

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

tager mindre end 25-30% af leverfunktionen (svarende til ca. to leversegmenter), idet dette kan medføre leversvigt og mortalitet [57-59]. Som beskrevet kan *down-staging*-kemoterapi være en vigtig faktor for at begrænse resektionens størrelse. Endvidere kan komplekse teknikker som portaveneembolisering/ligatur og toseancekirurgi (*staged resections*) bruges for at fremkalde hypertrofi af restleveren og muliggøre mere omfattende leverresektioner. Okklusion af blodforsyningen fra v. porta til en del af leveren samt tab af et større volumn levervæv stimulerer nemlig til vækst og regeneration af de ikke-ramte leversegmenter [59-61]. Ved bilobær sygdom kan man anvende en teknik, hvor man først gør venstre leverlap tumorfri. Herefter emboliserer man de højresidige portagrene med sigte på hypertrofi af den venstresidige leverrest. I det tredje trin gennemføres så resektion af metastaserne i højre leverhalvdel [62]. En anden strategi ved udbredte metastaser er at kombinere radiofrekvens (RF)-ablation og leverresektion [6]. RF-ablation er en minimalt invasiv teknik, som primært bruges ved ikkeoperable KRLM. I et retrospektivt studie gav tillæg af RF en bedre overlevelse end kemoterapi alene [6]. RF-behandlede patienter havde dog flere recidiver og en kortere overlevelse end leverresecerede patienter. Leverresektion anses fortsat for at være den mest effektive behandling af KRLM og dermed guldstandard [6, 57-59, 63].

Konklusivt er den optimale behandling af KRLM blevet tiltagende kompleks, og den bør nøje afpasses efter den enkelte patient. Alle patienter med isolerede KRLM bør behandles centraliseret og henvises til et center, hvor man har mulighed for både leverkirurgisk, diagnostisk og onkologisk multidisciplinær vurdering og behandling på samme lokalitet.

Korrespondance: *Magnus Bergenfeldt*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev.
E-mail: maber@heh.regionh.dk

Antaget: 16. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen

Artiklen bygger på et større antal referencer. En fuldstændig litteraturliste kan findes sammen med artiklen på www.ugeskriftet.dk

Litteratur

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;239:818-25.
- Pfeiffer P, Jensen BV. Medicinsk behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4261-5.
- Burcharth F, Jensen BV. Behandling af lever- og lungemetastaser af kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4268-72.
- Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Updated efficacy results from XELOX-1/ N016966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4028.
- Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007;25:4000.
- Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24:4976-82.
- Nordlinger B, Sorbye H, Collette L et al. Final results of the EORTC Inter-group randomized phase III study 40983 [EPOC] evaluating the benefit of peri-operative FOLFOX4 chemotherapy for patients with potentially resectable colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2007;25:LBA5.
- Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006;24:3939-45.
- Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: a randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006;24:1395-403.
- Nelson RL, Freels S. A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Dis Colon Rectum* 2004;47:739-45.

Samtidig operation for tarmkræft og levermetastaser

Overlæge Torsten Kjærulf Pless &
overlæge Henning Overgaard Nielsen

Odense Universitetshospital, Kirurgisk Afdeling A

Patienter, der får konstateret kolorektalcancer, har på diagnostetidspunktet synkron levermetastaser i ca. 20% af tilfældene [1]. Denne gruppe af patienter med synkron levermetastaser har i 10-25% af tilfældene leverkirurgisk resektabel sygdom i leveren. De kan derfor tilbydes direkte radikal fjernelse af deres sygdom ved en kombineret resektion af tarmcanceren og levermetastaserne. Denne kombinerede simultanresektion (SIR) synes eksplicit at have fordele i forhold til en flerstadie-

resektion (FSR) af først tarmtumoren og dernæst levermetastaserne. SIR har kun et hospitalsforløb, en operation og kortere tid med cancervæv i kroppen. Generelt har man alligevel mest anvendt FSR med primær colonoperation og sekundær leverresektion 1-2 måneder senere. Denne statusartikel er en kort oversigt over litteraturen vedrørende SIR og FSR som behandlingsstrategi. Der er ved gennemgangen taget udgangspunkt i kontroversielle spørgsmål, såsom om vi skal tilbyde simultanresektion af alle resektable synkron levermetastaser, og om det er bedre for patienterne end flerstadieoperationer.

For og imod simultanresektion

Tabel 1 viser et udpluk af de studier, denne artikels forfattere

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Sammenlignende studier mellem simultanresektioner (SIR) og flerstadieresektioner (FSR) ved kolorektalcancer med synkron levermetastaser.

Reference	Antal SIR/FSR	Stor resektion ^a SIR/FSR, %	Mortalitet ^b SIR/FSR, %	Morbiditet SIR/FSR, %	Overlevelse ^c SIR/FSR, %
<i>Yan et al, 2007</i> [1]	73/30	35/57	0/0	32/43	37/36
<i>Turrini et al, 2007</i> [2]	57/62	–/–	3,5/5	21/31	46/40
<i>Reddy et al, 2007</i> [3]	135/475	27/61 ^d	3/1	36/38	–/–
<i>Capussotti et al, 2006</i> [5]	31/48	Alle store	3/0	32/56 d*	–/–
<i>Thelen et al, 2007</i> [6]	40/179	37/80*	10/1,2*	18/25	30/34
<i>Minagawa et al, 2006</i> [4]	142/45	23/33	0/0	–/–	37/30
<i>Bolton et al, 2000</i> [8]	36/88	–/–	17/1*	–/–	37/36 femårs
<i>Nordlinger et al, 1996</i> [9]	115/893	–/–	7/2* store resektion	–/–	–/–
<i>Martin et al, 2003</i> [7]	134/106	34/72*	2/3	49/67*	–/–

a) Andel af større resektioner i grupperne (flere end tre segmenter).

b) Samlet 30-dages-mortalitet.

c) Median overlevelse i måneder.

d) Sum af komplikationer ved to operationer med FSR.

*) Signifikant forskel, $p < 0,05$

har evalueret som værende de bedste studier, der beskriver SIR i forhold til FSR. Det er alle case-kontrol-studier, hvori man sammenligner SIR og FSR prospektivt eller retrospektivt. Studierne er ofte udgået fra større tertiære levercentre. Der findes vidt forskellig selektion af patientkohorterne til SIR og FSR inden for de enkelte studier, og der er yderligere stor forskel i selektion mellem studierne indbyrdes. Ingen af studierne er randomiserede. Argumentationen for ikke at tilbyde primær SIR i Danmark og mere generelt i Europa skal nok findes i to ældre studier publiceret af *Nordlinger* og *Bolton*. Studierne er begge retrospektive og viste begge en signifikant øget mortalitet hos de patienter, der gennemgik SIR for synkron levermetastaser. Forskellen var specielt udtalt ved de større simultane leverresektioner. Nyere opgørelser har ikke kunne vise samme signifikante øgning i mortalitet ved SIR, og flere tilhængere har påpeget en tendens til øget morbiditet ved FSR over for SIR [1, 3, 5, 7]. *Capussotti* har i en kohorte, der alle gennemgik større leverresektioner, påvist, at der var en signifikant øget morbiditet ved FSR, hvis summen af morbiditeten ved begge operationer ved FSR medregnes [5]. *Martins* studie, hvori der ligeledes er øget morbiditet for FSR-gruppen, har signifikant flere ekstensive resektioner i FSR-gruppen end i SIR-gruppen. Dette er en mulig bias, der kan forklare forskellen i dette studie [7]. Resultaterne af dyreeksperimentelle studier støtter den klassiske antagelse af, at faktorer inden for helingsprocesserne påvirkes negativt af SIR og afhængigt af størrelsen af den udførte leverresektion. Større leverresektioner påvirker morbiditeten og hermed mortaliteten unødigt negativt ved SIR-strategi [10]. Af Tabel 1 synes det at fremgå, at den mediane overlevelse efter SIR ikke er signifikant bedre end overlevelsen efter FSR. *Turrinis* arbejde viste dog, at flere patienter i SIR-gruppen (89%) end i FSR-gruppen (67%) kunne gennemgå fuld R0-resektion kombine-

ret med optimal adjuverende kemoterapi [2]. Det fremgår desværre ikke klart, hvorfor patienter i FSR-gruppen havde morbiditet, der forhindrede optimal kemoterapi. Den mediane recidivfri overlevelse var signifikant forskellig, men der var ingen signifikant forskel i den samlede mediane overlevelse. Igen mangler der data fra velgennemførte randomiserede undersøgelser. Resultaterne af behandling med primær simultan resektion tyder på at være specielt afhængig af primær coloncancerens TNM-stadium, antal af synkron levermetastaser, deres lokalisering og heraf følgende størrelse af leverresektion samt i tiltagende grad anvendelsen af kemoterapi givet i forskellige regimener – neoadjuvant, adjuvant eller perioperativt [2-6]. Mange nye behandlingsmuligheder er på vej, hvilket bestemt gør det endnu vanskeligere at gennemskue, om patienter med synkron levermetastaser bør tilbydes direkte SIR eller FSR. Der mangler randomiserede studier, og disse er vanskelige og tidskrævende at gennemføre specielt i en strøm af nye behandlingsmuligheder inden for kolorektal cancer-levermetastasebehandling. Ingen ønsker at forholde patienter med livstruende tilstande en mulig optimal behandling.



Figur 1. To mindre synkron levermetastaser i segment 2 og 3 set ved laparoskopisk ultralyd i forbindelse med colonresektion. I dette tilfælde kunne simultanresektion af segment 2 og 3 være en mulig behandling ved et samlet indgreb.

Faktaboks

Patienterne med kolorektal cancer og synkrone levermetastaser

Såvel simultan resektion som flerstadieresektion kan tilbydes

Simultan resektion kan udføres med lav morbiditet og lav mortalitet

Større resektioner af leveren påvirker kendte helingsprocesser negativt

Overlevelsen synes at være ens i case-kontrol-studier

Randomiserede kontrollerede undersøgelser findes ikke

Spørgsmålet om, hvorvidt simultanresektion af synkrone levermetastaser bør udføres, kan således ikke besvares evidensbaseret. SIR er muligt at udføre, og specielt hvis en mindre radikal leverresektion er mulig (Figur 1). I case-kontrol-studier har man påvist, at SIR kan udføres med lav morbiditet og mortalitet.

Korrespondance: *Torsten Kjærulf Pless*, Kirurgisk Afdeling A, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense. E-mail: tpless@dadlnet.dk

Antaget: 16. februar 2008

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Yan TD, Chu F, Black D et al. Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. *World J Surg* 2007;31:1496-501.
2. Turrini O, Viret F, Guiramand J et al. Strategies for the treatment of synchronous liver metastasis. *EJSO* 2007;33:735-40.
3. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3295-6.
4. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg* 2006;141:100.1012
5. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol* 2006;14:195-201.
6. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1269-76.
7. Martin R, Paty P, Fong Y et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2003;197:233-42.
8. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-51.
9. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: a Prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer* 1996;77:1254-62.
10. Sasanuma H, Mortensen FV, Hyodo M et al. Effects of simultaneous hepatic resection on healing of left-sided colonic anastomoses: an experimental study in rats. *Eur Surg Res* 2007;39:17-22.

Kirurgisk behandling af levermetastaser og levercancer

Overlæge Morten Wøjdemann, overlæge Flemming Burcharth & overlæge Mogens Rokkjær

Herlev Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Kirurgisk Afdeling L

Radikalitet er forudsætningen for al leverkirurgi, uanset om det er primær levercancer- eller metastasekirurgi, der overvejes. Ved et præoperativt undersøgelsesprogram må man påvise, at tumor(er) kun er lokaliseret til leveren, og at de(n) kan fjernes fuldstændigt med tumorfri resektionslinjer under samtidig bevarelse af tilstrækkelig mængde normalt perfunderet levervæv, den såkaldte restlever.

Forskellige billeddiagnostiske modaliteter kan anvendes: computertomografi (CT), magnetisk resonans-skanning, laparoskopisk *staging* og ultralydskanning (UL), alt sammen med diverse muligheder for kontrastforstærkning. Hyppigst

foretages der leverresektion ved levermetastaser fra kolorektal cancer og primær levercancer, men også for en række andre metastaser kan resektion komme på tale. F.eks. fra Wilms' tumor, nyre- og binyrebarktumor og fra malignt melanom, hvorimod levermetastaser fra cancer mammae, cancer colli uteri og lungecancer definatorisk må opfattes som værende led i en dissemineret sygdomstilstand.

Resultaterne af enkelte studier peger dog på øget overlevelse efter leverresektion ved disse sygdomme, så med fremkomsten af mere effektive kemoterapeutika og evt. opnået onkologisk metastasekontrol kan leverresektion overvejes. Samtidige kolorektale metastaser til lunger og lever kan i enkelte tilfælde fjernes i samarbejde med thoraxkirurger typisk som to operationer med 4-6 ugers interval.

Direkte indvækst i leveren fra en radikalt resektabel gastrointestinal tumor indikerer leverresektion, ligesom resektion af naboorganer som diafragma, ventrikel og tarm kan foretages ved direkte indvækst fra leveren. Leverresektion er in-