

Kryoablasjon – aktuell behandling av inoperable leversvulster?

De fleste pasienter med primære og sekundære leversvulster er inoperable ved konvensjonell kirurgi. Ulike metoder for lokal destruksjon av slike svulster er derfor utviklet, bl.a. kryo-, radiofrekvens-, laser-, og mikrobølgeablasjon.

Basert på relevante publikasjoner og egne erfaringer beskrives prinsippene for lokal destruksjon av svulster i lever ved kryokirurgi. De vanligste indikasjonene er kolorektale metastaser og hepatocellulært karsinom. Mekanismer for vevsskade inkluderer intra- og ekstracellulær iskrystalldannning, cellulær dehydrering og membranruptur, samt iskemisk skade. Ablasjonen foregår vanligvis ultralydveiledet, selv om ultralydteknikk ikke gir ikke optimal visualisering av kryolesjonen. Inngrepet kan utføres ved åpen kirurgi, laparoskopisk eller ved perkutan teknikk.

Kryokirurgi er tatt i bruk uten at vanlige effektmål som langtidsoverlevelse er dokumentert. Få studier presenterer overlevelse med mer enn to års observasjonstid. Randomiserte kliniske studier mot konvensjonell kirurgi er ikke etisk forsvarlig. Effektvurdering av metoden blir derfor vanskelig.

Lokale ablative metoder er utprøvede behandling for pasienter med leversvulster, og bør bare utføres som en del av standardiserte prospektive studier.

Insidensen av primære leversvulster er forskjellig i forskjellige deler av verden, og hepatocellulært karsinom, som er en av de vanligste maligne svulster globalt sett, forekommer sjelden i Norge. Kolorektal kreft, derimot, er en av de hyppigste maligne lidelser i Norge, med en samlet årlig insidens på 70,1 per 100 000 innbyggere (1). Mange pasienter med denne sykdommen utvikler metastaser i leveren. Ubehandlet angis median overlevelse ved kolorektale levermetastaser til ca. 12–14 måneder (2). Den eneste potensielt kurative behandling for disse pasientene er leverreseksjon, med en forventet femårsoverlevelse på 25–30% (3–7). Ekstrahepatisk tumorvekst, antall metastaser og lokalisasjon i leveren gjør at få, an-

Tom Mala
tom.mala@rikshospitalet.no

Lars Frich
Bjørn Edwin
Seksjon for gastroenterologisk kirurgi og Intervensjonssenteret

Eigil Samset
Per Kristian Hol
Erik Fosse
Intervensjonssenteret

Øystein Mathisen
Anstein Bergan
Odd Søreide*
Ivar Gladhaug
Seksjon for gastroenterologisk kirurgi

Rikshospitalet
0027 Oslo

*Nåværende adresse:
Senter for medisinsk metodevurdering
SINTEF Unimed
0314 Oslo

Mala T, Frich L, Edwin B, Samset E, Hol PK, Fosse E, Mathisen Ø, Bergan A, Søreide O, Gladhaug I.

Cryoablation – a treatment option for inoperable liver tumours?

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 2510–5.

Background. Most patients with primary and secondary liver tumours are inoperable by conventional surgery. This has prompted the development of different techniques of local destruction of liver tumours, i.e. cryosurgical ablation radiofrequency, laser, and microwave ablation.

Material and methods. On the basis of relevant literature and our own experience we describe the principles of local destruction by cryoablation of colorectal metastases.

Results. Indications for ablation are mainly colorectal metastases and hepatocellular carcinoma. Mechanisms for tumour destruction include intra- and extracellular ice crystal formation, cellular membrane rupture, cellular dehydration and ischaemic damage. Ablation is regularly monitored by ultrasonography, which is suboptimal because of inadequate visualisation of the iceball.

Long-term outcome of local destruction of liver tumours is not documented and randomized trials are not ethically acceptable. This complicates analyses of patient outcomes.

Interpretation. Local ablation of liver tumours is experimental therapy and should only be performed as a part of prospective trials.

slagsvis 10% av pasientene, kan tilbys reseksjon (8).

De siste årene har det vært økende interesse for lokal destruksjon (ablasjon) av leversvulster, og flere metoder for slik destruksjon er utviklet (9, 10). Kryoablasjon er termisk behandling hvor lave temperaturer benyttes. Radiofrekvensablasjon, laser foto-koagulasjon og mikrobølgeablasjon er eksempler på termiske metoder hvor varme benyttes for destruksjon av svulster (9). Eksempler på andre metoder er etanolinjeksjon og embolisering av blodkar til tumor. Indikasjonene for lokal destruksjon av leversvulster er fortsatt ikke klare, og i de fleste tilfeller er vanlige effektmål som langtidsresultater ikke dokumentert.

Vi har ved Rikshospitalet eksperimentell og klinisk erfaring med kryoablasjon av svulster i leveren, og i denne artikkelen beskriver vi prinsippene for lokal destruksjon av leversvulster ved kryokirurgi. Vi har vært opptatt av å dokumentere forutsetningene for bruken av kryokirurgi, og mener det er viktig å kartlegge hvilke pasienter som egner seg for inklusjon i kliniske studier.

Kryoablasjon

Kryoablasjon ble beskrevet i 1851 av James Arnott som behandlingsmetode ved hudtumorer. Prober og prinsipper for ablasjon av maligne tumorer i viscerale organer ble utviklet i 1960- og 70-årene. Det var likevel ikke før utviklingen av intraoperativ ultralyd på slutten av 1980-årene, som tillot visualisering av dyptliggende lesjoner, at interessen for metoden økte (11). I dag benyttes kryoablasjon blant annet i behandling av levertumorer og prostatacancer.

Argongass under høyt trykk (300 bar) eller nitrogen benyttes vanligvis som kryogener. Ved bruk av argon oppnås lav temperatur (ca. –180 °C) ved kryoprobens spiss ved at gassen krever energi fra omgivelsene idet den ekspanderer i et ekspansjonskammer i proben (Joule-Thomson-effekt). Dette fører til kraftig temperaturfall i probenært vev, med dannning av en iskule som lar seg visualisere både ved ultralydundersøkelse, computertomografi (CT) og magnetisk resonanstomografi (MR).

Mekanismer for vevsskade

Graden av celledøde bestemmes av flere fysiske forhold i frysesyklus, bl.a. fryse- og tinehastighet, temperatur og antall frysesyklus (12, 13). I områder med raskt temperaturfall (nær kryoproben) dannes intracellulære og

ekstracellulære iskrystaller som skader cellemembranene. Perifert i iskulen skjer en langsom avkjøling. Danningen av iskrystaller er hovedsakelig ekstracellulær, med påfølgende intracellulær dehydrering og celledskade (12–14).

Intracellulær iskrystaldanning er mer cytotoxisk enn dehydrering, og skaden perifert er dermed ikke like omfattende som sentralt i iskulen (14). Rask nedkjøling og sen tining av fryst vev gir mest effektiv vevsskade, og to frysesyklus gir større vevsskade enn én. Temperaturer lavere enn $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ til $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ hevdes å sikre vevsskade, mens høyere temperaturer gir mer usikker celledskade (14–16).

Iskemisk nekrose er en annen mekanisme for vevsskade. Perifert i iskulen fryser væsken fra dehydrerte celler og forårsaker volumøkning av blodkar og endotelskade. Dette medfører trombedanning og iskemisk skade av omliggende vev (13). Molekylære mekanismer som apoptose er trolig også involvert, men lite er kjent om dette.

Morfologisk ser man etter frysing ødematøse celler med pyknotiske kjerner, nedbrytning av det retikulære nettverk og økning av det ekstracellulære rom, som fylles med røde blodceller, trolig fra ødelagte sinusoider. Cellene skrumpet og inflammatoriske prosesser startes. Etter 4–6 uker oppstår fibrosering og arrdanning (17).

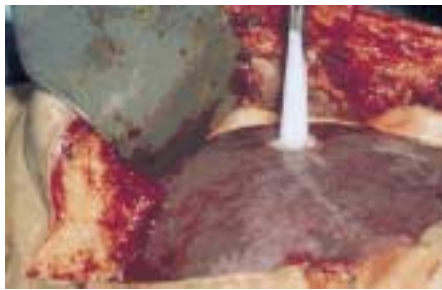
Indikasjon og erfaring

I en studie av Seifert og medarbeidere hadde 134 sentre som utfører kryokirurgi, samlet behandlet 2 173 pasienter med levertumorer (18). Indikasjonen var i hovedsak kolorektale metastaser og hepatocellulært karsinom hos pasienter uten ekstrahepatisk spredning som var inoperable ved konvensjonell kirurgi. Inoperabilitet ved konvensjonell kirurgi kan skyldes tekniske forhold som følge av antall tumorer og tumorlokalisasjon nær store kar, men også dårlig leverreserve, som ved cirrhose. Dette er ikke nødvendigvis kontraindikasjoner for kryoablasjon. Bilobære lesjoner kan vanskeliggjøre reseksjon alene, og i slike situasjoner kan konvensjonell kirurgi kombineres med lokal ablasjon (19).

Kryoablasjon har også vært benyttet hos pasienter hvor det av medisinske årsaker har vært umulig å utsette vedkommende for større kirurgiske inngrep, og ved tumorinfiltrasjon i reseksjonsranden ved konvensjonell kirurgi der ytterligere reseksjon ikke har vært mulig (20). Antall og størrelse på svulster som behandles har variert, men erfaring så langt tilsier at antallet bør være mindre enn fire og svulsten mindre enn 3–4 cm i diameter (21–23).

Operativ teknikk

For de fleste pasienter er det anvendt åpen operasjon, men laparoskopisk og perkutan teknikk er også benyttet (24–26). En ulempe ved perkutan teknikk er at omfang av sykdom (staging) i form av intraoperativ ultra-



a



b

Figur 1 a) Åpen plassering av en kryoprobe i lever. En 6 mm probe er plassert sentralt i tumor (fig 2). b) Illustrerer peroperativ monitorering av prosedyren ved ultralyd

lyundersøkelse og visuell inspeksjon av bukhulen ikke kan fastsettes. Påvisning av flere tumorer og ekstrahepatisk tumorvekst kan da oversees (27).

Diameter på kryoprobene er 2–9 mm (fig 1). Disse plasseres ofte direkte i tumor eller etter Seldingers teknikk, hvor man benytter dilatorer som er plassert i tumor til hjelp for probeplassering. Plasseringen utføres vanligvis ultralydveiledet.

Fryseeffekten i iskulen faller med økende avstand fra kryoproben, og det er derfor avgjørende at man fryser et område med friskt levervev rundt svulsten for å oppnå temperaturer som er lave nok for destruksjon i tumor. De fleste fryser ca. 1 cm friskt vev rundt tumor (15, 16). Frysing foregår vanligvis i to sykler på 15–20 minutter, med ca. ti minutter passiv tining mellom frysingene, slik at ytre deler av iskulen tines før neste frysing (16). Etter siste frysing fjernes probene, ved eventuell blødning sikres hemostasen og inngrepet avsluttes.

Monitorering

God monitorering er nødvendig for å sikre adekvat frysing av tumor. Slik monitorering må kunne visualisere iskulens lokalisasjon i forhold til tumor i alle plan og slik sikre at hele tumor er fryst, dvs. omgitt av iskulen. Det må også kunne angis om temperaturen har vært lav nok for destruksjon i hele tumorvolumet. Ultralyd, som vanligvis benyttes, tilfredsstiller ikke disse kravene til god monitorering (28). Overgangen mellom

fryst/ikke-fryst vev er vanskelig å visualisere langs hele omkretsen av tumor, delvis pga. akustisk skyggedanning på baksiden av iskulen som hindrer innsyn (fig 2) (29). Ultralyd angir heller ikke temperaturfordelingen i iskulen. Destruksjonen av tumorvev blir dermed dårlig kontrollert ved denne monitoreringsmodaliteten.

MR tilfredsstiller kravene til monitorering bedre, idet overgangen fryst/ikke-fryst vev visualiseres klart i alle plan (fig 3) (30). I tillegg har man i eksperimentelle studier vist at man kan estimere temperaturfordelingen i iskulen ved hjelp av MR (fig 4) (31, 32). Tilgjengeligheten av intervensjons-MR er imidlertid problematisk sammenliknet med ultralydteknikk.

Komplikasjoner

De mest alvorlige komplikasjonene ved kryokirurgi i lever er frysebettinget organsvikt (1%), blødning og leversvikt (16, 18, 33, 34). Frysebettinget organsvikt karakteriseres ved utvikling av sjokklunge, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) og nyresvikt. Det er sammenheng mellom mengde fryst levervev, antall frysesyklus og utvikling av slik organsvikt. Bedre kunnskap om effekt av kryoablasjon i lever gjør at forekomsten av denne komplikasjonen nå må antas å være mer sjelden (18).

Andre komplikasjoner er leverabscesser og subfreniske abscesser (< 2%) samt bilomer og gallegangsfistler (3%). Forbigående transaminasestigning og tilsvarende fall i trombocytter er vanlig postoperativt. Myoglobinuri av ukjent etiologi er beskrevet og synes relatert til mengden destruert vev. Mortaliteten etter kryokirurgi i lever er ca. 1,5%, og frysebettinget organsvikt utgjør ca. 18% av disse dødsfallene (18).

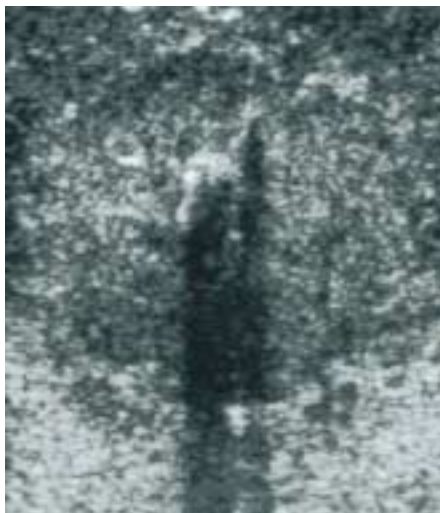
Resultater

I flere studier angis median overlevelse til ca. to år etter kryoablasjon av kolorektale levermetastaser (tab 1) (20, 21, 34–38). De fleste studiene har imidlertid kort observasjonstid, og ofte presenteres resultater fra en heterogen pasientpopulasjon med ulike primære og sekundære tumorer samlet (34). Kort observasjonstid vanskeliggjør tolking av overlevelse i forhold til forløpet av sykdommen uten behandling (34). I tillegg har man i flere studier kombinert kryoablasjon med annen terapi (f.eks. kjemoterapi), noe som kan influere på overlevelse (19, 23).

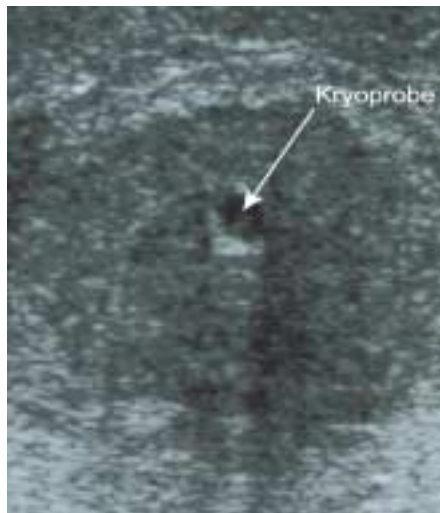
Lokalt residiv etter kryoablasjon er beskrevet i 5–44% av tilfellene (23). Residiv kan skyldes flere forhold, men suboptimal peroperativ monitorering er trolig en viktig medvirkende faktor. Det kan være vanskelig å oppdage residiv tidlig, og i gamle kryolesjoner er det ikke lett å definere tumorvev ved hjelp av CT.

Begrensninger

Det er vanskelig å oppnå kalde nok og store nok kryolesjoner for destruksjon av større



a



b



c



d

Figur 2 Kryoablasjon av levermetastase monitorert ved ultralyd. a) og b) viser en kryoprobe plassert sentralt i tumor i to plan. I a) sees også en mindre nål brukt til å guide plasseringen av kryoproben. I b) fremtrer kryoproben som en mørk sirkel sentralt i tumor (pil). c) og d) viser en ekspanderende kryolesjon som etter hvert synes å dekke hele tumor (d). c) og d) illustrerer også problemet med akustisk refleksjon og skyggedanning som hindrer innsyn

tumorer (> 3 cm), selv om flere prober benyttes (22, 23, 39). For en kuleformet tumor vil det være en eksponentiell økning i tumorvolum med økende tumordiameter. En liten økning i tumorstørrelse betyr derfor en relativt større økning i volum av kryolesjonen som må dannes.

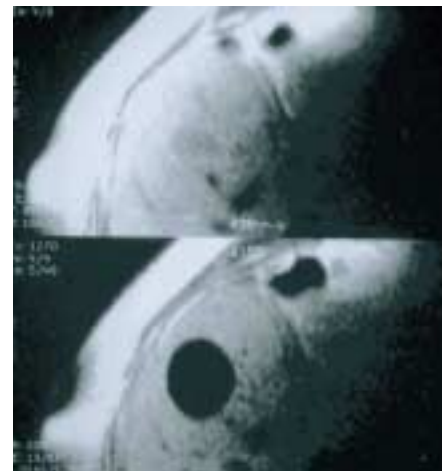
For å destruere en tumor med diameter 3 cm (volum 14 cm³) må det dannes en iskule på minimum 65 cm³. Forutsetningene er at kryolesjonen er optimalt plassert i forhold til tumor og at 1 cm omliggende friskt levervev er nok til å oppnå temperaturer i tumor kaldere enn -40 °C. Økes diameter av tumor fra 3 til 4 cm, økes det tilsvarende volum av kryolesjonen som må dannes fra 65 cm³ til 113 cm³, dvs. nesten en dobling.

Vi har i dyreeksperimentelle studier funnet at bare en firedel av volumet i en kryolesjon i griselever (in vivo) har tilstrekkelig

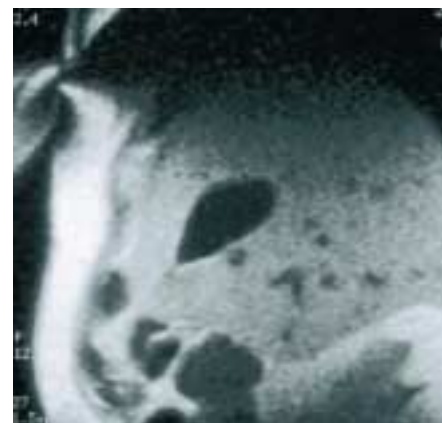
lav temperatur for vevsdestruksjon. Store kryolesjoner må derfor dannes, og sannsynligvis er kravet om 1 cm friskt vev rundt tumor inkludert i kryolesjonen for lite til å sikre total destruksjon av tumor.

Vår erfaring etter perkutan frysing hos mennesker viser at det er vanskelig å produsere volumer større enn ca. 100 cm³, selv når flere prober benyttes samtidig (39). En stor klinisk studie viser også bedre resultater etter kryoablasjon av små (< 3 cm) kolorektale levermetastaser enn av større metastaser (23). Dette gjør at metoden bør begrenses til mindre svulster og at tumorstørrelse blir en viktig faktor i seleksjonen av pasienter.

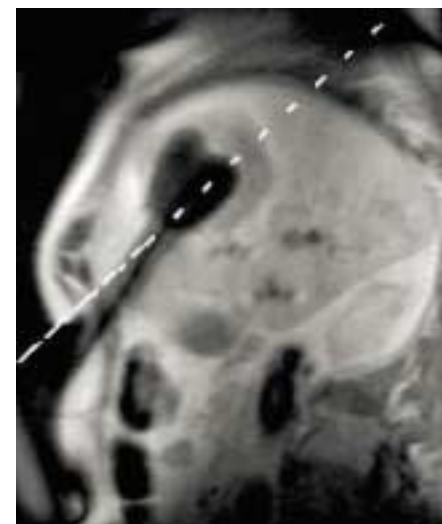
Det er vanskelig å monitorere prosedyren ved hjelp av ultralydteknikk. Ett problem er manglende tredimensjonal kontroll av iskulens posisjon i forhold til tumor (fig 2) (29). Dette skyldes delvis akustisk skyggedanning, men også at det kan være vanskelig å



a



b



c

Figur 3 Kryoablasjon av levermetastase monitorert ved MR. a) og b) viser kryolesjonen i aksial- og sagittalplanet. Det foreligger nærmest ingen signaler fra det frysede vevet og dette fremstår som svart. Tumors posisjon i iskulen er derfor ikke angitt (a og b). c) viser posisjon av en voksende kryolesjon i forhold til tumor hos en annen pasient. Den stiplede linjen er en «virtuell nål» som benyttes ved probeplasseringen

posisjonere ultralydproben for undersøkelse i mange plan. MR representerer i denne sammenhengen en forbedring ved at kryolesjonen defineres klart i alle plan, men også her er det rom for videreutvikling. Blant annet vil det være nyttig å fremstille tumors lokalisasjon inne i iskulen. Dette krever metoder der man synkroniserer preoperative MR-bilder av tumor med peroperative bilder av kryolesjonen, siden man for praktiske formål ikke har MR-signaler fra selve kryolesjonen, som fremstår som svart. Ideell plassering av kryoprobene for å kunne danne en iskule optimalt lokalisert i forhold til tumor er også en utfordring.

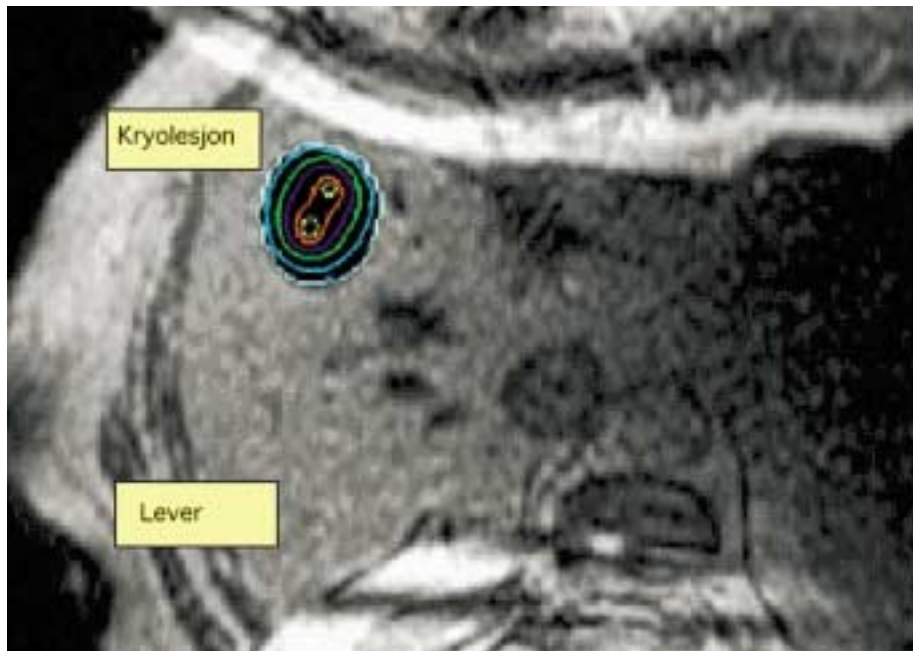
Tredimensjonal informasjon med mulighet for å estimere temperaturen gjør MR interessant i studier av iskulens geometri og temperaturfordeling. Dette er tidligere stort sett undersøkt ved punktregistreringer (31, 32). MR-assistert beregning av temperaturer i kryolesjonen utføres ved å definere kryolesjonens geometri og kryoprobens plassering ved hjelp av MR. Disse data, sammen med kryoprobens temperatur, tillater temperatur-estimering ved en numerisk betraktning av en forenklet varmeledningslikning. Vi har studert slike temperaturestimer eksperimentelt, og finner høy grad av nøyaktighet når estimert og direkte målt temperatur sammenliknes (40).

Eksperimentelle studier antyder at maligne tumorer er vanskeligere å destruere ved kryoablasjon enn vanlig levervev, og at ulike tumorer som hepatocellulært karsinom og kolorektale metastaser har ulik toleranse for lave temperaturer (12). Overføringsverdien fra eksperimentelle forsøk på normal lever er derfor begrenset når man definerer kriterier nødvendige for adekvat destruksjon.

Radiofrekvensablasjon og andre metoder

En rekke metoder er tatt i bruk for lokal destruksjon av leversvulster (9, 10) (tab 2). Ved siden av kryoablasjon synes radiofrekvensablasjon mest aktuelt. Radiofrekvensablasjon har mye til felles med kirurgisk diatermi – begge metodene baserer seg på en sluttet strømkrets hvor vekselstrøm produsert av en radiofrekvensgenerator sendes gjennom pasientens vev via to elektroder. Økt strømtetthet rundt den aktive elektroden gjør at vevet nær denne varmes opp. Det varme vevet vil sekundært varme opp omkringliggende vev ved konveksjon. Begrepet radiofrekvens henspiller på vekselstrømmens frekvens, som vanligvis er ca. 480 kHz.

Ved temperaturer rundt ca. 50 °C oppstår koagulativ nekrose, og ved høyere temperaturer oppstår karbonisering av vevet. I motsetning til diatermi, som påvirker vevet i noen millimeters tykkelse rundt applikasjonsstedet, ønsker man ved radiofrekvensablasjon å oppnå lokal oppvarming og vevsdestruksjon av et større område.



Figur 4 MR-bilde av en kryolesjon hos en pasient med kolorektal metastase. Et temperaturkart som angir MR-estimert temperatur i lesjonen, er projisert over denne. Hver enkelt ring angir en isoterm, den ytterste ca. $-1,5$ °C (frysepunkt lever), den neste henholdsvis -20 °C, -40 °C og -60 °C

Radiofrekvensablasjon har siden 1986 vært benyttet til å fjerne aksessoriske ledningsbaner i hjertet ved behandling av enkelte hjerterytmeforstyrrelser. Metoden har vært forsøkt benyttet som kurativ behandling av svulster i leveren siden 1990 (41, 42). Det er imidlertid først i de senere år, med utvikling av bedre prober og generatører, at man har klart å danne lesjoner store nok til at metoden har fått klinisk utbredelse.

Probeplasseringen ved radiofrekvensablasjon kan skje ved perkutan, laparoskopisk og åpen teknikk, og probene er som regel blitt plassert i tumor ultralyd- eller CT-veiledet. Vevsdestruksjonen har i de fleste tilfeller vært monitorert ved hjelp av ultralydteknikk, men CT og MR har også vært benyttet.

Foreløpige rapporter konkluderer med at radiofrekvensablasjon er en sikker metode med få og lite alvorlige komplikasjoner (43). Radiofrekvensablasjon som metode forbedres stadig med utvikling av bedre prober og generatører, men status så langt synes å være at man ved denne teknikken oppnår noe mindre lesjoner enn ved kryoablasjon (35).

Rent praktisk er metoden lettere å anvende enn kryoablasjon. Apparaturen er også rimeligere i innkjøp enn tilsvarende kryoterapiutstyr. Dette har gjort metoden populær og relativt lett å iverksette. På tross av at flere kliniske studier er publisert, både i behandlingen av levermetastaser (44–47) og hepatocellulært karsinom (48, 49), mangler langtidsresultater i form av standardiserte overlevelsestall (tab 3). Det er derfor uav-

Tabell 1 Studier av kryoablasjon av leversvulster. Sykdomsfri overlevelse angir ingen erkjente nye eller lokale tumorresidiv etter behandling

Førsteforfatter (referanse)	Antall pasienter	Perioperativ mortalitet (%)	Observasjonstid (md.)	Resultat
Bilchik (35)	240 ¹	3	Median 28	19 % sykdomsfri overlevelse
Seifert (21)	116	0,9	Median 20,5	26 måneder median overlevelse ³
Kane (20)	62 ¹	0	Median 12 ²	25 % sykdomsfri overlevelse ²
Onik (36)	59 ¹	–	Gjennomsnitt 21	27 % sykdomsfri overlevelse
Weaver (37)	47	4	Median 30	11 % sykdomsfri overlevelse
Crews (38)	40 ¹	7	Median 17,7	23 % sykdomsfri overlevelse

¹ Pasientgrunnlaget heterogent (svulster av ulik histologisk type)

² Resultat hos pasienter med kolorektale metastaser

³ 105 pasienter (91 %) fikk postoperativ intraarteriell kjemoterapi

Tabell 2 Lokale ablasjonsteknikker som er tatt i bruk for behandling av maligne leversvulster

Metode	Virkningsmekanisme
<i>Termisk</i>	
Kryoablasjon	Et kryogen (gass) ekspanderer i en probe som innsettes i vevet. Trykkfallet i gassen fører til lokal vevsnedkjøling
Laser fotokoagulasjon	Energi i form av laserlys i nærinfrarød bølgelengde tilføres vevet gjennom en laserfiber. Energien omdannes til varme i vevet
Radiofrekvensablasjon	Vekselstrøm med en frekvens på rundt 500 kHz fører til lokal ionisk agitasjon og friksjonsoppvarming av vev nær elektroden
Mikrobølger	Høyfrekvente mikrobølger vibrerer og roterer dipoler i vevet, noe som fører til vevsoppvarming
<i>Vaskulær</i>	
Kjemoembolisering	I motsetning til normalt levervev mottar leversvulster det meste av sin blodforsyning fra a. hepatica. Embolisering av grener fra a. hepatica vil derfor medføre iskemisk nekrose i tumor
<i>Kjemisk</i>	
Etanolinjeksjon	Injeksjon av 95 % etanol fører til dehydrering av cytoplasma, koagulasjonsnekrose samt trombose og vevsiskemi i tumor

klart hvilken plass denne metoden eventuelt vil få i klinikken.

Diskusjon

Kolorektale levermetastaser og hepatocellulært karsinom er alvorlige diagnoser, og bare få av pasientene kan tilbys potensiell kurativ terapi. Lokal destruksjon kan i disse tilfeller fremstå som en tiltalende behandlingsform. Flere metoder for lokal ablasjon er tatt i klinisk bruk uten at validering av helsemessig gevinst er godt dokumentert. Kriterier for sikker tumordestruksjon ikke er godt underbygd eller standardisert, og monitoreringen er mangelfull og uten adekvat langtidsdokumentasjon av effekt. Dette gjør at disse behandlingsmodalitetene fremdeles må betraktes som eksperimentelle metoder. Våre kliniske studier skjer derfor som utprøvningsgodkjent av regional etisk komité.

Studier av metodenes effekt bør ideelt sett undersøkes i randomiserte studier mot akseptert og etablert behandling. Prospektive randomiserte studier der man sammenlikner konvensjonell kirurgi og lokal destruksjon kan imidlertid ikke forsvares i dag, da resultatene av konvensjonell kirurgi er godt dokumentert og relativt gode, mens dokumen-

tasjonen av lokale ablative metoder er mangelfulle og usikre. Vurdering av effekt etter lokal ablasjon blir dermed vanskelig, siden pasientene som inkluderes i slike protokoller, i utgangspunktet er bedømt som inoperable og derfor har generelt dårligere prognose enn pasienter som kan tilbys reseksjon.

Vår intensjon ved bruk av kryokirurgi av kolorektale metastaser er at behandlingen må være kurativ, dvs. pasienten må ikke ha ekstrahepatisk sykdom og alt kjent tumorvev i lever må kunne destrueres ved ablasjon. Hos pasienter med ikke-resektable tumorer forekommer imidlertid ofte ekstrahepatisk spredning eller andre forhold som gjør lokal destruksjon av tumor uaktuelt, for eksempel tumorlokalisasjon, størrelse og antall. En nøye preoperativ seleksjon og en klar definisjon av hvilke tumorer som ansees som egnet for behandling er derfor nødvendig. Det foreligger ikke dokumentasjon av eventuell palliativ verdi av kryoablasjon av maligne leversvulster.

Allmenn tilgang på informasjon om etablerte og eksperimentelle metoder for behandling av maligne sykdommer kan medføre ønske fra pasientene om at nye og ikke-dokumenterte metoder må prøves før man

avslutter terapeutiske tiltak. En tilnærming til et slikt ønske må baseres på tilbud om behandling med dokumentert gevinst, eller deltakelse i en studie der en slik potensiell gevinst undersøkes.

Studier av kryoablasjon ved Rikshospitalet støttes finansielt av Norges forskningsråd.

Litteratur

- Hansen S, Langballe EM, Næss Å, Rendedal PR. Krefte i Norge 1997. Oslo: Krefteregisteret, 2000.
- McCarter MD, Fong Y. Metastatic liver tumors. *Sem Surg Oncol* 2000; 19: 177–88.
- Fong Y, Fortner J, Sun R, Brennan M, Blumgart L. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309–21.
- Fong Y, Blumgart L. Hepatic colorectal metastasis: current status of surgical therapy. *Oncology* 1998; 12: 1489–98.
- Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Ballardur P, Boudjema K, Jaeck D. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver – a prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254–62.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Holtmann A, Paul M. Resection of colorectal metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59–71.
- Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. 1-Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984; 199: 306–16.
- Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Sceelee J. Factors influencing the natural history of colorectal metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405–10.
- Dodd GD III, Soulen MC, Kane RA, Livraghi T, Lees WR, Yamashita Y et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20: 9–27.
- De Sanctis JT, Goldberg SN, Mueller PR. Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: a review of current techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1998; 21: 273–96.
- Gage AA. History of cryosurgery. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 99–109.
- Bischof J, Christov K, Rubinsky B. A morphological study of cooling rate response in normal and neoplastic human liver tissue, cryosurgical implications. *Cryobiology* 1993; 30: 482–92.
- Rubinsky B, Lee CY, Bastacky J, Onik G. The process of freezing and the mechanism of damage during hepatic cryotherapy. *Cryobiology* 1990; 27: 85–97.
- Gage A, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998; 37: 171–86.
- Baust J, Gage AA, Ma H, Zhang CM. Minimally invasive cryosurgery – technological advances. *Cryobiology* 1997; 34: 373–84.
- McCarty TM, Kuhn JA. Cryotherapy for liver tumors. *Oncology* 1998; 12: 979–87.
- Mascharenas BA, Ravikumar T. Experimental basis for hepatic cryotherapy. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 110–5.
- Seifert JK, Morris DL. World survey on the complications of hepatic and prostate cryotherapy. *World J Surg* 1999; 23: 109–14.
- Finlay IG, Seifert JG, Stewart GJ, Morris DL. Resection with cryotherapy of colorectal hepatic metastases has the same survival as hepatic resection alone. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 199–202.
- Dwerryhouse SJ, Seifert JK, McCall JL, Iqbal J, Ross WB, Morris DL. Hepatic resection

→

Tabell 3 Studier av radiofrekvensablasjon av leversvulster

Førsteforfatter (referanse)	Antall pasienter	Perioperativ mortalitet (%)	Observasjonstid (md.)	Resultat
de Baere (44)	68	0	Gjennomsnitt 13,7	9 % lokalt residiv
Wood (45)	84 ¹	3,6	Median 9	18 % lokalt residiv
Siperstein (46)	66 ¹	–	Gjennomsnitt 13,9	12 % lokalt residiv
Curley (47)	123 ¹	0	Median 15	1,8 % lokalt residiv

¹ Heterogent pasientgrunnlag (kolorektale metastaser, hepatocellulært karsinom)

→

with cryotherapy to involved or inadequate resection margin (edge freeze) for metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1998; 85: 185–7.

21. Kane RA. Ultrasound-guided hepatic cryosurgery for tumor ablation. *Sem Interv Radiol* 1993; 10: 132–42.

22. Seifert JK, Morris DL. Prognostic factors after cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 201–8.

23. Seifert JK, Morris DL. Indicators of recurrence following cryotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1999; 86: 234–40.

24. Lesoche E, Paganini AM, Feliciotti F, Guerrieri M, Lugnani F, Tamburini A. Ultrasound-guided laparoscopic cryoablation of hepatic tumors; preliminary report. *World J Surg* 1998; 22: 829–36.

25. Iannitti DA, Heniford BT, Hale J, Grundfest-Bronitowski S, Gagner M. Laparoscopic cryoablation of hepatic metastases. *Arch Surg* 1998; 133: 1011–5.

26. Schuder G, Pistorius G, Schneider G, Feifel G. Preliminary experience with percutaneous cryotherapy of liver tumours. *Br J Surg* 1998; 85: 1210–1.

27. Ozunar Y, Skjoldbye B, Court-Payen M, Karstrup S, Burcharth F. Impact of intraoperative ultrasonography on surgical treatment of liver tumors. *Acta Radiol* 2000; 41: 97–101.

28. Tacke J, Speetzen R, Heschel I, Hunther DW, Rau G, Gunther RW. Imaging of interstitial cryotherapy – an in vitro comparison of ultrasound, computer tomography and magnetic resonance imaging. *Cryobiology* 1999; 38: 250–9.

29. Lam CM, Shimi SM, Cuschieri A. Ultrasonographic characterization of hepatic cryolesions. *Arch Surg* 1995; 130: 1068–72.

30. Pease GR, Wong STS, Roos MS, Rubinsky B. MR image-guided control of cryosurgery. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5: 753–60.

31. Hong JS, Wong S, Pease G, Rubinsky B. MR Imaging assisted temperature calculations during cryosurgery. *Magn Reson Imaging* 1994; 12: 1021–31.

32. Gilbert JC, Rubinsky B, Wong TSS, Brennan KM, Pease GR, Leung PP. Temperature determination in the frozen region during cryosurgery of rabbit liver using MRI analysis. *Magn Reson Imaging* 1997; 15: 657–67.

33. Sarantou T, Bilchik A, Ramming KP. Complications of hepatic cryotherapy. *Sem Surg Oncol* 1998; 14: 156–62.

34. Seifert JK, Junginger T, Morris DL. A collective review of the world literature on hepatic cryotherapy. *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43: 141–54.

35. Bilchik AJ, Wood TF, Allegra D, Tsioulis GJ, Chung M, Rose M et al. Cryosurgical ablation and radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignant neoplasms. *Arch Surg* 2000; 135: 657–64.

36. Onik GM, Atkinson D, Zemel R, Weaver ML. Cryosurgery of liver cancer. *Sem Surg Oncol* 1993; 9: 309–17.

37. Weaver ML, Atkinson D, Zemel R. Hepatic cryosurgery in the treatment of unresectable metastases. *Surg Oncol* 1995; 4: 231–6.

38. Crews KA, Kuhn JA, McCarty TM, Fisher TL, Goldstein RM, Preskitt JT. Cryosurgical ablation of hepatic tumors. *Am J Surg* 1997; 174: 614–8.

39. Mala T, Edwin B, Samset E, Gladhaug I, Hol PK, Fosse E et al. MR-guided percutaneous cryoablation of hepatic tumors using an open MRI configuration system. *Eur J Surg*, akseptert for publisering.

40. Samset E, Mala T, Edwin B, Gladhaug I, Sør-eide O, Fosse E. Validation of estimated 3D temperature maps during hepatic cryosurgery. *Magn Reson Imag* 2001; 19: 715–21.

41. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 kHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76: 54–7.

42. McGahan JP, Browning PD, Brock JM, Tesluk H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25: 267–70.

43. McGahan JP, Dodd GD III. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 3–16.

44. de Baere T, Elias D, Dromain C, Din MG, Kuoch V, Ducreux M et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619–25.

45. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshag LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 593–600.

46. Siperstein A, Garland A, Engle K, Rogers S, Berber E, Foroutani A et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors (see comments). *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106–13.

47. Curley SA, Izzo F, Delrio P, Ellis LM, Granchi J, Vallone P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1–8.

48. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Ierace T, Solbiati L et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000; 214: 761–8.

49. Curley SA, Izzo F, Elis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg* 2000; 232: 381–9.

○

AnnONSE