

## THERAPEUTISCHE AANWINSTEN

### RADIOFREQUENTIE-ABLATIE VAN TUMOREN: EEN OVERZICHT

S. MULIER<sup>1, 2, 8</sup>, P. MULIER<sup>3</sup>, Y. MIAO<sup>4, 5</sup>, Y. NI<sup>5</sup>, G. MARCHAL<sup>4</sup>,  
W. VAN STEENBERGEN<sup>6</sup>, B. TOPAL<sup>7</sup>, I. DE WEVER<sup>1</sup>

#### Inleiding

Resectie en, in geselecteerde gevallen, levertransplantatie bieden tot nog toe de enige kans op genezing voor een hepatocellulair carcinoom (HCC) met een 5-jaarsoverleving gaande tot 65% voor de meest gunstige subgroepen (1, 2). Minder dan 20% van de patiënten komt echter voor chirurgie in aanmerking wegens de lokalisatie, de grootte of het aantal tumorhaarden, of leverinsufficiëntie door cirrose (3).

Patiënten met onbehandelde colorectale levermetastasen hebben een 5-jaarsoverleving van 1% met een mediane overleving van 7,5 maanden (4). De mediane overleving na chemotherapie met 5FU en leucovorine bedraagt  $\pm$  12 maanden (5) en met nieuwere combinatieschema's 16 maanden (6). Resectie kan leiden tot een 5-jaarsoverleving van 20-40% (7), doch is slechts mogelijk bij 24% van deze patiënten (8).

Ook buiten de lever wordt men vaak geconfronteerd met tumoren die voor een klassieke behandeling bestaande uit resectie,

#### Samenvatting

Bij radiofrequentie-ablatie (RFA) wordt een elektrode in het centrum van een tumor gebracht. Door hoogfrequente wisselstroom wordt het weefsel verhit en worden de cellen vernietigd.

De techniek evolueert zeer snel en de nieuwste generatie elektroden zijn in staat ablaties van 5 cm diameter te weeg te brengen.

De bijwerkingen zijn beperkt en het aantal verwikkelingen is klein.

Deze techniek biedt zekere voordelen ten opzichte van andere lokale ablatietechnieken.

RFA werd tot nog toe vooral klinisch toegepast bij hepatocellulaire carcinomen, (colorectale) levermetastasen en metastasen van neuro-endocriene tumoren, maar kan ook nuttig zijn voor geselecteerde tumoren buiten de lever.

Om de juiste waarde en plaats van RFA binnen de multidisciplinaire behandeling van tumoren in te schatten, is echter nog veel wetenschappelijk onderzoek noodzakelijk, gaande van dierexperimenteel werk tot gerandomiseerde studies.

<sup>1</sup> Dienst Oncologische Heelkunde, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven.

<sup>2</sup> Dienst Oncologische Heelkunde, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

<sup>3</sup> Biomedisch ingenieur, Minneapolis, VS.

<sup>4</sup> Dienst Radiologie, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven.

<sup>5</sup> Dienst Abdominale Heelkunde, Universitair Ziekenhuis, Nanjing Medical University, China.

<sup>6</sup> Dienst Interne Geneeskunde, Afdeling Hepatologie, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven.

<sup>7</sup> Dienst Abdominale Heelkunde, Universitaire Ziekenhuizen, K.U. Leuven.

<sup>8</sup> Correspondentieadres: dr. S. Mulier, Dienst Oncologische Heelkunde, Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, Nederland.

radiotherapie of systemische therapie niet in aanmerking komen of die hierop niet voldoende hebben gereageerd. Er is duidelijk nood aan nieuwe technieken om de prognose van deze patiënten te verbeteren.

Radiofrequentie-ablatie (RFA) is een snel evoluerende techniek waarvan de toepassing als behandeling van inoperabele tumoren sinds kort wordt onderzocht.

## Techniek en toepassing

Radiofrequentie-ablatie van tumoren berust op vernietiging van weefsel door hitte. De warmte wordt gegenereerd in het weefsel zelf, rond de tip van een elektrode. Een hoogfrequente wisselstroom (500 kHz) vloeit van de niet-geïsoleerde tip van de elektrode in het weefsel en terug. De alternerende stroomrichting veroorzaakt bewegingen van de ionen in het weefsel met ontstaan van wrijvingswarmte (9). Wanneer de temperatuur gedurende 5 minuten 55°C bedraagt, treedt onomkeerbare celdood op (10). De tempera-

tuur en de diameter van het thermisch letsel nemen tijdens de ablatie geleidelijk toe, tot aan de rand een evenwicht wordt bereikt tussen de energietoevoer en -afvoer. De warmteafvoer wordt vooral bepaald door het afkoelend effect van de bloedstroom.

In 1990 werd de basis gelegd voor RFA met het uittesten van het effect op het leverweefsel van een hoogfrequente wisselstroom via *gewone elektroden* (11) (fig. 1). De diameter van de thermische letsels was beperkt tot 1 cm door uitdroging en verkoling naast de tip, waardoor verdere stroomgeleiding werd onderbroken. Teneinde grotere diameters te bekomen werden

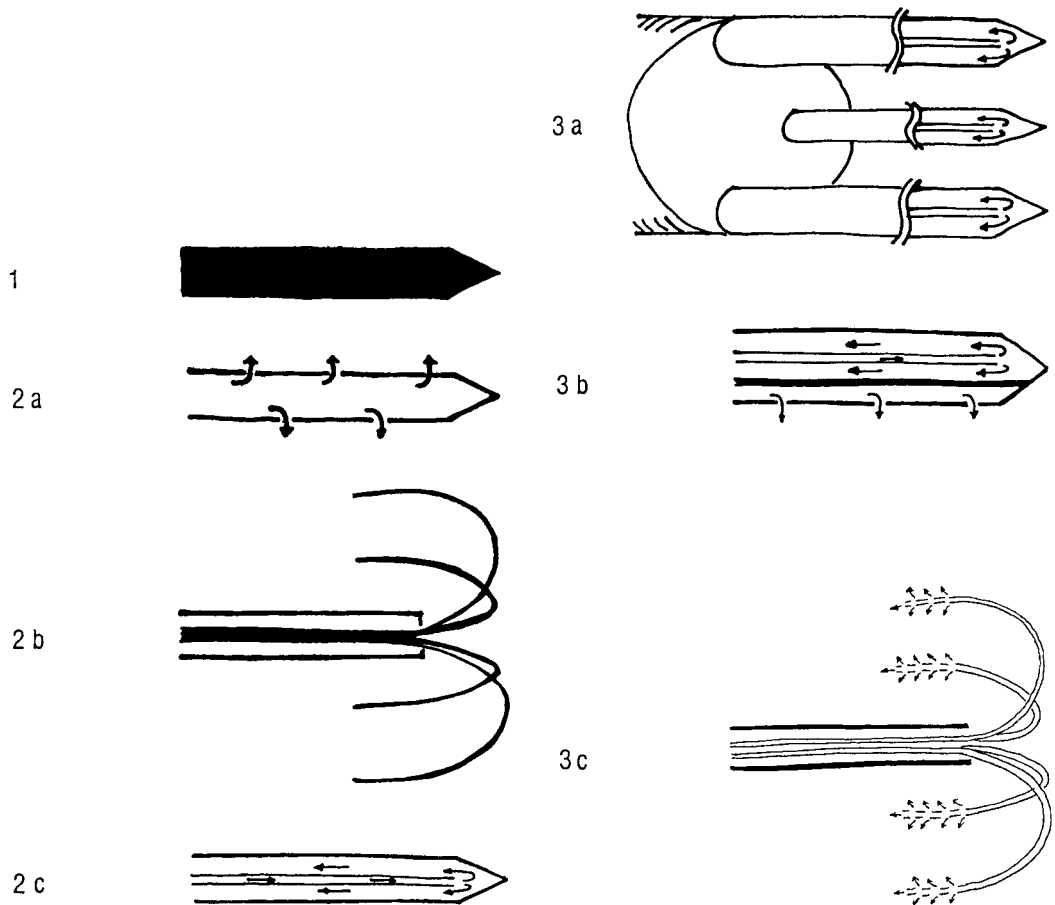


Fig. 1: Schematische voorstelling van de drie generaties RFA-elektroden:

1: monopolaire elektrode; 2a: natte elektrode; 2b: uitschuifbare elektrode; 2c: gekoelde elektrode; 3a: drievoudige gekoelde elektrode; 3b: natte gekoelde elektrode; 3c: natte uitschuifbare elektrode.

opeenvolgende en gelijktijdige inserties van 3 of meer elektroden uitgetoet (12), alsook bipolaire coagulatie (13), telkens met een beperkt resultaat.

Vanaf 1995 ontstond de *tweede generatie elektroden*. De „*natte*” elektrode bestaat uit een holle elektrode met één of meerdere gaatjes aan de tip waarlangs een fysiologische oplossing op lichaamstemperatuur aan 1 ml/min in het weefsel vloeit (14-16). Op deze manier wordt uitdroging voorkomen en wordt bovendien de elektrische geleidbaarheid van het weefsel verhoogd.

De „*uitschuifbare*” elektrode (17, 18) bestaat uit een holle elektrode waaruit 4 tot 10 elektrisch geleidende gebogen armen schuiven. Hierdoor wordt de diameter van het elektrisch veld vergroot. Bovendien wordt door het grotere contactoppervlak tussen de elektroden en het weefsel de kans op uitdroging en verkoling kleiner.

De „*gekoelde*” elektrode (19) wordt inwendig gekoeld met ijswater waardoor de tip zelf een temperatuur van  $\pm 15^\circ$  houdt tijdens de RFA en er evenmin verkoling optreedt. De ablatiediameter die met deze elektroden van de tweede generatie wordt bekomen, bedraagt ongeveer 3 cm.

Vanaf 1998 worden *derde-generatie elektroden* gebruikt. De „*cluster*”-elektrode bestaat uit 3 parallel gerangschikte „gekoelde” elektroden op een onderlinge afstand van 5 mm (20). Door het grotere contactoppervlak kan een grotere stroomsterkte gebruikt worden zonder dat verkoling rond de tip optreedt. Door Miao en Ni werden de „*natte gekoelde*” en de „*natte uitschuifbare*” elektroden ontworpen, die effectiever zijn dan de „*natte*”, de „*gekoelde*”, en de „*uitschuifbare*” elektrode afzonderlijk (21, 22). Elektroden van de derde generatie kunnen ablaties van 5 cm of groter verwekken.

Onder *echografische geleide* wordt de elektrode tot in het centrum van de tumor gebracht. Tijdens de ablatie bemerkt men een groeiende hyperechogene zone rond de elektrodetip, vermoedelijk door het ontstaan van kleine gasbellen. De maximale diameter wordt meestal bereikt na 10-15 minuten. De elektrode wordt al coagulerend langzaam teruggetrokken om bloeding en uitzaaiing langs het punctietraject te voorkomen.

De waarde van de echografie om de grootte en de vorm van het thermisch letsel tijdens de

procedure te volgen is beperkt. Enkel de voorrand van de hyperechogene zone kan immers scherp afgeïnd worden. Lateraal is de begrenzing minder duidelijk en aan de achterkant wordt ze soms onzichtbaar door een retrokoestische schaduw. Bovendien verdwijnt de hyperechogeniciteit enkele minuten na het stoppen van de stroom.

Er bestaan 4 *mogelijkheden om een RFA van een (lever)tumor uit te voeren*: percutaan onder lokale anesthesie en sedatie, percutaan onder narcose, laparoscopisch, en via laparotomie. Deze toegangswegen zijn eerder complementair dan competitief, aangezien ze elk hun eigen indicaties hebben.

Voordelen van de *percutane* toegang zijn de geringere kost, de afwezige hinder door intra-abdominale adhesies en de mogelijkheid tot CT- en MRI-geleide procedures.

Nadelen, die samenhangen met de lokale anesthesie, zijn dat de patiënt moet meewerken en dat RFA vaak te pijnlijk is wanneer de diameter van het thermisch letsel groter wordt dan 3 cm (18, 23). Bij de chirurgische resectie van HCC's en colorectale metastasen is een tumorvrije marge van 1 cm van groot prognostisch belang (24, 25). Met een maximaal thermisch letsel van 3 cm en een veiligheidsmarge van 1 cm aan weerszijden van de tumor is RFA onder lokale anesthesie dus enkel geschikt voor tumoren tot 1 cm. Met de percutane toegang samenhangende nadelen zijn dat de tumor niet te dicht tegen het leverkapsel mag liggen om verbranding van buikwand, diafragma of aanliggende organen te voorkomen. De percutane route is niet geschikt voor tumoren die tegen een bloedvat gelegen zijn, vanwege onvolledige tumorablatie door het afkoelend effect van het bloed. Tumoren in de leverkoepel kunnen moeilijk percutaan bereikt worden wegens de ribben.

Bij de *laparoscopische* methode worden de levertumoren onder laparoscopisch zicht en laparoscopische echografie gelokaliseerd en behandeld (26-28). In 10% van de gevallen worden echografisch bijkomende kleine levertumoren gevonden die onzichtbaar waren met de klassieke beeldvorming. De rand van de tumor is beter zichtbaar. Laparoscopie laat toe letsels hoog in de leverkoepel te bereiken. Een laparoscopisch Pringle-manoeuve (tijdelijk afklemmen van de leverhilus) laat toe ook tumoren naast een groot bloedvat volledig te

vernietigen. Bovendien laat een onderbreking van de bloedstroom toe grotere letsels te behandelen (29). Door het pneumoperitoneum worden brandwonden ter hoogte van de buikwand of het diafragma vermeden. Wanneer een levertumor dicht tegen duodenum, maag of colon ligt, kunnen deze organen van de lever-ondervlakte weggehouden worden om brandwonden met perforatie te voorkomen. Bij een tumor die tegen de galblaas ligt, kan aansluitend aan de RFA een cholecystectomie worden verricht. Laparoscopie laat toe een bloeding ter hoogte van de intredeplaats in de lever onmiddellijk te herkennen en te behandelen, wat zeker van belang is bij cirrose (30). De ablatie van subcapsulaire letsels kan niet alleen echografisch maar ook visueel gecontroleerd worden. De laparoscopische methode is duurder dan de percutane en wegens vergroeiingen niet mogelijk na een vroegere hepatectomie.

RFA kan ook toegepast worden via *laparotomie*. Een partiële hepatectomie voor levermetastasen kan aangevuld worden met een RFA, wanneer in de residuale lever nog een of meer letsels overblijven (18, 31, 32). Verder is een RFA via laparotomie aangewezen wanneer de percutane toegang niet aangewezen is en adhesies de laparoscopische toegang onmogelijk maken.

## Bijwerkingen en complicaties van RFA

### Bijwerkingen

Pijn gedurende een procedure onder lokale anesthesie treedt vooral op bij oppervlakkige ablaties en bij ablaties van meer dan 3 cm. De pijn wordt lokaal gevoeld of gewaargeworden ter hoogte van de rechterschouder. Bij ablaties tot 4 cm voelt de patiënt achteraf meestal geen pijn. Bij grotere thermische letsels kan de pijn enkele dagen tot weken duren. Hiervoor volstaat een eenvoudige pijnstiller zoals paracetamol.

Lichte koorts (37,5-38°C) is zeer frequent de eerste nacht. Koorts boven 38°C tot zelfs 40°C gedurende 1 tot 2 weken na de behandeling van zeer grote tumoren is mogelijk. Een stijging van de transaminasen gedurende enkele dagen is de regel. Een voorbijgaande lichte trombopenie is mogelijk. Een pleura-uitstorting komt vaak voor na een percutane intercostale benadering,

doch is zelden symptomatisch. Dikwijls worden echografisch gasbelletjes gezien in de levervenen en in het rechteratrium, evenwel zonder klinische repercussies.

### Complicaties

Complicaties worden gemeld in ongeveer 2% van de behandelingen (18, 20, 33, 34) en zijn samengevat in tabel 1. Zij kunnen deels voorkomen worden door een zorgvuldige indicatiestelling, een juiste keuze van de toegangsweg en een correcte techniek (tabel 1). De geschatte mortaliteit van RFA is 0,2%.

### Postoperatief verblijf en follow-up

Het gemiddelde verblijf in het ziekenhuis bedraagt 1 dag na een percutane procedure en 2 tot 3 dagen na een laparoscopische ingreep.

De follow-up gebeurt door het bepalen van tumormerkstoffen en door beeldvorming. De necrotische zone is zowel op CT als MRI (T<sub>1</sub> en T<sub>2</sub>) hypodens en neemt geen contrast op (fig. 2).

TABEL 1

Potentiële complicaties van RFA

- 
- *bloeding*
    - hemoperitoneum
    - hemothorax
    - hemobilie
  - *hematoom*
    - subcapsulair
    - intrahepatisch
    - buikwand
  - *trombose*
    - A. hepatica (-tak)
    - V. portae (-tak)
    - Vv. hepaticae
  - *galwegstenose, galwegfistel*
  - *perforatie*
    - maag
    - duodenum
    - colon
  - *infectie*
    - abcedatie (vroeg- of laattijdig)
    - stafylokokkenperitonitis
    - geïnfecteerde ascites
  - *transiënte achteruitgang leverfunctie*
  - *brandwond ter hoogte van de grondplaat*
  - *entmetastase elektrodetraject*
-

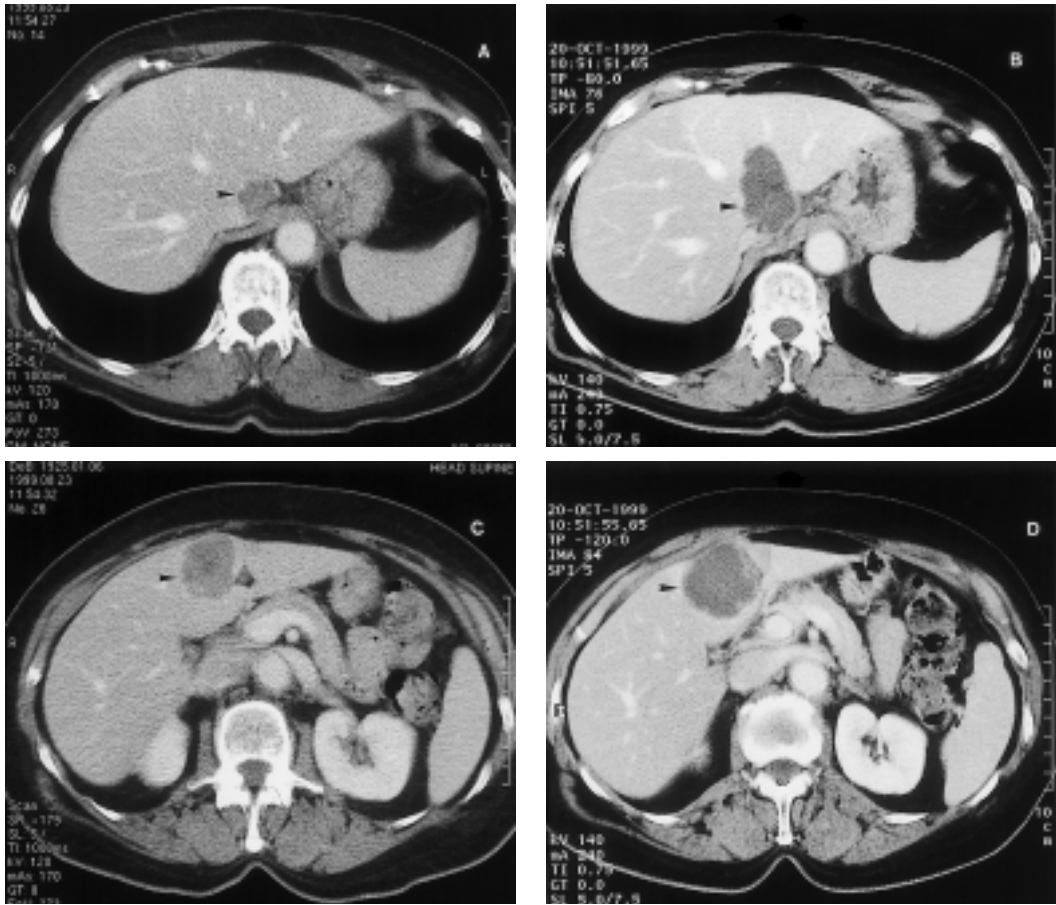


Fig. 2: Inoperabele colorectale metastase in de lobus caudatus tussen V. cava en linker V. hepatica vóór radiofrequentie-ablatie (RFA) (A) en 1 maand na RFA (B). De tumor en het coagulatietraject nemen geen contrast meer op. De linker lever is contrastrijker wegens trombose van de linker V. portae die uitgespannen was over de metastase in segment 4. De metastase in segment 4 bij dezelfde patiënte vóór RFA (C) en 1 maand na RFA (D). De behandelde zone is breder dan de oorspronkelijke tumor.

De eerste weken wordt vaak een egale contrastcapterende halo van 2 mm rond de necrotische zone gezien, te wijten aan inflammatie (35). Deze fijne symmetrische halo mag niet verward worden met perifere residuele of gerecidiveerde tumor, die zowel dikker als asymmetrisch voorkomt.

Het volume van het thermisch letsel neemt slechts langzaam af doordat in de ge-coaguleerde zone alle proteïnen, inclusief autolytische enzymen, alsook alle bloedvaten nodig voor een opruimingsreactie, vernietigd zijn (35). De „respons” op een RFA wordt

dit niet gemeten aan de hand van de diameter van de behandelde tumor, maar wel aan de hand van de contrastopname op CT of MRI.

De eerste scan wordt na enkele uren tot 1 maand gemaakt.

Verdere scans volgen om de 3 maanden, teneinde nieuwe letsels of een lokaal recidief tijdig te kunnen opsporen, en, indien mogelijk, opnieuw te behandelen.

Klassieke echografie kan nieuwe letsels aantonen, doch is niet geschikt om de necrose in de behandelde zone te beoordelen (35).

## Potentiële indicaties voor RFA

### Hepatocellulair carcinoom (HCC)

Bij HCC kan RFA nuttig zijn wanneer resectie of transplantatie niet meer aangewezen zijn. Ook bij een beperkte leverfunctie is RFA mogelijk, aangezien het volume niet-tumoraal vernietigd leverweefsel gering is.

De klinische resultaten van RFA bij inoperabele HCC's zijn samengevat in tabel 2. Deze studies geven vooral een inzicht in de toepasbaarheid van RFA. Zij tonen aan dat RFA een veilige techniek is met een korte hospitalisatieduur, die tot een goede lokale tumorcontrole kan leiden. Verder ondersteunen deze studies dat RFA uiteraard slechts een lokale tumorbehandeling vormt, die geen invloed uitoefent op het optreden van nieuwe letsels in een precancereuze cirrotische lever noch op de graad van de leverinsufficiëntie.

De kernvraag, namelijk of de *overleving* van deze patiënten door een RFA-behandeling wordt verlengd, is nog niet beantwoord. Wanneer men zich beperkt tot Child-Pughs-A- en -B-patiënten met een solitair HCC tot 3 cm, noteert men na RFA een 1-, 2-, en 3-jaars-overleving van 94%, 86% en 68% (36) versus 95%, 53% en 15% bij twee historische groepen onbehandelde patiënten (41, 42). Ofschoon deze cijfers hoopgevend zijn, moeten ze met de nodige omzichtigheid geïnterpreteerd worden en dienen de resultaten van een prospectieve, gerandomiseerde studie te worden afgewacht.

Gezien de lange wachtduur voor een levertransplantatie is het misschien nuttig de tumor reeds met RFA te behandelen om de kans op uitzaaiingen tijdens het wachten te verminderen.

### Colorectale levermetastasen

RFA kan eveneens nuttig zijn wanneer de chirurgische resectie van colorectale levermetastasen niet mogelijk is. Een tumorale massa in de nabijheid van of vlak tegen de grote bloedvaten (V. portae of haar takken, Vv. hepaticae, V. cava) vormen vaak een tegenaanwijzing voor chirurgie. Het is interessant te noteren dat, volgens preliminaire gegevens, RFA in deze situatie zowel veilig als effectief blijkt te

zijn (18). RFA kan de indicaties voor partiële hepatectomieën verruimen. Wanneer na een resectie nog een letsel aanwezig is in de residuele lever, kan dit met RFA vernietigd worden (31).

Twee studies beschrijven de *langetermijnresultaten* van RFA voor colorectale levermetastasen.

Solbiati et al. behandelden 89 patiënten met gemiddeld 1,3 metastasen van gemiddeld 3,1 cm (0,7-9,6) via de percutane route (43). De overleving na 1, 2 en 3 jaar bedroeg respectievelijk 89%, 67% en 38%. Na een follow-up van gemiddeld 17 maanden (6-45) had 36% van de patiënten een lokaal recidief ontwikkeld. Gillams et al. behandelden 76 patiënten met gemiddeld 2,8 metastasen van gemiddeld 4 cm (1-10) via de percutane route (44). Van de patiënten kreeg 93% chemotherapie, 25% vertoonde een tumorrecidief na een eerdere leverresectie en 28% had een extrahepatische ziekte bij het begin van de behandeling. De overleving na 1, 2, 3, 4 en 5 jaar was respectievelijk 90%, 63%, 37%, 27% en 10%. De 3- en 4-jaarsoverleving voor patiënten met metastasen beperkt tot de lever waren respectievelijk 47% en 41%.

Deze cijfers zijn bemoedigend wanneer men ze plaatst naast een 5-jaarsoverleving van 1% voor niet-geresecteerde levermetastasen en 20-40% voor geresecteerde levermetastasen. Lokale controle is moeilijker voor colorectale metastasen dan voor HCC. Betere resultaten worden verwacht door het gebruik van derde-generatie-elektroden, het toepassen van een Pringle-manoeuvre, en het respecteren van de oncologische regel om een marge van 1 cm gezond weefsel rondom de metastase mee te behandelen.

### Neuro-endocriene levermetastasen

Door debulking van neuro-endocriene levermetastasen beoogt men de symptomen van hormonale secretie te verminderen of uit te stellen (18, 26). Siperstein et al. behandelden 6 patiënten met 13 levermetastasen van neuro-endocriene tumoren met RFA (26). Een CT toonde volledige necrose in 13 van de 13 letsels na 1 week en in 11 van de 11 letsels na 3 maanden. Symptomatische verbetering met vermindering of weglating van medicatie trad

TABEL 2  
Klinische resultaten van RFA bij hepatocellulair carcinoom

Ref	n pat	n HCC/ pat	Diameter cm (range)	Child	Toegang/ anesth <sup>2</sup>	Elektrode	Hospit. n sessies/ duur pat.	Verwikkelingen	Normalis aFP <sup>3</sup>	Overleving	Ziektevrj overleving	Lokaal recidief <sup>4</sup>
Rossi et al. 96 (36)	39	1,1	2,0 (1,3-3,0)	A: 54% B: 41% C: 3% nvt <sup>1</sup> : 3%	percut/LA	mono/bipol	1 d 3,3	0%	100%	1j: 94% 2j: 86% 3j: 68% 4j: 40% 5j: 40%	1j: 84% 2j: 54% 3j: 38% 4j: 28% 5j: 18%	1j: 0% 2j: 4% 3j: 4% 4j: 16% 5j: 16%
Rossi et al. 98 (17)	23	1,1	2,6 (1,3-3,5)	A: 74% B: 26%	percut/LA	uitschuifb.	1 d 1,5	0%	69%	10 m (6-19): 90% 10 m (6-19): 71%	10 m (6-19): 10 m (6-19): 5%	
Allgaier et al. 99 (37)	12	1,1	3,2 ± 1,3	A: 75% B: 25%	percut/LA	uitschuifb.	1,2	0%	5 m (1-10): 92%	5 m (1-10): 92%	5 m (1-10): 0%	
Livraghi 99 (38)	42	1,2	2,3 (1,2-3,0)	A: 93% B: 7%	percut/LA	gekoeld	2 d 1,2	2% bloeding intercostale arterie 2% leverbloeding 2% cholecystitis 2% hemobilie	4 m: 100%	4 m: 90%	4 m: 10%	
Marone et al. 98 (39)	13	1,5	2,7 (1,0-4,1)	A: 85% B: 15%	percut/N	gekoeld	3 d 1,6	0%	100%	10 m (4-20): 100%	10 m (4-20): 0%	
Santambrogio et al. 99 (40)	20	1,6	3,0 ± 1,1	A: 75% B: 25%	lapsc/N	gekoeld	2,8 d 1	10% wandhernatoom 5% ascites	1 m: 100%	1 m: 88%	1 m: 12%	

RFA: radiofrequentie-ablatie; <sup>1</sup> nvt: niet van toepassing (geen cirrose); <sup>2</sup> percut = percutaan; lapsc = laparoscopisch; LA = lokale anesthesie met sedatie; N = narcose;  
<sup>3</sup> normalis aFP = aantal patiënten met normalisatie van alfafoetoproteïne (aFP) na RFA/aantal patiënten waarbij het aFP voor RFA verhoogd was (%);  
<sup>4</sup> lokaal recidief = recidief ter hoogte van de oorspronkelijke ablatie; n = aantal.

op bij 4 van de 6 patiënten. Eén patiënt had een niet-secreterende tumor en 1 patiënt ontwikkelde multipole nieuwe letsels elders in de lever. Resultaten op langere termijn zijn nog niet gekend.

### **Levermetastasen van andere tumoren**

Levermetastasen van niet-colorectale oorsprong vormen meestal geen indicatie tot heekunde omdat ze vaak niet beperkt zijn tot de lever. Het gaat vooral om metastasen van borstcarcinomen, niet-colorectale gastro-intestinale carcinomen, abdominale leiomyosarcomen en GIST-tumoren, en melanomen. RFA kan overwogen worden wanneer het gaat om een beperkt aantal letsels bij patiënten die niet in aanmerking komen voor resectie.

### **Benigne levertumoren met kans op verwickelingen**

Grote piladenomen vormen een indicatie voor behandeling wegens het risico op bloeding. RFA zou een minder invasief alternatief kunnen zijn voor resectie (27).

### **Osteoïde osteomen**

Rosenthal et al. vergeleken 87 patiënten die operatief behandeld werden voor een osteoïd osteoom met 38 patiënten die behandeld werden met RFA (45). Na RFA gingen de meeste patiënten dezelfde dag naar huis en traden geen verwickelingen op. Na een follow-up van minstens 2 jaar was 77% volledig pijnvrij. Het recidiefpercentage bedroeg 11%. Na chirurgische behandeling bedroeg de verblijfsduur 5 dagen en waren er 2% verwickelingen. Na een follow-up van minstens 2 jaar was 70% volledig pijnvrij. Het recidiefpercentage was 9%. Samenvattend waren de resultaten vergelijkbaar, echter met een veel kortere hospitalisatie na RFA.

### **Andere tumoren**

In het algemeen kan RFA overwogen worden bij elke irreseceabele tumor (primair,

recidief of metastase) waar radio- en/of chemotherapie ineffectief of tegenaangewezen zijn. Tumoren in parenchymateuze organen waarbij een rand gezond weefsel mee kan vernietigd worden, vormen de beste indicatie.

Experimenteel onderzoek is lopende voor radioresistente botmetastasen (46), alsook voor tumoren van de prostaat (47), de nier (48), de hersenen (49) en de long (50).

Tumoren die omgeven worden door structuren die moeten gespaard worden, zoals zenuwen, grote bloedvaten, of holle organen kunnen niet met een oncologische veiligheids-marge behandeld worden. Een partiële centrale debulking door RFA kan in deze gevallen zinvol zijn wanneer de tumor symptomatisch is door een massa-effect of door paraneoplastische fenomenen, bv. een inoperabel bijniercortexcarcinoom met cachexie. De combinatie van RFA met radiotherapie om lokale controle van een inoperabele tumor te bekomen is een aantrekkelijk toekomstperspectief.

## **Contra-indicaties voor RFA**

### **Levertumoren**

Voor resecabele tumoren blijft chirurgie de standaardbehandeling zolang resultaten ontbreken van gerandomiseerde studies tussen resectie en RFA. Het lijkt verstandig het advies van een ervaren leverchirurg in te winnen vooraleer men besluit dat de levermetastasen van een patiënt inoperabel zijn. De tumor-grootte en het aantal tumorlokalisaties moeten beperkt zijn tot „wat technisch haalbaar is”, waarbij deze grens voortdurend verlegd zal worden. Een minimale voorwaarde is dat de lever op het einde van de behandeling macroscopisch tumorvrij moet zijn.

Naar analogie met leverresecties is de eventuele overlevingswinst die met RFA behaald kan worden waarschijnlijk kleiner naarmate het aantal tumorlokalisaties toeneemt.

Child-C-cirrose vormt een tegenaanwijzing voor RFA van een HCC omdat de prognose bepaald wordt door de cirrose en niet door de tumor.

Extrahepatische ziekte vormt op zich geen contra-indicatie voor palliatieve RFA op voorwaarde dat ze minimaal en/of stabiel is, en men verwacht dat de prognose bepaald wordt door



de leverlokalisaties. Er zijn immers aanwijzingen dat zelfs in aanwezigheid van een extrahepatische ziekte de overleving verlengd wordt (44).

Tumoren gelegen tegen de grote galwegen in de hilus, vormen een contra-indicatie wegens het risico op galwegstenose of fistulisatie.

## Tumoren buiten de lever

Ofschoon de toepassing van RFA wordt bestudeerd bij primaire borstcarcinomen, lijkt dit oncologisch niet aantrekkelijk. Het histopathologisch aspect van de tumor en van het omgevende borstweefsel, dat bepalend is voor het verdere beleid, gaat dan immers verloren.

Holle organen kunnen uiteraard niet behandeld worden met RFA wegens de kans op gevaar voor perforatie. De nabijheid van structuren die moeten gespaard worden, verhindert een ablatie met een oncologische veiligheidsmarge.

### Vergelijking met andere interstitiële technieken

De ablatiediameter met een RFA-elektrode van de derde generatie (5 cm) is duidelijk groter dan de diameters die bereikt worden met een éénmalige *microgolfapplicatie* (1 cm) (51) of een *alcoholinjectie* (1-3 cm) (48). Met deze methoden kunnen weliswaar grotere ablaties bekomen worden door opeenvolgende applicaties in een of meerdere sessies, doch wanneer de overlapping niet perfect is, kunnen eilandjes „viable” tumor blijven bestaan. Zowel in de experimentele setting (52) als bij patiënten met een HCC (53) werd een betere tumorcontrole bekomen met RFA dan met ethanolinjectie.

*Cryotherapie* is ook in staat letsels van 5 cm te veroorzaken, doch ze leidt in alle reeksen tot een klein percentage levensgevaarlijke verwickelingen onder de vorm van een diffuse intravasale coagulatie of leverscheuren verwickeld met een bloeding waarvoor een dringende leverresectie moet verricht worden (54). RFA daarentegen veroorzaakt geen noemenswaardige verwickelingen.

Ook de nieuwste *interstitiële lasertechnologie* is in staat ablaties van 5 cm te veroorzaken (55). Een laserbehandeling is echter ingewikkelder en veel duurder, net als een

behandeling met microgolven (51) en *hoog-energetische echogolven* (56). Deze laatste methode bevindt zich bovendien nog in het dierexperimenteel stadium. Injectie van *kokend water* werd slechts éénmaal gemeld (57).

Een *azijnzuurinjectie* is mogelijk effectiever dan een ethanolinjectie bij de behandeling van HCC, doch kan ernstige toxische bijwerkingen hebben (58, 59).

## Toekomstperspectief

Radiofrequentie opent de deur naar beeldgeleide (en computergeleide) chirurgie. Nu reeds bestaan er MRI-compatibele elektroden waarmee de arts in een open MRI-toestel de introductie van de elektrode in de tumor in 3 dimensies kan volgen (60). Bovendien is MRI in staat nauwkeurige temperatuurlezingen te verschaffen van het weefsel tijdens de ablatie, zodat de vorm en de afmetingen van de thermische ablatie preciezer zullen kunnen worden gevolgd dan met echografie. Dit opent perspectieven voor de behandeling van tumoren die echografisch onzichtbaar of moeilijk bereikbaar zijn, of die een grillige vorm vertonen.

## Besluit

Radiofrequentie-ablatie is een nieuwe en snel evoluerende behandelingsmethode in de oncologie, die op dit ogenblik het meest wordt toegepast bij patiënten met inoperabele levertumoren. Voor het antwoord op de kernvraag of de overleving van deze patiënten hierdoor verbeterd wordt, moeten we wachten op de resultaten van prospectief gerandomiseerde studies.

## Dankwoord

De auteurs danken voor het kritisch nazicht van dit manuscript volgende collega's die samenwerken rond radiofrequentie-ablatie van tumoren: dr. M. Stas (Oncologische Heelkunde), prof. dr. F. Penninckx, prof. dr. L. Filez, dr. R. Aerts (Abdominale Heelkunde), prof. dr. J. Fevery, prof. dr. F. Nevens (Hepatology), prof. dr. E. Van Cutsem, prof. dr. M. Peeters (Gastroenterologie), prof. dr. A. van Oosterom (Gezwellzichten), alsook mevr. D. Pardon voor de secretariële ondersteuning.

## LITERATUUR

1. RINGE B, PICHLMAYR R, WITTEKIND C, TUSCH G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270-285.
2. IWATSUKI S, STARZL TE, SHEAHAN DG, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214: 221-228.
3. MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
4. STANGL R, ALTENDORF-HOFMANN A, CHARNLEY RM, SCHEELE J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343: 1405-1410.
5. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
6. VAN CUTSEM E, POZZO C, STARKHAMMAR H, et al. A phase II study of irinotecan alternated with five days bolus of 5-fluorouracil and leucovorin in first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1199-1204.
7. TAYLOR I. Liver metastases from colorectal cancer: lessons from past and present clinical studies. *Br J Surg* 1996; 83: 456-460.
8. SCHEELE J, STANGL R, ALTENDORF-HOFMANN A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg* 1990; 77: 1241-1246.
9. ORGAN LW. Electrophysiologic principles of radiofrequency lesion making. *Appl Neurophysiol* 1976; 39: 69-76.
10. MATTHEWSON K, COLERIDGE-SMITH P, O'SULLIVAN JP, NORTHFIELD TC, BOWN SG. Biological effects of intrahepatic neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser photocoagulation in rats. *Gastroenterology* 1987; 93: 550-557.
11. MCGAHAN JP, BROWNING PD, BROCK JM, TESLUK H. Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol* 1990; 25: 267-270.
12. GOLDBERG SN, GAZELLE GS, DAWSON SL, RITTMAN WJ, MUELLER PR, ROSENTHAL DI. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 1995; 2: 670-674.
13. MCGAHAN JP, GU W, BROCK JM, TESLUK H, JONES CD. Hepatic ablation using bipolar radiofrequency electrocautery. *Acad Radiol* 1996; 3: 418-422.
14. HOEY MF, MULIER PM, SHAKE JG. Intramural ablation using radiofrequency energy via screw-tip catheter and saline electrode. *PACE* 1995; 18 (II): 917.
15. MIAO Y, NI Y, MULIER S, et al. Ex vivo experiment on radiofrequency liver ablation with saline infusion through a screw-tip cannulated electrode. *J Surg Res* 1997; 71: 19-24.
16. MIAO Y, NI Y, MULIER S, et al. Treatment of VX2 liver tumor in rabbits with „wet” electrode mediated radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2000; 10: 188-194.
17. ROSSI S, BUSCARINI E, GABAGNATI F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. *AJR* 1998; 170: 1015-1022.
18. CURLEY SA, IZZO F, DELRIO P, et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1-8.
19. LORENTZEN T. A cooled needle electrode for radiofrequency tissue ablation: thermodynamic aspects of improved performance compared with conventional needle design. *Acad Radiol* 1996; 3: 556-563.
20. GOLDBERG SN, SOLBIATI L, HAHN PF, et al. Large-volume tissue ablation with radiofrequency by using a clustered, internally cooled electrode technique: laboratory and clinical experience in liver metastases. *Radiology* 1998; 209: 371-379.
21. NI Y, MIAO Y, MULIER S, YU J, BAERT AL, MARCHAL G. A novel „cooled-wet” electrode for radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2000; 10: 852-854.
22. MIAO Y, NI Y, YU J, MARCHAL G. Optimization of radiofrequency ablation by using an „expandable-wet” electrode: results of ex vivo experiment. *Radiology* 1999; 213(P): 102.
23. LIVRAGHI T, GOLDBERG SN, LAZZARONI S, MELONI F, SOLBIATI L, GAZELLE GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency-ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661.
24. CHAU G, LUI W, TSAY S, et al. Prognostic significance of surgical margin in hepatocellular carcinoma resection: an analysis of 165 Childs' A patients. *J Surg Oncol* 1997; 66: 122-126.
25. ELIAS D, CAVALCANTI A, SABOURIN JC, et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: the real impact of the surgical margin. *Eur J Surg Oncol* 1998; 243: 174-179.
26. SIPERSTEIN AE, ROGERS SJ, HANSEN PD, GITOMIRSKY A. Laparoscopic thermal ablation of hepatic neuroendocrine tumor metastases. *Surgery* 1997; 122: 1147-1154.
27. BUSCARINI L, ROSSI S, FORNARI F, DI STASI M, BUSCARINI E. Laparoscopic ablation of liver adenoma by radiofrequency electrocautery. *Gastrointest Endoscopy* 1995; 41: 68-70.
28. CUSCHIERI A, BRACKEN J, BONI L. Initial experience with laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of hepatic tumours. *Endoscopy* 1999; 31: 318-321.
29. PATTERSON EJ, SCUDAMORE CH, OWEN DA, NAGY AG, BUCZKOWSKI AK. Radiofrequency ablation of porcine liver in vivo effects of blood flow and treatment time on lesion size. *Ann Surg* 1998; 227: 559-565.
30. MONTORSI M, SANTAMBROGIO R, BIANCHI P, et al. Laparoscopic ultrasound guided treatment of focal liver lesions. In: Monduzzi, uitgever. Proceedings of the 6th World Congress of Endoscopic Surgery; 3-6 juni 1998; Rome, Italië. Bologna, Italië, 1998: 731-735.
31. ELIAS D, DEBAERE T, MUTTILLO I, CAVALCANTI A, COYLE C, ROCHE A. Intraoperative use of radiofrequency treatment allows an increase in the rate of curative liver resection. *J Surg Oncol* 1998; 67: 190-191.
32. JIAO LR, HANSEN PD, HAVLIK R, MITRY RR, PIGNATELLI M, HABIB N. Clinical short-term results of radiofrequency ablation in primary and secondary liver tumors. *Am J Surg* 1999; 177: 303-306.

33. LÉTOUBLON C, ARVIEUX C, PÉNILLON S, et al. Destruction par radiofréquence des tumeurs malignes du foie. Technique et résultats préliminaires. In: Journées francophones de pathologie digestive; 20-24 maart 1999; Nantes, Frankrijk.
34. MAZZIOTTI A, GRAZI GL, GARDINI A, et al. An appraisal of percutaneous treatment of liver metastases. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 271-275.
35. GOLDBERG SN, GAZELLE GS, SOLBIATI L, et al. Ablation of liver tumors using percutaneous RF therapy. *AJR* 1998; 170: 1023-1028.
36. ROSSI S, DI STASI M, BUSCARINI E, et al. Percutaneous RF interstitial thermal ablation in the treatment of hepatic cancer. *AJR* 1996; 167: 759-768.
37. ALLGAIER HP, DEIBERT P, ZUBER I, OLSCHESKI M, BLUM HE. Percutaneous radiofrequency interstitial thermal ablation of small hepatocellular carcinoma (letter). *Lancet* 1999; 353: 1676-1677.
38. LIVRAGHI T. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Min Invas Ther Allied Technol* 1998; 7: 553-558.
39. MARONE G, FRANCICA G, D'ANGELO V, et al. Ablazione percutanea ecoguidata del carcinoma epatocellulare su cirrosi mediante radiofrequenza con „ago freddo”. *Radiol Med Torino* 1998; 95: 624-629.
40. SANTAMBROGIO R, MONTORSI M, BIANCHI P, OPOCHER E, BRUNO S, ZUIN M, PODDA M. Laparoscopic radiofrequency of hepatocellular carcinoma: a real alternative? *Surgical Endoscopy* 2000; 14: S50.
41. EBARA M, OHTO M, SHINAGAWA T, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986; 90: 289-298.
42. COTTONE M, VIRDONE R, FUSCO G, et al. Asymptomatic hepatocellular carcinoma in Child's A cirrhosis. A comparison of natural history and surgical treatment. *Gastroenterology* 1989; 96: 1566-1571.
43. SOLBIATI L, GOLDBERG SN, IERACE T, LIVRAGHI T, DELLANOCE M, GAZELLE GS. RF ablation of colorectal metastases: does three year survival approach that of surgical resection? *Radiology* 1999; 213(P): 122.
44. GILLAMS AR, LEDERMANN JA, TAYLOR I, BOULOS PB, LEES WR. Long term survival figures after percutaneous tumour ablation for inoperable colorectal liver metastases. In: Proceedings of the European Congress of Radiology 1999; presentatie 436.
45. ROSENTHAL DI, HORNICEK FJ, WOLFE MW, JENNINGS LC, GEBHARDT MC, MANKIN HJ. Percutaneous radiofrequency coagulation of osteoid osteoma compared with operative treatment. *J Bone Joint Surg* 1998; 80: 815-821.
46. DUPUY DE, SAFRAN H, MAYO-SMITH WW, GOLDBERG SN. Radiofrequency ablation of painful osseous metastatic disease. *Radiology* 1998; 209(P): 389.
47. HOEY MF, MULIER PM, LEVEILLEE RJ, HULBERT JC. Transurethral prostate ablation with saline electrode allows controlled production of larger lesions than conventional methods. *J Endourol* 1997; 11: 279-284.
48. MCGOVERN FJ, WOOD BJ, GOLDBERG SN, MUELLER PR. Radiofrequency ablation of renal cell carcinoma via image guided needle electrodes. *J Urol* 1998; 161: 599-600.
49. ANZAI Y, LUFKIN R, DESALLES A, HAMILTON DR, FARAHANI K, BLACK KL. Preliminary experience with MR-guided thermal ablation of brain tumors. *AJNR* 1995; 16: 39-48.
50. GOLDBERG SN, GAZELLE GS, COMPTON CC, MUELLER PR, MCLLOUD TC. Radio-frequency tissue ablation of VX2 tumor nodules in the rabbit lung. *Acad Radiol* 1996; 3: 929-935.
51. WATANABE Y, SATO M, ABE Y, et al. Laparoscopic microwave coagulo-necrotic therapy for hepatocellular carcinoma: a feasible study of an alternative option for poor-risk patients. *J Laparoendosc Surg* 1995; 5: 169-175.
52. MIAO Y, NI Y, YU J, MULIER P. Comparison of wet electrode RF therapy and alcohol injection for ablation of liver malignancy in rabbits. *Radiology* 1998; 209(Suppl): 448.
53. LENCIONI RA, CIONI D, DONATI F, CROCETTI L, GRANAI G, BARTOLOZZI C. Percutaneous treatment of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: radiofrequency thermal ablation versus ethanol injectie – a prospective randomized trial (binal report). *Radiology* 1999; 213(P): 123.
54. ROSS WB, HORTON M, BERTOLINO P, MORRIS DL. Cryotherapy of liver tumors – a practical guide. *HPB Surg* 1995; 8: 167-173.
55. ORTH K, RUSS D, DUERR J, HIBST R, STEINER R, BEGER HG. Thermo-controlled device for inducing deep coagulation in the liver with the Nd:YAG laser. *Lasers Surg Med* 1997; 20: 149-156.
56. HILL CR, TER HAAR GR. Review article: high intensity focused ultrasound – potential for cancer treatment. *Br J Radiol* 1995; 68: 1296-1303.
57. HONDA N, GUO Q, UCHIDA H, OHISHI H, HIASA Y. Percutaneous hot saline injection therapy for hepatic tumors: an alternative to percutaneous ethanol injection therapy. *Radiology* 1994; 190: 53-57.
58. VAN HOOF M, JORIS JP, HORSMANS Y, GEUBEL A. Acute renal failure requiring hemodialysis after high doses percutaneous acetic acid injection for hepatocellular carcinoma. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 49-51.
59. OHNISHI K. Comparison of percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998; 45 Suppl 3: 1254-1258.
60. STEINER P, BOTNAR R, DUBNO B, ZIMMERMANN GG, GAZELLE GS, DEBATIN JF. Radio-frequency-induced thermoablation: monitoring with T1-weighted and proton-frequency-shift MR imaging in an interventional 0.5-T environment. *Radiology* 1998; 206: 803-810.

**Current address of Stefaan Mulier :**

Stefaan Mulier, MD

Philipslaan 66

3000 Leuven

Belgium

+32 16 35 67 86

+32 498 78 73 57

stefaan.mulier@skynet.be

<http://drmulier.com/research.html>