

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 leverer. 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:

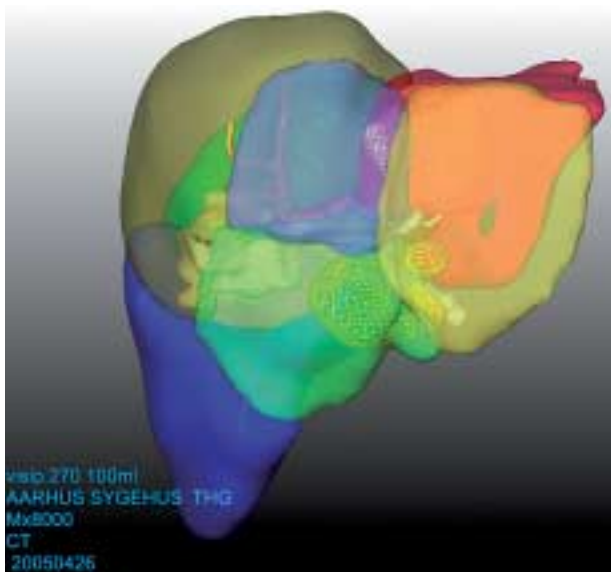
Leveren regenererer til næsten normal størrelse på fire uger

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



Til at vurdere, hvor stor en del af leveren, det vil være nødvendigt at fjerne, findes der i dag software, hvormed man kan billedbehandle computertomografier af leveren med fremstilling af de enkelte segmenter og indtegnning af maligne processer. Programmet muliggør virtuelle operationer med oplysning om, hvor stort et levervolumen, der vil blive efterladt. (Billedet er venligt udlånt af overlæge Dennis Tønner Nielsen, Røntgenafdeling R, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus).

blik på transplantation til en leversyg recipient. Donorerne var omhyggeligt screenet og leverraske. Efter den højresidige hepatektomi havde donorerne i gennemsnit 598 ± 137 g lever tilbage. Efter 7, 30 og 60 dage var den gennemsnitlige leverstørrelse henholdsvis 1.202 ± 171 g, 1.239 ± 128 g og 1.458 ± 104 g. Vægten blev således næsten normal på fire uger. Alaninaminotransferase-, bilirubin- og protrombintid normaliseredes inden for 1-3 uger [1, 2]. Recipientleverne genvandt lige så hurtigt den normale levervægt (fra 862 ± 184 g dag 0 til 1.889 ± 149 g dag 30 efter transplantationen) [1], men lever-tallene normaliseredes noget langsommere.

I modsætning til den raske lever har den cirrotiske lever et meget mindre regenerationspotentiale. Hepatocytternes evne til at dele sig er ganske vist bevaret, men den af bindevæv forstyrrede arkitektur forhindrer organet som helhed i at vokse ud og antage normal funktion. Dette er vist ved sammenligning af histologiske undersøgelser, computertomografi (CT)-baserede levervolumenbestemmelser og kliniske fund efter partiel leverresektion hos patienter med metastatisk sygdom i en ellers rask lever og patienter med cirrose, som blev resecerede på grund af hepatom [3]. Den nedsatte regenerationssevne og den i forvejen svækkede funktion ved cirrose betyder, at resektion tåles meget dårligere af denne gruppe.

Resektion i ikkecirrotisk lever

Hvor meget levervæv og -funktion kan man da undvære? I tidlige studier af patienter med akut fulminant leversvigt fandt man, at overlevelsen faldt drastisk, når galaktoseelimi-

nationskapaciteten faldt til under 30% af det normale. Interessant nok svarer dette kvantitativt nogenlunde til de konklusioner, der kan drages fra de kirurgiske erfaringer, hvad angår den minimalt nødvendige levervolumen.

Ved for stor leverresektion er der risiko for postoperativ leversvigt. Dette opstår inden for 3-5 dage efter kirurgi og viser sig ved gulsot, koagulopati, encefalopati og eventuelt ascites samt nyre- og lungesvigt. Der er det såkaldte *small for size syndrome*, som har høj mortalitet. Spørgsmålet om, hvor lidt lever man kan nøjes med, er blevet belyst i konsekutive serier [4-6] med patienter, der fik foretaget partiel leverresektion på grund af primære eller sekundære levertumorer. CT-baseret volumenbestemmelse før og efter resektion tydede på, at risikoen for postoperativ leversvigt øges betydeligt, hvis mere end 70-75% af leveren fjernes hos yngre voksne (<40 år) [7, 6]. Ved resektion af levercancer er grundsygdommen så farlig, at en mortalitet på op til 5% af nogle anses for at være acceptabel, men i de bedste serier er den betydelig lavere [5]. Afhængigt af hvor stor en mortalitet, der accepteres, anbefaler forskellige forfattere, at mindst 30% [4, 8, 9], 35% [6] eller 40% [9] af den fysiologiske levermasse rester efter en operation, men nogle steder arbejder man i dag med en grænse helt ned til 25% [2]. Den fysiologiske levermasse estimeres da som 2,5% af legemsvægten. Kravet er højere hos ældre, som tåler resektion dårligere [9]. Selv på centre, hvor man er rutinerede og har lav mortalitet, stiger længden af det postoperative ophold på intensivafdelingen, når den resterende lever kommer ned omkring 30%, i modsætning til, når den er på 40% og 50% [8].

Kronisk hepatitis B eller hepatitis C uden cirrose øger kun i begrænset omfang risikoen, idet en restlever på >250 g/m² legemsoverflade svarende til ca. 30% af den fysiologiske levervægt anses for at være tilstrækkelig [2, 9]. Steatose, hvad enten den er alkoholisk eller nonalkoholisk betinget, øger risikoen ved resektion, hvis antallet af steatotiske leverceller overstiger 30% [2, 9]. Ved steatosegrad over 60% tåles kun mindre resektioner [2, 9]. Medicinsk komorbiditet øger ligesom blodtryksfald, stort transfusionsbehov og andre årsager til hepatisk iskæmi mortaliteten ved leverresektion [2]. Præoperativ kemoterapi, kan yderligere øge risikoen for postoperativ leversvigt [9].

Partiel portal embolisering kan i nogle tilfælde benyttes til at rykke grænsen på de 30%. Hvis den portale blodforsyning til en leverlap emboliseres, atroferer denne, mens den modsidige vokser. Dette benyttes i stigende grad til forbehandling 3-4 uger før resektion, hvorved den efterladte leverrest eventuelt kan bringes op i det »sikre« område på over 30% af legemsvægten [9]. Effekten er mere sparsom hos patienter med cirrose og kan ikke anvendes, hvis der er portal hypertension [9].

Ved transplantation af partiel lever fra en levende donor er der både spørgsmålet om, hvad der mindst skal lades tilbage hos donoren, og hvor lidt recipienten kan nøjes med. I denne situation gøres der de yderste anstrengelser for at reducere ri-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

sikoen for donoren. Internationalt tilstræbes det, at donoren beholder mindst 40% af sin oprindelige levermasse, hvilket har været medvirkende til den lave mortalitet. Dødsfald hos donorer er sket i 0,2-0,5% af tilfældene, men sjældent på grund af leversvigt.

For så vidt angår recipienten, tilstræbes det, hvad enten der er tale om en splitlever eller en graft fra en levende donor, at allograften er på 35-40% af patientens fysiologiske levermasse udregnet som 2,5% af legemsvægten. I praksis stiler man mod en donorgraft på 0,8-1% af legemsvægten [9]. Dette understøttes af en serie på 276 patienter, der blev transplanteret med partiel lever. De 17 patienter, der fik en lever på mindre end 0,8% af legemsvægten havde en seks måneders overlevelse på 60%, mod en seks måneders overlevelse på 85% hos recipienter, der fik en lever på 0,8-1% af legemsvægten og 90% overlevelse ved en graft af normal leverstørrelse (1-3% af legemsvægten).

Resektion i cirrotisk lever

Ved cirrose er regenerationen hæmmet, og resektioner tåles dårligere. Den volumetriske bestemmelse er af mindre betydning, fordi leverresten efter operation ikke kan forventes at have normal funktion. Operativ risiko hos leverpatienter kan normalt bedømmes med Child-Pugh-score, der bygger på albumin, koagulationsfaktorer, bilirubinniveau, ascites og encefalopati. Ved inkomenseret leversygdom (Child-Pugh-gruppe B og C) tåles resektioner dårligt, mens patienter med kompenseret cirrose (Child-Pugh-gruppe A) kan tåle mindre resektioner [2, 10]. I et spansk arbejde har man påvist, at den venøse trykgradient over leveren (*hepatic venous pressure gradient*) er en god prognostisk markør, således at man bør afholde sig fra at operere patienter med portal hypertension og gradient over 10 mmHg [10]. I Japan, hvor der er stor erfaring med resektion af hepatocellulære karcinomer hos patienter med cirrose efter hepatitis B og C, anvender man måling af indocyaningrøntretention efter 15 minutter som funktionstest. Indocyaningrønt fordeler sig alene i plasma, hvorfra det optages via raske leverceller og elimineres til galden. Hos raske personer er kun 3,5-10% tilbage i plasma 15 minutter efter injektion af bolus. Ved værdier op til 14% tåles resektion af op til halvdelen af leveren, ved 14-20% kan man overveje resektion ved at udvide massen af leverceller med portal embolisering, og hvis 15-minutters-retentionen er >20%, anses resektion for at være uigennemførlig [5, 9]. Kun på få vestlige institutioner anvender man indocyaningrøntretentionstesten, men i en nyligt publiceret oversigt foreslås den anvendt i særlige situationer [9]. I realiteten er der i Danmark meget få patienter med cirrose, der kan tilbydes resektion.

Litteratur

1. Marcos A, Fisher RA, Ham JM et al. Liver regeneration and function in donor and recipient after right lobe adult to adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2000;69:1375-9.
2. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005;190:87-97.
3. Nagasue N, Yukaya H, Ogawa Y et al. Human liver regeneration after major hepatic resection. *Ann Surg* 1987;206:30-9.
4. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236:397-406; discussion 406-7.
5. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003;138:1198-206.
6. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation* 1999;67:321-7.
7. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5:2605-10.
8. Yigitler C, Farges O, Kianmanesh R et al. The small remnant liver after major liver resection: how common and how relevant? *Liver Transpl* 2003;9:S18-25.
9. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545-59.
10. Bruix J, Castells A, Bosch J et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-22.

Korrespondance: Peter Ott, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk Afdeling V, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.
E-mail: peott@as.aaa.dk

Antaget: 15. februar 2008
Interessekonflikter: Ingen