

# Laparoskopisk ultralydskanning ved kolorektal cancer-resektion kan øge detektionsraten af små levermetastaser

Signe Bremholm Ellebæk, Claus Wilki Fristrup & Michael Bau Mortensen

## STATUSARTIKEL

Kirurgisk Afdeling A,  
Odense  
Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2016;178:VO1160007

I Danmark diagnosticeres der årligt 5.200 nye tilfælde af colon- og rectumcancer (CRC) [1]. På diagnosetidspunktet har hver fjerde patient dissemineret sygdom, og hyppigst findes der levermetastaser (synkron metastaser), som ses hos op mod 20% [2] af patienterne. Af disse vil 30-40% have potentielt leverkirurgisk resektabel sygdom [2]. Af hensyn til den samlede behandlingsstrategi og sekvensen af samme spiller den præoperative radiologiske udredning en central rolle forud for den multidisciplinære teamkonference (MDT). En nøjagtig præterapeutisk stadietvurdering af primærtumor og kortlægning af eventuelle metastaser udgør således fundamentet for en optimal MDT og det efterfølgende valg af den rette behandlingsstrategi.

Væsentlige fremskridt inden for den diagnostiske radiologi i form af kontrastforstærket UL-skanning (CE-UL), kontrastforstærket CT (CE-CT), MR-skanning med leverspecifik kontrast samt PET har forbedret den præterapeutiske stadietvurdering. På trods heraf opdares levermetastaser først hos nogle patienter i forbindelse med operation for en primær tumor [3], og studieresultater tyder på, at op mod 20% har ikkeerkendte levermetastaser [3]. Dette skyldes ofte, at små levermetastaser (< 10 mm i diameter) kan være vanskelige at diagnosticere ved en CT, som er den primære billedmodalitet til præoperativ stadietbedømmelse ved CRC. Ligeledes kan små øer af peritoneal karcinose være svære at diagnosticere på de præoperative skanningsbilleder [4].

I dag anser de fleste laparoskopisk resektion af pri-

mærtumoren for at være standardproceduren ved CRC. For coloncancer synes den laparoskopiske tilgang at være ligeværdig med åben kirurgi mht. perioperativ morbiditet og mortalitet samt mht. det onkologiske resultat i form af radikalitet, recidivhyppighed og langtidsoverlevelse [5-8]. I relation til laparoskopisk resektion af rectumcancer synes man i systematiske review at nå frem til samme konklusion [9, 10], og i retningslinjerne fra Danish Colorectal Cancer Group (DCCG) anbefales laparoskopisk procedure ved CRC, omend der stadig mangler evidens for avancerede T4-tumorer [1].

Da åben operation var standard i behandlingen af CRC, benyttede kirurgen sig af manuel palpation og intraoperativ UL-skanning (IOUS) af leveren for at undersøge, om der var tegn på metastaser, som ikke var erkendt præoperativt.

Med IOUS kan man detektere dybereliggende og mindre metastaser, som ikke kan palperes manuelt eller identificeres ved den præoperative skanning. IOUS er i flere sammenlignende studier påvist at have en signifikant højere sensitivitet, positiv og negativ prædiktiv værdi samt *overall accuracy* for påvisning af levermetastaser end præoperative evalueringer ved hjælp af UL, CT og CE-CT [11-17]. På den baggrund har IOUS været anset som guldstandard ved åben operation for CRC [18].

Med indførelsen af laparoskopisk resektion for CRC forsvandt muligheden for palpation og IOUS med en almindelig UL-probe, men til gengæld har dedikerede UL-prober til laparoskopisk UL-skanning (LUS) været tilgængelige i mere end 15 år. LUS benyttes ikke rutinemæssigt til screening for synkron levermetastaser ved laparoskopisk resektion af CRC. Det synes derfor oplagt at undersøge litteraturen vedrørende værdien af LUS som screening for levermetastaser ved primær laparoskopisk resektion af CRC.

## FORMÅL

Formålet med denne artikel er at evaluere litteraturen vedrørende værdien af LUS som screeningsmetode for kolorektale levermetastaser ved primær laparoskopisk resektion for CRC med fokus på en sammenligning med den præoperative billeddiagnostik.

Laparoskopisk  
ultralydskanning



## METODE

Der er lavet en gennemgang af litteraturen, hvor følgende søgemaskiner har været anvendt: PubMed, Cochrane, Embase og Google. Søgeord: *Intraoperative ultrasound, laparoscopic ultrasound, colon cancer, rectum cancer, staging colon and rectum cancer, TNM staging*. Udvælgelsen af egnede artikler er sket ved at gennemgå overskrifter, abstrakter er gennemlæst, hvis overskriften var relevant, og artiklen er nærlæst, hvis abstraktet opfyldte inklusionskriterierne.

Inklusionskriterier: engelsk- eller dansksprogede artikler, som er publiceret efter 1995, og artikler om LUS foretaget ved primær resektion for CRC. Alle studierne skulle have en defineret guldstandard (histologisk verificering og/eller klinisk followup med CT, CE-CT, UL- eller MR-skanninger hver 3.-6. måned).

Den sidste søgning blev foretaget den 31. december 2015. Alle artiklerne blev graderet i henhold til evidensniveau (I-IV) og metodologisk styrke (A-D).

## RESULTATER

Vi fandt syv artikler, som omhandlede brugen af LUS som led i screening for levermetastaser ved primær resektion for CRC og havde opfølgning eller histologisk verificering som guldstandard (Tabel 1). Alle studierne var prospektive, men kun et enkelt var blindet [21]. Alle studierne fraset et enkelt [25] inkluderede patienter med kendte kolorektale levermetastaser. Evidensniveauet varierede fra IIa til IV og evidensstyrken fra B til D [26].

Fem af studierne [19-23] var mere end 15 år gamle og baseret på ældre CT-skannere. Der var kun to studier med præoperativ udredning, som var baseret på tidssvarende CT-skannere. I to ældre studier fandt man en højere sensitivitet (80-100%) og specificitet (91-100%) med hensyn til detektion af levermetastaser

## FAKTABOKS

- ▶ Intraoperativ UL-skanning (IOUS) blev anset for at være guldstandard ved åben kolorektal cancer (CRC)-operation, idet man med IOUS kunne påvise flere synkrone levermetastaser end med præoperative skanninger (UL, CT og kontrastforstærket (CE)-CT).
- ▶ Ved laparoskopisk UL-skanning (LUS) findes flere synkrone levermetastaser ved primær laparoskopisk operation for CRC end ved præoperative skanninger (UL-skanning, CE-CT og MR-skanning).
- ▶ Det er især mindre levermetastaser (< 10 mm), som kan detekteres ved hjælp af LUS.
- ▶ Det er af afgørende betydning for den videre behandling og mulighed for helbredelse af patienterne med CRC, at eventuelle (små) levermetastaser detekteres så hurtigt som muligt, da femårsoverlevelsen uden behandling er 0%.
- ▶ Man må forvente, at LUS vil kunne bidrage til en bedre vurdering af M-stadiet, men der mangler gode sammenlignende studier med evidensniveau I, for at man kan afgøre, om LUS bør benyttes rutinemæssigt ved primær laparoskopisk resektion af CRC.

ved LUS end ved den præoperative billeddiagnostik [21, 22], og i forlængelse heraf anførte man i et af disse studier en LUS-nøjagtighed på 100% [21], hvorimod præoperativ CE-CT kun havde en nøjagtighed på 88%. I ingen af studierne havde man opgivet positive eller negative prædiktive værdier eller p-værdier. Kun i et enkelt ældre studie havde man undersøgt, om LUS-fund gav anledning til en ændret behandlingsstrategi, og man fandt, at dette var tilfældet hos 12% af patienterne [21]. Dette skyldtes en ændring af patientens leverkirurgiske resektabilitetsvurdering mod enten at have resektabel eller ikke-resektabel sygdom.

I det ene af de to nyere studier blev der påvist levermetastaser hos seks (8%) af de inkluderede patienter. Med LUS kunne man påvise metastaser hos yderligere otte (12%) [24]. I det nyeste studie [25], hvor man kun inkluderede patienter uden præoperativ erkendte for-

**TABEL 1**

Studier vedrørende laparoskopisk ultralydskanning-screening for levermetastaser i forbindelse med laparoskopisk resektion af colon- og rectumcancer.

Reference	Type af studie	Præoperativ billeddiagnostik	Patienter inkluderet, n (N = 443)	Histologisk verificering	Opfølgning <sup>a</sup>	Evidensniveau/-styrke [26]
Marchesa et al, 1996 [19]	Prospektivt	CE-CT	22	Ja	Nej	IV/D
Milsom et al, 2000 [20]	Prospektivt, blindet	CE-CT	77	Nej	Ja	IIa/B
Goletti et al, 1998 [21]	Prospektivt	UL <sup>b</sup> /CE-CT	33	Ja	Nej	III/C
Foley et al, 1998 [22]	Prospektivt	- <sup>c</sup>	13	Ja	Nej	IV/D
Hartley et al, 2000 [23]	Prospektivt	UL <sup>b</sup> /MRI	76	Nej	Ja	IIa/B
Skrovina et al, 2008 [24]	Prospektivt	UL <sup>b</sup> /CE-CT	70	Ja	Nej	III/C
Itabashi et al, 2014 [25]	Prospektivt	CE-CT/MRI <sup>d</sup>	148	Ja	Ja	IIa/B

CE = kontrastforstærket; MRI = MR-skanning.

a) Opfølgning i form af kontrolskanninger (abdominal UL, CT, CE-CT, MRI og PET/CT) med intervaller på 3-6 mdr.

b) Ikke angivet hvorvidt UL var CE.

c) Ingen beskrivelse af præoperativ billeddiagnostik.

d) Standard-1,5 T.

TABEL 2

Sammenligning af fund af levermetastaser ved præoperativ evaluering, laparoskopisk UL-skanning og kontra stforstærket laparoskopisk UL-skanning (pr. patient-analyse).

Præoperativ påvisning	Patienter med detekterede levermetastaser, n			
	CE-CT <sup>a</sup>	LUS	CE-LUS	total
<i>Med levermetastaser</i>				
Goletti et al [21] (N = 33)	5	8	-	8
Hartley et al [23] (N = 76)	2	5	-	5
Skrovina et al [24] (N = 70)	6	14	-	14
<i>Uden levermetastaser</i>				
Itabashi et al [25] (N = 148)	0	2	2	4

CE = kontrastforstærket; LUS = laparoskopisk UL-skanning; N = antal patienter i studiet.

a) Præoperativ undersøgelse.

ændringer, blev der påvist levermetastaser hos fire patienter (2,6%). Det var ligeledes det eneste studie, hvor man undersøgte brugen af kontrastforstærket LUS (CE-LUS) [25], og her fandtes CE-LUS at øge detektion af levermetastaser sammenlignet med præoperativ CE-CT og MR-skanning (Tabel 2).

Ved både pr. patient- og pr. læsions-analyse fandt man ved LUS flere levermetastaser end ved den præoperative billeddiagnostik [19-21, 23-25]. Dette gjorde sig gældende i både de ældre og de nyere studier.

## DISKUSSION

Der foreligger kun få, hovedsageligt ældre og små (ikke-randomiserede) studier om brugen af LUS som screening for synkrone levermetastaser ved primær laparoskopisk resektion for CRC. Evidensniveauet var generelt lavt. Kun et studium var blindet, og kun i et enkelt studium var der inkluderet patienter uden kendte CRC-levermetastaser. I seks ud af syv studier kunne den præoperative identifikation af levermetastaser derfor have haft en mulig positiv indflydelse på det efterfølgende LUS-resultat. Baseret på såvel en pr. patient- som en pr. læsions-analyse viste studierne, at man ved LUS fandt flere levermetastaser end ved de anvendte præoperative billedmodaliteter, men der var mangel på kvantitative analyser af denne mulige forskel. Hvorvidt muligheden for med LUS at detektere flere levermetastaser medførte ændringer i den behandlingsmæssige tilgang var kun sparsomt belyst i et lille og ældre studium. En mere moderne og aggressiv leverkirurgiske tilgang vil teoretisk set kunne ændre på resultatet, men der mangler studier til belysning af dette forhold.

For at detektere eventuel metastatisk sygdom (M-stadium) ved CRC foretages der rutinemæssigt CE-CT af abdomen og thorax [27-29]. Det primære fokus ved den abdominale CE-CT er detektion af levermetastaser og peritoneal karcinomatose. Nyere meta-analyser baseret på pr. læsions-analyser viser, at CE-CT

har en sensitivitet for detektion af levermetastaser på 74-83% og en specificitet på 59% [27, 28]. For metastaser < 10 mm finder man en gennemsnitlig sensitivitet på 47%, mens sensitiviteten for detekteringen af peritoneal karcinomatose kun er 33% [27, 28]. CE-UL har en sensitivitet for detektering af levermetastaser på 80-86% og en specificitet på 84-98%. MR-skanning har en overordnet sensitivitet på 78-86% og en specificitet på 87%. MR-skanning med leverspecifik kontrast har en højere sensitivitet end CE-CT og PET [2]. Det er især i detektionen af små levermetastaser < 10 mm i diameter, at der ses en højere sensitivitet.

Det er af afgørende betydning for den videre behandling og mulighed for helbredelse af patienterne med CRC, at eventuelle (små) levermetastaser detekteres så hurtigt som muligt. Uden behandling er femårs-overlevelsen for synkrone levermetastaser 0%, hvorimod den er op mod 56% med kombineret onkologisk og leverkirurgisk behandling [2]. Det er derfor yderst vigtigt at M-stadieinddele CRC korrekt. Ved gennemgang af den aktuelle LUS-litteratur er det især er de små levermetastaser < 10 mm, der detekteres ved denne metode. Når sensitiviteten for netop små levermetastaser ved CE-CT »kun« er 47%, må man forvente, at LUS vil kunne bidrage til en bedre vurdering af M-stadiet, men som anført er evidensen mangelfuld.

Der kan være andre årsager til, at LUS ved primær laparoskopisk CRC-resektion ikke benyttes som rutine, som det var tilfældet med IOUS ved den åbne resektion. Under laparoskopis indførelse har der været tekniske udfordringer, både mht. udviklingen af de laparoskopiske UL-prober og læringskurven for såvel den laparoskopiske operation som LUS-proceduren. Samtidig med at UL-teknologien er forbedret, og brugen af UL-kontrast er blevet indført, er der sket en generel forbedring af CT- og MR-skannere med tilhørende kontrast- og diffusionsvægtede undersøgelser samt tyndere snit, således at muligheden for at finde flere og mindre metastaser er forøget [30].

## KONKLUSION

Ved hjælp af LUS af leveren som led i screening for levermetastaser ved primær laparoskopisk resektion for CRC kan man finde (små) levermetastaser, som ikke er erkendte på præoperative skanninger. På baggrund af kvaliteten af den sparsomme litteratur kan det p.t. ikke afgøres, om LUS bør anvendes som supplement til den præoperative evaluering af patienter, som henvises til laparoskopisk resektion af primær CRC.

**SUMMARY**

Signe Bremholm Ellebæk, Claus Wilki Fristrup & Michael Bau Mortensen:

Laparoscopic ultrasound imaging in colorectal cancer resection may increase the detection rate of small liver metastases

Ugeskr Læger 2016;178:V01160007

Up to 20% of the patients with colorectal cancer (CRC) will have liver metastases at the time of the diagnosis, and some of these metastases may be missed during preoperative evaluation. While intraoperative ultrasound is considered the gold standard for liver evaluation during primary open CRC surgery, laparoscopic ultrasound (LUS) is not performed routinely during laparoscopic CRC surgery. Based on the available literature LUS had a higher detection rate for especially small liver metastases compared to preoperative imaging modalities, but better prospective trials are needed.

**KORRESPONDANCE:** Signe Bremholm Ellebæk.

E-mail: s.bremholm@gmail.com

**ANTAGET:** 26. april 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 13. juni 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

1. Danish Colorectal Cancer Group. Secondary DCCG. . Aarsrapport 2014. [http://www.dccg.dk/pdf/Aarsrapport\\_2014.pdf](http://www.dccg.dk/pdf/Aarsrapport_2014.pdf) (31. januar 2016).
2. Øvre Gastrointestinal Cancer. DLGCG. Kliniske retningslinier for behandling af kolorektale levermetastaser. Secondary DLGCG, 2013. [www.gicancer.dk](http://www.gicancer.dk) (31. januar 2016).
3. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multi-detector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35: 511-21.
4. Agrawal N, Fowler AL, Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal Dis* 2006;8:192-4.
5. Murray A, Lourenco T, de Verteuil R et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of laparoscopic surgery for colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1-141, iii-iv.
6. Veldkamp R, Gholghesaei M, Bonjer HJ et al. Laparoscopic resection of colon cancer: consensus of the European Association of Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc* 2004;18:1163-85.
7. Schwenk W, Haase O, Neudecker J et al. Short term benefits for laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3: CD003145.
8. Kuhry E, Schwenk W, Gaupset R et al. Long-term outcome of laparoscopic surgery for colorectal cancer: a cochrane systematic review of randomised controlled trials. *Cancer Treat Rev* 2008;34:498-504.
9. Poon JT, Law WL. Laparoscopic resection for rectal cancer: a review. *Ann Surg Oncol* 2009;16:3038-47.
10. Breukink S, Pierie J, Wiggers T. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4:CD005200.
11. Takeuchi N, Ramirez JM, Mortensen NJ et al. Intraoperative ultrasonography in the diagnosis of hepatic metastases during surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1996;11:92-5.
12. Rafaelsen SR, Kronborg O, Larsen C et al. Intraoperative ultrasonography in detection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1995;38:355-60.
13. Stadler J, Holscher AH, Adolf J. Intraoperative ultrasonographic detection of occult liver metastases in colorectal cancer. *Surg Endosc* 1991;5:36-40.
14. Machi J, Isomoto H, Kurohiji T et al. Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastasis from colorectal cancer: evaluation with postoperative follow-up results. *World J Surg* 1991;15:551-6, 557.
15. Kulig J, Popiela T, Klek S et al. Intraoperative ultrasonography in detecting and assessment of colorectal liver metastases. *Scand J Surg* 2007;96:51-5.
16. Paul MA, Mulder LS, Cuesta MA et al. Impact of intraoperative ultrasonography on treatment strategy for colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;81:1660-3.
17. Clarke MP, Kane RA, Steele G, Jr. et al. Prospective comparison of pre-operative imaging and intraoperative ultrasonography in the detection of liver tumors. *Surgery* 1989;106:849-55.
18. Nelson H, Petrelli N, Carlin A et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:583-96.
19. Marchesa P, Milsom JW, Hale JC et al. Intraoperative laparoscopic liver ultrasonography for staging of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39(suppl 10):S73-S78.
20. Milsom JW, Jerby BL, Kessler H et al. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:44-9.
21. Goletti O, Celona G, Galatioto C et al. Is laparoscopic sonography a reliable and sensitive procedure for staging colorectal cancer? *Surg Endosc* 1998;12:1236-41.
22. Foley EF, Kolecki RV, Schirmer BD. The accuracy of laparoscopic ultrasound in the detection of colorectal cancer liver metastases. *Am J Surg* 1998;176:262-4.
23. Hartley JE, Kumar H, Drew PJ et al. Laparoscopic ultrasound for the detection of hepatic metastases during laparoscopic colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2000;43:320-4, 324-5.
24. Skrovina M, Bartos J, Cech B et al. Intra-operative liver ultrasound – a contribution to colorectal carcinoma staging. *Acta Chir Belg* 2008; 108:508-12.
25. Itabashi T, Sasaki A, Otsuka K et al. Potential value of sonazoid-enhanced intraoperative laparoscopic ultrasonography for liver assessment during laparoscopy-assisted colectomy. *Surg Today* 2014;44: 696-701.
26. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M et al. Developing clinical guidelines. *West J Med* 1999;170:348-51.
27. Floriani I, Torri V, Rulli E et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31:19-31.
28. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis – meta-analysis. *Radiology* 2005;237:123-31.
29. Tudyka V, Blomqvist L, Beets-Tan RG et al. EURECCA consensus conference highlights about colon & rectal cancer multidisciplinary management: the radiology experts review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:469-75.
30. Achiam MP, Logager VB, Skjoldbye B et al. Preoperative CT versus diffusion weighted magnetic resonance imaging of the liver in patients with rectal cancer; a prospective randomized trial. *Peer J* 2016;4: e1532.