie der pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser blir randomisert til kjemoterapi eller kjemoterapi pluss radiofrekvensablasjon (37). Denne studien, som nylig er lukket for inklusjon, vil ventelig kunne besvare om lokal ablasjon fører til bedret overlevelse sammenliknet med kjemoterapi for pasienter med ikke-resektable kolorektale levermetastaser.

e-ramme 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141: 586–9.
- Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199: 502–8.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–18.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759–66.
- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818–25.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244: 254–9.
- Gage AA. History of cryosurgery. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 99–109.
- Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 323–31.
- Gillams AR. Liver ablation therapy. *Br J Radiol* 2004; 77: 713–23.
- Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37: 171–86.
- Storm FK, Harrison WH, Elliott RS et al. Hyperthermic therapy for human neoplasms: thermal death time. *Cancer* 1980; 46: 1849–54.
- Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? *Int J Hyperthermia* 2005; 21: 681–7.
- Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. *Biochemical and clinical studies. Cancer* 1967; 20: 1351–81.
- Cushing HW. Electro-surgery as an aid to the removal of intracranial tumors. With a preliminary note on a new surgical-current generator by W. T. Bovie. *Surg Gynecol Obstet* 1928; 47: 751–84.
- Rossi S, Fornari F, Buscarini L. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency electrocautery for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Intervent Radiol* 1993; 8: 97–103.
- Mulier S, Miao Y, Mulier P et al. Electrodes and multiple electrode systems for radiofrequency ablation: a proposal for updated terminology. *Eur Radiol* 2005; 15: 798–808.
- Korpan NN. A history of cryosurgery: its development and future. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 314–24.
- Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg* 1983; 7: 700–9.
- Nikfarjam M, Christophi C. Interstitial laser thermotherapy for liver tumours. *Br J Surg* 2003; 90: 1033–47.

- Livraghi T, Festi D, Monti F et al. US-guided percutaneous alcohol injection of small hepatic and abdominal tumors. *Radiology* 1986; 161: 309–12.
- Izzo F. Other thermal ablation techniques: microwave and interstitial laser ablation of liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 491–7.
- Kennedy JE, Ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Br J Radiol* 2003; 76: 590–9.
- Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M et al. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999; 318: 593–6.
- Joosten J, Jager G, Oyen W et al. Cryosurgery and radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 1152–9.
- Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006; 12: 318–26.
- Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 2007; 48: 253–8.
- Siperstein AE, Berber E, Ballem N et al. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246: 559–67.
- Weaver ML, Atkinson D, Zemler R. Hepatic cryosurgery in treating colorectal metastases. *Cancer* 1995; 76: 210–4.
- Ruers TJ, Joosten J, Jager GJ et al. Long-term results of treating hepatic colorectal metastases with cryosurgery. *Br J Surg* 2001; 88: 844–9.
- Bageacu S, Kaczmarek D, Lacroix M et al. Cryosurgery for resectable and unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 590–6.
- Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004; 28: 987–94.
- Tanabe KK, Curley SA, Dodd GD et al. Radiofrequency ablation: the experts weigh in. *Cancer* 2004; 100: 641–50.
- Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14: 2261–7.
- Seifert JK, Springer A, Baier P et al. Liver resection or cryotherapy for colorectal liver metastases: a prospective case control study. *Int J Colorectal Dis* 2005; 20: 507–20.
- Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy -- local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004; 230: 450–8.
- Abdalla EK, Vauthey JN. Colorectal metastases: resect or ablate? *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 602–3.
- Ruers T, Bechstein W, Lederman J. CLOCC trial (chemotherapy + local ablation versus chemotherapy). Randomized phase II study of local treatment of liver metastases by radiofrequency combined with chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with unresectable colorectal liver metastases. EORTC protocol 40004. Versjon 6.0. 13.10.2005. www.eortc.be/protoc/Details.asp?Protocol=40004&B1=Search (18.11.2007).

Manuskriptet ble mottatt 31.8. 2007 og godkjent 18.11. 2007. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.