

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

beslutningen om behandling af hepatiske metastaser pga. den lave specificitet af PET af thoraxregionen. Vurderet ud fra efterfølgende CT viste det sig, at dette var den korrekte beslutning for de to patienter, hvor der efter henholdsvis seks måneder og 12 måneder stadig ikke var tegn på dissemineret sygdom, mens opfølgning af den tredje patient viste multiple lungemetastaser efter tre måneder.

Vores studie blev udført med en dedikeret PET-skanner uden integreret CT, men nye kombinerede PET/CT-skannere vil uden tvivl øge værdien af såvel PET som CT, idet de to modaliteter gensidigt supplerer hinanden. PET viser metabolisk aktivt væv, mens CT viser morfologi. Muligheden for fusion af disse to informationer øger uden tvivl såvel sensitiviteten som specificiteten af begge undersøgelser.

Hos fire patienter blev sandsynligheden for kurativ behandling øget, idet resultatet af PET medførte udvidet kirurgi hos tre patienter og præoperativ kemoterapi efterfulgt af RFA hos en patient. Forbedret præoperativ stadietildeling påvirker patientens behandling i gunstig retning og forhindrer unødigt kirurgi af inoperable patienter samt bedre udnyttelse af resurser. Patienter med kolorektale levermetastaser bør således tilbydes kombineret PET/CT før lokalbehandling som led i udredningen.

Det konkluderes, at behandlingsstrategien ændres hos hver femte patient med kolorektale levermetastaser, når konventionel CT suppleres med FDG-PET. Dermed øger PET patientens sandsynlighed for korrekt behandling og skåner nogle patienter for behandling uden effekt.

Korrespondance: *Michael Sørensen*, PET-Centret, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C. E-mail: michael@pet.auh.dk

Antaget: 10. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

This study was first reported in the *Scandinavian Journal of Surgery* 2007;96:209-13.

Litteratur

1. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006;94:982-99.
2. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German interdisciplinary consensus conference, "Onko PET III" 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-23.
3. Arulampalam THA, Francis DL, Visvikis D et al. FDG-PET for the pre-operative evaluation of colorectal liver metastases. *EJSO* 2004;30:286-91.
4. Böhm B, Voth M, Geoghegan J et al. Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:266-72.
5. Boykin KN, Zibari GB, Lilien DL et al. The use of FDG-positron emission tomography for the evaluation of colorectal metastases of the liver. *Am Surg* 1999;65:1183-85.
6. Imdahl A, Reinhardt MJ, Nitzsche EU et al. Impact of 18F-FDG-positron emission tomography for decision making in colorectal cancer recurrences. *Langenbeck's Arch Surg* 2000;385:129-34.
7. Rosa F, Meimarakis G, Stahl A et al. Colorectal cancer patients before resection of hepatic metastases. Impact of 18F-FDG PET on detecting extrahepatic disease. *Nuklearmedizin* 2004;43:135-40.
8. Ruers TJM, Langenhoff BS, Neeleman N et al. Value of positron emission tomography With [F-18]fluorodeoxyglucose in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *J Clin Onc* 2002;20:388-95.
9. Strasberg SM, Dehdashti F, Siegel BA et al. Survival of patients evaluated by FDG-PET before hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma: a prospective database study. *Ann Surg* 2001;3:293-9.
10. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004;45:19-27.

Kirurgisk behandling af levertumorer hos børn

Overlæge Allan Rasmussen, overlæge Nina Kvist, professor Preben Kirkegaard & overlæge Cathrine Rechnitzer

Rigshospitalet, Abdominalcentret, Kirurgisk Gastroenterologisk Klinik C, og Juliane Marie Centret, Pædiatrisk Klinik II

Resume

Introduktion: Svulster i leveren er sjældne hos børn. De udgør ca. 2% af alle tumorer hos børn. Langt den hyppigste form er hepatoblastom. Behandlingen er en kombination af kemoterapi og kirurgi. Formålet med denne undersøgelse var at beskrive resultaterne af den kirurgiske behandling af levertumorer hos børn siden 1990.

Materiale og metoder: Undersøgelsen omfatter 33 børn, som havde fået foretaget leverresektion eller levertransplantation. Seksogtyve havde hepatoblastom, tre havde hepatocellulært

karcinom, to havde rhabdomyosarkom, et havde mesenkymltumour, og et barn havde medfødt hæmangiom.

Resultater: På grund af materialestørrelsen er kun resultater for hepatoblastomgruppen angivet. Overlevelsen var den samme efter resektion (77,3%) som efter transplantation (75%). Der var ingen forskel på overlevelsen afhængigt af, hvilken type operation der blev foretaget, og der var ingen signifikant forskel på overlevelsen i relation til tumorudbredelse på diagnosetidspunktet.

Diskussion: Neoadjuvant kemoterapi efterfulgt af leverresektion eller levertransplantation er standardbehandling hos alle patienter med hepatoblastom. Resultaterne er bedret meget i løbet af de seneste 10-15 år. Resultaterne i Danmark er helt på linje med de bedste resultater internationalt. Siden 2000 har det med den meget effektive præoperative kemoterapi været muligt at *down-stage* alle henviste patienter, således at efterfølgende resektion har været mulig. Overlevelsen har i denne periode været 100%.

Svulster i leveren er sjældne hos børn. De udgør ca. 2% af alle børnetumorer. Solide tumorer er næsten altid maligne. Den hyppigste form er hepatoblastom. Denne tumorform ses oftest hos helt små børn og ses sjældent efter tiårsalderen. Hepatocellulært karcinom (HCC) er sjældnere og ses oftest efter tiårsalderen. Mere sjældne tumorformer er rabdomyosarkom hos meget små børn og andre sarkomformer oftest hos større børn [1].

Der diagnosticeres årligt 2-4 børn med levertumorer i Danmark. Det har i mange år været accepteret, at radikal kirurgi er afgørende for kurativ behandling af levertumorer hos børn [2]. I denne artikel omtales 32 børn, som har gennemgået kirurgisk behandling af levertumorer siden 1990. Tidsrummet er valgt, fordi man i 1990 indførte hjernedøds-kriteriet i Danmark, og det herefter var muligt at tilbyde børn alle muligheder for kirurgisk behandling, som består i resektion eller transplantation. I dette tidsrum har den kirurgiske behandling af levertumorer hos børn været centraliseret på Rigshospitalet. Da langt de fleste levertumorer hos børn er hepatoblastomer, er hovedvægten lagt på beskrivelse af symptomer, udredning og behandling af denne tumorform.

Hepatoblastom

Omkring to tredjedele af alle levertumorer hos børn er hepatoblastomer. Næsten alle forekommer inden toårsalderen. De udvikles fra umodne celler, som differentieres til hepatocytter og galdevejsepitel. Histologisk inddeles de i to former: epiteliale og blandet epiteliale/mesenkymale, som er næsten lige hyppige [3]. Der er flere genetisk betingede sygdomme associeret med hepatoblastom, bl.a. familiær colonpolypose [4]. Der er også association med meget lav fødselsvægt.

Symptomer og udredning

Langt de fleste børn med levertumorer er uden symptomer og har en abdominal udfyldning. Der kan dog være symptomer i form af smerte, opkastninger, væggtab og manglende trivsel. Symptomer ses især ved de mere avancerede tumorer.

Den primære udredning starter stort set altid med en ultralydskanning og blodprøver, som altid skal inkludere måling af alfa-føtoprotein.

Hvis der findes en tumor i leveren, skal der herefter foretages 1) computertomografi (CT) med kontrast eller magnetisk resonans (MR)-skanning. Skanningen skal udføres med kontrast i faserne tom, arteriel, tidlig venøs og sen venøs, og den skal inkludere thorax, 2) måling af alfa-føtoprotein, hvis det ikke er gjort primært, og 3) ultralydskanning af leveren med tumorbiopsi.

På grund af biopsi og CT'en foretages der en stadietdeling. Dette sker på baggrund af retningslinjer givet af det internationale pædiatriske onkologiske selskab [5].

Der anvendes det såkaldte *pretreatment extension* (pretext)-system. Der gradueres fra 1 til 4, afhængigt af hvor mange sek-

tioner af leveren, der er tumorinfiltreret. De fire sektioner er segment 2 + 3, 4, 5 + 8 og 6 + 7. Som det ses, indgår segment 1 ikke i klassifikationen. Ud over hvilke sektorer af leveren der er tumorinfiltreret, er stadiet afhængigt af andre faktorer, som angives med et bogstav, afhængigt af om der er metastaser (M), tumorvækst ekstrahepatisk (E), indvækst i levervene (V) eller i portalvene (P).

Behandling

Den histologiske diagnose er afgørende for behandlingen af de forskellige tumorformer, men den intenderede kurative behandling er som tidligere nævnt altid kirurgi [2].

Der skal altid behandles initialt med kemoterapi, uafhængigt af om patienten er operabel primært. Afhængigt af ovennævnte stadietdeling inddeles der i en lavrisiko- og en højrisikogruppe. Herefter indgår alle i en europæisk multicenterprotokol (SIOPEL 4), og der gives neoadjuvant kemoterapi afhængigt af stadietdelingen. Efter fire af i alt seks kemokure foretages der en ny MR-skanning eller CT med henblik på operabilitet. Hvis patienten er operabel, foretages der resektion, og postoperativt gives der herefter de sidste to serier kemoterapi. Er patienten fortsat ikke operabel, gives de to serier kemoterapi i henhold til protokollen. Herefter er der tre muligheder: 1) Ved operabilitet foretages der resektion, 2) er tumoren ikke resektabel, er det afgørende, om der er ekstrahepatisk tumor. Er der ikke ekstrahepatisk tumor, foretages der levertransplantation, og 3) er der fortsat ekstrahepatisk tumor, er der kun mulighed for eksperimentel kemoterapi.

Hepatocellulært karcinom

HCC er noget sjældnere end hepatoblastom. Der er to former for HCC. Primær HCC, det vil sige tumor i en i øvrigt normal lever, hvilket oftest forekommer hos børn efter tiårsalderen, og sekundær HCC, som forekommer sekundært til leversygdom og medfører kronisk hepatisk inflammation. Der er dog afhængigt af den primære leversygdom meget stor forskel på den sekundære tumorrisiko. Før den moderne behandling af tyrosinæmi blev indført for relativt få år siden, fik disse børn næsten med sikkerhed HCC sekundært til deres levercirrose. Den hyppigste årsag til cirrose hos børn er galdevejsatresi, og disse børn får næsten aldrig sekundære tumorer.

Ved primær HCC er den eneste behandling med kurativ sigte radikal kirurgi [6]. Derfor er første undersøgelse CT eller MR-skanning med henblik på resektabilitet. Der udføres altid primær resektion, såfremt det er muligt. Ved ikke-resektabel tumor eller ved ekstrahepatisk HCC gives der kemoterapi med henblik på *downstaging* og eventuel senere resektion. Er tumoren fortsat ikke resektabel, og er der ikke ekstrahepatisk tumor, kan levertransplantation overvejes. Langtidsprognosen er imidlertid relativt dårlig efter levertransplantation hos disse patienter.

Anderledes forholder det sig med børn med sekundær

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Figur 1. Et højresidigt hepatoblastom hos en fireårig pige. **A.** Leveren før højresidig hemihepatektomi. **B.** Parenkymet er delt. Eneste struktur, som mangler at blive delt, er højre levervene. **C.** Højre leverlap med tumor. **D.** Venstre leverlap efter resektion.



HCC. Her er eksistensen af den grundlæggende leversygdom afgørende for behandlingen, som er levertransplantation, medmindre der er ekstrahepatisk tumor. Er der ekstrahepatisk tumor, gives der kemoterapi. Sekundær HCC er en multifokal sygdom på grund af den generelle leversygdom, og resektion er derfor ikke kurativ, men kan overvejes som en bro til transplantation for at nedsætte risikoen i ventetiden på en levergraft.

Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom er relativt sjælden, og er oftest ekstrahepatisk. Den initiale behandling er kemoterapi. Herefter foretages der R0-resektion, hvis det er muligt. Dette kan involvere leverresektion. Kan der ikke resekeres, gives der yderligere kemoterapi. Levertransplantation er aldrig indiceret ved denne sygdom.

Neuroblastom

Neuroblastom ses hos nyfødte og spædbørn. Initialt gives der neoadjuvant kemoterapi og herefter R0-resektion, som sjældent involverer leveren. Levertransplantation er aldrig indiceret.

Hæmangiom

Hæmangiom er oftest et tilfældigt fund. Det er benignt og kræver stort set aldrig behandling. Ved helt store hæmangiomer kan embolisering overvejes.

Materiale og resultater

Denne opgørelse omfatter 33 børn, som har fået foretaget leverresektion på Rigshospitalet i tidsrummet 1990-2007. Tidsrummet er valgt, da hjernedødsriteriet blev indført i 1990. Siden da har man haft mulighed for at foretage levertransplantation og dermed rådet over alle behandlingsmodaliteter i forbindelse med kirurgisk behandling af levertumorer hos børn.

Af de 33 børn, der har fået foretaget kirurgisk behandling af levertumorer, havde de 26 hepatoblastom, tre havde HCC, to havde rabdomyosarkom, et havde mesenkymaltumor, og et havde medfødt hæmangiom.

Overlevelse i relation til diagnose var for hepatoblastom 20 af 26 (76,9%), HCC to af tre (66,6%), rabdomyosarkom to af to (100%), mesenkymaltumor en af en (100%) og hæmangiom en af en (100%).

Af de 26 børn med hepatoblastom fik fire foretaget levertransplantation, og 22 fik lavet resektion: ni højresidig hemihepatektomi, fire udvidet højresidig hemihepatektomi, to central lobektomi, fire venstresidig hemihepatektomi, to udvidet venstresidig hemihepatektomi og en atypisk resektion.

Overlevelsen var den samme efter transplantation (75%) og efter resektion (77,3%). Der var heller ingen forskel i overlevelsen afhængigt af, hvilken operation der var foretaget. Specielt er det interessant, at overlevelsen efter de meget store udvidede hemihepatektomier var 100% (fem af fem).

Pretext af tumor, dvs. tumorudbredelse ved diagnostids-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

punktet, var ikke signifikant forskellig, Overlevelsen var: pre-
text 2: 75% (tre af fire), pre-
text 3: 90% (ni af ti) og pre-
text 4: 67%
(otte af 12). At den lavere overlevelse i pre-
text 4-gruppen ikke
var signifikant, skyldes muligvis det lave antal patienter.

En meget interessant observation var, at overlevelsen i
gruppen med ekstrahepatiske metastaser på diagnosetidspunktet var den samme som i gruppen uden: 75% vs. 77,3%.

Alle operationer var radikale, men hos fire patienter var
der tumorvækst helt til resektionslinjen, hvor der var foretaget
den maksimalt tilladelige resektion, tre udvidede højresidige
og en udvidet venstresidig resektion. Alle fire levede efter en
observationstid på mere end et år.

Diskussion

Lvertumorer er sjældne hos børn, men kan behandles med
et godt resultat. Behandlingen er i Danmark centraliseret på
Rigshospitalet. Materialets størrelse giver ikke baggrund for
en meningsfuld analyse af andre tumorformer end hepatoblastom.
For de øvrige maligne tumorer kan det nævnes, at be-
handlingen er resektion, hvis det er muligt. Hvis det ikke er
muligt, kan man tilbyde levertransplantation til patienter med
HCC, hvis der ikke er ekstrahepatisk tumor. Ved de øvrige
tumorformer er levertransplantation ikke indiceret. Benigne
tumorer kræver yderst sjældent kirurgisk behandling. Det
eneste eksempel i denne serie på en patient med en benign
tumor, som krævede kirurgisk behandling, var en dreng, som
blev født med et hæmangioma i højre leverlap. Hæmangiomet
fyldte det meste af peritonealkaviteten. Der var store respira-
toriske problemer og absolut behandlingsindikation. Venstre
leverlap var meget lille og muliggjorde ikke umiddelbar re-
sektion. Vi foretog embolisering af højre a. hepatica. Hæman-
giomet regredierede noget, og venstre leverlap voksede rime-
ligt. Tumoren var dog fortsat monstrøs stor. Efter tre måneder
foretog vi radikal resektion med let udvidet højresidig hemi-
hepatektomi. Det postoperative forløb var ukompliceret, og
patienten blev rask og udviklede sig normalt.

Der er foretaget 26 operationer på patienter med hepato-
blastom (Figur 1). I modsætning til andre tumorformer er det
påvist, at der skal gives præoperativ kemoterapi, uafhængigt
af om tumoren er operabel på diagnosetidspunktet. De fleste
patienter var inoperable primært, kun tre kunne reseceres på
diagnosetidspunktet, og fire havde fjerne metastaser. Der var
hos ca. halvdelen (12 af 26) tumorinvolvering af alle fire sek-
torer af leveren. Alle fik protokollert kemoterapi baseret på
doxorubicin og cisplatin. Efter fire serier kemoterapi kunne 16
patienter reseceres, og de blev opereret fire uger efter sidste
serie kemoterapi. Efter yderligere to serier kunne seks patien-
ter opereres med resektion. De sidste fire patienter var uden
metastaser og fik foretaget levertransplantation.

I denne serie var resultaterne efter transplantation og re-
sektion ens. Det er helt i overensstemmelse med andre publi-
cerede resultater [7]), men ikke desto mindre bemærkelses-
værdigt, da de levertransplanterede jo var de patienter med

størst udbredelse af primærtumor. Tillige havde to af de trans-
planterede patienter metastaser på diagnosetidspunktet. Så
der er ingen tvivl om, at det er rimeligt at foretage levertrans-
plantation på ikke-resektable patienter uden metastaser, helt
uafhængigt af tumorudbredelse på diagnosetidspunktet. Det
diskuteres, om patienter med tumorer, som ikke er resektable
efter fire serier, bør transplanteres eller reseceres efter *down-
staging* ved yderligere to kemoserier. På grund af den udtalte
organmangel i Danmark har vi forsøgt *downstaging* i alle disse
tilfælde, og vi har foretaget resektion på seks sådanne patien-
ter. Overlevelsen hos disse seks patienter var 83%, hvilket er på
linje med publicerede resultater efter transplantation under
samme omstændigheder [7]. Vi finder derfor, at den af os an-
vendte behandlingsstrategi er rigtig. Et andet spørgsmål er,
om patienter, hos hvem man ikke kan opnå en bræmme med
tumorfrit væv, skal transplanteres. Det er der intet belæg for
ud fra vores resultater, hvor alle fire patienter overlevede efter
resektion alene, selv om der var tumorvækst helt til resekti-
onsfladen. Et andet forhold, som taler for at fortsætte den nu-
værende politik, er, at vi siden 2000 har været i stand til at
downstage alle patienter, således at det har været muligt at
foretage resektion. Overlevelsen i denne periode var 100%.

Korrespondance: Allan Rasmussen, Kirurgisk Klinik C, Rigshospitalet, DK-2100
København Ø. E-mail: allan.rasmussen@dadlnet.dk

Antaget: 10. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Mann JR, Kasthuri N, Raafat F et al. Malignant hepatic tumours in children: incidence, clinical features and aetiology. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1990;4:276-89.
- Tagge EP, Tagge DU, Reyes J et al. Resection, including transplantation, for hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: impact on survival. *J Pediatr Surg* 1992;27:292-6.
- Stocker JT. Hepatoblastoma. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:136-43.
- Kingston J, Herberth A, Draper GJ et al. Association between hepatoblastoma and polyposis coli. *Arch Dis Child* 1983;58:959-62.
- Aronson DC, Schnater JM, Staalman CR et al. Predictive value of the pretreatment extent of disease system in hepatoblastoma: results from the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Group, Siopel-1 study. *J Clin Oncol* 2005;23:1245-52.
- Blum HE. Hepatocellular carcinoma: Therapy and prevention. *World J Gastroenterol* 2004;11:7391-400.
- Otte JB, de Ville de Groyet J, Reding R. Liver transplantation for hepatoblastoma: indications and contraindications in the modern era. *Pediatr Transplant* 2005;9:557-65.