

Leverkirurgi

Leverkirurgi, specielt operation for metastaserende kræftsygdom, er inden for de sidste år udviklet eksplosivt. Fra at det kun var muligt at fjerne en enkelt, typisk perifer levermetastase, er det nu muligt at behandle patienter med selv meget udbredt malign sygdom i leveren. Udviklingen er igangværende med fremkomst af også andre behandlingsmuligheder end regelret leverresektion.

Der er endvidere sket en markant udvikling inden for billeddiagnostik og transplantationskirurgi, og vi har med dette temanummer forsøgt at give et overblik over den aktuelle status på området.

Redaktør Jacob Rosenberg

E-mail: jacob.rosenberg@dadmnet.dk

Epidemiologi, primær og sekundær leverkræft

Læge Peter Jepsen & afdelingslæge Peter Kissmeyer-Nielsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Klinisk Epidemiologisk Afdeling og Kirurgisk Gastroenterologisk
Afdeling L

Maligne levertumorer kan inddeles i to hovedtyper: primær leverkræft, der udgår fra leveren, og sekundær leverkræft, der har metastaseret til leveren. Hepatocellulært karcinom (HCC) og kolangiokarcinom er de hyppigste primære kræfttyper. Sekundære levertumorer metastaserer til leveren via v. portae eller a. hepatica, og gastrointestinal cancer, brystkræft, lungecancer, og cervixcancer gør det særligt ofte [1]. I denne artikel beskrives forekomsten af leverkræft og prognosen i Danmark for patienter med leverkræft.

Risikofaktorer og incidens

Hepatocellulært karcinom

HCC er globalt set den hyppigste primære leverkræfttype, men der er stor geografisk variation i incidensen. Det skyldes forskelle i prævalensen af hepatitis B (HBV)- og hepatitis C (HCV)-infektion, som er stærke risikofaktorer for udvikling af HCC. I de områder af verden, hvor HBV og HCV er endemiske, specielt Sydøstasien og Afrika syd for Sahara, er incidensen af HCC derfor høj (> 20 pr. 100.000 indbyggere pr. år). Danmark og bl.a. USA har traditionelt været regnet for lavincidensområder (< 5 pr. 100.000 indbyggere pr. år), og incidensen har i de seneste årtier ligget konstant på omkring to pr. 100.000 pr. år herhjemme. Dette i modsætning til i USA, hvor

incidensen har været kraftigt stigende siden midt i 1990'erne, specielt blandt midaldrende mænd (Figur 1) [2]. Det skyldes antageligt, at et stort antal amerikanere blev inficeret med HCV i 1960'erne frem til 1980'erne, og at de nu har været inficerede i 25-30 år, som er den anslåede tid fra HCV-infektion til eventuel udvikling af HCC. De dominerende smitekilder var intravenøst (i.v.) misbrug og transfusion af inficeret blod, idet screening af donorblod først blev påbegyndt i 1990. Det er påfaldende, at der blandt de 45-59-årige er en kraftigere stigning for mænd end for kvinder. Denne forskel skyldes muligvis, at et stort antal mænd blev inficeret i forbindelse med militærtjeneste i Vietnam, hvor HCV var endemisk og smitterisikoen var stor [2]. Herhjemme kan HCV næppe tilskrives en afgørende betydning for HCC-incidensen; HCV-prævalensen blandt danske i.v.-misbrugere i København var 98% i 1988-1989, men i befolkningen som helhed var den blot 0,2% i 1997, og blandt bloddonorer mindre end 0,8%. Til sammenligning var den i 1999-2002 2,1% for amerikanske mænd og 1,1% for amerikanske kvinder [2].

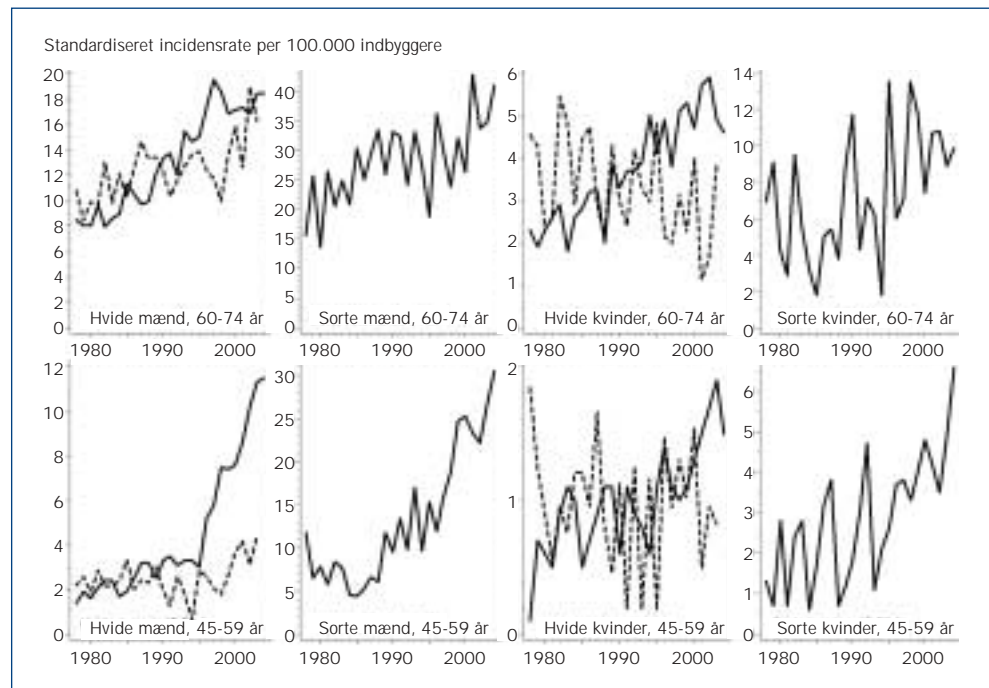
Man har i et dansk studie påvist, at alkoholisk cirrose tredobler risikoen for hepatocellulært karcinom [3], og prævalensen af alkoholisk cirrose er omtrent den samme som prævalensen af HCV, dvs. 0,2%. I Danmark betyder alkoholisk cirrose dermed forholdsvis meget for incidensen af HCC, men der er ikke sikre holdepunkter for en stigning i incidensen af alkoholisk cirrose.

Kolangiokarcinom

Karcinomer, som udgår fra galdegangsepitetet, inddeles traditionelt i intrahepatiske og ekstrahepatiske (inkl. hilære, som

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Standardiserede incidensrater af hepatocellulært karcinom i Danmark 1978-2003 (stiplet linje) og USA 1978-2004 (fuldt optrukket linje).



også kaldes Klatskin-tumorer). Incidensen af de intrahepatiske er stigende i de fleste lande, mens incidensen af de ekstrahepatiske er faldende [4]. Der er ikke nogen plausibel biologisk forklaring på, at disse typer har modsatrettede incidens-tendenser. Danmark og Norge er blandt undtagelserne fra dette mønster, idet incidensen af både de intra- og de ekstrahepatiske kolangiokarcinomer her er faldende [4, 5]. I 1998-2002 var incidensraterne for intra- og ekstrahepatisk kolangiokarcinom i Danmark 0,62 hhv. 0,65 pr. 100.000 pr. år, mens de i 1978-1982 var 1,15 hhv. 1,05 pr. 100.000 pr. år [5]. Faldet i incidensen af kolangiokarcinom er bemærkelsesværdigt, da det forekommer sideløbende med indføring af mere sensitive diagnostiske metoder, hvilket vil medføre en stigning i incidensen, selv hvis det faktiske antal tumorer er konstant [6]. Incidensfaldet herhjemme er derfor sandsynligvis et reelt fald i antallet af kolangiokarcinomer. Mod forventning kan dette

fald ikke korreleres med et samtidigt fald i prævalensen af kendte risikofaktorer for udvikling af kolangiokarcinom. Disse faktorer er primær skleroserende kolangitis og andre galdevejslidelser, kronisk inflammatorisk tarmsygdom, HCV, diabetes, rygning og thorotrasteksponering [5]. Prævalensen af kronisk inflammatorisk tarmsygdom, som er den dominerende risikofaktor for primær skleroserende kolangitis, og af diabetes er steget herhjemme, så de kan ikke forklare et fald i incidensen af kolangiokarcinom. Prævalensen af rygning er derimod faldet, men især blandt kvinder, hos hvem faldet i kolangiokarcinomincidens var mindst. Desuden er prævalensen af rygning ligeledes faldet i mange af de lande, hvor incidensen af intrahepatisk kolangiokarcinom er steget. Thorotrast blev anvendt frem til 1947, og omkring 1.000 patienter blev eksponeret, men det er usandsynligt, at tilstrækkeligt mange eksponerede personer levede frem til 1978 og derefter fik kolangiokarcinom. Selv om både rygning og thorotrast således kan have bidraget til den faldende kolangiokarcinomincidens herhjemme, udgør disse faktorer næppe hele forklaringen på den beskrevne udvikling [5].

Faktaboks

Incidensen af hepatocellulært karcinom er lav i Danmark (2 pr. 100.000 pr. år)

Incidensen af kolangiokarcinom er næsten lige så høj, men faldende (1,3 pr. 100.000 pr. år i 1998-2002)

Incidensen af levermetastaser er mindst 40 pr. 100.000 pr. år

Prognosen for patienter med leverkræft forbedres, formentlig både pga. tidligere diagnose og bedre behandling

Levermetastaser

Metastaser til leveren er den hyppigst forekommende fjernmetastatiske manifestation blandt alle solide kræfttyper og har stor klinisk betydning. Forekomsten af levermetastaser er ikke så godt beskrevet som forekomsten af primær leverkræft, og der sker formentlig en vis underreportering. I Cancerregisteret registreres tumorerets udbredelse kun på diagnose-tidspunktet, herunder hvorvidt tumorerne er metastaseret, men ikke hvortil. I Landspatientregisteret kan levermetastaser

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

registreres via udskrivningsdiagnosen DC78.7 (neoplasma malignum hepatis metastaticum), og på baggrund af disse udskrivningsdiagnoser kan incidensen af levermetastaser opgøres til omkring 40 pr. 100.000 pr. år. Det må dog understreges, at konsistensen i og pålideligheden af metastaseregistreringen er ukendt, men det står klart, at levermetastaser er langt hyppigere forekommende end primær leverkræft.

Behandling og prognose

Prognosen for patienter med primær leverkræft afhænger af både tumorkarakteristika og leverfunktion samt af de deraf afledte behandlingsmuligheder, som tidligere er skitseret i Ugeskriftet [7].

Hepatocellulært karcinom

Medianoverlevelsen for patienter med HCC angives at være ca. seks måneder [1], dvs. at halvdelen af disse patienter dør mindre end seks måneder efter, at diagnosen er stillet. Kun få danskere med HCC behandles kurativt, og selvom andelen formentlig er stigende, vil medianoverlevelsen ikke nødvendigvis påvirkes af en forbedret prognose for denne lille gruppe. Etårsoverlevelsen er en mere sensitiv indikator for ændringer i prognosen, og den er forbedret fra 13% i 1995-1997 til 20% i 2004-2006 [8]. Disse tal dækker dog alle patienter med primær leverkræft, ikke kun patienter med hepatocellulært karcinom. Ydermere dækker tallene kun patienter, der kommer fra Ringkøbing, Viborg, Århus og Nordjyllands Amter og er identificeret via udskrivningsdiagnoser og ikke via Cancerregisteret.

Kolangiokarcinom

Intrahepatisk kolangiokarcinom behandles som hepatocellulært karcinom, mens ekstrahepatisk kolangiokarcinom kræver et omfattende kirurgisk indgreb [1]. Der findes ikke danske opgørelser over prognosen for patienter med kolangiokarcinom, men en stor amerikansk opgørelse baseret på SEER-databasen har vist, at femårsoverlevelsen er 20-25% for både intra- og ekstrahepatisk kolangiokarcinom, og at prognosen er forbedret gennem de seneste årtier [9].

Levermetastaser

Langt hovedparten af de patienter, som behandles for levermetastaser, har fået reseceret en kolorektal cancer [7]. En række nye behandlingsmodaliteter kombineret med en generelt mere aggressiv behandlingsstrategi har i løbet af de seneste år forbedret prognosen for de ca. 15% af kolorektale levermetastaser, som er tilgængelige for lokal terapi. Efter kirurgisk resektion af levermetastaser har man i udenlandske serier rapporteret om en femårsoverlevelse på omkring 40%. I en dansk serie har man endvidere påvist, at radiofrekvensablation (RFA) af levermetastaser giver samme overlevelses sandsynlighed [10]. RFA kan tilbydes patienter, hvis metastaser ikke kan reseceres kirurgisk, og denne modalitet repræ-

senterer således en effektiv behandling til patienter, som ikke tidligere kunne tilbydes intenderet kurativ terapi.

Opsamling

Selvom HCC på verdensplan er den femtehyppigste kræftform, er der håb om, at incidensen kan nedbringes. Dette skyldes, at både HBV, HCV og alkoholisk cirrose kan forebygges. Incidensen af levermetastaser følger incidensen af de kræftformer, der metastaserer til leveren, men den kan yderligere nedsættes ved at diagnosticere disse kræftformer i et tidligere stadie. Man må derfor forvente, at screening og andre politiske tiltag ad åre vil føre til et fald i incidensen af levermetastaser. I takt med de forbedrede muligheder for at behandle patienter med leverkræft er tidlig opsporing blevet tiltagende vigtigt. Derfor screener man cirrosepatienter for HCC [7], og værdien af screening for levermetastaser blandt patienter, som har fået reseceret en kolorektal cancer undersøges i det igangværende randomiserede forsøg COLOFOL. Endvidere forventes det, at forbedrede behandlingsmuligheder i fremtiden vil betyde, at man kan tilbyde muligt kurativ, lokal terapi til flere patienter med levermetastaser fra andre primærtumorer.

Korrespondance: *Peter Jepsen*, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: pj@dce.au.dk

Antaget: 8. november 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Burchart F, Larsen PN, Yasuda Y. Kirurgiske leversygdomme. I: Stadil F, Lund B, Nordling J, red. Kirurgisk kompendium. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 2003:975-96.
- Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE et al. Incidence rates of hepatocellular carcinoma in the U.S. and Denmark: Recent trends. *Int J Cancer* 2007;121:1624-6.
- Sørensen HT, Friis S, Olsen JH et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;28:921-5.
- Patel T. Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies. *BMC Cancer* 2002;2:10.
- Jepsen P, Vilstrup H, Tarone RE et al. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:895-7.
- Andersen IB, Sørensen TI, Prener A. Increase in incidence of disease due to diagnostic drift: primary liver cancer in Denmark, 1943-85. *BMJ* 1991;302:437-40.
- Grønbaek H. Hepatocellulært karcinom og andre levertumorer. *Ugeskr Læger* 2006;168:1219.
- Klinisk Epidemiologisk Afdeling. Kort- og langtidsoverlevelse efter indlæggelse for udvalgte kræftsygdomme i Region Midtjylland og Region Nordjylland 1995-2006. Århus Universitetshospital; 2007. www.kea.au.dk/showpdf.aspx?type=pub&id=599/dec/2007.
- Nathan H, Pawlik TM, Wolfgang CL et al. Trends in Survival after Surgery for Cholangiocarcinoma: A 30-Year Population-Based SEER Database Analysis. *J Gastrointest Surg* 2007.
- Sørensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 2007;48:253-8.