

Nye leverkirurgiske teknikker

Få komplikationer og flere fordele?

Overlæge Morten Wøjdemann, afdelingslæge Claus Riber & overlæge Flemming Burcharth

Herlev Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D

Resume

Introduktion: Selve delingen af leveren i forbindelse med leverkirurgi er den blodigste del af operationen. Nye, såkaldte forseglingsteknikker er udviklet til denne del af kirurgien og kan nedsætte behovet for blodtransfusioner, der er vist at have negativ virkning på morbiditet og mortalitet. Forseglingsteknikker sparer sundt levervæv, og flere patienter vil måske være kandidater til radikal leverkirurgi. Med disse teknikker kan leveren deles uden afklemning af vena portae og arteria hepatica, og leveriskæmi kan næsten undgås. Radikal kirurgisk behandling af levermetastaser kræver i stigende grad kombination af resektioner og ablation.

Materiale og metoder: Der blev foretaget en retrospektiv analyse af 22 patienter, der var i alderen 60-71 år og var blevet henvist til behandling af synkrone eller metakrone levermetastaser efter kolorektal cancer og i 2006 var blevet opereret med forseglingsteknikker. To nyere typer udstyr, baseret på radiobølger, blev anvendt, enten Habib Sealer eller TissueLink. Transfusionsbehov og operationsdata, herunder transfusionsbehov og komplikationer blev opgjort.

Resultater: Tredivedagesmortaliteten var 0, samlet set var transfusionsbehovet lavere end i litteraturen, og med den ene type udstyr (Habib Sealer) var der ikke behov for transfusioner. 27% af patienterne fik foretaget resektion kombineret med radiofrekvensablation af modsidige metastaser.

Konklusion: Forseglingsteknikker er velegnet til moderne leverkirurgi. Morbiditet, mortalitet og langtidsoverlevelse kan forbedres, hvis vi helt kan undgå transfusioner. Muligvis kan flere patienter blive kandidater til radikal leverkirurgi.

Traditionelt har leverkirurgi været potentielt blodig, og ofte har det været nødvendigt med erstatning af det tabte volumen med blodtransfusioner. Ved cancerkirurgi i almindelighed er det påvist, at disse transfusioner har en række negative effekter på immunforsvar og overlevelse [1, 2]. Derfor er fornyet fokus på mindre blødende leverresektioner opstået i kølvandet på stigende evidens for at patienter, der ikke får blodtransfusioner, har lavere perioperativ mortalitet og morbiditet samt færre antal indlæggelsesdage end patienter, der får blodtransfusioner. Muligvis er der på lang sigt også en øget overlevelse for patienter, der opereres for primær levercancer og levermetastaser [2].

Det store kvantespring i leverkiriurgiens historie kom med *Claude Couinauds* anatomiske model for leverens inddeling i lapper og segmenter samt deres respektive arterielle, portale og venøse karforsyning og de korresponderende galdeveje [3]. Sammen med udviklingen i det anæstesiologiske speciale og intensiv terapi, muligheden for blodtransfusion og forståelse af betydningen af leveriskæmi (Pringles manøvre) blev det nu muligt at reducere mortaliteten fra ca. 15% i 1960'erne til de nuværende 2-3% [4]. Selve delingen af leverens parenkym, transsektionen, blev i starten foretaget med stumpe instrumenter, elkoagulation eller den klassiske *finger-fracture technique*, hvor vævet knuses mellem fingrene (eller med Péans arterieklemme) og efterlader kar og galdeveje, som så kan deles med ligaturer, clips og gennemstikninger. Sidstnævnte teknik anvendes stadig, men er de fleste steder erstattet med mindre blodige transsektioner, som f.eks. anvendelse af ultralydskalpel, laser, *water-jet* og staplere [5]. Denne udvikling fortsætter, og nu tilstræbes det helt at undgå blodtransfusioner, hvilket er blevet muligt med introduktion af de såkaldte forseglingsteknikker, når leveren deles [6, 7].

To nyere forseglingsteknikker, baseret på radiobølger præsenteres (**Figur 1** og **Figur 2**). Samme teknik har i flere år været anvendt til lokal destruktion af metastaser i bl.a. lever, lunger og nyrer eller til tumorfjernelse ved cancer mammae, den såkaldte radiofrekvensablation (RFA). RFA-energi forårsager skrumpning af kollagen og derved fusion af mindre kar og galdegange, hvis lumina derved oblitereres permanent [6, 7]. I princippet varmes levervævet langsomt op langs den planlagte resektionslinje, således at vævet med kar og galdegange forsegles inden deling. Herved reduceres eller undgås blødning og galdelækage fra resektionsfladen. Til operativ leverkirurgi er der udviklet to forskellige, kommercielt tilgængelige typer udstyr med hver deres udformning og anvendelse. Begge typer af udstyr kræver specielle styr/håndtag og nåle. Det ene system kræver en særlig RFA-generator, mens det andet kan kobles til flere almindelige elkirurgiske generatorer. Forseglingen af levervævet rummer flere fordele, idet leveren kan deles uden samtidig afklemning af gennemblødningen fra vena portae og arteria hepatica (Pringles manøvre), hvorved man helt undgår iskæmi af restleveren. Ligeledes kan der foretages tumorexcisioner, dvs. mere lokale, ikkeanatomiske resektioner, eller resektioner på tværs af leversegmenter. Dette sparer sundt levervæv i forhold til de klassiske, anatomiske leverresektioner, hvor man følger levervenerne eller segmenterne (pedikelkirurgi) og fjerner større funktionelle enheder i leveren. Teoretisk set kan flere tumorer eller meta-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

staser fjernes uden frygt for efterfølgende levercoma, og flere patienter ville kunne være kandidater til radikal kirurgi.

Materiale og metoder

Der blev foretaget en retrospektiv analyse af 22 konsekutive patienter, der blev henvist til behandling af synkron eller metakron levermetastaser i 2006 efter primær operation af kolorektal cancer (alle med Dukes C) og var i alderen 50-82 år. Elleve kvinder og 11 mænd blev behandlet med klassisk hemihepatektomi, segmentresektioner, ikkeanatomisk resektion evt. kombineret med samtidig RFA, hvis modsidige metastaser var til stede, efter afdelingens vanlige retningslinjer. Operatørerne har efter oplæring frit kunnet vælge vanligt udstyr eller forseglingsteknik med enten Habib Sealer eller Tissue-Link til selve transektionen af leveren. Da disse teknikker allerede er udbredt og afprøvet [6, 7], er procedureerne i overensstemmelse med Helsinkideklarationen og har ikke særskilt været anmeldt til en videnskabetisk komité. Data er opgjort som gennemsnitsværdier med 95% konfidensintervaller (KI) ved sammenligninger er anvendt uparret t-test med angivelse af tosidede p-værdi.

Resultater

Femten patienter blev opereret med Tissue-Link og syv med Habib Sealer, der var ikke statistisk signifikante forskelle mellem grupperne med hensyn til alder (gennemsnit 66 år versus 65 år, 95% KI: 61-71/60-70 år), operationstid (gennemsnit 294 versus 240 minutter, 95% KI: 223-365/176-301 minutter), total blødning (gennemsnit 1.363 versus 814 ml, 95% KI: 1.002-1723/344-1.284 ml) eller antal indlæggelsesdage (gennemsnit ti dage versus otte dage, 95% KI: 4-15/6-10 dage). Dog blev der givet statistisk signifikant mere blod perioperativt til de patienter, der blev opereret med TissueLink, end til dem, der blev opereret med Habib Sealer (otte versus nul portioner blod, $p < 0,01$).

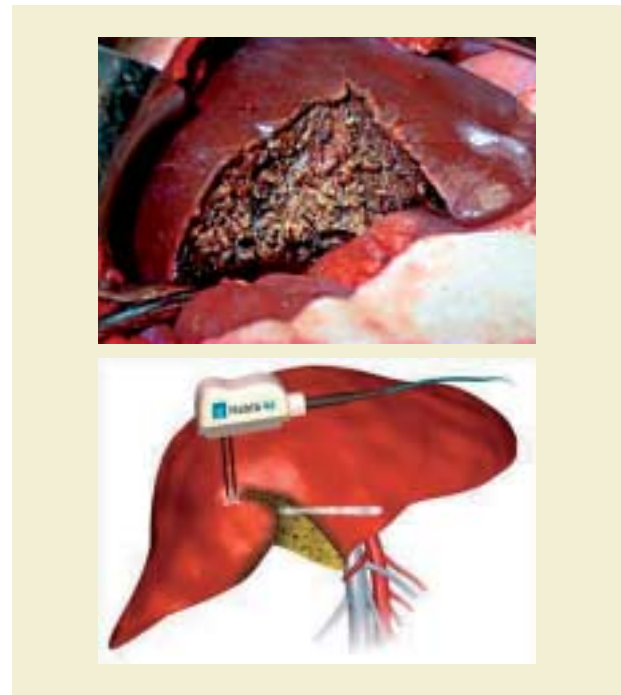
Mortaliteten (30-dage) var nul, og der var ingen operationskrævende komplikationer (Tabel 1), bortset fra en patient, der måtte reopereres pga. mekanisk tyndtarmsileus. Tre patienter fik absces i resektionsfladen, heraf kunne en henføres til galdelækage og to til bakteriel inficeret vævsnekrose langs resektionsfladen. Disse abscesser blev dræneret ultralydvejledt og kunne behandles uden reoperation eller aflastning ved stent i galdevejene.

Diskussion

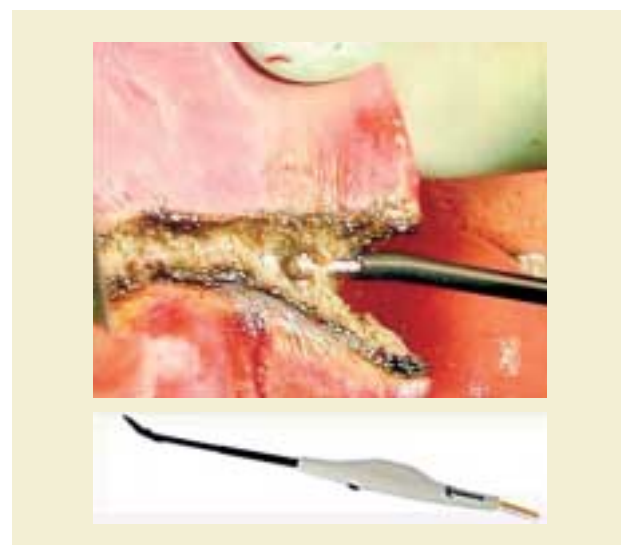
Denne præliminære opgørelse viser, at forseglingsteknikker til transektion af levervævet kan anvendes sikkert på en leverkirurgisk afdeling, og at leveriskæmi stort set kan undgås (Tabel 1.) Behovet for blodtransfusioner er lille og kan yderligere reduceres, idet kun en enkelt patient fik fire portioner blod, mens tre patienter fik 1-2 portioner. Sidsnævnte kunne formentlig helt være undgået. Disse resultater er på højde med resultaterne fra de bedste udenlandske leverkirurgiske afde-

linger [2], mens andre specifikt har kunnet vise et lavere transfusionsbehov ved valg af *finger-fracture*-teknik under samtidig Pringlemanøvre end ved bl.a. TissueLink [6]. Imidlertid var der et større samlet transfusionsbehov (22% versus 18% af patienterne i vores studie), mens transfusionsbehovet var nul ved anvendelsen af HabibSealer i denne opgørelse [8].

Det bemærkes, at seks patienter (27%) samtidig fik foretaget



Figur 1. Ikkeanatomisk resektion af segment VI/VII foretaget med HabibSealer (øverst), skematisk fremstilling af forseglingen med efterfølgende deling af vævet med skalpel (nederst).



Figur 2. Levervævet forsegles og deles i samme arbejdsgang med TissueLink (øverst) hvor flere typer styr findes (nederst).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Antal udførte procedurer med forseglingsteknikker, transfusionsbehov, evt. samtidig radiofrekvensablation (RFA) og indlæggelsesdage, n = 22.

	Segment eller ikke-anatomisk resektion	Hemi-hepatektomi	Pringles manøvre	Samtidig RFA	SAG-M behov	Indlagt antal dage
HabibSealer (n = 7)	5	2	1	2	0	8
TissueLink (n = 15)	11	4	1	4	8	10

SAG-M = saltvand, adenin, glukose og mannitol.

RFA af modsidige metastaser, at kombinationen med klassiske resektioner, ikkeanatomiske resektioner og segmentresektioner gør, at flere patienter formentlig vil kunne behandles kurativt, netop fordi man ved disse forseglingsteknikker sparer levervæv (Figur 1 og Figur 2). Dette understøttes delvist af den internationale database LiverMetSurvey for levermetastaser, hvor mere end 100 afdelinger verden over indrapporterer behandlingsresultater [9]. Fra denne database er det påvist, at kombinationen af resektion og RFA øger antallet af resektable patienter med 6%, hvor der i nærværende undersøgelse er anvendt kombinationsmodaliteten hos 27% af patienterne. Denne forskel afspejler afdelingens store erfaring med RFA og en aggressiv kirurgisk, kurativt indstillet indstilling til levermetastaser. At resektion naturligvis er guldstandard, men at kombination med RFA vil blive forsøgt, hvis samtlige metastaser kan saneres trods mere udbredt sygdom, end der kan fjernes med de klassiske leverresektioner. Dokumentation af dette forhold ville kræve en dansk baseret database for at belyse, hvilke patienter der fra andre leverkirurgiske afdelinger henvises til kemoterapi primært, ligesom der kunne være bias i henvisningsmønstret i retning af mere udbredt metastasering, idet afdelingen varetager en landsdækkende eksperimentel behandlingsprotokol for inoperable levermetastaser.

Eneste forskel mellem de to valgte teknikker var antallet af transfusioner, hvilket afspejler, at man med HabibSealer hurtigere og mere effektivt forsegler levervævet, men at den er svær at bruge tæt på leverhilus, mens TissueLink er langsommere at arbejde med, men god til dissektion tæt på rørstrukturer. Fremover vil vi hos den enkelte patient kombinere disse teknikker afhængigt af forholdene, da de hver især har deres fortrin. Overordnet set blev HabibSealer anvendt hyppigere end TissueLink, hvilket naturligvis afspejler kirurgens præference, men også det forhold, at to ud af fire af kirurgerne har været på studieophold på den afdeling, hvor HabibSealer er udviklet. For alle patienter gælder det, at levertranssektionen kun udføres, når det centrale venetryk var bragt ned til højst 5 mmHg, enten farmakologisk eller ved lejeskift (anti-Trendelenborgs leje) i tæt samarbejde med anæstesiologerne [10].

Galdelækage er en kendt komplikation i forbindelse med

leverkirurgi, og der har været rapporteret om højere incidens ved nogle af de nyere teknikker, der er baseret på mikrobølger og ultralydskalpel, end ved de ældre metoder [8, 11, 12]. I vores materiale var der en patient med ikkekirurgisk behandlingskrævende galdelækage (< 5%), hvilket ligger i den lave ende af tidligere rapporterede frekvenser (7-24%) for galdelækage [11].

Antallet af patienter i nærværende materiale sandsynliggør, at der kunne være en vis indlæringskurve, og at frekvensen af disse komplikationer vil falde med tiden [6, 11].

Ved anvendelsen af disse forseglingsteknikker opnås der yderligere 3-10 mm resektionsmargin, idet dette svarer til dybden af den inducerede RFA-nekrose. Prisen kan dog både teoretisk og praktisk være abscesdannelse, som observeret i vores materiale, hvor to patienter fik bakterielt inficerede abscesser i resektionsfladen (9%), hvilket er et noget højere antal end i andre studier (< 5%), [6-8, 11, 12].

Med indførelsen af forseglingsteknikkerne vil flere patienter kunne være kandidater til radikal leverkirurgi. Til trods for øget fokus på at undgå blodtransfusioner får op til 24% af patienter til leverkirurgi fortsat unødvendige transfusioner (1-2 portioner), og det antages, at morbiditet, mortalitet og langtidsoverlevelse kan forbedres, hvis vi helt kan undgå transfusioner [2]. Det kræver anæstesiologisk ekspertise og f.eks. forseglingsteknikker, når levervævet deles.

De indlysende fordele ved disse teknikker og implementeringen på en række af de store udenlandske levercentre har desværre overhalet muligheden for randomiserede, klinisk kontrollerede undersøgelser og dermed også implementering på evidensbaseret niveau. Der foreligger nu data fra begge teknikker, der er anvendt på alle typer leverkirurgi. Dette endda med færre transfusioner og færre galdelækager [7, 8]. Allerede nu er der også til laparoskopisk leverkirurgi udviklet udstyr, som er under afprøvning. Disse nye forseglingsteknikker vil skabe en nødvendig platform for den videre udvikling af leverkirurgien i retning af minimalt invasive procedurer, uanset om det er cancerkirurgi, laparoskopisk kirurgi, benign kirurgi eller levertransplantationskirurgi med levende donor.

Korrespondance: *Morten Wøjdemann*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D-113, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: mwojde@dadlnet.dk

Antaget: 15. april 2007
Interessekonflikter: Ingen

Taksigelser: Alle patienter blev ligeligt udredt, opereret og behandlet af leverteamets læger, herunder overlæge, med.dr. *Magnus Bergenfeldt*, hvis indsats hermed anerkendes.

Litteratur

1. Mynster T, Christensen IJ, Moesgaard F et al. Effects of the combination of blood transfusion and postoperative infectious complications on prognosis after surgery for colorectal cancer. Danish RANX05 Colorectal cancer study group. *Br J Surg* 2000;87:1553-62.
2. 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.
3. Couinaud C. Bases anatomiques des hépatectomies gauche et droite réglées, techniques qui en déroule. *J Chir (Paris)* 1954;70:933-66.

4. McClusky III D, Lee BA, Skandalakis J et al. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World J Gastroenterol* 1997; 21:330-42.
5. Lin TY. A simplified technique for hepatic resection. *Ann Surg* 1974;180: 959-72.
6. Lesurtel M, Selzner M, Petrowsky H et al. How should transection of the liver be transformed? *Ann Surg* 2005;242:814-23.
7. Poon RT, Tat Fan S, Wong J. Liver resection using a saline-linked radio-frequency dissecting sealer for transection of the liver. *Am Coll Surg* 2005;200:308-13.
8. Weber J-C, Navarra G, Long R et al. New technique for liver resection using heat coagulative necrosis. *Ann Surg* 2002;236:560-63.
9. www.livermets.com/apr 2007.
10. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ et al. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006;12:935-9.
11. Nakayama H, Masuda H, Shibata M et al. Incidence of bile leakage after three types of hepatic parenchymal transection. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1517-20.
12. Kim J, Ahmad SA, Lowy AM et al. Increased biliary fistulas after liver resection with the harmonic scalpel. *Am Surg* 2003;69:815-19.

Hvor meget kan man fjerne af leveren?

Overlæge Peter Ott & overlæge Frank V. Mortensen

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V og
Kirurgisk Afdeling L

Resume

På grund af leverens evne til at regenerere kan man ved kirurgisk resektion fjerne indtil overlevelsgrænsen. Leveren vil vokse ud og antage normalt volumen på få uger og normal funktion på få måneder. Fjernes der for meget, er der risiko for *small-for-size*-syndrom med icterus, koagulopati og eventuelt ascites samt nyre- og lungesvigt. Syndromet udvikles 3-5 dage efter operationen, og mortaliteten er høj. De fleste vil anbefale, at der mindst efterlades, hvad der svarer til 30% af det normale levervolumen efter resektion i en ikkecirrotisk lever. Resektion i en cirrotisk lever tåles dårligere, fordi regenerationsevnen er ophævet, og funktionen af den efterladte leverrest er reduceret. Portal hypertention er i de fleste vestlige lande en kontraindikation for resektion.

Leveren er et livsvigtigt organ, og derfor dør patienten, hvis den del af leveren, som efterlades efter en operation, er for lille til at opretholde livsvigtige funktioner. Samtidig har leveren en enestående evne til at regenerere. Det er derfor muligt for kirurgerne at gå helt til overlevelsgrænsen i forventning om, at leveren regenererer, og leverfunktionen genvindes efter en passende periode. Spørgsmålet om, hvor grænsen går, er derfor relevant ved resektion i leveren. Det gælder ikke mindst ved kirurgi for primær og sekundær levercancer, hvor holdningen – og teknikken – bliver stadigt mere aggressiv. Den tekniske udvikling af levertransplantationer har yderligere aktualiseret problemstillingen. Således sker der internationalt set en stadigt hyppigere anvendelse af *split liver*-teknik, hvor en donorlever deles til to recipienter og *living donor liver*-transplantation, hvor en levende donor giver en del af sin lever til recipienten.

Regeneration

I modsætning til de fleste andre indre organer kan den raske lever regenerere efter kemiske eller fysiske traumer. Hepatocytternes evne til at regenerere er betydelig, og det er således ved forsøg med gnavere sandsynliggjort, at cellerne fra en enkelt lever har regenerationspotentiale til at blive til flere hundrede, måske flere tusinde nye lever. Fjernes et stykke af en normal lever, vokser den tilbageværende rest, indtil normal leverstørrelse og leverfunktion er genopnået. Dette er kendt fra forsøg med dyr, f.eks. rotter, hvoraf praktisk taget alle overlevede 70% hepatektomi, mens omkring halvdelen overlevede 90% hepatektomi, hvor kun 10% af leveren efterlades. Normalt er omsætningen af leverceller forholdsvis langsom, men efter massiv resektion kan op til 90% af hepatocytterne være i deling. Væksten er reguleret ved en form for negativ feedback, men patofysiologien er kun sparsomt belyst, bortset fra at cytokiner og vækstfaktorer antageligt spiller en vigtig rolle.

Leveren hos mennesker kan regenerere med betydelig hastighed. Marcos [1] anvendte magnetisk resonans (MR)-baseret bestemmelse af levervolumen til sekventiel undersøgelse af 31 patienter, som havde fået fjernet højre leverlap med hen-

Hvor meget kan man fjerne af leveren?

Resektion i en ikkecirrotisk lever:

Leveren regenererer til næsten normal størrelse på fire uger

En leverrest på 30% efter resektion er normalt tilstrækkelig

Resektion i cirrotisk lever:

Tåles meget dårligere på grund af nedsat funktion og hæmmet regeneration

Portal hypertention er normalt kontraindikation