

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

holdes inden for snævre rammer. Som det ses efter øgning af den centrale temperatur til f.eks. 38°C, kræver en stabil ScO₂, at behandlingen af patienter med leversygdom retter sig mod langt højere værdier for Q og SvO₂ end dem, der ses hos raske personer.

Korrespondance: *Niels H. Secher*, Anæstesiologisk Klinik, Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: nhsecher@rh.regionh.dk

Antaget: 1. september 2007

Interessekonflikter: Maskine til hurtig administration af blod er skænket af A.P. Møllers og Hustru Chastine Mc-Kinney Møllers Fond til Almene Formål. Denne artikel er støttet af Aase og Ejnar Danielsens Fond.

Litteratur

1. Ejlersen E, Larsen FS, Pott P et al. Hepatectomy corrects cerebral hyperperfusion in fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1994;26:1794-5.
2. Larsen FS, Ejlersen E, Strauss G et al. Cerebrovascular metabolic autoregulation is impaired during liver transplantation. *Transplantation* 1999; 68: 1472-6.
3. Braunfeld M. Anesthesia for liver transplantation. I: Schwartz AJ, red. ASA 29. Park Ridge, IL, USA: The American Society of Anesthesiologists, 2001:83-96.
4. Ejlersen E, Sode P, Skak C et al. Regional electrical impedance and shunt flow during orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3: 153-9.
5. Harms MP, Van Lieshout JJ, Jenstrup M et al. Postural effects on cardiac output and mixed venous oxygen saturation in humans. *Exp Physiol* 2003;88: 611-6.
6. Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH et al. Monitoring of perioperative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:331-40.
7. Madsen PL, Secher NH. Near-infrared oxymetry of the brain. *Prog Neurobiol* 1999;58:541-60.
8. Matzen S, Perko GE, Groth S et al. Blood volume distribution during head-up tilt induced central hypovolaemia in man. *Clin Physiol* 1991;11:411-22.
9. Rasmussen P, Dawson E, Nybo L et al. Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectroscopy in frontal lobe of humans. *Cerebral Blood Flow Metab* 2007;27:1082-93.
10. Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I et al. Immediate and liberal administration of platelets and plasma improves survival in patients operated for a ruptured AAA. *Transfusion* 2007;47:593-8.

Kombineret leverresektion og radiofrekvensablation af kolorektale levermetastaser

Læge Anne-Sofie Kannerup, overlæge Dennis Tønner Nielsen, overlæge Sten Møllerup Sørensen & overlæge Frank Viborg Mortensen

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

Resume

Introduktion: Leverresektion kombineret med radiofrekvensablation (RFA) er en ny behandling til patienter med kolorektale levermetastaser, der ellers ikke ville være tilgængelige for lokal behandling med kurativt sigte.

Materiale og metoder: Atten patienter med kolorektale levermetastaser blev behandlet med kombineret leverresektion og RFA. Behandlingskontrol blev udført med computertomografi af thorax og abdomen efter en, fire, otte og 12 måneder og herefter hver sjette måned frem til, at behandlingen af patienten blev afsluttet efter fem års recidivfrihed. Slutmål for studiet var recidiv og overlevelse.

Resultater: Elleve mænd og syv kvinder med en medianalder på 65 år (spændvidde: 41-78 år) blev behandlet med kombineret operation og RFA. Syvogtres levermetastaser blev behandlet, 34 af disse med resektion. Median opfølgningstid for gruppen var 35 måneder. Den estimerede femårsoverlevelse var på 34%. Tolv patienter fik i perioden recidiv og blev henvist til anden behandling.

Konklusion: Kombineret operation og RFA kan med fordel tilbydes en gruppe patienter, der ellers kun var egnede til kemoterapi.

Kolorektal cancer (KRC) er i de vestlige lande en af de hyppigste kræftsygdomme. I Danmark forekommer der ca. 3.500 nye tilfælde årligt [1, 2]. På diagnositidspunktet af primær cancer har ca. 25% levermetastaser, såkaldte synkroner metastaser, og yderligere ca. 25% får, efter at primær cancer er behandlet, diagnosticeret levermetastaser, såkaldte metakrone metastaser. 90% af de patienter, der dør af KRC, har levermetastaser. Prognosen for patienter med ubehandlede kolorektale levermetastaser er dårlig med en medianoverlevelse på ca. ti måneder [3]. Trods fremskridt i behandlingen med kemoterapi, er den maksimalt rapporterede medianoverlevelse ved systemisk behandling 24 måneder [4, 5]. Leverresektion anses i dag for at være den mest effektive behandling af kolorektale levermetastaser i kurativt øjemed. Denne behandling er imidlertid kun mulig for 5-15% af de patienter, der er blevet radikalt opereret for deres primære KRC [6]. Kravene til leverresektion er, at der ikke er ekstra hepatisk spredning, at tumoren kan radikalt opereres, og at operationen efterlader tilstrækkeligt med funktionelt levervæv til, at patienten kan overleve.

I de senere år har termisk ablation i form af radiofrekvensablation (RFA) vundet indpas som en lokal behandlingsmodalitet med kurativt sigte af kolorektale levermetastaser med en rapporteret femårsoverlevelse på 37-44% [7-9].

Kombineret RFA-behandling og leverresektion giver mulighed for at behandle nogle af de patienter, der på grund af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

tumorstørrelse, -antal og -udbredelse ellers ikke var tilgængelig for lokal behandling med kurativt sigte.

Formålet med det aktuelle studie var at opgøre langtids-overlevelsen ved kombineret leverresektion og RFA-behandling med kurativt sigte hos patienter, hvis sygdom ellers kun var tilgængelig for systemisk, pallierende behandling i form af kemoterapi.

Materiale og metoder

Alle patienter, der modtages på afdelingen med levertumorer, herunder kolorektale levermetastaser, vurderes en gang ugentlig af et multidisciplinært leverteam bestående af en leverkirurg, en interventionel radiolog, en onkolog, en hepatolog og en læge med speciale i positronemissionstomografi. Ved konferencen visiteres patienterne til lokalbehandling med kurativt sigte eller til systemisk pallierende kemoterapi. De patienter, der får systemisk pallierende kemoterapi, vurderes efterfølgende regelmæssigt med henblik på, om de via en *downstaging* vil være egnede til lokalbehandling med kurativt sigte. I 2006 vurderede det tværfaglige team 212 nye patienter med kolorektale levermetastaser. Herefter blev 64 patienter visiteret til systemisk kemoterapi, 33 fik foretaget leverresektion, 39 blev RFA-behandlet, otte fik kombineret RFA-behandling og leverresektion, 15 blev henvist til stereotaktisk strålebehandling, en blev kemoemboliseret, og fire patienter fik ingen behandling. Patienterne blev prospektivt registreret i en database.

I dette studie blev data fra den prospektive database kombineret med data indsamlet retrospektivt fra patienternes journaler. Patienterne blev visiteret til kombineret resektion og RFA-behandling, hvis metastasernes størrelse og/eller antal umuliggjorde kirurgi eller RFA alene. Atten patienter opfyldte kriterierne for kombineret leverresektion og peroperativ RFA-behandling. De inkluderede patienter fik behandling i perioden mellem august 2002 og april 2007 fraset en enkelt patient, der blev opereret tilbage i maj 2000. Den præoperative vurdering af patienterne med henblik på operabilitet bestod i en almen vurdering af patientens fysiske tilstand samt en kombination af computertomografi (CT) af thorax og abdomen, laparoskopi (LAP) og laparoskopisk ultralydskanning (LUS). Hos fire patienter lod LAP/LUS sig ikke gøre på grund af adhærencer. Patienterne blev visiteret til kombineret resektion og RFA-behandling i tilfælde af, at der ikke var ekstrahepatisk sygdom, at radikal behandling var mulig, og at man ville efterlade tilstrækkeligt levervæv til, at patienten kunne overleve. I alle tilfælde var lokal behandling med kurativt sigte kun mulig ved at kombinere leverresektion og RFA-behandling.

Alle patienter gennemgik kombineret leverresektion og RFA-behandling i samme operation. Umiddelbart efter laparotomien blev der lavet en intraoperativ ultralydskanning for at kortlægge den endelige placering af tumor(er), tumorstørrelse og -antal. Herefter blev den endelige behandlingsstrategi

fastlagt. Leverens anatomi blev defineret i henhold til Couinauds klassifikation [10]. I de fleste tilfælde blev leverresektionen foretaget før RFA-behandlingen. Afhængigt af tumorstørrelse blev RFA'en udført med en internt afkølet enkelt- eller *cluster*-elektrode (Cool-tip; Radionics, Burlington, Mass). Den aktive elektrode var forbundet til en 500 kHz/150-200 W monopolar generator (Radionics), og 2-4 passive elektroder blev placeret på patientens lår. Lokal vævstemperatur og -impedans blev målt kontinuerligt. Der blev appliceret energi i op til 12 minutter i hver tumor. Den opnåede kerntemperatur var mindst 70 °C. Tragtablation blev udført for at undgå tumorudsæd og blødning langs nåletragten (**Figur 1**).

Opfølgning efter operationen blev udført ved CT af abdomen og thorax efter en, fire, otte og 12 måneder og herefter hver sjette måned frem til behandlingen af patienten blev afsluttet efter fem års recidivfrihed.

Slutmål for studiet var recidiv og overlevelse. Recidiv blev defineret som det tidspunkt, hvor videre lokal kurativ behandling af sygdom i leveren eller ekstra hepatisk sygdom ikke længere var mulig.

Statistik

Overlevelsestid og tid fra operation til recidiv blev beregnet ved hjælp af Kaplan-Meier-metoden. Overlevelse var defineret som tiden fra diagnosticeringen af levermetastasen til død eller det tidspunkt, hvor opgørelsen fandt sted.

Resultater

Atten patienter fik foretaget kombineret leverresektion og RFA. **Tabel 1** viser karakteristika for gruppen. Seks patienter fik præoperativ kemoterapi. I alt 67 levermetastaser blev behandlet ved kombineret leverresektion og RFA, 34 af disse tumorer med resektion. Fordelingen af tumorer fremgår af **Tabel 2**. Operationsproceduren og mortalitet fremgår af **Tabel 3**.



Figur 1. En patient, som har fået foretaget en venstresidig lobektomi. Galdeblæren er fjernet. Peroperativt radiofrekvensablation udføres med en *cluster cool tip*-elektrode. Tumoren er placeret på grænsen mellem højre leversegment 5 og 6.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Tabel 1. Karakteristik af de 18 patienter, der blev behandlet med leverresektion og radiofrekvensablation.

	Medianalder 65 år (spændvidde 41-78 år)	
	n	%
<i>Køn</i>		
Mænd	11	61
Kvinder	7	30
<i>Placering af tumor</i>		
Rectum	9	50
Colon	9	50
Synkrone	14	78
Metakrone	4	22

Tabel 2. Fordelingen af tumorer.

	Gennemsnit (spredning)	Median
Samlet antal tumorer pr. patient	3,7 (2-8)	3,5
Antal tumorer pr. resektion	1,9 (1-4)	1,5
Antal tumorer pr. radiofrekvensablation	1,8 (1-7)	1,0
Størrelse af resektion, cm.	2,4 (0,5-8)	2,0
Størrelse af radiofrekvensablation, cm	1,7 (0,5-4)	1,5

Tabel 3. Operationsprocedurer.

Operationsprocedure	n	%
1 segment	4	22
2 segmenter	9	50
Kileresektion	3	17
Venstresidig hepatektomi	1	5,5
Højresidig hepatektomi	1	5,5
Mortalitet	0	

Den mediane overlevelse for hele gruppen var 35 måneder med en median opfølgning på 30 måneder (spændvidde: 4-60 måneder). Den estimerede et-, to- og treårsoverlevelse var henholdsvis 100%, 86,7% og 45%. Femårsoverlevelsen var på 34% (spændvidde: 14-61%) med en recidivfri overlevelse på 17 måneder (**Figur 2**). Fem patienter fik i den recidivfri periode gentaget RFA-behandlingen, og en enkelt patient fik foretaget reresektion.

Tolv patienter (67%) fik recidiv i opfølgingsperioden. Syv af disse (57%) fik recidiv i lungerne og blev henvist til kemoterapi. Fire patienter fik recidiv i leveren, som ikke var tilgængelig for lokal behandling, og blev ligeledes henvist til kemoterapi. En patient fik recidiv i leveren, der ikke var tilgængelig for RFA-behandling, men blev behandlet med stereotaktisk strålebehandling.

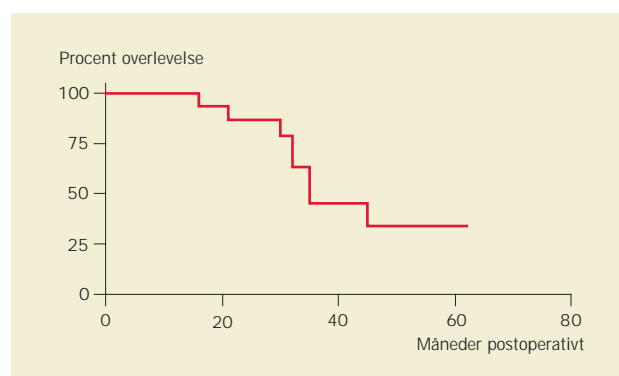
Diskussion

Omkring 50% af de patienter, der får KRC, diagnosticeres på et tidspunkt med kolorektale levermetastaser. Hovedparten af dem, der dør af KRC, dør på grund af deres levermetastaser. Leverresektion anses i dag for at være den bedste potentielle

kurative behandling for kolorektale levermetastaser. Femårsoverlevelsen efter leverresektion for patienter med isolerede levermetastaser ligger på 30-58% [11-15]. Til sammenligning er medianoverlevelsen uden behandling ca. ti måneder, afhængigt af udbredelsen af sygdommen og tidspunktet for diagnosticeringen [3]. Desværre er de fleste patienter ikke kandidater til operation, og kun 5-15% kan tilbydes denne behandling. Traditionelt har indikationerne for resektion af levermetastaser været, at der ikke må være ekstrahepatisk tumorspredning, at der efterlades tilstrækkeligt funktionelt levervæv efter operation til, at patienten kan overleve, og at operationen kan foretages radikalt. Patienterne i dette studie havde ikke været kandidater til lokal behandling med kurativt sigte, hvis ikke det havde været for den kombinerede behandling, men var i stedet blevet henvist til systemisk behandling i form af kemoterapi. Resultaterne af systemisk kemoterapi afhænger i høj grad af, hvilket regimen der bruges, men generelt er etårsoverlevelsen rapporteret til at være omkring 60%, toårsoverlevelsen under 30%, og meget sjældent registreres femårsoverlevelse [4, 16-18].

Gennem de senere år har flere alternative behandlinger været tilbudt de patienter, der ikke opfylder indikationerne for operation eller har recidiv efter kirurgisk behandling, og hvor en fornyet resektion ikke er mulig. RFA har været en af disse alternative behandlingsmetoder. RFA er en sikker og effektiv behandling til lokal tumorkontrol af små tumorer. Succesraten er imidlertid afhængig af flere faktorer. I en multivariatundersøgelse [19] har man påvist signifikant mindre recidivrater hvis man behandler små tumorer, og hvis behandlingen udføres peroperativt. I nationale og internationale studier har man påvist en median overlevelse på op til 44 måneder ved behandling af tumorer op til 3 cm [7-9]. RFA-behandling er således et godt alternativ til resektion af mindre tumorer, og netop på denne baggrund bør man lave et randomiseret studie, hvori man sammenligner RFA-behandling med kirurgi, for at præcisere RFA's betydning for patienterne.

Ved at kombinere RFA med leverresektion, som gjort i studiet her, forøges antallet af patienter, der er kandidater til lokal



Figur 2. Kaplan-Meiers overlevelseskurve for patienter, der er behandlet med kombineret leverresektion og radiofrekvensablation.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

behandling med kurativt sigte, idet man ved kombinationen kan radikalbehandle patienten og samtidig efterlade tilstrækkeligt med levervæv til overlevelse. Resektion og RFA-behandling kan føre til langtidsoverlevelse for en gruppe af patienter, der tidligere kun havde kemoterapi som alternativ og dermed en dårligere prognose for overlevelse end vist i denne opgørelse og i en opgørelse af *Fioole et al* [15]. Det er ikke muligt direkte at sammenligne kombineret resection og RFA-behandling med en anden behandlingsform, såsom RFA alene eller resection alene, på grund af forskellighed i selektion af patienter til disse behandlinger. Alligevel er femårsoverlevelsen på 34% i dette studie sammenlignelig med overlevelsen i studier, hvor patienterne alene har fået foretaget resection.

Konklusion

Data fra dette studie tyder på, at visse patienter med multifokale levermetastaser med fordel kan tilbydes kombineret leverresection og RFA med betydelig bedret overlevelse til følge. Selektionen af patienter til denne behandling er stadig kompleks og bør kun foretages på centre med multidisciplinære leverteam.

Korrespondance: *Anne-Sofie Kannerup*, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling L, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus.
E-mail: askannerup@gmail.com

Antaget: 11. december 2007

Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Nørgaard M, Iversen LH, Sørensen HT. Kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4157-9.
- Burcharth F, Jensen BV. Behandling af lever- og lungemetastaser fra kolorektal cancer. *Ugeskr Læger* 2005;167:4268-72.
- Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1057-77.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2006;24:3347-53.
- Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10:1059-69.
- Gillams AR, Lees WR. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging* 2005;30:419-26.
- Vogl TJ, Straub R, Eichler K et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;230:450-8.
- Sørensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 2007;48:253-8.
- Couinaud CM. A simplified method for controlled left hepatectomy. *Surgery* 1985;97:358-61.
- Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1271-80.
- 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.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235:759-66.
- Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastasis from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995;32:333-421.
- Fioole B, Jansen MC, van Duijnhoven FH et al. Combining partial liver resection and local ablation of liver tumours: a preliminary Dutch experience. *World J Surg Oncol* 2006;4:46.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:905-14.
- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
- Ruers T, Bleichrodt RP. Treatment of liver metastases, an update on the possibilities and results. *Eur J Cancer* 2002;38:1023-33.
- Muller S, Ni Y, Jamart J et al. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242:158-71.