

Radiologins möjligheter vid maligna levertumörer

KIRSTI NUMMINEN

Ultraljud är en bra förstahandsmetod för undersökning av levern speciellt inom primärvården. Den är pålitlig vid små hemangiom och cystor samt för närvarande det bästa hjälpmedlet för biopsier av fokala leverförändringar. Multisnitts-datortomografi är förstahandsmetoden för vidareundersökning av förändringarna. Den måste dock göras med tillräckligt tunna snitt i flera faser och med kontrastmedel i hög koncentration. I specialfall lönar det sig att använda magnetundersökning. Det finns goda erfarenheter av positronemissionstomografi speciellt för att hitta extrahepatisk sjukdom vid kolorektalkarcinom.

Lokala terapeutiska ingrepp kan övervägas när det inte är möjligt att behandla fokala leverförändringar operativt. Ett lyckat slutresultat förutsätter ett gott samarbete mellan radiologen, kirurgen och onkologen.

Inledning

Nästan varje läkare från primärvården ända upp till universitetsnivå stöter på fokala leverförändringar, så det skulle vara bra för alla läkare att känna till undersökningsstrategierna. Fokala leverförändringar är vanliga; hemangiom har konstaterats hos 20 procent av befolkningen (1). Allt som allt är förändringarna oftast godartade. I ett material omfattande 1 032 bröstcancerpatienter visade sig små förändringar vara godartade i 95 procent av fallen (2). Bilddiagnostiska leverundersökningar behövs dock i varje fas av behandlingen, från diagnostik till uppföljning.

Traditionellt har fokala leverförändringar behandlats kirurgiskt eller med cytostatika. Ultraljuds- och datortomografistyrda lokalbehandlingar har hela tiden utvecklats, vilket

gör att radiologen vid sidan av andra uppgifter också har en roll vid behandlingen av fokala leverförändringar.

Bilddiagnostik av fokala leverförändringar

Ultraljud är grundmetoden för undersökning av levern och levertumörer inom primärvården, och ultraljudsassisterad provtagning är dessutom det vanligaste sättet att ta cytologiska eller histologiska prover från en levertumör. Ultraljud är rätt specifikt vid de två vanligaste fokala leverförändringarna, cystor och hemangiom, men vid andra fokala förändringar är fortsatta undersökningar alltid indicerade. Nu för tiden finns det också ultraljudskontrastmedel, med vilka man bättre kan analysera levertumörer. Man har inte kunnat påvisa att ultraljud med kontrastmedel skulle ha fördelar framför datortomografi (DT) eller magnetisk resonanstomografi (MRT).

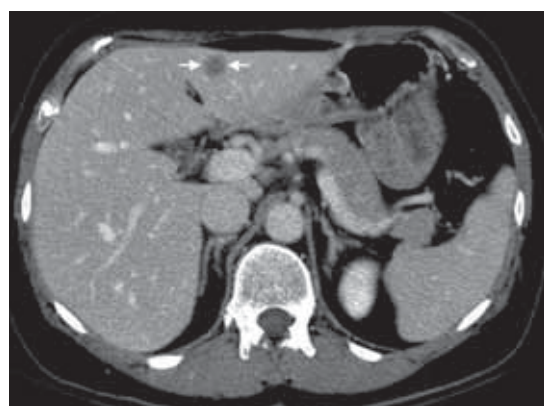
Man ansåg länge, speciellt på 1990-talet, att MRT är en bättre metod än DT för avancerad leverdiagnostik på grund av metodens goda förmåga att särskilja vävnader. Speciellt vid hemangiomdiagnostiken är MRT den pålitligaste metoden (3). MRT är också förstahandsmetod för att utreda tumörer i gallvägarna; med magnetkolangiografi kan man ju undersöka gallvägarna icke-invasivt.

FÖRFATTAREN

MD **Kirsti Numminen** är specialisläkare i radiologi och verkar som avdelningsöverläkare på Kirurgiska sjukhusets röntgenavdelning. Hennes publikationsverksamhet inriktar sig på leverns radiologi och leverkirurgisk radiologi. I sitt dagliga arbete ansvarar hon för Kirurgiska sjukhusets lever- och transplantationsradiologi samt nefrologisk radiologi.



Figur 1.
Hypervaskulär metastas. En 50-årig man med gastrinom i magsäcken som underliggande sjukdom. I levern finns flera arteriellt blodförsörjda karcinoidmetastaser, som kraftigt framhävs i artärfasens bildserie.



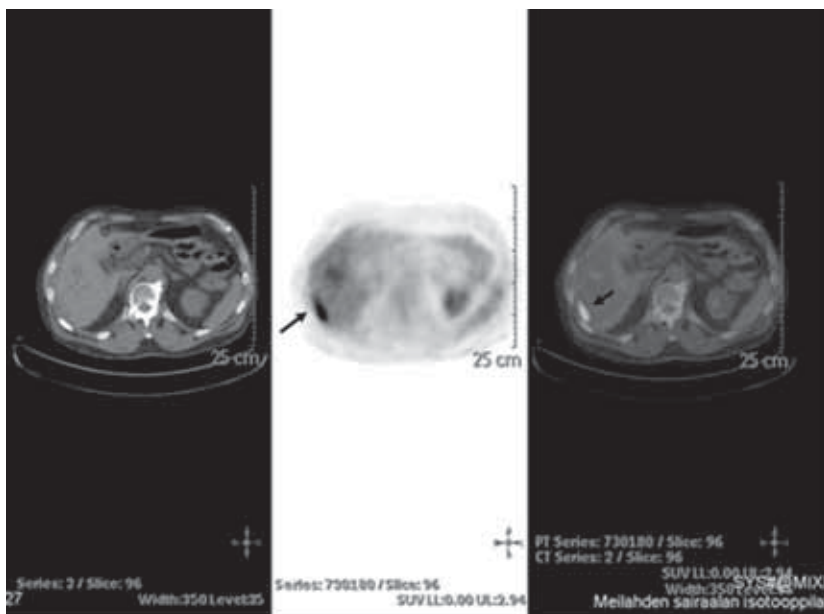
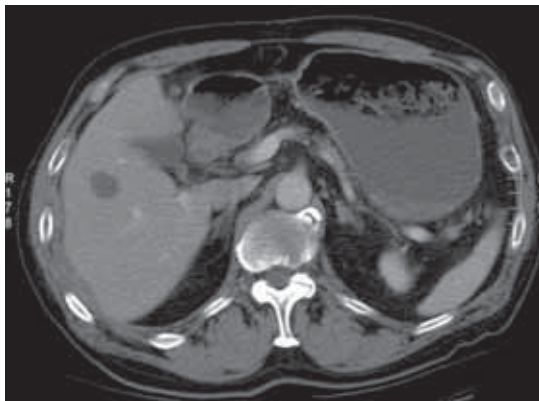
Figur 2.
Hypovaskulär metastas. En 56-årig kvinna som har en 1,5 cm stor kolorektalmetastas i leverns segment tre. I figur 2 a från den arteriella fasen ses en typisk ring runt metastasen som kraftigt accentueras av kontrastmedel (de svarta pilarna). I figur 2 b framträder tydligt en hypovaskulär tumör, som bara sparsamt fylls med kontrastmedel, mot levervävnaden som innehåller rikligt med kontrastmedel (de vita pilarna).

När DT-tekniken har utvecklats, speciellt i och med multisnitts-DT, har DT blivit den bästa metoden för vidareundersökning. Med multisnitts-DT är det möjligt att avbilda levern snabbt i flera faser med tunna snitt. Tunna snitt (2,5–5 mm) tillsammans med kontrastmedel i hög koncentration har gjort att man bättre kan upptäcka och karaktärisera lesioner (4–6). De tunna snitten gör också att man kan konstruera om bilderna i olika riktningar. Med multisnitts-DT kan man undersöka levern i flera skeden på något mer än en minut och hela kroppen på cirka två minuter.

Levern får ju sitt blod både via en artär (30 procent) och via portvenen (70 procent). Detta utnyttjar man vid diagnostik av fokala leverförändringar. I den arteriella fasen accentueras sådana förändringar i levern som har riklig blodförsörjning (Figur 1). Senare, i den så kallade venserien, urskiljer man bäst förändringar med ringa blodförsörjning mot bakgrunden av det kraftigt accentuerade leverparenkymet (Figur 2). Avbildning både under artär- och venskedet är absolut nödvändigt för diagnostiken (7). Fördelen med DT framför övriga bilddiagnostiska metoder är att den exaktare urskiljer små detaljer, bildens upplösningsförmåga är alltså bättre (5). Dessutom kan man i samband med DT också utreda spridningen i andra delar av kroppen. Den snabba avbildningen möjliggör en snabbare patientomsättning än till exempel vid MRT. Den joniserande strålningen är naturligtvis en nackdel. På grund av sin kapacitet att undersöka stora mängder patienter håller

multisnitts-DT på att bli en uppföljningsmetod av stor betydelse.

PET (Positron Emission Tomografi) är speciellt i samband med DT en lovande metod, som utnyttjar cancersvulsternas ökade glukosmetabolism. Tekniken har konstaterats vara bra speciellt för att utreda spridningen av kolorektalmetastaser (Figur 3) och för att hitta aktiv sjukdom efter olika behandlingar. Dess sensitivitet vid primärtumörer i levern, exempelvis hepatocellulärt karcinom, är cirka 50 procent, men till exempel vid kolorektalmetastaser som är större än en centimeter har man kommit till en sensitivitet på upp till 95 procent (8, 9). I Finland finns det än så länge få PET-DT-apparater, så undersökningen kan utföras bara i specialfall.



Figur 3.
En 77-årig man med kolorektalcancer som har metastaserat till levern. På DT-bilden 3 a en två cm stor metastas i segment fem. På PET-DT-bilden 3 b en aktiv levermetastas, men dessutom konstateras extrahepatisk peritoneal-metastasering på leverns yta (de svarta pilarna)

Levermalignitet

Metastaser är den vanligaste maligna tumören i levern; de förekommer 20–40 gånger så ofta som primära maligniteter (10). I cirka 10 procent av fallen kan metastasen vara solitär, speciellt om metastaseringen har skett via portsystemet. Dessa metastaser har sitt ursprung i tarmen eller bukspottkörteln (11). På basis av sin blodförsörjning indelas metastaserna i hypo- eller hypervaskulära (Figurerna 1 och 2). Hypovaskulär metastasering är klart vanligare i levern, cirka 70–80 procent av levermetastaserna är hypovaskulära. I bildserien i den arteriella fasen avtecknas hypervaskulära metastaser bättre, medan hypovaskulära urskiljs bättre i det portavenösa skedet, då förändringar med liten blodförsörjning avtecknas tydligare mot den kraftigt accentuerade levern (12). I artärfasen är det typiskt för hypovas-

kulära metastaser att man ser en ringformig accentuering runt tumören (13). Typiska hypovaskulära metastaser är de som kommer från tarm-, pankreas-, bröst- och lungcancer medan hypervaskulära metastaser vanligen har sitt ursprung i njurarna eller sköldkörteln eller i karcinoidtumörer (12).

Levercellskarcinom eller hepatocellulärt karcinom (HCC) är den vanligaste primära maligniteten i levern. HCC är en tumör som uppkommer i en skadad lever. Förekomsten är störst vid levercirrhos och speciellt om cirrhosen har orsakats av alkohol eller virushepatit. HCC sprids rätt ofta till blodkärlen, speciellt portvenen. Det är sällan förknippat med gallvägsdilatation (11, 14). På grund av sin rikliga arteriella blodförsörjning framträder HCC kraftigt vid avbildning i artärfasen (Figur 4). Satellittumörer förekommer tämligen ofta.



Figur 4.
Hepatocellulärt karcinom. En 59-årig man i vars knöliga, cirrhotiska lever det finns ett tre cm stort hepatocellulärt karcinom i segment sex. HCC accentueras typiskt rikligt i artärfasen (de svarta pilarna).



Figur 5.
Perifert kolangiokarcinom. En 43-årig kvinna som har ett kolangiokarcinom i leverns högra lob (se de svarta pilarna). Tumören framhävs dåligt med kontrastmedel och bakom den finns utvidgade gallvägar (de vita pilarna).

Fibrolamellärt HCC är en mer sällsynt form som förekommer i frisk lever och hos yngre personer. Det är i allmänhet rätt stort när det upptäcks och har oftast ett centralt ärr som kan vara förkalkat. Satellittumörer är sällsynta, men metastaser i lymfknutorna är däremot vanliga (14, 15).

Malign tumör i gallvägarna, det vill säga kolangiokarcinom (CC), är mer sällsynt. Sjukdomar i gallvägarna, som primär skleroserande kolangit, Carolis sjukdom eller gallsten, ökar risken för gallvägscancer. Den kan förekomma helt och hållet inne i gallvägarna, varvid man bara konstaterar en utvidgning av gallvägarna proximalt om tumören. Denna typ av CC förekommer oftast i huvudgallvä-

garnas förgreningspunkt, det är då frågan om en så kallad Klatskin-tumör. Tumörliknande CC är en intrahepatisk malignitet i de små gallvägarna, och också den är associerad med en utvidgning av de proximala gallvägarna. Kolangiokarcinoms kanter framhävs i artärfasen, medan dess fibrotiska centrum framhävs i bara ringa grad. Gallvägsdilatation proximalt om tumören är ett tämligen vanligt fynd (Figur 5). Vid tidpunkten för diagnosering är det vanligt att metastasering till lymfknutorna har ägt rum. Vid kontrastaccentuerad snittundersökning ser man i allmänhet destruktion i gallvägarnas vägg. Vid centralt CC måste man ofta göra en endoskopisk retrograd kolangiografi för att noggrant bestämma sjukdomens utbredning och för att åtgärda gallvägsdilatationen. Magnetkolangiografi är inte en tillräckligt noggrann metod, speciellt om en operation planeras (16, 17).

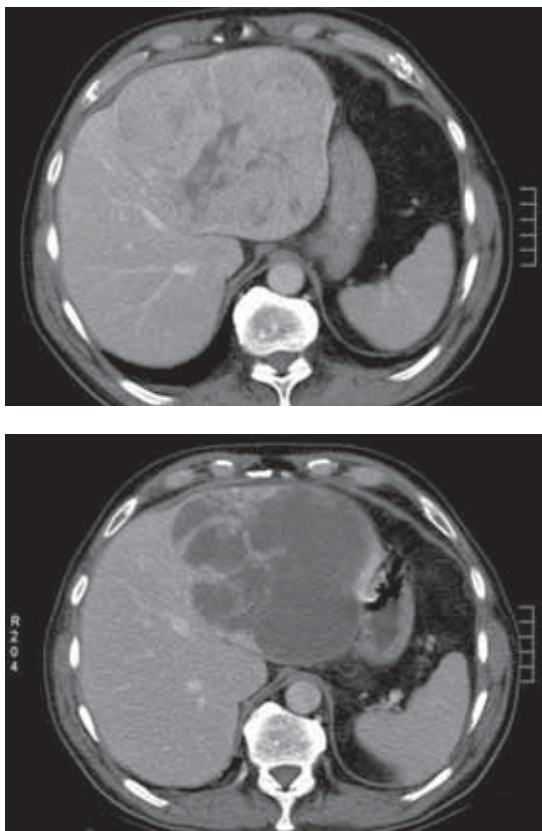
Andra, mycket sällsynta, tumörer som förekommer i levern är sarkom, cystadenom och cystadenokarcinom. I levern förekommer också så kallade semimaligna tumörer, till exempel hemangioendoteliom/pericytom. Även om de ofta har vissa typiska bilddiagnostiska drag, måste man ta ett histologiskt prov på dem för att komma fram till en klar diagnos.

Lokalbehandling av levern

Om en leveroperation inte är möjlig, kan fokala leverförändringar behandlas lokalt till exempel under ultraljuds- eller DT-kontroll. Med lokalbehandling kan man också försöka förminska en tumör som på grund av sin storlek eller sitt läge är inoperabel så att den blir operabel. Andra fördelar framför övriga behandlingsformer anser man vara lägre mortalitet och färre komplikationer, lägre kostnader samt möjligheten att förena ingreppen med andra behandlingar och även utföra dem flera gånger och polikliniskt (18). Ett lyckat patientval förutsätter absolut ett gott samarbete mellan kirurgen, onkologen och radiologen.

Radiofrekvensablation

De lokalbehandlingsmetoder som för närvarande mest används, baserar sig på temperaturförändringar i vävnaderna. Mest erfarenhet har man av radiofrekvent termoablation (RF), som i praktiken har undanträngt perkutan etanolbehandling vid lokalbehandling av fokala leverförändringar (19). Vid radiofrekvens-



Figur 6. Kemoemboliserat HCC före och efter behandlingen. På bild 6 a fylls en 46-årig mans vänstra lob av ett stort hepatocellulärt karcinom. På bild 6 b är tumören efter kemoembolisering till största delen i nekros och har dessutom blivit mindre. Efter kemoemboliseringen överväger man att operera patienten.

ablation ger energi av radiofrekvens upphov till en värmereaktion i tumören och på så sätt koagulationsnekros. Ingreppet görs vanligen i lokabedövning eller lätt sedation. De bästa resultaten har man fått vid HCC och kolorektala metastaser. Det finns dock inga egentliga riktlinjer om hurdana eller hur stora tumörer det lönar sig att behandla. Till exempel vid HCC anser man allmänt att ingreppet är indicerat när det gäller en tumör som är mindre än fem centimeter eller vid tre tumörer mindre än tre centimeter. Behandlingen försvåras inte bara av tumörernas storlek och antal utan också av deras läge. Vid centrala härddar ökar risken för skada på gallvägarna. Vid ytliga tumörer finns risk för utsädd av tumören. Dessutom måste tumören ligga minst en centimeter från tarmstrukturer eller gallvägar. Man måste noggrant överväga behandlingen om sjukdomen har spritt sig utanför levern eller till

dess blodkärl, eller om patienten har cirrhos av klass Child C. Absoluta kontraindikationer är koagulationsrubbningar och utvidgade gallvägar (20).

I de bästa serierna har andelen överlevande HCC-patienter som behandlats med RF varit 97, 67 och 41 procent vid ett, tre och fem år. Prognosen försämras av tumörernas antal och storlek samt graden av cirrhos. I 49 och 81 procent av fallen har nya tumörer uppkommit vid tre och fem år, och lokala recidiv uppkommer i 10 procent av fallen (19). Vid metastaser är resultaten sämre. Vid metastaser från koloncancer är andelen överlevande patienter 96, 46 och 24 procent vid ett, tre och fem år. Efter ett års uppföljning uppkommer nya tumörer hos 50 procent och efter två år hos 65 procent av patienterna, dessutom recidiverar 40 procent av tumörerna lokalt (21, 22).

RF-behandling är väl tolererad. Komplikationer förekommer i cirka 2–6 procent av fallen och mortaliteten är 0,01 procent. De vanligaste komplikationerna är blödning och infektioner. Också brännskador, tumörutsåd, pneumothorax och leverinsufficiens har beskrivits. Andra allvarliga komplikationer är gallvägs- och blodkärlsskador eller skador i närliggande strukturer som diafragma, gallblåsa eller tarm (23).

Andra lokalbehandlingsmetoder som grundar sig på temperaturförändringar i vävnaden är laserablation, mikrovågsbehandling, kryoablation och högintensivt fokuserat ultraljud (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU). Jämförande undersökningar mellan de olika lokalbehandlingarna har inte gjorts.

Radioablationsbehandling används också vid lokalbehandling av andra organ, speciellt vid njur- och lungcancer. Dessutom har ablationstekniker använts vid åtminstone, bröst-, prostata- och pankreascancer, fibroadenom, bentumörer (speciellt osteoida osteom), binjurtumörer och myom. Metoden har till och med använts vid behandling av snarkning (24, 25).

Kemoembolisering

Tumörer med riklig arteriell blodförsörjning, till exempel HCC (Figur 6) eller karcinoidtumörers levermetastaser, kan också behandlas intravaskulärt genom embolisering eller kemoembolisering, där man täpper till de artärer som försörjer tumören och dessutom injicerar cytostatika. Man strävar efter en stor koncentration av cytostatika utan systembiverkningar. Dessutom försöker man få

till stånd syrebrist i tumören så att den går i nekros. De viktigaste faktorerna som begränsar användningen av kemoembolisering är leverinsufficiens och tilltäppt portven. Resultaten av kemoembolisering är varierande. Bedömningen av resultaten försvåras av att hepatit och cirrhos vid levercellscancer också påverkar patienternas prognos. De använda teknikerna varierar också mycket, så det är svårt att dra allmängiltiga slutsatser. Andelen överlevande efter ett år har varierat mellan 52 och 74 procent och efter två år mellan 63 och 18 procent (26, 27).

Det finns tämligen få publikationer om resultaten av kemoembolisering av andra tumörer än karcinoidtumörers levermetastaser. Detta beror antagligen på att största delen av levermetastaserna har sparsam arteriell blodförsörjning och därigenom lämpar sig dåligt för kemoembolisering.

Den vanligaste biverkningen av kemoembolisering är det så kallade postemboliserings-syndromet, där symtomen är smärta, feber och illamående. Syndromet går över på några dagar med symtomatisk behandling. Andra mer sällsynta komplikationer är bakteriemi, pneumoni, ascites, njurinsufficiens och ischemisk inflammation i gallblåsan (28).

Lokalt behandlade tumörer kräver noggrann uppföljning. De bästa uppföljningsmetoderna är DT eller MRT. Också av PET och PET-DT finns goda erfarenheter, eftersom metoden i princip kan särskilja aktiv recidiverande sjukdom från ärrvävnad (8).

För att förbättra effekten av lokalbehandlingar har man kombinerat olika metoder. På grund av de lovande resultaten är kombinationsbehandlingarna för närvarande föremål för den mest aktiva utvecklings- och forskningsaktiviteten (26, 29).

MD Kirsti Numminen
HNS röntgen, Kirurgiska sjukhuset
PB 263,
00290 HNS
kirsti.numminen@hus.fi

Referenser

- Karhunen P. Benign hepatic tumours and tumor like conditions in men. *J Clin Pathol* 1986;39:183-188.
- Khalil I, Patterson S, Panicek. Hepatic lesions deemed too small to characterize at CT: prevalence and importance in women with breast cancer. *Radiology* 2005;235:872-878.
- Numminen K, Halavaara J, Isoniemi H, Tervahartala P, Höckerstedt K. Magnetic resonance imaging of the liver: true fast imaging with steady state precession sequence facilitates rapid and reliable distinction between hepatic he-

- mangiomas and liver malignancies. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:571-576.
- Wong K, Pauson E, Nelson R. Breath-hold Three-dimensional CT of the Liver with Multi-Detector Row Helical CT. *Radiology* 2001;219:75-80.
- Awai K, Takada K, Onishi H, Hori S. Aortic and hepatic enhancement and tumor-to-liver contrast: analysis of the effect of different concentrations of contrast material at multi-detector row helical CT. *Radiology* 2002;224:757-763.
- Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J, Tervahartala P, Höckerstedt K. Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector CT challenges MRI. *Acta Radiol* 2005;46:9-15.
- Hamm B, Thoenke R, Gould R. Focal liver lesions: characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 1994;190:417-423.
- von Schulthess G, Steinert H, Hany T. Integrated PET/CT: current applications and future directions radiology 2006;238:405-422.
- Bibat S, van Leeuwen M, Comans E, Pijl M. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis-meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-131.
- Baker M, Pelley R. Hepatic metastases: basic principles and implications for radiologists. *Radiology* 1995;197:329-337.
- Johnson P. Malignant tumors of the liver. O'Grady J, Lake J, Howdle P. Comprehensive clinical hepatology. London: Mosby 2000.
- Paley M, Ros P. Hepatic metastases. *Radiol Clin North Am* 1998; 36:349-363.
- Mahfouz A, Hamm B, Wolf K. Peripheral washout: a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. *Radiology* 1994;190:49-52.
- Kadoya M, Matsui O, Takashima T, Nomomura A. Hepatocellular carcinoma: correlation of MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1992; 183:819-825.
- Krinsky G, Lee V. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging* 2000;25:471-482.
- Soyer P, Bluemke D, Reichle R. Imaging of the intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Roentgenol* 1995;165:1433-36.
- Lee W, Lim H, Jang K, Kim S, Lee S. Radiologic spectrum of cholangiocarcinoma: emphasis on unusual manifestations and differential diagnoses. *Radiographics* 2001;21:97-107.
- Goldberg S, Gazelle G, Mueller P. Thermal ablation therapy for focal malignancy: a unified approach to underlying principles, techniques, and diagnostic imaging guidance. *Am J Roentgenol* 2000;174:323-331.
- Lencioni R, Allgaier P, Ciono D. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti I. Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-967.
- Solbiati L, Livraghi T, Goldberg S. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-166.
- Abdalla E, Vauthey J, Ellis L. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-825.
- Rhim H, Dodd G, Chintapalli K. Radiofrequency thermal ablation of abdominal tumors: lesson learned from complications. *Radiographics* 2004;24:41-52.
- Powell N, Riley R, Troell R, Li K, Blumen M. Radiofrequency volumetric tissue reduction of the palate in subjects with sleep-disordered breathing. *Chest* 1998;113:1163-1674.
- Zagoria R. Imaging-guided radiofrequency ablation of the renal masses. *Radiographics* 2004;24: Suppl:59-71.
- Becker G, Soezgen T, Olschewski. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6104-9.
- Biselli M, Andreone P, Gramenzi A. Transcatheter arterial chemoembolization therapy for patients with hepatocellular carcinoma: a case-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:918-925.
- Stuart K. Chemoembolization in the management of the liver tumors. *Oncologist* 2003;8:425-437.
- Qian J, Feng G, Vogl T. Combined interventional therapies of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1885-91