

Transarteriell kemoembolisering (TACE) vid behandling av primär levercancer (HCC)

Frågor och avgränsningar

Vilken vetenskaplig evidens finns för att använda behandlingsmetoden TACE vid hepatocellulär cancer (en form av primär levercancer) i rutinsjukvård.

Metodrådets sammanfattande bedömning

Transarteriell kemoembolisering (TACE) har i olika former använts under flera decennier för behandling av hepatocellulär cancer (HCC). Fördelar med behandlingen är att höga doser av cytostatika kan ges i tumörområdet utan samtidig ökning av systemiska sidoeffekter. Ingreppet utförs i narkos, en kateter införs i ena ljumsken och leds in i en eller flera leverartärer som försörjer tumörområdet. Genom katetern tillförs cytostatika (i Sverige doxorubicin) tillsammans med mikrosfärer som stryper men inte stänger av blodcirkulationen helt och hållet. Efterhand återställs cirkulationen när mikrosfärerna bryts ner.

Det vetenskapliga underlag, som för närvarande är tillgängligt, baseras huvudsakligen på en metod där man inte använt mikrosfärer utan en lösning av Lipiodol (röntgenkontrastmedel), som innehåller cytostatika. Ett annat problem vid bedömning av det vetenskapliga underlaget i relevanta studier är olikheter i patientmaterialen både avseende tumörsjukdomens utbredning, leverfunktionen och patienternas allmäntillstånd. I vissa studier har majoriteten av patienterna utvecklat cancer från en hepatitlöst cirrhos och i andra studier från en alkoholutlöst cirrhos. Resultaten är genomgående bättre när HCC är associerad med hepatit än med alkoholutlöst cirrhos. Oklarhet råder avseende behandlingseffekten vid upprepad behandling.

Vår genomgång visar att det finns vetenskaplig evidens för att:

- TACE har antitumoral effekt
- TACE kan medföra storleksminskning av primär levercancer och ibland motverka tillväxt av HCC i en undergrupp av patienter som väntar på levertransplantation.
- Överlevnaden förlängs vid palliativ behandling hos en liten grupp noga utvalda patienter som inte är lämpliga att operera och som inte har några symtom av sin tumörsjukdom.
- Behandlingen med mikrosfärer har likvärdig effekt och färre biverkningar jämfört med Lipiodol (konventionell TACE eller cTACE).



Evidens saknas för att:

- TACE inför levertransplantation eller leverresektion medför ökad överlevnad
- Avgöra vilken cytostatikaregim (typ, doser, intervall, kombinationer) som är optimal
- Adjuvant behandling med TACE påverkar överlevnaden efter operation
- TACE ökar livskvaliteten hos patienterna
- TACE är kostnadseffektiv

Metodrådet rekommenderar följande:

Behandling med TACE i palliativt syfte kan i rutinsjukvård övervägas för en liten grupp utvalda fall (inoperabla patienter med gott allmäntillstånd, god leverfunktion, och måttlig tumörbörda) med säkerställd diagnos förutsatt att studier och/eller register utnyttjas för att få ökade kunskaper om livskvalitet och kostnadseffektivitet.

Neoadjuvant behandling med TACE inför levertransplantation bör endast användas inom ramen för vetenskapliga studier.

Beskrivning av metoden och dess tillämpningar

Primär hepatocellulär cancer (HCC) är den femte vanligaste cancersjukdomen i världen och den tredje vanligaste orsaken till cancerrelaterad död. HCC förekommer framför allt i Asien. Den totala 5-årsöverlevnaden i Europa har angetts till 8,6 %. I Sverige är incidensen 5/100000 individer om året d.v.s. cirka 50 fall diagnostiseras årligen i sydöstra sjukvårdsregionen. Oftast utvecklas HCC i Sverige hos patienter med avancerad alkoholrelaterad levercirrhos, men HCC kan även vara förorsakad av hepatit B eller C.

HCC kan diagnostiseras genom undersökning med magnetkamera (MR) eller datortomografi (CT/DT), när kontrastuppladdnings-mönstret inte är typiskt kan båda undersökningarna, alternativt biopsi behöva utföras [1].

Vid behandling av HCC tas inte enbart hänsyn till tumörens storlek och utbredning, utan även till patientens leverfunktion och allmäntillstånd [2]. HCC-patienterna kan indelas i tre grupper: **Grupp 1** är mycket liten och lämpar sig för kurativt syftande kirurgisk behandling. För den gruppen är 5-årsöverlevnaden 50-70 %. **Grupp 2** ("end stage HCC") består av patienter som har nedsatt allmäntillstånd ("performance status" 3-4) och har så dålig leverfunktion (Child-Pugh C) att de inte har nytta av någon form av tumörbehandling. Deras förväntade överlevnad är mindre än sex månader. **Grupp 3** är stor och heterogen med intermediär/avancerad sjukdom, där standardbehandling saknas. Prognostiska faktorer i denna grupp är förekomst av cancerrelaterade symptom ("performance status" 1-2) och invasivitet (kärllinväxt, extrahepatisk växt).

Transarteriell kemoembolisering (TACE) har använts under flera decennier för behandling av HCC. Metoden har utvecklats från att enbart varit TAE (transarteriell embolization) till att cellgift – vanligen doxorubicin – laddas in i partiklar (mikrosfärer). Dessa förs in till tumörområdet med hjälp av en kateter via punktion av pulsådern i den ena ljumsken. Katetern styrs sedan in i lämplig pulsåder i levern i syfte att döda tumörceller men skona frisk levervävnad. Olika cytostatika eller kombinationer av dem



har använts, till exempel doxorubicin, cisplatin, mitomycin och epirubicin. Den ovan beskrivna tekniken som hittills använts i Sverige i liten skala har utvecklats under lång tid och skiljer sig i utförande mellan olika centra i världen. I början blandades cytostatika med en emulsion av ett leverspecifikt röntgenkontrastmedel (Lipiodol). Fördelen med att använda mikrosfärer anses vara att metoden blir mer standardiserad och orsakar mindre biverkningar. TACE har i tidigare studier oftast upprepats var 4-6:e vecka. Flera indikationer anges för TACE med olika syften och mål:

Palliativ behandling syftar till att minska patientens symtom, minska tumörens storlek och förlänga överlevnaden.

Neoadjuvant behandling syftar till att krympa tumören innan kurativt syftande behandling ges, vilket oftast är kirurgiska åtgärder. Exempel på neoadjuvant behandling är kemoterapi (cytostatika, antikroppar), strålbehandling och hormonbehandling.

Adjuvant behandling innebär tilläggsbehandling när den primära behandlingen är gjord. Avsikten är att minska risken för återfall från kvarvarande mikroskopiska rester av tumören. Behandlingen kan omfatta kemoterapi, strålbehandling, hormonbehandling, målstyrd behandling eller biologisk behandling.

Alternativa/komplementära metoder till TACE vid HCC är lokal värmebehandling (ultraljudsledd radiofrekvensablation - RFA, radiofrequency treatment - RF) av tumörvävnad, som används i en del fall. Därutöver finns behandling med radioaktiva mikrosfärer (selective internal radiation therapy - SIRT). TACE och/eller RFA behandling av HCC har under det senaste decenniet kommit att bli standardbehandling när leverresektion inte är möjlig. Kontraindikationer för TACE är moderat till svår leversjukdom, utbredd tumörsjukdom, dåligt allmäntillstånd, brist på vita blodkroppar och metodrelaterade problem.

Totalt 959 patienter med HCC rapporterades till det svenska nationella levercancerregistret 2009-2012. 268 patienter (28 %) fick kurativt syftande behandling och 231 patienter (24 %) fick kemoembolisering eller medicinsk antitumoral behandling (Nexavar 400 mg x 2). Resterande 460 patienter (48 %) fick palliativ behandling. Patientsammansättningen för de olika behandlingsalternativen är dock oklar. Av patienterna som opererats och fått TACE levde 90 % efter 6 månader, medan siffran var 60 % för dem som fått systemisk antitumoral behandling och 30 % i gruppen utan antitumoral behandling. Efter 24 månader levde 45 %, 10 % och 10 % i respektive grupp.

Potentiell målgrupp i Sydöstra sjukvårdsregionen

TACE började användas i Linköping i mars 2012 och under det året behandlades 10 patienter enligt nationellt vårdprogram för HCC. Behandling med TACE i sydöstra regionen bedöms bli aktuell för 2-3 patienter per år under väntetiden på levertransplantation och för 7-8 patienter per år som palliativ behandling. Minst hälften av patienterna förväntas ha alkoholutlöst levercirrhos.

Effekt, patientnytta och risker

En litteratursökning i Medline gjordes enligt sökprofilen på sidan 14. Efter genomläsning och kvalitetsgranskning inkluderades 44 studier i sammanställningen (se



Tabell 1). Nedan sammanfattas studier som bedömts ha en hög eller medelhög kvalitet. Studiernas kvalitet visar att det finns stora skillnader i utfall när TACE använts framförallt allt vid neoadjuvant behandling. De beror sannolikt på stora variationer i patientmaterialen. Inga aktuella studier som beskriver en svensk kontext har identifierats i litteratursökningen. En svårighet vid bedömningen är att litteraturen nästan enbart handlar om konventionell TACE med doxorubicin i Lipiodol i stället för i mikrosfärer som rekommenderas idag. Därför gäller de slutsatser som grundas på uppgifterna i litteraturen framför allt för konventionell TACE, men senare studier visar att resultaten även gäller behandling med mikrosfärer [3].

TACE vid palliativ behandling.

Utifrån litteraturgenomgången dras följande slutsatser: Behandling med TACE i palliativt syfte kan i rutinsjukvård övervägas för selekterade fall (inoperabla patienter med gott allmäntillstånd, god leverfunktion, och måttlig tumörbörda) med säkerställd diagnos förutsatt att studier och/eller register utnyttjas för att få ökade kunskaper om livskvalitet och kostnadseffektivitet.

Neoadjuvant behandling med TACE inför operation bör endast användas inom ramen för vetenskapliga studier.

Sju studier med hög kvalitet har identifierats:

En systematisk Cochrane översikt publicerades 2012 [4]. Den baserades på data som insamlades till den 16 februari 2011. Selektionskriterierna var alla randomiserade studier som jämförde TACE och TAE med placebo eller ingen behandling alls. Primär ändpunkt var mortalitet oavsett orsak och sekundära ändpunkter var tumörsvar, QOL, biverkningar, sjukhusvård och kostnadseffektivitet. I de 9 studier som låg till grund för analysen fanns 645 patienter. Man fann sex studier, där TACE jämfördes med obehandlade kontroller. En metaanalys av undersökningar med låg risk för selektionsbias visade inte någon statistiskt säkerställd ökad överlevnad med TACE (HR 0.88; 95 % CI 0.71-1.10). Två studier med låg risk för selektion, som inte var för tidigt avslutade och utan andra interventioner visade heller ingen effekt på total överlevnad (HR 1.22; 95 % CI 0.82-1.83; P=0.33). Man beräknade att ytterligare minst 383 patienter behöver inkluderas i randomiserade studier för att den statistiska beräkningen ska bli helt tillförlitlig. En studie hade undersökt livskvaliteten men kunde inte påvisa några skillnader mellan olika behandlingsgrupper. Olika sidoeffekter framför allt postemboliseringssyndrom har rapporterats. Konklusionen blev att det inte finns tillräckligt underlag vare sig för att stödja eller avstå från behandling med TACE hos patienter med HCC som inte kan opereras. TACE bör inte användas som standardbehandling vid levercancer förrän randomiserade studier visar bättre evidens.

Society of Interventional Radiology (SIR) framförde kritik på Cochranerapporten för att man slog ihop TACE och TAE, samt för att en del studier inte borde ha inkluderats i analysen. Under den långa inklusionsperioden för studierna har tekniken för att placera mikrokateren optimalt förbättrats genom att emboliseringen nu kan ske närmare tumörområdet. En subgruppsanalys visade emellertid att TACE inte förlängde överlevnaden (HR 0.79; 95 % CI 0.58-1.06; P=0.11). Ytterligare en subgruppsanalys av TACE med låg risk för selektion förstärkte fyndet ytterligare (HR 0.87; 95 % CI 0.67-



1.14; $P=0.33$). Representanterna för SIR ansåg att endast tre studier borde ligga till grund för tillförlitliga metaanalyser [5-7]. Cochrane-gruppen studerade materialet ytterligare en gång i ljuset av SIR-gruppens synpunkter, men fann inte anledning att ändra sina ursprungliga slutsatser.

I en metaanalys från 2003 av TACE i palliativt syfte vid HCC visade *Llovet och medarbetare* att radikalt syftande behandling kunde erbjudas till cirka 30 % och då var 5-årsöverlevnaden 50-70 % [8]. Majoriteten av patienterna med HCC hade emellertid intermediär eller avancerad sjukdom när de diagnostiserades. För att beskriva deras naturalförlopp hade man hade följt kontrollgrupperna i två randomiserade studier. Prognostiska faktorer när diagnosen ställdes var förekomst av cancerrelaterade symtom ("performance status" 1-2) och invasivitet (kärlinväxt, extrahepatisk växt). 3-årsöverlevnaden hos asymtomatiska patienter som hade tumörer utan tecken på invasivitet var 50 % medan den var 8 % vid mer avancerad HCC. Detta visar att gruppen som fått radikal behandling skiljer sig från gruppen med enbart symptomlindrande behandling. Detta kan givetvis påverka utfallet av TACE. I artikeln betonas också att goda resultat efter levertransplantation på grund av HCC förutsätter en kortare väntetid än 6 månader. Det saknades robusta data, som kunde visa att man kunde förhindra tumörprogression med bland annat TACE. Vid HCC som inte gick att operera, var 2-årsöverlevnaden signifikant längre efter TACE (men inte efter TAE) jämfört med kontroller utan behandling. En slutsats var att selektion av lämpliga patienter för TACE är avgörande för goda resultat (multinodulär non-invasiv HCC, "performance status" 0, Child-Pugh A). I en metaanalys från samma år som baserade sig på 2-årsöverlevnaden i 6 RCT [9] var överlevnaden signifikant bättre hos patienter som behandlats med TACE. Ett observandum är dock att endast två av studierna rapporterade en bättre överlevnad. Det betonades att patienter med bevarad leverfunktion och multinodulär HCC utan vaskulär invasion är bäst lämpade för TACE. Hepatitrelaterad cirrhos förekom hos 86 % av de inkluderade patienterna.

Raoul och medarbetare publicerade 2011 en studie av konventionell TACE baserad på 18 randomiserade och kontrollerade studier [10]. Målgruppen patienter med intermediär HCC är mycket heterogen beroende på variationer i tumörbörda, leverfunktion och sjukdomsetiologi. Analysen visade att allvarliga sidoeffekter förekom hos 5,6 % (0-50 %) och mortaliteten var 0-10 %. Slutsatsen var att upprepad behandling med TACE förlänger överlevnaden och att sidoeffekterna är lägre när mikrosfärer används jämfört med Lipiodol. En annan slutsats i denna översikt är att det är svårt att bedöma effekten av TACE eftersom standardiserad behandling saknas trots att metoden har använts i stor omfattning under lång tid.

Lammer och medarbetare [11] publicerade 2010 en randomiserad multicenterstudie där biverkningar av doxorubicin jämfördes med (a) TACE med mikrosfärer ($n=93$) och (b) konventionell TACE ($n=108$). Samtliga patienter hade inoperabel HCC. Systemiska biverkningar och leverpåverkan var signifikant lägre i gruppen som behandlades med mikrosfärer ($p=0.012$ respektive $p<0.001$). Däremot var det ingen skillnad i förekomsten av postembolisyndrom (24,7 % vs 25,9 %).

Forner, Llovet och Bruix publicerade 2011 en systematisk översikt av kemoembolisering vid intermediär HCC [12]. De ställde frågan om det finns bevis för överlevnadsvinster



med TACE-behandling. En meta-analys av studier med låg risk för bias visade att TACE eller TAE vs kontroller inte medförde någon signifikant ökad överlevnad (HR 0.88; 95 % CI 0.71-1.10). Deras slutsats blev att det inte finns säker evidens varken för att rekommendera eller avstå från behandling med TACE eller TAE vid inoperabel HCC. Bättre studier med tillräckligt antal patienter utan problem med bias krävs [13].

Salhab och medarbetare publicerade 2011 en metaanalys avseende evidensbaserad handläggning av HCC [14]. Det är fortfarande inte klarlagt om TACE kan öka överlevnaden eller minska risken för recidiv. Därför rekommenderas inte TACE som neoadjuvant behandling av tumörer som lämpar sig för resektion.

Fem studier med medelhög kvalitet har identifierats:

I en randomiserad studie från 2002 fann Llovet och medarbetare [5] att TACE (gelatinsvamp plus doxorubicin i lipiodol) medförde en ökad överlevnad bland patienter med HCC i intermediärt stadium. Uteslutningskriterier var möjlighet till kurativ behandling, det vill säga resektion eller transplantation samt när allmäntillståndet var så dåligt att endast symtomlindrande behandling kunde erbjudas. Av 903 patienter som uppfyllde kraven på att ingå i intermediärgruppen av HCC-patienter kunde endast 12 % inkluderas till de tre studiearmarna (TACE, enbart embolisering, kontroller). Den initiala behandlingen upprepades efter 2 månader, efter 6 månader och sedan var 6:e månad.

2-årsöverlevnaden var 63 % efter TACE mot 27 % i kontrollgruppen som endast fick symptomatisk behandling ($p=0.009$). Dessa resultat med en riskreduktion på mer än 50 % gjorde att studien avbröts i förtid.

I en studie från Hong Kong av *Lo och medarbetare* [6] 2002 bedömdes 387 patienter med HCC. Av dessa uppfyllde 80 patienter de kriterier man ställt upp för att ingå i en randomiserad studie med konventionell TACE. Det innebar att av 279 patienter som inte kunde opereras uteslöts alla med vaskulära kontraindikationer, extrahepatiska metastaser, nedsatt leverfunktion, vägran att delta i studien, tidigare behandling av HCC, akut ruptur av tumören, dåligt allmäntillstånd, perkutan etanolinjektion m.m. Kontrollgruppen som endast behandlades för symptom och vid komplikationer bestod av 40 patienter. Antalet behandlingar med TACE (10 mg cisplatin i Lipiodolemulsion) varierade mellan 1-15. I genomsnitt gavs 4,5 behandlingar med ett intervall mellan behandlingarna på 2-3 månader. Uppföljning gjordes 3 år efter att den sista patienten inkluderats i studien. Överlevnaden beräknades statistiskt med aktuariemetod. 3-årsöverlevnaden efter TACE var 26 % mot 3 % i kontrollgruppen ($p=0.002$). Slutsatsen blev att transarteriell Lipiodol kemoembolisering medför en signifikant förbättrad överlevnad i en starkt selekterad grupp av patienter med HCC på basen av hepatitutlöst cirrhos ("most common cause").

Doffoel och medarbetare [7] från Frankrike jämförde 2008 TACE + Tamoxifen med enbart Tamoxifen. Anti-östrogener behandling hade tidigare gett motstridande resultat. Inklusionskriterier var levercirrhos och inoperabel HCC. Listan på exklusionskriterier var lång. Där ingick till exempel Child-Pugh C, tumör i mer än 50 % av levern, portavenstrombos, extrahepatisk tumörväxt, njurpåverkan, trombocytopeni och hjärtpåverkan. Båda grupperna fick Tamoxifen 20 mg per os. TACE innebar 50 mg epirubicin i lipiodol och embolisering med gelfoamkuber (Spongostan). Slutsatsen blev



att TACE varken medförde förlängd överlevnad eller förbättrad livskvalitet (Spitzer index). Förekomsten av leversvikt var hög (43 %). Tidigare franska studier hade kommit fram till liknande resultat vilket skiljde sig från publikationer från Spanien och Hong Kong. Där medförde behandling med TACE en förlängd överlevnad och leversvikt hos mindre än 10 % av patienterna. I franska studier var levercirrhosen alkoholinducerad medan den i andra länder var associerad med kronisk hepatit B och C. Slutsatsen blev att denna studie inte kunde påvisa förlängd överlevnad eller förbättrad livskvalitet av TACE i en fransk population med HCC och i huvudsak alkoholinducerad cirrhos (73 -79 %).

Mabed och medarbetare [15] randomiserade 100 patienter med inoperabel HCC till cTACE eller systemisk cytostatikabehandling med doxorubicin under 2003-2005. Tumörrespons noterades hos 32 % i TACE-gruppen och hos 10 % i gruppen med systemisk behandling ($p=0.007$). Man fann inte någon statistiskt säkerställd skillnad avseende överlevnad (38 veckor mot 32 veckor $p=0.08$). Albumin var en viktig prognostisk faktor och när det låg inom normalområdet var TACE signifikant bättre än systemisk behandling ($p=0.003$). 92 % fick tecken på postembolisyndrom. Blödning och hematom i ena ljumsken sågs hos 6 %. Försämrad leverfunktion noterades hos 32 % i TACE-gruppen och hos 25 % i gruppen med systemisk behandling.

Yan och medarbetare [16] gjorde en meta-analys 2013 som visade att kombinationen av RFA och TACE medför signifikant bättre överlevnad än enbart behandling med RFA. Kvaliteten på de studier som ingick i analysen var dock låg enligt GRADE-systemet och stora RCT efterlystes.

TACE inför levertransplantation på grund av HCC

Det saknas evidens för att TACE inför levertransplantation eller leverresektion medför ökad överlevnad. Däremot finns evidens för att tumörstorleken kan minska med TACE inför levertransplantation.

Tre studier med hög kvalitet har identifierats:

Marelli et al. [17] slog från början fast att TACE förbättrar överlevnaden hos patienter med HCC i en selekterad grupp som inte är lämplig för kurativt syftande behandling. I en metaanalys studerades effekten av TACE i kombination med perkutan etanolinjektion (PEI) eller med RFA i fyra RCT. Slutsatsen blev att kombinationen förbättrade den tumörfria överlevnaden både för små och stora tumörer jämfört med enbart TACE eller enbart etanolinjektion. Mortaliteten minskade signifikant ($p=0.046$). Förslaget blev att i framtiden göra randomiserade studier där en arm består av TACE kombinerad med PEI hos patienter som inte kan erbjudas kurativ behandling. TACE i kombination med extern strålbehandling har i okontrollerade studier medfört en ökad överlevnad hos patienter med tumörväxt i portavenen. TACE före leverresektion har ingen effekt men transarteriell behandling med cytostatika utan embolisering ökar överlevnaden efter resektion (3-årsöverlevnad 75 % vs 66 %) [17]. Flera studier har visat att TACE är en säker metod att använda inför levertransplantation (LT) för att hämma tumörväxten under väntetiden. Men fem icke randomiserade studier har inte kunnat visa någon förbättring vare sig av överlevnad eller av risken för recidiv. Det finns heller inte något stöd i litteraturen för att "down-staging" minskar risken för recidiv [17].



Chapman et al. [18] redovisade 201 patienter som under en sjuårsperiod remitterades för ställningstagande till LT. Av dessa hade 76 patienter stadium III/IV (utanför Milanokriterierna). Efter behandling med TACE kunde man föra över 18 patienter så att de uppfyllde Milanokriterierna, 17 genomgick LT. 5-årsöverlevnaden bland dessa var 94 % medan den var 5% i gruppen som enbart fick TACE och som inte fick förbättrat stadium. I den efterföljande diskussionen framfördes att man med TACE kunde identifiera patienter utan aggressiv tumörbiologi, d.v.s. där vaskulär invasion inte förekom. Man ansåg att en 2 cm stor tumör med kärlinväxt var likvärdig med en 10 cm stor tumör utan kärlinväxt. Den avslutande rekommendationen blev att använda TACE vid HCC som är begränsad till levern men som inte uppfyller Milanokriterierna och som för övrigt är en kandidat för LT.

Gordon-Weeks et al. [19] rapporterade en genomgång av 305 patienter som förbehandlats så att de uppfyllde Milano-kriterierna. Resultaten antydde att dessa patienter inte har sämre överlevnad än de som initialt uppfyllde kriterierna.

Nio studier med medelhög kvalitet har identifierats

Lopez et al. [20] fann inte evidens för någon säker effekt av neoadjuvant behandling av HCC för att förhindra "drop outs" i väntan på levertransplantation (LT), minska recidiv eller förlänga överlevnaden.

Marin et al. [21] inkluderade 28 patienter med HCC som fick neoadjuvant behandling med TACE, SIRT (selective internal radiation therapy), RFA eller olika kombinationer av dessa. Man undersökte det histopatologiska svaret och fann att 90 % av de undersökta tumörerna hade kvarvarande viabel tumör vid LT.

Richard III et al. [22] studerade komplikationer från arteria hepatica i samband med TACE, som utfördes på 47 patienter med HCC inför LT. Tretton procent fick arteriella komplikationer och 8 % trombos i arteria hepatica efter LT. Motsvarande siffror för 1.154 patienter som transplanterades utan TACE var 6 % och 5 %. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta men nästan signifikant för arteriella komplikationer ($p=0.06$). Inga uppgifter gavs om konsekvenserna av kärlskada eller trombos.

I en studie av *Oldhafer et al* [23] ingick 21 patienter med HCC som behandlades med TACE inför LT. De jämfördes med 21 historiska kontroller utan förbehandling. TACE orsakade en betydande nekros av tumörerna men överlevnaden skiljde sig inte mellan patientgrupperna.

Majno et al. [24] redovisar ett material med 76 patienter med HCC av vilka 49 behandlades med TACE inför leverresektion och av 111 patienter där 54 behandlades med TACE före LT. När TACE orsakade nekros i tumören blev överlevnaden bättre men om svar uteblev var överlevnaden sämre än i kontrollgruppen både vid leverresektion och LT. Vid påföljande diskussion av arbetet framfördes att tumörens biologiska egenskaper kanske avslöjades under väntetiden och att det var lika viktigt som effekten av TACE. Resultaten har dock inte kunnat upprepas senare.

Saborido et al. [25]. Studien omfattade 46 patienter som behandlades för HCC med LT, 18 förbehandlades med TACE medan 28 patienter inte hade haft någon förbehandling.



Slutsatsen blev att TACE är en säker metod men utan effekter på recidiv eller överlevnad.

Graziadei et al. [26]. I denna prospektiva men okontrollerade studie utvärderades effekten av TACE inför LT på grund av HCC. LT utfördes på 41 patienter (solitär tumör ≤ 5 cm, högst tre tumörer ≤ 3 cm) efter en genomsnittlig väntetid på 178 dagar. 96 % av patienterna fick en tumörreduktion på minst 50 % efter TACE. 5-årsöverlevnaden i denna grupp var 94 %. Dessutom studerades 15 patienter med avancerad HCC, som behandlades med TACE. Trots reduktion av tumörernas storlek var prognosen dålig i denna grupp. Det bör noteras att TACE upprepades efter 6-8 veckor och att antalet behandlingar var mellan 1-8.

Harnois et al. [27] publicerade en pilotstudie med TACE, där utgångspunkten var att TACE är en attraktiv strategi för att hämma tumörväxt i väntan på LT eftersom behandlingen har en antitumoral effekt, kan upprepas och inte har några toxiska systemeffekter. Här använde man Ivalon med en kombination av mitomycin (10 mg), doxorubicin (50 mg) och cisplatin 50 mg). 2-årsöverlevnaden var 84 %. Man avrådde från att ge postoperativ behandling med 5-FU och levamisol på grund av biverkningar.

Seehofer et al. [28] jämförde 71 patienter som behandlats med TACE med 106 patienter utan TACE inför LT. Det var inte någon skillnad i 5-årsöverlevnad (73 % respektive 67 %) eller recidiv av HCC (23 % vs 29 %). Risken för recidiv var möjligen något lägre i TACE-gruppen när Milanokriterierna var uppfyllda.

Neoadjuvant och adjuvant TACE inför leverresektion

Evidens saknas för att TACE inför leverresektion medför förlängd överlevnad.

Fyra studier med hög kvalitet har identifierats:

Zhou WP et al. [29]. 108 patienter (hepatit B 98 %) med stor (≥ 5 cm) resektabel HCC randomiserades till förbehandling med TACE eller ingen behandling före leverresektionen. TACE innebar en cytostatikablandning med 5-FU (1000 mg), mitomycin (20 mg), cisplatin (5 mg) i lipiodol. 5-års tumörfri överlevnad var 13 % i TACE-gruppen och 9 % i kontrollgruppen ($p=0,37$). Den totala överlevnaden efter 5 år var 31 % och 21 % respektive ($p=0,68$). Konklusionen blev att det inte var någon skillnad om patienterna fick preoperativ TACE eller inte inför leverresektion på grund av HCC.

Zhong C et al. [30] redovisar en RCT inkluderande patienter med HCC i stadium IIIA (flera tumörer >5 cm eller inväxt i stort blodkärl). 57 patienter allokerades till leverresektion och adjuvant TACE medan 58 patienter behandlades enbart med leverresektion. Inklusionen skedde under 2001-2004 och uppföljningen avslutades 2008 när uppföljningen i genomsnitt var 20 månader (1-72). 50 patienter i TACE-gruppen fick recidiv och 56 patienter i kontrollgruppen fick recidiv ($p=0,094$). 3- och 5-årsöverlevnad i TACE-gruppen var 33 % och 23 %. Motsvarande överlevnad var 19 % och 18 % i kontrollgruppen. Medianöverlevnaden var 23 respektive 14 månader. Överlevnaden var signifikant bättre i TACE-gruppen under de tre första åren (0.048) men därefter försvann denna skillnad.



Marelli L et al. [17] har publicerat en systematisk översikt av 2 RCT, 11 jämförande studier och 2 kohortstudier med totalt 1.336 patienter. En grupp fick neoadjuvant cTACE (n=721) före resektionen och en annan grupp (n=615) ingen behandling före operationen. Det fanns ingen evidens för att neoadjuvant TACE inför leverresektion förbättrade överlevnaden. Inge heller adjuvant TACE hade någon effekt.

Majno P et al. [24] redovisar en retrospektiv studie med 49 patienter som fått neoadjuvant TACE före leverresektion och 54 patienter som opererats utan neoadjuvant behandling. Downstaging sågs hos 42 % och total nekros hos 50 % men överlevnaden ökade inte i TACE-gruppen och antalet recidiv minskade inte heller.

En studie med medelhög kvalitet har identifierats:

Wu et al. [31]. 26 patienter behandlades med TACE (cisplatin 80-120 mg eller adriamycin 40-60 mg i lipiodol) och 24 patienter med TACE efterföljd av ablation med ultraljud. 1-årsöverlevnaden var 0 % i gruppen med enbart TACE och 50 % i gruppen med ablation.

Jämförelse mellan cTACE och TACE med mikrosfärer

Gao och medarbetare [32] analyserade i denna översikt sju olika studier med totalt 693 patienter avseende antitumoral effekt av TACE med mikrosfärer jämfört med cTACE. Sammanfattningsvis sågs ingen skillnad.

Lencioni och medarbetare [33] jämförde cTACE hos 20 patienter med samma antal som fått TACE med mikrosfärer. Tumörsvår sågs hos 30 % vs 85 % (p=0.001). Det fanns ingen skillnad avseende leverpåverkan. När man väger in annan evidens framgår att TACE med mikrosfärer har en viss fördel framför cTACE gällande objektivt tumörsvår.

Livskvalitet och TACE

Toro et al. [34]. Hälsorelaterad livskvalitet (QoL) jämfördes mellan leverresektion (n=14), RFA (n=9), TACE (n=15) eller best supportive care (n=13). Efter 2 år var livskvaliteten högst i gruppen som genomgått leverresektion. RFA-gruppen hade sämre QoL men den var ändå bättre än för den grupp som behandlats med TACE respektive best supportive care.

Sammanfattning av patientnytta

TACE har troligen effekt på överlevnaden bland strikt selekterade patienter i den intermediära gruppen (bra allmäntillstånd, god leverfunktion, ingen extrahepatisk växt, ingen kärlinväxt) – d.v.s. de patienter som är aktuella för palliativ behandling. I gruppen som opereras finns för närvarande ingen säker evidens för att TACE har någon gynnsam effekt avseende överlevnad men däremot kan den antitumoral effekten anses vara säkerställd. I det nationella vårdprogrammet (s 62) [35] anges att det är oklart om överlevnaden påverkas av TACE som neoadjuvant behandling för "downstaging" inför resektionskirurgi eller levertransplantation. TACE kan möjligen ha en effekt på tumörer som överstiger vanliga gränser för RF-behandling.

Kostnad och kostnadseffektivitet

Ingen studie av metodens kostnadseffektivitet har identifierats.



Kostnad för TACE-behandling

Vadot och medarbetare [36]. Kostnaderna för TACE (mikrosfärer) beräknades för 21 patienter som behandlades under 2009-2010. De direkta kostnaderna var 6.033 € för en TACE-behandling, vilket motsvarar 50-60.000 SEK.

Kostnaden för en TACE-behandling på US i Linköping har beräknats. Seldingerenheten debiterar 34 000 SEK, ANOP 4 700 SEK för narkosen (oavsett längd). Patienterna vårdas under 2-3 dagar på Kirurgiska kliniken där dygnskostnaden är 6 500 SEK. Sammanlagt blir det cirka 45 000 kronor per behandling. Med nuvarande indikationer för behandling med TACE i sydöstra regionen beräknas att ett tiotal patienter behöver behandlas. Den totala sjukvårdskostnaden skulle då uppgå till cirka 500 000 kronor om året om varje patient får endast en behandling.

Etiska aspekter

Ny behandling för en patientgrupp kan påverka tillgängligheten för andra patientgrupper. Därför bör förutom effekten av behandlingen (godhetsprincipen) och biverkningarna (icke-skada principen) vid TACE för HCC även andra etiska perspektiv beaktas och resonemangen vidgas även till andra närliggande patientgrupper för att skapa en så bra balans som möjligt. Det finns en risk att införande av TACE för HCC påverkar andra patientgrupper negativt. På grund av verksamhets ringa omfattning bedöms risken dock som liten.

HCC är en relativt ovanlig tumörsjukdom som dessutom i hög grad drabbar människor med samtidig annan betydande samsjuklighet som levercirrhos och kronisk etylism. Den bästa behandlingen vid HCC är levertransplantation alternativt leverresektion men i dagsläget debuterar HCC oftast i avancerade stadier hos personer med nedsatt allmäntillstånd (performance status enligt WHO 2-4). Därför måste andra behandlingsmodaliteter oftast väljas istället. Diagnostiken är dessutom svår och strävan är att minimera antalet biopsier.

Den stora majoriteten av alla personer med misstänkta tumörförändringar i levern har annan genes än HCC. Det kan t.ex. vara individer som tidigare framgångsrikt behandlats för en malignitet men drabbats av återfall. Det kan vara personer som insjuknar med okänd primärtumör som metastaserat till levern eller andra primära levertumörer som t.ex. kolangiocarcinom. För att bedriva diagnostik med sikte på snar onkologisk terapi vid dessa tillstånd är leverbiopsi den bästa diagnostiska metoden vid radiologiska fynd på malignitet vilket kan stå i motsatsställning till den rekommenderade handläggningen vid HCC. Risk finns för fördröjning av diagnostik och behandling. Genom att multidisciplinärt handlägga hela patientgruppen med misstänkta leverförändringar redan när misstanken dyker upp t.ex. vid radiologiska fynd kan denna risk möjligen minimeras. Det bör ytterligare klargöras vilka tumörer som ska och vilka som inte ska biopseras.

Kunskapsluckan för TACE vid andra diagnoser än HCC är stor. Risk finns att även andra diagnoser än HCC behandlas med TACE på grund av den svåra diagnostiken och avsaknad av biopsimaterial.



Pågående utvärderingar och andra rekommendationer

Enligt ett svenskt nationellt vårdprogram för HCC [35] anses TACE ge en ökad överlevnad jämfört med enbart symtomlindring vid palliativ behandling och kan användas i selekterade fall med gott allmäntillstånd och relativt bevarad leverfunktion hos patienter utan extrahepatisk tumörspridning. Randomiserade studier och metaanalyser saknas för neoadjuvant behandling med TACE inför levertransplantation (LT) men det finns ett fåtal studier som eliminerat skillnader avseende patientens allmäntillstånd, leversjukdomens svårighetsgrad, samt tumörens biologi och storlek. När Milano-kriterierna tillämpats (solitär tumör ≤ 5 cm eller högst 3 tumörer ≤ 3 cm) är 5-årsöverlevnaden jämförbar med resultat efter LT för icke maligna tillstånd (cirka 75 %). I Sverige används dock USCF -kriterierna (solitär tumör $\leq 6,5$ cm, eller ≤ 3 tumörer, varav den största är $\leq 4,5$ cm och den sammanlagda tumördiametern är ≤ 8 cm, samt frånvaro av makrovaskulär invasion). Det anges att neoadjuvant behandling hämmar tumörtillväxt under väntetiden på LT och att andelen "drop-outs" från väntelistan minskar. Evidensen uppges vara begränsad men rekommendationen blir "använd förmodligen". Det är oklart vad förmodligen innebär. Det finns otillräcklig evidens för att neoadjuvant behandling minskar risken för tumörrecidiv och ökar överlevnaden efter LT. Rekommendationen enligt vårdprogrammet är att TACE förmodligen inte bör användas på denna indikation. TACE bör heller inte användas som adjuvant behandling. 5-årsöverlevnaden efter leverresektion överstiger 50 % och är förstahandsbehandling där all tumörvävnad kan avlägsnas utan åtföljande leversvikt.

Sakkunniga och manuskriptförfattare

Rune Sjödahl

Per-Anders Heedman

Margaretha Stenmarker

Metodrådet i Sydöstra Sjukvårdsregionen

Ordförande: Professor Elvar Theodorsson, Linköping

Sekreterare: Lena Lindgren, Linköping. E-mail lena.lindgren@lio.se

Landstinget i Jönköpings län

Petra Lindberg, förvaltningsdirektör

Raymond Lenrick, utvecklingsledare/överläkare

Landstinget i Kalmar län

Åke Aldman, chefläkare

Landstinget i Östergötland

Per Carlsson, professor

Per-Anders Heedman, överläkare/processledare

Rune Sjödahl, professor emeritus

Sökprofil

Följande primär Medline sökprofil användes våren 2013. Därefter kompletterades sökningen med artiklar från referenslistor.

PubMed via NLM 12 FEB 2013 Title: TACE at HCC		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR (hepatocellular[tiab] AND carcinoma*[tiab]) OR (liver[tiab] AND cell[tiab] AND (carcinoma*[tiab] OR cancer[tiab]))	79 580
Intervention:		
2.	"Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh]	3037
3.	((transarterial[tiab] OR therapeutic[tiab]) AND chemoembolization[tiab]) OR TACE[tiab]	3146
4.	4 OR 5	4785
Combined sets		
5.	1 AND 4	2872
Filter: Qualitative research		
6.	("qualitative research"[MeSH Terms] OR "Focus Groups"[Mesh] OR "interview, psychological"[MeSH Terms] OR "Narration"[Mesh] OR "Nursing Methodology Research"[Mesh] OR "Anecdotes as Topic"[Mesh] OR "Video Recording"[Mesh] OR "Tape Recording"[Mesh] OR "Interviews as Topic"[Mesh] OR "action research"[Title/Abstract] OR "cluster sample"[Title/Abstract] OR categor*[Title/Abstract] OR "content analysis"[Title/Abstract] OR "constant comparative method"[Title/Abstract] OR "discourse analysis"[Title/Abstract] OR ethnograph*[Title/Abstract] OR ethnonurs*[Title/Abstract] OR ethnomethodolog*[Title/Abstract] OR ethnolog*[Title/Abstract] OR "field studies"[Title/Abstract] OR "field study"[Title/Abstract] OR finding*[Title/Abstract] OR "focus groups"[Title/Abstract] OR "focus group"[Title/Abstract] OR "grounded theory"[Title/Abstract] OR hermeneutic*[Title/Abstract] OR interview*[Title/Abstract] OR "lived experience"[Title/Abstract] OR "lived	20068 39



	<p>experiences"[Title/Abstract] OR "life experience"[Title/Abstract] OR "life experiences"[Title/Abstract] OR meaning[Title/Abstract] OR meanings[Title/Abstract] OR narrat*[Title/Abstract] OR phenomeno*[Title/Abstract] OR "purposive sample"[Title/Abstract] OR "social systems theory"[Title/Abstract] OR "thematic analysis"[Title/Abstract] OR theme*[Title/Abstract] OR "theoretical sample"[Title/Abstract] OR "qualitative"[Title/Abstract])</p>	
5 AND 6		251



Referenser

1. El-Serag, H.B., *Hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2011. **365**(12): p. 1118-27.
2. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update*, in *AASLD Practice Guideline 2010*, American Association for The Study of Liver Diseases.
3. Moreno-Luna, L.E., et al., *Efficacy and Safety of Transarterial Radioembolization Versus Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012.
4. Oliveri, R.S., J. Wetterslev, and C. Gluud, *Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. CD004787.
5. Llovet, J.M., et al., *Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial*. Lancet, 2002. **359**(9319): p. 1734-9.
6. Lo, C.M., et al., *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2002. **35**(5): p. 1164-71.
7. Doffoel, M., et al., *Multicentre randomised phase III trial comparing Tamoxifen alone or with Transarterial Lipiodol Chemoembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients (Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9402)*. Eur J Cancer, 2008. **44**(4): p. 528-38.
8. Llovet, J.M., A. Burroughs, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2003. **362**(9399): p. 1907-17.
9. Llovet, J.M. and J. Bruix, *Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival*. Hepatology, 2003. **37**(2): p. 429-42.
10. Raoul, J.L., et al., *Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization*. Cancer Treat Rev, 2011. **37**(3): p. 212-20.
11. Lammer, J., et al., *Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(1): p. 41-52.
12. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit?* Journal of hepatology, 2012. **56**(4): p. 984-6.
13. Forner, A., J.M. Llovet, and J. Bruix, *Hepatocellular carcinoma*. Lancet, 2012. **379**(9822): p. 1245-55.
14. Salhab, M. and R. Canelo, *An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. Journal of cancer research and therapeutics, 2011. **7**(4): p. 463-75.
15. Mabed, M., et al., *A randomized controlled trial of transcatheter arterial chemoembolization with lipiodol, doxorubicin and cisplatin versus intravenous doxorubicin for patients with unresectable hepatocellular carcinoma*. Eur J Cancer Care (Engl), 2009. **18**(5): p. 492-9.



16. Yan, S., D. Xu, and B. Sun, *Combination of Radiofrequency Ablation with Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis*. Digestive diseases and sciences, 2013.
17. Marelli, L., et al., *Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies*. Cancer Treat Rev, 2006. **32**(8): p. 594-606.
18. Chapman, W.C., et al., *Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation*. Ann Surg, 2008. **248**(4): p. 617-25.
19. Gordon-Weeks, A.N., et al., *Systematic review of outcome of downstaging hepatocellular cancer before liver transplantation in patients outside the Milan criteria*. Br J Surg, 2011. **98**(9): p. 1201-8.
20. Lopez, P.M., et al., *Neoadjuvant therapies for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a critical appraisal*. Liver Transpl, 2006. **12**(12): p. 1747-54.
21. Moschouris, H., et al., *Unenhanced and contrast-enhanced ultrasonography during hepatic transarterial embolization and chemoembolization with drug-eluting beads*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010. **33**(6): p. 1215-22.
22. Richard, H.M., 3rd, et al., *Hepatic arterial complications in liver transplant recipients treated with pretransplantation chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. Radiology, 2000. **214**(3): p. 775-9.
23. Oldhafer, K.J., et al., *Arterial chemoembolization before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit?* J Hepatol, 1998. **29**(6): p. 953-9.
24. Majno, P.E., et al., *Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Ann Surg, 1997. **226**(6): p. 688-701; discussion 701-3.
25. Perez Saborido, B., et al., *Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma?* Am J Surg, 2005. **190**(3): p. 383-7.
26. Graziadei, I.W., et al., *Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome*. Liver Transpl, 2003. **9**(6): p. 557-63.
27. Harnois, D.M., et al., *Preoperative hepatic artery chemoembolization followed by orthotopic liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl Surg, 1999. **5**(3): p. 192-9.
28. Seehofer, D., et al., *Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis*. Clinical transplantation, 2012. **26**(5): p. 764-74.
29. Zhou, W.P., et al., *A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma*. Ann Surg, 2009. **249**(2): p. 195-202.
30. Zhong, C., et al., *A randomized controlled trial of hepatectomy with adjuvant transcatheter arterial chemoembolization versus hepatectomy alone for Stage III A hepatocellular carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol, 2009. **135**(10): p. 1437-45.
31. Wu, F., et al., *Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization*. Radiology, 2005. **235**(2): p. 659-67.



32. Gao, S., et al., *Doxorubicin-Eluting Bead versus Conventional TACE for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis*. Hepato-gastroenterology, 2013. **60**(126).
33. Lencioni, R., et al., *Transcatheter treatment of hepatocellular carcinoma with Doxorubicin-loaded DC Bead (DEBDOX): technical recommendations*. Cardiovascular and interventional radiology, 2012. **35**(5): p. 980-5.
34. Toro, A., et al., *Health-related quality of life in patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection, transcatheter arterial chemoembolization, radiofrequency ablation or no treatment*. Surgical oncology, 2012. **21**(1): p. e23-30.
35. *Nationellt vårdprogram Levercellscancer 2012*, 2012, Regionalt cancercentrum: Regionalt cancercentrum väst.
36. Vadot, L., et al., *Result and cost of hepatic chemoembolisation with drug eluting beads in 21 patients*. Diagnostic and interventional imaging, 2013. **94**(1): p. 53-9.