

Fremtidsperspektiver inden for leverkirurgi

Overlæge Magnus Bergenfeldt & overlæge Per Gandrup

Herlev Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og Aalborg Sygehus, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling A

Undersøgelser af leverens anatomi, udført af *Hjortsjo, Couinaud, Starzl, Bismuth* m.fl. [1-4] har betydet en forståelse af leverens segmentære opbygning. Videre har patofysiologiske studier givet en større viden om leverens metaboliske funktioner og dens regenerative evne [5]. Disse grundlæggende observationer og den samtidige udvikling af anatomiske resektioner har muliggjort, at man kan udføre resektioner på op til 75-80% af levervolumen, og behandlingstilbuddet har dermed kunnet udvides til et større patientklientel. Andre vigtige faktorer har været udviklingen af en række nye billeddiagnostiske modaliteter som computertomografi, magnetisk resonans-skanning og ultralydskanning (UL), som alle har muliggjort en mere eksakt præoperativ *staging* af den leverkirurgiske patient og dermed planlægning af en behandling, der er blevet tiltagende multimodal [6]. Både endoskopisk og laparoskopisk UL er blevet vigtige instrumenter i den præoperative *staging*, hvor positronemissionstomografi også har

fået en vigtig rolle i en vurdering af mulig dissemineret sygdom [7]. Diagnostiske procedurer som endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi og perkutan transhepatisk kolangiografi har fra at være rene diagnostiske procedurer udviklet sig til at være vigtige elementer i behandlingen. Introduktion af disse procedurer har reduceret antallet af galdegangsprocedurer betydeligt ved såvel malign som benign sygdom [8-11].

Inden for onkologi er også sket en rivende udvikling. Nye typer af kemoterapi har sammen med flere nye biologiske lægemidler forbedret behandlingsmulighederne. Patienter med omfattende kolorektale levermetastaser (KRLM) i begge leverlapper kan nu behandles med kombinationer af kemoterapi, præoperativ embolisering og nyudviklede kirurgiske teknikker, hvilket har betydet en konstant udvidelse af indikationsområdet inden for de seneste ti år [12, 13]. Et formaliseret samarbejde mellem involverede specialer - kirurgi, onkologi, radiologi, hepatologi og patologi - er afgørende i denne udvikling. Hvad kan der så ske inden for leverkirurgien fremover? Kommer fremtiden kun til at indebære en extrapolation af tendenserne i de seneste decennier, eller kan der forventes nyheder?

Levermetastaser

Siden begyndelsen af 1980'erne har KRLM været en etableret indikation for leverkirurgi [14]. Kolorektal cancer (KRC) er med ca. 3.500 tilfælde pr. år blandt de hyppigste kræftformer i Danmark, og sygdommen viser en stærkt øget incidens med tiltagende alder [15]. Danmark er, ligesom de andre vestlige lande, midt i en demografisk udvikling, som betyder en stigende levealder, hvorfor aldersgruppen over 70 år øges betragteligt i de næste decennier. Omkring halvdelen af patienterne med KRC har eller får KRLM, så selv med uændrede indikationer betyder denne ændring i populationen en betragtelig øgning i antallet af potentielle kandidater til leveroperation for KRLM i de kommende år. En forbedret kirurgisk teknik og perioperativ behandling har gjort det muligt at gennemføre sikker leverkirurgi også på ældre patienter, hvilket samtidig betyder, at antallet af patienter, der tilbydes behandling, øges markant. I et populationstudie fra Stockholm påvises det desuden, at ikke alle patienter, der har KRLM og burde være kandidater til kirurgi, reelt bliver tilbudt leverresektion i dag [16]. I dette studie vurderede man, at 10-17% af patienterne med KRLM ville være kandidater til leverkirurgi, men rent faktisk blev kun 4% opereret. Kun en tredjedel af gruppen fik kemoterapi [16]. Situationen er formentlig den samme i Danmark. En fortsat udvikling inden for både leverkirurgi og onkologi kommer formentligt til at indebære udvidede indikationer for behandling. I kontrolprogrammer efter primæroperation for KRC bør man fokusere på tidlig opda-

Faktaboks

Forbedret perioperativ behandling, en befolkningssammensætning, hvor der er flere ældre, og forbedrede anæstesiologiske og kirurgiske procedurer betyder sammen med ændrede indikationer, at der i fremtiden skal udføres et stigende antal leverresektioner for kolorektale levermetastaser

Forbedret neoadjuvant onkologisk behandling med *downstaging* af initialt ikke-resektable levermetastaser betyder, at flere patienter kan tilbydes kirurgi for kolorektale levermetastaser og ikkekolorektale levermetastaser

Øget alkoholforbrug, tiltagende stofmisbrug og et øget antal invandrere fra lande uden for Europa forventes at betyde en øget incidens af hepatocellulært karcinom i Danmark

Telerobotics forventes at få stor betydning for udviklingen af avanceret, laparoskopisk leverkirurgi

Teknologiske gennembrud kan forventes inden for andre forskningsfelter som xenotransplantation, stamcelleteknologi og »kunstig lever«, hvilket vil påvirke såvel levertransplantation som klassisk leverkirurgi

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Telerobotics forventes at få stor betydning for den fortsatte udvikling af avanceret minimalt invasiv leverkirurgi. Her ses »da Vinci« i arbejde. Robotten består af en manøvreredel (til venstre), og en instrumentstøtte (til højre). Foto: A. Montgomery.



gelse af fjerne metastaser, især til lever og lunger. Det bør sikres, at alle patienter med KRLM bliver konfereret i multidisciplinært team på et af de leverkirurgiske centre mhp. at øge antallet af patienter, som kommer i kirurgisk eller anden behandling. En øget viden om mulighederne for kirurgi og anden behandling af KRLM både blandt professionelle og patienter vil forventeligt betyde krav om, at vurdering af behandlingsmuligheder skal gennemføres for alle patienter med KRLM. Dette sammenholdt med at der bliver flere ældre patienter, som skal modtage kurativ intenderet behandling, betyder, at et øget behov for kirurgi må imødeses.

Ved levermetastaser, som ikke har baggrund i KRC, har neuroendokrine metastaser længe været indikation for leverresektion. Også ved dissimineret sygdom har mange af patienterne god langtidsoverlevelse, hvilket betyder, at leverresektioner også kan anvendes til palliativt formål, såfremt mortalitet og morbiditet er lav [17]. Levermetastaser, fraset de endokrine metastaser og KRLM, har tidligere sædvanligvis været anset for at være inoperable, men også her ændres indikationer. Langtidsoverlevelse er dokumenteret efter resektion af levermetastaser fra brystkræft, abdominale sarkomer og gastrointestinale stromale tumorer (GIST) samt karcinomer i urinveje/kønsorganer [18, 19]. En forudsætning er en øget anvendelse af kemo(radio)terapi med effekt på disse kræftformer [19]. Et eksempel er introduktionen af imatinibbehandling ved GIST, hvor præparatet har fundet anvendelse både som adjuvant terapi og til *downstaging* af avanceret GIST og muliggjort efterfølgende resektion [20]. Resultaterne i form af overlevelse er dog for flertallet af de gastrointestinale adenokarcinomer andet end KRLM dårlige [19]. Der er et stort behov for udvikling af nye onkologiske behandlingstilbud inden for dette område.

Primær levercancer

I Danmark diagnosticeres ca. 250 tilfælde af hepatocellulært karcinom (HCC) pr. år; incidensen er svagt stigende. HCC er associeret med levercirrose pga. kronisk hepatitis, alkoholbrug og andre eksterne agens. [21]. Således har en hepatitisassocieret antigen-bærer 25-37 gange større risiko end en patient, der ikke er bærer af hepatitisassocieret antigen [22]. Smitte med *hepatitis B* og *hepatitis C* sker primært ved intra-

venøs overførsel, ved seksuel kontakt og fra mor til barn. I den danske befolkning er *hepatitis B* og *hepatitis C* primært associeret med stofmisbrug og prostitution. *Hepatitis B* og hepatitisassocieret HCC har dog en betydeligt højere incidens i den ikkevestlige del af verden. Et tiltagende stofmisbrug og et øgende antal indvandrere fra lande uden for Europa kan forventes at øge incidensen af HCC i Danmark. Et øget alkoholforbrug, som det ses i Europa inklusive Danmark i de seneste år, fører i samme retning, eftersom også den alkoholinduce-rede levercirrose er associeret med HCC [21]. Behandlingsresultaterne ved HCC er dårligere end ved KRLM. Mange af disse patienter har nedsat leverfunktion og tåler derfor ikke leverresektion. Der er også et stort behov for bedre onkologisk behandling både til palliative og (neo)adjuverende formål.

Teknologiske fremskridt

Introduktionen af laparoskopi i 1990'erne indebar en rivende udvikling af den minimalt invasive kirurgi, og i dag gennemføres en fortsat tiltagende andel af de kirurgiske gastrointestinale procedurer laparoskopisk. Laparoskopiske operationer anvendes nu både i den kirurgiske behandling af benigne og maligne levertumorer. I flere arbejder inden for de seneste år påvises det, at leverresektioner kan foretages laparoskopisk med ligeværdige resultater som med åben leverkirurgi [23, 24]. Laparoskopisk leverresektion må fortsat betragtes som en udviklingsfunktion, men de foreløbige resultater viser nødvendigheden af, at proceduren tages op også her i Danmark. Det er dog vigtigt, at en sådan udvikling sker ved, at afdelingerne indgår i europæiske undersøgelser, alternativt må der kræves en nøje databaseregistrering og fortløbende monitorering og kvalitetssikring af resultaterne. Telerobotics forventes at få stor betydning for den fortsatte udvikling af avanceret minimalt invasiv leverkirurgi [25-27] (Figur 1). Et andet meget vigtigt fremskridt inden for den minimalt invasive teknik er udviklingen af radiofrekvensablation (RFA). Behandlingsprincippet bygger på en termisk koagulation af tumoren og det omgivende væv. RFA kan udføres enten perkutant, laparoskopisk eller som åben kirurgi. Anvendelsesområdet er primært kirurgisk ikke-resektable KRLM eller tilfælde, hvor der er kontraindikationer mod åben leverkirurgi, ligesom metoden kan

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

anvendes i en kombination med åben leverresektion. Andre nyere behandlingsmodaliteter til lokal destruktion er kryoablation og stereotaktisk strålebehandling af levermetastaser samt alkoholinjektion af HCC [28, 29]. Transarteriel kemoembolisering af HCC kombinerer iskæmi og kemoterapi. Behandlingen af den leverkirurgiske patient er således blevet tiltagende kompleks og kræver, som allerede nævnt, et tæt samarbejde mellem de involverede specialer.

Et meget stort gennembrud inden for leverkirurgi er levertransplantation. Fremtidige innovative områder, hvor der er igangværende, aktiv forskning, er: xenotransplantation (fra dyr), stamcelleteknologi, udviklingen af en »kunstig lever« etc. [30, 31]. Introduktion af sådan »science fiction-agtig« teknologi kan komme til at påvirke såvel levertransplantationer som den klassiske leverkirurgi og give mulighed for mere aggressiv kræftbehandling.

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

Antaget: 5. januar 2008
Interessekonflikter: Ingen

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

Litteratur

16. Sjøvall A, Jarv V, Blomqvist L et al. The potential for improved outcome in patients with hepatic metastases from colon cancer: a population-based study. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:834-41.
17. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197:29-37.
18. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*. 2001;234:540-7.
19. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol* 2005;12:459-66.
20. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S et al. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347-52.
24. Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R et al. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 2007;246:385-92.
25. Dotzel V, Wetzel D, Wilhelm D et al. Roboter- und Navigationssysteme: Praktikabilität für den Operateur – Nutzen für den Patienten? *Zentralbl Chir* 2003;128:227-31.
28. Gunven P, Blomgren H, Lax I. Radiosurgery for recurring liver metastases after hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1201-4.
30. Cox A, Zhong R. Current advances in xenotransplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:490-4.
31. Santoro A, Mancini E, Ferramosca E et al. Liver support systems. *Contrib Nephrol* 2007;156:396-404.

Til alle sygehusansatte læger:



TEGN EN ERHVERVSANSVARSFORSIKRING!

Hvis du som ansat læge ikke allerede har en erhvervsansvarsforsikring, vil Lægeforeningen råde dig til at tegne én snarest. Det skyldes en ændring af patientforsikringsloven, der trådte i kraft den 1. januar 2004. Fra denne dato fik amternes forsikringsselskaber/selvforsikrende sygehusmyndigheder mulighed for at gøre regres mod en skadevoldende læge, hvis lægen anses for at have udvist grov uagtsomhed. Det betyder, at ansatte læger – i modsætning til tidligere – kan risikere at blive mødt med krav om at betale erstatning af egen lomme.

Lægeforeningens aftale med Tryg Forsikring om vilkår for ansatte lægers erhvervsansvarsforsikring er derfor blevet ændret, således at den nu også omfatter dækning for behandlingsskader forvoldt ved grov uagtsomhed, ikke

alene under bibeskæftigelse, men også under hovedbeskæftigelsen.

Såfremt du allerede har en erhvervsansvarsforsikring hos Tryg Forsikring for ansatte læger med bibeskæftigelse, behøver du ikke at foretage dig noget. I modsat fald kan forsikringen tegnes ved at klikke ind på Læger.dk under domænet Medlemstilbud\Forsikring\Lægeansvarsforsikring. Print tilmeldingsblanketten vedrørende erhvervsansvarsforsikring for ansatte læger ud. Udfyld den og send den ind til Lægeforeningen, så er du sufficient forsikret.

Årspræmien for 2008 for erhvervsansvarsforsikringen for sygehusansatte læger udgør kr. 377.

Nils Michelsen, Juridisk Sekretariat

