

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, Vigano 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

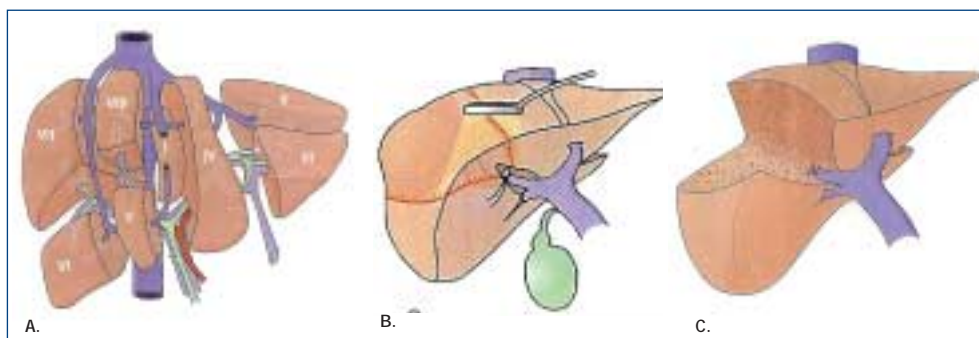
foretages der leverresektion ved levermetastaser fra kolorektal cancer og primær levercancer, men også for en række andre metastaser kan resektion komme på tale. F.eks. fra Wilms' tumor, nyre- og binyrebarktumor og fra malignt melanom, hvorimod levermetastaser fra cancer mammae, cancer colli uteri og 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-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Leverens funktionelle anatomi. **A.** Leverens otte segmenter inddelt af *Couinaud* i 1954. **B.** Segmentorienteret (pedikelorienteret) leverresektion, den portale pedikel til segment V og VIII er ligeret, og segmenterne demarkeres ved den røde, stiplede linje. **C.** Leveren efter fjernelse af segment V og VIII. (Fra Kirurgisk kompendium 3. udgave 2003, med tilladelse fra Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck).



diceret ved præmaligne tilstande som f.eks. leveradenomer, men også ved en godartet lidelse som symptomgivende hæmangiom.

Operabiliteten er principielt uafhængig af størrelsen og antallet af tumorer samt deres lokalisation i leveren, mens prognosen dog er afhængig af disse forhold (**Figur 1**) [1]. I en normal lever tåles resektion af op til 75-80% af det totale levervolumen, under forudsætning af at leverresten sikres normal perfusion. Ved cirrose tåles langt mindre resektioner [2], og her kan lokalbehandling i form af radiofrekvensablation (RFA), alkoholinjektionsbehandling, kemoembolisering eller stereotaktisk strålebehandling være mulige alternativer. Ved særlig store resektioner kan præoperativ embolisering af v. portae overvejes mhp. at opnå vækst af den kontralaterale leverrest, idet dog en risiko for samtidig tumorvækst ikke kan udelukkes (**Figur 2**) [3].

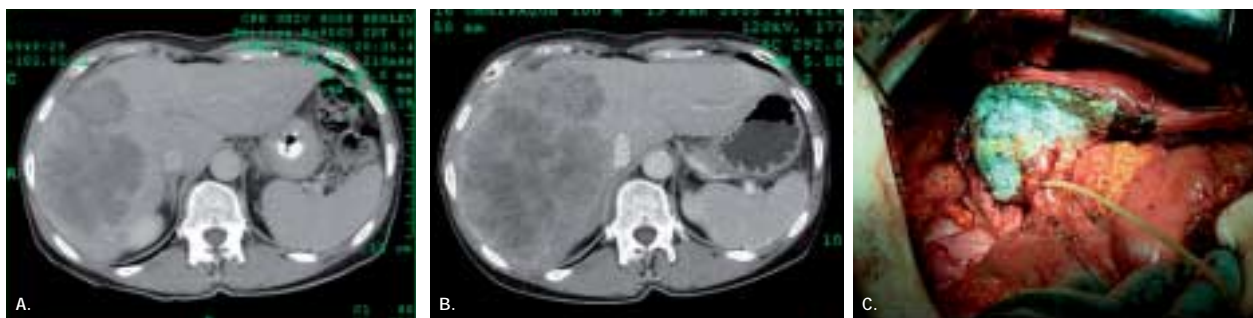
Perioperativ mortalitet og morbiditet skal være under hhv. 5% og 25%. Afhængigt af prognostiske faktorer er femårsoverlevelsen for patienter med kolorektale levermetastaser 14-60% med en samlet femårsoverlevelse på 38-40% [1, 2].

Leverresektion kan suppleres med intraoperativ RFA, såfremt interventionel UL beherskes på absolut ekspertniveau. Herved bliver flere patienter kandidater til kurativ radikal behandling [4]. Fremover vil de laparoskopiske leverresektioner vinde indpas hos de danske leverkirurger, efterhånden som

erfaringen bliver større, som det er sket i en række vestlige lande [5].

Operationsteknik og strategi

Abdomen åbnes sædvanligvis med en opadkonveks subkostal incision, der går ud under begge kurvaturer, i visse tilfælde suppleres der med en lodret incision til processus xiphoideus (Mercedessnit). I andre tilfælde kan der vælges et tværsnit under højre kurvatur fortsat med en lodret incision til processus xiphoideus. I sjældne tilfælde med tumorer, der involverer diafragma, levervener eller v. cava, kan en torakoabdominal incision op i et passende interkostalrum være nødvendig. Efter abdomen er åbnet, inspiceres og palperes hele bughulen grundigt for at sikre mod ekstrahepatisk sygdom. Leveren inspiceres og palperes, herefter foretages der intraoperativ UL suppleret med kontrastforstærkning. Herved vurderes igen tumorenes beliggenhed (**Figur 1A**) og relation til pedikler, levervener og v. cava, ligesom evt. nyttilkomne eller ikke tidligere sete tumorer kan erkendes. Nu afgøres operabiliteten endeligt, og den operative strategi fastlægges (**Figur 1B**). Der vælges mellem følgende overordnede principper: 1) klassisk leverresektion, enten højresidig, venstresidig eller udvidet hhv. højre- eller venstresidig med ekstrahepatisk dissektion, hvor tilhørende leverarterie, portalgren, galdegang og oftest levervene ligeres hver for sig (**Figur 2**), 2) intrahepatisk pedi-



Figur 2. Klassisk udvidet højresidig leverresektion. **A.** Præoperativ computertomografi med stor kolorektal metastase i segment IV-VIII, restleveren er for lille til, at tumoren kan fjernes. **B.** Tumoren skrumpet efter arteriel hepatisk kemoterapi, så den er operabel. **C.** Restleveren med resektionsfladen pålagt TachoSil efter fjernelse af segment IV-VIII T-dræn i ductus hepaticus, fordi et stykke af denne måtte fjernes.

Faktaboks

Leverresektion skal overvejes ved primær levercancer og metastaser i leveren

Primært behandles metastaser fra kolorektal cancer, men behandling af andre metastaser kan komme på tale

Enkelte benigne sygdomme behandles med resektion

Operabilitet er uafhængig af metastasernes størrelse, antal og lokalisation

Forskellige kirurgiske teknikker anvendes for at spare sundt levervæv

Leverresektion kan kombineres med andre ablative procedurer

Recidiv eller nytillkomne tumorer kan behandles igen

kelorienterede eller segmentorienterede leverresektioner. Her deles pediklen under et, dvs. det fibrøse rør, som indeholder arteriegren, portalgren og galdegang samt den glissonske triade, til det/de segment(er) eller sektorer eller den hemilever, som ønskes fjernet (begge disse teknikker er anatomiske, dvs. at der resekeres levervæv fra bestemte veldefinerede områder af leveren, nemlig en eller flere sektorer eller segmenter, som man i forvejen har delt kar og galdegang til (Figur 1B og C)) 3) ikkeanatomisk leverresektion og kilerektion, hvor der kan resekeres på tværs af segmenter eller foretages delvis resektion af et segment. Ikkeanatomisk resektion har til formål at spare sundt levervæv, der ellers ville fjernes sammen med tumorvæv ved teknik 1 og 2. Kileresektion er kun indiceret ved få og små, perifert beliggende tumorer og kun vejledt af omhyggelig UL for at undgå ikke-radikal fjernelse af tumorer, der evt. breder sig dybere i leveren, og 4) kombineret leverresektion og RFA, hvor udbredelse og lokalisation af tumorer ikke kan håndteres med teknikkerne 1-3. Herved kan flere patienter sikres kurativ intenderet terapi.

I valget mellem disse forskellige teknikker er vi påvirket af tradition, vaner og uddannelse. I tilfælde med bilaterale tumorer, og hvor det er væsentligt at fjerne så lidt normalt levervæv som muligt, er teknikkerne 2, 3 og 4 de eneste muligheder [6, 7].

Minimering af blødning

Blodtransfusioner i forbindelse med leverkirurgi har ligesom ved andre former for kræftkirurgi negativ effekt på immunforsvar og overlevelse. Patienter, der ikke får blodtransfusioner, har lavere perioperativ morbiditet og mortalitet samt et mindre antal indlæggelsesdage. Hvis blodtransfusioner undgås, øges overlevelsen for patienter, der opereres for primær levercancer og levermetastaser [7, 8].

Inflow-kontrol

Afklemning af ligamentum hepatoduodenale, såkaldt Pringles manøvre, med kartang eller *tourniquet* kan foretages i op til en time, men foretages i praksis i kortere intervaller på 10-15 minutter. Rutinemæssig Pringles manøvre i ti minutter før en leverresektion synes at præconditionere leveren, så den bedre tåler iskæmien. Afklemning eller deling af pedikler til de dele af leveren, der skal resekeres, udført før parenkymdissektionen, vil ligeledes nedsætte blødningen (Figur 1B).

Vaskulær eksklusion

Vaskulær eksklusion består af bevaret cavaflow, Pringles manøvre og afklemning af levervenerne efter deling af de øvrige tilløb fra leveren til v. cava, eksklusive vener fra segment I. Denne metode anvendes ved resektion af store tumorer nær levervener eller v. cava og kan evt. suppleres med total vaskulær eksklusion, hvor v. cava afklemmes under og over leveren.

Lavt centralt venetryk

Under delingen af levervævet bør det centrale venetryk (CVP) ligge på 2-5 mmHg, hvilket bedst opnås ved restriktiv væsketerapi perioperativt kombineret med anti-Trendelenburg leje, såkaldt *hanging liver*. Evt. kan der suppleres med nitroglycerininfusion [9]. Et endnu lavere CVP bør undgås pga. risiko for luftembolier.

Deling af levervæv

Den såkaldte levertranssektion foregik tidligere med den klassiske *finger-fracture technique*, hvor vævet knuses mellem fingrene (eller med *péan*) og efterlader kar og galdeveje, som forsørges særskilt. Denne teknik anvendes fortsat enkelte steder ved elektive operationer ellers kun ved traumekirurgi, hvor hastighed kan være en prioritet. Derfor har leverkirurgi traditionelt haft ry for at være meget blodig. Med ønsket om at undgå blodtransfusioner har opmærksomheden flyttet sig mod mindre blodige transsektioner. En række apparater som f.eks. ultralydskalpel, LigaSure, *water-jet* eller staplere er udviklet til at overskue og sikre hæmostasen med under transsektionen, afhængigt af leverkirurgens præferencer. Senest er en ny type apparatur udviklet på basis af radiobølger, der forsejler resektionsfladen og muliggør transsektion af levervævet helt uden leveriskæmi (Tissue-Link og HabibSealer). Disse såkaldte forsejlingsteknikker er gennemgået separat [7].

Resektionsfladen

I alle tilfælde anvendes der elkoagulation med spraystrøm eller argon-*beaming* suppleret med lokale hæmostatika på resektionsfladen i form af TachoSil, FloSeal eller Lyostypt (Figur 2B).

Generelt foretages kolecystektomi og intraoperativ kolangiografi gennem ductus cysticus, stumpen kan afgøre uklar anatomi eller mistanke om galdelækage. Hvis der foretages koledokotomi, lægges der et lille T-dræn i ductus choledo-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

chus. T-drænet føres ud gennem en stikincision til højre i epigastriet. Sugedræn føres ligeledes ud gennem separate stikincisioner.

Postoperativt

Glucose 5% skal indgives kontinuerligt intravenøst i de første to døgn for at modvirke evt. hypoglykæmi. Dræn fjernes, når sekretionen er minimal, og der ikke er mistanke om galdelækage. Hvis der er lagt dræn i ductus choledochus, skal det ligge i mindst 14 dage, da T-dræns-kanalen her er længere tid om at dannes end ved andre former for T-dræns-drænage. Før drænet fjernes, foretages der T-drænskolangiografi.

Der forekommer normalt forbigående lettere ikterus og elevation af leverenzymmer. Ved febrilia foretages der UL og evt. punktur på mistanke om subfrenisk ansamling eller absces. I tilfælde af galdelækage uden T-dræn må der foretages stentanlæggelse via en endoskopisk retrograd kolangiografi.

Patienterne udskrives typisk efter 5-10 døgn og vil ambulantly blive kontrolleret klinisk og biokemisk efter 14 dage. Patienterne visiteres til adjuverende kemoterapeutisk behandling, der kan påbegyndes efter 4-6 uger, når såret er helet. På dette tidspunkt er leverbiokemien normaliseret og leversyntesen oppe på præoperativt niveau pga. leverens evne til regeneration. Effekten af adjuverende kemoterapi er ikke dokumenteret ved randomiserede kontrollerede studier, men den klart bedste femårsoverlevelse findes i studier med dette tilbud [10]. Videre ambulante kontroller med 3-6-måneders intervaller i det første år, forudgået af leverbiokemi, tumor-

markører og UL eller CT, herefter årlig kontrol i fem år. Ved evt. recidiv eller nyttilkomne tumorer vil patienterne blive vurderet mhp. fornyet leverkirurgi, idet de kan opereres igen med udsigt til samme femårsoverlevelse som ved det primære indgreb.

Korrespondance: *Morten Wøjdemann*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: mwojde@dadlnet.dk

Antaget: 3. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Fong Y, Fortner JG, Sun R et al. Clinical score predicting recurrence after hepatic resection for colorectal cancer. *Ann Surg* 1999;230:309-32.
2. Janargin WR, Gonen M, Fong Y et al. Improvement in perioperative outcome after hepatectomy. *Ann Surg* 2002;236:397-407.
3. Elias D, de Baere T, Roche A et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999;86:784-8.
4. Machi J, Uchida S, Sumida K et al. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors. *J Gastrointest Surg* 2001;5:59-71.
5. Gigot JF, Glineur D, Santiago Azagra J et al. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors. *Ann Surg* 2002;236:90-97.
6. Billingsley KG, Janargin WR, Fong Y et al. Segment-oriented hepatic resection in the management of malignant neoplasms of the liver. *J Amer Coll Surg* 1998;187:471-81.
7. Wøjdemann M, Riber C, Burcharth F. Nye leverkirurgiske teknikker. *Ugeskr Læger* 2008;170:1342-5.
8. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2003;237:860-70.
9. Wang W, Liang L, Huang X et al. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006;12:935-9.
10. Kornprat P, Janargin WR, Gonen M et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1151-60.

Kolorektale levermetastaser behandlet med radiofrekvensablation – sekundærpublikation

Overlæge Sten Møllerup Sørensen,
overlæge Frank Viborg Mortensen &
overlæge Dennis Tønner Nielsen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Radiologisk Afdeling og Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling L

Resume

Effekten af radiofrekvensablation (RFA) blev evalueret mht. langtidsoverlevelse i behandlingen af kolorektale levermetastaser. Frekvensen af komplikationer blev registreret. I alt 102 patienter (med 332 tumorer) blev behandlet. Behandlingsevaluering blev foretaget med computertomografi. Overlevelse blev estimeret vha. Kaplan-Meier-metoden. Overlevelsesmedianen var 52 måneder. Femårsoverlevelsen var på 44%. Større komplikationer blev registreret efter 12 RFA-behandlinger (6,9%). RFA er en effektiv behandling af kolo-

rektale levermetastaser. Overlevelsen er sammenlignelig med overlevelse efter kirurgisk resektion. Komplikationsfrekvensen er lav.

Radiofrekvensablation (RFA), hvor man billedvejledt indfører elektroder i tumorer for at destruere disse vha. varme, er nu rutine i behandlingen af levertumorer herunder metastaser fra kolorektal cancer (CRC), som ikke kan fjernes operativt [1]. Kolorektale levermetastaser behandles primært med kirurgisk resektion. Den kumulerede femårsoverlevelse er 20-40% [2, 3]. Næsten 50% af CRC-patienterne har eller får levermetastaser. Kun 15% er operable [4]. Dette understreger behovet for supplerende/alternativ behandling, idet *best supportive care* eller systemisk kemoterapi resulterer i en femårsoverlevelse på mindre end 1% eller 5% respektive [5].