

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

behandles med den såkaldte *puncture aspiration injection reaspiration* (PAIR)-teknik, som ved større cyster (> 6 cm), hvor risikoen for kommunikation med galdevejene er større, kan modificeres med anlæggelse af et grisehalekateter [10]. Cystevæske udtømmes ultralydvejledt, hvorefter der injiceres hypertont saltvand, som udtømmes efter 20 minutter. Ved større cyster efterlades grisehalekateteret som passiv drænage i et døgn, og hvis der ikke er tegn i drænvæsken til kommunikation med galdevejene, injiceres 96% ætanol. Kirurgisk behandling er sjælden, men kan overvejes ved cyster, som er svært tilgængelige for punktur eller de multilobulerede type III-cyster. Ved operativ behandling afskærmes peritoneum med servietter for at undgå spild af cystemateriale, hvilket er kritisk ved alle teknikker. Risikoen for kolangitis ved injektion i en biliær fistel er formentlig negligeabel. Tidligere tiders risiko skyldtes de initiale behandlingsmetoder med formaldehyd [6]. Andre cysteformer behandles med perkutan drænage og antiamøbidler.

**Konklusion**

Op mod 25% af alle symptomgivende cyster vil kræve kirurgisk intervention. Et højt niveau af mistanke er påkrævet for at udelukke de maligne tilstande. Generelt skal behandlingen varetages så noninvasivt som muligt, men recidivraten for de perkutane og laparoskopiske procedurer er relativt høj, 5-71%, og alene resektioner og LTX er kurativ.

Korrespondance: Jens G. Hillingsø, Kirurgisk Afdeling C, Afsnit 2122, Abdominalcentret, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: jenshillingsoe@dadlnet.dk

Antaget: 3. marts 2008  
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelse: Overlæge Flemming Jensen, Ultralydsafsnittet 3019, Diagnostisk Center, Rigshospitalet, takkes for bidrag med ultralydsbilleder.

**Litteratur**

- Caremani M, Vincenti A, Benci A et al. Eccographic epidemiology of non-parasitic hepatic cysts. *J Clin Ultrasound* 1993;21:115-8.
- Carim ZI, Murchison JT. The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. *J Clin Radiology* 2003;58:626-9.
- Robert T Russell, C Wright Pinson. Surgical management of polycystic liver disease. *W J Gastroenterol* 2007;13:5052-9.
- Krohn PS, Hillingsø JG, Kirkegaard P. Liver transplantation in polycystic liver disease: A relevant treatment modality in adults? *Scand J Gastroenterol* 2007 Sep 12;1-6 epub ahead of print.
- Bismuth H, Krissat J. Choledochal cystic malignancies 1999;10:s94-8.
- Kabaalioglu A, Ceken K, Alimoglu E et al. Percutaneous imaging-guided treatment of hydatid liver cysts: do long-term results make it a first choice? *Eur J Radiol* 2006;59:65-73.
- Vogt DP, Henderson JM, Chmielewski E. Cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: a single center experience. *J Am Coll Surg* 2005;200:727-33.
- Alobaidi M, Shirkhoda A. Malignant cystic and necrotic liver lesions: a pattern approach to discrimination. *Curr Probl Diagn Radiol* 2004;33:254-68.
- D'Antiga L, Vallortigara F, Cillo U et al. Features predicting unresectability in hepatoblastoma. *Cancer* 2007;110:1050-8.
- Yagci G, Ustunoz B, Kaymakcioglu N et al. Results of surgical, laparoscopic, and percutaneous treatment for hydatid disease of the liver: 10 years experience with 355 patients. *World J Surg* 2005;29:1670-9.

## Kombineret kirurgisk og onkologisk behandling af kolorektale levermetastaser

Overlæge Magnus Bergenfeldt & overlæge Benny Vittrup Jensen

Herlev Hospital, Afdelingen for Kirurgisk Gastroenterologi og Afdelingen for Onkologi

Kolorektal cancer (KRC) er med 3.650 nye tilfælde om året blandt de tre hyppigste kræftsygdomme i Danmark. Halvdelen af alle patienter med KRC har eller får kolorektale levermetastaser (KRLM), og 15-25% af dem kan resekeres radikalt [1]. I Danmark drejer det sig om ca. 300 patienter årligt. Ubehandlet lever ingen patienter med KRLM efter fem år, og den mediane overlevelse (MO) er kun 6-10 måneder [2, 3]. I flere serier har radikal resektion af isolerede KRLM givet en MO på 32-42 måneder og en femårsoverlevelse på 28-36% [1, 4-6], der med en forbedret patientselektion og moderne kirurgisk og onkologisk behandling kan øges helt op til 58% [7-9]. Trods

forbedret behandling ses der recidiv i eller uden for leveren hos mere end halvdelen af patienterne [6, 9]. Ved isoleret recidiv i leveren kan man ved gentagne leverresektioner opnå næsten samme langtidsoverlevelse som efter førstegangsresektion [10-12]. Resektion er således fortsat den vigtigste behandling af KRLM, og alle patienter med KRLM bør derfor vurderes på et højt specialiseret center med både diagnostisk, leverkirurgisk og onkologisk ekspertise. Medicinsk onkologisk terapi kan anvendes før kirurgi (neoadjuverende), efter radikal kirurgi (adjuverende) eller både og (perioperativ) samt hos ikke-resekerbare patienter med sigte på at palliere symptomerne og forlænge overlevelsen.

### Pallierende kemoterapi ved metastaserende kolorektal cancer

Siden 1957 har 5-fluorouracil (5FU) været grundstenen i behandlingen af metastaserende KRC, oftest sammen med

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

leukovorin (LV), men effekten er relativt beskednen med responsrater på omkring 20% og MO på omkring 12 måneder [13-15]. I slutningen af 1990'erne blev stofferne irinotecan og oxaliplatin udviklet i laboratoriet. I kombination med 5FU er irinotecan og oxaliplatin stort set ligeværdige, og med kombinationsbehandling har man fordoblet responsraterne til omkring 50% og yderligere forlænget MO til 16-20 måneder [13, 16-27]. Siden 2003 er der i USA og Europa godkendt to monoklonale antistoffer (-mab) til behandling af KRC. Antistofferne kan hæmme signalveje, som er nødvendige for tumorvækst. Cetuximab hæmmer den epidermale vækstfaktor-receptor (EGFR) og kan i kombination med 5FU og irinotecan øge tiden til progression og MO både ved førstelinjehandling og ved tredjelinjehandling [28-30]. Bevacizumab hæmmer den vaskulære endoteliale vækstfaktor (VEGF) og kan i kombination med 5FU og enten irinotecan eller oxaliplatin øget MO både ved første- og andenlinjehandling

[20, 31, 32]. Stoffets aktivitet blev først demonstreret i et randomiserede studie med et nu forældet boluskemoterapiregimen med 5-FU og irinotecan, hvor tillæg af bevacizumab forlængede MO med næsten fire måneder [31].

I et efterfølgende randomiseret studie med 5FU og oxaliplatin kombineret med bevacizumab var effekten knap så overbevisende med en forlængelse af MO på ca. en måned [32]. På baggrund af disse studier er bevacizumab nu i USA og mange steder i Europa inklusive i Danmark blevet en del af standardførstelinjehandlingen af metastaserende KRC. Mange nye stoffer er på vej, og der forventes en eksplosiv udvikling af biologisk terapi i de kommende år.

### Adjuverende kemoterapi efter resektion af kolorektale levermetastaser

Efter radikal resektion af coloncancer med metastaser til de tumornære lymfeknuder (stadium III) får ca. 45% af patienterne recidiv inden for 3,5 år. Postoperativ adjuverende terapi med 5FU/LV kan sænke denne risiko med omkring 10% til 30-35% [33], og kombinationskemoterapi med oxaliplatin og 5FU/LV kan yderligere øge overlevelsen med omkring 6% [34-37]. I analogi med KRC-stadium III har mange onkologer behandlet patienter med adjuverende kombinationskemoterapi efter radikal resektion af KRLM. Begrundelsen har været den store sandsynlighed for tilbageværende mikroskopiske metastaser, og at mere end 50% af patienterne får recidiv enten i leveren eller ekstrahepatisk. Evidensen for dette har tidligere været svag [38, 39], men der er netop offentliggjort to randomiserede studier mellem kemoterapi og kirurgi alene, der støtter brugen af adjuverende kemoterapi [40, 41]. I den første undersøgelse med 5FU/LV blev den sygdomsfrie overlevelse efter fem år øget med næsten 8% fra 25,7% til 33,5% [40]. I det andet studie med kombinationskemoterapi med 5FU/LV og oxaliplatin tre måneder før og tre måneder efter radikal levermetastaseresektion blev den sygdomsfrie overlevelse efter tre år øget med 8% [41].

### Neoadjuverende kemoterapi ved kolorektale levermetastaser

Hos mere end 75% af patienterne med KRLM kan levermetastaserne ikke primært reseceres [1, 11].

Behandling med 5FU har i nogle studier kunnet bevirke tumorskrumpning og efterfølgende leverresektion hos 16% af de initialt inoperable patienter og har givet en femårsoverlevelse på 40% [11, 42]. Monokemoterapi med 5FU til patienter med KRLM bevirker resektionsrater på mindre end 20%, mens kombinationskemoterapi med 5FU og enten oxaliplatin eller irinotecan bevirker, at leverresektion bliver mulig hos dobbelt så mange (36-50%) [1, 11, 43-47].

Oxaliplatin kombineret med 5FU synes at give lidt bedre responsrater, end hvis 5FU kombineres med irinotecan [27]. Neoadjuverende kemoterapi kan have flere fordele: 1) eliminering af mikrometastaser, 2) *down-staging* så en mindre om-

#### Faktaboks

Ved operable kolorektale levermetastaser (KRLM) er leverresektion den mest effektive behandling og guldstandard. Adjuverende kemoterapi synes at øge den sygdomsfrie overlevelse

Patienter med inoperable KRLM bør tilbydes onkologisk behandling enten med henblik på *downstaging* eller for at palliere og give levetidsforlængelse

Moderne systemisk kombinationskemoterapi er så effektiv, at mange primært inoperable KRLM kan formindskes så meget, at de kan fjernes kirurgisk eller ved radiofrekvens (RF)-teknik (*downstaging*)

Ved isolerede KRLM kan der tilbydes anatomisk målrettet kemoterapi ved hepatisk arteriel infusion med sigte på yderligere at øge respons og resektabilitet

I forbindelse med *downstaging* bør levermetastaserne følges tæt og fjernes kirurgisk eller ved RF-ablation, før man ikke længere kan lokalisere dem på scanninger, idet det er påvist, at medicinsk onkologisk terapi kun yderst sjældent kan eliminere mikroskopiske KRLM. Foretages der ikke ablation, indtræder der næsten altid recidiv

Nyere kirurgiske tekniker indebærer komplekse kombinationer af toseancekirurgi, RF-ablation, portaveneembolisering/ligatur mhp. hypertrofi af rask levervæv. Med de nye kirurgiske tekniker sammen med medicinsk onkologisk terapi kan man nu behandle patienter med udbredte og bilobære KRLM med gode resultater

Behandling af patienter med KRLM bør foregå på højt specialiserede centre med mulighed for et tæt, kontinuerligt multidisciplinært samarbejde mellem diagnostikere, leverkirurger og onkologer

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

fattende leverresektion kan blive mulig, 3) *down-staging* med øget chance for radikal resektion og 4) et positivt respons på kemoterapi synes at være en uafhængig, positiv prognostisk faktor, der styrker indikationen for leverresektion [48, 49]. Behandling med neoadjuverende kemoterapi er ikke uden ricisi. Levermetastaserne kan progredierte og blive ikkerekesebare under kemoterapi [49]. Kemoterapi kan fremkalde svære toksiske leverskader som steatohepatitis, *blue liver syndrome* med en øget peri- og postoperativ morbiditet og mortalitet til følge [50, 51]. Hvis patienten har et udtalt tumorsvind, kan det blive umuligt for kirurgen at genfinde metastaserne. Dette er uheldigt, da det er påvist, at der ved radiologisk komplet respons fortsat findes aktive kræftceller til stede i flertallet (83%) af læsionerne [52]. KRLM skal derfor receseres, før de ved behandling forsvinder billeddiagnostisk, og mens kirurgen stadig kan finde dem.

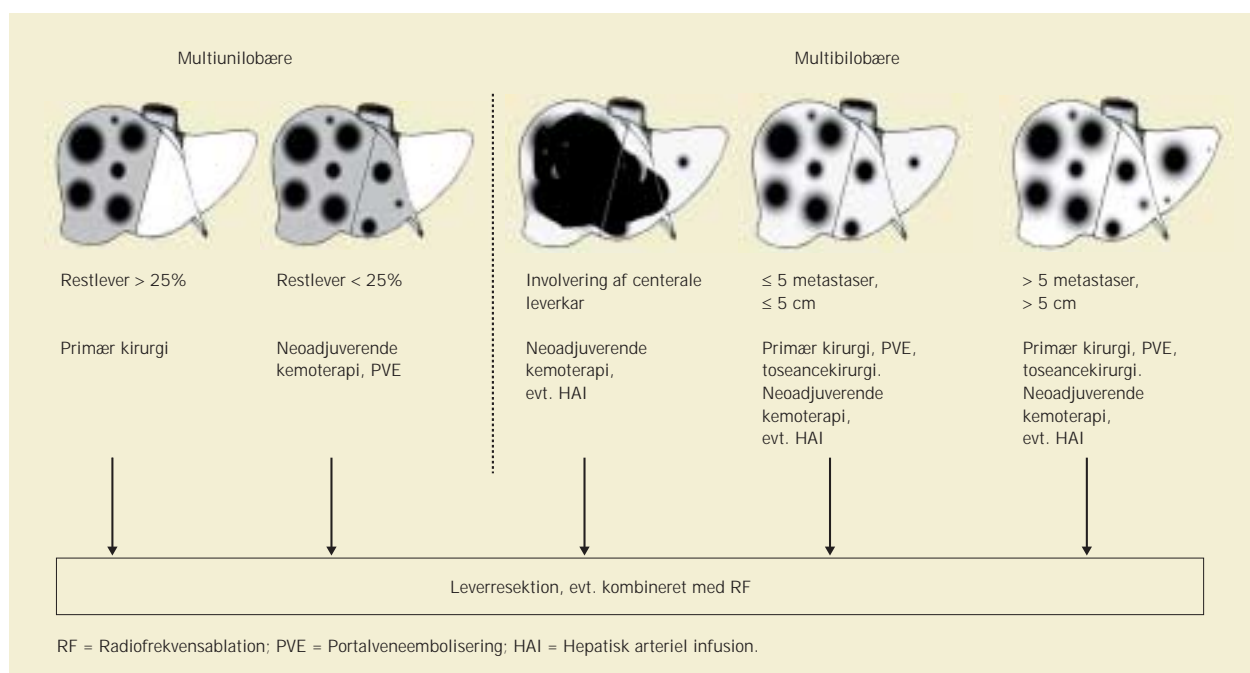
**Regional kemoterapi af kolorektale levermetastaser**

Udtrykket regional leverkemoterapi hentyder til en anatomisk måde at målrette metastasebehandlingen på. Levermetastaser ernæres for hovedpartens vedkommende (op mod 85%) fra a. hepatica, hvorimod de normale leverceller for to tredjedele vedkommende ernæres fra v. porta. Indgift af kemoterapi gennem leverarterien (HAI) skulle derfor teoretisk give en relativt større koncentration og dermed toksisk effekt på levermetastaserne end på det normale levervæv. En metaanalyse tyder på en stort set fordobling af effekten af 5FU-baseret kemoterapi via HAI [53]. I et studie, hvor man randomiserede mellem HAI og systemisk monoterapi med 5FU, opnåede HAI-patienterne 23% højere respons i leveren, og de levede

mediant fire måneder længere end patienterne, der blev behandlet med systemisk monoterapi [54]. Brug af oxaliplatin, irinotecan og de biologiske antistoffer ved HAI-behandling er dog fortsat kun sparsomt undersøgt. Der er data, der tyder på, at anvendelse af oxaliplatin intrahepatisk sammen med systemisk 5FU kan give større tumorsvind og langvarig respons i leveren, men også hurtigere ekstrahepatisk progression [55]. Dette tyder på, at metastaserne i leveren bliver behandlet effektivt, mens behandling af metastaserne uden for leveren ikke er lige så effektivt [54]. HAI har også været brugt som postoperativ, adjuverende terapi. I en meta-analyse så man ikke forlænget overlevelse, selv om den intrahepatiske recidivfrekvens blev halveret, og man konkluderede, at denne behandling ikke kunne anbefales på nuværende tidspunkt [56]. Man havde dog kun i syv relativt små randomiserede studier utidsvarende anvendt 5FU som monoterapi. Der er således behov for studier, der kan afklare gevinsten ved at anvende HAI sammen med kombinationsterapi med 5FU og irinotecan, oxaliplatin og de nye biologiske stoffer.

**Multimodal behandling af kolorektale levermetastaser**

Parallelt med udviklingen af mere effektiv medicinsk onkologisk behandling er den leverkirurgiske behandling blevet tiltagende aggressiv (**Figur 1**). Mange og store levermetastaser, bilobær udbredelse, begrænset ekstrahepatisk spredning til lunger og regionale lymfeknuder betragtes ikke længere, som man gjorde tidligere, som absolutte kontraindikationer mod leverresektion, hvis det skønnes muligt at gøre patienten tumorfri [57-59]. Den væsentligste kontraindikation mod leverresektion er risikoen for at efterlade en restlever, som vare-



Figur 1. Kombineret kirurgisk-onkologisk behandling af kolorektale levermetastaser.

## 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 portaveembolisering/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 guldstandarden [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](http://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 synkrone levermetastaser i ca. 20% af tilfældene [1]. Denne gruppe af patienter med synkrone 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 synkronelevermetastaser, og om det er bedre for patienterne end flerstadieoperationer.

### For og imod simultanresektion

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