

Kliniske retningslinier for behandling af Kolo-Rektale Levermetastaser (KRLM)

Udarbejdet af Dansk Lever-Galdevejscancer Gruppe (DLGCG) 2010-2011

Indholdsfortegnelse

Kliniske retningslinier for behandling af Kolo-Rektale Levermetastaser (KRLM)	1
Indholdsfortegnelse	2
Forord	5
Oversigtsartikel: Sammenfatning af DLGCGs litteraturgennemgang	7
vedrørende diagnostik, behandling og opfølgning af	7
Kolo-rektale levermetastaser (KRLM)	7
Baggrund	8
Multidisciplinære Teams	8
Diagnosticering og Staging	9
Lokalbehandling af KRLM	10
Leverresektion	10
Ablation og strålebehandling	11
Extrahepatisk sygdom	11
Avanceret sygdom	11
Prognostiske faktorer	11
Komplikationer	12
Onkologisk behandling af KRLM	12
Follow-up efter radikal resektion for KRLM	12
Sammenfatning af DLGCGs rekkommendationer vedrørende diagnostik,	13
behandling og opfølgning af Kolo-rektale Levermetastaser	13
Alment	14
Præoperativ Diagnostik	14
Patologi	15
Radikal Lokalbehandling	15
Leverresektion	15
Ablation	16
Specielle forhold ved radikal lokalbehandling	16
Onkologisk behandling	17
Postoperativ follow-up	18
DLGCGs detaljerede litteraturgennemgang vedrørende	19
diagnostik, behandling og opfølgning af Kolo-rektale Levermetastaser	19
Epidemiologi	20
Billeddiagnostik af kolo-rektale levermetastaser	21
CT-skanning	21
Transabdominal ultralydsskanning	21
Intraoperativ ultralydsskanning	22
MR-skanning	22
PET/CT	22
Biopsi af levermetastaser	23
Lungemetastaser	23
Diagnostisk laparoskopi (DL) og laparoskopisk ultralydsskanning (LUS)	24
Patologisk anatomi	25
1. Patoanatomisk definition og afgrænsning	25
2. pTNM-klassifikation	25

3. Morfologiske undersøgelser.....	25
4A. Finnålsaspirationscytologi.....	25
4B. Nålebiopsi.....	26
4C. Frysesnitsundersøgelse.....	26
4D. Resektat.....	26
5. Specialundersøgelser.....	27
5A. Immunhistokemiske undersøgelser.....	27
Introduktion til leverresektion af KRLM.....	29
Præoperativ vurdering.....	29
Intraoperativ vurdering og teknik.....	31
Postoperativ vurdering og behandling.....	31
Ablations-behandling af levermetastaser fra kolorektal cancer.....	33
Definitioner.....	33
Indikationer:.....	35
MDT.....	36
Billedvejledning / monitorering.....	36
Anæstesiologi.....	36
Post-behandling evaluering og follow-up.....	36
Kontraindikationer.....	36
Kliniske resultater.....	37
Komplikationer.....	38
Kemoterapi:.....	38
Anbefalinger:.....	39
Portal embolisering.....	40
Resektion af ekstrahepatisk sygdom ved KRLM.....	42
Lymfeknudemetastaser.....	42
Lungemetastaser.....	42
Peritoneale metastaser.....	43
Metastaser til multiple steder.....	43
”Two-stage hepatectomy”.....	44
Laparoskopisk leverkirurgi.....	46
Ekstreme leverresektioner: In situ, ante situm og ex situ leverresektioner med hypoterm perfusion og veno-venøs bypass.....	47
Levertransplantation som behandling af Kolo-rektale metastaser.....	48
Blødning ved leverkirurgi.....	49
Vaskulær exclusion.....	49
Central venous pressure ved leverkirurgi.....	49
Onkologisk behandling af patienter med kolo-rektale levermetastaser.....	50
Kemoterapi til patienter med metastatisk kolorektal cancer.....	51
Adjuverende kemoterapi til patienter efter radikal resektion af levermetastaser.....	53
Peri-operativ kemoterapi til patienter med resektable levermetastaser.....	54
Lokal ablation og kemoterapi hos patienter med kolorektale levermetastaser.....	54
Behandling af ikke-resektable levermetastaser.....	54
Kemoterapi associeret levertoksisitet og postoperativ mortalitet.....	57
Stereotaktisk strålebehandling af levermetastaser.....	58
Anbefalinger.....	59
Onkologiske centralbegreber.....	60
Kontrolprogram efter leverresektion.....	61

Præoperativ leverfunktionsvurdering	63
Lever biokemi	63
Leverbiopsi.....	63
Specielle leverfunktionsundersøgelser.....	63
Levervenekaterisation	63
Leverinsufficiens efter lokalbehandling af levertumorer.....	65
Appendix.....	67
Kirurgisk behandling af levercancer (Procedurebeskrivelser).....	68
Operationsteknik.....	68
Teknik for minimering af blødning.....	69
Teknik for deling af levervæv	70
Leverresektion med ekstrahepatisk dissektion.....	70
Intrahepatisk pedikel-orienteret eller segmentorienteret resektion.....	74
Anæstesi til leverresektioner	81
Hanging Maneuvers ("Anterior Approach")	83
Iskæmisk prækonditionering, IPC.....	84
Multislice CT-protokol til diagnostik af kolo-rektale levermetastaser.	85
Vejledende protokol for leverspecifik MR	86
Vejledende protokol for leverspecifik PET-CT	87
Referencer	88

Forord

Blandt de personer og institutioner, som deltager aktivt i udredning og behandling af patienter med levercancer, har der i flere år været et ønske om en landsdækkende organisation til at varetage udformningen af kliniske retningslinier, oprettelsen af en fælles database samt en generel kvalitetssikring af både behandlings- og forskningsaktiviteter omkring denne patientgruppe. Med afsæt og forankring i bl.a. Dansk Kirurgisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Onkologi, Dansk Gastroenterologisk Selskab, Dansk Selskab for Patologisk Anatomi og Cytologi og Dansk Radiologisk Selskab oprettede man formelt **Dansk Lever Galdevejs Cancer Gruppe (DLGCG)** og **Dansk Lever Galdevejs Cancer Database (DLGCD)** i 2006.

DLGCG - og herunder DLGCD - er nu en officiel og aktiv DMCG-gruppe i henhold til de af Danske Regioner, Sundhedsministeriet og DMCG opstillede krav.

En af DLGCG' s første opgaver har været udarbejdelsen af nærværende kliniske retningslinier for Kolo-Rektale Levermetastaser, som baseret på den foreliggende videnskabelige evidens angiver en standard for den aktuelle udredning og behandling af patienter med Kolo-Rektale levermetastaser. Rapportens videnskabelige evidens er graderet i seks niveauer og anbefalingerne i tre styrker.

Videnskabelig evidens:

Ia Metaanalyse af randomiserede, kontrollerede undersøgelser

Ib Mindst en randomiseret, kontrolleret undersøgelse

Ila Mindst en god, kontrolleret, ikke-randomiseret undersøgelse

Iib Mindst en anden type, god, lignende, eksperimentel, ikke-randomiseret undersøgelse

III Gode deskriptive undersøgelser

IV Ekspertkomite eller velestimerede autoriteter

Styrke af anbefalinger:

A

Kræver mindst en randomiseret undersøgelse blandt flere gode undersøgelser, som alle er grundlæggende for anbefalingen (Ia, Ib)

B

Kræver gode, kliniske undersøgelser som grundlag for anbefalingen (Ila, Iib, III)

C

Kræver ekspertkomite eller autoritet, men siger, at der ikke findes gode kliniske undersøgelser som grundlag (IV)

For overblikkets skyld sammenfattes de kliniske retningslinier i en kortfattet oversigtsartikel med nøglereferencer efterfulgt af anbefalinger med ovennævnte styrkeangivelse.

Efterfølgende en mere detaljeret gennemgang med flere referencer.

Appendix indeholder procedureforslag og anbefalinger inden for diagnostik, lokalbehandling og anæstesiologi.

DLGCGs styregruppe vil samles mindst 1 gang om året mhp. revision af retningslinierne. Ved afgørende gennembrud i diagnostik og behandling vil retningslinierne kunne ændres oftere.

Redaktions Gruppe

(Peter Nørgaard Larsen, Christine Lysholt)

Incidens, ætiologi og symptomer

(Henning Overgaard Nielsen)

Diagnostik og Udredning

(Eva Fallentin, Annika Loft)

Hepatologi/Leverfunktion

(Henning Grønæk, Mette Kjær)

Patologisk anatomi

(Mogens Vyberg, Ben Vainer)

Kirurgisk behandling

(Magnus Bergenfeldt, André Wettergren, Frank Mortensen)

Ablationsbehandling

(Dennis Tønder Nielsen, Bjørn Skjoldbye, Torben Pless)

Onkologisk behandling

(Benny Vittrup Jensen, Lene Vestermark)

Opfølgning efter kirurgisk behandling

(André Wettergren)

Anæstesiologiske aspekter

(Hans Jørgen Frederiksen)

Øvrige medlemmer af arbejdsgruppen vedrørende udformning af de kliniske retningslinjer:

Mogens Sall, Peter Kissmeyer Nielsen, Allan Rasmussen, Flemming Hansen, Keld Østerlind, Mahdi Bassam, Stephen Hamilton-Dutoit, Susanne Frevert, Susanne Keiding, Tine Plato Hansen, Hans Rahr.

**Oversigtsartikel: Sammenfatning af DLGCGs litteraturgennemgang
vedrørende diagnostik, behandling og opfølgning af
Kolo-rektale levermetastaser (KRLM)**

Baggrund

Kolo-rektal cancer (KRC) er den mest almindelige gastro-intestinale maligne sygdom (11 % af nye cancertilfælde og 10 % af samtlige cancerdødsfald i Danmark og den næsthypigste årsag til cancer-død¹).

Leveren er oftest det første sæde for metastatisk sygdom og er det eneste metastatiske fokus hos 30-40 % af patienter med metastatisk sygdom².

I nydiagnosticerede tilfælde af KRC vil 15-20 % have levermetastaser, og yderligere 15-20 % vil udvikle levermetastaser efter resektion af KRC, hyppigst inden for de første 3 år efter resektion af primær tumor³.

Det er den almene opfattelse at KRC normalt spreder sig via portalsystemet og at lokalbehandling af isolerede metastaser kan være kurativ hos en del patienter².

Det spontane forløb af metastaserende KRC er beskrevet med en median overlevelse på mindre end 8 måneder hos ubehandlede patienter. Dog er prognosen noget bedre hos patienter med få metastaser i forhold til de med mange⁴. Patienter med få metastaser og patienter med metastaser begrænset til den ene leverlap, har ubehandlet bedre overlevelse end patienter med mange metastaser og/eller metastaser lokaliseret i begge leverlapper⁵⁻⁷.

Imidlertid er 5-årsoverlevelse uden behandling exceptionel selv hos patienter med gode prognostiske karakteristika⁸.

Hos ca. 30-40 % af patienter med metastatisk KRC findes metastaserne kun i leveren og er derved potentielt resektable⁵. Adskillelige store opgørelser på patienter radikalt resecerede for kolo-rektale levermetastaser (KRLM) demonstrerer 5-årsoverlevelser på 25-44 % med perioperativ mortalitet på 0-0,6 %⁹⁻¹¹.

Eftersom 1800 danske patienter hvert år udvikler KRLM vil mindst 360 patienter være egnede til lokalbehandling (resektion, ablation, stereotaksi).

Multidisciplinære Teams

Der er konsensus om, at behandlingen af patienter med KRC skal varetages af et multidisciplinært team (MDT), og at enhver patient med begrundet mistanke om KRC straks skal henvises til det lokale kolo-rektale MDT og indgå i et veldefineret pakkeforløb med henblik på hurtig diagnose og behandling ([link til KRC-pakkeforløb](#)).

Patienter, som i forbindelse med udredningen af KRC får konstateret KRLM (synkrone), eller patienter, som får konstateret KRLM (metakrone) i kontrolforløbet efter resektion af KRC, skal vurderes af MDT på et af de Hepato-Biliære-Pankreatiske centre (Lever-MDT). Herefter indgår patienten i et specielt pakkeforløb for KRLM, som er synkroniseret med KRC-pakkeforløbet ([link til hKRLM-pakkeforløb](#)).

Adskillelige nyere store serier af patienter resecerede for KRC har demonstreret en lavere perioperativ mortalitet sammenlignet med studier af ældre dato. En del af forklaringen kan være, at patienter er blevet samlet på færre højvolumen afdelinger. Denne effekt er også demonstreret på patienter, som har fået lavet større leverresektioner¹².

Et lever-MDT skal som et minimum udgøres af leverkirurger, onkologer, diagnostiske- og interventionelle radiologer, nuklear-medicinere samt patologer.

Diagnosticering og Staging

KRLM bliver enten diagnosticeret i forbindelse med den primære udredning for KRC eller ved den efterfølgende follow-up. CT-skanning har en diagnostisk sensitivitet på 71-96 % og har erstattet Ultralyd som den primære billeddiagnostiske modalitet¹³⁻¹⁸. Sensitivitet og specificitet for lever-CT vil imidlertid variere afhængigt af udstyr og protokol for kontrast-indgift. MR med indgift af leverspecifik kontrast kan bruges som et alternativ til CT.

Inden henvisning til lokal behandling af KRLM skal koloskopi mhp. syn- eller metakron CRC udføres, hvis det findes indiceret. Dette afgøres af det kolo-rektale MDT. CEA niveau bør bestemmes på alle patienter inden lokal behandling af hensyn til monitorering ved de postoperative kontroller.

En Cochrane metalyse konkluderer, at patienter som er radikalt behandlet for KRC og KRLM bør indgå i et kontrolprogram postoperativt mhp. tidligt at opdage recidiv og dermed forbedre behandlingsmuligheder og overlevelse¹⁹. Studierne tillader dog ingen sikre konklusioner af varigheden af kontrolprogrammet og hyppigheden af kontrollerne.

Selv om brugen af Ultralydsundersøgelse, CT og MR og dermed ekspertisen varierer fra institution til institution, så tyder det på, at kombinationen af CT og CEA er den mest lovende som follow-up redskab. CEA er forhøjet hos op til 90 % af patienter med levermetastaser, og en stigning i CEA efter et initialt fald postoperativt efter radikalbehandling for KRC er ofte første tegn på recidiv hos en i øvrigt asymptomatisk patient²⁰.

Kontrolprogrammet efter radikal behandling for KRC fremgår af [DCCGs kliniske retningslinier](#). De fleste danske CRC centre randomiserer radikalt behandlede CRC patienter til en intensiv versus mindre intensiv follow-up med CT og CEA i COLOFOL-projektet.

I mangel af evidens for varighed af kontrolprogram og hyppighed af kontroller efter radikal behandling af KRLM har DLGCs styregruppe besluttet at følge disse patienter efter COLOFOLS intensive arm, med undtagelse af patienter som har fået foretaget ablationsbehandling, som bliver kontrolleret hyppigere det første halve år postoperativt.

CT skanning af thorax og abdomen hos patienter under udredning for CRC eller i kontrolprogram efter radikal behandling for CRC eller KRLM skal teknisk udføres efter [DLGCs retningslinier](#). Ved tvivl om antal og udbredning af levermetastaser, trods optimalt udført CT, kan MR med leverspecifik kontrast udføres efter [DLGCs retningslinier](#).

Præoperativ leverbiopsi bør som udgangspunkt ikke foretages. Der er evidens for, at perkutan leverbiopsi kan medføre ekstrahepatisk tumorspredning og medføre forringet overlevelse, selv i de tilfælde hvor der foretages R0-resektion²¹⁻²⁴.

Patienter mistænkt for ekstrahepatisk spredning på den primære CT skal have foretaget FDG-PET-CT, inden lokalbehandling besluttet udført. Om alle kandidater til lokalbehandling, eller kun visse subgrupper med særlig stor risiko for ekstrahepatisk sygdom, skal have foretaget FDG-PET-CT er fortsat uafklaret²⁵⁻²⁷.

Laparoskopi og EUL har ikke rutinemæssigt plads i udredningen af patienter med KRLM, men kan anvendes i selekterede tilfælde efter beslutning af lever-MDT⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Lokalbehandling af KRLM

Operabiliteten, patientens evne til at kunne tåle den planlagte procedure, vurderes af kirurg og anæstesiolog ved første patientkontakt. Ved behov vurderes patienten af kardiolog eller hepatolog.

Leverresektion

Leverresektion er den primære lokalbehandlingsmodalitet for KRLM. Resektabiliteten af KRLM vurderes på Lever-MDT-konference. Hvis man kan opnå R0-resektion og samtidig efterlade mindst 1/3 af leverens funktionelle volumen, kan patienten gå direkte til leverresektion, forudsat normal leverfunktion. Leverens volumen kan måles ved CT-volumetri^{31,32}. Hvis R0-resektion ikke umiddelbart kan udføres med bevarelse af tilstrækkelig FLR, skal følgende tiltag overvejes:

1. Resektion kombineret med intraoperativ ablationsbehandling
2. Portal embolisering³³. Hvis leverresten efter resektion (Future Liver Remnant (FLR)), skønnes for lille, kan patienten forbehandles med Portal Embolisering, hvor portvenen til den tumorbærende del af leveren aflukkes med henblik på at inducere hypertrofi og dermed bedre funktion af FLR
3. 2-stage-procedure^{34,35}
4. In-situ hypotherm leverresektion³⁶⁻³⁸
5. Neoadjuvant systemisk eller regional kemoterapi med mulighed for lokalbehandling ved godt respons^{39,40}

Laparoskopisk leverresektion har på kort sigt fordele frem for åben kirurgi i form af kortere indlæggelsestid og hurtigere rekonvalescens, men der er ingen data som indikerer indvirkning på langtidsoverlevelsen⁴¹.

Ved synkron CRC og KRLM skal følgende behandlingsstrategier overvejes:

Resektion af CRC efterfulgt af resektion af KRLM ca. 4 uger senere.

Resektion af KRLM efterfulgt af resektion af CRC, såfremt patientens levermetastaser skønnes at true patienten mere end primærtumor

Resektion af CRC og KRLM kan foretages i samme seance med godt resultat, såfremt patienten er i meget god almen tilstand, der kan opnås R0-resektion og indgrebet kan foregå i højvolumencentre.

Hos patienter med rektumkancer, som forbehandles med strålekemoterapi, kan KRLM lokalbehandles i de 6 ugers behandlingspause mellem strålekemoterapiens ophør og operation af primærtumor.

Ved behov for neoadjuvant kemoterapi kan primær tumor lades in situ og ved behov aflastes med stent. Dette besluttet på Kolo-rektal MDT konference.

Visse centre vælger at forbehandle alle patienter præoperativt med kemoterapi⁴². Der foreligger dog ikke evidens for, om denne strategi forbedrer langtidsoverlevelsen i forhold til de patienter, som kun får adjuverende kemoterapi.

Ablation og strålebehandling

Det forekommer usandsynligt, at der vil blive udført et randomiseret studie på resektable levermetastaser, som sammenligner resektion med andre lokalbehandlinger, men der har i de seneste år været en stigende interesse i nye ablationsmodaliteter (RF, Microwave, stereotaksi etc.), som i selekterede tilfælde tilsyneladende kan opnå resultater på linje med resektion, kombineret med nye kemoterapeutiske regimer⁴³⁻⁴⁵. Konsensus vedrørende anvendelsen af disse modaliteter er aktuelt, at patienter, som ikke skønnes at kunne tåle leverresektion, skal vurderes med henblik på ablationbehandling eller stereotaktisk strålebehandling.

Extrahepatisk sygdom

Der er evidens for, at R-0 resektion af lungemetastaser medfører samme overlevelse som R-0 resektion af levermetastaser^{46,47}. Isolerede lymfeknudemetastaser i porta hepatis kan resekeres i kombination med levermetastaser med reduceret men acceptabel overlevelse⁴⁸⁻⁵⁰. Der er evidens for langtidsoverlevelse efter R0-resektion af milt- og binyremetastaser^{51,52}. Selvom der ikke er evidens for gavn af resektion af isolerede metastaser i andre solide organer eller lokaliserede karcinoselementer, så er den generelle holdning, at resektion er tilladelig, såfremt den kan betragtes som R0⁵³. Leverresektion hos patienter med lymfeknudemetastaser uden for porta hepatis er fortsat kontraindiceret.

Avanceret sygdom

Patienter med avanceret sygdom, og som derfor ikke kan tilbydes lokalbehandling skal henvises til palliativ onkologisk behandling. Ved godt respons skal patienterne reevalueres på lever-MDT mhp. lokalbehandling.

Prognostiske faktorer

Overlevelsen efter lokalbehandling reduceres ved tumorvækst i resektionsranden (R1 og R2). Afstanden til resektionsranden har ingen betydning så længe den er fri (R0)⁵⁴⁻⁵⁷. Antal metastaser >3, største metastase >5 cm samt ekstrahepatisk tumor ud over primærtumor har negativ impact for langtidsoverlevelsen trods R0-resection. Flere studier demonstrerer, at behandlingsteamets erfaring har betydning for behandlingsresultatet. Således har patienter opereret på lavvolumen centre større risiko for komplikationer og død end dem, som er opereret på højvolumen centre¹².

Der er meddelt mange forskellige prognostiske indices, hvoraf den kendteste er Fong-scoren¹⁰. Alle har sine svagheder, og man afventer fortsat et mere ideelt værktøj. TNM kan ikke anvendes.

Komplikationer

Alvorlig perioperativ morbiditet og mortalitet i forbindelse med leverresektion er som regel knyttet til udviklingen af leverinsufficiens. Store leverresektioner (>4 segmenter) og ledsagende kronisk leversygdom disponerer til udviklingen af leverinsufficiens. Af andre faktorer, som kan bidrage til denne tilstand, er blødning, galdelæk, intraabdominal sepsis og kardio-pulmonal dysfunktion.

Mindre komplikationer som isoleret blødning, galdelæk og infektion er som regel lette at håndtere uden sequelae for patienten.

Onkologisk behandling af KRLM

Der er god evidens for, at peri-eller postoperativ kemoterapi versus ingen efterbehandling forlænger den sygdomsfri overlevelse efter R0 resektion for KRLM⁴².

I selekterede tilfælde, hvor placeringen af metastaserne umuliggør radikal resektion og/eller hvor FLR efter radikal resektion er for lille til at opretholde normal leverfunktion, skal neoadjuvant kemoterapi overvejes.

Hos patienter med avanceret sygdom, og hvor patientens tilstand tillader det, skal der tilbydes palliativ kemoterapi⁵⁸⁻⁶⁰.

Regional kemoterapi og stereotaktisk strålebehandling er fortsat eksperimentel og kan tilbydes i yderst selekterede tilfælde eller i protokolleret regi.

Follow-up efter radikal resektion for KRLM

Recidiv efter R0-resektion for KRLM ses hos op til 60 % af patienterne, hyppigst i leveren. Hos 20 % med recidiverende sygdom sidder recidivet udelukkende i leveren, og disse patienter er dermed potentielle kandidater til reresektion⁶¹. 90 % af recidiverne opstår inden for 2 år efter leverresektionen⁶².

Morbiditet og perioperativ mortalitet efter reresektion er den samme som efter den primære hepatektomi trods et vanskeligere operativt felt⁶³.

Langtidsoverlevelsen efter reresektion er den samme som efter den primære resektion^{61,63}.

Det er derfor logisk at følge patienter radikalt opereret for KRLM i mindst 3 år postoperativt⁶⁴.

Som anført ovenfor har en Cochrane metalyse konkluderet, at patienter, som er radikalt behandlet for KRC og KRLM, bør indgå i et kontrolprogram postoperativt mhp. tidligt at opdage recidiv og dermed forbedre behandlingsmuligheder og overlevelse¹⁹.

I mangel af evidens for varighed af kontrolprogram og hyppighed af kontroller efter radikal behandling af KRLM har DLGCGs styregruppe besluttet at følge disse patienter efter COLOFOLS intensive arm, med undtagelse af patienter som har fået foretaget ablationsbehandling, som bliver kontrolleret hyppigere det første halve år postoperativt.

**Sammenfatning af DLGCGs rekommendationer vedrørende diagnostik,
behandling og opfølgning af Kolo-rektale Levermetastaser**

Alment

Fund af levermetastaser hos en patient med nydiagnostiseret eller tidligere kolo-rektal cancer bør føre til henvisning til Multidisciplinært Team på et certificeret Hepato-Pancreato-Biliært Center. **B**

Præoperativ Diagnostik

Patienter med kolo-rektal cancer udredes præoperativt for levermetastaser med thora-koabdominal CT med kontrast. (Protokol, se bilag X) **B**

Der skal udføres FDG PET/ceCT hos patienter, hvor CT giver mistanke om ekstrahepatisk sygdom og hvor det i øvrigt vurderes, at levermetastaserne kan behandles med resektion eller RFA. **B**

Der kan efter skøn udføres supplerende FDG PET/ceCT hos øvrige patienter, hvor det på grundlag af CT og klinisk undersøgelse samt evt. andre undersøgelser vurderes, at levermetastaser kan behandles med resektion eller RFA. **B**

Ved tvivl om diagnose eller resektabilitet udføres ultralydsskanning med i.v. kontrast, eller MR- skanning med leverspecifik kontrast, afhængigt af lokal ekspertise. **B**

Ved billeddiagnostisk fund af typisk udseende levermetastaser hos patient med kendt kolo-rektal cancer er biopsi unødvendig **C**

Der er ikke holdepunkter for at bruge Diagnostisk Laparoscopi og/eller Laparoskopisk Ultralydsundersøgelse rutinemæssigt i udredningen af patienter med kolorektale levermetastaser **B**

Til vurdering af leverfunktionen i forbindelse med operabilitetsudredning anbefales det at anvende

- leverbiokemi
- Child Pugh og MELD score
- beregning af restlevervolumen (FLR)

I tvivlstilfælde anbefales biopsi af den ikke tumorbærende del af leveren **C**

Patologi

Den histo-pathologiske rapport af præparatet efter leverresektion skal indeholde specifikke detaljer om prognostiske faktorer inkluderende antal metastaser, størrelse, lokalisation, afstanden til resektionsranden, invasion af kapslen, differentieringsgraden, nekrosegraden, vaskulær og lymfatisk invasion, og lymfeknudestatus. **B**

Radikal Lokalbehandling

Leverresektion

1. Den forventede 5-årsoverlevelse efter radikal resektion er 28-36 %, i nyere, selekterede materialer op til 58 % **B**
2. Leverresektion er en sikker procedure, og en postoperativ mortalitet på få procent er standard **B**
3. På den multidisciplinære konference vurderes patientens operabilitet, tekniske resektabilitet og onkologiske (prognostiske) faktorer **C**
4. De vigtigste kontraindikationer er svær comorbiditet eller, at der ikke kan opnås radikal fjernelse (R0) af samtlige KRLM med bevarelse af en FLR >25 % **C**
5. Resektionen skal gennemføres med mikroskopiske cancerfrie marginer **B**
6. Typen af resektion har ikke betydning for overlevelsen, hvis den valgte resektion bliver udført med en cancerfri margin **B**
7. Data tyder dog på en øget risiko for ikke-radikal resektion ved ikke-anatomiske resektioner **B**
8. Patientens prognose kan vurderes ved hjælp af cancer-scoring, f. eks. Fong-score, som vurderer fem ugunstige faktorer: primærtumor Dukes C (lymfeknudestatus N+), sygdomsfrit interval <12 måneder, antal KRLM >1, største KRM's diameter >5 cm, CEA >200 **B**
9. Patienter med flere ugunstige prognostiske parametre kan være kandidater til neoadjuverende kemoterapi, og responsen på præoperativ kemoterapi har betydning for patientens prognose efter resektion **C**
10. Hvis der er en risiko for FLR <25 % kan teknikker som portaveneembolisering/ligatur og "two-stage hepatectomy" bruges for at muliggøre mere omfattende leverresektioner **C**
11. Andre brugbare teknikker er down-staging kemoterapi, samt kombinationer af resektion og lokal tumor ablation **C**

Ablation

1. Perkutan RF behandling bør tilbydes patienter med begrænset udbredelse af ikke resektable kolorektale levermetastaser og patienter med resektable metastaser, men som ikke tåler et åbent indgreb **B**
2. Hvis tumors placering vanskeliggør perkutan teknik, bør laparoskopisk eller minimal invasiv åben teknik overvejes. Perkutan RF behandling bør begrænses til tumorer mindre end 3 cm i diameter **B**
3. Ved store tumores kan åben eller laparoskopisk teknik overvejes. Kombineret RF og resektion, åben eller laparoskopisk bør altid indgå som behandlingsmulighed for patienter med isoleret metastatisk sygdom i leveren **B**

Specielle forhold ved radikal lokalbehandling

Patienter med ekstrahepatisk sygdom skal vurderes med henblik på leverresektion når der er tale om:

- Resektabel/ablatabel lungemetastase **B**
- Lymfeknudemetastaser lokaliseret isoleret til ligamentum hepatoduodenale **C**
- Resektabel/ablatabel isolerede, velafgrænsede steder, som kan reseceres/abladeres radikalt inklusive lokalrecidiver **C**
- Lokal direkte indvækst i naboorganer som f.eks. diaphragma og binyrer **D**

1. "Two-stage hepatektomi" – evt. i kombination med RF – kan bruges for at gennemføre resektion af omfattende, bilaterale KRLM **B**
2. "Two-stage hepatektomi" bør kombineres med præ- og/eller postoperativ kemoterapi **C**

Laparoskopisk leverresektion kan anbefales hos selekterede patienter **B**

Selekterede patienter med levermetastaser med indvækst i levervener og cava kan evt. reseceres med hypoterm teknik og bør vurderes på centre, der behersker levertransplantation **D**

Onkologisk behandling

Anbefalinger

Gruppe 1 - Patienter med oplagt resektable lever metastaser

Patienter med oplagt resektable levermetastaser anbefales primær kirurgi, særlig hvis der er risiko for, at metastaserne vil forsvinde på kemoterapi

A

Hvis der ikke er givet præ-operativ kemoterapi, skal patienten vurderes med henblik på postoperativt kemoterapi minimalt med 5-FU/LV

Hvis der ikke er givet præ-operativ kemoterapi kan behandling med 5-FU/LV suppleres med oxaliplatin, men der er ingen direkte, men alene indirekte evidens for gavn af denne kombination

D

Patienter, der har fået anden radikal ablativ lokalbehandling f.eks. radiofrekvensablation eller stereotaktisk stråleterapi, bør tilbydes efterfølgende kemoterapi minimalt med 5-FU/LV eventuelt kombineret med oxaliplatin

D

Gruppe 2 - Patienter med muligt resektable metastaser

Ved mulige, men ikke oplagt resektable metastaser bør der gives peri-operativ kemoterapi med 5-FU/LV og oxaliplatin (FOLFOX) 3 måneder før og 3 måneder efter leverresektion

A

Valg af og varighed af kemoterapi i gruppe 1 og 2

Det optimale behandlingsregime er ikke kendt men tilgængelig evidens taler til fordel for en kombination af 5-FU, LV og oxaliplatin som f.eks. FOLFOX. Den samlede varighed af både adjuverende og peri-operativ kemoterapi bør ikke overstige 6 måneder.

Behandling med bevacizumab bør ophøre 4-6 uger før en planlagt operation

B

Eventuelt leverresektion bør foretages så snart det er muligt og ikke afvente bedste respons

D

Postoperativ follow-up

Anbefaling

Efter radikal leverresektion kontrolleres med CT-skanning af thorax og abdomen, og CEA efter 3,6,9,12,18,24,36,48 og 60 måneder.

Patienter, der har fået foretaget RF-ablation af KRLM skal yderligere kontrolleres med CT abdomen allerede 4 uger postoperativt.

B

**DLGCGs detaljerede litteraturgennemgang vedrørende
diagnostik, behandling og opfølgning af Kolo-rektale Levermetastaser**

Epidemiologi

Næst efter lymfeknudemetastaser er leveren det hyppigste sted for metastatisk sygdom fra CRC (B).

Kliniske og epidemiologiske studier har vist, at frekvensen af synkrone metastaser er 14,5–30 % (B), i daglig klinik regnes med 25 %. Et lignende antal udvikler metakrone metastaser⁶⁵⁻⁶⁸ (B).

Seneste offentliggjorte epidemiologiske studie fra 2006 viser mindre incidenser. Studiet omfatter mere end 1 million indbyggere³.

Af 13.463 patienter med diagnosen CRC havde 14,5 % synkrone levermetastaser. Incidensen var aldersafhængig, 19,8 % for patienter under 55 år og 11,7 % for patienter over 75 år.

For mænd 15,9 % og 12,8 % for kvinder. Incidensen var 14,8 % for coloncancer og 13,9 % for rectumcancer.

Incidensen var stigende over tid 12,9 % fra 1976–1985, 14,1 % fra 1986–1995 og 17 % fra 1996–2000. Stigningen kan forklares ved bedre diagnostik over tid.

Af 3.655 resecerede i kurativt sigte var den kumulative incidens af metakrone metastaser 14,5 % over 5 år.

Incidensen var afhængig af TNM-stadiet, 3,7 % for stadium I, 13,3 % for stadium II og 30,4 % for stadium III. Lavere for kvinder (13,7 %) end for mænd (16,5 %).

Endvidere var incidensen for ulcerative tumorer (18,7 %), højere end polypøse tumorer (8 %).

Undersøgelsen viser endvidere, at incidensen falder i opfølgelsesperioden, 1976–1980 (19,8 %), i 1996–2000 (12,2 %).

Et fald der kan forklares ud fra adjuverende kemoterapi efter operation for CRC (B).

Billeddiagnostik af kolo-rektale levermetastaser

Den ideelle undersøgelsesmetode til påvisning af levermetastaser har høj sensitivitet og specificitet, er non-invasiv, hurtig og nemt tilgængelig.

CT-skanning

CT, Computer Tomografi, er efter udbredelsen af de nye generationer af multislice CT-skannere en hurtig og meget sensitiv metode til detektion af metastaser. CT skanning er reproducerbar, og den diagnostiske skanning kan uden videre anvendes til planlægning af leverkirurgi.

Ved at medskanne hele abdomen kan man diagnosticere retroperitoneale lymfeknudemetastaser og evt. karcinose.

Undersøgelsens sensitivitet for levermetastaser afhænger af skanner-type og den anvendte protokol, herunder snittykkelse og i.v. kontrastvolumen.

Ved anvendelse af multislice-CT, lille snittykkelse og en passende høj kontrastdosis, finder man i studier, hvor resultaterne er sammenlignet med intraoperativ palpation, histologi og intraoperativ ultralyd, en pr. læsion sensitivitet på 71–96 %¹³⁻¹⁸. Disse studier anvender et kontrastvolumen på 2 ml/kg (300-370mg iod/ml) eller en standarddosis på 45 g iod og en snittykkelse på 2,5 – 3 mm.

Næsten alle KRLM er hypovaskulære, dvs. mest synlige i venefase, hvor der er opladning i det normale leverparenkym. Det kan imidlertid være vanskeligt at differentiere mellem små metastaser (<1 cm) og cyster, og det er grunden til, at specificiteten af CT angives at variere mellem 67 og 94 %^{17,69}. I tvivlstilfælde kan granskning af flere kontrast-faser (prækontrast og arterie-fase) måske øge den diagnostiske konfidens, men i studier med intraoperativ korrelation er der kun fundet marginalt forbedret eller uændret sensitivitet og uændret specificitet ved anvendelse af flere kontrast-faser^{70,71}.

Transabdominal ultralydsskanning

Transabdominal ultralydsskanning har fordelene af at være hurtig, vidt udbredt, uden strålingsrisiko og med lave omkostninger. Ultralyd kan med stor sikkerhed skelne, også mindre, cyster fra metastaser. Metoden har imidlertid en ret lav sensitivitet, varierende fra 40–69 %^{69,72-75}. Hvis skanningen udføres med intravenøs kontrast øges sensitiviteten til 80 – 86 % med specificitet på 84 – 98 %^{69,73-76}.

Kontrastforstærket ultralyd, CEUS er således jævnbyrdig med spiral CT til at påvise og karakterisere levermetastaser.

Derfor kan man anbefale, at begge undersøgelser foretages i visse situationer. CEUS er iflg. andre undersøgelser bedst til at påvise små metastaser, men UL/CEUS vil have problemer med oversigten i dele af leveren på nogle patienter⁷⁷. Beslutningen om at bruge CEUS bør træffes på lever-MDT.

Intraoperativ ultralydsskanning

Udføres laparoskopi bør der suppleres med LAPAROSKOPISK ULTRALYDSKANNING (LUS).

I forbindelse med planlagt leverresektion og/eller intraoperativ ablationsbehandling anvendes intraoperativ ultralydsskanning (IOUS). IOUS har den højeste sensitivitet af samtlige billeddiagnostiske metoder til at påvise levermetastaser. Anvendes ultralydskontrast ved IOUS opnås en sensitivitet meget tæt på 100 %⁷⁸.

IOUS anvendes til såvel final staging som planlægning af definitiv kirurgisk strategi.

IOUS anvendes også som billeddiagnostisk vejledning ved placering af ablationsnåle i levermetastaser.

MR-skanning

MR, Magnetisk Resonans, er formentlig den mest sensitive non-invasive modalitet for levermetastaser. Aktuelt er MR-kapaciteten begrænset, og metoden anvendes kun i mindre omfang til leverdiagnostik. Leverspecifik MR anvender intravenøs leverspecifik kontrast, dvs. enten jernholdig kontrast, der optages i Kupffercellerne, eller hepatobiliær kontrast, der optages i hepatocytterne. Da metastaser ikke indeholder disse celler, optager de ikke kontrasten, og dermed øges signalforskellen mellem normalt levervæv og metastaser.

Leverspecifik MR har tilsyneladende højere diagnostisk sikkerhed end multislice CT, men der findes kun få studier, som konsekvent sammenligner med de intraoperative fund^{15,17}. Forskellen er mest udtalt for metastaser under 1 cm i diameter.

Samme resultat findes ved sammenligning med FDG-PET, hvor leverspecifik MR har en pr. læsion sensitivitet på 81 % og PET 67 %⁷⁹. De seneste års forskning i nye MR-teknikker er koncentreret om diffusions-teknik, hvor detektion af levermetastaser baseres på den nedsatte bevægelighed af vandmolekyler i cellerige tumorer. Diffusionsvægtet MR ser ud til, i kombination med konventionel MR, at kunne forbedre såvel sensitivitet som specificitet, og præliminære studier finder højere sensitivitet af diffusionsvægtet MR både ved sammenligning med leverspecifik MR⁸⁰ og med PET/CT⁸¹

PET/CT

PET med den radioaktive glukose-analog [¹⁸F]-deoxy-glukose (FDG) har høj sensitivitet og specificitet ved levermetastaser fra kolo-rektal cancer pga. højere glukosemetabolisme og dermed højere FDG-optagelse i disse end det omgivende ikke-maligne levervæv. Metastaserne ses derfor på PET billederne som foci med øget radioaktivitet (*hotspots*).

Før behandling

I flere kliniske studier af patienter med levermetastaser fra kolo-rektal cancer findes præoperativ PET/CT at være af betydning for valg af behandling hos 15-30 % af patienterne⁸²⁻⁸⁶. Det er vist i en randomiseret undersøgelse med 150 patienter, at man kan undgå unødige laparotomier hos 1 ud af 6 patienter ved at udføre præoperativ PET som

supplement til CT14]. Dette skyldes dels detektion af ekstrahepatiske metastaser⁸⁴⁻⁸⁶ blandt andet i områder, hvor CT har sub-optimal sensitivitet såsom metastaser i ikke-forstørrede lymfeknuder⁸⁴ og peritoneal karcinose, dels detektion af levermetastaser, som ikke ses ved CT^{83,86}. På grund af respirationsbevægelser kan levermetastaser under 1-2 ml ofte ikke ses med PET⁸⁷. Kombineret FDG PET og diagnostisk CT med i.v. kontrast øger den diagnostiske sensitivitet [8-10]. CT-delen kan evt. udføres som en dedikeret lever-skanning, hvilket formentlig øger den diagnostiske sensitivitet yderligere⁸⁸. Undersøgelsen bør derfor udføres med samtidig kontrast CT. De nye generationer af PET/CT skannere har alle indbygget en multi-slice CT.

Efter behandling:

Nyere studier tyder på, at systematisk udført FDG PET/CT er velegnet til tidlig diagnose af recidiv efter resektion⁸⁵, radiofrekvens ablation (RFA)^{83,89,90} eller kemoterapi^{82,83}, men der er behov for større kontrollerede prospektive undersøgelser.

Biopsi af levermetastaser

Hovedparten af KRLM har et karakteristisk og let genkendeligt billeddiagnostisk udseende, og hos patienter med verificeret kolo-rektal cancer er der ingen grund til at bioptere processerne. Ved usikre fund på en CT-skanning kan den suppleres med anden billeddiagnostik i form af leverspecifik MR eller kontrast forstærket ultralyd.

Hvis leverforandringerne ved billeddiagnostik afviger fra det typiske, eller der ikke er konsensus mellem undersøgelserne, foretages UL-vejledt biopsi.

Er der tale om verificeret kolo-rektal cancer som primær tumor, anvendes FNAC (finnåls aspiration). Mistænkes anden primærtumor, er det nødvendigt at udtage materiale til immunohistokemisk undersøgelse. Dette kan gøres ambulant med finnåls tru-cut teknik, men flere steder i Danmark anvendes grovåls tru-cut biopsi, der dog kræver forberedelse og observation, og derfor ikke foretages ambulant.

Lungemetastaser

Konventionel røntgenundersøgelse af thorax har en sensitivitet på 33 % og specificitet på 97 % for lungemetastaser⁹¹. CT af thorax har betydeligt højere sensitivitet⁹², men gevinsten ved at udføre CT af thorax på patienter med KRC og negativt thorax-røntgen er formentlig lav, idet man kun finder lungemetastaser hos 4–5 % af disse^{93,94}. CT af thorax har en lav specificitet og vil finde små ukarakteristiske noduli hos 10–25 %^{94,95}, – men dette tal afhænger af populationen, og der er stor geografisk variation. Ved CT screening for lungecancer hos amerikanske storrygere fandt man f. eks. en prævalens af små benigne noduli på 51 %⁹⁶.

Ulempen ved at bruge CT er de hyppige falsk positive fund, som kan medføre et omfattende kontrolprogram. Ukarakteristiske lungeforandringer ved CT bør ikke forsinke behandlingen af den primære cancer⁹⁵. Den eneste mulighed for at karakterisere de små noduli (<1 cm) er gentagne CT skanninger, da PET på trods af en høj sensitivitet for større lungemetastaser⁹⁷ ikke synes at detektere små lungemetastaser⁹⁸.

Anbefalinger

Patienter med kolo-rektal cancer udredes præoperativt for levermetastaser med thora-koabdominal CT med kontrast(protokol, se appendix) **B**

Der udføres FDG PET/ceCT hos patienter, hvor CT giver mistanke om ekstrahepatisk sygdom hos patienter, hvor det i øvrigt vurderes at levermetastaser kan behandles med resektion eller RFA **B**

Der kan udføres supplerende FDG PET/ceCT hos patienter, hvor det på grundlag af CT og klinisk undersøgelse samt evt. andre undersøgelser vurderes, at levermetastaser kan behandles med resektion eller RFA **B**

Ved tvivl om diagnose eller resektabilitet udføres ultralydsskanning med i.v. kontrast, eller MR- skanning med leverspecifik kontrast, afhængigt af lokal ekspertise **B**

Ved billeddiagnostisk fund af typisk udseende levermetastaser hos patient med kendt kolo-rektal cancer er biopsi unødvendig **C**

Diagnostisk laparoskopi (DL) og laparoskopisk ultralydsskanning (LUS)

Præoperativ staging er af afgørende betydning for patienter med colorectale lever metastaser, og DL kombineret med LUS blev tidligere beskrevet som værdifulde redskaber i udredningen af disse patienter. Imidlertid er CT og MR-skanningers kvalitet forbedret de sidste ti år. Begge modaliteter gør det muligt med stor præcision at fremstille leverens anatomi og dermed bidrage til planlægningen før leverkirurgi. I samme periode har indikationerne for leverkirurgi ændret sig således, at man nu resekerer multiple metastaser og bilateral sygdom. Dette sammenholdt med, at man som moderne leverkirurg skal være i stand til at ændre den præoperative strategi peroperativt, gør at antallet af unødvendige laparotomier falder. En teoretisk fordel ved DL og LUS er diagnosticeringen af carcinomatosis og små levermetaser, som ikke er set på CT eller MR-skanning, og som evt. kan gøre patienten inkurabel. Denne fordel er imidlertid marginal, og flere arbejder konkluderer, at DL og LUS ikke har nogen plads i rutineudredningen af patienter med kolorektal levermetastaser²⁸⁻³⁰. Prisen for, ved hjælp af DL og LUS, at undgå en unødvendig laparotomi er ca. 500.000 kr (upublicerede resultater).

Anbefaling

Der er ikke holdepunkter for at bruge DL og LUS rutinemæssigt i udredningen af patienter med kolorektale levermetastaser **B**

Patologisk anatomi

Den patoanatomiske undersøgelse omfatter makroskopisk, histologisk og cytologisk undersøgelse af materiale udtaget fra patienten med henblik på 1) fastlæggelse af cancerdiagnosen, 2) typebestemmelse og gradering, 3) stadietinddeling, 4) identifikation af prognostiske og prædiktive markører og 5) afklaring af radikalitet i forbindelse med operativ fjernelse.

1. Patoanatomisk definition og afgrænsning

Ved kolo-rektal levermetastase forstås en malign tumorproces i leveren med udgangspunkt i tyk- eller endetarmen. De væsentligste differentialdiagnoser er metastaser til leveren fra kancerer i andre organer, men også primære levertumorer – både maligne (hepatocellulært karcinom, cholangiokarcinom) og benigne – indgår. Biliært mikrohamatom er den væsentligste differentialdiagnose ved peroperativ histologisk undersøgelse (frysesnitsundersøgelse).

2. pTNM-klassifikation

Den patoanatomiske TNM-klassifikation, pTNM-klassifikationen, udgivet af International Union Against Cancer (UICC) anvendes ikke særskilt for levermetastaser. Dog angives det samlede tumorstadium ved tilstedeværelsen af metastaser til fx leveren som pM1.

3. Morfologiske undersøgelser

Morfologiske undersøgelser på mistanke om en eller flere metastaser i leveren foretages på basis af cytologisk eller histologisk materiale eller en kombination af de to materialer. Cytologisk undersøgelse foretages i form af finnålsaspirationscytologi (FNAC) (omtalt i afsnit 4A). Histologiske undersøgelser foretages især på grovnålsbiopsier (omtalt i afsnit 4B), men i sjældne tilfælde tages en regulær kirurgisk biopsi i forbindelse med operation for primærtumor uden forudgående kendskab til levermetastaser. I de fleste tilfælde danner resektaterne grundlag for verifikation af tumor og tumortype, gradering m.v. (afsnit 4C). I de tilfælde, hvor man har valgt at foretage resektion af leverprocessen uden forudgående biopsitagning, foretages den initiale evaluering af neoplasien dog på resektatet. Specificiteten og den positive prædiktive værdi er generelt høj for både FNA og grovnålsbiopsi, mens sensitiviteten varierer.

4A. Finnålsaspirationscytologi

Ved finnålsaspirationscytologi (FNAC) aspireres cytologisk materiale med en tynd nål (0,9 mm). Ultralydvejledt aspiration kan foretages enten perkutant, endoskopisk ultralydvejledt (EUS), laparoskopisk eller peroperativt.

Aspiraterne udstryges på objektglas og farves med May-Grünwald-Giemsa eller lignende farvning. FNAC giver mulighed for hurtig processering i laboratoriet og dermed et hurtigt svar.

FNAC kan bl.a. give fortolkningsproblemer på grund af nekrose, inflammation og autolyse, og bedømmelsen af de cellulære forandringer kræver betydelig rutine. I tilfælde, hvor der ikke kan stilles en definitivt malign diagnose, fx fordi cellerne kun giver mistanke om malignitet, skal yderligere undersøgelser, fx bioptering til histologisk undersøgelse, overvejes.

Specificiteten med hensyn til malignitet er i de fleste undersøgelser tæt på 100 %. FNAC kan af tekniske grunde være mindre egnet til immunhistokemiske undersøgelser, men ofte fremsendes en del glas, således at det er muligt at anvende nogle af disse til immunhistokemiske undersøgelser, hvis der er behov herfor. I tiltagende omfang sikres imidlertid ved FNAC materiale til immunhistokemiske undersøgelser, idet en del af materialet nedcentrifugeres til en celleblok ("pellet"), der formalinfikseres og paraffinindstøbes. Herved kan tumors udgangspunkt i visse tilfælde bestemmes.

4B. Nålebiopsi

Nålebiopsier (dvs. bioptering til histologisk vurdering med stor nål) udføres i de fleste tilfælde ultralydvejledt perkutant, endoskopisk eller åbent (laparoskopisk eller i forbindelse med laparotomi) med en 0,9 – 1,2 mm nål. Nålebiopsien lægges omgående i 10 % neutral buffet formalin og fikseres i mindst 8 timer. Kortere fiksering er egnet til almindelig histologisk undersøgelse, men kan give problemer ved immunhistokemiske undersøgelser i form af dårlig morfologi og falske negative reaktioner. Da biopsien ofte er under 1 mm i diameter, tilrådes det som standard at foretage serieskæring med bevarelse af et antal ufarvede snit på glas til evt. immunhistokemiske undersøgelser (se afsnit 5A) afhængigt af de morfologiske forandringer, idet de to første og to sidste glas i serien farves med hæmatoxylin-eosin og evt. også med specialfarvning for mucinproduktion.

I de fleste tilfælde kan en endelig histologisk diagnose baseres på disse rutinefarvninger. I nogle situationer øges den diagnostiske sikkerhed ved at supplere med immunhistokemiske undersøgelser. Histologisk nålebiopsi er bedre end FNAC til subklassifikation af tumorer.

4C. Frysesnitsundersøgelse

Frysesnitsundersøgelse foretages oftest for at verificere en metastasemistanke i tilfælde af ikke tidligere erkendte læsioner, som påvises peroperativt. De hyppigste differentialdiagnoser i denne sammenhæng er metastase fra karcinomer i andre organer end colon og rectum samt det benigne biliære mikrohamartom.

4D. Resektat

Resektater foreligger i form af lokalexcision, segmentresektater og hemihepatektomier. I forbindelse med resektion kan foretages makroskopisk vurdering af radikalitet. Der er derimod sjældent behov for frysesnitsundersøgelse.

Præparering

Såfremt lokaliseringen ikke er oplagt, bør den kirurgiske resektionsflade markeres af kirurgen med en sutur. Resektatet bør fremsendes hurtigst muligt og i frisk (ufikseret) tilstand til patologen, der foretager den makroskopiske vurdering af radikalitet, såfremt dette er påkrævet. I store resectater lægges fikseringsfremmende snit. Frisk (ufikseret) væv fra tumor

udtages til biobank efter gældende aftaler. Resektatet kan makrofotograferes ved behov, hvorefter det fikseres i mindst 24 timer.

Makroskopi

Den makroskopiske undersøgelse er afgørende for at fastlægge tumors relation til leverkapsel og den kirurgiske resektionsflade. Følgende beskrives: Resektatets størrelse samt metastasens/metastasernes lokalisation, relationer, størrelse, form, farve, konsistens og snitflade. Den kirurgiske resektionsflade kan med fordel markeres med tusch inden opskæring af resektatet. Udskæringen afhænger af den patoanatomiske præsentation og resektatets størrelse. Som hovedregel bør resektatet opskæres vinkelret på den kirurgiske resektionsflade. På snitfladen måles afstanden til den kirurgiske resektionsflade. I den forbindelse bør det ved udfærdigelse af rapport erindres, at der i det tilbageblevne levervæv ligeledes findes en koaguleret bræmme af leverparenkym på ½-1 cm, hvilket naturligvis har betydning for den endelige vurdering af radikalitet. Det bør endvidere anføres, om metastasen gennemvokser leverkapslen.

Følgende udtages som minimum til histologisk undersøgelse: tumors relation til omgivende leverparenkym, leverkapsel (hvis tumor er tæt på) og tuschmarkerede resektionsflade samt tumorfrit leverparenkym med henblik på vurdering af effekt af evt. neoadjuverende kemoterapi.

Mikroskopi

Tumor klassificeres og graderes i henhold til WHO's retningslinjer. Specialfarvninger og immunhistokemiske farvninger (jfr. afsnit 5A) afhænger af den konkrete morfologi. Såfremt det er relevant, vurderes det, om der er forandringer i det omgivende leverparenkym, som kan repræsentere følger af neoadjuverende kemoterapi, bl.a. peliosis, steatose og steatohepatitis, som beskrevet for oxaliplatin og irinotecan.

Følgende beskrives vedr. tumor: Mindste afstand til resektionsfladen, relation til leverkapslen, omfang af nekrose, invasion i blod-, og lymfekar.

5. Specialundersøgelser

Specialundersøgelser omfatter især immunhistokemiske undersøgelser, mens molekylærbiologiske undersøgelser endnu ikke har fundet en plads i den patoanatomiske udredning. Elektronmikroskopisk undersøgelse anvendes sjældent og omtales ikke i denne rapport.

5A. Immunhistokemiske undersøgelser

Immunhistokemi (IHC) er en teknik til påvisning af specifikke proteiner i celler og væv. I forbindelse med identifikation og klassifikation af metastatiske levertumorer er IHC et nyttigt supplement til den konventionelle histologiske undersøgelse med henblik på at opnå en større diagnostisk sikkerhed, og i et mindre antal tilfælde er IHC undersøgelsen afgørende for diagnosen.

I det følgende gives en summarisk oversigt over de proteiner, der har størst klinisk betydning i forbindelse med identifikation af metastaser fra kolorektale adenokarcinomer.

CDX2 (caudal related homeobox gene 2) er en intestinal transkriptionsfaktor. Proteinet er kraftigt og homogent udtrykt i kernerne i næsten alle intestinale adenokarcinomer og de

fleste mucinøse karcinomer i ovarium og lunge, mens adenokarcinomer i pancreas, galdeveje og ventrikel er negative eller viser en svag og heterogen ekspression. CDX2-ekspression er sjælden i andre karcinomtyper.

Carcinoembryonalt antigen (CEA) er et membranglykoprotein, der især forekommer i fordøjelseskanalens epitel. Næsten alle kolorektale adenokarcinomer er CEA+, hvorfor fravær af CEA taler stærkt imod udgangspunkt i colon eller rectum. CEA ses dog også i de fleste karcinomer fra fx pancreas, galdeveje, ventrikel, cervix uteri og lunge, og specificiteten er således lav.

Cytokeratiner (CK) er intermediære filamenter. Der findes over 20 forskellige CK-typer, der altid er parrede. Epitelet i tarmslimhinden adskiller sig fra næsten alle andre simple epiteler ved at udtrykke CK20, og i modsætning til de fleste andre kirtelepiteler udtrykker det ikke CK7. Kolorektale adenokarcinomer udviser profilen CK7-/CK20+ i over 80 % af tilfældene, hvis man inkluderer tilfælde med fokal CK20-ekspression. I de øvrige tilfælde ses ekspression af CK7 eller tab af CK20, men profilen CK7+/CK20- er sjælden.

Anbefaling

Den histo-pathologiske rapport af præparatet efter leveresektion skal indeholde specifikke detaljer om prognostiske faktorer inkluderende antal metastaser, størrelse, lokalisation, afstanden til resektionsranden, invasion af kapslen, differentieringsgraden, nekrosegraden, vaskulær og lymfatisk invasion, og lymfeknudestatus **B**

Litteratur:⁹⁹⁻¹⁰²

Introduktion til leverresektion af KRLM

Leverresektion er indtil videre den vigtigste lokale kurative behandling af kolo-rektale levermetastaser. I 70'erne var leverresektion hovedsagligt indiceret ved solitære KRLM, men i begyndelsen af 80'erne blev det vist, at resektion af multiple KRLM kan gøres med ligeværdige resultater¹⁰³. Efter nyere kriterier er således ca. 15-20 % af patienterne med isolerede KRLM tilgængelige for resektion^{5,104-106}.

Under de sidste to decennier er leverkirurgien udviklet betydeligt, og den er blevet til en sikker procedure. En postoperativ mortalitet på enkelte procent må betragtes som standard, og der er beskrevet store serier helt uden mortalitet^{7,10,54,55,107-114}.

Den postoperative morbiditet er dog fortsat høj, vanligvis 20-30 %^{110,115-118}. En nøje præoperativ evaluering af patienten og en korrekt vurdering og behandling af evt. postoperative komplikationer er vigtige komponenter for et godt resultat.

I historiske materialer har KRLM ubehandlet en median overlevelse på kun 6-10 måneder, og efter 5 år lever ingen patienter^{4,5}.

Udviklingen har medført en tydeligt forbedret prognose efter operation for KRLM.

Der findes et stort antal publicerede serier med leverresektion af KRLM, nogle af de største genfindes i tabel 1. Radikal resektion giver i de fleste serier en median overlevelse (MO) på 32-42 måneder og en 5-årsoverlevelsen på 28-36 %. I selekterede serier, og med kombineret kirurgisk og onkologisk behandling, er der i de senere år publiceret serier med en 5-årsoverlevelse op til 58 %^{26,26,119}.

Præoperativ vurdering

Den præoperative vurdering sker inden for rammerne af den multidisciplinære konference. Før al udredning og behandling vurderes patientens operabilitet. Hvis patienten ikke kan tåle stor gastrointestinal kirurgi pga. alder, konkurrerende lidelser m.v., eller ikke ønsker operation, kan kemoterapi og lokal ablation være alternativer.

I vurderingen af den tekniske resektabilitet gøres en anatomisk vurdering af KRLM med hensyn til antal, størrelse og beliggenhed – især i relation til centrale kar og galdegange. Det vurderes, hvilke(n) resektion(er) der kan bruges for at gøre patienten tumorfri. Afhængig af beliggenheden af KRLM kan resektion planlægges som en "major resection" (>2 segmenter), eller "minor resection" (segmentektomi, bisegmentektomi, ikke-anatomisk resektion), hvilket er udførligt beskrevet i appendix. Der er ikke enighed om, hvorvidt typen af resektion har betydning for overlevelsen, hvis den valgte resektion bliver udført med en cancerfri margin¹²⁰⁻¹²². Fordelen med ikke-anatomisk resektion er, at den er parenkym-sparende, hvilket kan gøre re-resektioner mulige. Dog synes risiko for ikke-radikal resektion at øges, hvis der bruges ikke-anatomisk resektion¹²⁰. Resektionen skal gennemføres med mikroskopiske cancerfrie marginer⁵⁴⁻⁵⁷. En vigtig kontraindikation mod leverresektion er risikoen for at efterlade en restlever (future liver remnant, FLR), som varetager mindre end 25-30 % af leverfunktionen, (svarende til 2-3 leversegmenter); idet en lille FLR medfører risiko for leversvigt og mortalitet¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Er der kronisk leversygdom, kan en FLR >40 % være nødvendig. I vurderingen af leverens funktionelle kapacitet bruges almindelige biokemiske parametre (bilirubin, koagulationstal, albumin) evt. suppleret med specifikke funktionstests (se separat afsnit). Hvis der er en risiko for FLR <25 %, kan teknikker som portveneembolisering/ligatur og "two-stage hepatectomy" bruges for at fremkalde hypertrofi af restleveren og muliggøre mere omfattende leverresektioner^{34,35,123}. Andre brugbare teknikker er down-staging kemoterapi samt kombinationer af resektion og lokal tumor ablation (se separate afsnit)¹²⁴⁻¹²⁹.

Der foretages endvidere en onkokirurgisk vurdering af prognosen, hvilket har betydning for operationsindikation, planlægning og beslutning om (neo-)adjuverende kemoterapi.

Således er det vist i multivariat-analyser af kirurgiske serier, at primærtumorens differentieringsgrad og stadium influerer på prognosen^{6,10,109,130-133}. Et sygdomsfrit interval >12 måneder (mellem primærtumor og KRLM) giver bedre prognose^{6,10}. Antallet og størrelsen af KRLM^{6,10,55,109-111,130-132} samt tilstedeværelsen af satellittumorer rundt KRLM har betydning^{55,110}. Af kirurgiske faktorer fremhæves en cancerfri margin¹³⁴.

Der er gjort forsøg på at beskrive de forskellige prognostiske parametre som "clinical score"^{9,10,135-137}. Mest kendt er den så kaldte Fong-score, som vurderer fem faktorer: primærtumorens lymfeknudestatus, sygdomsfrit interval <12 måneder, antal KRLM >1, største KRLM's diameter >5 cm, CEA >200; således maksimalt 5 point. Patienter med den højeste Fong-score (5) havde en dårlig langtidsoverlevelse¹⁰.

Hvis der er flere fremgangsmåder, skal der tages en strategisk beslutning. Portveneembolisering/ligatur kræver en tidsplan for senere radiologisk vurdering og evt. operation. Skal patienten behandles med down-sizeing kemoterapi? Ved cancer recti kan der være behov for præoperativ kemoradioterapi, hvilket får betydning for timing af anden terapi. Hvis der er tale om synkrone KRLM, kan man vælge at behandle primærtumoren først, leveren først eller evt. at gennemføre en synkron resektion af primærtumoren og KRLM.

Inden for de seneste år er der tilkommet muligheden for at foretage laparoskopisk leverresektion (især ved synkrone levermetastaser), og flere arbejder viser, at det kan gøres med ligeværdige resultater, når man sammenligner med åben leverkirurgi^{138,139}. Laparoskopisk leverresektion må betragtes som en udviklingsfunktion i Danmark. Endvidere foretager man, enkelte steder i verden, levertransplantation på eksperimentel basis på patienter med KRLM (se separat afsnit).

Konklusivt er således de vigtigste kontraindikationer "unfit patient" eller, at der ikke kan opnås radikal fjernelse (R0) af samtlige KRLM med bevarelse af en FLR >25 % (teknisk inoperabilitet). Patienter med KRLM og ekstrahepatiske metastaser har alment set en dårlig prognose, og kun i særlige tilfælde er leverresektion aktuel (se separat afsnit).

Patienter med flere ugunstige prognostiske parametre kan være kandidater til neoadjuverende kemoterapi, og responsen på præoperativ kemoterapi har betydning for patientens prognose efter resektion^{140,141}.

Intraoperativ vurdering og teknik

Ved indledningen af leveroperationen bliver der rutinemæssigt udført en intraoperativ ultralydsskanning (IOUS) evt. forstærket med kontrast, hvilket har en høj sensitivitet for mindre levermetastaser (se separat afsnit). IOUS sammen med andre intraoperative observationer bliver afgørende for den endelige planlægning af leverresektionen. I den intraoperative vurdering skal der også tages stilling til en række tekniske spørgsmål: Inflow-outflow kontrol, iskæmisk prækonditionering, centralt venetryk (CVP), parenkymdelingsteknik, brug af "hanging maneuver", valg af suturmateriale og haemostatika m.v. (se separate afsnit). De mest brugte resektionstyper er beskrevet i appendix.

Postoperativ vurdering og behandling

"Major liver resection" (>2 segmenter) er forbundet med en risiko for leversvigt. En forbigående forhøjning af bilirubin er hyppig, som dog oftest vender tilbage inden for den første uge. I mere alvorlige tilfælde ses koagulopati, hypoglykæmi og icterus. Rutinemæssigt måles derfor leverparametre, koagulationstal og plasma-glukose efter leverresektion, og der skal opstartes kontinuerlig glukose-infusion efter "major liver resection".

Meget sjældent ses et mere udtalt leversvigt, der kan føre til levercoma. I disse tilfælde skal patienterne vurderes af et multidisciplinært team mhp. behandling af forstyrrelser i elektrolyt-væske-balance og postoperative komplikationer som galdelækage og evt. infektioner samt evt. coma-behandling.

Tabel 1. Prognose efter resektion af KRLM

Forfatter [ref]	Antal patienter	5-årsoverlevelse (%)	Median overlevelse (MO)
Adson 1984 ¹⁰³	141	25	21
Ringe 1990 ¹⁴²	157	23	35
Herfarth 1992 ¹⁴³	161	20-30	28
Scheele 1996 ¹⁰⁷	463	33	-
Gayowski 1994 ¹³⁵	204	32	33
Fong 1997 ¹¹⁰	456	38	46
Jamison 1997 ¹⁴⁴	280	27	32
Ohlsson 1998 ¹¹⁶	111	25	-
Fong 1999 ¹⁰	1001	36	42
Minagawa 2000 ¹⁰⁹	235	38	37
Scheele 2001 ¹³²	597	36	35
Choti 2002 ¹¹⁹	133	58	>60
Fernandez* 2004 ²⁶	100	58	>60
Pawlik 2005 ⁵⁷	557	58	74

*PET-CT brugt i udredningen

Anbefalinger

1. Den forventede 5-årsoverlevelse efter radikal resektion er 28-36 %, i nyere, selekterede op til 58 %	B
2. Leveresektion er en sikker procedure, og en postoperativ mortalitet på enkelte procent er standard	B
3. På den multidisciplinære konference vurderes patientens operabilitet, tekniske resektabilitet og onkologiske (prognostiske) faktorer De vigtigste kontraindikationer "unfit patient" eller, at der ikke kan opnås radikal fjernelse (R0) af samtlige KRLM med bevarelse af en FLR > 25 % (teknisk inoperabilitet)	C C
4. Resektionen skal gennemføres med mikroskopiske cancerfrie marginer, og standarden er cancerfri margen >1 cm	B
5. Typen af resektion har ikke betydning for overlevelsen, hvis den valgte resektion bliver udført med en cancerfri margin Data tyder dog på en øget risiko for ikke-radikal resektion ved ikke-anatomiske resektioner	B B
6. Patientens prognose kan vurderes ved hjælp af cancer-scoring, f. eks. Fong-score, som vurderer fem ugunstige faktorer: Primærtumor Dukes C (lymfeknudestatus N+), sygdomsfrit interval <12 måneder, antal KRLM >1, største KRM's diameter >5 cm, CEA > 200	B
7. Patienter med flere ugunstige prognostiske parametre kan være kandidater til neoadjuverende kemoterapi, og responsen på præoperativ kemoterapi har betydning for patientens prognose efter resektion	C
8. Hvis der er en risiko for FLR <25 % kan teknikker som portaveneembolisering/ligatur og "two-stage hepatectomy" bruges for at muliggøre mere omfattende leverresektioner Andre brugbare teknikker er down-staging kemoterapi, samt kombinationer af resektion og lokal tumor ablation	C C
9. Laparoskopisk leverresektion kan gøres med ligeværdige resultater som åben kirurgi	C

Ablations-behandling af levermetastaser fra kolorektal cancer.

I Danmark foretages invasiv ablationsbehandling aktuelt med RF (radiofrekvens) eller MW (microwaves/mikrobølger) som energikilder. Invasiv ablationsbehandling foretages ved at placere en tynd behandlingskanyale i en kræftknode under billeddiagnostisk vejledning, oftest ultralyd.

Ablationsbehandlinger kan foregå perkutant (lukket), laparoskopisk eller ved laparotomi (åben). Åben ablation anvendes ofte i kombination med leverresektion

Der findes ingen evidens, for hvilken ablationsmetode der den mest effektive.

Radiofrekvens (RF) ablation er i øjeblikket den mest etablerede og bedst dokumenterede ablationsmodalitet.

RF-ablation er accepteret som det bedste terapeutiske valg for patienter med stadie II hepatocellulært karcinom (HCC), når levertransplantation eller kirurgisk resektion ikke er indiceret^{145,146}. Tilsvarende anses RF-ablation for et alternativ til kirurgi for inoperable patienter med begrænset metastatisk leversygdom, specielt fra kolorektal cancer. Der foreligger level 1A evidens for, at RF-behandling af HCC-tumorer under 3 cm er ligeværdig med kirurgisk resektion, men den samme evidens forefindes ikke for RF-behandling af kolorektale levermetastaser. Der foreligger heller ikke Fase III randomiserede forsøg, som sammenligner RFA med kirurgi og kemoterapi. Man har foretaget to forsøg, det franske FFCD-studie, som sammenligner resektion med RFA samt det multinationale CLOCC-studie, hvor man har sammenlignet behandlingen med systemisk kemoterapi. Det franske studie lukkede i 2004 pga. manglende rekruttering af patienter, og det tilsvarende CLOCC-studie måtte nedjusteres til et fase 2-studie i 2006, ligeledes pga. dårlig rekruttering¹⁴⁷.

I det følgende er den tilgængelige evidens for RF-behandlingen vurderet mhp. 1) patientselektionen, 2) udførelse af proceduren og 3) monitorering af patienten. Udkommet eller indikatorerne for disses processer er indikation, succes- og komplikationsrater.

Definitioner

Ablativ margen: Margen uden om tumor der medbehandles ved ablation. Der skal ideelt være en ½-1 cm ablativ margen uden om tumoren..

Komplet ablation: Ikke opladende areal ved kontrastforstærket billeddannelse inkluderende tumor og den ablative margen.

Komplikationer: Komplikationer er inddelt i forhold til deres respektive udfald. Større komplikationer resulterer i: Indlæggelse på hospital til behandling, (til ambulante procedurer), en ikke planlagt stigning i omfanget af pleje, forlænget indlæggelse, permanente og negative sequelae eller død. Mindre komplikationer medfører ingen sequelae: De kan kræve minimal terapi eller kort hospitalsobservation.

Radiofrekvens ablation: Koagulationsinduktion induceret af en eller flere RF-elektroder. For ablationformål anvendes normalt en frekvens på 400-450 KHz. I dette frekvensområde har vævet en lav modstand (impedans), hvorved en RF-strøm kan afsætte varme i vævet omkring RF-elektroden.

RF-Elektrode: En eller flere elektroder skal indføres direkte i tumor for at levere RF-energi. Elektroderne kan være monopolare eller bipolare, og de kan have forskellige design:

- Monopolar elektrode: Der er en enkelt aktiv elektrode med energispredning i en eller flere passive elektroder.
- Bipolar elektrode: Der er to aktive elektroder, som skal placeres i nærhed.
- Ekspanderbar elektrode: Multiple elektroder, der kan føres ud fra en større nålekanyale.
- Internt afkølet elektrode: Elektroden har et internt lumen, som er perfunderet med nedkølet saltvand uden at komme i direkte kontakt med patientens væv.
- Perfusionselektrode: Tippen af elektroden har små huller, som tillader væske (normalt saltvand) at komme i kontakt med vævet.

Mikrobølgeablation: Mikrobølgeantennen udsender et højfrekvent elektro-magnetisk felt omkring antennen. Herved induceres tilsvarende bevægelser af dipoler, f.eks. vandmolekyler., hvorved der afsættes varme i vævet. Mikrobølgefrekvensen er 915 eller 2450 MHz. Der kan behandles med en eller flere mikrobølgeantennen simultant.

Heat sink effect: Køling som følge af nærliggende blodkar, 3 mm eller større, ved ablationsområdet, kan indvirke negativt på resultatet af RF-ablationen, fordi det kan forhindre, at komplet tumorablation opnåes.

Hydro/luft dissektion: Injektion af væske (Dextrose 5 %) eller pneumoperitoneum (CO₂) kan anvendes til at skabe afstand mellem ablationsarealet og strukturer, som er sårbare for varme (normal tarm eller bugvæg).

Inkomplet ablation: Tilstedeværelse af vitalt tumorvæv efter ablationsbehandling ses som uregelmæssig opladning ved billedundersøgelser, der anvender kontrast. Ofte i spredte nodulære eller excentriske asymmetriske mønstre.

Teknisk succes: Behandlingen af tumor var udført iflg. protokol, og opnåelse af komplet tumordækning vurderes enten under eller umiddelbart efter proceduren.

Forbigående hyperekkøisk zone: Forbigående (op til 30 – 90 min.) zone af forøget ekogenisitet set ved ultralyd inden for og omkring tumor, under eller umiddelbart efter RF-ablation.

Indikationer:

- **Primær tumor histotype:** RF-ablation er generelt indiceret ved patienter med kolorektale levermetastaser, hvor leverresektion ikke kan foretages, enten fordi tumorbyrden ikke er resektabel, eller patienten ikke er operabel. Selektede patienter med begrænset lever- og lungemetastatisk sygdom kan kvalificeres til ablationsbehandling forudsat, at den ekstrahepatiske sygdom anses for kurabel. Hos patienter med levermetastaser fra andre primære kancerer er der vist lovende resultater i behandlingen af mamma- og endokrine tumorer.
- **Antal af tumorer:** Antallet af tumorer skal ikke anses for en absolut kontraindikation til ablation, hvis behandlingen af alle metastatiske forandringer kan opnås. Uanset dette vil de fleste centre foretrække at behandle patienter med fem eller færre læsioner.
- **Tumorstørrelse:** Tumor bør ikke overskride 3 cm i længste akse for at opnå de bedste resultater i form af komplet ablation. Tumorstørrelser over 3 cm kan evt. behandles ved laparotomi eller laparoskopi, hvor der kan udføres ablation under temporær afklemning af leverens blodtilførsel (Pringles manøvre), samt anvendes mere aggressive teknikker end ved perkutan teknik.

Tumor lokalisation:

Præ-operativ billeddiagnostik må definere lokalisation af hver læsion med respekt til de omgivende strukturer.

- Læsioner lokaliseret til overfladen af leveren kan overvejes til perkutan ablation, selvom behandlingen kræver særlig ekspertise og kan være associeret med en højere komplikationsfrekvens.
- Ablationsbehandling af overfladiske læsioner, der har proksimitet til enhver del af mave-tarmkanalen skal undgås pga. risikoen for læsioner af ventrikel eller tarmvæg. Colon synes at have større risiko end ventrikel eller tyndtarm for termiske perforationer. Ventrikelkomplikationer er sjældne, mest sandsynligt pga. den relativt større vægtykkelse af ventriklen og den mindre frekvens af kirurgiske sammenvoksninger langs det gastrohepatiske ligament. Mobiliteten af tyndtarmen kan også udgøre en større beskyttelse af tarmen sammenlignet med den relativt fikserede colon. Brugen af specielle teknikker – som intraperitoneal injektion af Dextrose/CO₂ for at displacere tarmen – kan overvejes i disse tilfælde.
- Laparoskopisk teknik kan med fordel anvendes til alle de ovenstående problemer ved perkutan ablation teknik.
- Behandlingen af læsioner tæt på lever hilus øger risikoen for termisk induceret skade på galdevejene. Denne tumorlokalisering repræsenterer en relativ kontraindikation til perkutan RF-ablation. I erfarne hænder kan tumorablation i nærheden af galdeblæren overvejes. I de fleste tilfælde er komplikationer hertil selv-limiterende kolecystitter.
- Laparoskopisk eller åben RF behandling med samtidig cholecystectomi kan være et behandlingsalternativ, som bør overvejes.

Hypertermisk ablation af tumorer nær intrahepatiske vaskulære strukturer kan foretages uden beskadigelse af karvæggen, idet blodflowet bortleder den termiske energi. Således er der omvendt en risiko for inkomplet behandling af tumorvæv tæt på større karstrukturer.

MDT

Før behandling skal alle patienter med levertumorer, hvor ablation anses for indiceret, gennemgå en klinisk evaluering af et multidisciplinært team, der inkluderer interventionsradiologer, medicinske gastroenterologer, onkologer og leverkirurger.

Billedvejledning / monitorering

Billedvejledt placering af elektroder i tumor kan udføres med perkutan-, laparoskopisk- eller intraoperativ ultralyd, CT eller MR. Billedvejledningen vælges på basis af tumors tilgængelighed, placering og synlighed samt operatørens præference. Desuden af lokal tilgængelighed af dedikeret udstyr, såsom CT-gennemlysning eller åbne MR-systemer. Ved laparoskopiske- og åbne ablationsprocedurer anvendes laparoskopisk (LUS)- eller intraoperativ ultralydskanning (IUS) som billeddiagnostisk vejledning.

Den forbigående hyperekkoiske zone, som ses ved UL inden for og omgivende tumor, under og umiddelbart efter RF-ablation, kan bruges som en grov guide til omfanget af tumordestruktion. Det er ikke nok til at evaluere behandlingseffektivitet, og follow-up billeddannelse er obligatorisk. MR er i øjeblikket den eneste billedmodalitet med validerede teknikker for real time temperatur monitorering. Kontrastultralyd giver en dynamisk undersøgelse af tumorperfusion og kan udføres før proceduren og ved afslutningen af denne.

Anæstesiologi

Termale ablationer kan udføres under intravenøs sedation eller generel anæstesi med standard EKG-, blodtryk- og oxygen monitorering. Patienter op til ASA 3 score kan behandles.

Post-behandling evaluering og follow-up

I det efterfølgende forløb anvendes billeddiagnostik til at påvise lokal tumorprogression, udvikling af nye levermetastaser eller ekstrahepatisk sygdom. Det anbefales at der udføres kontrol med CT undersøgelser 4 uger efter behandlingen og derefter kontrol med CT skanning 3,6,9,12,18,24,36,48 og 60 måneder efter behandlingen.

Kontraindikationer

Kontraindikation for perkutan RF-ablation er:

1. Tumor lokaliseret <1 cm fra centrale galdeveje pga. risikoen for senere stenose af de centrale galdestrukturer
2. Intrahepatisk galdevejsdilatation
3. Anteriort lokaliseret eksofytisk tumor pga. risikoen for tumor spredning
4. Bilioenterisk anastomose
5. Ikke behandlelig / uhåndterbar koagulopati

Kliniske resultater

Teknisk effektivitet:

Mange studier har undersøgt brugen af RF-ablation i behandlingen af begrænset kolorektal metastatisk leversygdom i patienter, hvor kirurgi ikke kan gennemføres.

To tidlige studier har rapporteret komplet responsrater på 60 – 70 %^{148,149}. Efterfølgende, pga. fremskridt inden for RF-teknik og formentlig pga. behandling af mindre tumorer, er der rapporteret betydeligt øget lokal tumorkontrol efter RF-behandling. I to serier er der opnået komplet respons hos 91 % af 100 metastaser og 97 % af 74 metastaser, respektivt^{150,151}.

Overlevelse

I de seneste år er der rapporteret data på langtidsoverlevelse af RF-behandlet patienter med kolorektale levermetastaser, der ikke er leverresecerede (tabel 1)^{43-45,150-155}.

I tre serier, som har inkluderet patienter med fem eller færre læsioner, hver 5 cm eller mindre i diameter, er der rapporteret en 5-års overlevelse på 24 – 44 %⁴³⁻⁴⁵. Når RF-ablation er udført på patienter med mindre (<4 cm) solitære lever-CR-metastaser, er der opnået 5-års overlevelse hos 40 %¹⁵⁶. Disse tal er væsentligt højere, end hvad der kan opnås ved noget kemoterapiregime.

Denne konklusion støttes af en foreløbig analyse af et randomiseret kontrolleret forsøg, der sammenligner kemoterapi plus RF-ablation mod kemoterapi alene i kolorektal levermetastaser¹⁵⁷.

Tabel 1

Forfatter	Antal patienter	Overlevelse (%)		
		1 år	3 år	5 år
Solbiati et al. ⁴³	117	93	46	–
Lencioni et al. ⁴⁴	423	86	47	24
Gillams et al. ¹⁵²	73	91	28	25
Machi et al. ¹⁵³	100	90	42	30
Jackobs et al. ⁴⁵	68	96	68	–
Sorensen et al. ¹⁵⁴	102	87	46	26 ^a
Veltri et al. ¹⁵⁵	122	79	38	22

^a4.års overlevelse

Komplikationer

Tidlige større komplikationer associeret med perkutan RF optræder i 2,2 – 3,1 % af patienterne og inkluderer intraperitoneal blødning, leverabscesser, intestinal perforation, pneumo/hæmothorax og galdevejsstenoser og tumor spredning (0,5 %); proceduremortaliteten er 0,1 – 0,5 % (tabel 2).

Mindre komplikationer ses i 5,0 - 8,9 % af tilfældene. Årsagerne til mortalitet var sepsis, leversvigt, colonperforation og portalvenetrombose, mens de hyppigste komplikationer var intraperitoneal blødning, leverabsces, galdevejslæsioner, leverdekompensation og hudforbrændinger under passive elektroder.

Mindre komplikationer og bivirkninger var normalt forbigående og selvbegrænsende¹⁵⁸⁻¹⁶⁰. (17-19).

En usædvanlig senkomplikation til RF-ablation kan være tumor spredning langs indstikskanalen. Dette forekommer yderste sjældent, hvis der foretages Track-ablation.

Tabel 2: Rapporteret og accepteret rate af større komplikationer

Specific major complications per session	Rapporteret rate (%)	Anbefalet værdi (%)
Blødning som kræver transfusion	1	2
Tarm perforation	0.3	0.6
Absces	0.3	0.6
Hemothorax	0.1	0.2
Tumor udsæd	0.5	1
Hepatisk dekompensation	0.3	0.6
Galdevejslæsioner	0.1	0.2
Forbrændinger under passive elektroder	0.1	0.2
Død	0.5	1

Kemoterapi:

Patienter der har gennemgået RF behandling af kolorektale levermetastaser bør tilbydes adjuverende kemoterapi, i lighed med rekommandationerne efter leverresektion.

Anbefalinger:

Perkutan RF behandling bør tilbydes patienter med begrænset udbredelse af ikke resektable kolorektale levermetastaser	B
Hvis tumor placering vanskeliggør perkutan teknik, bør laparoskopisk eller minimal invasiv åben teknik overvejes. Perkutan RF behandling bør begrænses til tumorer mindre end 3 cm i diameter	B
Ved store tumorer kan åben eller laparoskopisk teknik overvejes. Kombineret RF og resektion, åben eller laparoskopisk bør altid indgå som behandlingsmulighed for patienter med isoleret metastatisk sygdom i leveren	B

Portal embolisering

Ca. 20 % af patienterne med levermetastaser er kandidater til kirurgi på diagnosetidspunktet. Selvom kolo-rektale levermetastaser er teknisk resektable, står man ofte i den situation, at den fremtidige restlever er for lille, hvilket resulterer i leverinsufficiens. Empirisk ved man, at man skal efterlade mindst 25 % af leverens volumen hos ellers leversraske patienter³³.

De senere år har man udviklet forskellige teknikker, der muliggør, at man hos patienter, der umiddelbart ikke er kandidater til resektion på grund af metastasernes placering, størrelser eller antal, kan opfylde kravene om radikalitet og stadig efterlade tilstrækkeligt leverparenkym, herunder portaembolisering.

Portal veneembolisering (PVE) er en teknik der bygger på leverens regenerationsevne. Proceduren blev introduceret af Kinoshita et al. og Makuuchi et al., som var de første til at bruge den i et klinisk set-up^{161,162}. PVE resulterer i en hurtig ændring af de hæmodynamiske forhold i leveren og medfører en signifikant stigning i det portale tryk meget lig det, man observerer efter leverresektioner. Porta-flowet har en vigtig hepatotrofisk virkning på den normalt fungerende lever, og en øgning til et område i leveren medfører hypertrofi af det pågældende leverparenkym, ligesom en reduktion resulterer i atrofi.

I klinisk praksis anvendes portal embolisering hovedsageligt hvor udvidet højresidig hemihepatektomi er nødvendig for R0 resektion, og hvor FLR således består af segment (1), 2 og 3. Man benytter sig af to forskellige teknikker i forbindelse med PVE: Den ene udføres perkutant (percutaneous transhepatic portal vein embolization, PTPE), den anden kræver en laparotomi (transileocolic portal vein embolization, TIPE). I forbindelse med en to-stadie strategi kan man vælge at ligere den portåregren, som forsyner den tumorbærende del af leveren.

PTPE er af indlysende årsager den mest benyttede, da den ikke kræver en laparotomi. Under udførelsen af PTPE benytter man sig af to forskellige adgange til det portale kredsløb, den kontralaterale henholdsvis den ipsilaterale.

Ved den kontralaterale adgang punkterer man en portagren i den del af leveren, der ikke skal fjernes ved operationen og fører kateteret over i den del der skal fjernes. I tilfælde af komplikationer til punkturen, så som hæmobilia, AV-shunter og portathromboser, kan det resultere i, at en senere resektion ikke er mulig.

Ved den ipsilaterale adgang punkterer man en portagren i den del af leveren, som skal fjernes, og er derfor ikke så sårbar over for de oven for nævnte komplikationer.

Den nødvendige tid for at inducere maksimal hypertrofi efter PVE er ikke helt sikkert fastlagt. De fleste venter med at foretage resektionen 3-4 uger efter emboliseringen. Der findes et utal af emboliseringsmaterialer, herunder histoacryl, fibrin, micropsfærer og coils.

Som beskrevet ovenfor, skal man efter leverresektioner efterlade mindst 25 % af leverens volumen hos ellers leversraske patienter³³. Det er derfor afgørende, at man med stor nøjagtighed kan bestemme leverens volumen før og efter PVE, herunder estimere volumen af restleveren. Standardteknikken til volumenbestemmelser af leveren baserer sig på CT-

skanninger og software til beregningerne, der nu er tilgængelige for almindelig dagligdags klinik ¹⁶³.

PVE har vist sig at være meget effektiv, og man opnår en tilstrækkelig hypertrofi af det ikke-emboliserede leverparenkym i flertallet af patienter med en gennemsnitlig øgning i volumen af restleveren på ca. 15 % ¹⁶⁴.

Anbefaling

Resektabilitet kan eventuelt opnås med portalvene embolisering

C

Resektion af ekstrahepatisk sygdom ved KRLM

Cirka halvdelen af alle patienter med kolo-rektal cancer får levermetastaser, og den overvejende majoritet af disse (mere end 70 %) udvikler også andre metastaser.

Tidligere betragtede man patienter med ekstrahepatiske metastaser som værende ikke-resektable, og baggrunden var den dårlige prognose, som patienter med ekstrahepatiske metastaser i forbindelse med levermetastaser havde i et flertal tidlige undersøgelser^{6,103,134,165}.

I det sidste decennium har man set en betydeligt forbedret prognose efter resektion af kolo-rektale levermetastaser, formentlig grundet bedre præoperativ diagnostik og moderne kombinations kemoterapi¹⁶⁶. Parallelt er der sket en revurdering af indikationerne for resektion af ekstrahepatiske metastaser.

Lymfeknudemetastaser

Metastaser i porta hepatis og ligamentum hepatoduodenale opfattes almindeligvist som sekundære metastaser fra levermetastaserne, hvilket tidligere blev opfattet som en kontra-indikation mod resektion på grund af dårlig overlevelse^{134,167-169}.

I flere undersøgelser har man vist, at mikroskopisk cancervækst i ligamentum hepatoduodenale er temmelig hyppigt forekommende (12-27 %)^{48,49,170,171}. Fjernelse af lymfeknuder i ligamentum hepatoduodenale med mikroskopisk vækst alene har været forenet med en 5-års overlevelse på 5-25 %. Patienter med makroskopisk cancervækst har haft en betydeligt dårligere prognose.

Samtlige studier er højt selekterede og indeholder få patienter, hvorfor en entydig anbefaling om lymfeknudefjernelse ikke kan gives.

I selekterede tilfælde kan leverresektion, med samtidig fjernelse af lymfeknuder i ligamentum hepatoduodenale, foretages. Behandlingen bør kombineres med neoadjuverende og/eller adjuverende kemoterapi.

I modsætning til dette har patienter med lymfeknudemetastaser uden for porta hepatis og ligamentum hepatoduodenale en meget dårlig prognose, og der er ikke set langtidsoverlevelse^{49,50}.

Lungemetastaser

Lungen er det næsthøppigste sted for organmetastaser fra kolo-rektal cancer.

Der findes et antal studier, som rapporterer positive resultater af resektion af isolerede lungemetastaser med en 5-års overlevelse på 24-64 %.

Metastaser til både lever og lunge er også en hyppig kombination, og det er vist, at resektion af metastaserne begge steder giver en prognose, som er på højde med den efter leverresektion alene^{46,47}. Der er således en mulighed for langtidsoverlevelse, hvis der kan foretages mikroskopisk radikal operation begge steder.

Peritoneale metastaser

Tidligere mente man, at peritoneale metastaser var en absolut kontraindikation mod leverresektion på grund af dårlig overlevelse efter resektion af peritoneale metastaser.

Imidlertid har studie, hvor man har undersøgt samtidig leverresektion og fjernelse af peritoneale metastaser, vist en 5-års overlevelse på op til 26 %¹⁷². Medianoverlevelsen har været 15-38 måneder i et par andre studier^{173,174}. Der kan ikke gives nogen generel anbefaling om resektion af peritoneale metastaser, idet samtlige studier omhandler et lille antal højt selekterede patienter¹⁷²⁻¹⁷⁵.

Resektion af levermetastaser sammen med peritoneale metastaser må betragtes som en eksperimentel behandling.

Metastaser til multiple steder

Der findes et lille antal studier, som har undersøgt prognosen for patienter med levermetastaser og metastaser til flere ekstrahepatiske organer.

I et studie fra Paris fandt man, at 11 ud af 111 patienter havde metastaser til multiple steder. Disse patienter havde en 3- og 5-års overlevelse på 38 respektive 20 %¹⁷⁶. Et senere studie af samme forfatter viste en 3- og 5-års overlevelse på 45 og 28 % efter R0-resektion¹²¹. De vigtigste prognostiske faktorer for overlevelse var antallet af levermetastaser og antallet af organer involverede med metastaser. Man kunne ikke finde nogen forskel i overlevelsen i forhold til hvilke organer, som var involverede i metastaseringen¹²¹. Studiet indeholdt meget få patienter, og der har været fremført kritik mod statistikken. Et lignende studie fra Japan har dog vist lignende resultat¹⁷⁷.

Konklusivt kan det siges, at tilstedeværelsen af ekstrahepatisk sygdom giver en dårligere prognose end levermetastaser alene, men der findes højt selekteret materiale, hvor man har rapporteret langtidsoverlevelse også for disse patienter. Samtidig kombinationskemoterapi har været standard.

Anbefalinger

Patienter med ekstrahepatisk sygdom skal vurderes med henblik på leverresektion når der er tale om:

- Resektable/ablatable lungemetastaser **B**
- Lymfeknudemetastaser lokaliseret isoleret til ligamentum hepatoduodenale **C**
- Resektable/ablatable isolerede, velafgrænsede steder, som kan resekeres radikalt inklusive lokalrecidiver **C**
- Lokal direkte indvækst i naboorganer som f.eks. daphragma og binyrer **D**

”Two-stage hepatectomy”

Bilobær sygdom var tidligere en kontraindikation mod leverresektion på grund af risikoen for leversvigt, hvis restleveren (FLR, future liver remnant) bliver <25-30 %.

Et alternativ for resektion af omfattende, bilaterale KRLM er ”two-stage hepatectomy”, som først blev beskrevet af Bismuth i 1996¹⁷⁸. I den første seance foretages resektion af så mange KRLM som muligt. Hvis der tilkommer hypertrofi af restleveren i den postoperative periode, så er der en mulighed for at fjerne de resterende KRLM i 2. seance.

Det blev vist, at metoden kunne føre til langtidsoverlevelse, men der var en ikke ubetydelig mortalitet (15 %) ¹⁷⁹.

Teknikken er senere udviklet videre ved tillæg af ligatur af v. portae eller portavene-embolisering (PVE) for at fremkalde hypertrofi af FLR^{34,35,123}.

Strategien indebærer, at den ene (vanligvis venstre) leverlap gøres tumorfri gennem resektion(er) og/eller lokal ablation (RF, mikrobølge etc.). Efterfølgende foretages PVE af v. portae dx. 2-5 uger postoperativt for at opnå hypertrofi af venstre lap (den kommende FLR)³⁵. Alternativt kan man i forbindelse med den første procedure ligere/embolisere v. portae dx.¹⁸⁰. Vurdering af graden af leverhypertrofi ved hjælp af CT-volumetri har vist, at man kan øge FLR med 50 %¹⁸¹.

Før 2. procedure (typisk 5-8 uger efter ligatur/embolisering af v. porta) skal der foretages CT-skanning (eller tilsvarende) for at evaluere graden af leverhypertrofi samt, at der ikke er kontraindikation mod leverresektion. Den 2. procedure fuldføres kun hvis: 1) der ikke tilkommer ekstrahepatisk progression; 2) patienten kan gøres tumorfri i leveren; 3) Tilstrækkelig volumen af FLR.

Således sigter 2. procedure til komplet fjernelse af resterende KRLM ved (højresidig) resektion, hemihepatektomi eller udvidet hemihepatektomi. Teknikken kan bruges også ved ”spejlvendt problemstilling”.

Der er publiceret flere serier, hvor man har brugt ”two-stage hepatectomy”^{35,123,179-183}. Begge procedurer kunne fuldføres hos 69-92 % (median 77 %) af patienterne. Den postoperative mortalitet var 0-15 % (median 0 %).

Der var en betydelig postoperativ morbiditet: 12-24 % efter 1. procedure og 43-58 % efter 2. procedure^{35,180,182}. Efter ”two-stage hepatectomy” havde patienterne en median overlevelse på 30-60 måneder, svarende til 3- og 5-års overlevelse på hhv. 33-86 % og 42-50 %. Kemoterapi blev brugt i samtlige serier som neoadjuverende og/eller adjuverende terapi.

Anbefalinger

- | | |
|---|----------|
| 1. "Two-stage hepatektomi" – evt. i combination med RF
– kan bruges for at gennemføre resection af omfattende, bilaterale KRLM | B |
| 2. "Two-stage hepatektomi" bør kombineres med præ-
og/eller postoperativ kemoterapi | C |

Laparoskopisk leverkirurgi

Den væsentligste fordel ved det laparoskopiske koncept i forhold til traditionel åben kirurgi skal findes i en reduktion af det kirurgiske stressrespons. Dette respons omfatter immunsuppression, substratmobilisering (kataboli), sympatikusaktivering, m.m., og det er direkte relateret til det kirurgiske traumes størrelse. At laparoskopisk kirurgi mindsker det kirurgiske traume, skyldes bl.a. at indgrebet foretages gennem små incisioner, hvilket reducerer det peroperative væske- og varmetab. Ved laparoskopisk kirurgi er de uønskede virkninger af det kirurgiske stressrespons således væsentligt reducerede eller helt eliminerede, hvilket mindsker risikoen for komplikationer¹⁸⁴.

Sårkomplikationer, i form af spaltningskrævende infektion, er mere sjældent forekommende og mindre omfattende, og sårruptur optræder slet ikke. Patienterne har færre smerter og kan derfor mobiliseres hurtigere, og rekonvalescensfasen er kortere. Endelig er laparoskopisk kirurgi forbundet med et bedre kosmetisk resultat end åben kirurgi.

Der eksisterer ingen randomiserede undersøgelser der sammenligner laparoskopisk med åben leverkirurgi. De data, der foreligger om laparoskopisk lever kirurgi, stammer fra retrospektive opgørelser, af hvilke mange er baseret på små materialer. De onkologiske korttidsresultater for laparoskopisk leverkirurgi er sammenlignelige med resultaterne for åben kirurgi⁴¹. Status er, at man kan anbefale laparoskopiske leverresektioner for perifere læsioner og venstresidige lobectomier⁴¹.

Udgifterne til de laparoskopiske procedurer, på trods af øgede udgifter til instrumenter, synes mindre end udgifterne til de åbne procedurer, først og fremmest på grund af kortere indlæggelsestid¹³⁹.

Anbefaling

Laparoskopisk leverresektion kan anbefales hos selekterede patienter

B

Ekstreme leverresektioner: In situ, ante situm og ex situ leverresektioner med hypoterm perfusion og veno-venøs bypass.

Levermetastaser, som involverer den centrale del af levervenerne og vena cava, er oftest ikke resektable med konventionelle teknikker. Det, der begrænser disse patienters mulighed for R0-resektion, er 1) dårlig adgang til tumor og 2) begrænset tolerance af varm iskæmitid ved total vaskulær eksklusion af leveren (ca. 1 time).

Ved hypoterm perfusion af leveren er det muligt at forlænge tiden med vaskulær eksklusion til adskillige timer. Dette har muliggjort R0 hos nogle patienter, der tidligere blev dømt ikke-resektable.

Leverresektioner med hypotermisk perfusion kan udføres in situ, ante situm og ex situ. Der anvendes som regel altid veno-venøs bypass pga. den manglende kollaterale cirkulation og varigheden af den vaskulære eksklusion. Teknikken er den samme som ved levertransplantation, hvor blodet fra vena portae og vena femoralis via en pumpe bypasses til v. jugularis. Leveren perfunderes med 4°C perfusionvæske (HTK eller UW-væske).

Ved in situ-teknikken klampes karrene som ved vaskulær eksklusion. Der foretages incision af cava under leveren til outflow af perfusionsvæsken.

Ved ante situm-teknikken er mobilisation af leveren og klampning af karrene som ved in situ-teknikken, med den forskel at cava over leveren deles ca 1 cm over konfluensen af levervenerne.

Ved ex situ-teknikken deles alle de vaskulære strukturer til og fra leveren, samt choledocus. Leverresektionen foregår her i koldt vandbad som ved bench kirurgi ved levertransplantation. Auto-transplantationen efter resektion foregår ved gængse transplantationsteknikker.

Resultaterne af ovennævnte teknikker er kun rapporteret i ganske små selekterede serier, og oftest er materialet blandet med brug af flere forskellige teknikker. Men samlet set er den perioperative mortalitet størst ved ex situ-teknikken (25-33 %). Det skal stå over for en 5-år overlevelse på 22 %.

Anbefaling

Selekterede patienter med levermetastaser med indvækst i levervener og cava kan evt. reseceres med hypoterm teknik og bør vurderes på centre, der behersker levertransplantation

D

Referencer: 36-38,185,186

Levertransplantation som behandling af Kolo-rektale metastaser

Aktuelt er der globalt enighed om, at det ikke er indiceret at tilbyde levertransplantation som behandling af kolo-rektale metastaser. Denne holdning hviler på resultaterne af de ca. 50 transplantationer, som blev udført specielt i Østrig i 80'erne.

Umiddelbart efter levertransplantation var etableret som en anerkendt behandling, blev der udført et betydeligt antal transplantationer på patienter med tumorer. Rationalet var, at der jo var tale om en sikker R0 resektion hos patienter uden ekstrahepatisk tumormanifestation. Resultaterne var dårlige, både hvad angår primære levertumorer og sekundære. Der blev i Østrig publiceret resultater af transplantation af patienter med ikke-resektable kolo-rektale levermetastaser. Et-års overlevelsen var under 50 %, og 5-års overlevelsen var under 20 %. Efter dette var der generel enighed om, at resultaterne var for dårlige, og transplantation for kolo-rektale levermetastaser blev forladt.

Generelt er overlevelsen efter levertransplantation steget markant de sidste 20 år, mere end 30 procentpoint. Overfører man resultaterne af de tidlige transplantationer, ville man i dag med rimelighed kunne forvente en overlevelse hos disse på 50 % eller mere. Dette har medført, at man i Oslo har startet en eksperimentel protokol med levertransplantation som behandling af kolo-rektale metastaser. De foreløbige resultater er lovende med en 1-års overlevelse over 80 %. Man kan ikke udtale sig med rimelighed om længerevarende overlevelse, og overlevelse uden recidiv kan heller ikke endnu vurderes med rimelighed.

Set i lyset af den generelle donormangel, som medfører at patienter med en forventet 1-års overlevelse på 90 % og 5-års overlevelse på mere end 70 %, dør på ventelisten, er der fortsat internationalt enighed om ikke at tilbyde levertransplantation til patienter med kolo-rektale levermetastaser.

Men selvfølgelig kan resultater af nye undersøgelser, bl.a fra studiet i Oslo ændre denne holdning.

Anbefaling

Levertransplantation er aktuelt ikke en behandlingsoption til behandling af Kolo-Rektale Levermetastaser	B
--	----------

Reference: ^{187,188}

Blødning ved leverkirurgi

Minimering af blødning ved leverkirurgi er og har fra leverkiriurgiens start været den altoverskyggende udfordring. Med transfusionskrævende blødning øges morbiditet og mortalitet. For at opnå blødningskontrol anvendes talrige teknikker:

1. Holde lavt centralt venetryk ved lejring, væskerestriktion og ad farmakologisk vej
2. Ved anvendelse af specielt udviklet resectionsudstyr
3. Kontrol af leverens blodtilførsel og fraløb
4. Ved forsejling af resectionsflader
5. Ved peroperativt at holde intakt koagulationssystem herunder temperatur

Vaskulær exclusion

Vaskulær exclusion anvendes til at nedsætte blødning under leverresektion. Den mest anvendte form for vaskulær exclusion er vasculær inflow occlusion eller Pringles manøvre, der er afklemning af vena porta og arteria hepatica i det hepatoduodenale ligament. Pringles manøvre medfører iskæmi af leveren med deraf følgende lokal metabolisk acidose, cellulær og interstitial ødem, og eventuel celledød. Ved reperfusion tilføres påny ilt, og toksiske metabolitter fjernes fra leveren. Overgangen fra iskæmisk tilstand til reperfusion medfører inflammation og vævsskade. Talrige strategier er forsøgt anvendt for at reducere vævsskaderne ved anvendelse af Pringles manøvre. Dilemmaet er, om en lang iskæmitid er mere skånsom end flere kortere iskæmitider med efterfølgende reperfusion. Der er ingen endelig konklusion ud fra kliniske studier.

I den kliniske situation kan intermitterende Pringles manøvre anvendes med afklemning i 15 til 30 minutter og reperfusion i 5 til 15 minutter. Intermitterende afklemning har yderligere den praktiske fordel, at reperfusionstiden kan anvendes til løbende hæmostase på resectionsfladen.

Total hepatic vascular exclusion (THVE) indebærer, at Pringles manøvre kombineres med vaskulær outflow kontrol, hvor der foretages afklemning af vena cava inferior på infra- og suprahepatisk niveau. THVE giver mulighed for resection af tumorer med indvækst mod vena cava. THVE medfører drastiske cirkulatoriske konsekvenser med reduktion i venøst tilbageløb og nedsat cardiac output og medfører øget morbiditet. For at undgå de systemiske cirkulatoriske konsekvenser kan i stedet udføres selektiv hepatic vascular exclusion (SHVE), hvor de store levervener afklemmes, og de direkte levervener liggeres.

Central venous pressure ved leverkirurgi.

Hovedparten af blødning ved leverresektion skyldes venøs tilbageblødning. Reduceret CVP er således en vigtig faktor for at nedsætte blødning ved leverresektion. CVP mindre end 5 cm H₂O (5mm HG) er anbefalet og er en betydelig anæstesiologisk udfordring under samtidig varetagelse af vital organperfusion. Lavt CVP giver øget risiko for luftembo-

||^{189 42}.

Onkologisk behandling af patienter med kolo-rektale levermetastaser

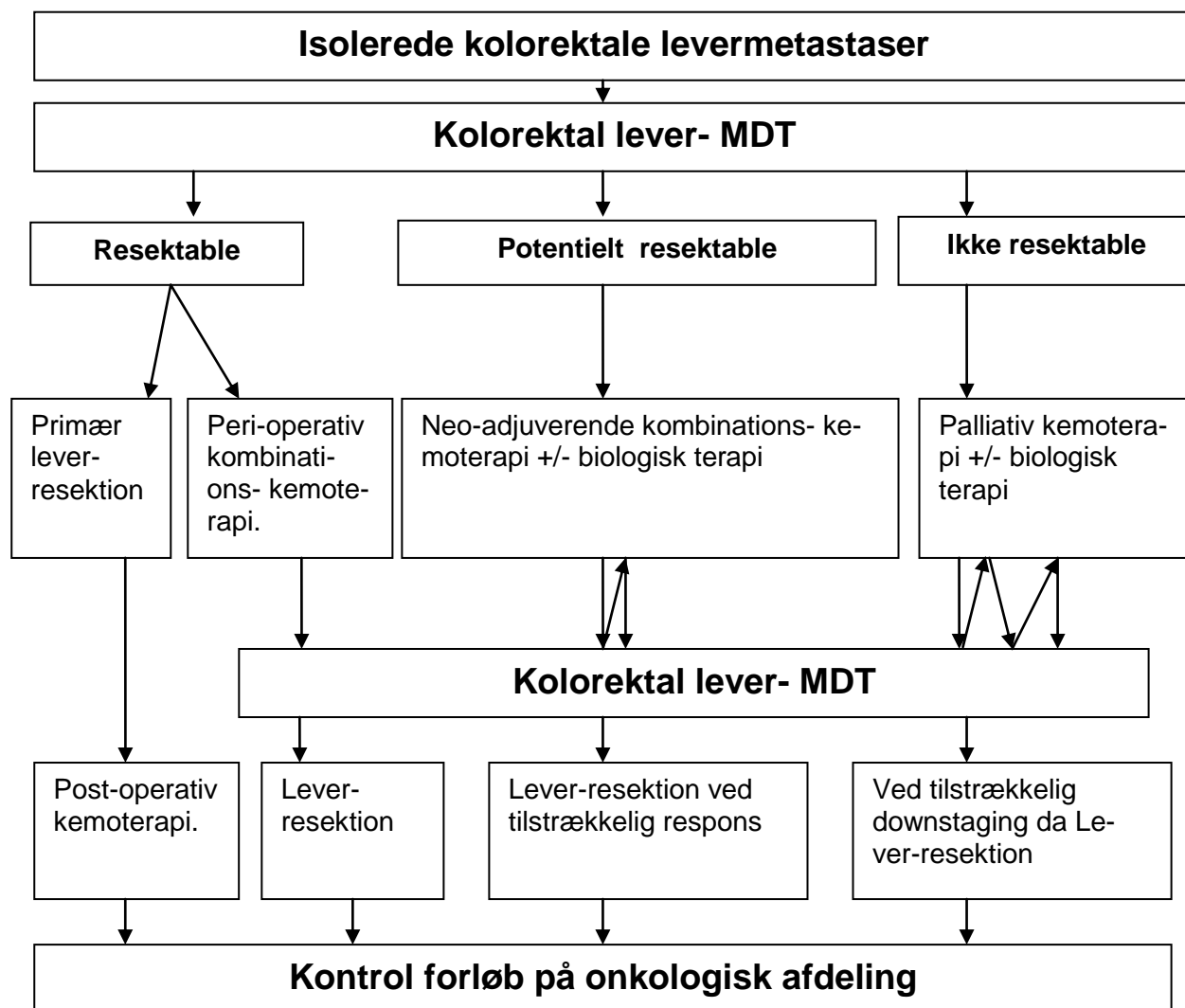
Isolerede metastaser i lunger eller lever hos patienter kræft i tyk - eller endetarm behandles som en lokalt avanceret tilstand, der skal vurderes med henblik på resektabilitet.

Gennem de sidste årtier er overlevelsen af patienter med metastatisk kolorektal cancer forbedret, hvilket kan forklares ved en forøget anvendelse af leverresektion og forbedringer i den medicinske onkologiske terapi¹⁹⁰.

Optimal behandling af patienter med isolerede kolorektale levermetastaser forudsætter, at alle patienter bliver vurderet ved multidisciplinær team leverkonference (MDT-konference) med tilstedeværelse af specialister inden for leverkirurgi, onkologi, billeddiagnostik og patologi. På denne konference klassificeres patienterne som resektable, potentielt resektable eller ikke resektable.

I fig. 1 er skitseret forløbsbeskrivelser for de 3 patientkategorier og nedenfor gennemgås de onkologiske og kombinerede kirurgiske og onkologiske behandlingsmuligheder med fokus på patienter med isolerede levermetastaser.

Figur 1. Forløbsbeskrivelser for patienter med kolorektale levermetastaser.



Kemoterapi til patienter med metastatisk kolorektal cancer

Siden 1957 har den basale behandling af patienter med metastatisk kolorektal cancer været 5-fluorouracil (5-FU)¹⁹¹. Kontinuerlig behandling med 5-FU frem for bolusbehandling er forbundet med større respons (14 % vs 22 %), længere overlevelse (11 vs 12 måneder)¹⁹², længere progressionsfri overlevelse og mindre toxicitet¹⁹³. Biomodulering af 5-FU med leucovorin (LV) forøger responsrate fra 12 til 23 % og et års overlevelsen fra 43 til 48 %¹⁹⁴.

I midten af 1990-erne blev stofferne irinotecan og oxaliplatin udviklet. Som monoterapi har de virkning som 5-FU alene. De virker synergistisk med 5-FU og i kombination fordobler de responsraten fra 21 % til 44 %, forbedrer livskvaliteten, forlænger tiden til progression fra 5 til 8 måneder og forlænger overlevelsen fra 15 til 18 måneder uafhængigt af om 5-FU kombineres med irinotecan^{195,196} eller oxaliplatin^{197,198}. Som første linjebehandling er virkningen ens¹⁹⁹, mens responsraten måske er lidt større ved anvendelse af oxaliplatin. I et nordisk fase III studie (Nordic 6) gav infusionsbehandling med 5-FU og Irinotecan (FOLFI-RI) 14% bedre respons med mindre neutropeni og alopeci end bolusregimet (FLIRI) mens

overlevelsen var ens²⁰⁰. I midten af 90-erne udviklede man perorale 5-FU midler som capecitabin og tegafur så 5-FU kan gives kontinuerligt i tableform som prostadier der blev omdannet til 5-FU i patientens lever.

I 2004 kom de første kliniske forsøg, der viste yderligere effekt af at behandle med anti-stoffer som cetuximab og panitumumab mod den epidermale vækstfaktor receptor (EGFR) eller antistoffet bevacizumab mod den vaskulære endotheliale vækst faktor VEGF^{201,202}.

I 2008 blev det påvist, at EGFR antistoffer primært havde effekt, hvis patientens tumor ikke havde mutation i KRAS-onkogenet. Standard-behandling af patienter med initialt ikke-resektable kolorektale metastaser både i og uden for leveren er nu 5-fluorouracil (5-FU) og leucovorin (LV) i kombination med enten irinotecan eller oxaliplatin og bevacizumab eller cetuximab hvis patienten har KRAS-vildtype.

Den internationale nomenklatur for de forskellige kemoterapieregimer og nomenklaturen for de antistoffer, der aktuelt anvendes, er angivet i tabel 1 og 2.

Tabel 1: Nomenklatur for de forskellige kemoterapi-regimer til patienter med kolorektale metastaser

5-FU indgifts-måde 5-FU partner	I.V infusion af 5-FU (F)		Peroral indgift af 5-FU	
	Bolus-indgift 5-FU	Infusions-indgift 5-FU	Capecitabin (Xeloda®)	Tegafur (Uf-teral)
Leucovorin (L)	ja	ja	nej	ja
Oxaliplatin (OX)	FLOX	FOLFOX	CAPOX	TEGAFOX
Irinotecan (IRI)	FLIRI	FOLFIRI	CAPIRI	TEGAFIRI
Både oxaliplatin og irinotecan (OXIRI)	-	FOLFOXIRI	-	-

Tabel 2 Nomenklatur for antistoffer ved behandling af kolorektalcancer

Oprindelse		Eksempel for antistoffer til CRC
-mab	monoclonal antibody	
-mo-mab	mouse mab (100% mus)	
-xi-mab	chimeric mab (34% mus)	cetuxi-mab
-zu-mab	humanized mab (10% mus)	bevacizumab
-mu-mab	human mab (100% human)	panitumumab
Mål		
-tu-xx-mab	tumor-directed xx mab	panitumumab, cetuximab
-li-xx-mab	immune-directed xx mab	
-ci-xx-mab	cardiovascular-directed xx mab	bevacizumab
-vi-xx-mab	virus-directed xx mab	

Cetuximab eller panitumumab mod den epidermale vækstfaktor receptor EGFR hos patienter hvis tumor er *KRAS*-vildtype.

Bevacizumab mod den vaskulære endotheliale vækst faktor VEGF.

Kombineres et kemoterapiregime med et antistof benævnes det ofte med et +/-og også antistoffets navn fx FOLFOX+bevacizumab eller FOLFOX+cetuximab.

I Danmark tilbydes rutinemæssigt 5 forskellige kombinationskemoterapiregimer CAPOX, FOLFOX, FLOX, FOLFIRI og FLIRI som første linje behandling kombineret med enten bevacizumab eller cetuximab mens CAPIRI primært anvendes som anden linje behandling. FOLFOXIRI anvendes ikke rutinemæssigt. Bevacizumab anvendes som tillæg i alle regimer også ved behandling med 5-FU som monoterapi mens cetuximab og panitumumab kan anvendes hos patienter hvis tumor er *KRAS*-vildtype ved regimerne FOLFOX, FOLFIRI og irinotecan som monoterapi.

Adjuverende kemoterapi til patienter efter radikal resektion af levermetastaser

Patienter, der er radikalt opereret for en lokalt avanceret lymfeknude positiv koloncancer, har større gavn af adjuverende 5-FU/LV kombineret med oxaliplatin end af 5-FU/LV alene^{203,203-206}. Derfor synes denne behandling også oplagt til patienter, der har fået mikroskopisk radikal resektion af levermetastaser, der ligesom en lokalt avanceret lymfeknudepositiv cancer har høj risiko for recidiv.

En metaanalyse af individuelle data fra 2 studier^{207,208} med adjuverende 5-FU/LV efter leverresektion²⁰⁹ kunne påvise en ikke signifikant forbedring i den mediane sygdomsfrie overlevelse og overlevelse på henholdsvis 27.9 vs. 18.8 måneder og 62,2 vs. 47.3 måneder. Begge studier måtte lukke før tid på grund af langsom rekruttering, og det ene studie er aldrig blevet publiceret²⁰⁸. Først i en multivariat analyse kunne man påvise en statistisk signifikant gavn af at give adjuverende 5-FU/LV (hazard ratio 1.39, p=0.026).

Der er ingen randomiserede studier der har vurderet virkningen af oxaliplatinholdig kombinationskemoterapi. Et studie har sammenlignet virkningen af 5-FU/LV tillagt irinotecan overfor 5-FU/LV alene og påviste, at det ikke forbedrede resultatet²⁰⁶ svarende til fundene

hos patienter, der er radikalt opereret for lymfeknude positiv koloncancer²¹⁰⁻²¹². Praksis mange steder har herefter været behandlinger, der kombinerer 5-FU og oxaliplatin.

Peri-operativ kemoterapi til patienter med resektable levermetastaser

Hos patienter med primært resektable levermetastaser er der kun udført et randomiserede fase III studie mellem primær resektion og peri-operativ kemoterapi med 6 serier FOLFOX både præ- og postoperativt (EORTC-Intergroup Trial)²¹³.

For hele gruppen forbedrede kemoterapi den progressionsfrie overlevelse efter 3 år med 7.3 %, men denne forskel var netop ikke signifikant ($p=0.058$). Blandt patienter, der fik foretaget resektion, var forbedringen på 9.3 %, hvilket var signifikant ($HR= 0,73$, $p=0.025$).

Komplet svind af levermetastaser efter systemisk kemoterapi er usædvanlig og ses kun hos omkring 4 % af patienterne²¹⁴. Opnås der komplet billeddiagnostisk tumorsvind, er der rapporteret persisterende makroskopisk eller mikroskopisk residual sygdom eller tidlig in situ recidiv hos op til 83 % af patienterne²¹⁵.

Konklusionen er, at kolorektale levermetastaser skal reseceres, før de forsvinder billeddiagnostisk, og mens kirurgen stadig kan finde dem. Man skal således ikke afvente bedst mulige respons. En strategi med præ-operativ kemoterapi kræver derfor et samarbejde med en tæt integreret lever-MDT-konference.

Lokal ablation og kemoterapi hos patienter med kolorektale levermetastaser.

Der foreligger kun et prospektivt randomiseret fase II studie (CLOCC- studiet), der har undersøgt effekten af radiofrekvens ablation (RFA) i tillæg til oxaliplatinholdig kombinationskemoterapi²¹⁶.

Fra 2002 til 2007 blev 119 patienter randomiseret til kemoterapi (CT) alene eller primær radiofrekvens ablation (RFA) efterfulgt af kemoterapi. Kemoterapi bestod af 6 måneders behandling med FOLFOX, der fra 2005 blev kombineret med bevacizumab. Hos patienter der fik RFA blev den progressionsfrie overlevelse forlænget fra 10 til 17 måneder mens der var ikke forskel på 30 måneders overlevelsen, der var henholdsvis 61.7 % og 57.6 %.

Man måtte konkludere, at det fortsat er uafklaret, om RFA i tillæg til kemoterapi øger overlevelsen²¹⁶.

Behandling af ikke-resektable levermetastaser

Respons og resektabilitet

Højere responsrater synes at korrelere med højere resektionsrater²¹⁷⁻²¹⁹. Positiv respons på kemoterapi synes at være en uafhængig, positiv prognostisk faktor, og styrker indikationen for leverresektion^{220,221}.

Hos patienter med isolerede levermetastaser stiler man derfor mod onkologiske behandlingsregimer med høje responsrater. Der er en mere usikker korrelation mellem høje responsrater og forøget overlevelse^{215,220-223}.

Kombinationskemoterapi og resektabilitet

Resektionsrater hos patienter med initialt ikke-resektable kolorektale levermetastaser er undersøgt i flere retrospektive²²⁴⁻²²⁷ og prospektive fase II studier^{219,228-230}.

Kombinationskemoterapi kan konvertere initialt ikke-resektable levermetastaser til resektable hos 14 - 38 % af tilfældene med en sygdomsfri overlevelse på 12 til 52 måneder og en 5-års overlevelsen på 33-62 %. Den store variation skyldes både forskelle i den anvendte kemoterapi og de kriterier, der er anvendt for at bestemme resektabilitet.

Patienter, der i deres behandlingsforløb eksponeres sekventielt for såvel 5-FU/ LV, oxaliplatin som irinotecan, lever længere end patienter, der ikke eksponeres for alle kendte aktive kemoterapeutika²³¹. Samtidig 4-stofs terapi med FOLFOXIRI bestående af 5-FU, leucovorin, oxaliplatin og irinotecan kan i forhold til FOLFIRI alene øge både responsraten, R0-resektionsraten, den sygdomsfri overlevelse og overlevelsen²¹⁷. En metaanalyse af dette studie og 2 mindre fase II studier²²⁷ viste, at FOLFOXIRI regimet havde en respons rate på 70 %, og at 19 % opnåede en R0 resektion.

Hos patienter med tvivlsomt resektable levermetastaser kan man derfor overveje behandling med FOLFOXIRI.

Biologisk terapi

Virningen af biologisk terapi sammen med kombinationskemoterapi hos patienter med kolorektale levermetastaser er endnu ikke fuldt afklaret. Antistofferne cetuximab eller panitumumab hæmmer den epidermale vækstoffaktor receptor (EGFR), mens antistoffet bevacizumab hæmmer den vaskulære endotheliale vækstoffaktor (VEGF).

Antistoffer mod den epidermale vækstoffaktor receptor EGFR

Hos patienter, der er *KRAS*-vildtype dvs ikke har mutation i *KRAS*-onkogenet, kan cetuximab øge responsraten fra 37 % til 61 % i kombination med FOLFOX (OPUS)²³² eller fra 40% til 57% i kombination med FOLFIRI (CRYSTAL)^{233,234}. Hos sidstnævnte fik signifikant flere, der blev behandlet med cetuximab, R0 resektion²³³.

I et randomiseret fase II studie, hvor cetuximab blev kombineret med enten FOLFIRI eller FOLFOX (CELIM)²¹⁹ responderede 70 % af patienterne med *KRAS*-vildtype, og 34 % fik foretaget R0-resektion uafhængigt af, om cetuximab blev kombineret med FOLFIRI eller FOLFOX. Overlevelsen er endnu ikke rapporteret.

Der er nu data fra 2 andre store randomiserede fase III studier, hvor cetuximab tillægges oxaliplatinholdig kemoterapi i 1.linje. Begge studier foreligger alene i abstracts. I det ene studie (COIN) blev cetuximab tillagt enten CAPOX eller FOLFOX, og her blev responsraten øget hos patienter, der havde *KRAS* vildtype tumorer fra 57% til 64% (p=0,049) mens det ikke øgede overlevelsen eller den progressionsfrie overlevelse²³⁵. I det andet "nordi-

ske" studie blev cetuximab tillagt det nordiske FLOX-regimet. Her sås ingen virkning af at tillægge cetuximab hverken på overlevelsen, den progressionsfrie overlevelse eller responsraterne²³⁶.

Der er nu også data på behandling med panitumumab til patienter med *KRAS*-vildtype der i tillæg til FOLFOX øger responsraten fra 48 % til 55 %, men dette er heller ikke signifikant²³⁷. I dette studie forsøgte man metastasektomi hos omkring 9-10 % af patienterne i begge grupper og opnåede R0 resektion hos 7-8 % i begge grupper.

Som 2.linie behandling efter svigt af 5-FU/LV og oxaliplatin i første linje er tillæg af cetuximab til irinotecan alene undersøgt uden hensyn til *KRAS* mutationsstatus, hvor responsraten øges fra 4,2 til 16,4 % ($p < 0.001$)²³⁸. Da omkring 40 % af patienterne har *KRAS*-mutation, hvor data ret konsistent viser, at ingen responderer, er responsraten med cetuximab højere hos patienter med *KRAS*-vildtype tumorer. Der er nu data fra et 2.linie studie, hvor panitumumab i tillæg til irinotecan hos patienter, der er *KRAS*-vildtype og resistente for 5-FU/LV og oxaliplatin, øger responsraten fra 10 til 35%²³⁹.

Som 3.linie behandling efter resistens af 5-FU/LV, oxaliplatin og irinotecan er udført et fase II studie, hvor cetuximab blev tillagt irinotecan efter progression på irinotecan²⁰². I studiet var responsraten 22 % uafhængigt af *KRAS* status blandt de 62 % af patienterne, der fik 3.linie behandling. Studiet er aldrig opgjort fordelt på patienternes *KRAS* status. Da omkring 40 % af patienterne har *KRAS*-mutation, hvor data ret konsistent viser, at ingen responderer, er responsraten med cetuximab højere hos patienter med *KRAS*-vildtype tumorer.

I en retrospektiv opgørelse af patienter, der var refraktære over for 5-FU/LV, oxaliplatin og irinotecan, blev 17 af 151 patienter (11 %) med isoleret levermetastaserende kolorektale metastaser resektable, efter at cetuximab blev tillagt deres behandling uafhængigt af *KRAS*-mutationsstatus²⁴⁰. Da omkring 40 % af patienterne har *KRAS*-mutation, hvor data ret konsistent viser, at ingen responderer, er responsraten med cetuximab højere hos patienter med *KRAS*-vildtype tumorer.

De højere responsrater med tillæg af cetuximab til kemoterapi i alle linier gør, at man ofte anbefaler at give FOLFOX eller FOLFIRI eller irinotecan monoterapi sammen cetuximab hos patienter, der er *KRAS*-vildtype, hvis hensigten er at konvertere ikke-resektabel kolorektale levermetastaser til resektable. Alle patienter med kolorektale levermetastaser bør derfor få foretaget en *KRAS*-mutationsbestemmelse.

Bevacizumab

Antistoffet bevacizumab har en uafklaret rolle i den peri-operative behandling af patienter med kolorektale levermetastaser. Når bevacizumab tillægges oxaliplatinholdig kemoterapi øges den progressionsfrie overlevelse, mens effekten vurderet ved responsrate og resektionsrate er minimal^{241,242}. I det første store randomiserede studie af tillæg af bevacizumab til irinotecanholdig kemoterapi blev responsraten øget fra 34,8 % til 44,8 %²⁰¹. Studiet er kritiseret for at anvende et nu obsolet kemoterapi-regime. Tillæg af bevacizumab til optimal kemoterapi med FOLFOX gav ens responsrater på 47-49 % ved begge behandlinger²⁴¹. I Danmark er bevacizumab og kombinationskemoterapi med 5-FU og enten oxa-

liplatin eller irinotecan standard som første linje palliativ behandling af patienter med ikke-resektable kolorektale metastaser.

Regional leverkemoterapi (HAI)

Ved regional leverkemoterapi indgiver man kemoterapi direkte i leverarterien som "Hepatisk Arteriel Infusion" også kaldet HAI. Set fra et teoretisk synspunkt er der specielt to forhold, der gør HAI-behandling attraktiv. Dels at leverens dobbelte blodforsyning giver mulighed for en anatomisk targetering. Levermetastaser ernæres hovedsageligt af blod fra leverarterien modsat levervævet, der primært forsynes fra portablodet, således at kemoterapi indgivet i leverarterien primært vil ramme levermetastaserne. Dels at første passage leverekstraktionen gør at den lokale koncentration af kemoterapi forøges f.eks. for 5-FU med en faktor 5-10 og for oxaliplatin med en faktor 2^{243,244}.

Stort set alle studier, der har sammenlignet systemisk terapi med HAI, er udført med varianter af 5-FU som monoterapi i et forsøg på at øge de lave responsrater med dette stof. I en metaanalyse af behandling med 5-FU/LV via HAI sås en fordobling af responsraten i forhold til systemisk behandling, uden at man dog kunne påvise en bedre overlevelse²⁴⁵.

I et randomiseret studie af 5-FU via HAI over for systemisk 5-FU havde patienter, der fik HAI 23 % højere respons i leveren, og de levede mediant 4 måneder længere²⁴⁶. De fik dog hurtigere ekstra-hepatisk progression som udtryk for den dårligere ekstra-hepatiske behandling²⁴⁶.

HAI har også været brugt som postoperativ, adjuverende terapi. I en meta-analyse så man ikke en forlænget overlevelse, selvom den intra-hepatiske recidivfrekvens blev halveret, og man konkluderede, at behandlingen ikke kunne anbefales²⁴⁷. Behandling med fluoropyrimidin baseret HAI-monoterapi har ikke nogen rolle ved behandlingen af patienter med kolorektale levermetastaser^{247,248}. Brug af oxaliplatin, irinotecan og biologiske antistoffer via HAI er kun sparsomt undersøgt, men data tyder på, at tillæg af oxaliplatin kan give større tumorsvind²⁴⁹.

Der er således behov for studier af adjuverende og neo-adjuverende HAI med irinotecan, oxaliplatin og biologiske stoffer. HAI kemoterapi indgår ikke som en anbefalet standardbehandling til patienter med levermetastaserende kolorektal cancer²⁵⁰.

Kemoterapi associeret levertoksicitet og postoperativ mortalitet.

Kemoterapi kan være hepatotoksisk^{251,252}. Præ-eksisterende leversteatose kan blive forværret af kemoterapi²⁵¹. Irinotecan kan forårsage steatohepatitis med steatose, lobulær inflammation og hepatocellulær opsvulmen eller pericellulær fibrose hos omkring 20 % af patienterne - modsat 4 % der ikke får irinotecan - og denne tilstand er forbundet med en forøget 90-dages mortalitet efter leverresektion²⁵³. Andre studier har bekræftet dette, hvilket bevirker, at man er tilbageholdende med at bruge irinotecan i neo-adjuverende regimer. Oxaliplatin kan forårsage vaskulære læsioner ("blue-liver") ved en sinusoidal obstruktion^{254,255} hos 20-50 % af patienterne²⁵¹, men denne skade synes ikke forbundet med en øget postoperativ mortalitet. I det eneste randomiserede studie - EORTC-studiet - hvor man gav 6 behandlinger med FOLFOX før leverkirurgi, var der ingen forskel i den postoperative mortalitet, blødning eller leversvigt²¹³. Der var en forøget hyppighed af andre postoperative komplikationer (25 % vs. 16 %, p=0.04), men de var reversible. Sikkerheden af

præ-operativ oxaliplatinholdig kemoterapi er understøttet af 2 mindre studier, hvor man gav 3 måneders behandling med FOLFOX/CAPOX og CAPOX med bevacizumab^{256,257} før leverresektion. Selvom bevacizumab øger blødningstendensen, har det ikke været forbundet med kirurgiske komplikationer, hvis man stopper behandlingen 4-6 uger, før en leveroperation^{242,256,258-260}. Cetuximab synes ikke at øge den kirurgiske komplikationsrate.

Stereotaktisk strålebehandling af levermetastaser

Stereotaktisk strålebehandling (SRT) af levermetastaser er en ikke-invasiv ablationsmetode. Der gives højpræcisionsstrålebehandling enten med en enkelt dosis (14-26 Gy) (*radiosurgery*) eller et mindre antal fraktioner (20-45 Gy/2-4 fraktioner). Retrospektive og enkelte fase I og II-studier af SRT hos patienter med inoperable eller non-resektable levermetastaser har vist, at behandlingen er tolerabel med milde til moderate akutte og sene bivirkninger og kan overvejes, hvis andre teknikker som resektion eller radiofrekvens ablation ikke er mulig^{261,262}.

Nogle konklusioner

Høje responsrater er korreleret til højere resektionsrater.

Der er en tvivlsom korrelation mellem høje responsrater og forlænget overlevelse

Patienter, hvis tumor er *KRAS*-vildtype, som er blevet refraktære over for kemoterapi, og ikke tidligere har været eksponeret for EGFR-hæmmende antistoffer som cetuximab og panitumumab, kan behandles med disse i kombination med kemoterapi

Hos patienter uden *KRAS*-mutation giver behandling med kombinationskemoterapi og cetuximab høje responsrater i alle linjer, hvorfor man ofte anbefaler at give FOLFOX eller FOLFIRI eller irinotecan monoterapi sammen cetuximab hos patienter, der er *KRAS*-vildtype, hvis hensigten er at konvertere ikke-resektabel kolorektale levermetastaser til resektable

Irinotecanholdige regimer kan bevirke hepatotoksisitet og forøget kirurgisk mortalitet.

Der opnås ikke yderligere gevinst ved i et postoperativt regime at kombinere 5-FU/LV med irinotecan

Samtidig 4-stofsterapi med FOLFOXIRI kan resultere i høje responsrater og kan overvejes, men regimet anbefales ikke som rutinebehandling

Leverregional kemoterapi (HAI) med fluoropyrimidiner som monoterapi kan ikke anbefales

Leverregional kemoterapi (HAI) med oxaliplatin kombineret med systemisk behandling med fluoropyrimidiner kan give høje responsrater, men anbefales ikke som rutinebehandling.

Anbefalinger

Alle patienter med isolerede potentielt resektable kolorektale levermetastaser skal vurderes på en multidisciplinær lever konference (MDT) med henblik på resektabilitet og kemoterapi

Patienter med potentielt resektable levermetastaser og samtidig potentielt resektable lungemetastaser skal vurderes med henblik på resektion af begge dele

Konferencebeslutningen udmøntes i en helt konkret anbefaling af primær behandling i enten kirurgisk eller onkologisk regi

Alle patienter bør få foretaget en bestemmelse af tumors *KRAS*-mutationsstatus

Gruppe 1 - Patienter med oplagt resektable lever metastaser

Patienter med oplagt resektable levermetastaser anbefales primær kirurgi særlig hvis der er risiko for at metastaserne vil forsvinde på kemoterapi.

Hvis der ikke er givet præ-operativ kemoterapi skal patienten vurderes med henblik på postoperativt kemoterapi minimalt med 5-FU/LV **A**

Hvis der ikke er givet præ-operativ kemoterapi, kan behandling med 5-FU/LV suppleres med oxaliplatin, men der er ingen direkte, men alene indirekte evidens for gavn af denne kombination **D**

Patienter, der har fået anden radikal ablativ lokalbehandling f.eks. radiofrekvensablation eller stereotaktisk stråleterapi, bør tilbydes efterfølgende kemoterapi minimalt med 5-FU/LV eventuelt kombineret med oxaliplatin **D**

Gruppe 2 - Patienter med muligt resektable metastaser

Ved mulige, men ikke oplagt resektable metastaser, bør der gives peri-operativ kemoterapi med 5-FU/LV og oxaliplatin (FOLFOX) 3 måneder før og 3 måneder efter leverresektion **A**

Valg af og varighed af kemoterapi i gruppe 1 og 2

Det optimale behandlingsregime er ikke kendt men tilgængelig evidens taler til fordel for en kombination af 5-FU, LV og oxaliplatin som f.eks. FOLFOX

Den samlede varighed af både adjuverende og peri-operativ kemoterapi bør ikke overstige 6 måneder

Behandling med bevacizumab bør ophøre 4-6 uger før en planlagt operation **B**

Eventuelt leverresektion bør foretages så snart det er muligt og ikke afvente bedste respons **D**

Bilag:

Onkologiske centralbegreber

TTP	Tid til progression (Time To Progression) Tid fra start af behandling eller randomisering til objektiv sygdomsprogression. Inkluderer ikke død.
PFS	Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival) Tid fra randomisering eller start på behandling til objektivt tumor progression eller død.
DFS	Sygdomsfri overlevelse (Disease Free Survival) Tid fra start af behandling eller randomisering til recidiv af tumor eller død af hvilken som helst årsag.
TTF	Tid til behandlingssvigt (Time to Treatment Failure) Tid fra randomisering eller behandlingsstart til ophør med behandling af enhver årsag inklusive sygdomsprogression, toksisitet af behandlingen og død.
OS	Overlevelse (Overall Survival) Tid fra randomisering eller behandlingsstart til død af enhver årsag. Måles i den gruppe af patienter man havde til hensigt at behandle (ITT).
ITT	Den gruppe af patienter man havde til hensigt at behandle (Intention To Treat)
ORR	Response rate (Overall Response Rate) Den del af patienterne der opnår hel eller delvis tumorreduktion i en given minimal tid fx en måned hvilket indebærer at der skal foreligge en bekræftende måling.
CR	Komplet remission (Complete Remission) Svind af alle målbare tegn på sygdom.
PR	Partiel remission (Partial Remission) Mindst 30 % formindskelse af summen af den længste diameter af target læsioner.
PD	Progressiv sygdom (Progressive disease) Mindst 20% forøgelse af summen af den længste diameter af target læsioner eller fremkomst af nye læsioner.
SD	Stabil sygdom (Stable Disease) Opfylder hverken kravene til PR eller PD.

Kontrolprogram efter leverresektion

Efter den primære leverresektion for levermetastaser vil op til 80 %^{165,263} få recidiv af deres kolo-rektale cancer. Ca. halvdelen af recidiverne vil være isoleret til leveren, og kun 23-33 % af disse patienter synes at være tilgængelig for fornyet leverresektion²⁶⁴. Såfremt re-resektion er mulig, er 5-års overlevelsen på højde med den, som ses efter den primære resektion^{64,265,266}.

Det synes derfor rimeligt, at der er et kontrolprogram efter den primære leverresektion, som har til formål at identificerer de patienter som kan være aktuel for re-resektion.

Den optimale kontrol program kendes ikke, og der forligger ingen randomiserede undersøgelser, der har forsøgt at afklare dette spørgsmål. Men der foreligger enkelte nyere prospektive undersøgelser, som har vurderet forskellige kontrolprogrammer.

Det mest intensive program er undersøgt af Bhattacharjya et al²⁶⁷. 76 konsekutive patienter blev kontrolleret med CEA, CA 19-9 og CT thorax-abdomen hver 3. måned i de første 2 år, herefter hver 6 mdr. til det 5 år. Trods det intensive kontrolprogram var kun fem patienter (8 %) ud af de 76 tilgængelige for ny leverkirurgi. Alle recidiver, der blev fundet mindre end 6 måneder, var non-resektable. Kombinationen af tumormarkør og CT fandt flere recidiver end den ene modalitet alene.

Mann²⁶⁸ et al. fulgte 191 patienter med UL af lever+ røntgen af thorax og CEA hver 3. mdr. i et 1 år, hver 6. mdr. 1-2 år og 1 gang årligt efter 2. år. De fandt 17/191 (8,9 %), som var tilgængelig for fornyet leverresektion. De fandt også, at recidiverne inden for de første 6 måneder ikke var re-resektable. Metcalfe²⁶⁹ fulgte 77 patienter med CT+ CEA hver 6. mdr. i 2 år. 2.- 5. år én gang årligt. Seks patienter (7,7 %) fik foretaget re-resektion. Recidiverne, der kom inden for et år, fik kun palliativ behandling.

Endelig har Conner et al.²⁷⁰ fulgt 191 patienter, CT-thorax-abdomen + CEA efter 6 og 12 måneder, herefter hvert år. 19 patienter havde isoleret recidiv til leveren, men kun 6 patienter var tilgængelig for re-resektion (6/191)~ 3 %.

Konklusion

Ved et meget intensivt follow-up program er det maksimalt 8-9 % af patienterne, der efter deres primære hepatektomi vil være tilgængelig for fornyet kurativ resektion. Dvs. at 92 % af de kontrollerede patienter kommer ikke i betragtning til ny leverkirurgi.

CT som kontrol synes ikke bedre end UL, hvad angår leverrecidiv. Kontrollerne bør bestå af både billeddiagnostik og CEA. Alle recidiver inden for 6 måneder fandtes inoperable med hensyn til leverkirurgi. Kontrol hver 6 måned i de første 2 år finder lige så mange re-resektable som de mere intensive programmer. Undlades 18 måneders kontrollen, findes kun 3 % tilgængelig for re-resektion²⁷⁰.

Kontrollen af patienter behandlet for tarmkræft-metastaser foregår på leverkirurgisk afdeling eller på tarmkirurgisk afdeling afhængigt af lokale aftaler.

Patienter, der ikke har kunnet tilbydes resektion af tarmkræft-metastaser i leveren, men som har fået kemoterapi, følges på onkologisk afdeling.

Anbefaling

Patienterne kontrolleres med CT-skanning af thorax og abdomen, og CEA efter 3,6,9,12,18,24,36,48 og 60 måneder.
Patienter der har fået foretaget RF-ablation af KRLM skal yderligere kontrolleres med CT abdomen allerede 4 uger postoperativt **B**

Præoperativ leverfunktionsvurdering

Hos patienter med kendt eller mistænkt leversygdom foretages præoperativ vurdering af patientens leverfunktion. Hertil anvendes biokemi, objektiv undersøgelse incl. undersøgelse af tegn på cirrose og funktionelle levertest. Disse målinger kombineres ved bedømmelse af de operative muligheder med en måling af det forventede restlever volumen.

Lever biokemi

Denne bør inkludere måling af leverenzymmer (ALAT), basisk fosfatase, koagulationsmåling (PP/INR), bilirubin, trombocytter og albumin.

De biokemiske målinger bruges til at screene for lever og galdevejssygdom f.eks. cirrose. Påvirkede trombocytter, albumin og/eller koagulation vil give mistanke om cirrose. Hvis der er mistanke om nedsat leverfunktion bør patienten scores med Child Pugh score og MELD score, se afsnit om cirrose. De biokemiske syntesemålinger albumin og koagulationsmålinger giver et estimat af leverfunktionen. Bilirubin kan være forhøjet pga galdestase, men også pga dårlig leverfunktion med nedsat konjugeringsevne i hepatocytterne og nedsat bilirubinudskillelse i galden.

Leverbiopsi

Kan bruges til at bedømme arkitekturen af det ikke-tumorbærende levervæv. En biopsi kan også bruges i diagnostikken af en eventuel leversygdom.

Specielle leverfunktionsundersøgelser

Der findes en række forskellige leverfunktionsundersøgelser og der henvises til litteraturgennemgange af disse²⁷¹. To leverfunktionstest skal fremhæves her Indocyanine green clearancetest (IGC R15) og Galactose eliminationstest (GEC).

Der er ved gennemgang af litteraturen (udvalgte referencer²⁷²⁻²⁷⁴) ikke fundet sikker evidens for at de specielle leverfunktionsmålinger supplerer med væsentlig information

Levervenekaterisation

Ved mistanke om portalhypertension kan foretages levervenekaterisation.

Anbefalinger

Det anbefales at anvende

- leverbiokemi
- Child Pugh og MELD score
- beregning af restlevervolumen (FLR)

I tvivlstilfælde anbefales biopsi af den ikke tumorbærende del af leveren

C

Leverinsufficiens efter lokalbehandling af levertumorer

Korrekt udvælgelse af patienter til leverresektion er vigtig for at undgå udvikling af komplikationer med heraf øget morbiditet og mortalitet. Hos leVERRASKE kræves ca. 20-25 % tilbageværende levervæv i forhold til standard levervolumen eller sv.t 2 segmenter²⁷⁵. Hos patienter med nedsat leverfunktion skal tilbageværende levervæv være 30-60 % ved kemoterapi induceret steatose/hepatitis og 40-70 % hos cirrose patienter²⁷⁶.

Til vurdering af tilbageværende levervæv kan anvendes CT med volumenbestemmelse, hos cirrosepatienter kan man tillige lade sig vejlede af Child-Pugh score, MELD score, ICG clearance samt måling af portal hypertension ved levervenekaterisation²⁷⁷.

På trods af korrekt udvælgelse optræder post-resektions leversvigt (PLF) hos mellem 0,7-9,1 %, men med større risiko op til 30 % ved cirrose og afhængig af cirrosens sværhedsgrad. Der er ikke nogen sikker definition af PLF, hvorfor prævalens data er med stor usikkerhed²⁷⁸. PLF er forsøgt defineret ved 50-50 reglen på 5. postoperative dag for protrombintid <50 (INR>1,7) og serum bilirubin >50µmol/L^{279,280}. Mortalitet hos patienter, der opfylder reglen, har knap 60 % mortalitet sammenlignet med 1-2 % hos de patienter, der ikke opfyldte kriterierne²⁸¹.

Patogenesen til PLF omfatter forhold mellem lever regeneration og celledød samt evnen til at modstå operativt metabolisk stress og dette er primært betinget af kvantiteten og kvaliteten af den resterende levercelle masse²⁷⁸. De væsentligste risikofaktorer for PLF er lille resterende levervolumen, iskæmi, galdestase, forudgående kemoterapi, stråleterapi, intraoperativt blodtab og transfusioner, præoperativ hypoalbuminæmi og INR, alder samt komorbiditet, specielt diabetes²⁷⁸.

Der findes ikke randomiserede studier for behandling af PLF, men generelle retningslinjer vedrørende behandling af akut leversvigt og akut-i-kronisk leversvigt med fokus på infektioner og sepsis er gældende. Det væsentligste er optimal behandling af cirkulation og respiration med henblik på at sikre vævsperfusion og oxygenering (Tabel 1). Blod og urindyrkninger for bakterier og svampe skal foretages på vid indikation for at diagnosticere infektioner så tidligt som muligt. Der er dog ikke evidens for profylaktisk antibiotika ved PLF²⁸² i modsætning til patienter med akut leversvigt af anden årsag²⁸³.

Ud over understøttende behandling har man anvendt plasmaferese, der medførte forbedret klinisk tilstand, men ikke overlevelse^{284,285}.

Nyere levererstatningsbehandlinger (MARS og Prometheus) er endnu kun undersøgt i ukontrollerede serier og må betragtes som eksperimentel, og der er ikke påvist effekt på mortalitet²⁷⁸.

Ved PLF kontaktes hepatolog mhp. understøttende behandling.

Tabel 1. Mål for understøttende behandling ved PLF:

Cirkulation:

CVP 8–12mmHg
MAP 65–90mmHg
Hæmatokrit >30 %
Pulmonal tryk 12–15mmHg

Nyrefunktion

Urin production >0.5 mL/kg/time

Ventilation

Arteriel iltmætning >93 %
Central venøs iltmætning >70 %

Hepatisk encephalopati (HE)

Forbedring til mindre end grad 2 HE

Koagulation specielt ved pågående blødning

Blodplader >50x10⁹/L
INR <1.5

Ernæring

Enteral med energiindhold 2000 kcal/dag

CVP, central venøst tryk; MAP, middle arterielt tryk

Appendix

Kirurgisk behandling af levercancer (Procedurebeskrivelser)

Nedenstående procedurebeskrivelser for diverse typer leverresektioner er skrevet af 2 af dansk leverkirurgis "grand old men" Mogens Rokkjær og Flemming Burcharth lige før de gik af på pension. De delagtiggør os derved i deres mangeårige erfaring i virket som leverkirurger.

Operationsprocedurerne skal selvfølgelig kun opfattes som vejledende, idet man altid kan diskutere detaljer som incisioner, mobilisering af leveren før eller efter in-flow kontrol, anvendelse af dræn, parenkymtransektionsteknik, suturer, instrumenter, spekler etc. I takt med udvikling af ny teknologi vil der som en naturlig ting altid ske et skred i de foretrukne procedurer.

En leverresektion for cancer skal være radikal. De præoperative billeddiagnostiske undersøgelser skal vise, at tumor fuldstændigt kan fjernes med frie resektionslinjer(R0) og med bevarelse af tilstrækkelig mængde normalt perfunderet levervæv.

De cancere, som kommer på tale til resektion, er primære lever- og galdegangscancere og metastaser i selekterede tilfælde. Endelig vil resektion være indiceret ved præmaligne tilstande som levercelleadenom.

RF-ablation af eventuelle yderligere tumorer som et supplement til resektion kan øge mulighederne for radikal behandling^{286,287}.

I de kommende år vil laparoskopisk leverresektion utvivlsomt komme til at spille en stor rolle²⁸⁸.

Operationsteknik

Abdomen åbnes oftest med en opadkonveks subcostal incision gående ud under begge kurvaturer, i visse tilfælde suppleret med lodret incision til processus xiphoideus (Mercedes incision). I andre tilfælde kan vælges et tværsnit under højre kurvatur fortsat med en lodret incision til proc. xiphoideus. I sjældne tilfælde med tumorer involverende diafragma, levervener eller v. cava kan en thoraco-abdominal incision op i et passende intercostalrum være nødvendig.

Efter at abdomen er åbnet, inspiceres og palperes hele abdomen grundigt, og man sikrer sig mod inoperabilitetstegn.

Leveren undersøges på samme måde og med intraoperativ ultralydskanning (UL). Med denne sidste vurderes tumorernes beliggenhed og relation til pedikler, levervener og v. cava, ligesom eventuelle, ikke forud diagnosticerede tumorer, vurderes.

Man afgør nu endelig operabiliteten og vælger operationstaktik, og herunder bestemmer man sig for den teknik, man vil vælge.

Der er følgende overordnede principper at vælge imellem:

1. Den klassiske extrahepatiske dissektion, hvor arterie, v. portae-gren og galdegang ligeres hver for sig
2. Den intrahepatiske, pedikel-orienterede eller segment-orienterede dissektion
3. Uanatomiske resektioner, som er indiceret i tilfælde med få og små, perifert beliggende tumorer, og kun under omhyggelig UL-vejledning for at undgå ikke-radikal fjernelse af tumorer, som breder sig dybere i leveren

De to førstnævnte resektioner er som anført anatomiske, d.v.s. man resecerer levervæv svarende til bestemte veldefinerede områder af leveren, nemlig højre eller venstre lever eller en eller flere sektorer eller segmenter, som man i forvejen har delt kar og galdegang til.

I valget mellem 1) og 2) vil man være påvirket af tradition og vaner. I tilfælde med bilaterale tumorer, og hvor det er væsentligt at fjerne så lidt normalt levervæv som muligt, hvad man principielt altid bør, er 2) eneste mulighed. Denne intrahepatiske dissektion kan til gengæld anvendes ved alle typer leverresektion undtagen ved Klatskintumor, hvor extrahepatisk dissektion er nødvendig.

Teknik for minimering af blødning

Vasculær okklusion: Afklemning af lig. hepato-duodenale (Pringle's manøvre) med kartang eller tourniquet kan foretages i op til 1 time, men foretages oftest flere gange i kortere perioder med ca. 10 minutters intervaller. Rutinemæssig Pringles manøvre i 10 minutter før en leverresektion anses for at "præconditionere" leveren, så den tåler ischæmi bedre²⁸⁹.

Afklemning eller deling af pedikler til de dele af leveren, der skal reseceres, udført før parenkydissektionen, vil ligeledes nedsætte blødningen.

Vaskulær eksklusion med bevaret cavaflow bestående af Pringles manøvre samt afklemning af levervenerne efter deling af de øvrige tilløb fra leveren til v. cava eksklusive venerne fra segment I kan foretages ved store tumorer nær levervener eller v. cava, med mindre total vaskulær eksklusion er nødvendig bestående i yderligere afklemning af v. cava under og over leveren.

Hæmostatika: I øvrigt vil man i alle tilfælde anvende lokale hæmostatica på resektionsfladerne i form af Tachosil, Floseal, elektrokoagulation (spraystrøm), Argonbeam el. lign.

Lavt CVP: Under delingen af levervævet bør CVP ligge mellem 2 og 5 mmHg, enten ved at anbringe patienten i anti-Trendelenburgs stilling ("hanging liver") eller ved nitroglycerin-infusion^{54,290}, idet et endnu lavere CVP naturligvis bør undgås p.gr.a. risiko for luftemboli.

Teknik for deling af levervæv

Deling af levervævet foregik tidligere med "finger fracture-teknik", som stadig kan anvendes ved traumer, hvor det haster med at standse blødningen. Ved elektive operationer kan anvendes mange forskellige principper fra knusning med Péan + ligatur til ultralyddissektor, waterjet, Ligasure, Tissuelink, harmonisk skalpel og RFA (Habib) afhængig af ens præferencer.

Leverresektion med ekstrahepatisk dissektion

Af Flemming Burcharth

Resectio hepatis (metastasectomia, kileresektion, atypisk leverresektion) (KJJB00 eller KJJB10)

1. Leverparenkymet incideres i minimum 5, helst 10 mm's afstand fra tumor og følger dennes konturer. Kan mest velegnet foretages med Ligasure, Tissuelink eller Habib-nål
2. Tumoren fjernes, og der foretages hæmostase ved elektrokoagulation og/eller gennemstikninger
3. Defekten i leveren lades åben, hvis den er større end 5 cm, mindre defekter kan lukkes med knudesuturer

Afhængig af forholdene indlægges dræn, oftest ikke nødvendigt.

Segmentectomia lateralis lobi sinistri hepatis (segment II og III)(KJJB30)

1. Midtlinieincision, paramedian incision eller opadkonvekst tværsnit i epigastriet selvholdende kurvaturespekulum under processus xiphoideus eller kurvaturerne.
2. Lig. teres hepatis deles mellem pean'er og gennemstikkes. Den lever-nære ende bruges til at trække leveren frem. Lig. triangulare sin. og lig. falciforme spaltes med elektrokoagulation. **CAVE v. hepatica sin.**
3. Levervævet deles med en af de tidligere nævnte metoder til venstre for lig. falciforme. Grene fra v. hepatica og v. portae lokaliseres og omstikkes. Resektionsfladen kan elektrokoaguleres, pålægges TachoSil eller oversys med fortløbende 2-0 sutur.
4. Der indlægges sugedræn til resektionsfladen.

Postoperativt

Drænet fjernes 2.-3. dag, hvis sekretionen er ophørt.

Hemihepatectomia sinistra (KJJB40)

1. Opadkonveks, tværgående, subkostal incision. Selvholdende kurvaturespekler til at holde ribbenskurvaturerne op
2. Lig. falciforme og triangulare sin. spaltes

3. Galdeblæren fjernes
4. A. hepatica propria fridissekeres i lig. hepatoduodenale, og ve. a. hepatica deles mellem ligatur og gennemstikning 00. Hvis mediale segment (segment IV) forsynes med en gren fra a. hepatica dx., deles den separat. Under tiden går en arteriegren fra a. gastrica sin. til ve. lap. I så fald deles denne
5. Ve. ductus hepaticus fridissekeres og deles mellem ligaturer.
6. Omentum minus spaltes. Ve. gren af v. portae opsøges fra ve. side og deles
7. V. hepatica sin. fridissekeres og deles. **CAVE: v. hepatica media kan afgå fra v. hepatica sin. op til 2-3 cm fra v. cava**
8. Der er ingen små hepaticavener fra ve. lap til v. cava
9. Delingen af levervævet foretages som beskrevet under "Hemihepatectomia dextra". Inde i leverresektionsfladen mødes en eller to større levervenegrene fra mediale segment af ve. leverlap (segment IV) til v. hepatica media, som deles mellem ligaturer eller påsættes hæmoclipps. Dissektionen fortsættes på venstre side af v. hepatica media. Lobus caudatus (segment I) deles stumpt eller skarpt ca. 2 cm fra v. cava således, at der kan laves hæmostase på resektionsfladen uden at skade v. cava. Lobus caudatus kan vanskeligt skilles fra v. cava inf. uden fare for ukontrollerbar blødning
10. Der kan lægges en række interdigiterende 0 eller 00 madras-suturer langs venstre side af lig. falciforme med en lige nål eller stor, krum levernål med stump spids. Leveren afskæres lige til venstre for madrassuturerne, og blødende kar samt galdeveje gennemstikkes med 00 sutur. Evt. oversys resektionsfladen med en fortløbende sutur.

Postoperativt

Som ved "Hemihepatectomia dextra".

Hemihepatectomia dextra (KJJB50)

1. Opadkonveks, tværgående, subkostal incision. Selvholdende kædespekler til at holde kurvaturerne oppe
2. Lig. falciforme og lig. triangulare dx. spaltes med elektrokoagulation. Hvor bladene af ligamenterne begynder at gå fra hinanden foran v. cava, gås forsigtigt frem til vv. hepaticae ses eller anes
3. Operabilitet vurderes. Der foretages **inoperativ ultralydsskanning**. Metastaser i lig. hepatoduodenale udelukker radikal operation. Indvækst mod diaphragma (eller adhærence) på begrænset område kontraindicerer ikke indgrebet, hvis diaphragma kan reseceres
4. Der foretages kolecystektomi
5. A. hepatica propria fridissekeres og følges op mod leveren, og højre gren ligeres og gennemstikkes. En accessorisk eller eneste hø. a. hepatica fra a. mesenterica sup. findes som regel bagtil til højre i lig. hepatoduodenale
6. Bindevævet på bagsiden af ductus choledochus spaltes, ductus choledochus holdes mod ve. med lille Langenbeck eller bændel, og v. portae løsnes ud med stump dissektion. Der lægges slynge om v. portae og frigørelsen fortsætter op i porta hepatis. En eller 2 grene afgår højt på bagsiden af v. portae til lobus caudatus; disse deles mellem ligaturer eller små hæmoclipps

7. Dissektionen fortsætter stumpt op langs højre gren af v. portae. Ved at følge forsidenden findes bifurkaturen. Med krum Pean (DeBakey) fridissekeres højre gren stumpt. Grenen skal fridissekeres på et så stort område, at der er rigelig plads til deling og suturering (se senere)
8. Ductus hepaticus dx. fridissekeres så højt oppe i porta hepatis som muligt. Den har ofte et kort ekstrahepatisk forløb og er tyndvægget. Hvis der er vanskeligheder (og det er der ofte), benyttes den mest egnede af følgende fremgangsmåder:
9. Gennem lille koledokotomi føres en Bougie et passende stykke op i venstre ductus hepaticus og beliggenheden kontrolleres evt. radiologisk med kontrastinjektion i Bougie-kateteret. Ductus hepaticus kan nu lægges så meget fri, at den er klar til deling
10. Deling af højre ductus hepaticus udskydes til deling af leverparenkymet, hvor den så deles ude i leverparenkymet i god afstand for bifurkaturen
11. Hepar trækkes opad og mod ve. Peritoneum spaltes langs leverkanten (**CAVE:** glandula suprarenalis, der nemt bløder). Ved stump dissektion med DeBakey mikster eller Pean frilægges de små vv. hepaticae dx. succesivt og deles mellem 0000 ligaturer eller små hæmoclips. De største af dem, eller hvis der er en større accessorisk beliggende v. hepatica, liggeres og gennemstikkes den med 0000 sutur inden, den deles. Der er i alt 6-12 af disse små retrohepatiske vv. hepaticae
12. Spaltningen af lig. triangulare dx. og falciforme føres ind til vv. hepaticae. Dissektion skal føres så langt ind som muligt, før man forsøger at komme rundt om v. hepatica dx. med en krum Pean, Baltimore eller Semb's tang. Undgå vold. Venen frilægges på et så stort stykke, at der er plads til deling og suturering (se nedenfor). Hvis det ikke lykkes at fridissekere v. hepatica dx., undlades yderligere forsøg, og den deles da, når den kommer til syne under spaltning af leverparenkymet.
13. Nu er alle nødvendige strukturer for fjernelse af højre leverlap isolerede, og "point off no return" kan nu passeres. Hvis højre ductus hepaticus er fridissekeret, deles denne. Den centrale ende oversys med 000 eller 0000 resorberbar sutur
14. A. hepatica deles mellem Pean'er, gennemstikkes centralt og liggeres perifert
15. Højre v. portagren deles mellem 2 applikationer af TA-30 vaskulære clips eller mellem 2 Pean'er, hvor centrale ende så gennemstikkes med 00 eller 000 suturer og perifere ende liggeres
16. V. hepatica dx. deles mellem 2 applikationer af TA-30 vaskulære clips eller mellem Satinsky-tang cavanært og Pean ud mod leverparenkymet. Ved delingen af venen skal der da være så meget væv, at den cavanære ende kan oversys med fortløbende karsutur 0000, hvorefter Satinsky's tang fjernes
17. Der skal nu være opstået en tydelig demarkationslinie på leveren sv.t. grænsen mellem IV segment og de højresidige leversegmenter (principalplanet)
18. Glisson's kapsel incideres nu med elektrokoagulation og 3-4 mm ned i leverparenkymet lidt lateralt for demarkationslinien
19. På hver side af demarkationslinien ved margo anterior sættes to dybe 000 gennemstikninger på stor levernål med stump spids. De knyttes og påsættes holde-Pean'er. Delingen af levervævet kan nu begynde mellem disse 2 suturer, som der øges et let stræk på
20. Deling af leverparenkymet kan foregå med en af de i indledningen nævnte metoder. Hvis der anvendes Ligasure, Tissue-Link eller Habib-nål er det ofte ikke nødvendigt at foretage nogen form for vaskulær okklusion af leveren under deling af parenkymet. Ved anvendelse af "finger fracture teknik" vil det ofte bløde så meget, at det er

nødvendigt at foretage inflow-okklusion med påsætning af blød kartang eller tourniquet på lig. hepatoduodenale (Pringles manøvre). Inflow okklusionen kan anvendes i perioder af 20-30 minutter uden at medføre postoperativ leverparenkymbeskadigelse. Selv ved op til 60 minutters inflow okklusion opstår sjældent væsentlig grad af leverparenkypåvirkning

21. I 6-7 cm's dybde af delingen af leverparenkymet mødes en stor vene (fra højre anteriore, inferiore segment (Couinaud's segment V) til v. hepatica media); denne deles mellem ligaturer, og man kan nu se v. hepatica media og fortsætte delingen af leverparenkymet således, at man holder sig til højre for v. hepatica media. Proceduren fortsætter til højre leverlap er frigjort. Hvis v. hepatica dx. ikke er delt, findes den i bunden af spalten og deles mellem ligaturer
22. Hvis højre ductus hepaticus ikke er delt inden deling af levervævet, deles den nu fortil og i dybden af resektionslinien. Den centrale ende oversys med 000 eller 0000 resorberbar sutur
23. Hæmostase på resektionsfladen kan foretages med elektrokoagulation (spraystrøm) og evt. gennemstikninger. Hvis der fortsat er let sivblødning, kan resektionsfladen pålægges TachoSil-plader
24. Hvis der er foretaget kolodokotomi, lægges et lille T-dræn i ductus choledochus, og kolodokotomien lukkes med 0000 resorberbare suturer. Der sprøjtes saltvand i T-drænet under afklemning af ductus choledochus kaudalt for drænet. Herved kan man se, om der er galdelækage på resektionsfladen
25. Hvis der er tvivl om anatomien af galdevejene til venstre leverlap, foretages kolangiografi gennem ductus cysticus. Ved påsætning af tang på choledochus neden for cysticus og injektion af saltvand kan galdelækager på resektionsfladen erkendes
26. Der indlægges 1-2 sugedræn gennem stikincisioner i højre side af abdomen. Drænene føres til leverresektionsfladen. Et evt. T-dræn føres ud gennem en stikincision til højre i epigastriet
27. Lig. falciforme sutureres for at fikserer venstre leverlap, så den ikke tilter mod højre

Postoperativt

Hyppig kontrol af blodsukre. Glukose 5 % skal løbe konstant, langsomt i.v. i de første 2 døgn (for at modvirke evt. hypoglykæmi). Drænene fjernes, når sekretionen er minimal, og der ikke er mistanke om galdelækage. Hvis der er langt dræn i choledochus, skal det ligge mindst 14 dage og da T-drænskanalen er længere om at danne sig end ved andre former for T-drænsdrænage. Før drænet fjernes, foretages T-drænskolangiografi. Der forekommer normalt forbigående lettere ikterus og elevation af leverenzymmer. Ved febrilia foretages ultralydsskanning og evt. punktur på mistanke om subfrenisk ansamling eller absces.

Trisegmentectomia (udvidet højresidig hemihepatektomi) (KJJB53)

1. Et tyndt Bougie-kateter føres gennem en lille kolodokotomi op og ud i venstre ductus hepaticus til laterale segment af venstre leverlap. Denne ductus hepaticus ligger tæt på overfladen og er spinkel, og det er derfor af vital betydning at bevare den
2. Hvis en a. hepatica media kan identificeres, deles den mellem ligaturer
3. Glisson's kapsel og leverparenkymet incideres svarende til den påtænkte incisionslinie lidt til højre for lig. falciforme og til højre for fissura ligamenti venosi

4. Levervævet deles med en af de anførte teknikker. V. hepatica media findes lidt nede i leverparenkymet 2-3 cm foran v. cava inf. og deles mellem ligaturer. Om muligt efterlades lobus caudatus
5. Leverresektionsfladen er oftest smal og kan evt. lukkes med fortløbende oversyning
6. Lig. falciforme rekonstrueres med knudesuturer
7. Hvis der er gjort koledokotomi, lægges et lille T-dræn i ductus choledochus, og to-mien lukkes med 0000 resorberbar knudesuturer. Der sprøjtes saltvand i T-drænet under afklemning af ductus choledochus kaudalt for drænet. Herved kan ses, om der er galdelækage på resektionfladen.

Der indlægges sugedræn til resektionsfladen.

Resectio lobi kvadrati hepatis (segment IV B) (KJJB20)

1. Incision som ved "Hemihepatectomia dx."
2. Strukturerne på forsiden af lig. hepatodoudenale fridissekteres så kranielt som muligt
3. Galdeblæren fjernes
4. Glisson's kapsel og leverparenkymet incideres i 3-4 mm's dybde: langs venstre side af galdeblærelejet, langs Principalplanet mellem højre og venstre leverlap fra margo anterior og ca.10 cm kraniodorsalt, langs højre side af lig. falciforme for margo anterior ca.10 cm kraniodorsalt, langs højre side af fissura ligamenti venosi, og endelig forbindes de 2 incisioner på kuplen med en tværinccision ca.10 cm fra margo anterior
5. Levervævet deles med en af de tidligere beskrevne teknikker. På ve. side mødes hurtigt en stor gren til v. hepatica sin., som deles mellem ligaturer. Herefter gås ned igennem leverparenkymet sv.t. tværinccisionen. De sidste strøg deles med den anden hånds fingre i porta hepatis foran rørstrukturernes
6. Hæmostase på leverresektionsfladerne som tidligere beskrevet
7. Dræn til resektionsfladen

Intrahepatisk pedikel-orienteret eller segmentorienteret resektion

Af Mogens Rokkjær

Ved denne teknik skaffer man sig adgang til den eller de relevante portale pedikler, som i en Glisson-skede indeholder hovedgrenen af v. portae, a. hepatica og ductus hepaticus til den pågældende hemilever, sektor eller segment. Pediklen isoleres i ét og deles på én gang mellem uresorberbare ligaturer eller deles med karstapler. Hermed er alle 3 strukturer delt på én gang inden i Glisson-skeden, hvorved risikoen for utilsigtede læsioner minimeres.

Adgang til pediklerne skaffes enten anteriort eller posteriort.

Forreste adgang (Couinaud²⁹¹ Ton That Tung²⁹²).

Intermitterende Pringles manøvre.

Incision i den relevante fissur, evt. vejledt af UL. Pediklen isoleres og deles, parenkymet deles og samtidigt levervener, ved hepatektomi til sidst levervenen, hvorefter det mørktfar-

vede væv fjernes. Teknikken benyttes sjældent, idet den præcise lokalisering af fissurer uden forudgående pedikelafklemning kan være vanskelig, men den kan evt. anvendes ved segmentectomia IV.

Bageste adgang (Launois^{293,294})

Løs tourniquet om lig. hepato-duodenale, evt. intermitterende Pringles manøvre.

Højre eller venstre lever løsnes fra ligamenterne, ved hepatektomi, de højresidige og centrale resektioner fjernes galdeblæren. Leverkapslen på undersiden af leveren over henholdsvis segment IV og segment I incideres over ca. 1,5 cm med elektrocauter 1 mm foran og 1 mm bag hilus.

Man uddyber incisionerne med ultralyddissektor ("lower the hilar plate") og trækker den pågældende pedikel frem, idet man med UL-dissektoren frilægger ca. 1 cm af den relevante højre eller venstre hovedpedikel, hvorefter den kan afklemmes eller straks deles med karstapler. Hvis levervenen er isoleret uden for leveren, kan den deles nu, ellers deles den til sidst efter deling af parenkymet.

Ved højresidige sectorektomier eller segmentektomier fortsættes frilægningen af højre hovedpedikel lateralt. Den deler sig i en tyk gren, som går lodret opad, og som er den antero-mediale sektorpedikel, og en tyndere gren, der går nedad og lateralt, og er segment VI-pediklen. Segment VII-pediklen afgår fra bagsiden lige efter afgangen af sektorpediklen og skal isoleres med stor forsigtighed.

Hvis man ønsker at udføre en antero-medial sectorektomi, skal man tage sig i agt for ikke at lædere galdegangen til posterolaterale sektor, idet denne galdegang oftest går bagved anteromediale sektorpedikel som den såkaldte "Hjortsjø's crook", inden den fortsætter ud i laterale sektorpedikel. Hvis man ønsker at dele anteromediale sektorpedikel under ét, skal det følgelig gøres så langt perifert som muligt, men sikrest er det at dele segmentpedikel V og VIII hver for sig.

Der kan gå fra en til tre pedikler til segment V og de ret sjældne tilfælde, hvor dette segment ønskes fjernet alene, må disse pedikler identificeres og deles hver for sig med tynde nylon ligaturer, en anbragt centralt og en perifert, hvorefter pediklen deles derimellem, evt. med spids kniv.

Segment VIII-pediklen deles med nylon ligatur på samme vis, enten i ét eller i de to grene den oftest hurtigt deler sig i.

Den posterolaterale sektorpedikel kan meget sjældent deles på én gang på grund af dels den ret korte stamme, og især fordi segment VII-pediklen afgår meget tæt ved afgangen af posterolaterale pedikel og fra bagsiden af denne. Man fridissekerer forsigtigt segment VII-pediklen og ligerer den og deler den efter, at man først har ligeret og delt segment VI-pediklen. Ved segmentektomi VI eller VII nøjes man naturligvis med at isolere og dele den relevante pedikel. Hvis det drejer sig om en segmentectomia VI som eneste højresidige resektion, finder man lettest segment VI-pediklen på undersiden af leveren, i dybden af Gans' fissur. Segment VII-pediklen fridissekeres med en finger eller Pean fra bagsiden af afgangen af antero-mediale sektorpedikel.

Venstresidig lobektomi kan udføres via forreste adgang, dvs. at man under afklemning af ligamentum hepatoduodenale med ultralyddissektoren dissekerer sig ned til segment pedikel-II og - III forfra, umiddelbart til venstre for ligamentum falciforme. (Hvis tumoren eller tumorerne ikke sidder for tæt på midtlinien, kan man ved venstresidig lobektomi anbringe en kartang over hele leverparenkymen, lige til højre for ligamentum falciforme).

Segmentectomia II alene eller III alene kan, hvis dette findes indiceret, udføres ved deling af den enkelte pedikel via forreste adgang.

Segment IV: der findes stort set altid 2 pedikler til segment IV, de afgår fra højre side af den lodretforløbende store pedikel i fossa umbilicalis, inden den afgiver segmentgrenene til segment II og III. Disse segment IV pedikler dissekeres via forreste adgang. Somme tider afgår der yderligere småpedikler til segment IV fra den venstre hovedpedikel, idet den løber ved underkanten af lobus quadratus, og før den drejer op i fossa umbilicalis. Disse småpedikler forsyner den bageste del af segment IV, som det oftest ikke er nødvendigt at fjerne. I de tilfælde hvor dette dog er nødvendigt, skal man tage sig i agt for ikke at lædere vena hepatica media, som modtager adskillige grene fra denne bageste del af segment IV. Segment I modtager pedikler fra både højre og venstre hovedpedikel. Disse frilægges via bageste adgang, og de ganske små pedikler til segment I, som afgår fra bagsiden af hovedpediklerne, ligeres og deles.

Hepatectomia dx. (KJJB50)

Galdeblæren fjernes. Lig. teres deles og ligeledes lig. falciforme helt ned til v. cava. Ligg. coronarium dx. et triangulare dx. deles og ligeledes lig. v. cavae, hvorved leveren frigøres fra diafragma. Leveren trækkes frem og mod venstre samtidig med, at peritonæum mellem leveren og v. cava deles, idet binyren og dennes vene ikke læderes. Alle tilløbene fra bagsiden af højre lever til v. cava ligeres med tynd nylon og deles med spids kniv, incl. en ofte større vene opadtil, men ikke v. hepatica dx., som man forsigtigt isolerer.

Hvis dette er vanskeligt, udsættes dissektionen til slutningen af operationen, hvor den deles i parenkymet.

Herefter bageste adgang. Højre hovedpedikel isoleres, tourniquet anbringes og strammes til. Farveomslaget svarende til hovedfissuren (Cantlie's fissur) markeres med elektrocutor på kapslen. Højre hovedpedikel deles med karstapler. Hvis højre levervene er isoleret uden for leveren, deles den også nu, enten med karstapler eller mellem kartænger, efterfulgt af karsuturering. Anæstesiologerne sørger nu ved lejring af patienten i anti-Trendelenburg for et cavatryk på 2-5 mm Hg, men ikke lavere p.gr.a. risikoen for luftemboli. Herefter incideres leverkapslen og et par mm af parenkymet med elektrocutor, 0,5 – 1 cm til højre for farveomslaget, og parenkymet deles nu med ultralyddissektor, evt. knusning med Péan ledsaget af ligatur af kanalikulære strukturer eller alternativt med Ligasure eller RFA. Incisionen danner en vinkel på 45° med frontalplanet og fortsætter til forsiden af vena cava, idet man holder sig til højre for vena hepatica media. Hvis ikke vena hepatica dx. allerede er delt, deles denne nu, og præparatet kan fjernes. Hæmostase sikres omhyggeligt, ligesom evt. lækkende galdegange oversys. Ligamentum falciforme resutureres med enkelt-knuder for at undgå torsion af leverresten. Dræn indlægges og såret lukkes.

Hepatectomia dx. (udvidet), (KJJB53)

Bageste adgang med fridisektion af både højre og venstre hovedpedikel. I øvrigt samme procedure som nævnt under højresidig hepatektomi indtil incision af kapslen, som ikke udføres. I stedet deles de småpedikler, som afgår fra forsiden og oversiden af venstre hovedpedikel op i basis af segment IV (cave småpedikler fra bagsiden af venstre hovedpedikel som går til segment I). Dissektionen fortsættes mod venstre, næsten til fossa umbilicalis, hvor den venstre hovedpedikel skifter retning fra tværgående til lodret opad. Man fortsætter dissektionen op mod vena cava, deler de to pedikler som afgår mod højre til seg-

ment IV. Derefter, eller lige før, holdes op i ligamentum teres og vævsbroen på undersiden af leveren, mellem segment III og segment IV deles. Derefter inciderer man med elektro-cutor leverkapslen ca. 0,5 – 1 cm til højre for lig. falciforme, lige foran vena cava og fortsætter denne incision hele vejen ned til ligamentum teres til højre for lig. falciforme. Parenkymet deles ned til vena cava fra øverst til nederst, idet man opadtil i dybet finder vena hepatica media. Man fridissekerer nu omhyggeligt med ultralyddissektor eller Ligasure segment IV fra segment I, idet der ikke her er nogen synlig grænse mellem disse to segmenter. Vævet deles fra indmundingen af vena hepatica media til hilus. Man deler nu vena hepatica media, idet man sikrer sig, at det er denne vene og ikke den fælles stamme af vena hepatica sinistra og vena hepatica media, som findes i 90 % af tilfældene. Kun i 10 % af tilfældene munder vena hepatica media direkte ind i vena cava. Efter at vena hepatica media er ligeret og delt, kan præparatet fjernes. Hæmostase. Lig. falciforme sutureres med enkelt-knuder. Dræn.

Sectorectomia anteromedialis hepatis dx. (KJJB30)

Udføres oftest sammen med segmentectomia IV eller som en del af udvidet venstresidig hepatectomi.

Galdeblæren fjernes, højre lever løsnes fra ligamenterne og peritonæum, og de små tilløb til v. cava deles.

Herefter bageste adgang. Anteromediale sektorpedikel isoleres, ligeres med kraftig nylon og deles, enten på én gang (cave Hjortsjø's Crook), eller sikrere segment V- og VIII-pediklerne hver for sig. Efter at sektorpediklen er delt, fremstår sektoren mørkfarvet. Man starter med at incidere 0,5 cm til højre for hovedfissuren og deler vævet ned til vena cava, idet man holder sig på højre side af vena hepatica media, som helst skal spares. Incisionen ligger i et plan på 45° med frontalplanet. Derefter inciderer man kapslen 0,5 cm til venstre for den højre begrænsning af mørkfarvningen og fortsætter dissektionen her mod vena cava, i den såkaldte højre fissur, i sikker afstand til venstre for vena hepatica dx. Denne incision ligger næsten i frontalplanet. Herefter kan sektoren fjernes. Omhyggelig hæmostase og oversyning af galdegange svarende til den store resektionsflade. Lig. falciforme sutureres. Dræn.

Segmentectomia V (KJJB20)

Galdeblæren fjernes.

Bageste adgang. Anteromediale sektorgren isoleres, tourniquet omkring, pediklen eller pediklerne til segment V ligeres og deles. Segment V er ofte lille. Man inciderer nu i det mørkfarvede væv 0,5 cm fra den venstre rand, hvilket er svarende til hovedfissuren og 0,5 cm fra den højre rand, hvilket er svarende til den højre fissur. Det er ikke nødvendigt at nedtage ligamenter. Segmentet fjernes som en stor citronbåd. Hvis der er vanskeligheder med at finde pediklerne til segment V kan man temporært afklemme først anteromediale sektorpedikel eller højre hovedpedikel, hvorved hovedfissuren kan lokaliseres og markeres. Derefter retableres flowet og man afklemmer nu segment VI pediklen, hvorved nederste del af den højre fissur ses og markeres. Hæmostase og dræn.

Segmentectomia VIII(KJJB20)

Galdeblæren fjernes. Ligamenterne deles. Bageste adgang. Anteromediale sektorgren isoleres. Segment VIII-pediklen isoleres og deles. Øverste del af Cantlies fissur og den højre fissur demarkeres herved, og man inciderer nu i det mørke væv ½ cm fra den venstre rand, idet man sparer højre og også helst intermediære levervene. Incisionen danner 45 grader med frontalplanet. Derefter ½ cm fra den højre rand. Denne incision ligger næsten i frontalplanet, og man sparer også her de to levervener. De to incisioner når i dybden næsten til v. cava og forenes nu med to tværcisioner opad og nedad, hvorefter det store segment kan fjernes.

Sectorectomia posterolateralis hepatis dx. (KJJB30)

Galdeblæren fjernes, og højre lever løsnes som beskrevet under hepatectomia dx. Herefter bageste adgang. Højre hovedpedikel isoleres, løs tourniquet om anteromediale sektorpedikel. Med forsigtigt træk i denne isoleres segment VI – og derefter segment VII pediklen, løse tourniqueter om disse. Der gøres ikke forsøg på at isolere højre levervene udenfor leveren. Hvis det lykkes at isolere alle pedikler til posterolaterale sektor, vil denne mørkfarves ved afklemning, og den højre fissur markeres, hvorefter pediklerne deles, fisuren åbnes, og sektoren ekstirperes. Hvis det ikke har været muligt at gøre dette, afklemmes anteromediale sektorpedikel, og man vil herved kunne se fremstilling af den højre fissur. Med lavt tryk i vena cava og afklemning af højre hovedpedikel, inciderer man nu lidt til højre for den højre fissur med ultralyddissektor ind mod vena cava, denne incision ligger i frontalplanet. Man undgår at dele højre levervene. Man kan nu se pediklerne til posterolaterale sektor og kan ligere og dele disse, og til sidst kan man dele en ofte kraftig gren til højre levervene (men altså ikke denne sidste). Herefter kan sektoren fjernes og hæmostase udføres. Dræn.

Segmentectomia VI (KJJB20)

Dette segment fjernes let, og lettest ved at incidere i Gans' fissur, hvor man somme tider kan se pediklen på overfladen og ellers let kan lokalisere den med ultralyd. I de få tilfælde hvor dette ikke gøres, kan man komme til segment VI pediklen via bageste adgang, som beskrevet. Galdeblæren fjernes naturligvis først og peritoneum lateralt for vena cava åbnes og småkar til vena cava fra segment VI liggeres og deles.

Segmentectomia VII (KJJB20)

Segment VII er et stort segment. Højre lever udløses, bageste adgang, tourniquet om højre hovedpedikel og anteromediale sektorpedikel. Om muligt isoleres og afklemmes segment VII pediklen, hvorved segmentet kan markeres på overfladen. Hvis dette ikke er muligt, afklemmes anteromediale sektorpedikel, hvorved den højre fissur kan markeres, og derefter afklemmes segment VI pediklen hvorved grænsen til segment VI kan markeres. Hvis bageste adgang af en eller anden grund ikke kan benyttes, lokaliseres højre levervene med ultralyd, hvorved man skønner sig til beliggenheden af den højre fissur og markerer den. Hvis segment VII pediklen ikke er afklemt, afklemmes nu højre hovedpedikel og leverkapslen incideres 0,5 cm til højre for den markerede højre fissur, ca. på højde med porta hepatis i en længde på ca. 2 cm. Man dissekerer sig i et frontalt plan ind imod porta hepatis og møder her segment VII pediklen, som afklemmes for at sikre at det nu er denne pedikel. Derefter kan den deles. Tilløbene til vena cava fra segment VII liggeres og deles,

og parenkymet deles ned til vena cava, idet man undgår den højre levervene og v. hepatica media. Hæmostase. Dræn.

Hepatectomia sin. (KJJB40)

Venstre lever udløses, galdeblæren fjernes, omentum minus nedadtil deles. Herefter bageste adgang, den lange venstre hovedpedikel fridissekere og afklemmes, hvorved hovedfissuren ses og markeres med elektrocutor. Venstre hovedpedikel deles mindst 1 cm til venstre for bifurkaturen med karstapler. Leverkapslen åbnes 0,5 – 1 cm til venstre for farveomslaget og man dissekerer sig nu igennem parenkymet med ultralyddissektor, Péan eller Ligasure, idet man holder sig til venstre for vena hepatica media. Opadtil i incisionen ser man den venstre levervene og nedadtil hilus. Den venstre levervene liggeres med nylon og deles eller deles med stapler. Man deler nu parenkymet imellem segment IV og segment I, fissura dorsalis. Dette plan ligger fra fissura venosum ind til vena cava. Præparatet kan nu fjernes. Hæmostase. Dræn.

Hepatectomia sin. et segmentectomia I (KJJB96)

Operationen starter som hepatectomia sin. Efter at man har lagt tourniquet omkring venstre hovedpedikel og markeret hovedfissuren, deler man omentum minus hele vejen op og fridissekere nu segment I, som ligger bagved omentum minus og fissura venosum, idet venerne fra segment I ind i vena cava liggeres og deles fra hilus og op mod venstre levervene. Derefter deles venstre hovedpedikel og venstre levervene og parenkymet som anført under venstresidig hepatectomi. Processus caudatus deles med f.eks. Ligasure, idet man passer på ikke at lædere segment VI pediklen. Dissektionen fortsætter via hovedfissuren helt til vena cava, og præparatet kan nu fjernes med segment I siddende på det.

Hepatectomia sin. (udvidet) (KJJB96)

Alle leverens ligamenter deles. Bageste adgang, begge hovedpedikler fridissekere, løse tourniqueter om hver, (a. cystica og ductus cysticus liggeres og deles). Anteromediale sektorpedikel fridissekere, tourniquet omkring, klemmes af hvorved den højre fissur ses og markeres. Tourniqueten løsnes. Peritoneum til højre for vena cava deles, venstre hovedpedikel deles med karstapler, segment I frigøres idet karrene herfra til vena cava liggeres og deles, dissektionen fortsætter mod højre indtil midten af vena cava. Derefter deles alle de små kar fra højre lever til vena cava, idet man standser i pæn afstand fra højre levervene og efterlader en større ekstra gren fra højre lever til vena cava under højre levervene, hvis en sådan findes. Derefter fridissekere venstre levervene og deles. Man må være meget omhyggelig her og sikre sig 100 % at det ikke drejer sig om den højre levervene. Derefter inciderer man leverkapslen med elektrocutor 1,5 – 2 cm til venstre for den højre fissur og sikrer sig med ultralydsskanning, at man er i god afstand til venstre for den højre levervene. Parenkymet deles, næsten i et frontalplan ind mod vena cava og ned mod hilus. Ned mod hilus bør man anvende ultralyddissektor for med sikkerhed at identificere den højre hovedpedikel samt de to sektorpedikler. Segment V pediklen og segment VIII pediklen liggeres og deles hver for sig, og man sikrer sig mod læsion af "Hjortsjø's Crook". Vena hepatica media liggeres og deles, hvis ikke det er gjort tidligere. Præparatet kan nu fjernes. Hæmostasen sikres. Dræn.

Segmentectomia I (KJJB20)

Bageste adgang. Venstre hovedpedikel frilægges og småpediklerne fra bagsiden af denne til segment I ligeres og deles. Omentum minus deles. Peritoneum til venstre for segment I deles, segment I trækkes opad mod højre og venerne fra bagsiden af segment I, ind i vena cava, ligeres og deles, evt. ved suturering på vena cava på grund af at karrene kan være så korte. Derefter dissekerer man i parenkymet svarende til fissura venosum igennem fissura dorsalis indtil man når ind på forsiden af vena cava, hvor det tynde væv kan deles. Man skal her tage sig i agt for både vena hepatica sin. og vena hepatica media. Denne resektion udføres oftest som led i operation for Klatskin tumor.

Segmentectomia IV (KJJB20)

Bageste adgang. Venstre hovedpedikel frigøres fra bifurkaturen og hen til fossa umbilicalis. Tourniquet omkring hovedpediklen, afklemmes og hovedfissuren markeres, hvorefter tourniqueten løsnes. Lig. falciforme deles og leverkapslen incideres med elektrocutator 0,5 cm til højre for lig. falciforme og med ultralyddissektoren fridissekteres nu pediklerne til segment IV, som afgår fra den store lodrette pedikel i fossa umbilicalis. Yderligere pedikler fra venstre hovedpedikel og ind i basis af segment IV ligeres og deles (cave grene bagfra som går til segment I). Levervævet hen over fissura umbilicalis deles. Derefter incideres leverkapslen 1 cm til venstre for hovedfissuren, sikkert til venstre for vena hepatica media. Dissektionen i dybden fortsætter i et plan på ca. 45° af frontalplanet i hovedfissuren indtil man når ca. 5 cm fra vena cava. Vævet kan nu fjernes, idet man herved har efterladt den mest profunde del af segment IV. Hvis denne del også ønskes fjernet, må man dissekere med ultralyddissektoren fra fissura umbilicalis og fissura venosum op i den dorsale fissur imellem segmenterne I og IV. Der findes her en del større vener mundende ind i vena mediana. Hæmostasen sikres. Dræn indlægges.

Segmentectomia IV, V et VIII (KJJB 96)

(Central resektion). Galdeblæren fjernes, lig. falciforme og de højresidige ligamenter deles. Bageste adgang. Tourniquet omkring højre hovedpedikel, anteromediale sektorpedikel og venstre hovedpedikel. Anteromediale sektorpedikel deles. Højre fissur åbnes i næsten frontalplanet ned mod v. cava i sikker afstand fra v. hepatica dx. Derefter incideres leveren til højre for lig. falciforme, og de to pedikler til segment IV deles ligesom vævsbroen under fissura umbilicalis. Parenkymet deles ned til hilus og op til v. media, som deles sikkert perifert for sammenløbet med v. sin., se i øvrigt under "segmentectomia IV". Herefter kan de tre centrale segmenter fjernes i ét stykke. Omhyggelig hæmostase og oversyning af eventuelle lækkende galdegange i den store resektionsflade. Dræn.

Anæstesi til leverresektioner

Den kirurgiske tilgang til leverresektioner har indenfor de senere år undergået en stor udvikling i brugen af atraumatiske instrumenter, der signifikant har reduceret den peroperative blødnings-mængde. Ligeledes har anvendelsen af hhv. Pringles manøvre samt Selektiv Vaskulær Eksklusion gjort det muligt at reducere blodtabet^{189,295,296}.

Anæstesi til patienter, der skal undergå en leverresektion, skal sikre en sufficient gennemblødning af vitale organer, specielt hjerne og nyrer, samtidig med at blodtabet skal minimeres. Fra anæstesiologisk side kan en manipulation af patientens centrale venetryk (CVP) medvirke til dette. I 1996 beskrev Hanna et al.²⁹⁷ at lavt CVP reducerede blodtabet ved leverkirurgi og i 1998 beskrev både Jones et al.²⁹⁸ samt Melendez et al.²⁹⁹ at et CVP på 5 cm H₂O eller lavere signifikant reducerede blødningsmængden ved leverresektion.

Lignende resultater er demonstreret i andre undersøgelser bl.a. af Wang et al.²⁹⁰ i 2006, som desuden påviste en signifikant kortere indlæggelsestid hos patienter med CVP <5 cm H₂O. Det lave CVP formindsker diameteren i levervenerne og sinusoiderne, hvilket naturligvis vil formindske blødningen. Samtidig vil den mindre blødning fra snitfladen lette resektionsarbejdet, da evt. blødning fra venerne lokaliseres enklere.

Der er flere muligheder for at opnå et tilfredsstillende CVP, hvor væskerestriktion, Nitroglycerin og anti-Trendelenburg, enten alene eller i kombination, er de mest nærliggende muligheder. Risikoen ved disse metoder er en absolut/relativ hypovolæmi med risiko for nedsat perfusion af primært hjerne og nyrer. Både Melendez et al.²⁹⁹ og Soonawalla et al.³⁰⁰ har beskrevet azotæmi og nyreinsufficiens postoperativt, mens der ikke foreligger undersøgelser på den postoperative cerebrale funktion ved denne specifikke operation.

Som omtalt, er det vigtigt at tage hensyn til patientens øvrige organsystemer, da strategien med lavt CVP kan medføre, at patienterne bliver hypovolæme/relativt hypovolæme med deraf følgende risiko for insufficient perfusion af vitale organer. Nyrernes og hjernens nederste grænse for autoreregulation er et perfusionstryk omkring 60-70 mmHg. Ved lavere perfusionstryk bliver gennemblødningen trykafhængig.

Til monitorering af nyrernes gennemblødning anvendes diureser som parameter, hvor timediureser på 0,5 ml/kg/h er sufficient, mens hjernens gennemblødning evalueres vha. NIRS (Near InfraRed Spectroscopy). Et fald på 10 % i NIRS kan indikere insufficient gennemblødning af cerebrum. Manipulation med leveren, Pringle's manøvre samt Selektiv Vaskulær Eksklusion kan medføre fald i CVP og Cardiac Output pga. mindsket preload samt øgning af plasma-Vasopressin, Adrenalin og Noradrenalin (Redai et al.³⁰¹), hvorfor kommunikation mellem kirurg og anæstesiolog specielt under disse procedurer er vigtig.

Som anæstetikum kan vælges enten inhalationsgas eller propofol. Ved brug af propofol skal man være opmærksom på, at metaboliseringen foregår i leveren, mens påvirket leverfunktion kan forekomme efter anvendelse af inhalationsanæstetikum. Brugen af epiduralblokade bliver diskuteret kontinuerligt. Page et al.³⁰² konkluderer at anvendelsen af epidural analgesi medfører øget risiko for blodtransfusion peroperativt, mens Feltracco et al.³⁰³ finder reduceret blodtab peroperativt.

Vi anvender propofol og remifentanil, med skift til sevorane, ved store leverresektioner og lang operationstid, kombineret med thorakal epiduralblokade som aktiveres peroperativt. Vi anvender konventionel monitorering med EKG, pulsoxymetri samt invasiv blodtryksmåling. Desuden anlægges 3-lumen CVK mhp. monitorering af CVP samt mulighed for indgift af vasopressorer/inotropika samt vasodilaterende medikamina.

Vurdering af Cardiac Output (CO) og slagvolumen (SV) foretages vha. af Finometer, som over et gennemsnit af 8 hjerteslag foretager en udregning af CO og SV hvert sekund. Dette foregår som afledning af det invasive blodtryk. En samlet vurdering af CO, SV, cerebral NIRS samt central venøs saturation (SvO₂) og diurese under resektionen bidrager til en estimering af det intravaskulære volumen. For at opnå et CVP < 6 mmHg anvender vi anti-Trendelenburg, som beskrevet af bl.a. Soonawalla et al.³⁰⁰, og ved resektioner, hvor dette er svært at opnå alene ved denne metode, suppl.

Ved behov for at sikre sufficient perfusion, hvor dette alene ikke kan lade sig gøre alene ved væskebehandling, anvender vi efedrin og/eller metaoxedrin. Metaoxedrin anvendes med forsigtighed pga. den karkontraherende effekt, hvilket kan medføre fald i cerebral NIRS.

Til væsketerapi anvendes krystalloid i form af Ringer-lactat og kolloid i form af Voluven. Blodprodukter anvendes ved behov, hvor rekommendationerne fra blodbanken på Rigshospitalet benyttes som retningslinier ved transfusion. TEG anvendes ligeledes ved behov.

Hanging Maneuvers ("Anterior Approach")

Den klassiske måde at foretage højresidig hepatektomi på er fuld mobilisering af højre leverlap og deling af de korte hepatiske vener til cava. Ved store tumorer indebærer denne teknik risiko for blødning pga. besværlig mobilisering, risiko for tumorruptur med risiko for spredning til følge, intraoperativ hæmodynamisk instabilitet pga. af torsion eller kompression af cava og iskæmiske skader på den fremtidige leverrest pga. kompression af leverparenkym eller torsion af pediklerne.

For at imødekomme disse risici introducerede Lai et al i 1996 "the anterior approach", hvor leverparenkymet deles forfra, uden at leveren mobiliseres. Imidlertid var problemet ved denne teknik blødning ved den dybe del af parenkymdelingen. For at løse dette problem introducerede Belghiti's gruppe "the hanging manoeuvre", hvor leveren løftes op med et silikonebændel placeret mellem cava og leverens bagside.

Det anatomiske grundlag for denne procedure er, at der på cava fra kl. 10-11 er et ca. 1 cm mellemrum mellem de korte hepatiske vener. Opadtil føres bændlet op mellem højre levervene og media venen. Løftet med bændlet mindsker blødningen ved parenkymdelingen og gør retningen af transektionsplanet nemmere.

The hanging manoeuvre er nu udviklet til de fleste typer af større leverresektioner og levende donoroperationer. Ved anvendelse af dobbelt bændel teknik reduceres blødningen ved parenkymdelingen yderligere. Eneste komplikation er blødning fra de korte hepatiske vener og læsion af levervenerne (0-7 %). Ved at forfine teknikken fandt Belghiti's gruppe, at teknikkens kontraindikation er, hvis tumor vokser ind i cava. Hyppigste komplikation er blødning fra de korte hepatiske vener, som var mulig i op til 94 % af de planlagte resektioner.

Referencer:³⁰⁴⁻³⁰⁹

Iskæmisk prækonditionering, IPC

Iskæmisk prækonditionering (IPC) er en eksperimentel teknik, der de senere år er blevet hyppigt anvendt på flere internationale centre i forbindelse med leverresektioner³¹⁰.

Teknikken blev første gang anvendt tilbage i 1986 af en amerikansk forskergruppe³¹¹, der benyttede teknikken på kaninhjerter. Gruppen fandt, at IPC havde en beskyttende effekt på vævet i form af øget tolerance over for iskæmi og den efterfølgende reperfusion. Siden er teknikken anvendt på andre organer.

IPC anvendes i forbindelse med leverresektioner i de situationer, hvor iskæmi er nødvendig for at mindske blødning under indgrebet³¹². Det er velkendt, at iskæmi i kortere eller længere perioder kan føre til iskæmi-reperfusionsskader (I/R) i den resterende lever³¹³, og mange forskellige strategier er i årenes løb blevet afprøvet for at minimere denne skade. Ved IPC appliceres korte episoder af iskæmi afbrudt af korte reperfusionsperioder forud for længevarende iskæmi, hvorved leveren forvarsles mod den manglende blodtilførsel.

Den øgede tolerance over for I/R-skade har vist sig at være et kompleks system bestående af kaskader af biokemiske reaktioner, hvor bl.a. den endotheliale funktion reguleres, hvorved man ser nedsat aktivitet af makrofager og neutrofile celler. Dette resulterer i nedsat endothelskade, og i sidste ende nedsat skade på parenkymet, men til trods for det, er den eksakte mekanisme bag den beskyttende effekt endnu ukendt^{314,315}. Den essentielle del ved IPC er, at de korte episoder af iskæmi afbrydes af reperfusion³¹¹.

Tidsintervallet af henholdsvis den iskæmiske periode og reperfusionsperioden, samt i hvor mange cyklusser disse skal appliceres, diskuterer man stadig, men ofte anvendes intervaller på mellem 5-10 minutter én til to gange.

Multislice CT-protokol til diagnostik af kolo-rektale levermetastaser.

Protokol baseret på anvendelse af 64 slice-skanner

Kontraststof og skan-teknik

Type	Iodholdig non-ionisk kontrast 300 - 370 mg I/mL.
Mængde	For med sikkerhed at kunne adskille hypovaskulære processer fra det omgivende leverparenkym er det afgørende at få en optimal kontrastopladning i leveren. Den optimale opladning opnås ved et volumen på 45 g iod som standarddosis eller beregnet efter patientens vægt, 600 mg I pr. kg legemsvægt. (<i>Bree et al 1994 Ib³¹⁶, Johnson 2006 Ila³¹⁷</i>)
Oralt kontraststof	Vand ½-1 liter som oralt kontraststof af hensyn til vurdering af retroperitoneum og nedre abdomen.
Saltvand	Efter kontraststofinjektionen injiceres saltvand, 20 ml, med samme hastighed som kontraststoffet
Faser	Ved mistanke om hypervaskulære leverprocesser skannes minimum arterie og venefase, evt også præ-kontrast og ved mistanke om HCC en sen venefase (180 sek). Kolo-rektale levermetastaser er næsten altid hypovaskulære og ses bedst i portovenøs fase, skanning i arteriefase er derfor ikke obligatorisk
Kontraststof	Injiceres med motorsprøjte, 4 – 5 mL/sek. Der injiceres 125 mL kontraststof med 350 mg I/mL eller 150 ml 300 mg I/ml Der placeres en triggermåling lige kranielt for truncus coeliacus Trigger ved 150 HU
Evt. arteriefase	Skanning 15sekunder efter trigger Hele leveren dækkes
Venefase	Skanning 50 – 55 sekunder efter trigger [ca 35 sekunder efter arteriefasen] Skanningen omfatter hele abdomen inkl. bækken
Billeder	Rekonstruktioner i 3 planer Rekonstruktion med 3 mm snit

Vejledende protokol for leverspecifik MR

Der er aktuelt to leverspecifikke kontraststoffer tilgængelige, begge Gadoliniumforbindelser, som udover den kendte ekstracellulære kontrast-funktion har en leverspecifik effekt. Det ene er Gd-BOPTA (Multihance), hvor ca. 5 % af kontrasten optages i levercellerne og udskilles i galden. Det andet er Gd-EO-DTPA (Primovist), hvor 30-50 % af kontrasten optages i leveren. Primovist er endnu ikke godkendt til markedsføring i Danmark og kræver derfor tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen.

Multihanceprotokol:

1. Coronal HASTE/Single Shot FSE T2, 6 mm snit
2. Transversel HASTE/Single Shot FSE T2 eller FSE T2 (gerne restored/fast recovery/drive), 6 mm snit
3. Transversel T1 2D GRE in/opposed phase, 6 mm snit
4. Transversel T1 3D GRE fatsat (VIBE/LAVA/THRIVE), 2½-4 mm snit pre-ZIP
5. Serie 4 gentages efter kontrast, 0,2 ml pr kg, med skanning 20,60 og 180 sek. efter injektionen

Sene optagelser i leverspecifik fase 1 – 1½ time efter kontrastinjektion

6. Transversel og coronal T1 3D GRE fatsat (= serie 4)

Primovistprotokol:

1. Coronal HASTE/Single Shot FSE T2, 6 mm snit
2. Transversel T1 2D GRE in/opposed phase, 6 mm snit
3. Transversel T1 3D GRE fatsat (VIBE/LAVA/THRIVE), 2½-4 mm snit pre-ZIP
4. Serie 3 gentages efter kontrast, 0,1 ml pr kg, med skanning 20,60 og 180 sek. efter injektionen
5. Transversel HASTE/Single Shot FSE T2 og/eller FSE T2 (gerne restored/fast recovery/drive), 6 mm snit, skannes mens man venter på den leverspecifikke fase

Optagelser i leverspecifik fase 15 – 20 minutter efter kontrastinjektion

6. Transversel og coronal T1 3D GRE fatsat (= serie 3)

Begge protokoller kan suppleres med diffusionsvægtede sekvenser, som bør skannes før kontrastinjektion, optimalt som free breathing sekvens med navigatorstyring, idet man her kan skanne med flere b-værdier (f.eks. 50, 300 og 600) på én gang og få en nøjagtig ADC-ma.

Vejledende protokol for leverspecifik PET-CT

Patienten skal faste i mindst 6 timer forud for FDG injektion, men må gerne drikke vand, kaffe og the uden mælk og sukker.

Efter anlæggelse af venflon injiceres 4 MBq ¹⁸F-FDG per kg. legemsvægt i.v. Patienten hviler 30 min, hvorefter der gives peroral kontrast 500ml (vandig kontrast, evt tilsat sukkerfri saft), der skal indtages over de næste 30 min.

60 min efter FDG injektion lejres patienten i PET/CT skanneren. Der gives i.v. kontrast til CT undersøgelsen med delay afh af skannertype og kontrastmængde efter vægt. Der bør tilstræbes at opnå en tidlig venøs/sen arteriel fase, således at der er kontrast i alle kar.

Hvad angår kV og mA bør CT- skanningen udføres i samme diagnostiske kvalitet som på den lokale røntgenafdeling.

PET skanningen udføres med emissionstid afhængigt af skannertype og patientens Body Mass Index fra min 2.5 min per bed position stigende til 5 min per bed position.

Hvad angår kV og mA bør CT- skanningen udføres i samme diagnostiske kvalitet som på den lokale røntgenafdeling.

PET skanningen udføres med emissionstid afhængigt af skannertype og patientens Body Mass Index fra min 2.5 min per bed position stigende til 5 min per bed position.

Referencer

References

1. Clemmensen IH. Kræft i Danmark. FADL'S FORLAG; 2006.
2. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150:195-203.
3. Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2006; 244:254-259.
4. Lahr CJ, Soong SJ, Cloud G et al. A multifactorial analysis of prognostic factors in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1983; 1:720-726.
5. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 343:1405-1410.
6. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59-71.
7. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:1-4.
8. Goslin R, Steele G, Jr., Zamcheck N et al. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum* 1982; 25:749-754.

9. Cady B, Stone MD. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1991; 18:399-406.
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; 230:309-318.
11. Choti MA, Bulkley GB. Management of hepatic metastases. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:65-80.
12. 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; 138:185-191.
13. Haider MA, Amitai MM, Rappaport DC et al. Multi-detector row helical CT in preoperative assessment of small (< or = 1.5 cm) liver metastases: is thinner collimation better? *Radiology* 2002; 225:137-142.
14. Numminen K, Isoniemi H, Halavaara J et al. Preoperative assessment of focal liver lesions: multidetector computed tomography challenges magnetic resonance imaging. *Acta Radiol* 2005; 46:9-15.
15. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237:170-180.

16. Kim YK, Ko SW, Hwang SB et al. Detection and characterization of liver metastases: 16-slice multidetector computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2006; 16:1337-1345.
17. Rappeport ED, Loft A, Berthelsen AK et al. Contrast-enhanced FDG-PET/CT vs. SPIO-enhanced MRI vs. FDG-PET vs. CT in patients with liver metastases from colorectal cancer: a prospective study with intraoperative confirmation. *Acta Radiol* 2007; 48:369-378.
18. Wiering B, Ruers TJ, Krabbe PF et al. Comparison of multiphase CT, FDG-PET and intraoperative ultrasound in patients with colorectal liver metastases selected for surgery. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:818-826.
19. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002200.
20. Yakabe T, Nakafusa Y, Sumi K et al. Clinical Significance of CEA and CA19-9 in Post-operative Follow-up of Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2010.
21. John TG, Greig JD, Crosbie JL et al. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* 1994; 220:711-719.
22. Metcalfe MS, Bridgewater FH, Mullin EJ et al. Useless and dangerous--fine needle aspiration of hepatic colorectal metastases. *BMJ* 2004; 328:507-508.
23. Jones OM, Rees M, John TG et al. Biopsy of potentially operable hepatic colorectal metastases is not useless but dangerous. *BMJ* 2004; 329:1045-1046.

24. Jones OM, Rees M, John TG et al. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *Br J Surg* 2005; 92:1165-1168.
25. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 178:282-287.
26. Fernandez FG, 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; 240:438-447.
27. Truant S, Huglo D, Hebbar M et al. Prospective evaluation of the impact of [18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2005; 92:362-369.
28. de Castro SM, Tilleman EH, Busch OR et al. Diagnostic laparoscopy for primary and secondary liver malignancies: impact of improved imaging and changed criteria for resection. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:522-529.
29. Mortensen FV, Zogovic S, Nabipour M et al. Diagnostic laparoscopy and ultrasonography for colorectal liver metastases. *Scand J Surg* 2006; 95:172-175.
30. Grobmyer SR, Fong Y, D'Angelica M et al. Diagnostic laparoscopy prior to planned hepatic resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139:1326-1330.

31. Wigmore SJ, Redhead DN, Yan XJ et al. Virtual hepatic resection using three-dimensional reconstruction of helical computed tomography angioportograms. *Ann Surg* 2001; 233:221-226.
32. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:325-330.
33. De BT, Roche A, Elias D et al. Preoperative portal vein embolization for extension of hepatectomy indications. *Hepatology* 1996; 24:1386-1391.
34. Azoulay D, Castaing D, Krissat J et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000; 232:665-672.
35. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240:1037-1049.
36. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005; 241:277-285.
37. Lodge JP, Ammori BJ, Prasad KR et al. Ex vivo and in situ resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg* 2000; 231:471-479.
38. Hemming AW, Reed AI, Fujita S et al. Role for extending hepatic resection using an aggressive approach to liver surgery. *J Am Coll Surg* 2008; 206:870-875.

39. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249:420-425.
40. Masi G, Cupini S, Marcucci L et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:58-65.
41. Vigano L, Tayar C, Laurent A et al. Laparoscopic liver resection: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16:410-421.
42. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007-1016.
43. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221:159-166.
44. Lencioni R, Crocetti L, Cioni D et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic colorectal metastases: technique, indications, results, and new promises. *Invest Radiol* 2004; 39:689-697.
45. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res* 2006; 26:671-680.

46. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2007; 205:231-238.
47. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2006; 202:468-475.
48. Elias D, Saric J, Jaeck D et al. Prospective study of microscopic lymph node involvement of the hepatic pedicle during curative hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg* 1996; 83:942-945.
49. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:430-438.
50. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26:3672-3680.
51. Kim SH, Brennan MF, Russo P et al. The role of surgery in the treatment of clinically isolated adrenal metastasis. *Cancer* 1998; 82:389-394.
52. Indudhara R, Vogt D, Levin HS et al. Isolated splenic metastases from colon cancer. *South Med J* 1997; 90:633-636.
53. Goere D, Elias D. Resection of liver metastases from non-colorectal non-endocrine primary tumours. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34:281-288.

54. Rees M, Plant G, Wells J et al. One hundred and fifty hepatic resections: evolution of technique towards bloodless surgery. *Br J Surg* 1996; 83:1526-1529.
55. Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84:1136-1140.
56. Yamamoto J, Sugihara K, Kosuge T et al. Pathologic support for limited hepatectomy in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1995; 221:74-78.
57. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715-22, discussion.
58. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Colorectal Cancer Collaborative Group. *BMJ* 2000; 321:531-535.
59. Jonker DJ, Maroun JA, Kocha W. Survival benefit of chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Cancer* 2000; 82:1789-1794.
60. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
61. Wanebo HJ, Chu QD, Avradopoulos KA et al. Current perspectives on repeat hepatic resection for colorectal carcinoma: a review. *Surgery* 1996; 119:361-371.
62. Topal B, Kaufman L, Aerts R et al. Patterns of failure following curative resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:248-253.

63. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg* 2006; 93:457-464.
64. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg* 2002; 235:863-871.
65. Bengtmark S, Hafstrom L. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969; 23:198-202.
66. Bengtsson G, Carlsson G, Hafstrom L et al. Natural history of patients with untreated liver metastases from colorectal cancer. *Am J Surg* 1981; 141:586-589.
67. Tong D, Russell AH, Dawson LE et al. Second laparotomy for proximal colon cancer. Sites of recurrence and implications for adjuvant therapy. *Am J Surg* 1983; 145:382-386.
68. Finlay IG, McArdle CS. Occult hepatic metastases in colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1986; 73:732-735.
69. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the detection of liver metastases from colorectal cancer? *Eur J Radiol* 2009; 69:308-313.
70. Scott DJ, Guthrie JA, Arnold P et al. Dual phase helical CT versus portal venous phase CT for the detection of colorectal liver metastases: correlation with intra-operative sonography, surgical and pathological findings. *Clin Radiol* 2001; 56:235-242.

71. Soyer P, Pocard M, Boudiaf M et al. Detection of hypovascular hepatic metastases at triple-phase helical CT: sensitivity of phases and comparison with surgical and histopathologic findings. *Radiology* 2004; 231:413-420.
72. Kinkel K, Lu Y, Both M et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002; 224:748-756.
73. Konopke R, Kersting S, Saeger HD et al. [Detection of liver lesions by contrast-enhanced ultrasound -- comparison to intraoperative findings]. *Ultraschall Med* 2005; 26:107-113.
74. Quaia E, D'Onofrio M, Palumbo A et al. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol* 2006; 16:1599-1609.
75. Konopke R, Bunk A, Kersting S. The role of contrast-enhanced ultrasound for focal liver lesion detection: an overview. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:1515-1526.
76. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) - update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29:28-44.
77. Seitz K, Strobel D, Bernatik T et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions - prospective comparison in clinical practice: CEUS vs. CT (DEGUM multicenter trial). Parts of this manuscript were presented at the Ultrasound Dreiländertreffen 2008, Davos. *Ultraschall Med* 2009; 30:383-389.

78. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg* 2006; 243:236-240.
79. Sahani DV, Kalva SP, Fischman AJ et al. Detection of liver metastases from adenocarcinoma of the colon and pancreas: comparison of mangafodipir trisodium-enhanced liver MRI and whole-body FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:239-246.
80. Coenegrachts K, Orlent H, ter BL et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot spin-echo echo-planar and superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008; 27:117-124.
81. Coenegrachts K, De GF, ter BL et al. Comparison of MRI (including SS SE-EPI and SPIO-enhanced MRI) and FDG-PET/CT for the detection of colorectal liver metastases. *Eur Radiol* 2009; 19:370-379.
82. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ et al. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer* 2005; 104:2658-2670.
83. Vriens D, de Geus-Oei LF, van der Graaf WT et al. Tailoring therapy in colorectal cancer by PET-CT. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53:224-244.
84. Kong G, Jackson C, Koh DM et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases--comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:1323-1329.

85. Selzner M, Hany TF, Wildbrett P et al. Does the novel PET/CT imaging modality impact on the treatment of patients with metastatic colorectal cancer of the liver? *Ann Surg* 2004; 240:1027-1034.
86. Sorensen M, Mortensen FV, Hoyer M et al. FDG-PET improves management of patients with colorectal liver metastases allocated for local treatment: a consecutive prospective study. *Scand J Surg* 2007; 96:209-213.
87. Badiee S, Franc BL, Webb EM et al. Role of IV iodinated contrast material in 18F-FDG PET/CT of liver metastases. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191:1436-1439.
88. Langenhoff BS, Oyen WJ, Jager GJ et al. Efficacy of fluorine-18-deoxyglucose positron emission tomography in detecting tumor recurrence after local ablative therapy for liver metastases: a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20:4453-4458.
89. de Geus-Oei LF, van Laarhoven HW, Visser EP et al. Chemotherapy response evaluation with FDG-PET in patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:348-352.
90. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR et al. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *J Nucl Med* 2009; 50:1036-1041.
91. Arunachalam PS, Putnam G, Jennings P et al. Role of computerized tomography (CT) scan of the chest in patients with newly diagnosed head and neck cancers. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002; 27:409-411.
92. Peuchot M, Libshitz HI. Pulmonary metastatic disease: radiologic-surgical correlation. *Radiology* 1987; 164:719-722.

93. Povoski SP, Fong Y, Sgouros SC et al. Role of chest CT in patients with negative chest x-rays referred for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:9-15.
94. Kronawitter U, Kemeny NE, Heelan R et al. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 1999; 86:229-235.
95. Brent A, Talbot R, Coyne J et al. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2007; 9:816-818.
96. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235:259-265.
97. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924.
98. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004; 45:19-27.
99. Ingels HA, Vainer B, Horn T. [The diagnostic value of histopathologic examination in the investigation of liver tumors]. *Ugeskr Laeger* 2004; 166:1232-1235.
100. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94:274-286.

101. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE et al. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:303-310.
102. Kaufmann O, Fietze E, Dietel M. [Immunohistochemical diagnosis in cancer metastasis of unknown primary tumor]. *Pathologe* 2002; 23:183-197.
103. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH et al. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1984; 119:647-651.
104. Van CE, Nordlinger B, Adam R et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42:2212-2221.
105. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:1261-1268.
106. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:1057-1077.
107. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Stangl R et al. [Surgical resection of colorectal liver metastases: Gold standard for solitary and radically resectable lesions]. *Swiss Surg* 1996; Suppl 4:4-17.
108. Butler J, Attiyeh FF, Daly JM. Hepatic resection for metastases of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:109-113.
109. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231:487-499.

110. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15:938-946.
111. van OB, Wiggers T, Meijer S et al. Hepatic resections for colorectal metastases in The Netherlands. A multiinstitutional 10-year study. *Cancer* 1992; 70:28-34.
112. Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP, Jr. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg* 1983; 197:375-388.
113. Roh MS. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 3:171-181.
114. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg* 2003; 138:1198-1206.
115. Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am Surg* 1997; 63:605-610.
116. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. Resection of colorectal liver metastases: 25-year experience. *World J Surg* 1998; 22:268-276.
117. Jourdan JL, Cannan R, Stubbs R. Hepatic resection for metastases in colorectal carcinoma. *N Z Med J* 1999; 112:91-93.
118. Harmon KE, Ryan JA, Jr., Biehl TR et al. Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 177:402-404.
119. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235:759-766.

120. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000; 4:178-184.
121. Elias D, Sideris L, Pocard M et al. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:274-280.
122. Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2006; 10:86-94.
123. Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK et al. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg* 2003; 197:164-170.
124. Rivoire M, De CF, Meeus P et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95:2283-2292.
125. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23:9243-9249.
126. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16:1311-1319.
127. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F et al. Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:318-324.

128. 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; 239:818-825.
129. Siperstein AE, Berber E, Ballem N et al. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007; 246:559-565.
130. Doci R, Gennari L, Bignami P et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78:797-801.
131. Doci R, Gennari L, Bignami P et al. Morbidity and mortality after hepatic resection of metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1995; 82:377-381.
132. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T et al. [Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection?]. *Chirurg* 2001; 72:547-560.
133. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:632-639.
134. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73:727-731.
135. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116:703-710.

136. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189:291-299.
137. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996; 77:1254-1262.
138. Vibert E, Perniceni T, Levard H et al. Laparoscopic liver resection. *Br J Surg* 2006; 93:67-72.
139. Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R et al. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg* 2007; 246:385-392.
140. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:109-115.
141. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240:1052-1061.
142. Ringe B, Bechstein WO, Raab R et al. [Liver resection in 157 patients with colorectal metastases]. *Chirurg* 1990; 61:272-279.
143. Herfarth C, Hohenberger P. [Synchronous resection of liver metastases of colorectal cancers]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd* 1992;66-72.

144. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132:505-510.
145. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-430.
146. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42:1208-1236.
147. Stang A, Fischbach R, Teichmann W et al. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2009; 45:1748-1756.
148. Lencioni R, Goletti O, Armillotta N et al. Radio-frequency thermal ablation of liver metastases with a cooled-tip electrode needle: results of a pilot clinical trial. *Eur Radiol* 1998; 8:1205-1211.
149. Solbiati L, Goldberg SN, Ierace T et al. Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205:367-373.
150. De BT, Elias D, Dromain C et al. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:1619-1625.
151. Helmberger T, Holzknrecht N, Schopf U et al. [Radiofrequency ablation of liver metastases. Technique and initial results]. *Radiologe* 2001; 41:69-76.
152. Gillams AR, Lees WR. Radio-frequency ablation of colorectal liver metastases in 167 patients. *Eur Radiol* 2004; 14:2261-2267.

153. Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006; 12:318-326.
154. Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: long-term survival. *Acta Radiol* 2007; 48:253-258.
155. Veltri A, Sacchetto P, Tosetti I et al. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: small size favorably predicts technique effectiveness and survival. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008; 31:948-956.
156. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival following radiofrequency ablation of small, solitary, hepatic colorectal metastases. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:712-717.
157. Ruers T. Radiofrequency ablation combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases. Interim results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *J Clin Oncol* May 20 Suppl Abstract 4012. 2008.

Ref Type: Abstract

158. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226:441-451.
159. De BT, Risse O, Kuoch V et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181:695-700.
160. Bleicher RJ, Allegra DP, Nora DT et al. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors: lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:52-58.

161. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990; 107:521-527.
162. Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K et al. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 1986; 10:803-808.
163. Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology* 1997; 26:1176-1181.
164. Fusai G, Davidson BR. Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer. *Dig Surg* 2003; 20:481-496.
165. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100:278-284.
166. Bergenfeldt M, Jensen BV. [Combined surgical and oncological management of colorectal liver metastases]. *Ugeskr Laeger* 2008; 170:1353-1356.
167. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S et al. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84:1081-1084.
168. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216:493-504.
169. Kokudo N, Sato T, Seki M et al. Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1285-1290.

170. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M et al. The role of lymphadenectomy for liver tumors: further considerations on the appropriateness of treatment strategy. *Ann Surg* 2004; 239:202-209.
171. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M et al. Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg* 2006; 244:260-264.
172. Elias D, Benizri E, Pocard M et al. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:632-636.
173. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:391-398.
174. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007; 245:597-603.
175. Elias D, Dube P, Bonvalot S et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate post-operative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterology* 1999; 46:360-363.
176. Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90:567-574.
177. Aoki T, Umekita N, Tanaka S et al. Prognostic value of concomitant resection of extrahepatic disease in patients with liver metastases of colorectal origin. *Surgery* 2008; 143:706-714.

178. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224:509-520.
179. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232:777-785.
180. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobular colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2009; 24:409-418.
181. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K et al. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:329-335.
182. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg* 2007; 11:1498-1504.
183. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K et al. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. *Dig Surg* 2008; 25:387-393.
184. Novitsky YW, Litwin DE, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18:1411-1419.
185. Raab R, Schlitt HJ, Oldhafer KJ et al. Ex-vivo resection techniques in tissue-preserving surgery for liver malignancies. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385:179-184.

186. Hemming AW, Reed AI, Langham MR, Jr. et al. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *Ann Surg* 2004; 239:712-719.
187. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transpl Int* 2010; 23:679-685.
188. Muhlbacher F, Huk I, Steininger R et al. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc* 1991; 23:1567-1568.
189. Smyrniotis V, Kostopanagiotou G, Theodoraki K et al. The role of central venous pressure and type of vascular control in blood loss during major liver resections. *Am J Surg* 2004; 187:398-402.
190. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:3677-3683.
191. Heidelberger C, CHAUDHURI NK, DANNEBERG P et al. Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. *Nature* 1957; 179:663-666.
192. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301-308.
193. de Gramont A, Bosset JF, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:808-815.

194. Thirion P, Michiels S, Pignon JP et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22:3766-3775.
195. 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; 343:905-914.
196. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multi-centre randomised trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
197. de Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
198. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-147.
199. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22:229-237.
200. Glimelius B, Sorbye H, Balteskard L et al. A randomized phase III multicenter trial comparing irinotecan in combination with the Nordic bolus 5-FU and folinic acid schedule or the bolus/infused de Gramont schedule (Lv5FU2) in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2008; 19:909-914.

201. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342.
202. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-345.
203. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:3109-3116.
204. Haller DG, Cassidy C, Taberero J et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease-free survival (DFS). *Journal of Clinical Oncology 2010 ASCO annual Meeting proceedings* 2010; 28:# 3521.
205. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198-2204.
206. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20:1964-1970.
207. Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24:4976-4982.

208. Langer B, Bleiberg H, Labianca R. Fluorouracil (FU) plus l-leucovorin (l-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer: Results from the ENG (EORTC/NCIC CTG/GIVIO) randomised trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002 (21) 2002; 21:Abstr. 592.
209. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4906-4911.
210. Van CE, Labianca R, Bodoky G et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27:3117-3125.
211. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* 2007; 25:3456-3461.
212. Ychou M, Raoul JL, Douillard JY et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol* 2009; 20:674-680.
213. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1007-1016.
214. Dy GK, Krook JE, Green EM et al. Impact of complete response to chemotherapy on overall survival in advanced colorectal cancer: results from Intergroup N9741. *J Clin Oncol* 2007; 25:3469-3474.

215. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24:3939-3945.
216. Ruers T, Punt CJ, Van Coevorden F et al. Final results of the EORTC intergroup randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM). *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting proceedings 2010; 28:# 3526.
217. Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-1676.
218. Folprecht G, Grothey A, Alberts S et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005; 16:1311-1319.
219. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2009.
220. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7:109-115.
221. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240:1052-1061.

222. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1844-1851.
223. Blazer DG, III, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26:5344-5351.
224. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-657.
225. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10:663-669.
226. Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224:509-520.
227. Masi G, Loupakis F, Pollina L et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009; 249:420-425.
228. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23:9243-9249.

229. Barone C, Nuzzo G, Cassano A et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer* 2007; 97:1035-1039.
230. Ychou M, Viret F, Kramar A et al. Tritherapy with fluorouracil/leucovorin, irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX): a phase II study in colorectal cancer patients with non-resectable liver metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 62:195-201.
231. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209-1214.
232. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663-671.
233. Van CE, Kohne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-1417.
234. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, owacki M, Barone C, hchepotin I, urel J, nningham D, lik I, hne C. Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of *KRAS* and *BRAF* biomarker status with treatment outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting proceedings 28[No 15_suppl (may 20 Supplement), 2010: 3570]. 2010.

Ref Type: Abstract

235. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J, Kaplan RS, MRS COIN Trial Investigators. Identification of potentially res-

ponsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting proceedings . 2010.

Ref Type: Abstract

236. Tveit K, Guren B, Glimelius B, Pfeiffer P, Sorbye H, Pyrhonen S, Kure E, Ik Dahl T, Skovlund E, Christoffersen T, Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. Randomized phase III study of 5-fluorouracil/folate/oxaliplatin given continuously or intermittently with or without cetuximab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NOR-DIC VII study (NCT00145314), by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group. ESMO Milan 8-12 october 2010 . 2010.

Ref Type: Abstract

237. Douillard JY, Siena S, Cassidy J et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol* 2010.
238. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311-2319.
239. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010.

240. Adam R, Aloia T, Levi F et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25:4593-4602.
241. Saltz LB, Clarke S, az-Rubio E et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013-2019.
242. Okines A, Puerto OD, Cunningham D et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009; 101:1033-1038.
243. Ensminger WD, Gyves JW. Clinical pharmacology of hepatic arterial chemotherapy. *Semin Oncol* 1983; 10:176-182.
244. Guthoff I, Lotspeich E, Fester C et al. Hepatic artery infusion using oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil, folinic acid and mitomycin C: oxaliplatin pharmacokinetics and feasibility. *Anticancer Res* 2003; 23:5203-5208.
245. Meta-Analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:252-258.
246. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR et al. Hepatic Arterial Infusion Versus Systemic Therapy for Hepatic Metastases From Colorectal Cancer: A Randomized Trial of Efficacy, Quality of Life, and Molecular Markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol* 2006; 24:1395-1403.
247. Nelson RL, Freels S. A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:739-745.

248. Mocellin S, Pasquali S, Nitti D. Fluoropyrimidine-HAI (hepatic arterial infusion) versus systemic chemotherapy (SCT) for unresectable liver metastases from colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD007823.
249. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A et al. Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: a trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4881-4887.
250. Van CE, Oliveira J. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 4:61-63.
251. Chun YS, Laurent A, Maru D et al. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009; 10:278-286.
252. Choti MA. Controversies in the management of hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:2383-2384.
253. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24:2065-2072.
254. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:460-466.

255. Aloia T, Sebagh M, Plasse M et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24:4983-4990.
256. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1830-1835.
257. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer* 2008; 8:120.
258. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; 206:96-106.
259. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2008; 26:5254-5260.
260. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005; 23:4853-4855.
261. Hoyer M, Roed H, Traberg HA et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006; 45:823-830.
262. van der Pool AE, Mendez RA, Wunderink W et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97:377-382.

263. Holm A, Bradley E, Aldrete JS. Hepatic resection of metastasis from colorectal carcinoma. Morbidity, mortality, and pattern of recurrence. *Ann Surg* 1989; 209:428-434.
264. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *Association Francaise de Chirurgie. J Clin Oncol* 1994; 12:1491-1496.
265. Lange JF, Leese T, Castaing D et al. Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169:119-126.
266. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. Repeat hepatectomy for cancer. *Br J Surg* 1993; 80:1557-1562.
267. Bhattacharjya S, Aggarwal R, Davidson BR. Intensive follow-up after liver resection for colorectal liver metastases: results of combined serial tumour marker estimations and computed tomography of the chest and abdomen - a prospective study. *Br J Cancer* 2006; 95:21-26.
268. Mann CD, Metcalfe MS, Neal CP et al. Role of ultrasonography in the detection of resectable recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94:1403-1407.
269. Metcalfe MS, Mullin EJ, Maddern GJ. Choice of surveillance after hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg* 2004; 139:749-754.
270. Connor S, Hart MG, Redhead DN et al. Follow-up and outcomes for resection of colorectal liver metastases in Edinburgh. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:55-60.

271. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84:355-373.
272. Schneider PD. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004; 84:355-373.
273. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005; 190:87-97.
274. Fazakas J, Mandli T, Ther G et al. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc* 2006; 38:798-800.
275. Garden OJ, Rees M, Poston GJ et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55 Suppl 3:iii1-iii8.
276. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13:51-64.
277. Morris-Stiff G, Gomez D, Prasad R. Quantitative assessment of hepatic function and its relevance to the liver surgeon. *J Gastrointest Surg* 2009; 13:374-385.
278. van den Broek MA, Olde Damink SW, Dejong CH et al. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008; 28:767-780.
279. Paugam-Burtz C, Janny S, Delefosse D et al. Prospective validation of the "fifty-fifty" criteria as an early and accurate predictor of death after liver resection in intensive care unit patients. *Ann Surg* 2009; 249:124-128.

280. Balzan S, Belghiti J, Farges O et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* 2005; 242:824-8, discussion.
281. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *J Am Coll Surg* 2007; 204:854-862.
282. Wu CC, Yeh DC, Lin MC et al. Prospective randomized trial of systemic antibiotics in patients undergoing liver resection. *Br J Surg* 1998; 85:489-493.
283. Rolando N, Gimson A, Wade J et al. Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993; 17:196-201.
284. Onodera K, Sakata H, Yonekawa M et al. Artificial liver support at present and in the future. *J Artif Organs* 2006; 9:17-28.
285. Otsuka Y, Duffy JP, Saab S et al. Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:672-679.
286. Machi J, Uchida S, Sumida K et al. Ultrasound-guided radiofrequency thermal ablation of liver tumors: percutaneous, laparoscopic, and open surgical approaches. *J Gastrointest Surg* 2001; 5:477-489.
287. Tepel J, Hinz S, Klomp HJ et al. Intraoperative radiofrequency ablation (RFA) for irresectable liver malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:551-555.
288. Gigot JF, Glineur D, Santiago AJ et al. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors: preliminary results of a multicenter European study. *Ann Surg* 2002; 236:90-97.

289. Clavien PA, Yadav S, Sindram D et al. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg* 2000; 232:155-162.

290. Wang WD, Liang LJ, Huang XQ et al. Low central venous pressure reduces blood loss in hepatectomy. *World J Gastroenterol* 2006; 12:935-939.

291. Couinaud C. *Le foie: Etudes anatomiques et chirurgicales*. 1957. Masson & Cie.

Ref Type: Generic

292. Ton That Tung. *Les resections majeures et mineures du foie*. 1979. Paris, Masson.

Ref Type: Generic

293. Launois B. *Modern Operative Techniques in Liver Surgery*. Jamieson, G. G. 1993. London, Churchill Livingstone .

Ref Type: Serial (Book,Monograph)

294. Launois B, Jamieson GG. The importance of Glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:7-10.

295. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Gamaletsos EL et al. Total versus selective hepatic vascular exclusion in major liver resections. *Am J Surg* 2002; 183:173-178.

296. Belghiti J, Noun R, Zante E et al. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. A controlled study. *Ann Surg* 1996; 224:155-161.

297. Hanna SS. A low central venous pressure reduces blood loss during liver surgery. 411-415. 1996. International Hepatico-pancreatico-Biliary Association 2nd World Congress. In: (Bologna Italy, June 2-6, 1996.). Bologna, Monduzzi Editore.

Ref Type: Generic

298. Jones RM, Moulton CE, Hardy KJ. Central venous pressure and its effect on blood loss during liver resection. *Br J Surg* 1998; 85:1058-1060.
299. 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; 187:620-625.
300. Soonawalla ZF, Stratopoulos C, Stoneham M et al. Role of the reverse-Trendelenberg patient position in maintaining low-CVP anaesthesia during liver resections. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393:195-198.
301. Redai I, Emond J, Brentjens T. Anesthetic considerations during liver surgery. *Surg Clin North Am* 2004; 84:401-411.
302. Page A, Rostad B, Staley CA et al. Epidural analgesia in hepatic resection. *J Am Coll Surg* 2008; 206:1184-1192.
303. Feltracco P, Brezzi ML, Barbieri S et al. Epidural anesthesia and analgesia in liver resection and living donor hepatectomy. *Transplant Proc* 2008; 40:1165-1168.
304. Lai EC, Fan ST, Lo CM et al. Anterior approach for difficult major right hepatectomy. *World J Surg* 1996; 20:314-317.
305. Belghiti J, Guevara OA, Noun R et al. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001; 193:109-111.
306. Ogata S, Belghiti J, Varma D et al. Two hundred liver hanging maneuvers for major hepatectomy: a single-center experience. *Ann Surg* 2007; 245:31-35.

307. Gaujoux S, Douard R, Ettorre GM et al. Liver hanging maneuver: an anatomic and clinical review. *Am J Surg* 2007; 193:488-492.
308. Nanashima A, Sumida Y, Abo T et al. Usefulness and application of the liver hanging maneuver for anatomical liver resections. *World J Surg* 2008; 32:2070-2076.
309. Liu CL, Fan ST, Cheung ST et al. Anterior approach versus conventional approach right hepatic resection for large hepatocellular carcinoma: a prospective randomized controlled study. *Ann Surg* 2006; 244:194-203.
310. Furrer K, Deoliveira ML, Graf R et al. Improving outcome in patients undergoing liver surgery. *Liver Int* 2007; 27:26-39.
311. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74:1124-1136.
312. 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.
313. Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 284:G15-G26.
314. Lee WY, Lee SM. Ischemic preconditioning protects post-ischemic oxidative damage to mitochondria in rat liver. *Shock* 2005; 24:370-375.
315. Tapuria N, Kumar Y, Habib MM et al. Remote ischemic preconditioning: a novel protective method from ischemia reperfusion injury--a review. *J Surg Res* 2008; 150:304-330.

316. Bree RL, Parisky YR, Bernardino ME et al. Cost-effective use of low-osmolality contrast media for CT of the liver: evaluation of liver enhancement provided by various doses of iohexol. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163:579-583.
317. Johnson PT, Fishman EK. IV contrast selection for MDCT: current thoughts and practice. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186:406-415.