

# Ablasjon av leversvulster

*En retrospektiv kvalitetsstudie av ablasjoner  
gjennomført ved Rikshospitalet  
fra 2007-2017*

Stine Kimerud Haave og Eivind Lismoen Borg



**Prosjektoppgave ved  
Det medisinske fakultet  
UNIVERSITETET I OSLO**

Veiledere: Bård Røsok, Kristoffer Brudvik,  
Trygve Syversveen, Knut Brabrand

2018-2019

# Sammendrag (abstract)

**BACKGROUND:** Radiofrequency ablation (RFA) is one of several minimally invasive treatment options for primary liver cancer and colorectal liver metastasis (CRLM). The purpose of this study was to evaluate overall survival (OS), complications, trends and safety of ablations at Oslo University Hospital, Rikshospitalet (OUS-RH) from 2007 to 2017.

**METHODS:** This retrospective quality study was approved by The Norwegian Data Protection Authority (DPA). Explicit consent had been obtained by all patients in written form. Patient data were collected from registries at the Department of Hepato-Pancreato-Biliary (HPB) Surgery at OUS-RH. Inclusion was procedure-specific with the only inclusion criterion being a completed ablation procedure between 2007 and 2017 at OUS-RH. Kaplan-Meier survival plot was used to calculate OS as well as survival stratified by primary tumour type, lesion size/number and access. Complications were registered according to Clavien-Dindo (CD) score > 2.

**RESULTS:** Out of 343 completed procedures in 297 patients, we found a 1-, 3, and 5-year cumulative survival of 94.8, 73.8 and 48.4 % for CRLM, respectively, and a 1-, 3, and 5-year cumulative survival of 93.6, 67.5 and 46.7 % for HCC. We found a significantly higher OS for patients with solitary lesions < 2 cm. Of all procedures, 334 (97.4 %) were technically successful. A total number of 45 patients had CD-score > 2.

**CONCLUSION:** This single centre study found radiofrequency ablation to be a safe and effective treatment both for HCC and CRLM. There were few complications, and OS and other results were comparable to data found in the literature for hepatic resections.

# Takk til

Vi vil gjerne få takke vår hovedveileder Bård Røsok for god veiledning og støtte i forbindelse med prosjektoppgaven. I tillegg vil vi takke Kristoffer Brudvik for særdeles god hjelp med analyser av datasettet og Trygve Syversveen som har bidratt til forståelse og forklaringer rundt kompleksiteten rundt datainnsamlingen.

Stine og Eivind

# Forord

Dette arbeidet er en kombinert litteratur- og resultatstudie om behandlingsoalternativer ved leversvulster med særskilt fokus på ablasjonsbehandling. Vi har gjennomgått og oppdatert behandlingsregister for leversvulster ved Seksjon for hepatopancreaticobiliær (HPB) kirurgi ved OUS Rikshospitalet. I tillegg til å presentere behandlingsoalternativer for leversvulster har vi også utført en resultatbasert overlevelsesanalyse for pasienter som er behandlet med forskjellige former for ablasjon ved OUS-Rikshospitalet i en 10-årsperiode.

# Innholdsfortegnelse

Sammendrag (abstract).....	2
Forord.....	4
Innholdsfortegnelse .....	5
1 Innledning.....	8
1.1 Leversvulster .....	8
1.2 Levercancer .....	8
1.3 Kolorektalcancer.....	9
1.4 Behandlingsalternativer .....	10
1.4.1 Kirurgisk reseksjon .....	10
1.4.2 Levertransplantasjon .....	10
1.4.3 Ablasjonsbehandling .....	11
1.4.4 Medikamentell behandling (inkludert kjemoterapi).....	13
2 Materiale og metode.....	14
2.1 Praksis ved OUS-RH.....	14
2.2 Litteratursøk.....	14
2.3 Pasientpopulasjon .....	14
2.4 Komplikasjoner .....	15
2.5 Dataanalyse.....	16
2.6 Samtykke .....	16
3 Resultater.....	17
3.1 Prosedyreutførelse .....	17
3.2 Diagnosespesifikke resultater .....	17
3.3 Overlevelse og mortalitet.....	17
3.4 Komplikasjoner .....	19
4 Diskusjon.....	20
4.1 Teknisk vellykkethet.....	20
4.2 Komplikasjoner .....	20
4.3 Overlevelse .....	21
4.4 RCT versus retrospektiv analyse for ablasjon .....	23

4.5 Refleksjon.....	23
5 Konklusjon.....	25
6 Litteraturliste.....	26
7 Vedlegg.....	29

## FORKORTELSER

CD = Clavien-Dindo  
CEA = Karsinoembryonalt antigen  
CP = Child-Pugh  
CRC = Colorektalcancer  
CRLM = Colorectale levermetastaser  
CT = Computertomografi  
DPA = The Norwegian Data Protection Authority  
EGFR = Epidermal growth factor receptor  
FAP = Familiær adenomatøs polypose  
HBV = Hepatitt B virus  
HCC = Hepatocellulært carcinom  
HCV = Hepatitt C virus  
HF = Helseforetak  
HNPCC = Hereditær non-polyppøs kolorektalkreft  
HPB = Hepatopancreaticobiliær («Hepato-pancreato-biliary»)  
HR = Hepatic resection  
IHCC = Intraheptisk kolangiokarsinom  
IRE = Irreversibel elektroporering  
mCRC = Metastatisk colorectalcancer  
MDT = Multidisiplinære Team  
MR = Magnetresonans  
MWA = Mikrobølgeablasjon («Microwave ablation»)  
OUS-RH = Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet  
PEI = Percutan etanol injeksjon  
PSC = Primær skleroserende cholangitt  
PT-INR = Protrombintid-internasjonalt normalisert ratio  
PVO = Personvernombudet  
RCT = Randomisert kontrollert studie («Randomized controlled trial»)  
RFA = Radiofrekvensablasjon  
SIRT = Selektiv intern radioterapi  
TACE = Transarteriell kjemoembolisering  
VEGF = Vascular endothelial growth factor  
Y90 = Yttrium90  
5FU = 5-fluoro-uracil

# 1 Innledning

## 1.1 Leversvulster

Svulster i lever kan i hovedsak deles inn i godartede (benigne) eller ondartede (maligne). Benigne leversvulster krever som regel ingen behandling etter at sikker diagnose er satt. Maligne svulster kan inndeles i primære og sekundære (metastaser). De vanligste primære maligne leversvulster utgjøres av hepatocellulære karsinomer (HCC) utgående fra leverceller (hepatocytter) og kolangiokarsinomer som har sitt utgangspunkt i galleveier. Den hyppigste årsak til levermetastaser er kreft i tykk- og endetarm (kolorektal cancer). (FIGUR 1)

## 1.2 Levercancer

Maligne primære leversvulster kodes med C22 i ICD-10-klassifikasjonen (1). Diagnosekoden C22 «Ondartet svulst i lever og intrahepatiske galleganger» inkluderer primær leverkreft også kalt hepatocellulært karsinom (HCC), intrahepatisk kolangiokarsinom (IHCC) og andre svært sjeldne primære leversvulster (2). I perioden 2007 – 2017 har det vært en økende insidens av primær leverkreft i Norge (FIGUR 2)

Selv om HCC kun utgjør 0,8 % av all kreft i Norge (1), er det internasjonalt en utbredt sykdom. I 2015 var HCC den fjerde hyppigste årsaken til kreftdød globalt etter lungekreft, kolorektalkreft og magekreft (3). Årsaken til den store geografiske variasjonen (og i noen grad til kjønnsmessige forskjeller) av forekomst er sannsynligvis forskjellig eksponering for underliggende risikofaktorer.

Levercirrhose er den hyppigst forekommende predisponerende faktoren for å utvikle HCC, og 80-90 % av pasienter med cirrhose har kronisk leversvikt (3, 4). Risikofaktorene for å utvikle levercirrhose inkluderer infeksjoner (HBV, HCV, parasitter), adferdsrelaterte faktorer (alkohol, tobakk), metabolske faktorer (overvekt) og aflatoksiner (*Aspergillus*) (5).

Det finnes flere måter å klassifisere pasienter med kronisk leversvikt på. En utbredt og enkel metode er skåringssystemet Child-Pugh (CP). Denne skåren bruker fem variabler; s-albumin, s-bilirubin, ascites, encephalopati og protrombintid (INR). Pasienten kan gjennom dette få en CP-skår fra 5 til 15 hvor pasienter med 6 eller færre poeng klassifiseres i CP klasse A, pasienter med mellom 7 og 9 poeng klassifiseres i kategorien CP-B mens pasienter med 10



eller flere poeng klassifiseres til CP-C. CP-A beskriver en godt kompensert cirrose, klasse B beskriver en signifikant nedsatt leverfunksjon mens klasse C beskriver en uttalt dekompsert cirrhose (6). Ved siden av svulstenes størrelse og omfang og pasientens kliniske allmenntilstand, utgjør Child-Pugh klassifikasjonen en viktig faktor for beslutninger om hvilken behandling pasienten skal tilbys.

## 1.3 Kolorektalcancer

I Norge finnes ikke nasjonal forekomststatistikk på diagnosekoden C78.7 «Metastase i lever og intrahepatiske galleganger», og det er derfor vanskelig å si noe om det totale omfang av levermetastatisk sykdom i Norge.

I følge Krefregisteret hadde kolorektalcancer (CRC) en insidens på 4332 tilfeller i 2017, og er dermed den fjerde hyppigste forekommende krefttypen i Norge. Vi er i verdenstoppen på forekomst av sykdommen, og samlet sett stod tykk- og endetarmskreft for 1597 dødsfall her i landet i 2016 (1, 7). CRC er dermed både en vanlig og en dødelig sykdom.

Mer enn 90 % av CRC er histologisk klassifisert som adenokarsinomer, og de resterende inkluderer neuroendokrine karsinomer, plateepitelkarsinomer, adenoskvamøse, spindelcellekarsinom og udifferensierte karsinomer (8).

Det er identifisert flere risikofaktorer for utvikling av CRC, og denne krefttypen oppstår både sporadisk, som følge av arvelige kreftsyndromer og på bakgrunn av inflammatoriske tarmsykdommer (9). Risikofaktorer for sporadisk oppstått CRC er høy alder, mannlig kjønn, kjøtttrik diett med lite fiber, folat og kalsium, overvekt, diabetes mellitus, røyking og høyt alkoholkonsum. Blant arvelige kreftsyndromer listes blant annet familiær adenomatøs polypose (FAP) og hereditær non-polyppøs kolorektalkreft (HNPCC) (9-11).

Behandling av pasienter med kolorektalkreft har forbedret seg siste tiår. Mer effektive kjemoterapier som irinotecan, oxaliplatin, cetuximab og bevacizumab har vist respons i 50-80 % av tilfellene, med forlenget levetid på 16-24 måneder (12, 13).

Levermetastaser utvikles hos opp mot 50 % av pasienter med CRC, og i omtrent halvparten av disse er metastasering begrenset til leveren. Disse pasientene kan kategoriseres som operable, potensielt operable og inoperable (14).

## 1.4 Behandlingsalternativer

Kirurgisk behandling er den eneste potensielt kurative behandlingsformene for maligne leverlesjoner. Med kirurgisk behandling menes i denne sammenheng enhver form for intervensjon som medfører total destruksjon eller fjernelse av malignt levervev og inkluderer reseksjon, transplantasjon og ablasjon. Hvilken av disse behandlingsstrategiene som foretrekkes hos den enkelte pasient, avhenger av tumorrelaterte faktorer (plassering, antall og størrelse av lesjonene) samt pasientrelaterte faktorer (alder, allmenntilstand, komorbiditet) (15).

### 1.4.1 Kirurgisk reseksjon

Den vanligste måte å fjerne svulster på, er ved leverreseksjon. Dette kan gjøres både ved åpen eller laparoskopisk tilgang. Felles for både HCC og CRLM er at de fleste pasienter i utgangspunktet ikke er kandidater for reseksjon, enten fordi de har metastaser utenfor lever eller fordi lesjonene ligger ugunstig i forhold til sentrale blodkar og galleveier. For HCC gjelder også at tilstedeværelsen av makrovaskulære invasjon, portvenehypertensjon eller nedsatt leverfunksjon er relative kontraindikasjoner for kirurgisk reseksjon (15) (16).

### 1.4.2 Levertransplantasjon

De vanligste indikasjoner for levertransplantasjon i Norge er primær skleroserende kolangitt (PSC), hepatitt C cirrhose, hepatocellulært karsinom og akutt fulminant leversvikt. Hvis pasienten ikke er kandidat for reseksjon eller annen kurativ behandlingsform, kan transplantasjon være en mulighet gitt at kriteriene for dette er oppfylt. For at pasienten skal bli kandidat for levertransplantasjon, må det blant annet ikke foreligge ekstrahepatisk tumorvekst. I sjeldne tilfeller vurderes også levertransplantasjon ved metastatisk sykdom, men da må primærtumor være radikalt fjernet (15) (17). Indikasjon for transplantasjon for HCC besluttes i Norge ved hjelp av de såkalte Oslo-kriteriene (18). Levertransplantasjon vurderes i dag også som behandling for CRLM hos svært selekterte pasienter i et eget forskningsprosjekt (SECA-studien) (19).

### 1.4.3 Ablasjonsbehandling

Den tredje kurative behandlingsmetoden som benyttes ved maligne leverlesjoner, er ablasjon. Med ablasjon menes fokal destruksjon av alt viabelt tumorvev uten at dette fjernes i samme seanse. Ablasjoner er enten energibaserte (strøm, temperatur) eller kjemiske (alkohol, medikamenter). Det har tidligere vært brukt kryoterapi og etanolinjeksjoner ved OUS-RH, men man gikk bort fra dette da en rekke studier viste høy residivrate, og teknikkene krevde tettere oppfølging (20) (21).

#### Kjemisk ablasjon

Perkutan etanolinjeksjon (PEI) består av å føre en nål perkutant ved hjelp av bildeveiledning inn i tumor hvor man injiserer en dose 95% etanol. Etanolen skaper lokal nekrose hvor målet er å destruere tumor i sin helhet (22). PEI er en behandling som må gjentas multiple ganger og kan gi pasienten sterke smerter. Denne prosedyren er hyppig brukt i utviklingsland da den er enkel og billig, men brukes svært lite hos OUS Rikshospitalet. Hos alle pasientene behandlet med ablasjon siden 2007 er det kun to pasienter som har fått PEI i kombinasjon med RFA.

#### Radiofrekvensablasjon

Dette er den hyppigst benyttede ablasjonsformen i Norge i dag. RFA er en lokal behandling i leveren hvor man fører en elektrode inn i tumorvev. Proben påsettes deretter en høyfrekvent strøm som fremkaller termisk energi og temperaturøkning. Når temperaturen blir høyere enn 60°C, får man celledød og nekrose omkring elektroden (20, 22).

Det finnes ulike verktøy for å gjennomføre radiofrekvensablasjonsteknikk. Prinsippene er dog de samme. Høyfrekvent vekselstrøm passerer gjennom vev. Ionene i vevet forsøker å følge endring i retningen av vekselstrømmen, og fører dermed til friksjon i vevet. Dette igjen fører til temperaturstigning (20). Temperatur høyere enn 55 °C kan føre til vevsnekrose, men i praksis anvendes vanligvis energi slik at temperaturen blir rundt 90 °C (23).

Radiofrekvensablasjon skaper lokal energi i vevet ved to forskjellige hendelser.

Ved RFA ble det tidligere brukt unipolar elektrode. Nå brukes en singel elektrode som har en bipolar tupp. Den ene hendelsen er at tuppen har to poler i forskjellige størrelse og det vil derfor utvikles en høyere temperatur ved den minste polen på grunn av resistens og spenning. Dette ut fra Ohms lov (24), som fører til friksjon og dermed til temperaturøkning.

Den andre hendelsen som skaper temperaturøkning, er vekselstrøm mellom de to polene.

Dette lader molekylene i vevet som igjen fører til friksjon. Ved friksjon dannes energi i form av varme og temperaturutvikling. Ved 45 °C begynner protein i vevet å denaturere, ved 70 °C får man termal koagulasjon og ved 100 °C får man vaporisert vann og fuktighet. Dette fører igjen til dannelse av nitrogene gasser som man kan se på ultralyd som luftbobler i vevet. Utstyret som brukes i dag kan abladere områder på cirka 4 til 5 centimeter i diameter (25)

### Mikrobølgeablasjon

Mikrobølgeablasjon (MWA) er en annen ablasjonsteknikk som anvendes. Her benyttes elektromagnetisk spekter med frekvens mellom 900 – 2450 MHz, som utnytter polariteten i vannmolekyler og fører til tumordestruksjon (26). En fordel med MWA fremfor RFA er muligheten for å utføre multiple ablasjoner simultant. Dessuten tar teknikken 20-30 % kortere tid å gjennomføre (20).

### Irreversibel elektroporering

Irreversibel elektroporering (IRE) er hovedsakelig en ikke-termisk ablasjonsteknikk som bruker høyspenning, lav-energi likestrømpulser (27) for å indusere celledød. Metoden kan benyttes for ablasjon av svulstvev med tett beliggenhet mot større vitale blodkar og sentrale galleveier men er kontraindisert for pasienter med hjertearytmier og hos pasienter med pacemaker.

### Arteriebaserte intervensjoner

Foruten kjemoterapi og de andre medikamentelle behandlingene kan svulster i lever også behandles transarterielt ved å føre medikamenter eller radioaktive isotoper inn i svulstvevet gjennom leverens arterielle blodforsyning. Transarteriell kjemoembolisering (TACE) med doxorubicinbehandlede partikler er hyppig benyttet ved non-resektabel HCC som ikke er tilgjengelig for ablasjonsterapi.

Selektiv Intern Radioterapi (SIRT) er en annen transarteriell teknikk hvor Yttrium90 (Y90)-merkede partikler settes inn i den svulstfaste delen av leveren. Svulstvevet ødelegges deretter gjennom høye lokaliserte stråledoser som ikke affiserer resten av kroppen.

#### 1.4.4 Medikamentell behandling (inkludert kjemoterapi)

I dag finnes det en rekke cytotoxiske medikamenter og biologiske agens med antitumoraktivitet som benyttes i stor grad mot metastatisk CRC, men i liten grad ved HCC.

Frem til år 2000 ble 5-fluoro-uracil (5FU) brukt som eneste medikamentelle kjemoterapi for avansert koloncancer (28). I dag brukes flere linjer medikamentell behandling med kombinasjoner av medikamenter etter hvor mye pasienten tåler av kjemoterapi. De vanligste medikamentene i tillegg til 5FU er oxaliplatin og irinotekan. Dette kan gies som monoterapi eller i kombinasjon. Det finnes også andre angrepspunkter som benyttes. Antistoffer som cetuximab og panitumumab er to monoklonale antistoffer som blokkerer reseptorer for vekstfaktorer på cellens overflate (EGFR-hemmer). Dette hindrer tumorvekst hos tumorceller (28) (1). Videre brukes bevacizumab som er en angiogenesehemmer (VEGF) (28).

Ved HCC er de medikamentelle behandlingalternativene færre. Multikinaseinhibitoren sorafenib viste 3 måneders økt overlevelse i en studie (29)men dette har vært vanskelig å reproducere i andre studier. Likevel er dette i dag standardbehandling for HCC som ikke kan behandles med noen av alternativene nevnt over.

## 2 Materiale og metode

### 2.1 Praksis ved OUS-RH

Ved OUS-RH vurderes alle pasientene med HCC eller levermetastaser ved multidisiplinære team (MDT-møter). Her vurderes pasientene individuelt for hvilket behandlingsregimer de er kandidater for. MDT -levermøtet består av HPB-kirurger, transplantasjonskirurger, onkologer med spesiell kompetanse for kreft i lever og galleveier, samt diagnostiske radiologer og intervensjonsradiologer.

Ved OUS-RH finnes en rekke behandlingsmodaliteter inklusive kirurgisk reseksjon, med eller uten volumekspanderende behandling, forskjellige ablasjonsbehandlinger (RFA, MWA og IRE), levertransplantasjon samt intervensjonelle teknikker som TACE og SIRT. Dersom ingen av disse modaliteter vurderes som aktuelle, kan pasientene henvises til strålebehandling (konvensjonell eller stereotaktisk) eller kjemoterapi ved Onkologisk avdeling.

### 2.2 Litteratursøk

Litteratursøk er hovedsakelig gjennomført ved bruk av McMaster PLUS, der det er blitt benyttet ulike nivåer av kunnskapspyramiden. McMaster PLUS er en database som kontinuerlig identifiserer medisinsk litteratur av høyt faglig innhold. Blant andre databaser, er PubMed hyppig brukt. Søkeord brukt til å finne litteratur er; «Radiofrequency ablation», «RFA», «Colorectal cancer metastases», «Liver», «hepatocellular carcinoma», «HCC», «ablation», «survival». Søkene er hovedsakelig gjort i januar 2019.

Relevante artikler fra referanselistene til studiene er også tatt i bruk. Det er også brukt retningslinjer og bøker om leverkirurgi og leverpatologi.

Det er forsøkt å finne mest mulig relevant litteratur, der både primær og sekundær leverkreft er inkludert.

### 2.3 Pasientpopulasjon

Denne studien inkluderer 297 pasienter med varierende antall og størrelse leverlesjoner som ble behandlet med ablasjon ved Oslo Universitetssykehus HF Rikshospitalet fra 07.06.2007 til

09.08.2017. Pasientene er inkludert på bakgrunn av ablasjonsprosedyre alene, og er ikke diagnosespesifikk. Materialet består derfor både av pasienter med solitære og multiple lesjoner. Noen av pasientene har gjennomgått ablasjon alene, noen har fått utført kombinert leverreseksjon og -ablasjon mens en andel har gjennomgått ablasjoner i flere omganger.

Alle pasientene har gjennomgått preoperativ MR av lever og postoperativ CT. Selve ablasjonsprosedyren har vært gjennomført av radiologer. Alle ablasjonsprosedyrer har vært ultralydveiledede. Der det er utført åpne ablasjoner, er disse utført i samarbeid med HPB-kirurg. Det er også brukt ultralyd med MR-fusjon i 127 tilfeller (37,0 %). MR-fusjon ble tatt i bruk fra 2011.

Hos pasienter med mistanke om HCC som ikke har foretatt biopsi, er diagnosen basert på typiske radiologisk funn (forsterket kontrastoppladning i arteriell fase og rask utvasking i venøs/sen fase). Hos pasienter med CRLM er det verifisert colorektalkreft hos pasientene. I et fåtall av pasientene er det også tatt biopsi fra lever.

Pre-ablasjonskjemoterapi bestod av ulike regimer, blant annet inkludert 5-fluorouracil, oxaliplatin og irinotekan.

Alle pasientene i studien er bosatt i Norge. Det er ingen ekskluderte pasienter. Studien har ingen frafall da den er retrospektiv. Det er hentet inn samtykke fra samtlige pasienter.

## 2.4 Komplikasjoner

Klinisk relevante komplikasjoner ble registrert i henhold til Clavien-Dindo skår. CD-skår er validert i flere store kliniske studier. En 5-års evalueringssstudie fra 2009 viser at skåringssystemet har høy validitet og kan brukes over hele verden. Det er derfor valgt å ta i bruk denne skåringen. Med klinisk relevant menes CD-skår >2, og vil si komplikasjoner som har konsekvens for pasientens rekonvalesens, fra medikamentell behandling for postoperative avvik fra forventet forløp («minor» komplikasjoner), til endoskopisk prosedyre eller radiologisk intervensjon til reoperasjon, intensivopphold og død («major» komplikasjoner) (30).

## 2.5 Dataanalyse

Alle data er hentet fra kvalitetsregistret ved seksjon for HPB-kirurgi ved OUS-RH. Der data har manglet, er det blitt supplert fra klinisk journal etter innhentet samtykke. I denne studien er det tatt i bruk omkring 20 av disse parameterne for å fokusere på overlevelse. Etter ferdigstilling av registeret, ble det gjort statistiske analyser, gjennomført i SPSS. Det ble tatt i bruk Kaplan-Meier-kurve for overlevelse med logrank-test. Deskriptive analyser ble hentet ut fra SPSS og de fleste tabeller og kurver er laget i Microsoft Excel. Det er gjort deskriptive og frekvensanalyser av pasientkarakteristika.

## 2.6 Samtykke

Det prospektive behandlingsregisteret ved Seksjon for HPB-kirurgi er godkjent av PVO/Datatilsynet (godkjenning nr 08/02069-2 /MHN av 11. februar 2009). For pasienter som ble behandlet i perioden 2007-2013 og som er i live, ble det sendt ut anmodning om særskilt skriftlig samtykke. I samme brev ble det lagt ved en detaljert beskrivelse av prosjektet og hva det vil si å gi samtykke til deltakelse.



## 3 Resultater

### 3.1 Prosedyreutførelse

Det ble i denne perioden utført totalt 343 ablasjonsprosedyrer ved OUS-Rikshospitalet. (FIGUR 5 ) Av disse var 334 (97,4 %) vurdert som teknisk vellykkede. Gjennomsnittlig diameter på største behandlet leverlesjon var 1,6 cm  $\pm$ 0,8 cm. Radiofrekvensablasjon alene ble benyttet i 88 % av prosedyrene, mens mikrobølgeablasjon ble benyttet i 9,9 % av tilfellene. Ved de resterende 2,1 % prosedyrer ble det benyttet kombinasjoner av radiofrekvensablasjon med enten IRE, MW eller etanol (TABELL 1). Valg av ulike ablasjonsteknikker og prober ble gjort ut fra tumors størrelse og beliggenhet. Blant anvendt tilgang for utførelse av prosedyre var 54 % perkutan ultralydveiledet, og 39 % kombinert med leverreseksjon og 6,4% enkle ablasjoner med åpen tilgang (FIGUR 6).

Blant personer som har fått gjennomført flere runder med ablasjoner, har to pasienter fått utført fire ablasjoner, tre pasienter har fått utført tre ablasjoner og 34 pasienter har fått utført to ablasjoner. De resterende 258 pasienter har fått gjennomført ablasjon en gang.

### 3.2 Diagnosespesifikke resultater

Blant pasientene var det 61,5 % menn, og gjennomsnittsalderen ved ablasjon var 64,1 år. Den hyppigst forekommende primærtumor i materialet var kolorektalkreft (70,1%), dernest HCC (15,7%), og andre diagnoser (14,3%). Blant disse var nevroendokrine svulster (4,3 %) og malignt melanom (2 %) de største gruppene. 118 av pasientene hadde tidligere gjennomgått leverkirurgi og 45,2 % av pasientene hadde mottatt kjemoterapi før ablasjon.

Blant pasientene med CRLM, var målt verdi av CEA før ablasjon på median 3,4 (0-583)  $\mu$ g/L.

### 3.3 Overlevelse og mortalitet

Vi observerte kumulativ 1-, 3-, og 5-årsoverlevelse for pasienter med gjennomført ablasjon ved OUS-RH.

I denne studien har pasienter med HCC lavest overlevelse, med henholdvis 93,6 %, 67,5 % og 46,7 % for 1-, 3-, og 5-årsoverlevelse. Av pasientene med kolorektale metastaser, har vi funnet 1-, 3-, og 5-årsoverlevelse på henholdvis 94,8, 73,8 og 48,4 %. Best overlevelse har pasientene som er registrert med annen diagnose (vanligst nevroendokrine svulster og malignt melanom) med 1-, 3-, og 5-årsoverlevelse på henholdvis 97,4, 77,8 og 66,8 % (TABELL 2 og FIGUR 4B). Det ses ingen signifikant forskjell ved sammenlikning av overlevelse for de ulike diagnosene.

Blant signifikante overlevelsesforskjeller, ses p-verdi på 0,035 ved sammenlikning av pasienter som har fått abladert flere lesjoner versus pasienter som har fått abladert en lesjoner (FIGUR 4C). Det er altså en signifikant bedre overlevelse blant pasienter med solitær lesjon.

Det er også utført Kaplan-Meier overlevelsesplot stratifisert for lesjoner over og under 2 cm, og det ble her funnet signifikant forskjell, med p-verdi  $< 0,001$  (FIGUR 4D). Dette viser at i vår studie har ablasjonsbehandling en signifikant bedre overlevelse for lesjoner under 2 cm.

Det er videre utført overlevelsesanalyser med tanke på peroperativ tilgang til ablasjon. (FIGUR 3) Det ble ikke funnet signifikant forskjell når vi stratifiserte for ablasjoner alene sammenliknet med kombinert ablasjon og reseksjon,  $p = 0,580$  (FIGUR 4A). Det ble også stratifisert for alle tilganger, og vi fant da en grensesignifikans med p-verdi = 0,058 med bedre overlevelse for ablasjon gjennomført alene og åpent.

Gjennomsnittlig tid fra første ablasjon til død er  $33,1 \pm 18,6$  måneder. Blant de to pasientene som har fått utført ablasjon i fire runder, er en død 21,9 måneder etter første ablasjon. Blant pasienter som har fått utført ablasjon i tre runder, er en død 17,4 måneder etter første ablasjon.

Blant pasienter som har fått utført ablasjon i to runder, var gjennomsnittelig overlevelse fra første ablasjon til død  $42,1 \pm 19,6$  måneder. Dermed er gruppen som har fått utført ablasjonsprosedyren to ganger, den gruppen med lengst overlevelse hvis pasientene grupperes etter antall gjennomgatte ablasjoner.

Blant pasienter som kun har fått utført en runde ablasjon var gjennomsnittelig overlevelse på  $31,4 \pm 18,1$  måneder.

### 3.4 Komplikasjoner

45 pasienter (13,1 %) fikk klinisk relevante komplikasjoner, klassifisert som CD-skår > 2. Av de 45 var det 13 pasienter (3,8 %) som fikk postoperativ blødning og syv pasienter (2,0 %) som fikk abscessdannelse (FIGUR 7). Blant komplikasjoner klassifisert som «annet» var smerte, infeksjon, lungeemboli, ileus, okkludert levervene, feber, sepsis, sårinfeksjon, luftveisødem, gallestase, pneumothorax og epilepsianfall. Kun en pasient (0,3 %) hadde en komplikasjon som kunne betegnes som «major» (CD-skår > 3) grunnet sårruptur med behov for reoperasjon.

## 4 Diskusjon

Det er ikke tidligere gjort sikkerhetsanalyser/studier av ablasjon av leversvulster ved OUS-RH. Målet med denne studien har vært å fastslå flere aspekter og resultater ved ablasjonsbehandlingen de siste ti år ved Rikshospitalet i Oslo. Vi ønsker å drøfte teknisk vellykkethet, komplikasjoner og overlevelse. Det er i denne aktuelle oppgaven ikke gått inn på residiv/tilbakefall, og tanken er å gjøre en ny studie av dette på et senere tidspunkt. Sett i sammenheng med andre studier på samme fagfelt, har vi et av de større materialene.

### 4.1 Teknisk vellykkethet

Ved utførte ablasjoner ved OUS-RH ser man at prosentraten for teknisk vellykkethet er svært høy med 97,4% teknisk suksessrate. Dette viser at ablasjonsteknikkene som benyttes, gir god dekning for tumorablasjon i volum og at ablasjonen dekker leverlesjonen godt. Teknisk vellykkethet defineres i litteraturen som fullstendig dekning av lesjon med 1 cm margin i alle retninger (31). Radiologer har tolket postoperative CT-bilder av alle pasienter første dag etter inngrepet. At prosedyren lar seg gjennomføre teknisk vellykket i så stor andel av prosedyrene, kan ses på som et tegn på at dette er en tumormessig og onkologisk akseptabel metode. Resultater av andre studier viser variasjon i andel tumores med fullstendig nekrose vurdert på postoperativ CT. Et studie gjort av Livangi et al. (32, 33) fant komplett nekrose i 47,6 % av tilfellene, nesten komplett (opp mot 99 % dekning) i 31,7 % av tilfellene, og delvis nekrose i resterende 20,6 % av pasientene. Lu et al. (33) har også gjort en studie på teknisk vellykkethet, og det ble der funnet at 83 % av tumorene under 3 cm var fullstendig dekket av ablasjonen. Det virker som det er en bred enighet i fagmiljøet om at ablasjon er en prosedyre som lar seg gjennomføre uten for stor risiko og med tilfredsstillende høy suksessrate.

### 4.2 Komplikasjoner

Sammenliknet med andre studier, kan den totale andelen av komplikasjoner i vår studie virke tilsynelatende høy. Blant pasientene som har fått rapportert blødning, er dette snakk om peroperativ blødning som ikke har fått noen behandlingsmessig konsekvens i ettertid, og for de fleste av pasientene har liggetiden vært som hos pasientene uten rapporterte komplikasjoner. Disse komplikasjonene er å regne som lite alvorlige, såkalt *minor*. I studier vi har sammenliknet med, har man som regel registrert komplikasjoner av typen Clavien-Dindo

> 3 eller med benevning *major*. Dersom vi skal klassifisere komplikasjoner som CD-skår > 3, har vi i denne studien kun én pasient med behov for invasiv behandling (0,3 %). I dette perspektivet er komplikasjonsraten i vårt materiale svært lavt. I følge en systematisk oversikt av 21 studier (34), er det rapportert 13-27 % store komplikasjoner etter åpen RFA og 1,8-13 % for perkutan RFA, da klassifisert som *major*.

I vår studie ser vi en komplikasjonsrate på 13,1% med henholdsvis 45 av 343 utførte prosedyrer fordelt på henholdsvis blødning (3,8%), abscess (2,0%) og annet (7,3%). Her har vi registrert komplikasjoner under hele sykehusinnleggelsen. I en stor studie med 20 medisinske sentre i Japan, ble det gjort komplikasjonsanalyse av 16346 ablasjoner på 13283 pasienter (35) som hadde fått gjennomført RFA av HCC. Det ble rapportert om totalt 579 komplikasjoner (3,54 %), herunder 78 blødninger (0,48 %), 276 leverskader (1,69 %) og totalt fem (0,038 %) som døde. I denne studien er hyppigste benyttede radiofrekvensinstrumenter fra Covidien og Boston Scientific. Andelen av pasienter med komplikasjoner er noe lavere enn i vår studie, men altså sammenlignbar om man kun ser på de alvorlige komplikasjonene. Studien konkluderer med at RFA er en lavrisikobehandling for HCC, og at erfaring og gode tekniske ferdigheter hos operatøren har innvirkning på komplikasjonsraten.

I en oversiktsartikkel fra Thomasset et al. fra 2015 (36) som vurderer enkeltstudier hvor det er gjort blant annet RFA av HCC presenteres en komplikasjonsrate på 2,9% og en sykehusmortalitet på 1 %. Det ble registrert komplikasjoner i 36 av de 1188 pasientene som ble inkludert i oversiktsartikkelen hvorav en pasient døde og 35 pasienter fikk andre komplikasjoner. Komplikasjonsrate er noe lavere enn i vår studie, men det er derimot bare tatt med komplikasjoner peroperativt, og i tillegg var ikke postoperative blødninger inkludert i alle artiklene i oversiktsartikkelen. Slik sett blir det noe upresist å sammenlikne disse tallene da utvalget for komplikasjoner er forskjellig fra vår studie.

### 4.3 Overlevelse

I vår studie ser vi at 1-, 3- og 5-års overlevelse for HCC pasienter ligger høyere enn i oversiktsartikkelen fra Thomasset (37). I oversiktsartikkelen er median 1-, 3- og 5-årsoverlevelse henholdsvis 92%, 51% og 39%. Studien fra Thomasset inkluderer kun HCC, og er slik sett sammenlignbar med vår studie. Ved å vurdere komplikasjoner og overlevelse

viser dette at prosedyrene og valg av behandling hos OUS-RH er svært trygge for pasientene med god overlevelsesprognose.

I en annen oversiktartikkel fra november 2017 Berardi et al. (38) var 1-, 3- og 5-års totaloverlevelse for HCC og CRC henholdsvis 94%-82%-73% og 94%-74%-54%. Residivfri 1-, 3- og 5-års overlevelse for HCC og CRC var henholdsvis 79%-55%-50% og 66%-46%-37%. Det anføres her at reseksjon medfører en høyere overlevelse ved HCC og CRC enn hva vi finner for ablasjonsbehandling og med størst vekt på radiofrekvensablasjon hos samme diagnosegruppe. Det må da poengteres at indikasjonene for kirurgisk reseksjon er forskjellig fra indikasjonene for ablasjonsbehandling. Beslutningen om å abladere en levertumor kan også være basert på at den ikke er teknisk resektabel. I vår studie er det ikke blitt gjort statistiske analyser med tanke på forskjeller mellom våre data og publiserte reseksjonsdata, men numerisk overlevelse ved ablasjonsbehandling i vårt materiale ikke ulikt tallene i Berardis artikkel.

I vår studie fant vi en signifikant redusert overlevelse hos pasienter som var abladert for svulster >2 cm. Dette er i samsvar med en enkeltstudie fra januar 2019 (39) hvor man fant redusert overlevelse hos pasienter med større tumores. I enkeltstudien ble det gjort RFA på totalt 301 pasienter med HCC. 167 pasienter hadde HCC < 2 cm og 134 HCC >2 cm. Overlevelse 1, 3 og 5 år etter RFA var 98,2%, 86,2% og 79% i gruppen med tumor størrelse <2 cm versus 93,3%, 77,6% og 70,9% hos pasientene med tumorstørrelse >2 cm. I den studien var inklusjonskriteriene radiologisk eller histologisk verifisert HCC-diagnose, solitær lesjon opptil 3 cm, ikke kandidat for reseksjon, at pasienten gjennomgikk RFA som førstelinjebehandling, at ablasjonsprosedyren var vellykket, og at pasienten på andre måter var kandidat for levertransplantasjon (yngre enn 70 år, ingen komorbiditet av betydning).

I vår studie har vi også funnet grensesignifikant bedre overlevelse på ablasjoner gjennomført åpent. Dette kan muligens forklares med bedre peroperativ visualisering av tumor. I en studie fra 2009 (40), ble det funnet signifikant bedre overlevelse og lavere residivrate for RFA gjennomført åpent på pasienter med CRLM, og det ble der konkludert med at åpen tilgang er bedre enn perkutan. I vår studie har vi ikke stratifisert for innføring av MR-fusjon. Det kan tenkes at resultatene er påvirket av dette, noe som bør utforskes ytterligere i senere studier.

## 4.4 RCT versus retrospektiv analyse for ablasjon

Det finnes noen randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner HR og RFA, blant anneten nylig gjennomført studie av Ng et al. 2017 (41). Studien inkluderte totalt 218 pasienter randomisert til to grupper på 107 pasienter i hver arm. Inklusjonskriteriene var HCC med Child-Pugh grad A eller B, og generelt bedømt til å være kandidat til reseksjon enten med solitær lesjon inntil 5 cm i diameter, eller inntil tre lesjoner der ingen kunne være mer enn 3 cm. Eksklusjonskriterier var metastaserende sykdom, innvekst i store portalvene- eller levervenegrener. Studiens hypotese var at RFA er en bedre behandling enn reseksjon ved tidlig stadium HCC.

Sammenliknet med reseksjon, hadde RFA-gruppen kortere prosedyrevarighet og mindre peroperativt blodtap. I reseksjonsgruppen var det en pasient som døde, i RFA-gruppen ingen. De fant ingen statistisk signifikant forskjell på alvorlige komplikasjoner mellom gruppene. Median sykehusopphold var kortere for RFA.

Gjennomsnittelig oppfølging for studien var 93 måneder. Det ble gjort overlevelsesanalyser på blant annet 3 og 5 år som viste 80,6 % og 66,5 % i reseksjonsgruppen og 82,3 % og 66,4 % i RFA-gruppen. Det er vanskelig å direkte sammenlikne denne RCT med vår retrospektive analyse, da inklusjonskriteriene er ulike. Våre tall for HCC er 64,5 % og 41,9 % for henholdsvis 3- og 5-årsoverlevelse. Dette er betraktelig lavere enn studien gjennomført av Ng et al.

## 4.5 Refleksjon

Flere ulike faktorer kan ha innvirkning på resultatene som blir presentert her.

Inklusjonskriterier i studien er ikke diagnosespesifikke. Blant pasientene som er behandlet for antatt CRLM, foreligger alltid histologisk diagnose av primærtumor. Blant pasienter som kun har fått gjennomført ablasjon alene, er det i de aller fleste tilfeller ikke tatt biopsier av lesjonene. Slik sett kan det i noen av tilfellene være usikkerhet rundt om det foreligger malign sykdom i leveren eller ikke.

Pasientmaterialet er heterogent både i forhold til diagnose, størrelse og antall av lesjoner. Det er også heterogent med tanke på neoadjuvant behandling og hvorvidt det er utført åpen eller perkutan ablasjon og om det er foretatt samtidig reseksjon av andre svulster. Det eneste

inklusionskriteriet er at pasienten har fått gjennomgått en behandling med ablasjon ved OUS-RH. I store deler av litteraturen viser RFA lavere 5-årsoverlevelse og lavere «recurrence-free» overlevelse enn leverreseksjon. Det er da viktig å undersøke underliggende faktorer i pasientpopulasjonen i de ulike studiene. Pasienter som har solitære lesjoner med overfladisk beliggenhet og lav komorbiditet, vurderes som velegnet for leverreseksjon, mens pasienter som enten har cirrhose, høyere komorbiditet, vanskelig beliggende tumor kan være egnede kandidater til RFA, mer som en “siste utvei”. Slik sett kan flere av studiene gjennomført som sammenlikner ablasjon og reseksjon ha systematiske feil, slik som konfundering.

Det finnes få nivå 1-undersøkelser (Multicenter RCT) i eksisterende litteratur for å undersøke effekten av ablasjonsbehandling i forhold til reseksjon. Det er benyttet flere typer ablasjon de siste 10-årene, men de senere år har radiofrekvensablasjon blitt den foretrukne ablasjonsmetoden når man skal benytte seg av ablasjon for å behandle primære- og sekundære levertumores.



## 5 Konklusjon

Denne studien viser at ablasjon utført ved OUS-RH er en trygg prosedyre. Sammenliknet med flere andre studier og metaanalyser, er både 3- og 5-årsoverlevelse svært god. Det samme gode utfallet gjelder teknisk vellykkethet, komplikasjoner og sykehusmortalitet. Det er ikke gjort residivanalyser, og denne studien kan ikke si noe om residivrate. Studien er en retrospektiv kvalitetsstudie, og derfor er ikke ablasjon sammenlignet med leverreseksjon.

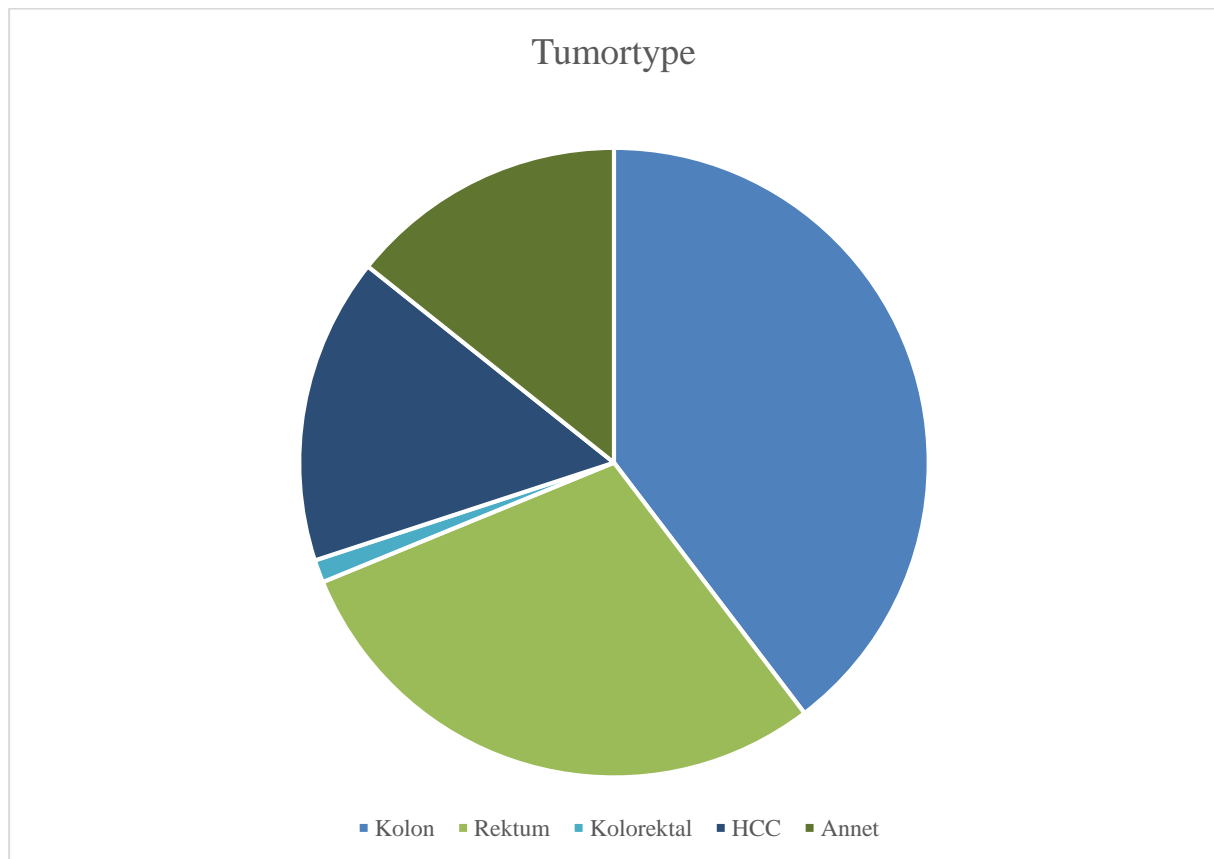
## 6 Litteraturliste

1. Kreftlex. Kreft i tykk- og endetarm. 2018.
2. World Health O. ICD-10 : international statistical classification of diseases and related health problems / World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2004.
3. Global Burden of Disease Liver Cancer C, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA oncology*. 2017;3(12):1683-91.
4. Kumagi T, Hiasa Y, Hirschfield GM. Hepatocellular carcinoma for the non-specialist. 2009;339:b5039.
5. Schwartz JMC, Robert L. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. UpToDate2018.
6. Eric Goldberg MC, MD, MACP. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. UpToDate2018.
7. Legemiddelhåndboka. T2.2.1.6 Kolorektal cancer. 2018.
8. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2012;3(3):153-73.
9. Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *The Lancet*. 2005;365(9454):153-65.
10. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2029-43.e10.
11. Randall W. Burt MD, James A. DiSario MD, and, Lisa Cannon-Albright PD. GENETICS OF COLON CANCER: Impact of Inheritance on Colon Cancer Risk. 1995;46(1):371-9.
12. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9582):143-52.
13. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FLG, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *The Lancet*. 2007;370(9582):135-42.
14. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, III GDD, Dorfman GS, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. 2010;28(3):493-508.
15. Eddie K Abdalla MES, MD. Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma. UpToDateSep 04, 2018.
16. Viganò L, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. Laparoscopic liver resection: a systematic review. 2009;16(4):410-21.
17. Foss Aea. Levertransplantasjon i Norge. kirurgenno. 2011.
18. Morten Hagness P-DL, Jon Solheim, Harald Hagenschmidt. Levertransplantasjon for kreft2017. Available from: <https://kirurgen.no/fagstoff/levertransplantasjon-for-kreft/>.
19. Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line P-D. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. 2018;105(6):736-42.
20. Curley SAS, Keith A. Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation, laser and microwave thermal ablation, percutaneous injection therapies, cryoablation, high-intensity focused ultrasound, and irreversible electroporation. UpToDate2018.
21. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, Nicolas Vauthey J, Vallone P. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Annals of Surgery*. 2000;232(3):381-91.

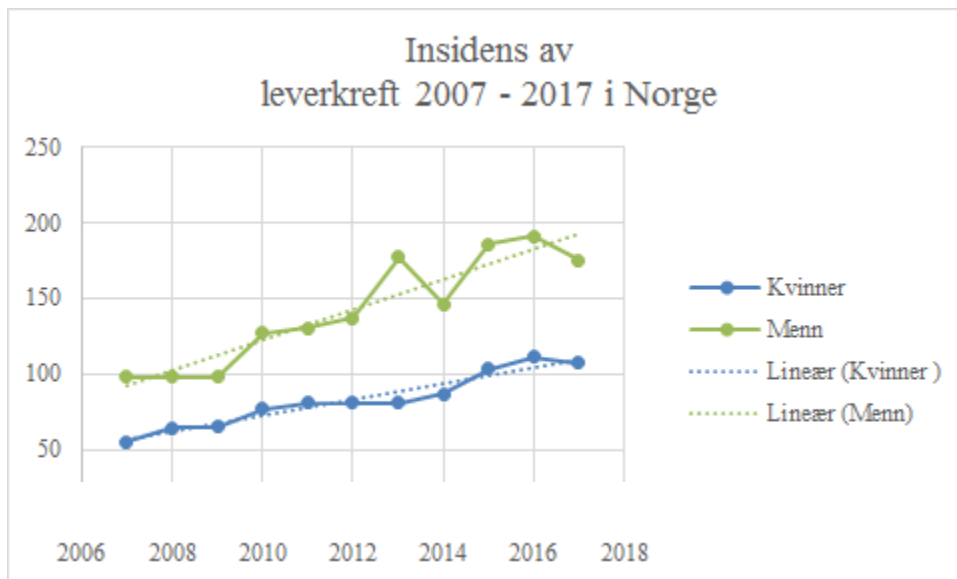
22. Steven A Curley M, FACSKeith E Stuart, MDJonathan M Schwartz, MDRobert L Carithers, Jr, MDKlaudia U Hunter, MD. Nonsurgical therapies for localized hepatocellular carcinoma: Radiofrequency ablation, laser and microwave thermal ablation, percutaneous injection therapies, cryoablation, high-intensity focused ultrasound, and irreversible electroporation. UpToDate2018.
23. Decadt B, Siriwardena AK. Radiofrequency ablation of liver tumours: systematic review. *The Lancet Oncology*. 2004;5(9):550-60.
24. al. Se. The History of Ohm's Law 1913 [Available from: [https://books.google.no/books?id=8CQDAAAAMBAJ&pg=PA599&dq=%22Popular+Science%22+%22Ohm%27s+law%22&hl=en&ei=stULTZfxDMbKhAfxlr3-Cw&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.no/books?id=8CQDAAAAMBAJ&pg=PA599&dq=%22Popular+Science%22+%22Ohm%27s+law%22&hl=en&ei=stULTZfxDMbKhAfxlr3-Cw&sa=X&oi=book_result&ct=result&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false).
25. al. LHB. *Surgery of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas*. 2. 4th ed. Philadelphia, USA2007. p. 1837.
26. Simon CJ, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Microwave Ablation: Principles and Applications. 2005;25(suppl\_1):S69-S83.
27. Narayanan G. Irreversible Electroporation. *Seminars in interventional radiology*. 2015;32(4):349-55.
28. Jeffrey W Clark M, Axel Grothey, MD. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles. UpToDate2018.
29. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):378-90.
30. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of Surgery*. 2009;250(2):187-96.
31. Rhim H, Goldberg SN, Dodd GD, 3rd, Solbiati L, Lim HK, Tonolini M, et al. Essential techniques for successful radio-frequency thermal ablation of malignant hepatic tumors. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2001;21 Spec No:S17-35; discussion S6-9.
32. 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(3):761-8.
33. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Limanond P, Lassman C, Murray K, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology*. 2005;234(3):954-60.
34. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer*. 2009;45(10):1748-56.
35. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y, Kitamoto M, Ono M, Sakaeda H, et al. Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study: An analysis of 16 346 treated nodules in 13 283 patients. *Hepatology Research*. 2012;42(11):1058-64.
36. Thomasset SC, Dennison AR, Garcea GJWJoS. Ablation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Efficacy and Prognostic Factors. 2015;39(5):1150-60.
37. Thomasset SC, Dennison, A.R. & Garcea, G. *World J Surg* (2015) 39: 1150. . Ablation for Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review of Clinical Efficacy and Prognostic Factors. 30 January 2015.
38. Berardi G, Van Clevens S, Fretland ÅA, Barkhatov L, Halls M, Cipriani F, et al. Evolution of Laparoscopic Liver Surgery from Innovation to Implementation to Mastery: Perioperative and Oncologic Outcomes of 2,238 Patients from 4 European Specialized Centers. *Journal of the American College of Surgeons*. 2017;225(5):639-49.
39. Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, et al. Outcomes of Radiofrequency Ablation as First-Line Therapy for Hepatocellular Carcinoma less than 3 cm in Potentially Transplantable Patients. *Journal of Hepatology*.

40. Eisele RM, Neumann U, Neuhaus P, Schumacher GJWJoS. Open Surgical is Superior to Percutaneous Access for Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases. 2009;33(4):804-11.
41. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, Cheung TT, Wong TCL, Fung JYY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. The British journal of surgery. 2017;104(13):1775-84.

## 7 Vedlegg



FIGUR 1 Sektordiagram for fremstilling av lokalisasjon av primær kreft. Samlet sett utgjør kolorektal kreft absolutt størst andel.



FIGUR 2 Økende insidens av primær leverkreft siste ti år i Norge. Kilde fra Kreftregisteret.

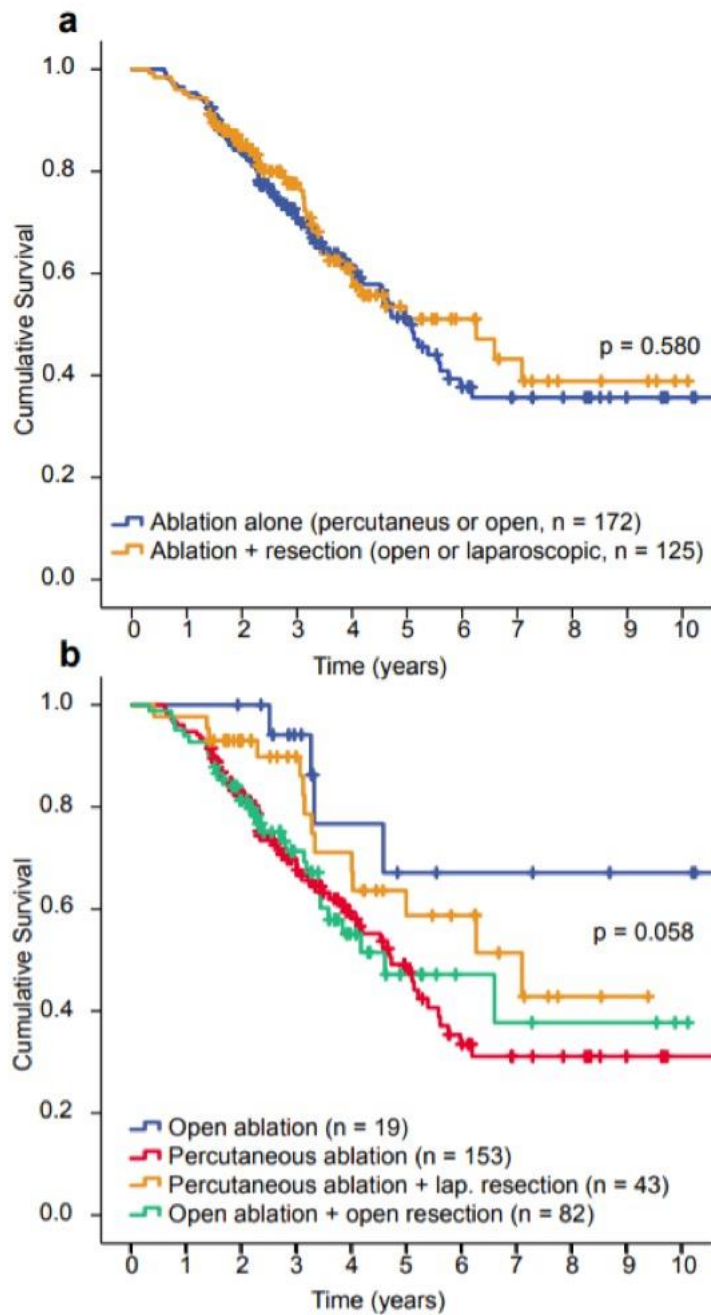
<b>Tabell 1. Pasientkarakteristika</b>	
<b>Karakteristika</b>	<b>Alle pasienter (n=343)</b>
<b>Kjønn, n (%)</b>	
Kvinne	132 (38,5)
Mann	211 (61,5)
<b>Alder ved ablasjon, gjennomsnitt (std. dev)</b>	63,14 ( $\pm$ 11,97)
<b>Type primærkreft, n (%)</b>	
HCC	54 (15,7)
Coloncancer	136 (39,7)
Rectumcancer	100 (29,2)
Overgang kolorektalt	4 (1,2)
Annet	49 (14,3)
<b>Diameter største lesjon, cm, gjennomsnitt (std. dev)</b>	1,559 ( $\pm$ 0,8422)
<b>CEA <math>\mu</math>g/L, median (range)*</b>	3,4 (0-583)
<b>Preablasjon kjemoterapi, n (%)</b>	
Ja	155 (45,2)
Nei	188 (54,8)
<b>Tidligere leverkirurgi, n</b>	
Ja	118
Nei	225
<b>Operert primærtumor, n</b>	
Ja	319
Nei	24
<b>Teknisk vellykket, n (%)</b>	
Ja	334 (97,4)
Nei	9 (2,6)
<b>Ablasjonsutstyr, n (%)</b>	
Boston Scientific (RFA)	35 (10,2)
Covidien (RFA)	267 (77,8)
Mikrobølgeablasjon	34 (9,9)
Irreversibel elektropor alene	0
RF + IRE	2 (0,6)
RF + MW	3 (0,9)
RF + etanol	2 (0,6)
<b>Komplikasjoner, n (%)</b>	
Blødning	13 (3,8)
Abscess	7 (2,0)
Annet	25 (7,3)
Ingen komplikasjoner	298 (86,9)
<b>Dødelighet, n (%)</b>	
Død antall måneder etter første ablasjon, gjennomsnitt (std. dev.)	33,1 ( $\pm$ 18,6)
Død antall måneder for pasienter med én gjennomført ablasjon, gjennomsnitt (std. dev.)	31,4 ( $\pm$ 18,1)
Død antall måneder etter første ablasjon for pasienter med flere inngrep, gjennomsnitt (std. dev.)	40 ( $\pm$ 19,8)
<b>Tilgang, n (%)</b>	
Åpen	22 (6,4)

Perkutan	185 (53,9)
Perkutan etterfulgt av laparoskopisk reseksjon	46 (13,4)
Åpen etterfulgt av reseksjon	90 (26,2)

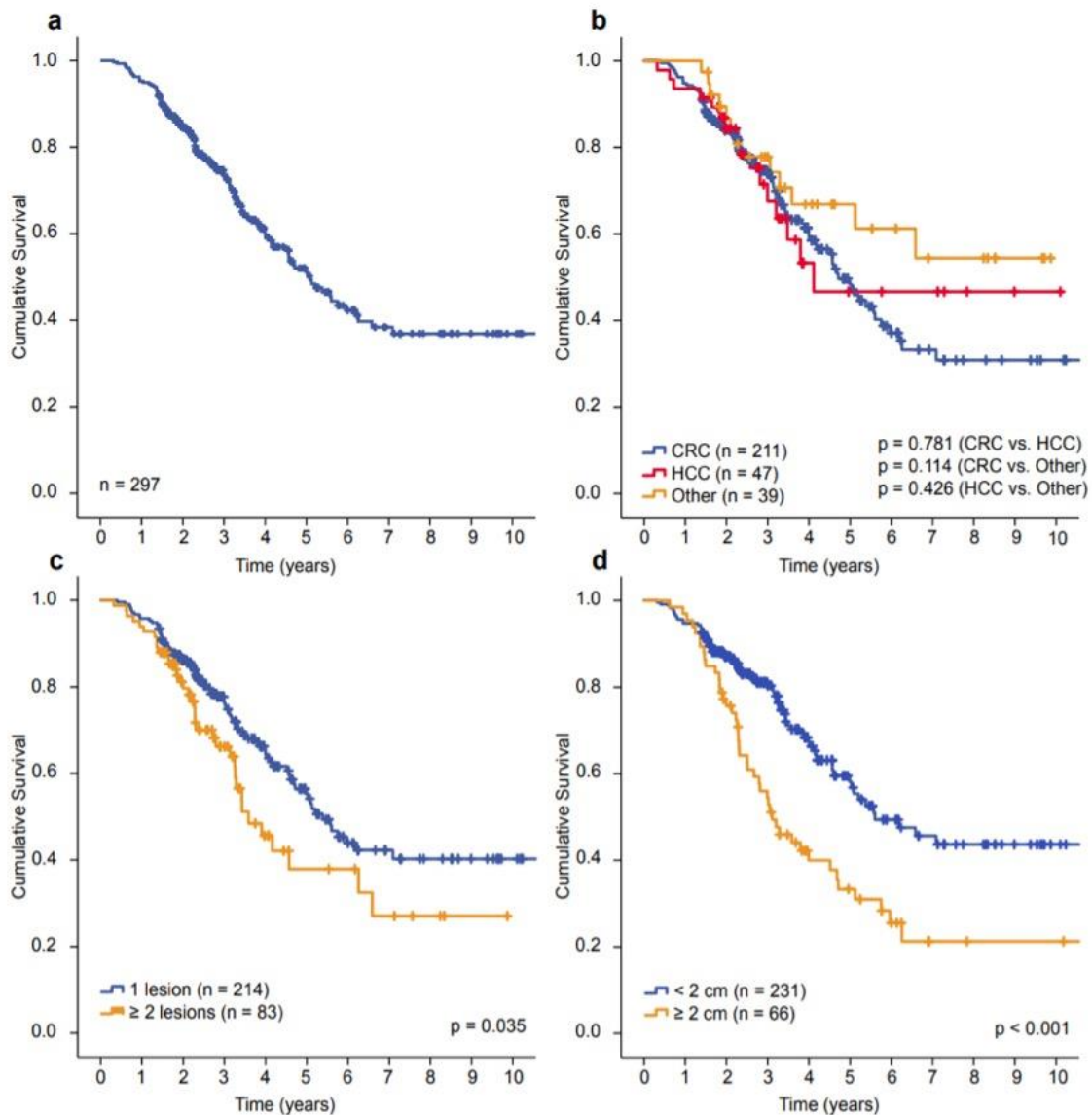
\*CEA-verdier kun for pasienter med CRLM

TABELL 1 Pasientkarakteristika og oversikt av studiekarakteristika





FIGUR 3 Kaplan-Meier overlevelseskurve for totalt 297 pasienter med ulik peroperativ tilgang. Det ses en grensesignifikant forskjell i favør åpen ablasjon.



FIGUR 4

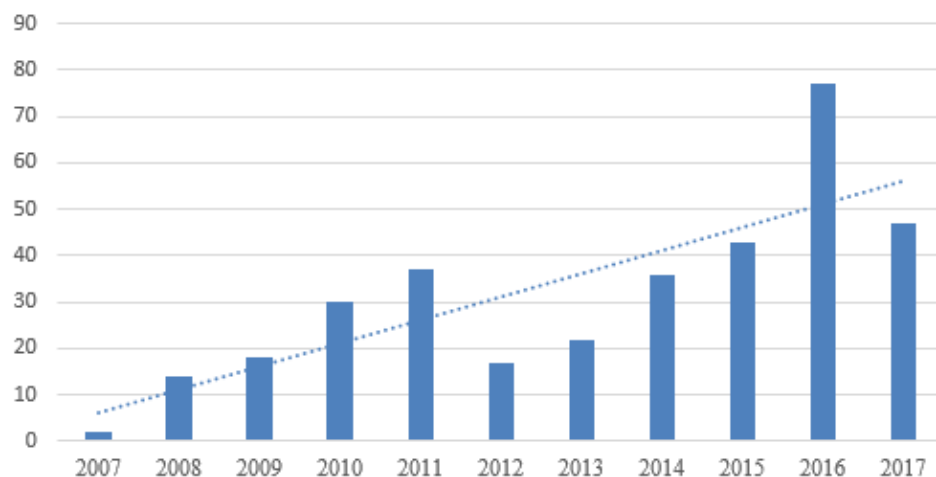
A Kaplan-Meier overlevelseskurve for 297 pasienter fra første gjennomgåtte ablasjon.

B Overlevelse stratifisert diagnosespesifikt. Det ses ingen signifikante forskjeller i overlevelse mellom de ulike diagnosene.

C Det ses en signifikant bedre overlevelse for pasienter som har blitt behandlet for en enkelt lesjon. Analysen er gjort på bakgrunn av antall lesjoner behandlet ved aktuelle prosedyre, og sier derfor ingenting om antall lesjoner på ablasjonstidspunktet.

D Ved å stratifisere for lesjoner over og under 2 cm, ses en signifikant bedre overlevelse for pasienter med lesjoner under 2 cm.

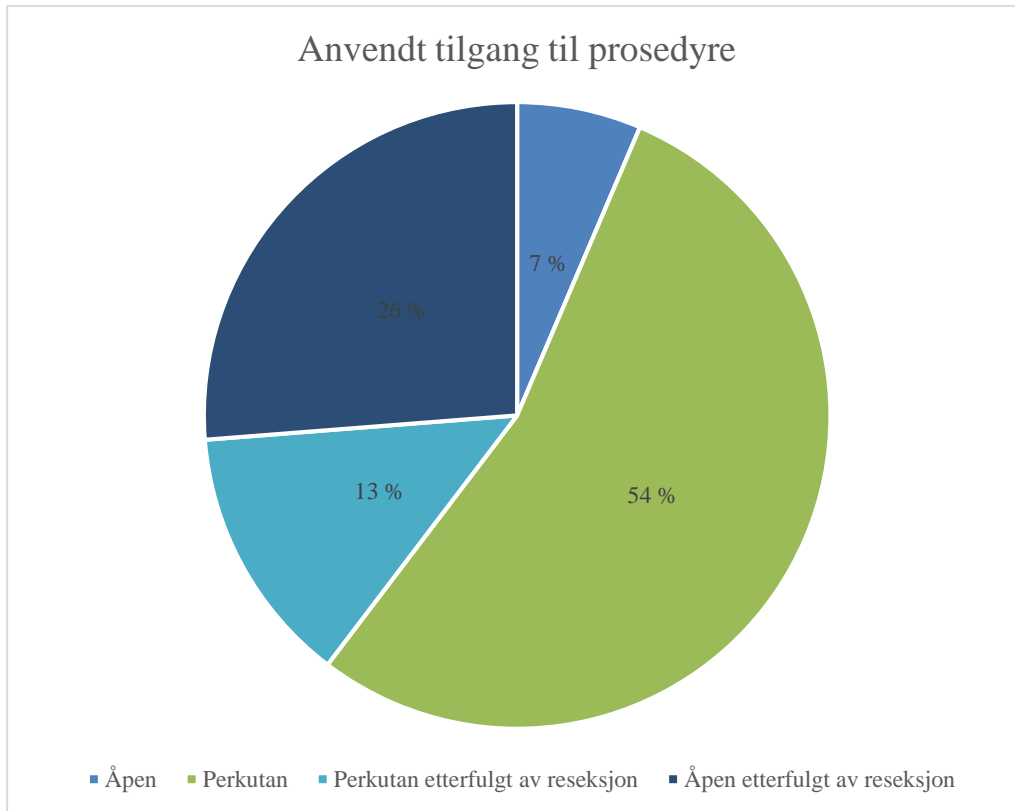
## Ablasjoner ved OUS-RH 2007 - 2017



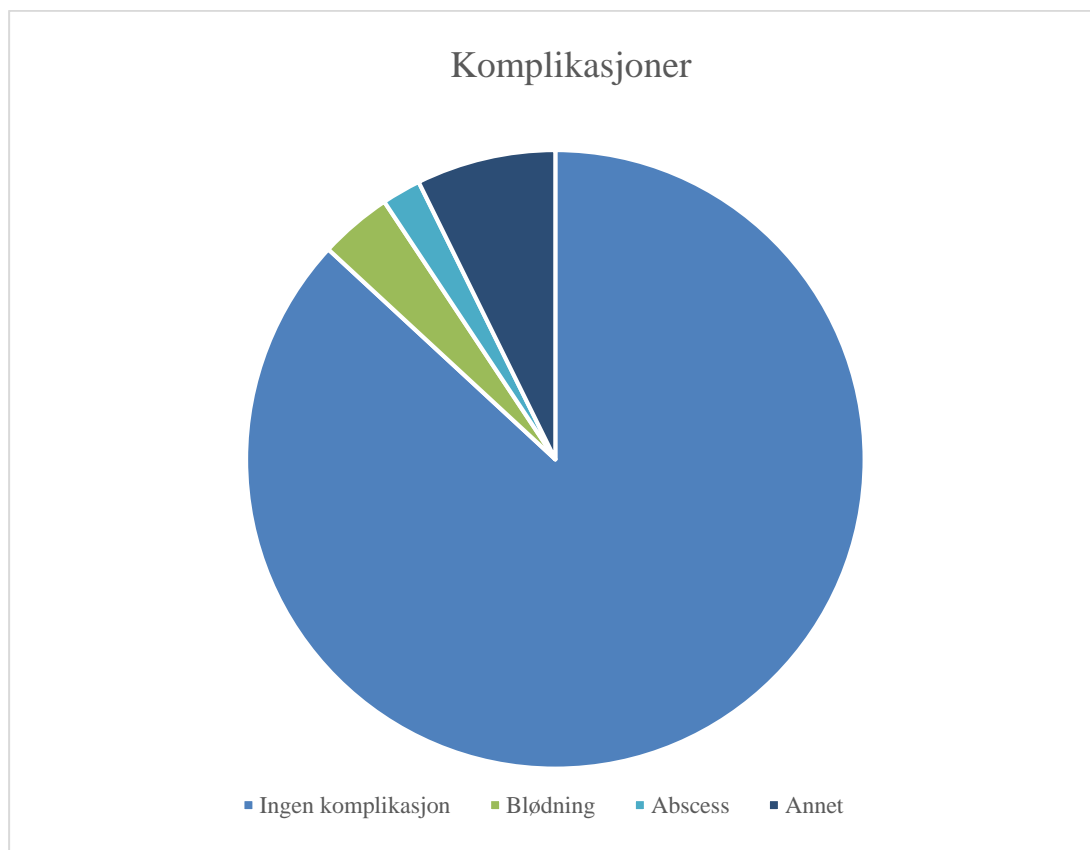
FIGUR 5 Antall ablasjoner utført ved Rikshospitalet i perioden 2007-2017. Tallene fra 2017 gjelder kun frem til 09.08.17. Den stiplede linjen viser en økende tendens.

	Cumulative OS (%)		
	1-year	3-year	5-year
All patients (n = 288)			
CLM (n = 205)	94.8	73.8	48.4
HCC (n = 49)	93.6	67.5	46.7
Other Dx (n = 34)	97.4	77.8	66.8

TABELL 2 Kumulativ 1-, 3-, og 5-årsoverlevelse for pasienter med kolorektale levermetastaser (CLM), HCC og diagnosene kategorisert som «andre».



FIGUR 6 Sektordiagram med oversikt over intraoperativ tilgang ved ablasjon. Det er også gjort Kaplan-Meier overlevelsesanalyser stratifisert for dette.



FIGUR 7 Fremstilling av komplikasjoner registrert. Blant komplikasjoner, er største andel klassifisert som «annet».

# Redgjørelse om arbeidsfordeling for prosjektoppgaven.

Gjennom hele arbeidsprosessen med prosjektoppgaven har vi jobbet tett sammen med alle elementene i oppgaven. Prosjektoppgaven har bestått av flere ulike deler arbeid.

Innledningsvis ble valg av oppgave bestemt og disposisjon satt opp. Vi hadde diskusjon rundt godkjenningen fra REK som var innvilget på et tidligere tidspunkt. Den første arbeidsperioden jobbet vi med datainnsamling for å fullføre datasettet som dannet grunnlaget for oppgaven. Datainnsamlingen var påbegynt av veilere i prosjektoppgaven. Vi ferdigstilte datasettet i begynnelsen av andre skriveperiode og dette var et stort arbeid som vi begge jobbet tett sammen om. For et utvalg pasienter var det behov for å hente inn skriftlig samtykke. Innhenting av samtykke fra disse pasientene arbeidet vi begge med mot slutten av første skriveperiode og tidlig høsten 2018. I den andre skriveperioden avsatt til prosjektoppgaven har vi jobbet med å produsere oppgaven i sin helhet. Vi har jobbet sammen med alle elementene i oppgave, fra litteratursøk og innledning til resultater med analyser i SPSS og statistiske data som blant annet danner grunnlag for resultater og diskusjon. Under prosessen har vi hatt flere møter med veiledere hvor vi begge har vært deltakere. Gjennom arbeidsperiodene har vi hatt arbeidsplass på Rikshospitalet, enten på avdelingen eller biblioteket.