

Leverresektioner gennem ti år

Overlæge André Wettergren, overlæge Peter N. Larsen, overlæge Allan Rasmussen, overlæge Jens G. Hillingsøe & professor Preben Kirkegaard

Rigshospitalet, Kirurgisk Afdeling CTX

Resume

Introduktion: Gennem de seneste årtier er der sket en udvikling af de tekniske detaljer af leverkirurgien. Dette har ført til en reduktion af postoperative komplikationer, og større leverresektioner udføres nu rutinemæssigt med en mortalitet på mindre end 5%. Da der ikke foreligger nyere danske evalueringer af resultaterne efter leverkirurgi, præsenteres der derfor ti års erfaringer med leverresektion.

Materiale og metoder: Patienter, der i perioden fra den 1. januar 1995 til den 31. december 2004 fik foretaget elektiv leverresektion på Kirurgisk Afdeling CTX, Rigshospitalet, indgik i undersøgelsen. Der blev foretaget en retrospektiv gennemgang af journalerne med vægt på postoperative komplikationer, perioperativ mortalitet og langtidsoverlevelsen for patienter, der var opereret for metastaser efter kolorektal cancer og for hepatocellulært karcinom (HCC).

Resultater: I alt 141 patienter, 71 mænd og 70 kvinder med en medianalder på 58 år (spændvidde: 1-78 år) fik i perioden foretaget leverresektion. Antallet af resektioner pr. år steg fra to i 1995 til 32 i 2004. De hyppigste indikationer var levermetastaser fra kolorektale tumorer og HCC. Galdelækage var den hyppigste komplikation (7,8%), efterfulgt af blødning (2,8%) og leverinsufficiens (2,8%). Tredivedagesmortaliteten var 1,4%. Det perioperative transfusionsbehov faldt signifikant fra median fem saltvand, adenin, glukose og mannitol (SAG-M)-portioner i perioden (1995-2000) til median to SAG-M i 2004. Den mediane indlæggelsestid var ni dage. Den estimerede femårsoverlevelse for patienter, der var opereret for hhv. metastaser og HCC, var 39% og 42%.

Konklusion: Resultaterne lever op til international standard, og femårsoverlevelsen for patienter opereret for HCC og levermetastaser fra kolorektal cancer er på højde med resultaterne på de bedste centre i verden.

Gennem de seneste årtier er der sket en udvikling af den leverkirurgiske teknik i bred forstand: bedre forståelse af den kirurgiske anatomi, bedre patientselektion og anvendelse af anæstesi med lavt centralt venetryk. Desuden har en samling af leverkirurgien på få, højt specialiserede afdelinger ført til en større rutine og en reduktion af de postoperative komplikationer. Større leverresektioner udføres nu rutinemæssigt med en perioperativ mortalitet på mindre end 5% [1, 2]. De hyppigste indikationer er resektion af metastaser fra kolorektal cancer og de primære levertumorer (hepatocellulært karcinom

(HCC) og intrahepatisk kolangiokarcinom) [1, 2], leverresektion er her den eneste mulighed for langtidsoverlevelse. I takt med de forbedrede resultater efter leverresektion er der sket en løbende udvidelse af indikationerne, således kan resektion af metastaser fra visse ikkekolorektale cancerte være indiceret [1-3].

I de seneste år har vi set en markant stigning i antallet patienter, der får foretaget leverresektion, og da der kun findes et ældre dansk arbejde, hvori man har evalueret resultaterne efter leverresektion [4], finder vi det relevant at præsentere vore aktuelle erfaringer med leverresektion, dette med specielt fokus på postoperative komplikationer og langtidsoverlevelse for patienter, der er opereret for HCC og for levermetastaser fra kolorektal cancer.

Materiale og metoder

Patienter, der i perioden fra den 1. januar 1995 til den 31. december 2004 fik foretaget leverresektion på Kirurgisk Afdeling CTX, Rigshospitalet, indgik i undersøgelsen. Patienter, der havde fået foretaget leverresektion på grund af traume, resektion i forbindelse med levertransplantation eller reresektion indgik ikke i undersøgelsen, ligesom patienter, der fik foretaget åben radiofrekvensablation (RF)-behandling, heller ikke indgik.

Ved en retrospektiv gennemgang af journalerne blev følgende registreret: alder, køn, indikation, typen af leverresektion, peroperativt behov for blodtransfusion og komplikationer som operationskrævende blødning, galdelækage, intra-abdominal absces, leverinsufficiens, antal indlæggelsesdage og 30-dages-mortaliteten. Patienterne med levermetastaser fik også registreret primærtumorens lokalisation (colon/rectum), type af kolorektale indgreb, Dukes' stadium, om det var synkron(e) eller metakron(e) metastaser (>12 måneder efter tarmresektionen), samt antal, størrelse og lokalisation af levermetastaserne. Patienter med hepatocellulært karcinom fik registreret, om de havde levercirrose og den formodede årsag til denne. Alle cancerpatienters histologisvar blev gennemgået med henblik på radikalitet.

Typen af leverresektion blev angivet efter The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections [5]. Alle patienter blev præoperativt vurderet med computertomografi (CT), evt. suppleret med røntgen af thorax, magnetisk resonans-skanning eller positronemissionstomografi-CT og intraoperativ ultralydskanning. De anatomiske resektioner blev enten udført på klassisk vis med deling af strukturerne i porta hepatis eller ved isolering af de portale pedikler. Parenkymdelingen blev indtil 2003 overvejende udført ved frakturmetoden (*clamp crushing*), herefter med vandjetstråle. Pringles manøvre til kontrol af blødning ved parenkymdelingen blev

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

ikke anvendt rutinemæssigt, derimod blev der ofte brugt selektiv kontrol af pediklerne for at nedsætte blødningen fra de segmenter, der skulle fjernes.

Galdelækage blev defineret som vedvarende galdeseekretion via dræn, som krævede endoskopisk retrograd kolangiopankreatikografi med papillotomi og eventuelt stent, reoperation, perkutant transhepatisk dræn eller ultralydvejledt genanlæggelse af dræn. Leverinsufficiens blev defineret som serum bilirubin $>50 \mu\text{mol/l}$ og/eller *international normalized ratio* $>1,7$ efter den femte postoperative dag.

Data er angivet i procent eller som median, spændvidde og 95% sikkerhedsgrænser. Langtidsoverlevelsen for patienter med levermetastaser fra kolorektal cancer eller HCC blev estimeret ved Kaplan-Meier-metoden. Ved sammenligning af uparrede data blev Mann-Whitneys test anvendt, $p < 0,05$ ansås for at være signifikant.

Resultater

I alt 141 patienter, 71 mænd og 70 kvinder med en medianalder på 58 år (spændvidde: 1-78 år) fik i tiårsperioden foretaget leverresektion. Antallet af resektioner steg signifikant fra to resektioner pr. år i 1995 til 32 resektioner pr. år i 2004. De hyppigste indikationer var levermetastaser fra kolorektale tumorer ($n = 72$), HCC ($n = 18$) og neuroendokrine tumorer ($n = 12$). Af andre indikationer kan nævnes kolangiokarcinom ($n = 5$), adenomer ($n = 5$), galdeblærecancer ($n = 3$), renalcellekarcinom ($n = 3$), leiomyosarkom ($n = 3$), fokal nodulær hypoplasi ($n = 3$) og hæmangiom ($n = 3$). Typerne af resektioner fremgår af **Tablet 1**. Tredive (21%) af patienterne fik foretaget kombinerede resektioner, typisk en højre- eller venstresidig hemihepatektomi suppleret med mindre lokalresektioner. Det mediane transfusionsbehov var tre saltvand, adenin, glukose og manitol (SAG-M)-portioner svarende til ca. 750 ml (spændvidde: 0-56 SAG-M-portioner). 36% (51 af 141) af patienterne havde ikke behov for transfusioner. Transfusionsbehovet faldt fra median fem SAG-M-portioner (ca. 1.250 ml) i perioden 1995-2000 ($n = 31$) til median to SAG-M-portioner (ca. 500 ml) i 2004 ($n = 32$) ($p < 0,05$), mens antallet af større resektioner (tre eller flere segmenter) var ens i de to perioder (35% vs. 33%) ($p > 0,05$). Den mediane indlæggelsestid var ni dage (spændvidde: 3-38 dage).

Galdelækage var den hyppigste komplikation og sås hos 7,8% (11 af 141) efterfulgt af blødning og leverinsufficiens, som begge forekom hos 2,8% (fire af 141). De patienter, som fik leverinsufficiens, fik alle foretaget resektion af fire eller flere segmenter. Tredivedagesmortaliteten var 1,4%, idet to patienter døde postoperativt. Den ene døde i en kombination af leverinsufficiens, galdelækage og sepsis. Den anden døde pludseligt af et blødende ulcus 28 dage postoperativt.

Hos de patienter, der fik foretaget resektion af levermetastaser fra kolorektal cancer, var primærtumoren i 68% (49 af 72) af tilfældene lokaliseret i colon og i 32% af tilfældene (23 af 72) i rectum. 79% (57 af 72) af patienterne var klassificeret som

Tablet 1. Leverresektionstyperne.

Procedure	Antal
Udvidet højresidig hemihepatektomi	6
Højresidig hemihepatektomi	31
Venstresidig hemihepatektomi	19
Resektioner af 3 segmenter	3
Resektion af 2 segmenter	21
Resektion af 1 segment	26
Metastasektomier (nonanatomisk)	35
I alt	141
Kombinerede resektioner	30

Tablet 2. Karakteristik af de kolorektale levermetastaser.

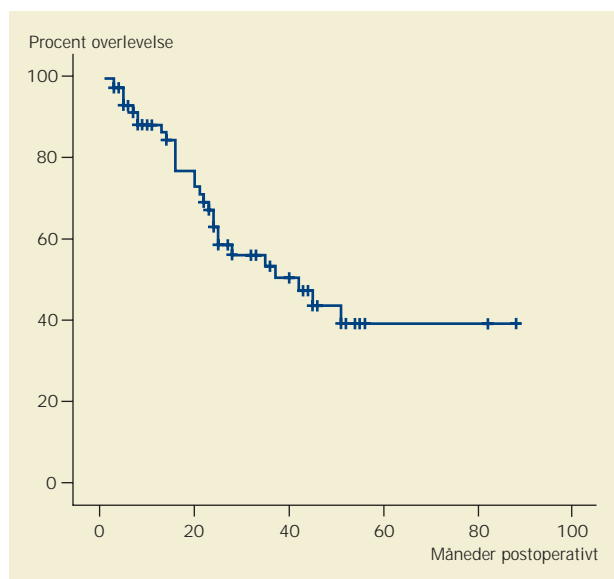
Karakteristik	Antal (%)
<i>Antal tumorer</i>	
1	41 (57)
2	24 (33)
3	5 (7)
4	2 (3)
<i>Tumorstørrelse</i>	
1 cm	27 (24)
2-5 cm	54 (48)
>5 cm	24 (22)
Uangivet	7 (6)
<i>Fordeling</i>	
Unilaterale	62 (86)
Bilaterale	10 (14)

Dukes' type C, 13,8% (ti af 72) som Dukes' type B og 2,7% (tre af 72) som Dukes' type A. I to tilfælde var klassifikationen uoplyst. 75% (54 af 72) af patienterne havde synkrone metastaser, og 25% (18 af 72) havde metakrone metastaser. De metakrone metastaser blev diagnosticeret median 22 måneder (spændvidde: 12-64 måneder) efter den primære tarmoperation. Levermetastaserne karakteristika er angivet i **Tablet 2**. Patienterne havde typisk en eller to metastaser, og de var hyppigst 2-5 cm i diameter. Kun få patienter (14%) havde bilaterale metastaser.

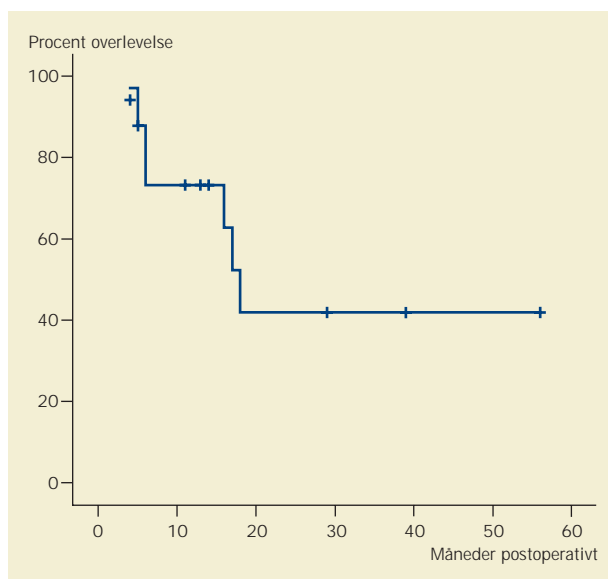
Af de 18 patienter med HCC havde ti levercirrose sekundært til alkoholmisbrug ($n = 6$), hepatitis C ($n = 2$) og hepatitis B ($n = 2$). Der var tale om relativt store tumorer med en medianstørrelse på 10 cm i diameter (spændvidde: 3-40 cm). Tretten patienter havde en tumor, fire patienter havde to, og en patient havde tre. Radikaliteten af operationen var tvivlsom hos fem af patienterne (tre patienter med metastaser fra kolorektal cancer og to med kolangiokarcinom), idet tumoren ved mikroskopibeskrivelsen strakte sig helt ud til resektionsfladen.

Den estimerede femårsoverlevelse for patienter med levermetastaser efter kolorektal cancer var 39% (**Figur 1**) og 42% for patienterne med HCC (**Figur 2**), og den mediane overlevelse var på henholdsvis 42 måneder (95% sikkerhedsgrænser: 22-62 måneder) og 18 måneder (95% sikkerhedsgrænser: 15-21 måneder).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL



Figur 1. Den estimerede femårsoverlevelse for patienter, der har fået foretaget leverresektion af kolorektale levermetastaser (Kaplan-Meier).



Figur 2. Den estimerede femårsoverlevelse for patienter, der har fået foretaget leverresektion af hepatocellulære karcinomer (Kaplan-Meier).

Diskussion

De seneste års forbedrede resultater efter leverresektion har ført til en markant stigning i antallet af patienter, som henvises til kirurgisk behandling [1-3]. En lignende udvikling er observeret på vores afdeling. I 1995-1996 foretog vi således to resektioner pr. år og i 2004 foretog vi 32 resektioner. Dette er en udvikling, der fortsætter, idet vi i 2006 foretog mere end 70 resektioner og i 2007 omkring 100.

Trods den efterhånden beskedne mortalitet er leverresektion stadig et indgreb, som er forbundet med en vis morbiditet. Især galdelækage er et problem. [6]. I nyere større serier [1, 6] er galdelækage rapporteret med en incidens på 1,7-11%. I lighed med i disse serier fandt vi også, at galdelækage var den hyppigste komplikation (7,8%). En anden væsentlig komplikation er blødning, idet massiv blødning og blodtransfusioner er forbundet med en øget morbiditet og mortalitet [7]. Det typiske blodtab efter leverresektioner er på 700-3.000 ml [1, 8], og 25-80% af patienterne angives at have behov for blodtransfusion [9]. Til sammenligning fik 64% af vores patienter blodtransfusion. I lighed med hvad der er angivet i andre rapporter [1, 2], fandt vi, at transfusionsbehovet faldt signifikant gennem årene. Faldet i transfusionsbehov kan skyldes ændret operationsteknik med hyppigere anvendelse af vandjetståle til deling af leverparenkymet i stedet for frakturmetoden (*clamp crushing*). Introduktion af anæstesi med lavt centralt venetryk (<5 mmHg), som nedsætter tilbageblødningen fra levervenerne under delingen af parenkymet [10], kan også have været medvirkende årsag til den reducerede blødning.

Postoperativ leverinsufficiens er en alvorlig komplikation, som er behæftet med stor mortalitet, 2-65% [11]. Forskellige grader af leverinsufficiens forekommer hos op til 8% af patienter

efter større resektioner og hos patienter med cirrose eller svær steatose [1, 9]. I dette materiale fik fire (2,8%) patienter leverinsufficiens efter større resektioner, og en af patienterne døde. Den tidlige æra af leverkirurgien var præget af en høj mortalitet (>20% for de større resektioner). Årsagen til dette var ofte ukontrollabel blødning og efterfølgende infektioner. Gennem de seneste årtier er den postoperative mortalitet reduceret til mindre end 5% efter elektive resektioner på højvolumencentre [1, 2, 9]. Årsagerne til denne positive udvikling har blandt andet været bedre patientseleksion, bedre forståelse for den kirurgiske anatomi, kontrol over den peroperative blødning og bedre håndtering af de postoperative komplikationer. Herudover synes det at være væsentligt, at leverkirurgien er samlet på større hepatobiliære enheder [1, 2, 9, 12], idet der stadig kan ses en mortalitet på omkring 10% i lavvolumencentre [13]. I nærværende materiale var 30-dagesmortaliteten på 1,4%, og der forekom ingen perioperative dødsfald, hvilket svarer til resultaterne på de bedste centre i verden [1, 2, 14]. I det eneste danske arbejde [4], vi har til sammenligning, fandt man en mortalitet på 7,5% efter elektiv resektion af metastaser efter kolorektal cancer.

Resektion med en femårsoverlevelse på 25-41% [15-17] må indtil videre betragtes som guldstandard i behandlingen af levermetastaser efter kolorektal cancer [18]. Prognosen for den enkelte patient vil afhænge af flere faktorer. Således har patienter med en Dukes' C-primærtumor, synkron metastaser, multiple metastaser, præoperativ karcinoembryonalt antigen >200 ng/ml eller største metastase >5 cm i diameter en dårligere prognose end andre, og jo flere faktorer jo dårligere prognose. Eksempelvis er den estimerede femårsoverlevelse 60%, hvis man ikke har nogen af de nævnte variable, hvorimod femårsoverlevelsen kun er 14%, såfremt man har

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

alle fem variable [16]. I dette materiale var den estimerede femårs overlevelse 39%, hvilket svarer til, hvad man har fundet i andre større serier [15-17]. I forhold til, hvad der er angivet i andre materialer [14, 15], havde en større del af vore patienter synkrone metastaser (75% vs. 20-52%), hvilket som nævnt er et dårligt prognostikum. Årsagen til den store andel af patienter med synkrone metastaser i vores materiale kendes ikke. Men den opfølgning, der i dag tilbydes patienter, der er opereret for kolorektal cancer, er tilsyneladende ikke suffiecient nok til at finde de patienter, der får metakrone levermetastaser. Kun 14% af vores patienter havde metastaser i begge leverlapper. Dette er væsentligt mindre, end hvad der ses i andre materialer, for eksempel havde 40% af patienterne fra Sloan-Kettering Cancer Center i New York [16] bilaterale levermetastaser. En årsag til denne store forskel kunne være, at der herhjemme stadig hersker en vis nihilisme over for denne patientgruppe. Her må det understreges, at såfremt man opnår en resektion, hvor tumoren er makro- og mikroskopisk radikalt fjernet, er prognosen også for disse patienter rimelig god, med en estimeret femårsoverlevelse på 29-32% [16].

Det gælder for patienter med HCC, som det gælder for patienter med levermetastaser efter kolorektal cancer, at eneste mulighed for langtidsoverlevelse er leverresektion. Ud over tumorkarakteristika som tumorstørrelse, antal tumorer, vaskulær invasion og dysplasi grad er prognosen for HCC oftest også afhængig patientens leverfunktion, idet ca. 70% af disse tumorer udvikles i cirrotiske lever. Med en god leverfunktion kan selv patienter med store (>5 cm i diameter) og multiple (>3) tumorer opnå en femårsoverlevelse på op til 39% [19]. Til sammenligning er femårsoverlevelsen omkring 55% for patienter med et enkelt mindre HCC [20]. Patienterne i dette materiale med HCC med relativt store tumorer (medianstørrelse 10 cm i diameter) havde en femårsoverlevelse på 42%, hvilket viser, at alle patienter med HCC bør henvises til vurdering med henblik på kurativ resektion.

Vi konkluderer, at materialet lever op til international standard, og at femårsoverlevelsen for patienterne med levermetastaser fra kolorektalcancer og HCC er på højde overlevelsen på med de bedste centre i verden. Det anbefales, at alle patienter med tumorer i leveren vurderes af et tværfagligt team bestående leverkirurger, radiologer, radiologiske interventionister og onkologer for at, der kan tages stilling til operabilitet, behov for yderligere undersøgelser, resektion, ablation, *downstaging*, tostadierektion, øgning af volumen af fungerende restlever ved portalveneembolisering, palliativ kemoterapi, tumorembolisering, kemoembolisering eller eksperimentel kemoterapi.

Litteratur

- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2002;236:397-407.
- Ponn RT, Fan ST, Lo CM et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases. *Ann Surg* 2004;204:698-710.
- Adam R, Chiche L, Aloia T et al. Hepatic resection for noncolorectal non-endocrine liver metastases: analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524-35.
- Pedersen IK, Burcharth F, Roikjær O et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer: indications and results. *Dis Colon Rectum* 1994;37:1078-82.
- Strasberg S, Belghiti J, Clavien PA et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HBP* 2000;3:333-9.
- Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. Bile leakage and liver resection: where is the risk? *Arch Surg* 2006;141:690-4.
- Logge JPA. Hemostasis in liver resection surgery. *Semin Hematol* 2004;41:70-5.
- Sitzmann JV, Greene PS. Perioperative predictors of morbidity following hepatic resection for neoplasm a multivariate analysis of a single surgeon experience with 105 patients. *Ann Surg* 1994;219:13-7.
- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000;191:38-46.
- Melendez JA, Arslan V, Fischer ME et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. *J Am Coll Surg* 1998;187:620-6.
- Schneider P. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin N Am* 2004;84:355-73.
- Choti MA, Bowman HM, Pitt HA et al. Should hepatic resections be performed at high-volume referral centers? *J Gastrointest Surg* 1998;2:11-20.
- Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA et al. Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg* 2003;138:185-91.
- Fernandez F, Drebin JA, Linehan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004;240:438-50.
- Jenkins LT, Milikan KW, Bines SD et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997;63:605-10.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230:309-18.
- Yamaguchi A, Kurosaka Y, Kanno M et al. Analysis of hepatic recurrence of colorectal cancer after resection of hepatic metastases. *Int Surg* 1993;78:16-9.
- Hamady ZZR, Kotru A, Nishio H et al. Current techniques and results of liver resections for colorectal liver metastases. *Br Med Bull* 2004;70:87-104.
- Kelvin KNg, Vauthey JN, Pawlik TM et al. Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database. *Ann Surg Oncol* 2005;12:1-10.
- Shimozawa N, Hanazaki K. Longterm prognosis after hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004;198:356-65.

Korrespondance: André Wettergren, Kirurgisk Afdeling CTX, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.
E-mail: wettergren@dadlnet.dk

Antaget: 10. marts 2008
Interessekonflikter: Ingen