

Innæða krabbameinslyfjameðferð með slagæðastíflun: Árangur staðbundinnar krabbameinsmeðferðar á Íslandi

Pórarinn Árni Bjarnason¹ læknanemi, Haraldur Bjarnason^{1,2} læknir, Óttar Már Bergmann³ læknir, Hjalti Már Þórisson^{1,4,5} læknir

ÁGRIP

Inngangur: Innæðakrabbameinslyfjameðferð með slagæðastíflun er staðbundin krabbameinsmeðferð til að meðhöndla krabbamein í lifur. Meðferðin er líknandi en getur einnig nýst með skurðaðgerð og/eða raf-brennslu. Hún getur einnig nýst til að halda sjúklingum á lifrarigræðslu eða niðurstiga sjúkdóminn svo þeir komist á slíkan lista. Markmið rannsóknarinnar var að kanna árangur staðbundinnar krabbameinsmeðferðar og tíðni fylgikvilla á Íslandi.

Efni og aðferðir: Gerð var afturskyggn klínísk rannsókn sem náði til allra sem fengu innæðakrabbameinslyfjameðferð með slagæðastíflun, slagæðastíflanir og innæðakrabbameinslyfjagjafir á Íslandi frá 1. maí 2007 til 1. mars 2011. Upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrákerfi og myndgeymslakerfi Landspítala.

Niðurstöður: Það hafa verið framkvæmdar 18 innæðakrabbameins-

lyfjameðferðir með slagæðastíflun, 6 slagæðastíflanir og tvær svæðisbundnar krabbameinslyfjameðferðir til að meðhöndla 9 sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein og þrjá með meinvörp frá krabbalíki. Meðallifun sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein var 15,2 mánuðir og hjá sjúklingum með krabbalíkismeinvörp 61 til 180 mánuðir. Alger svörun varð tvisvar og hlutasvörun fjórum sinnum. Sjúkdómurinn hélst stöðugur í 11 skipti en versnaði í þremur tilvikum. Minniháttar fylgikvillar greindust eftir 6 af 26 inngripum. Einn sinni kom upp meiriháttar fylgikvilli. Enginn fékk lifrabilun sem rekja má til inngripsins. Einn sjúklingur með lifrarfrumukrabbamein var á lifrarigræðslu fyrir meðferð og tókst að halda honum á lista fram að ígræðslu. Þá tókst að niðurstiga þrjá svo þeir komust á listann.

Ályktun: Árangur staðbundinnar krabbameinsmeðferðar er viðunandi hér á landi og eru fylgikvillar í kjölfar inngripsins innan marka.

Inngangur

Innæðakrabbameinslyfjameðferð með slagæðastíflun, IKSS (*Transcatheter arterial chemoembolization*, TACE), er ein tegund staðbundinnar krabbameinsmeðferðar (*logoregional therapy*) og er meðferðarmöguleiki við krabbamein í lifur. Inngripið felur í sér að æðaleggur er þræddur um náraslagæð og þaðan um lifraslagæð að þeirri slagæðagrein sem nærir æxlið. Þá er blöndu af krabbameinslyfjum, með eða án jöðs í olíufasa (*ethiodized oil*), og æðastíflandi efnum gefið í slagæðina sem nærir krabbameinið.¹ Í IKSS á Íslandi er gefið doxorubicin og mitomycin ásamt jöði í olíufasa og pólývínýl-alkóhólagnir. Til eru aðrar tegundir staðbundinnar krabbameinsmeðferðar eins og innæðakrabbameinslyfjagjöf (*trans-arterial chemotherapy*) og slagæðastíflun (*bland embolization*).

Markmið IKSS er að ná háum styrk frumudrepandi krabbameinslyfja í krabbameininu og stuðla að blóðþurrð í æxlinu. Á sama tíma er magni krabbameinslyfja sem fer út í almennu blóðrásina haldið í lágmarki (mynd 1).² IKSS er líknandi meðferð sem hefur að markmiði að meðhöndla óskurðtæk krabbamein og meinvörp í lifur, einkum lifrarfrumukrabbamein (*hepatocellular carcinoma*, HCC) og meinvörp frá krabbalíki (*carcinoid*).^{3,4} Inngripið getur einnig nýst með skurðaðgerð og raf-brennslu (*radiofrequency ablation*) og stuðlað að niðurstigun krabbameinsins og þar af leiðandi gert lifrarigræðslu að möguleika fyrir þessa sjúklinga.⁵ Þá hafa rannsóknir

bent til þess að IKSS geti gagnast sjúklingum með gallgangakrabbamein (*cholangiocarcinoma*) og meinvörp í lifur frá briseyjaæxlum og stoðvefjaæxlum.^{6,7}

Ekki geta allir sjúklingar með óskurðtæk krabbamein í lifur gengist undir IKSS. Helstu frábendingar við IKSS eru léleg lifrarstarfemi (Child's-flokkur C) með lélegu blóðflæði til lifrarinnar, illvíg sýking og ef hægt er að fjarlægja æxlið með skurðaðgerð. Einnig verður að sýna sérstaka varúð ef sjúklingur er með bilirúbín hærra en 40 mg/L, þrengsli í portal-bláæðinni, galla í blóðstorkukerfi, slag- og bláæða-æðatengingu (*arteriovenous shunt*) um æxlið og lifrarheilakvilla.

IKSS var fyrst lýst 1977 en um síðustu aldamót komu fram rannsóknir sem sýndu fram á betri lifun sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein sem meðhöndlaðir voru með IKSS miðað við sjúklinga sem gengust undir hefðbundna meðferð.^{3,8} Síðastliðin 15 ár hefur IKSS verið helsta meðferð við óskurðtækum krabbameinum í lifur. Í maí 2007 var gerð fyrsta slagæðastíflunin á Íslandi til að meðhöndla lifraræxli og fyrsta IKSS var gerð í október 2009. Núna gangast allir sjúklingar sem fara í staðbundna krabbameinsmeðferð til meðhöndlunar á krabbameini í lifur, undir IKSS.

Árangur IKSS og annarra staðbundinna krabbameinsmeðferða til að meðhöndla æxli í lifrinni hefur ekki verið skoðaður á Íslandi. Megintilgangur þessarar

¹Læknadeild Háskóla Íslands, ²Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester MN

³metlingaræradeld,

⁴röntgendeild Landspítala,

⁵Yale School of Medicine,

New Haven CT

Fyrirspurnir:

Hjalti Már Þórisson

hjaltimt@landspitali.is

Greinin barst:

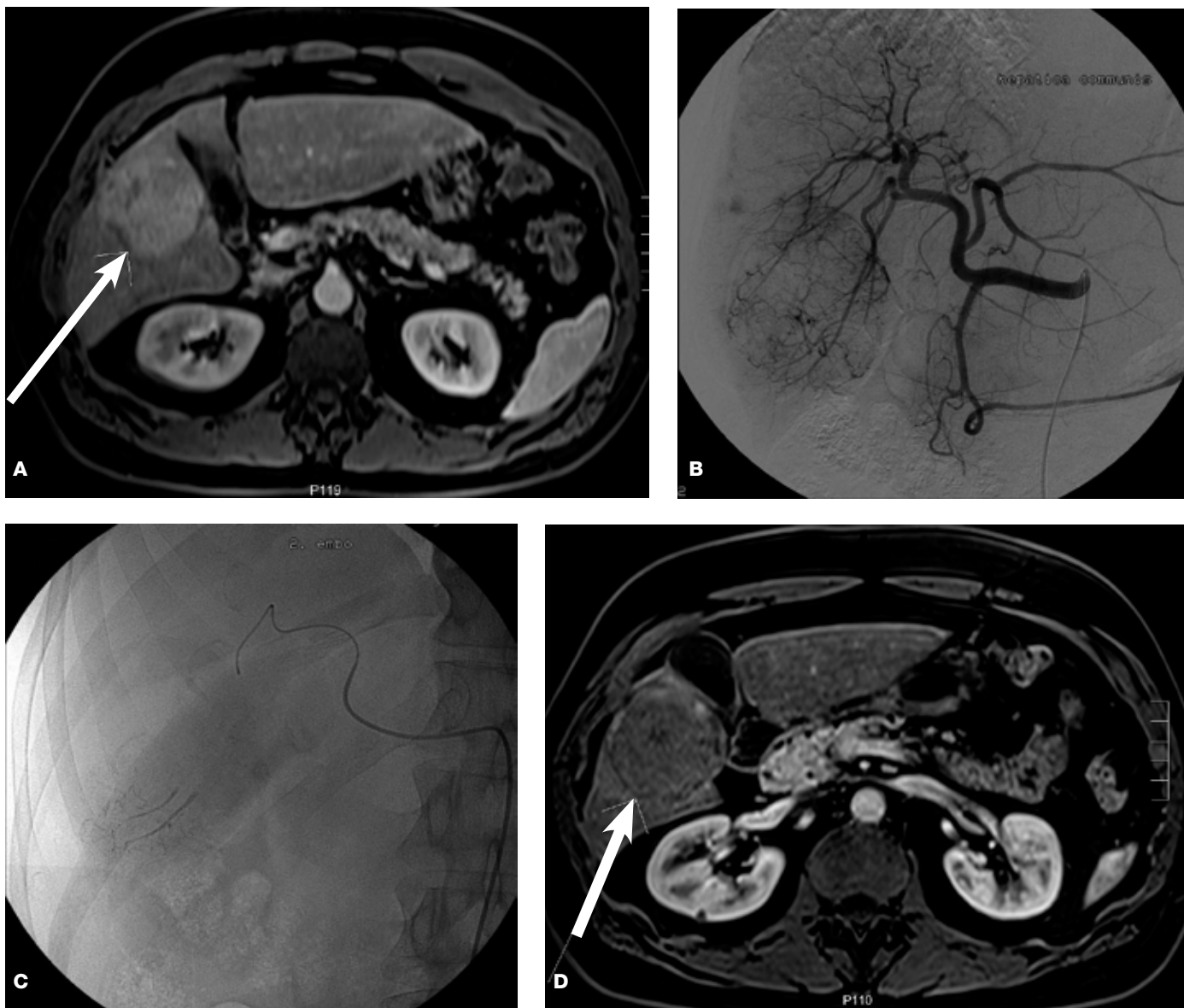
17. október 2011,

samþykkt til birtingar:

15. maí 2012.

Engin hagsmunatengsl

gefin upp.



Mynd 1. Lifrarfrumukrabbamein meðhöndlað með IKSS: 53 ára karlmaður með stóra fyrirferð í lifur sem hleður ríkulega upp skuggaefni á T1-viktaðri mynd í slagæðarfasa eftir skuggaefnisgjöf (mynd 1a) sem kom í IKSS-meðferð. Hefðbundin aðamyndataka sýnir ríkulegt blóðflæði frá greinum hægri lifrarlagæðar (mynd 1b) en þessar greinar voru síðan þræddar með æðalegg (mynd 1c) og IKSS-meðferð veitt. Segulómun fjórum vikum eftir meðferð sýnir nánast enga upphleðslu í fyrirferðinni á T1-viktaðri mynd í slagæðarfasa eftir gjöf skuggaefnis (mynd 1d).

rannsóknar var að kanna árangur staðbundinna krabbameinsmeðferða á Íslandi og skoða tíðni fylgikvilla sem koma upp í kjölfar inngripanna.

Efniviður og aðferðir

Rannsóknin var gerð á röntgendeild Landspítala í Fossvogi og náði til allra IKSS, slagæðastíflna og innæðakrabbameinslyfjagjafa sem gerðar voru á Íslandi frá 1. maí 2007 til 1. mars 2011. Rannsóknin var afturskyggn klínísk rannsókn og voru upplýsingar fengnar úr sjúkraskrárkerfi og myndgeymslakerfi Landspítala. Rannsóknin var samþykkt af vísindasiðanefnd og Persónuvernd.

Safnað var saman upplýsingum um aldur sjúklinga, kyn, lengd innlagnar eftir inngrip og um hugsanlega lifrarsjúkdóma og áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbamein. Skoðuð var stærð stærsta æxlisins í lifrinni, fjöldi æxla og samanlagt þvermál æxlisvefjar og kannað hvort kominn væri ífarandi vöxtur í æðar, eitil-

meinvörp eða fjarmeinvörp. Lifun sjúklinga og tími án versunar sjúkdóms (*progression free survival*) voru skilgreind frá greiningu til andláts eða frá greiningu til 1. mars 2011, þegar rannsóknartímabilinu lauk. Sjúklingunum var skipt í tvo hópa, þá sem voru með lifrarfrumukrabbamein og þá sem höfðu meinvörp í lifur frá krabbalíki. Þessi aðgreining var viðhöfð þar sem mikill munur er á hegðun þessara krabbameina, horfum sjúklinga og klínískum ábendingum.

Sjúklingar með lifrarfrumukrabbamein voru stigaðir samkvæmt CLIP-stigunarkerfinu fyrir fyrsta inngrip sem spáir fyrir horfum sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein.⁹ Lifrarstarfemi sjúklinga var metin fyrir fyrsta inngrip og svo fjórum vikum eftir hvert inngrip samkvæmt ChildPugh-skori (Child's) og MELD-skori (Model of End-stage Liver Disease) sem spáir fyrir horfum sjúklinga með skorpulifur.^{10, 11} Svörun æxlisins við inngripinu var metin með segulómun (MRI) eða tölvusneiðmynd (CT) fjórum vikum eftir hvert inngrip með hliðsjón af mRECIST (tafla I).¹² Til

Tafla I. Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST).

Alger svörun	Engin upphleðsla skuggaefnis í æxlum
Hlutasvörun	Að lágmarki 30% minnkun á þvermáli lífvænlegs krabbameinsvefs (sem tekur upp skuggaefni) miðað við samanlagt þvermál fyrir meðferð
Stöðugur sjúkdómur	Fellur ekki undir hlutasvörun eða versnun á sjúkdómnum
Versnun sjúkdóms	Að lágmarki 20% aukning á þvermáli lífvænlegs krabbameinsvefs (sem tekur upp skuggaefni) miðað við samanlagt þvermál fyrir meðferð. Nýtt æxli er sjálfkrafa skilgreint sem versnun sjúkdóms

að meta árangur niðurstigunar á krabbameininu til lifrarígræðslu var miðað við hvort sjúklingar kæmst á lifrarígræðslulistann á Sahlgrenska-sjúkrahúsinu í Svíþjóð (sem framkvæmir þessar aðgerðir fyrir Íslendinga) en hjá þeirri stofnun er miðað við San Francisco-viðmiðin (tafla II) til að velja sjúklinga í lifrarígræðslu.¹³

Fylgikvillum var skipt í meiriháttar og minniháttar fylgikvilla. Ef sjúklingur lá inni lengur en tvær nætur í kjölfar inngríps eða þurfti að leggjast aftur inn eftir útskrift voru ástæður þess skoðaðar. Ef ástæðan fyrir lengdri innlögn var æðastíflunarheilkenni (*post-embolization syndrome*), blæðingar á stungustað eða annað minniháttar vandamál tengt inngrípinu, var það skilgreint sem minniháttar fylgikvilli. Hins vegar ef ástæðan var lifrarkýli, gallblöðrubólga, blóðsýking, varanleg lifrabíln, lifrarnýrna-heil-

Tafla II. San Fransisco-viðmið til lifrarígræðslu.

Eitt æxli að hámarki 6,5 cm í þvermál eða
Að hámarki þrjú æxli, öll minni en 4,5 cm og samtals minni en 8 cm í þvermál
Að auki er hægt að framkvæma IKSS og/eða rafbrennslu til að minnka krabbameinsvefinn svo sjúklingur falli undir viðmiðin

kenni (*hepatorenal syndrome*), æðastíflun í lungum eða heila eða annað sem krafðist skurðaðgerðar vegna inngrípsins, var það skilgreint sem meiriháttar fylgikvilli. Jafnframt var andlát innan 30 daga frá inngrípi skilgreint sem meiriháttar fylgikvilli, án tillits til orsaka.

Niðurstöður

Lifrarfrumukrabbamein

Gerðar hafa verið 16 IKSS, tvær slagæðastíflanir og tvær innæðakrabbameinslyfjagjafir til að meðhöndla 9 sjúklinga, þar af 7 karla, með lifrarfrumukrabbamein. Af þeim var einn sjúklingur með sambland af lifrarfrumu- og gallvegakrabbameini (tafla III, sjúklingur nr. 7). Sjúklingarnir voru á aldrinum 49-86 ára við greiningu og meðalaldur 66 ár. Af 9 sjúklingum voru 5 með skorpulifur. Tveir sjúklingar höfðu sögu um ofnotkun áfengis, tveir voru með langvinna lifrabólgu C sýkingu, einn var með járngeymdarkvilla

Tafla III. Lýðfræði og ástand sjúklinga.

Sjúklingur nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Kyn	KK	KK	KK	KVK	KK	KK	KVK	KK	KK	KVK	KK	KK
Aldur	53	58	76	75	59	49	72	86	66	58	54	62
Krabbamein	HCC	HCC	HCC	HCC	HCC	HCC	cHCC-CC	HCC	HCC	Krabballíki	Krabballíki	Krabballíki
Áhættuþættir	HCV	Áfengi	Engir	PBC	Áfengi	HCV	Engir	Engir	Járngeymdarkvilli	Á.e.v.	Á.e.v.	Á.e.v.
Skorpulifur	Nei	Já	Nei	Já	Já	Já	Nei	Nei	Já	Nei	Nei	Nei
IKSS	4	3	1	1	3	3	1	0	0	1	1	0
Slagæðastíflun	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	2
Svæðisbundin krabbameinslyfjameðferð	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
CLIP	1	1	1	2	2	2	0	2	2	Á.e.v.	Á.e.v.	Á.e.v.
Child's	A	A	A	A	B	B	A	A	A	Á.e.v.	Á.e.v.	Á.e.v.
MELD	7	10	8	9	10	16	7	9	7	Á.e.v.	Á.e.v.	Á.e.v.
Portæðaháþrýstingur	Nei	Já	Nei	Nei	Já	Já	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei
Heildarstærð æxlis*	8,5	8,5	5,3	8,1	5,9	12,4	10	20	7,5	18,7	ÓM	22,6
Stærsta æxli*	7	5	3,7	6,2	5,1	7,4	10	15	3,5	5,7	4,4	14,2
Fjöldi æxla	3	2	2	2	2	2	1	>10	4	6	>10	4
Meinvörp	Nei	Nei	Nei	Í eittla	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Á.e.v.	Á.e.v.	Á.e.v.
Æðaiferð	Nei	Nei	Nei	Já	Nei	Nei	Nei	Nei	Nei	Á.e.v.	Á.e.v.	Á.e.v.

IKSS = Innæðakrabbameinslyfjameðferð með slagæðastíflun, CLIP = Cancer of the Liver Italian Program Classification, MELD = Model for End-stage Liver Disease, KK = Karl, KVK = Kona, HCC = Lifrarfrumukrabbamein, cHCC-CC = Sambland lifrarfrumu- og gallvegakrabbameins, HCV = Lifrabólga C, PBC = Gallskorpukvilli, Á.e.v. = Á ekki við, ÓM = Ómælanlegt
*Þvermál mælt í cm

Tafla IV. Lifrarstarfsemi og lýsing á æxlum fyrir inngrip.

Fjöldi sjúklinga Child's A	7
Fjöldi sjúklinga Child's B	2
Meðaltal MELD	9,2 (6-40)
Meðaltal fjölda æxla	3
Meðaltal heildarþvermáls æxla	9,6 cm

MELD = Model for End-stage Liver Disease

og einn með frumkominn gallskorpukvilla (*primary biliary cirrhosis*, PBC). Þrír sjúklinganna höfðu ekki sögu um áhættuþætti fyrir lifrarfrumukrabbameini. Heildarstærð krabbameinsæxlisins var á bilinu 5,3-20 cm í þvermál. Að meðaltali var heildarstærð æxla 9,6 cm í þvermál og miðgildi var 8,5 cm í þvermál. Meðalfjöldi æxla voru þrjú og miðgildi tvö (tafla IV). Einn sjúklingur var með svo mörg æxli að ekki var unnt að telja þau. Í því tilviki var fjöldi æxla skilgreindur sem fleiri en 10.

Lifun sjúklinga var á bilinu 5-28 mánuðir og var meðallifun 15,2 mánuðir og miðgildi lifunar 15 mánuðir. Á rannsóknartímabilinu létust tveir sjúklingar. Annar sjúklingurinn hafði gengist undir eina IKSS en hinn undir eina slagæðarstíflun. Þannig voru 7 sjúklingar með lifrarfrumukrabbamein, sem gengist hafa undir inngripin, á lífi 1. mars 2011. Tími án versnunar sjúkdóms var á bilinu 0-28 mánuðir og að meðaltali 11,4 mánuðir og miðgildi 10 mánuðir. Af 7 sjúklingum hafa tveir sýnt merki um versnun á sjúkdómnum.

Tvisvar varð alger svörun samkvæmt mRECIST og fjórum sinnum varð svörun að hluta til. Sjúkdómurinn hélst stöðugur í 9 tilvikum en í tveimur tilvikum hélt sjúkdómurinn áfram að versna eftir inngrip (tafla V). Sumir sjúklingar eru taldir tvisvar í þessum gögnum þar sem þeir fengu bæði svörun eftir meðferð og síðar meir átti sér stað versnun á sjúkdómnum. Að meðaltali minnkaði þvermál æxlanna um 1,2 cm.

Child's-flokkunin hélst óbreytt, annaðhvort sem A eða B, í 15 tilfellum. Í eitt skipti mældist lifrarstarfsemi betri þegar sjúkling-

ur fór úr Child's-flokki B í flokk A í kjölfar IKSS. Í einu tilviki versnaði lifrarstarfsemin úr Child's-flokki A í flokk B í kjölfar IKSS og rafbrennslu. Óvíst er hvort um var að ræða varanlega versnun á lifrarstarfsemi þar sem sjúklingurinn fór í lifrarígræðslu tveimur vikum eftir blóðsýnatöku. Child's-skorið var óþekkt í þremur tilvikum. MELD-skorið breyttist lítið og var meðaltal og miðgildi þess 8 eftir inngripin. Það var á bilinu 6-9 eftir 11 inngrip og í kjölfar 6 inngripa var MELD-skorið á bilinu 10-13. MELD-skorið var óþekkt í þremur tilvikum.

Meinvörp frá krabbalíki

Á rannsóknartímabilinu voru gerðar tvær IKSS og fjórar slagæðarstíflanir til að meðhöndla þrjú sjúklinga með meinvörp í lifur frá krabbalíki, þar af tvo karla (tafla III, sjúklingar nr. 10-12). Aldur sjúklinga var 54, 58 og 62 ár. Lifun sjúklinganna sem undirgengust IKSS var 61, 156 og 180 mánuðir. Í töflu VI er yfirlit yfir æxlissvörun krabbalíkismeinvarpanna. Einn sjúklingur með krabbalíki lést á rannsóknartímabilinu vegna hjartabilunar. Allir sjúklingar með meinvörp í lifur frá krabbalíki voru á sómatóstatín-hliðstæðu til að meðhöndla einkenni vegna krabbalíkisheilkennis. Einn sjúklingur hafði áður verið meðhöndlaður í Svíþjóð með geislavirkri sómatóstatín-hliðstæðu. Helsta markmið inngripanna var að draga úr krabbalíkisheilkenni. Samkvæmt sjúkraskrá dró úr einkennum krabbalíkisheilkennis í kjölfar 5 af 6 inngripum.

Fylgikvillar

Miðgildi innlagnartíma voru tvær nætur. Í 6 tilvikum lá sjúklingur lengur en tvær nætur inni á Landspítala. Í einu tilviki var það vegna tímabundinnar versnunar á krabbalíkisheilkenni og í 5 tilvikum vegna æðastíflunarheilkennis. Að auki var í einu tilviki valhjartaþræðing ástæða fyrir lengdri innlögn og það er ekki skilgreint sem fylgikvilli. Auk þess lagðist einn sjúklingur aftur inn vegna æðastíflunarheilkennis eftir að hafa verið útskrifaður. Af 26 inngripum hafa minniháttar fylgikvillar átt sér stað í 6 tilvikum, þar af varð einn sjúklingur tvisvar fyrir minniháttar fylgikvilla. Einn sjúklingur lést 15 dögum eftir að hafa gengist undir

Tafla V. Æxlissvörun og árangur. Lifrarfrumukrabbamein.

Sjúklingur	1. inngrip	2. inngrip	3. inngrip	4. inngrip	Lifun*	PFS*	Á lífi	Niðurstigun	Lifrarígræðsla	Athugasemdir
1	HS	EM	AS	VS	15	10	Já	Já	Nei	VS í eftirfylgni 6 mán. eftir 3. inngrip
2	HS	SD	AS	-	10	10	Já	Já	Já	Rafbrennsla samfara 3. inngripi
3	HS	-	-	-	23	23	Já	Nei	Nei	HS í eftirfylgni einu ári eftir 1. inngrip
4	VS	-	-	-	10	0	Nei	Nei	Nei	Lést 9 mán. eftir 1. inngrip
5	SS	SS	SS	-	15	15	Já	Á.e.v.	Já	Á lifrarígræðslulista fyrir inngrip
6	EM	HS	SS	-	6	6	Já	Nei	Nei	
7	SS ¹	SS	-	-	25	11	Já	Nei	Nei	VS í eftirfylgni 9 mán. eftir 1. inngrip VS í eftirfylgni einu ári eftir 2. inngrip
8	EE ¹	-	-	-	5	0	Nei	Nei	Nei	Lést 4 mán. eftir 1. inngrip
9	SD ²	SD ²	-	-	28	28	Já	Já	Já	

PFS = Tími án versnunar sjúkdóms, AS = alger svörun, HS = hlutasvörun, SS = stöðugur sjúkdómur, VS = versnun sjúkdóms, EM = ekki myndgreint milli inngripa, EE = engin eftirfylgni Á.e.v. = Á ekki við

*Mánuðir, ¹Slagæðastíflun, ²Innæðakrabbameinslyfjagjöf

Tafla VI. Æxlissvörun. Meinvörp frá krabbalíki.

Sjúklingur	1. inngrip	2. inngrip	3. inngrip	Lifun*	Á lífi
10	SS	-	-	156	Já
11	EM ¹	VS ¹	EE	61	Já
12	SS ¹	EE ¹	-	180	Nei

SS = stöðugur sjúkdómur, VS = versnun sjúkdóms, EM = ekki myndgreint milli inngripa
 EE = engin eftirfylgni
 *Mánuðir, ¹Slagæðastíflun

slagæðastíflun. Þessi sjúklingur var með lokastigs hjartabilun og dreifðan krabbalíkissjúkdóm. Samkvæmt sjúkraskrár var dánarorsök hjartabilun og ekki talin vera bein afleiðing inngripsins. Þrátt fyrir það er þetta tilvik skilgreint sem meiriháttar fylgikvilli.

Umræða

Eldri rannsóknir hafa gefið til kynna að íslenskir áfengissjúklingar og aðrir sjúklingar með lifrarsjúkdóma greinist á fyrri stigum en þekkist hjá svipuðum hópum erlendis.^{14, 15} Því er hugsanlegt að hlutfallslega fleiri sjúklingar á Íslandi hafi nógu góða lifrarstarfsemi við greiningu til að gangast undir IKSS en sjúklingar erlendis. Ekkert bendir til að verið sé að ofmeðhöndla þessa sjúklinga. Allir sjúklingarnir voru með nokkuð góða lifrarstarfsemi (Child's-flokkur A eða B) og enginn var stigaður hærra en á 2. stigi CLIP-stigunarkerfisins. Hjá tveimur sjúklingum var sjúkdómurinn langt genginn þegar þeir gengust undir inngripin. Annar var kominn með meinvörp í eitla og íferð í æðar, hinn var með fleiri en 10 æxlisnúta í lifur og samtals með 20 cm æxlisvef í þvermál þegar hann gekkst undir slagæðastíflun. Í þessum tilvikum virðist óljóst hvort ávinningur sjúklinganna vegi þyngra en áhættan sem felst í inngripunum. Hins vegar voru báðir sjúklingarnir með viðunandi lifrarstarfsemi samkvæmt Child's- og MELD-skori og inngripin því talin vera besti kostur sjúklinganna. Lifrarstarfsemi hélst óbreytt í kjölfar inngripanna og ekkert bendir til þess að þeir hafi orðið fyrir skaða sem rekja má til inngripanna. Ljóst er að sjúklingur með útbreiddan sjúkdóm hefur minni ávinning af IKSS en sjúklingur með staðbundnari sjúkdóm. Hins vegar er erfitt að meta hvenær áhættan fer að vega meira en ávinningurinn. Í raun þarf að skoða hvert tilfelli fyrir sig og hafa sjúklinginn með í ráðum.

Horfur sjúklinga með óskurdæk lifrarfrumukrabbamein eru um 8 mánuðir án meðferðar.¹⁶ Í lok rannsóknartímabilsins var meðallifun sjúklinganna 15,2 mánuðir, en þá voru tveir af 9 sjúklingum látnir. Því er augljóst að meðallifun á eftir að batna með tímanum. Meðaltími án versunar sjúkdóms var 11,4 mánuðir og af þeim 7 sjúklingum sem eru enn á lífi hafa 5 engin merki um versnun sjúkdómsins. Þetta bendir til þess að inngripin séu að bæta lifun þessara sjúklinga.

Einn sjúklingur með lifrarfrumukrabbamein var á lifrarígræðslulistanum fyrir inngrip. Þá niðurstigudust þrjár af 8 sjúklingum sem ekki voru á lifrarígræðslulista fyrir inngrip (38%). Mjög mismunandi er hversu hátt hlutfall sjúklinga tekst að niðurstiga þegar rýnt er í erlendar niðurstöður og var tíðni niðurstigunar allt að 70,5%.¹⁷ En hafa ber í huga að sjúklingar voru sérvaldir

inn í þá rannsókn og því ólíku saman að jafna. Þó má segja að árangurinn á Íslandi sé góður, þar sem enginn sjúklinganna sem niðurstigudust hefðu verið valdir inn í þá rannsókn. Einn sjúklingur sem hafði niðurstigast greindist með vaxandi sjúkdóm og féll af listanum þar sem fjöldi æxla í lifrinni jókst. Alls hafa því þrjár sjúklingar með lifrarfrumukrabbamein farið í lifrarígræðslu eftir að hafa gengist undir inngrip. Hjá einum þeirra greindist endurkoma á æxli í lifrinni 19 mánuðum eftir lifrarígræðsluna. Tíðni endurkomu lifrarfrumukrabbameins eftir lifrarígræðslu er breytileg eftir rannsóknum en jafnvel þegar notast er við ströngustu skilyrði í vali á sjúklingum í ígræðslu er tíðni endurkomu 10% eftir 5 ár.¹⁸

Alger svörun varð tvisvar og hlutasvörun fjórum sinnum í kjölfar inngripanna hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein. Sjúkdómurinn hélst stöðugur í 9 tilvikum en tvisvar versnaði sjúkdómurinn eftir inngripin. Alger svörun eða hlutasvörun varð því í 35% tilvika og er það í samræmi við árangur sem birst hefur í erlendum rannsóknum.¹⁹

Lifrarstarfsemin hélst óbreytt í flestum tilvikum. Í einu tilviki versnaði lifrarstarfsemin þannig að sjúklingurinn fór úr Child's-flokki A í flokk B í kjölfar IKSS og rafbrennslu. Sjúklingurinn var kominn á lifrarígræðslulistann og þess vegna ákveðið að gera meðferðina ágengari en ella svo að hann myndi ekki falla af listanum. Rúmum einum og hálfum mánuði eftir IKSS og rafbrennsluna fór sjúklingurinn í lifrarígræðslu. Í sumum tilvikum tekur meira en fjórar vikur fyrir lifrina að jafna sig eftir inngrip og því óvíst hvort um varanlega versnun á lifrarstarfsemi var að ræða. Ekki er talið að sjúklingar sem gengist hafa undir inngripin hafi orðið fyrir varanlegri skerðingu á lifrarstarfsemi eða farið í lifrabilun sem rekja má til inngripanna.

Í flestum tilvikum dró úr krabbalíkisheilkennum hjá sjúklingum með meinvörp í lifur frá krabbalíki í kjölfar inngripanna. Hins vegar er ekki vitað hversu mikið dró úr einkennunum eða hversu lengi áhrif inngripanna voruðu. Í erlendum rannsóknum dregur úr krabbalíkisheilkennum í allt að 60% til 95% tilvika í kjölfar IKSS og slagæðastíflana. Þá sést bætt lifun hjá sjúklingum sem gangast undir IKSS.²⁰ Lifun sjúklinga með meinvörp frá krabbalíki var 61, 156 og 180 mánuðir frá greiningu. Krabbalíki vaxa mun hægar en lifrarfrumukrabbamein og horfur sjúklingsins almennt mun betri. Sjúklingarnir voru búnir að lifa með sjúkdóminn í nokkur ár áður en þeir gengust undir inngripin og því óljóst hvaða áhrif inngripin hafa átt í lifun þeirra.

Við 26 inngrip komu upp minniháttar fylgikvillar í 6 tilvikum (27%). Í einu tilviki var það vegna tímabundinnar versunar á krabbalíkisheilkenni en vegna æðastíflunarheilkennis í 5 tilvikum. Erfitt er að bera saman tíðni fylgikvilla á Íslandi og erlendis þar sem ekki eru til margar rannsóknir yfir tíðni fylgikvilla. Í ítalskri rannsókn var tíðni fylgikvilla 9,1%.²¹ Í rannsókninni var æðastíflunarheilkenni ekki skilgreint sem fylgikvilli en tekið fram að 75% sjúklinga hefðu fengið æðastíflunarheilkenni eftir inngrip. Skráning einkenna var oftast ekki nákvæm í sjúkraskrár Landspítala í kjölfar inngripanna. Æðastíflunarheilkenni gengur yfirleitt yfir á einum til tveim dögum. Af þessum sökum var ákveðið að miða fylgikvilla við lengda innlögn og endurinnlögn og ástæður í hverju tilfelli skoðaðar. Með þessari aðferð næst raunsa

Lokaorð

sýn á tíðni klínískt mikilvægra fylgikvilla í kjölfar inngrípna. Í einu tilviki kom upp meiriháttar fylgikvilli þegar sjúklingur með meinvörp frá krabbalíki lést 15 dögum eftir slagæðastíflun. Dánarorsök var talin vera hjartabilun og ekki rakin til inngrípsins en sjúklingurinn hafði sögu um hjartasjúkdóm.

Helstu vankantar þessarar rannsóknar eru fáir sjúklingar með stuttan eftirfylgnitíma. Hins vegar væri forvitnilegt að sjá hvernig þessum sjúklingum reidir af með tímanum og hver árangur IKSS verður þegar fleiri hafa gengist undir inngrípin. Þess vegna væri forvitnilegt að endurtaka rannsóknina að nokkrum tíma liðnum. Helstu kostir rannsóknarinnar er að vitað er um afdrif allra sjúklinganna og eftirfylgni 100%. Að auki eru til myndgreiningarannsóknir eftir flest inngrípin.

Árangur staðbundinnar krabbameinsmeðferðar á Íslandi var viðunandi og var tíðni minniháttar og meiriháttar fylgikvilla innan ásættanlegra marka. Meðallifun sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein var 15,2 mánuðir og þrír af 8 niðurstiguðust og komust á lifrarígræðslulistann. Inngrípin virtust ekki hafa valdið varanlegri skerðingu á lifrarstarfsemi eða valdið sjúklingnum skaða að öðru leyti. Hugsanlega væri hægt að rekja góðan árangur staðbundinnar krabbameinsmeðferðar á Íslandi til betri lifrarstarfsemi hjá íslenskum sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein miðað við það sem sést í erlendum rannsóknum. Þessi rannsókn bendir til þess að öruggt sé að gera IKSS á Landspítala, sem sparar fjármuni og minnkar óhagræði fyrir sjúklinga sem ella þyrftu að fara í þessa sérhæfðu meðferð erlendis.

Heimildir

1. Brown DB, Gould JE, Gervais DA, Goldberg SN, Murthy R, Millward SE, et al. Transcatheter therapy for hepatic malignancy: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol* 2007; 18: 1469-78.
2. Stuart K. Chemoembolization in the management of liver tumors. *Oncologist* 2003; 8: 425-37.
3. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-9.
4. Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA, Buijs M, Georgiades CS, Bluemke DA, et al. Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 67-73.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-17.
6. Burger I, Hong K, Schulick R, Georgiades C, Thuluvath P, Choti M, et al. Transcatheter arterial chemoembolization in unresectable cholangiocarcinoma: initial experience in a single institution. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 353-61.
7. Sullivan KL. Hepatic artery chemoembolization. *Semin Oncol* 2002; 29: 145-51.
8. Yamada R, Sato M, Kawabata M, Nakatsuka H, Nakamura K, Takashima S. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983; 148: 397-401.
9. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28: 751-5.
10. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
11. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
12. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 52-60.
13. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
14. Pálsson PS, Jonasson JG, Olafsson S. Lifrabólga C: Rannsókn á vefjameinafræði og tengslum við klíniska þætti. *Læknablaðið* 2008; 94: 13-7.
15. Ludvíkisdóttir D, Skulason H, Jakósson E, Thorisdóttir A, Cariglia N, Magnússon B, et al. Skorpulífur á Íslandi. *Faraldsfræðileg rannsókn. Læknablaðið* 1996; 82: 836-44.
16. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1253-7.
17. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-27.
18. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
19. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
20. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, Nour-Eldin NE. Liver metastases of neuroendocrine carcinomas: interventional treatment via transarterial embolization, chemoembolization and thermal ablation. *Eur J Radiol* 2009; 72: 517-28.
21. Poggi G, Pozzi E, Riccardi A, Tonini S, Montagna B, Quaretti P, et al. Complications of image-guided transcatheter hepatic chemoembolization of primary and secondary tumours of the liver. *Anticancer Res* 2010; 30: 5159-64.

ENGLISH SUMMARY

Loco-regional therapy for liver malignancy in Iceland

Bjarnason ThA¹, Bjarnason H^{1,2}, Bergmann OM^{1,3}, Thorisson HM^{1,4,5}

Background and aims: Transarterial chemoembolization (TACE) is a loco-regional therapy performed to treat tumors in the liver. The branch of the hepatic artery supplying the tumor is catheterized and a mixture of iodized oil, chemotherapeutic agents and PVA embolic materials infused. TACE is a palliative treatment of unresectable cancer in the liver but can also be employed as adjunctive therapy to liver resection and/or radiofrequency ablation. The procedure can in certain instances downstage the disease and provide a bridge to liver transplantation. The aim of this study was to evaluate outcome in patients that have undergone loco-regional therapy in Iceland and the frequency and severity of complications related to the procedure.

Material and methods: All Icelandic patients that had undergone TACE, transarterial chemotherapy or bland embolization of liver tumors between 1 May 2007 and 1 March 2011 were included in the study.

Results: Eighteen TACE, six transarterial chemotherapy treatments and two bland embolizations were performed on nine patients with hepatocellular carcinoma (HCC), and three patients with carcinoid metastases in the liver. Mean-survival of patients with HCC was 15.2 months. Survival of patients with carcinoid metastases was between 61 and 180 months. Complete response was achieved twice and partial response four times. The disease remained stable after eleven procedures but progressed after three procedures. Minor complications were diagnosed in 6 of 26 procedures and one major complication. No patient suffered from liver failure due to the procedure. Of the 9 HCC patients, 1 patient was on the liver transplant list before TACE and later underwent successful transplantation. Additionally, 3 of the remaining 8 patients were downstaged and put on to the transplant list.

Key words: Transarterial chemoembolization (TACE), hepatocellular carcinoma (HCC), carcinoid, interventional radiology, loco-regional therapy, bland embolization, transarterial chemotherapy.

Correspondence: Hjalti Már Þórisson hjaltimt@landspitali.is

¹Faculty of Medicine, University of Iceland, ²Department of Radiology, Mayo Clinic, Rochester MN, ³Department of Gastro-enterology and ⁴Department of Radiology, Landspítali – University Hospital. ⁵Yale School of Medicine, New Haven CT