

Portveneembolisering før reseksjon av kolorektale levermetastaser

*Ti års erfaring fra Oslo universitetssykehus,
Rikshospitalet*

Torunn Lavir Nyrnes



Prosjektoppgave ved Det medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

3. februar 2017

Veiledet av Sheraz Yaqub og Kristoffer Watten Brudvik

Avdeling for gastro- og barnekirurgi,

Seksjon for HPB-kirurgi,

Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

© Torunn Lavir Nyrnes

2017

Portveneembolisering før reseksjon av kolorektale levermetastaser

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Sammendrag

Bakgrunn: Kolorektalcancer (CRC) er den nest hyppigste kreftformen i Norge. Ca. 40–50 % av pasienter med CRC vil utvikle levermetastaser (CLM). For å utføre større leverreseksjoner og unngå postoperativ leversvikt, er det viktig å ha tilstrekkelig fremtidig leverrest (FLR). Portveneembolisering (PVE) brukes for å øke volumet av en utilstrekkelig FLR. Formålet med denne prosjektoppgaven er å utføre en kvalitetskontroll av portveneemboliseringer utført på pasienter som gjennomgår større leverreseksjoner av CLM ved Oslo universitetssykehus (OUS), og evaluere effekten av PVE hos pasienter med CLM, med henblikk på økning av FLR, sykdomsresidiv og total overlevelse (OS).

Metode: Alle registreringer av pasienter som gjennomgikk PVE ved OUS mellom 2006 og 2015 ble undersøkt. Tumorbyrde, PVE-metode, overlevelse og prognostiske faktorer ble analysert.

Resultat: Totalt ble 87 pasienter behandlet med PVE, og av disse hadde 64 pasienter CLM. Alle pasienter hadde en økning i FLR etter PVE, med en median økning på 33,5 % (spredning 11,0–69,0 %). Totalt 18 pasienter (28,1 %) fullførte ikke leverreseksjon grunnet sykdomsprogresjon på preoperativ bildediagnostikk eller funn av betydelig tumorbyrde ved kirurgisk eksplorasjon. Leverreseksjon ble utført hos 43 pasienter (67,2 %), hvorav 3 (7,0 %) døde av postoperative komplikasjoner. Femårsoverlevelse hos reseserte pasienter var 37,2 %.

Konklusjon: PVE er en trygg og effektiv metode for å øke antall pasienter som gjennomgår reseksjon av CLM. Det er mulig å oppnå en OS på linje med pasienter som kan opereres primært uten volumekspanderende behandling.

Abstract

Background: Colorectal cancer (CRC) is the second most common type of cancer in Norway. Approximately 40–50 % of patients with CRC will develop liver metastases (CLM). In order to perform major liver resection and avoid postoperative liver failure, it is important to have sufficient future liver remnant (FLR). Portal vein embolization (PVE) is used to increase the volume of an insufficient FLR. The aim of this student thesis is to perform a quality assurance of PVEs performed on patients undergoing major liver resection of CLM at Oslo University Hospital (OUH), and evaluate the effect of PVE in patients with CLM in terms of expansion of FLR, disease recurrence and overall survival (OS).

Methods: All records of patients who underwent PVE at OUH between 2006 and 2015 were examined. Tumor burden, PVE method, survival and prognostic factors were analyzed.

Results: A total of 87 patients were treated with PVE, and 64 out of these had CLM. All patients had an increase in FLR following PVE, with a median increase of 33,5 % (range 11,0–69,0 %). A total of 18 patients (28,1 %) did not complete liver resection due to disease progression on preoperative imaging or finding of substantial tumor burden at surgical exploration. Liver resection was performed in 43 patients (67,2 %), of whom 3 (7,0 %) died of postoperative complications. 5-year OS of resected patients was 37,2 %.

Conclusion: PVE is a safe and effective method to increase the number of patients amenable to undergo resection of CLM. It is possible to achieve an OS close to that of patients who are primarily resectable.

Innholdsfortegnelse

1	Formål med prosjektoppgaven	1
2	Forkortelser	2
3	Bakgrunn	3
3.1	Kolorektalcancer.....	3
3.1.1	Metastaser ved kolorektalcancer	3
3.1.2	Preoperativ håndtering av kolorektale levermetastaser.....	4
3.2	Portveneembolisering	9
3.2.1	Metoder for PVE	10
3.2.2	Kontraindikasjoner for PVE.....	10
3.3	Alternative metoder for å øke FLR.....	11
4	Metode.....	12
4.1	Parametere som ble registrert	12
4.2	Medisinsk-etiske og forskningsetiske sider ved prosjektet	14
5	Resultater.....	15
6	Diskusjon.....	20
6.1	Utfall.....	20
6.2	Utredning	21
6.3	Kjemoterapi	22
6.4	Synkrone lever- og lungemetastaser.....	22
6.5	Styrker og svakheter ved studien.....	23
7	Konklusjon	24
	Litteraturliste	25

1 Formål med prosjektoppgaven

Alle medisinstudenter ved Universitetet i Oslo skal i løpet av studietiden levere en obligatorisk prosjektoppgave. Dette skal være *et selvstendig, inngående og skriftlig prosjekt med en selvkritisk vurdering av problemstillingen*. Arbeidet med denne skal gi oss fordypningsmuligheter i et medisinsk fagfelt, erfaring med innsamling og vurdering av vitenskapelige data, samt innsikt i vitenskapelig metode.

I denne prosjektoppgaven er formålet å evaluere effekten av portveneembolisering utført hos pasienter med kolorektale levermetastaser ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet de siste ti årene, men henblikk på størrelsesøkning i fremtidig leverrest, reseksjonsrate, residivfri overlevelse og total overlevelse.

2 Forkortelser

ALPPS	<i>Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy</i>
CASH	kjemoterapiassosiert steatohepatitt
CLM	kolorektale levermetastaser
CRC	kolorektalcancer
ERC	endoskopisk retrograd kolangiografi
FLR	fremtidig leverrest
ISGLS	<i>International Study Group of Liver Surgery</i>
MDT	tverrfaglig team
OS	total overlevelse
OUS	Oslo universitetssykehus
PHLF	post-hepatektomi leversvikt
PVA	polyvinylalkohol
PVE	portveneembolisering
PVL	portveneligering
SOS	sinusoidalobstruksjonssyndrom
TEL	totalt estimert levervolum (basert på kroppsoverflate)
TLV	totalt levervolum (basert på radiologiske målinger)

3 Bakgrunn

3.1 Kolorektalcancer

Kreft i tykk- og endetarm (kolorektalcancer – CRC) er i Norge den nest hyppigst forekommende kreftformen hos både menn og kvinner. Norge ligger på verdenstoppen i forekomsten av CRC. I 2015 ble det registrert 4268 nye tilfeller av CRC (3, 4).

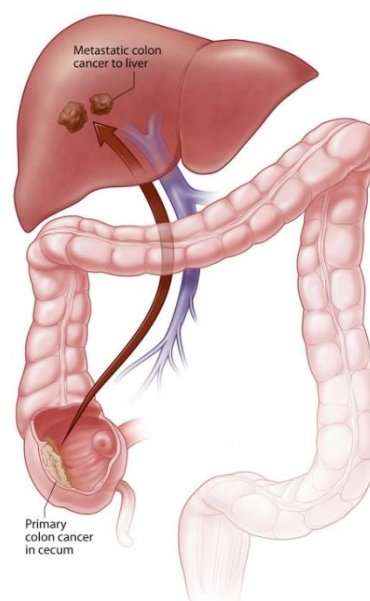
Gjennomsnittsalder ved diagnose er ca. 70 år (5). Fem års relativ overlevelse har økt betydelig de siste tiårene, fra ca. 30 % på 70-tallet til rundt 60 %. Kvalitetsregisteret for tykk- og endetarmskreft har dokumentert at bedret kirurgisk behandling har stått for et bidrag til den bedrede overlevelsen, i tillegg til bruken av ny og betydelig mer effektiv kjemoterapi (3).

3.1.1 Metastaser ved kolorektalcancer

Ved diagnosetidspunktet har 15-20 % av pasienter med CRC synkrone levermetastaser, og senere vil ytterligere 25-30 % få diagnostisert levermetastaser (5). Ca. 5 % har metastaser i lunger ved diagnosetidspunktet, og sjeldnere ser man også metastaser i skjelett, hjerne og binyrer.

Årlig diagnostiseres mellom 1800 og 2000 pasienter med kolorektale levermetastaser (CLM). Tradisjonelt har kun 10–15 % av disse vært aktuelle å behandle operativt. Takket være nye pre- og peroperative teknikker, særlig mer effektiv kjemoterapi, blir nå opp mot 25 % av pasientene akseptert for reseksjon av metastaser – med kurativ intensjon. Mulige regionale behandlinger av CLM inkluderer kirurgisk reseksjon, lokal tumorablasjon (radiofrekvens- eller mikrobølgeablasjon), strålebehandling og regional intraarteriell kjemoterapi eller kjemoembolisering. Av disse er kun kirurgisk reseksjon assosiert med økt overlevelse over tid (2). Etter kirurgisk behandling ligger femårsoverlevelsen på rundt 50 % og sykdomsfri overlevelse på 25-30 % (6).

Lungemetastaser er den hyppigste formen for ekstrahepatiske metastaser ved CRC. Femårsoverlevelse etter reseksjon av lungemetastaser hos *selekterte pasienter* varierer i ulike materialer mellom 35 % og 70 % (7). Mellom 5 og 10 % av pasienter med kolorektalcancer får diagnostisert metastaser i både lever og lunger. Synkrone lunge- og levermetastaser anses av mange som et dårlig prognostisk tegn, og komplett reseksjon er ofte vanskelig å oppnå (8).



Figur 1: Metastatisk tykktarmskreft med spredning til lever (hentet fra <http://www.hopkinsmedicine.org>)

3.1.2 Preoperativ håndtering av kolorektale levermetastaser

Bildedagnostikk

Ifølge *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm* (8) bør preoperativ bildediagnostikk innbefatte trefase-CT og MR lever med leverspesifikt kontrastmiddel. Eventuell tumor i tykk- eller endetarm skal være utredet med koloskopi eller CT-kologafi, og CT thorax skal tas for å kartlegge eventuelle lungemetastaser. PET-CT kan benyttes ved mistanke om ekstrahepatisk sykdom, og vil i teorien kunne optimalisere seleksjon av pasienter egnet for kirurgi. Dog er resultatene rundt bruk av PET-CT i denne settingen usikre, særlig ved mucinøse cancere og etter kjemoterapi, som kan endre metabolismen i fortsatt viabelt tumorvev (2).

Biopsi

Biopsi av levermetastaser er ikke indisert. Diagnostikk av primærtumor og radiologiske funn er som regel tilstrekkelig for å stille diagnosen, men biopsi kan foretas når det er usikkerhet rundt tumors origo. Leverbiopsi anses å utgjøre en risiko for implantasjonsmetastaser, og skal ikke utføres når det er muligheter for reseksjon (8).

Kjemoterapi

I flere tiår var 5-fluorouracil (5-FU) eneste aktuelle kjemoterapi ved avansert CRC. Dette har endret seg drastisk siden år 2000, etter godkjenning av tiltagende effektive systemiske kjemoterapier – blant annet irinotekan, oksaliplatin og ulike monoklonale antistoffer mot EGFR og VEGF. En internasjonal standardisering av kombinasjon og rekkefølge av disse er ennå ikke etablert (9). Ulike typer kjemoterapi brukt i Norge fremgår av tabell 1.

Tabell 1: Ulike kjemoterapiregimer ved CLM i bruk i Norge

Kombinasjon	Innhold	Bruksområde ved CLM
FLv	5-FU og kalsiumfolinat i syklus	Gis ofte til pasienter 70-75 år, ev. ved redusert toleranse for kjemoterapi
FLOX	5-FU, kalsiumfolinat og oksaliplatin	<i>Førstelinjehandling</i> , men forbundet med utvikling av sensorisk nevropati og sinusoidalobstruksjon
FLIRI	5-FU, kalsiumfolinat og irinotekan	Brukes ved oksaliplatinintoleranse eller tumorprogresjon under FLOX-behandling
FOLFIRINOX	5-FU, oksaliplatin og irinotekan	Høy toksisitet, gis kun ved god allmenntilstand

Ved primært resektable levermetastaser er hensikten med preoperativ kjemoterapi å redusere residivrisiko. Anbefalingen fra Helsedirektoratet at pasienter under 75 år med god allmenntilstand og forhøyet CEA bør tilbys perioperativ kjemoterapi (8).

Ved vanskelig resektable/ikke-resektable levermetastaser er hensikten med preoperativ kjemoterapi å konvertere disse til resektable – etter respons med størrelsesreduksjon. Anbefalingen fra Helsedirektoratet er et kjemoterapiregime med høyest mulig responsrate fram til eventuell reseksjon; ofte kombinasjonsregime med 5-FU og oksaliplatin eller irinotekan, eventuelt i kombinasjon med antistoffbehandling (8). Det er rapportert at mellom 12 % og 33 % av pasienter som initialt har blitt vurdert som inoperable vil bli teknisk operable etter behandling med kjemoterapi (2).

I Norge gis som regel fire kurer neoadjuvant kjemoterapi, med to uker mellom kurene. Radiologisk responsvurdering gjøres etter det, sammen med måling av CEA. Pasienter som har fått neoadjuvant kjemoterapi bør ha respons eller stabil sykdom på kjemoterapi for å tilbys reseksjon. Kirurgi skal gjennomføres så snart metastasene er tydelig resektable, men tidligst fire uker etter at behandling med kjemoterapi er avsluttet (2).

Dessverre har de mest effektive medikamentelle behandlingsalternativene betydelige bivirkninger, som kan påvirke mulighetene for hepatektomi. Både oksaliplatin og irinotekan har en viss levertoksisk effekt. Preoperativ behandling med oksaliplatin kan føre til sinusoidalabnormaliteter med obstruksjon (SOS – blue liver syndrome), og kan også forårsake perifer sensorisk nevropati (9). Regimer som inneholder irinotekan er oftere assosiert med steatose, og kan føre til kjemoterapiassosiert steatohepatitt (CASH). Bevacizumab er assosiert med økt risiko for tromboemboliske hendelser, blødning og tarmperforasjon (2).

3.1.3 Kirurgisk behandling av kolorektale levermetastaser

Leverreseksjon er eneste kurative mulighet ved CLM. Tidligere var dette behandlingsalternativet reservert for pasienter med maksimalt tre lesjoner i samme leverhalvdel, dersom det var mulig å oppnå reseksjonsmarginer på minst 1 cm. I dag skal alle pasienter med CLM vurderes for kirurgisk behandling på et tverrfaglig behandlingsmøte (MDT-møte), bestående av radiolog, onkolog og leverkirurg.

Reseksjon av metastaser er den beste behandlingen ved CLM, også ved R1-reseksjon (reseksjonsmargin < 1 mm) er det rapportert økt overlevelse over tid (10). En av de viktigste begrensningene ved reseksjon er størrelsen og kvaliteten på gjenværende leverrest (fremtidig leverrest – FLR). Som hovedregel tilstreber man en FLR på $\geq 20\%$ av totalt levervolum (TLV) i en frisk lever, $\text{FLR} \geq 30\%$ av TLV i en lever forbehandlet med kjemoterapi og $\text{FLR} \geq 40\%$ av TLV i en lever med cirrhose.

Den vanligste måten å måle størrelsen av FLR på har vært å beregne volumet ved å måle arealet av FLR på aksiale snitt på CT. Volumet alene har blitt diskutert som utilstrekkelig i klinisk vurdering av adekvat restlever, da større pasienter har vist seg å kreve en større FLR (11). Mange bruker nå derfor sFLR, altså ratioen mellom FLR og TLV (totalt levervolum beregnet ut fra CT-bilder, der volumet av tumor er trukket fra). Dette er en tidkrevende metode, som også kan være unøyaktig hos pasienter med gallegangsobstruksjon. Noen sentre

har derfor begynt å bruke sFLR som en andel av totalt estimert levervolum (TEL), basert på korrelasjonen mellom kroppsoverflate (og metabolske krav) og totalt levervolum (12).

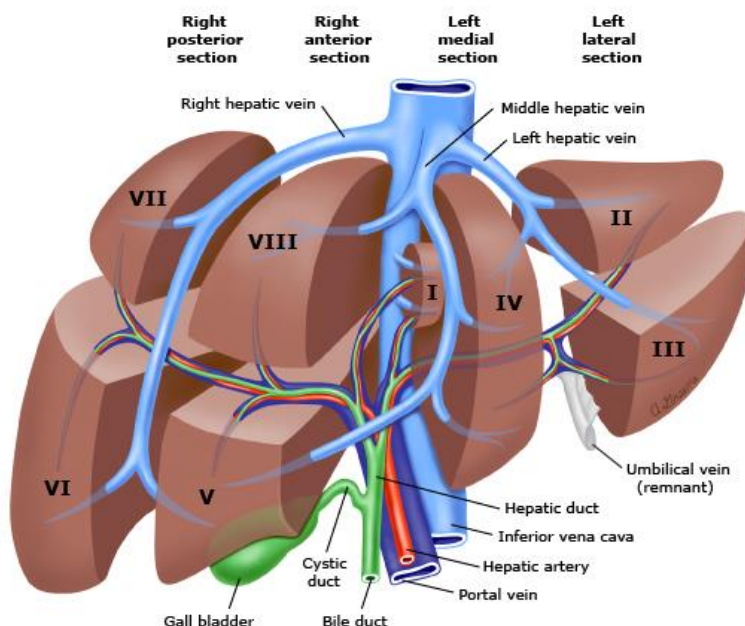
Portveneembolisering er i dag standardbehandling ved for liten FLR. Derfor kan det i prinsippet være indikasjon for operasjon så lenge det er teknisk mulig å fjerne alt tumorvev, inkludert ekstrahepatiske manifestasjoner. Man må også vurdere antatt nytteverdi for pasienten opp mot belastningen ved inngrepet, som inkluderer en vurdering av pasientens generelle helsetilstand og komorbiditet. Inoperabilitetskriteriene har blitt færre med tiden, men er p.t. – med visse unntak – som følger (8):

- Ekstrahepatiske metastaser eller avansert primærtumor som ikke er resektable
- Affeksjon av høyre og venstre portvenegren
- Affeksjon av høyre og venstre leverarterie
- Affeksjon av alle tre levervener
- Andre medisinske kontraindikasjoner mot kirurgisk behandling

Leverreseksjon

Levervevssparende kirurgi skal gjennomføres hvis mulig, og det utføres derfor et økende antall lokale reseksjoner, mange ved laparoskopisk teknikk. Laparoskopisk leverreseksjon, sammenlignet med åpen leverreseksjon, gir bedre kortsiktige resultater for pasienten og mindre adheransedannelse ved eventuell senere kirurgi (13). Ved større, formelle leverreseksjoner er åpen teknikk standard, men kan også utføres laparoskopisk (14).

Forløpet av leverarterier, portvener og galleganger bestemmer grensene for leverens åtte segmenter, gjengitt i figur 2.

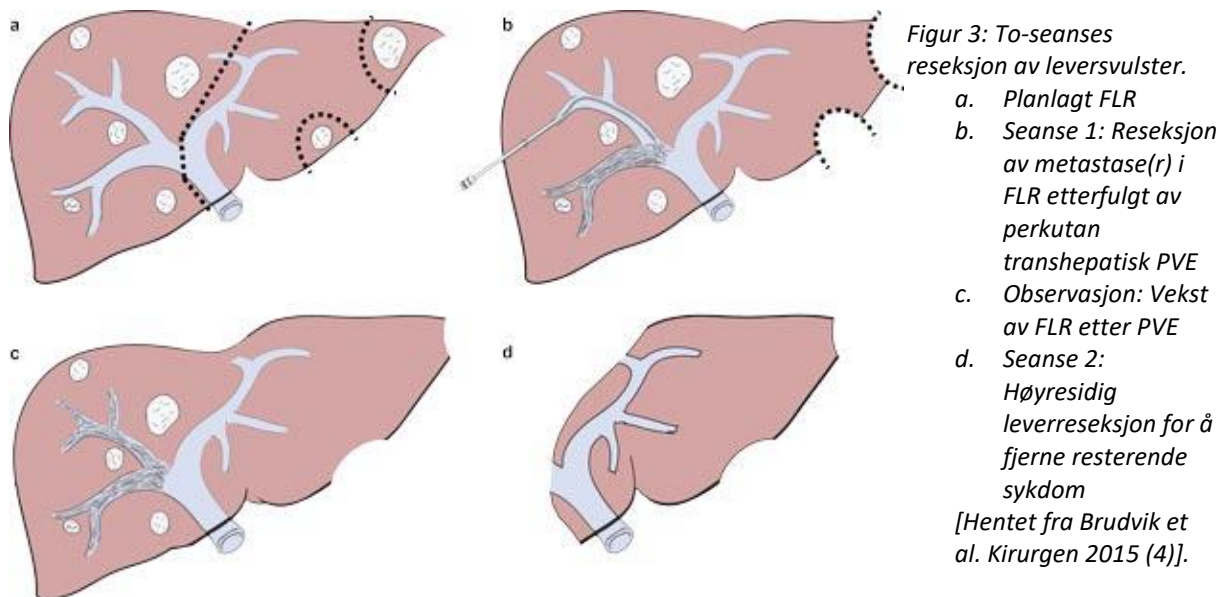


Figur 2: Couinads leversegmenter - segmentene II til IV utgjør venstre hemilever, segmentene V til VII utgjør høyre hemilever [hentet fra UpToDate (2)].

Formelle eller tradisjonelle reseksjoner følger leverens vaskulære og biliære anatomi. Formell venstre- eller høyresidig reseksjon omfatter henholdsvis segment I–IV og V–VIII, mens utvidet høyresidig reseksjon omfatter segment V–VIII og hele eller deler av segment IV. Ikke-formell reseksjon (lokal reseksjon/non-anatomisk reseksjon/kilereseksjon) går ut på at man fjerner svulsten med en margin på > 1 mm i alle retninger (5). Ved reseksjon av CLM er det foreslått at en reseksjonsmargin på ned mot 1 mm vil kunne være adekvat (15).

To-seanses reseksjon (TSR)

Ved bilobær tumorsykdom i leveren og for liten FLR kan man rense leveren for svulster i to operasjonsseanser (figur 3). I første operasjon renser man leverlappen med minst sykdom for tumorer, vanligvis venstre hemilever. Deretter utføres embolisering av portvenegrener til planlagt resektert leverdel, for å oppnå hypertrofi av FLR. Responsvurdering med levertvolumetri gjøres etter ca. fire uker, med påfølgende reseksjon i andre operasjonsseanse, gitt adekvat hypertrofi av FLR. I en systematisk gjennomgang fra 2012 er median femårsoverlevelse etter fullføring av TSR for CLM rapportert å være 48 %. Dessverre var det opp mot 36 % av pasientene som ikke fullførte andre seanse pga. sykdomsprogresjon mellom første og andre operasjon (16).



Komplikasjoner ved kirurgisk behandling av CLM

Komplikasjoner etter leverreseksjon oppstår hos opptil 40 % av pasienter uten cirrhose (17). I en systematisk gjennomgang av utfall etter kirurgisk reseksjon av CLM fra 2006 (18), fant man de vanligste *alvorlige* postoperative komplikasjonene, her gjengitt i tabell 2:

Tabell 2: Postoperative komplikasjoner ved leverkirurgi (18).

Komplikasjon utviklet innen 30 dager postoperativ	Prosent pasienter med komplikasjonen	Prosent av rapporterte postoperative dødsfall
Sårinfeksjon	5,4 %	-
Generalisert sepsis	4,6 %	16,5 %
Pleuravæske	4,3 %	2,9 %
Gallelekkasje	4,0 %	5,8 %
Perihepatisk abscess	3,0 %	2,9 %
Leversvikt	2,8 %	18,4 %
Arytmi	2,8 %	2,9 %
Postoperativ blødning	2,7 %	17,5 %
Hjertesvikt	2,4 %	11,7 %
Urinveisinfeksjon	2,1 %	1,0 %

Sårinfeksjon er den vanligste postoperative komplikasjonen etter reseksjon av CLM. Postoperative infeksjoner er således et betydelig problem etter kirurgi, hvor sepsis er medvirkende årsak ved 16,5 % av postoperativ mortalitet (18). Leverdysfunksjon og sepsis er ofte assosiert, men årsaksforholdene er dårlig kartlagt – leverdysfunksjon kan legge til rette for bakteriell translokasjon fra GI-traktus til blodbanen og infeksjon, mens sepsis i seg selv kan forårsake eller forverre leversvikt (19).

Gallelekkasje er en relativt hyppig komplikasjon etter leverkirurgi (18). Gallelekkasje er definert av *The International Study Group of Liver Surgery (ISGLS)* som bilirubinkonsentrasjon i drensvæske minst tre ganger konsentrasjonen i serum fra og med postoperative dag tre, eller som behov for intervensjon grunnet galleansamling (bilom) eller biliær peritonitt. De fleste kan håndteres med endoskopisk retrograd kolangiografi (ERC) og/eller perkutan drenasje (17).

Per- og postoperativ blødning er også en vanlig komplikasjon ved leverreseksjon. Ved større reseksjoner får 25–30 % av pasienter transfusjonskrevende blødning (20). Vanlige grunner til postoperativ blødning er inkomplett intraoperativ hemostase eller skade av kar i reseksjonsflaten (21). I tillegg kan reseksjon indusere en postoperativ koagulopati som topper seg to til fem dager etter operasjonen (22). Ofte ses en økning i INR mellom postoperative dag én og fem, med korresponderende fall i trombocytter og fibrinogen. Det er antatt at dette skyldes en kombinasjon av redusert syntesefunksjon i leverresten, hemodilusjon og forbruk av koagulasjonsfaktorer.

Leversvikt er den alvorligste komplikasjonen etter leverreseksjon, og er angitt å stå for 18,4 % av postoperativ mortalitet (18). *Post-hepatectomy liver failure (PHLF)* er av ISGSL definert som nedsatt evne til å opprettholde leverens sekretoriske, ekskretoriske og avgiftende funksjon, karakterisert ved økt INR og hyperbilirubinemi fra og med postoperative dag fem. Det viktigste tiltaket for å redusere risikoen for PHLF er nøyaktig preoperativ vurdering av FLRs kvalitet og størrelse, og økning av FLR med f.eks. PVE dersom nødvendig (23). Behandlingen ved PHLF er primært støttende.

3.2 Portveneembolisering

Portveneembolisering brukes for å øke volumet av FLR før reseksjon av maligne svulster hos pasienter med for liten FLR. Metoden ble tatt i bruk for første gang i Japan i 1982 av Maakuchi og kolleger, i forbindelse med utvidet leverreseksjon hos en pasient med kolangiokarsinom (24). Utvidet leverreseksjon var forbundet med høy morbiditet og mortalitet, som resultat av lekkasje fra gallegangsanastomosen og leversvikt relatert til reduksjonen i funksjonell levermasse. Dog hadde de observert at dersom portvenen til resesert lapp var obstruert av cancer, unngikk pasientene disse komplikasjonene. Grunnet lite volum av estimert FLR hos pasienten, valgte de derfor å embolisere høyre portvenegren for å indukere kontralateral hypertrofi, og dermed redusere sannsynligheten for postoperativ leversvikt og død.

PVE har senere blitt vist å være en effektiv og trygg metode for å øke FLR og tillate større leverreseksjoner, og er i dag standardbehandling ved teknisk operable levermetastaser og liten FLR (< 30 %). Samtidig vil fravær av hypertrofi etter PVE kunne indikere at pasienten ikke har adekvat regenerativ kapasitet, og ikke egner seg for større leverreseksjon (25).

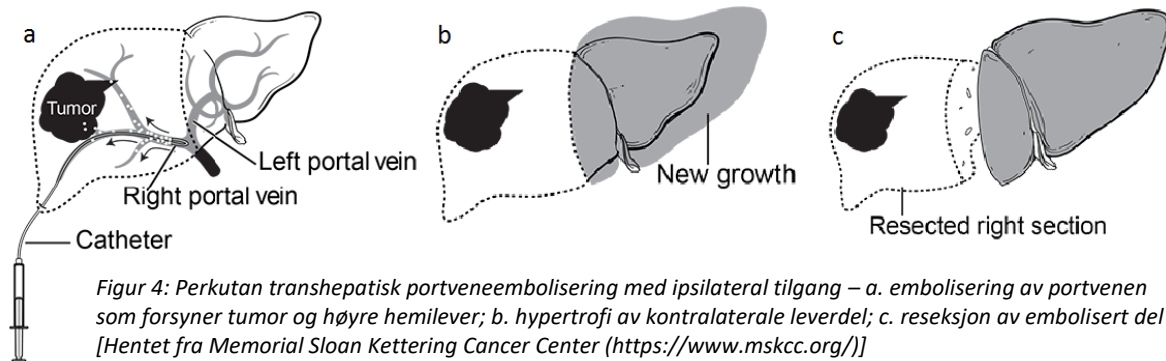
Metoden baserer seg på å embolisere portvenesirkulasjonen til den delen av leveren man planlegger å resesere, etter eventuell reseksjon av tumores i FLR. Redistribusjon av blodstrømmen til kontralaterale del av leveren igangsetter her en regenerativ respons som resulterer i hypertrofi, og en atrofi av ipsilaterale del. Viktige elementer i leverregenerasjon er lokal frigjøring vekstfaktorer som hepatocytvekstfaktor (HGF), epidermal vekstfaktor (EGF), insulin, noradrenalin og cytokiner (26). Resultatet etter PVE er en klonal ekspansjon av antall hepatocytter, altså en hyperplasi (25). Etter fire til seks uker er forventet økning i sFLR mellom 8 % og 13 %, en relativ økning på 40–62 %. Når volum av FLR anses å være adekvat – ofte $\geq 30\%$ av TLV hos pasienter forbehandlet med kjemoterapi – utføres leverreseksjon.

Noen pasienter har tumorprogresjon etter utført PVE. Enkelte nyere undersøkelser antyder at induksjon av hypertrofi preoperativt også kan fremme vekst av tumor og øke residivfrekvensen etter reseksjon. Det er reist spørsmål om dette kan komme av økning i arteriell blodstrøm i embolisert del eller frigjøringen av vekstfaktorer, eller om det er et resultat av tidsforsinkelsen før utføring av leverreseksjon. Lengere pause mellom kjemoterapi og PVE, samt initial manglende respons på kjemoterapi, øker risikoen for tumorvekst (25). En metaanalyse publisert i 2016 sammenlignet pasienter med CLM som gjennomgikk større leverreseksjon med og uten preoperativ PVE (27). Ingen signifikant forskjell i postoperativt residiv i leveren, tre- og femårsoverlevelse ble funnet, men pasienter som hadde tumorprogresjon i vinduet mellom PVE og eventuell reseksjon var ikke inkludert i analysen. Likevel utfører man sjelden PVE før eventuelle tumorer i FLR er fjernet, slik at pasienter med bilobær sykdom må opereres i to seanser.

3.2.1 Metoder for PVE

Det finnes flere ulike emboliseringsteknikker, med variasjon av visualiseringsteknikk (kirurgisk/radiologisk), tilgang (perkutan/åpen, ipsilateral/kontralateral), emboliseringsmiddel og hvilke grener som involveres. Pasienten er vanligvis under lett sedasjon og lokal anestesi.

Ved de fleste sentra gjøres en ultralydveiledet perkutan tilgang, hvor kateteret føres via en perifer portvenegren til sentrale deler av ipsi- eller kontralaterale portvene. Den ipsilaterale tilgangen anses som tryggest (figur 4), med lavere risiko for å skade FLR, men er teknisk vanskeligere grunnet risiko for å penetrere tumor.



Flere ulike emboliseringsmidler har vært brukt, blant annet cyanoakrylatlim, ethiodiodisert olje, fibrinlim, gelatin, etanol, mikropartikler av polyvinylalkohol (PVA) og coiler. Både cyanoakrylatlim og PVA i kombinasjon med coiler gir god okklusjon, men så langt har man ikke funnet ett middel overlegent de andre – valg av middel avhenger av lokal erfaring, tilgjengelighet og kostnader (25).

3.2.2 Kontraindikasjoner for PVE

Det er kun to absolutte kontraindikasjoner for PVE; tumorokklusjon av planlagt embolisert portvenegrenen og portal hypertensjon. Dersom tumor allerede okkluderer portvenen som er tiltenkt embolisert, er blodstrømmen i portvenegebetet allerede om dirigert, og man kan ikke forvente ytterligere effekt av PVE. Ved portal hypertensjon vil PVE gi betydelig økt risiko for blødning fra øsofagusvaricer (4, 28). Relative kontraindikasjoner for PVE inkluderer (25, 28):

- Pasient uegnet for intervensjon – koagulopati, sepsis, alvorlig nyresvikt
- Tekniske problemer – tumor som forhindrer trygg transhepatisk tilgang, malformasjoner i portvenetreet
- Utilstrekkelig FLR – PVE vil sannsynligvis ikke kunne gi tilstrekkelig økning i FLR
- Leverdysfunksjon – bilirubin > 85 µmol/l, biliær obstruksjon, ascites

3.3 Alternative metoder for å øke FLR

Flere strategier for å indusere hypertrofi i FLR har blitt utviklet de siste tiårene, i den hensikt å øke resektabilitet og redusere risikoen for postoperative komplikasjoner ved større leverreseksjoner. De fleste induserer leverhypertrofi gjennom manipulering av blodstrømmen i portvenen.

Preoperativ portveneligering (PVL) ble tatt i klinisk bruk i 1975 av Honjo og kolleger (29), og er en metode der ligering av portvener gjøres ved laparotomi eller laparoskopi. En metaanalyse fra 2015 fant ingen signifikant forskjell i økningen av FLR ved sammenligning av PVE og PVL (30). Denne viste heller ingen forskjell i morbiditet, mortalitet og sykdomsprogresjon. PVL har likevel den ulempen at dette må gjøres operativt, med disseksjon i leverhilus, og med komplikasjonene dette kan medføre.

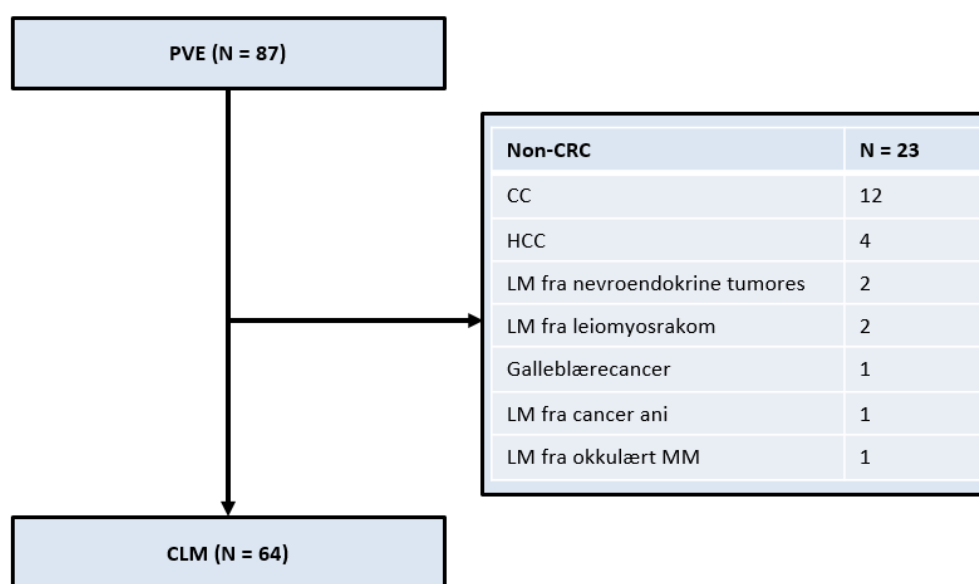
Associated Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS) er en relativt ny teknikk som også kan brukes ved for liten FLR, først rapportert brukt i 2010 (31). Ved denne metoden gjøres to-seansekirurgi, hvor eksplorasjon, eventuelt sanering av FLR, ligering/deling av portvenen til leverdelen som skal fjernes og *in situ*-deling av levervevet utføres i første seanse. Delingen av portvenen samt parenkymreseksjon induserer en rask hypertrofi av FLR som nå mottar en økt mengde blod via portvenegrener. Responseevaluering gjøres med CT eller MR etter ca. én uke. Deling av gallegang, arterien og levervenen til ligert lever gjøres i andre seanse, og preparatet fjernes (32). Tidlige rapporter antydte en høy perioperativ mortalitet, relatert til gallelekkasje og sepsis. En metaanalyse fra 2016 som sammenligner ALPPS og PVE/PVL konkluderer med at ALPPS induserer en større økning av FLR på kortere tid enn PVE, og at sannsynligheten for R0-reseksjon øker (33). Dog viser den også en tendens til økt morbiditet og mortalitet etter ALPPS. Effektene av PVE og ALPPS sammenlignes i en pågående skandinavisk studie, der OUS deltar (LIGRO-studien, ClinicalTrials.gov #NCT02215577).

4 Metode

I arbeidet med prosjektoppgaven gjorde jeg en retrospektiv studie av alle pasientene som gjennomgikk PVE ved OUS Rikshospitalet i løpet årene 2006 til og med 2015, som ledd i en intern kvalitetssikring. I løpet av denne tiårsperioden ble det utført PVE på 87 pasienter med tumores i lever, grunnet for liten FLR. Av disse hadde 64 pasienter CLM.

Jeg gjorde en gjennomgang av journaldokumenter hos de nevnte 87 pasientene, og så på blant annet bildediagnostikk, PVE-beskrivelse, operasjonsbeskrivelse, patologisvar og blodprøver fra tidsperioden de ble vurdert eller behandlet ved OUS.

Av disse 87 pasientene hadde 23 stykker levertumores som ikke var CLM (12 kolangiokarsinom, 4 hepatocellulært karsinom, 2 levermetastaser fra nevroendokrine tumores, 2 levermetastaser fra leiomyosarkom, 1 galleblærecancer, 1 levermetastaser fra cancer ani og 1 levermetastaser fra okkulært malignt melanom). Disse ble ekskludert fra studiekohorten, og 64 pasienter med CLM ble gjenstand for videre analyser.



Figur 5: Inklusjon av pasienter i studiekohort

4.1 Parametere som ble registrert

Pasientinformasjon

- Pasient-ID
- Fødselsdato
- Kjønn
- Høyde ved PVE eller reseksjon
- Vekt ved PVE eller reseksjon
- Bruk av ASA ved MDT

Primærtumor

- Tykktarms- eller endetarmskreft
- TNM-stadium
- Operasjonsdato for primærtumor
- Synkron eller metakron levermetastaser
- Lungemetastaser ved MDT og ev. planlagt reseksjon av disse
- Primærtumor eller metastaser operert først

Levermetastaser

- Dato for diagnostikk av levermetastaser
- Tidligere behandling av levermetastaser (reseksjon eller RFA) og dato for dette
- Bilobær sykdom ved MDT
- CEA ved MDT eller PVE
- Antall og største størrelse av metastaser
 - Bildediagnostikk
 - Før neoadjuvant kjemoterapi
 - Etter neoadjuvant kjemoterapi (ved responsvurdering)
 - Patohistologi
 - I en eventuell lokalreseksjon fra FLR
 - I resektatet
- Type bildediagnostikk gjort før PVE
- Operasjonsdato for eventuell lokalreseksjon før PVE
- Operasjonsdato for reseksjon etter PVE
 - Alternativt dato for eksplorasjon
 - Alternativt dato for bytte til ALPPS, første og andre seanse
- Eventuell reseksjon av segment IV etter PVE

Komorbiditet

- Hjerte- og karsykdom
- Lungesykdom
- Malignitet
- Cerebrovaskulær sykdom
- Diabetes mellitus

Blodprøver – før PVE, før reseksjon, postoperative dag 1, 3 og 5

- INR
- Bilirubin
- Albumin

Portveneembolisering

- Levervolumetri før PVE
 - Dato
 - Type undersøkelse
 - Totalt levervolum
 - FLR
- Portveneembolisering
 - Dato

- Emboliseringsmiddel
- Tilgang
- Segment IV inkludert
- Trombocytter
- Levervolumetri etter PVE
 - Dato
 - Type undersøkelse
 - Totalt levervolum
 - FLR

Annen behandling av levermetastaser

- Type neoadjuvant kjemoterapi og antall sykluser
- Type adjuvant kjemoterapi og antall sykluser
- Antistoffer gitt før PVE
- Radiofrekvensablasjon

Utfall

- Residiv av sykdom, ev. dato og lokalisasjon
- Død
- Dato for siste oppfølging, ev. dato for død

4.2 Medisinsk-etiske og forskningsetiske sider ved prosjektet

I forbindelse med prosjektoppgaven var det veileders ansvar å påse at medisinsk-etiske retningslinjer ble fulgt. *Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk* (REK) skal som hovedregel godkjenne alle medisinske og helsefaglige forskningsprosjekter før de settes i gang, også studentoppgaver. Dette gjelder ikke dersom prosjektet brukes til kvalitetssikring, da kvalitetssikring og internkontroll er en del av helsetjenestens ansvarsområde – med den forutsetning at de kliniske undersøkelser i prosjektet er av samme art som ved ordinær diagnostikk og behandling. Prosjektet ble søkt til personvernombudet ved OUS, som vurderte at den planlagte databehandlingen falt inn under pasientjournalloven § 6, annet ledd (34), og at bruk av helseopplysninger skulle skje i samsvar med helsepersonelloven § 26 (35).

5 Resultater

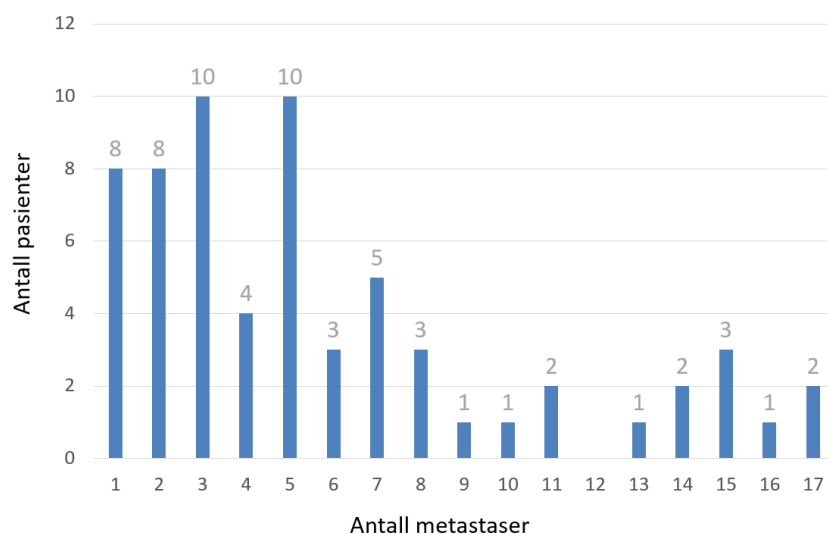
Totalt 64 pasienter gjennomførte PVE i forbindelse med reseksjon av CLM ved OUS Rikshospitalet i perioden 2006 til 2015.

Tabell 3: Karakteristika ved pasientkohort

Karakteristika		Verdi
Alder (år)	Median	64,2
	Spredning	33,7–79,9
Kjønn	Mann	44
	Kvinne	20
Antall metastaser	< 2	8
	2–5	32
	> 5	24
Bilobær sykdom ved MDT	Ja	46
	Nei	18
CEA ved MDT/PVE (µg/L)	Median	20
	Spredning	1–420

Median alder ved PVE var 64,2 år (spredning 33,7–79,9 år). Av de 64 pasientene var 44 menn (68,8 %) og 20 kvinner (31,2 %). Gjennomsnittlig oppfølgingstid etter PVE var 25,1 måneder (spredning 1,6–96,9 måneder).

TNM-stadium for primærtumor var kjent hos 51 pasienter. Ved tidspunkt for MDT hadde 46 stykker (71,9 %) bilobær sykdom, mens 18 stykker (28,1 %) hadde sykdom i én leverlapp. Primærtumor var *in situ* hos 14 pasienter (21,9 %). Medianen for antall metastaser, før eventuell neoadjuvant kjemoterapi, var 5 (spredning 1–30), og gjennomsnittlig størrelse på metastasene var 43 mm (spredning 8–160 mm). Median CEA ved tidspunkt for MDT eller PVE var 20 µg/l (spredning 20–430 µg/l).



Figur 6: Søylediagram over antall metastaser hos pasientene i kohorten (to pasienter hadde henholdsvis 22 og 30 metastaser, og er ikke tatt med i fremstillingen).

Alle de 64 pasientene ble utredet med CT lever før vurdering for leverreseksjon. Før PVE ble 29 pasienter (45,3 %) også utredet med MR lever, 3 pasienter (4,7 %) med PET-CT og 10 pasienter (15,6 %) med både MR og PET-CT.

Komorbiditet i form av hjertesykdom, lungesykdom, malignitet, cerebrovaskulær sykdom og diabetes mellitus ble registret hos henholdsvis 11 (17,2 %), 4 (6,2 %), 2 (3,1 %), 4 (6,2 %) og 5 (7,8 %) pasienter, mens 43 pasienter (67,2 %) ikke hadde noen kjent komorbiditet.

Totalt 59 pasienter (92,2 %) ble behandlet med neoadjuvant kjemoterapi (tabell 4). FLOX var den hyppigst brukte kjemoterapien (n = 24), etterfulgt av FLIRI (n = 17). Fire pasienter mottok ikke neoadjuvant kjemoterapi i behandlingen av CLM, mens informasjon om neoadjuvant kjemoterapi manglet hos én pasient. Av de som mottok neoadjuvant kjemoterapi, fikk 26 pasienter 1–4 sykluser, 31 pasienter 5–12 sykluser og 1 pasient fikk hele 16 sykluser. Monoklonale antistoffer ble gitt til totalt 24 pasienter før PVE, hvorav 16 stykker mottok anti-VEGF (f.eks. bevacizumab) og 8 stykker mottok anti-EGFR (f.eks. cetuximab eller panitumumab).

Tabell 4: Bruk av neoadjuvant medikamentell behandling i kohorten.

Neoadjuvant medikamentell behandling		N	Prosent av totale antall pasienter
Neoadjuvant kjemoterapi N = 59	FLOX førstelinje	24	37,5 %
	FLOX andrelinje	1	1,6 %
	FLIRI førstelinje	17	26,6 %
	FLIRI andrelinje	11	17,2 %
	FLIRI tredje linje	1	1,6 %
	FLv førstelinje	2	3,1 %
	FLv andrelinje	1	1,6 %
	FOLFIRINOX	1	1,6 %
	Irinotekan monoterapi	1	1,6 %
Neoadjuvant antistoff N = 24	Anti-VEGF	16	25,0 %
	Anti-EGFR	8	12,5 %

Middel brukt ved portveneemboliseringen ble registret hos alle pasientene, gjengitt i tabell 5. Det mest brukte var en blanding av cyanoakrylatlim og PVA-partikler, som 28 pasienter (43,8 %) fikk injisert. Lim alene ble brukt hos 18 pasienter (28,1 %) og PVA-partikler alene hos åtte pasienter (12,5 %). Andre blandinger ble brukt hos et mindretall av pasienter; lim og coil hos fem pasienter (7,8 %), lim og partikler og coil hos tre pasienter (4,7 %), lim og partikler og plugg hos én pasient (1,6 %), lim og coil og plugg hos én pasient (1,6 %). To pasienter måtte emboliseres på nytt, da første forsøk kun endte i en delvis embolisering av inkluderte portvenegrener. Ipsilateral tilgang ble brukt hos 48 pasienter (75,0 %), kontralateral tilgang hos 15 pasienter (23,4 %). Informasjon om tilgang manglet hos én pasient.

Tabell 5: Embolisergsmiddel brukt ved PVE.

Emboliseringsmiddel	N = 64
Lim og partikler	28
Lim	18
Partikler	8
Lim og coil	5
Lim, partikler og coil	3
Lim, partikler og plugg	1
Lim, coil og plugg	1

Volumetri av lever ble gjort manuelt av radiograf, ut fra CT- eller MR-snitt. Før PVE ble dette utført på CT lever hos 52 pasienter (81,3 %), MR hos 9 pasienter (14,1 %), mens info om type bildediagnostikk brukt manglet hos 3 pasienter. Før PVE ble utført hadde pasientene en gjennomsnittlig FLR på 375 ml (spredning 154–746 ml), men opplysninger om FLR manglet hos 2 pasienter. Etter PVE hadde gjennomsnittet av FLR steget til 564 ml (spredning 240–1180 ml). Responsevaluering ble gjort med CT hos 59 pasienter (92,2 %) og MR hos 1 pasient (1,6 %), mens info om type bildediagnostikk her manglet hos 4 pasienter. Gjennomsnittlig tid fra PVE til endelig responsvurdering var 36 dager, med en spredning på 15 til 74 dager. Det var ingen mortalitet assosiert med intervensjonen.

FLR ble i pasientjournalene ofte angitt som en prosentandel av totalt levervolum, målt radiologisk (TLV). Gjennomsnittlig TLV var 1608 ml (spredning 930–2772 ml). Etter gjennomgått PVE økte gjennomsnittet av FLR% fra 24,0 % til 37,3 %, med en gjennomsnittlig absolutt økning på 12,9 % (spredning 2,0–34,9 %). Dette utgjorde en gjennomsnittlig relativ økning på 33,6 % (spredning 69,0–11,0 %). Data om radiologisk beregnet totalt levervolum manglet hos 16 pasienter. Gjennomsnittlig TEL basert på kroppsoverflate var 1640 ml (spredning 1009–2523 ml). Den gjennomsnittlige absolutte økningen av FLR ved bruk av TEL var 10,2 % (spredning 2,4–27,6 %), som utgjorde en gjennomsnittlig relativ økning på 31,3 % (spredning 9,0–65,0 %). Data om volum av FLR før eller etter PVE manglet hos totalt 5 pasienter. Sammenligning framgår av tabell 6.

Tabell 6: Sammenligning av gjennomsnittsverdier for levervolum ved bruk av TLV og TEL.

	Levervolum	Absolutt økning av FLR	Relativ økning av FLR	Komplette data hos pasienter
TLV – radiologisk beregnet	1608 (930–2772 ml)	12,9 % (2,0 – 34,9 %)	33,6 % (11,0–69,0 %)	N = 48
TEL – basert på kroppsoverflate	1640 (1009 – 2523 ml)	10,2 % (2,4–27,6 %)	31,3 % (9,0–65,0 %)	N = 59

Av de 64 pasientene som ble inkludert i kohorten, gjennomførte 43 stykker (67,2 %) leverreseksjon. Hos disse ble det utført utvidet høyresidig leverreseksjon hos 24 pasienter (delreseksjon av segment IV hos 21 pasienter, og helreseksjon av segment IV hos 3). Hos 7 pasienter (10,9 %) ble det kun utført eksplorasjon av lever, uten påfølgende reseksjon – hos 6 av dem grunnet peroperative funn av utbredt intra- eller ekstrahepatisk metastatisk sykdom, hos 1 pasient grunnet funn av leverfibrose. Hos 3 pasienter (4,7 %) ble det besluttet å gjøre ALPPS grunnet utilstrekkelig vekst av FLR etter PVE. Totalt 11 pasienter (17,1 %) hadde progresjon av sykdom etter PVE, og ble vurdert som inoperable.

Tabell 7: Behandling av pasienter

Behandling	N = 64	Prosent
Gjennomført leverreseksjon	43	67,2 %
Eksplorert uten reseksjon	7	10,9 %
Progresjon av sykdom, ikke operert	11	17,2 %
ALPPS (2013–2015)	3	4,7 %

Blodprøveverdier for INR, bilirubin og albumin ble registrert før PVE, før leverreseksjon, samt første, tredje og femte postoperative dag. Verdier hos pasientene som gjennomgikk reseksjon er gjengitt i tabell 8.

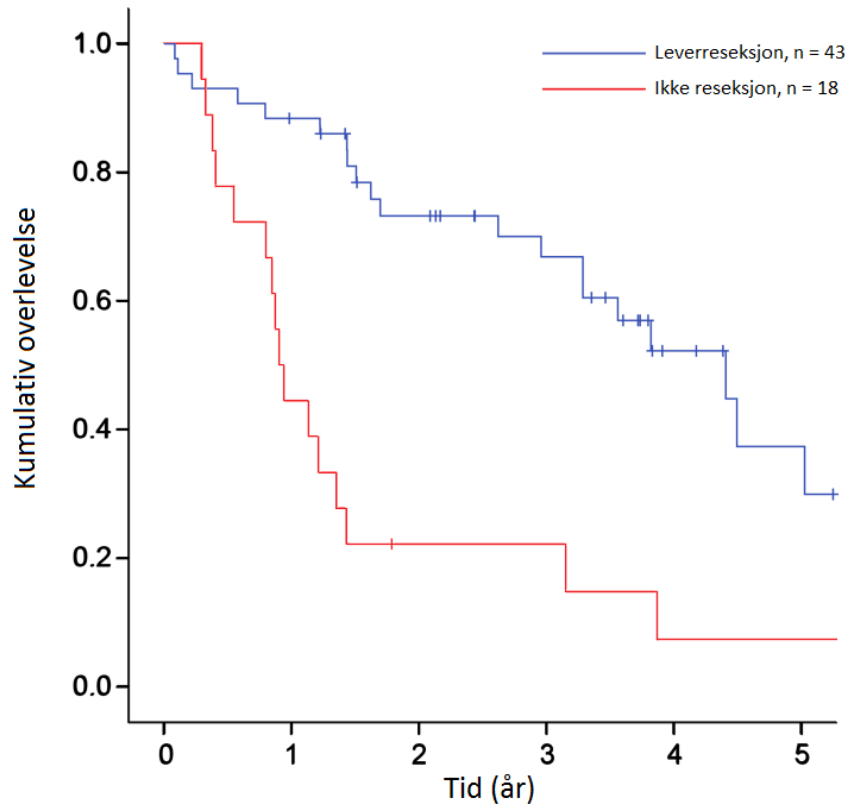
Tabell 8: Gjennomsnittsverdier (og median) hos pasientene som gjennomgikk reseksjon

Blodprøve	Pre-PVE	Preop	Postop dag 1	Postop dag 3	Postop dag 5
INR	1,0 (1,0)	1,1 (1,0)	1,5 (1,5)	1,5 (1,4)	1,4 (1,4)
Bilirubin (µmol/L)	10 (9)	10 (8)	29 (24)	32 (23)	33 (18)
Albumin (g/L)	42 (43)	43 (43)	35 (35)	32 (32)	32 (32)

Tre pasienter døde innen 90 dager etter reseksjon, dette utgjør en postoperativ mortalitet på 7,0 %. Én døde av postoperativ gallelekkasje og sepsis etter 30 dager. Én døde av sepsis uten klart fokus 38 dager etter reseksjon, etter en forbigående postoperativ leversvikt tross volum av FLR på 600 ml. Én døde av sepsis og leversvikt/multiorgansvikt under behandling med adjuvant kjemoterapi 79 dager etter operasjon.

Av de 46 pasientene som gjennomførte reseksjon eller fikk utført ALPPS på grunn av inadekvat volumøkning etter PVE, var det 21 pasienter (45,7 %) som vi vet mottok adjuvant kjemoterapi, mens 18 (39,1 %) ikke ble behandlet med adjuvant kjemoterapi. Informasjon om adjuvant kjemoterapi manglet hos syv pasienter (15,2 %).

For de 43 pasientene som gjennomførte reseksjon, var median overlevelse etter PVE 36 måneder. Tre- og femårsoverlevelsen for disse lå på henholdsvis 66,8 % og 37,2 % (figur 7). Median overlevelse etter PVE for de totalt 18 pasientene som ikke gjennomførte reseksjon var 11,2 måneder – altså for de 11 pasientene som aldri ble operert grunnet progresjon av sykdom etter PVE og de 7 pasientene som ble eksplorert uten reseksjon. Tre- og femårsoverlevelsen lå på henholdsvis 22,2 % og 7,4 %.



Figur 7: OS hos pasientgruppene som gjennomgikk reseksjon og som ikke gjennomgikk reseksjon

Residiv av sykdom tilkom hos 25 av de 43 pasientene som ble resesert, altså hos hele 58,1 %. Median sykdomsfri overlevelse hos disse var 5,5 måneder (spredning 1,6–37,4 måneder).

6 Diskusjon

6.1 Utfall

Alle 64 pasienter fikk en økning i FLR etter PVE. Hos disse, som initialt var ansett som inoperable, gjennomførte 67,2 % leverreseksjon. Dette sammenfaller godt med tall fra tidligere studier (25).

Tre- og femårsoverlevelse hos de 43 pasientene som gjennomgikk reseksjon var henholdsvis 66,8 % og 37,2 %. Dette ligger tett opp mot femårsoverlevelsen ved leverreseksjon av CLM uten forutgående PVE, som har et gjennomsnitt på 40 % (2). I 2012 ble det publisert en metaanalyse av 45 artikler fra perioden 1999 til 2010, hvor de så på overlevelse etter leverreseksjon ved metastatisk kolorektalcancer (36). De rapporterte en median treårsoverlevelse på 57,5 %, en median femårsoverlevelse på 38,0 % og median sykdomsfri overlevelse på 15,9 måneder. I våre data fant vi en median sykdomsfri overlevelse på 6,3 måneder. Denne er trolig ikke representabel, da flere pasienter manglet opplysninger i journalen etter utskrivelse til andre sykehus.

I en metaanalyse fra 2016 fant man ingen forskjell i postoperativt hepatisk residiv, tre- og femårsoverlevelse etter større leverreseksjon mellom pasienter som fikk utført preoperativ PVE og ikke (27). I analysen tok man dog ikke med pasientene med tumorprogresjon etter PVE og som derfor ikke ble resesert. Progresjon hos disse kan skyldes aggressiv tumorbiologi, men er (som nevnt tidligere) også spekulert å skyldes PVE. Våre resultater inkluderer også pasientene som ikke ble resesert, som – ikke helt uventet – viser dårlig overlevelse hos disse. Pasientene i vårt materiale som ble resesert har en total overlevelse på linje med reseserte pasienter i metaanalysen.

Frem til 2014 ble det hos seks pasienter (9,4 %) gjennomført reseksjon med en FLR < 30 % av TLV, som per i dag er avdelingens standard. Det er ikke registrert postoperativ leversvikt hos noen av disse. Én av pasientene døde etter 30 dager grunnet postoperativ gallelekkasje og sepsis. Denne pasienten hadde en FLR på 14,6 % før PVE og 21,7 % etter PVE, men ble likevel resesert. Postoperativ morbiditet ble registrert hos ytterligere to pasienter med FLR < 30 % etter PVE, hvor den ene utviklet en akutt pankreatitt og pankreasfistel, den andre utviklet lungeemboli. Leverreseksjon hos disse pasientene ble gjort etter en totalvurdering, men det ble ikke alltid dokumentert på hvilket grunnlag. Ingen av disse utviklet postoperativ leversvikt, og tyder på at reseksjon ved FLR < 30 % er en mulighet hos selekterte pasienter.

Morbiditet og mortalitet er relatert til leverreseksjonens omfang, samt kvaliteten på og volumet av planlagt FLR. Vanlige leverreseksjoner utført ved spesialiserte sentre har mortalitet < 5 % (2). I vårt materiale døde tre pasienter innen 90 dager etter leverreseksjonen, grunnet komplikasjoner relatert til inngrepet; noe som utgjør en postoperativ mortalitet på 7,0 %. Pasienter med behov for PVE før leverreseksjon er en gruppe med relativt utbredt

sykdom, og er således en høyrisikogruppe ved kirurgi, i forhold til pasienter uten behov for preoperativ PVE.

Totalt 18 pasienter (28,1 %) gjennomførte aldri reseksjon. I metaanalysen av utfall etter to-seanses reseksjon for CLM fra 2012 (16), rapporteres en median *drop-out* på 23 % av pasienter etter PVE/PVL, enten grunnet tumorprogresjon eller grunnet utilstrekkelig hypertrofi av FLR i tidsrommet mellom portveneokklusjon og reseksjon. Det er anslått at så mye som 1/6 til 1/3 av pasienter som gjennomgår PVE for CLM vil ha sykdomsprogresjon etter intervensjonen, og dermed anses som inoperable (25). Om dette er en tapt mulighet for pasienten eller en *test of time* for å selektare pasienter med gunstig tumorbiologi, er et omdiskutert tema (37).

Hos de tre pasientene som krysset over til ALPPS grunnet for liten vekst av FLR, muliggjorde påfølgende vekst av FLR reseksjon av embolisert levervev. ALPPS har tidligere vært rapportert som en mulig *rescue*-teknikk der PVE ikke induiserte adekvat vekst av FLR (38, 39). Dessverre fikk alle i denne gruppen residiv av sin sykdom. Én av dem hadde, i tillegg til inadekvat vekst av FLR, progresjon av intrahepatisk sykdom etter PVE og ved eksplorasjon større tumorbyrde enn antatt. Denne pasienten fikk residiv i lever og døde 4 måneder etter fullført ALPPS. De to andre fikk ekstrahepatisk residiv og er fortsatt i live – 14,6 og 10,7 måneder etter fullført ALPPS. Kun to av pasientene som fikk utført ALPPS ble preoperativt undersøkt med MR lever, ingen av dem med PET-CT. Det kan tenkes at disse pasientene kan ha hatt utbredt sykdom allerede ved vurdering for leverreseksjon.

6.2 Utredning

Alle pasientene ble utredet med CT abdomen og thorax før PVE. Totalt ble kun 45,3 % av pasientene i tillegg utredet med MR, 4,7 % med PET-CT og 15,6 % med begge deler. MR lever er overlegen CT ved CLM, særlig ved tumores ≤ 10 mm, og kan oppfylle alle krav for bestemme optimal reseksjonsstrategi – særlig når MR lever utføres med leverspesifikk kontrast (40). Det er nærliggende å tro at diagnostikk med MR lever av pasienter som vurderes for leverreseksjon vil kunne gi bedre påvisning av utbredt sykdom i lever, og kanskje gi lavere residivrate etter reseksjon. CT og PET-CT har sammenlignbar diagnostisk ytelse ved diagnostikk av CLM. PET-CT har i tillegg høy sensitivitet for ekstrahepatisk sykdom, og kan muligens optimalisere seleksjon av egnede pasienter ved leverreseksjon og dermed øke femårsoverlevelsen (40). Imidlertid må tumor som regel være > 10 mm for å synes på PET-CT, og mucinøse cancere har som regel lite eller ingen FDG-opptak (41, 42).

Ved bruk av radiologisk beregnet TLV var gjennomsnittlig relativ økning av FLR 33,6 %. Ved bruk av TEL basert på kroppsoverflate var gjennomsnittlig relativ økning av FLR 31,3 %. Det er rapportert at bruk av TLV oftere gir en underestimering av levervolumet, og at bruk av TEL vil identifisere en undergruppe av pasienter hvor radiologisk beregning undervurderer risikoen for leversvikt (43). Bruk av TEL vil således gi en noe strengere seleksjon av pasienter til reseksjon, og kan tenkes å gi lavere forekomst av postoperativ morbiditet og mortalitet knyttet til leverfunksjon.

6.3 Kjemoterapi

Ingen pasienter i denne studien fikk behandling med kjemoterapi i vinduet mellom PVE og responsvurdering på CT. Det er diskutert om man øker risikoen for tumorprogresjon ved å stanse behandling med kjemoterapi i de fire til seks ukene man venter på hypertrofi etter PVE. Man har fryktet at kjemoterapi i påvente av hypertrofi etter PVE ville forsinke den regenerative responsen i FLR, men større studier har ikke vist noen negativ effekt på hypertrofi etter PVE (25).

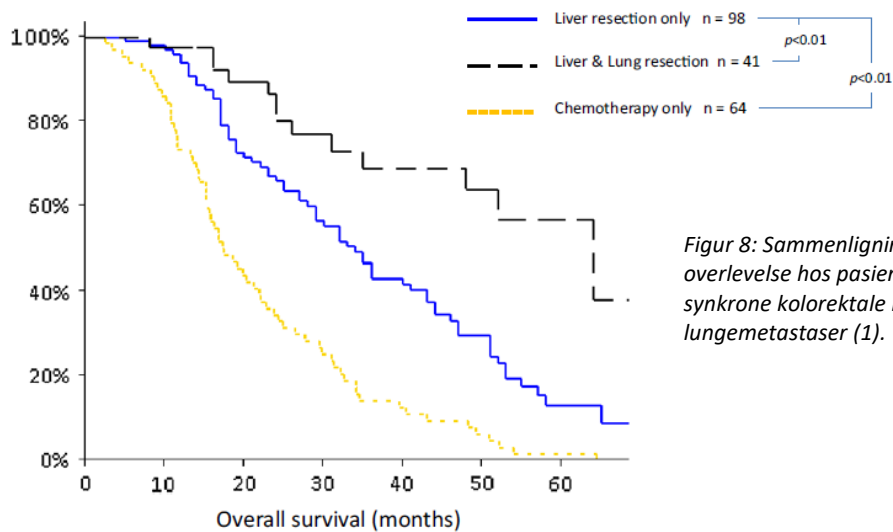
En studie publisert i *JAMA Surgery* i 2013 undersøkte effekten av kjemoterapi gitt i måneden etter PVE hos 64 pasienter med CLM (44). Den viste en signifikant lavere tumorprogresjon ved administrering av kjemoterapi etter PVE, samtidig som det var assosiert med økt langtidsoverlevelse. Studien konkluderte med at kjemoterapi i måneden etter PVE ikke hemmet vekst av leveren og at det kan forhindre progresjon av sykdom. Studien gir dog ingen info om hvilke pasienter som ble selektert til kjemoterapi (n = 25) og ingen kjemoterapi (n = 39).

6.4 Synkrone lever- og lungemetastaser

I pasientkohorten var det tre pasienter med påviste lungemetastaser ved MDT. Kun én av disse tre var planlagt operert for sine lungemetastaser. Mange hadde uspesifikke lungenoduli ved vurdering for leverreseksjon, som ble kontrollert videre. Det er anslått at ca. 1/3 av uspesifikke lungenoduli til slutt vil vise seg å være maligne (45), slik at 10–20 % av pasienter med CRC vil utvikle lungemetastaser (46). Lungemetastaser er dog typisk lesjoner av lite volum, og er vanligvis ikke dødsårsaken hos pasienter med avansert CRC.

Komplett reseksjon av metastaser er primære behandlingsmål ved CRC, og samtidige lunge- og levermetastaser har ikke vært ansett som en kontraindikasjon mot kirurgi. Norske retningslinjer konkluderer med at lever- og lungereseksjon kan forsvares hos sterkt selekterte pasienter – så lenge komplett reseksjon av all metastatisk sykdom er mulig (8). En studie fra 2011 viste at 112 pasienter som undergikk reseksjon av lever- og lungemetastaser fra CRC, selektert for reseksjon grunnet god tumorrespons på kjemoterapi, hadde bedre overlevelse enn den generelle populasjonen som undergikk leverreseksjon for CRC (46).

En studie publisert i 2015 har vist økt overlevelse hos pasienter som undergikk isolert leverreseksjon ved samtidige metastaser i lunge og lever fra CRC (1), sammenlignet med pasientene som kun mottok kjemoterapi. Tre-/femårsoverlevelse hos de to gruppene var henholdsvis 42,9 %/13,1 % og 14,1 %/1,6 %, se figur 8. En kan således argumentere for revidering av norske retningslinjer.



Figur 8: Sammenligning av total overlevelse hos pasienter med synkron kolorektale lever- og lungemetastaser (1).

6.5 Styrker og svakheter ved studien

En av svakhetene med denne studien er at det er en retrospektiv kohortstudie. Ideelt sett burde data vært analysert med en kontrollgruppe. Det er satt av begrenset med tid til arbeid med prosjektoppgaven ved profesjonsstudiet i medisin, og grunnet tid- og ressursmangel ble studien avgrenset til én kohort.

En annen svakhet med denne formen for retrospektive studier er eventuelle manglende data i journalen. Dette ble tydelig i innsamlingen av eldre data, særlig fra pasientene som ble portveneembolisert for opp mot ti år siden.

Styrken ved denne studien er at alle pasienter som ble behandlet med PVE ved OUS også ble vurdert og eventuelt operert ved OUS, slik at man har kontroll på hele kohorten i løpet av denne perioden.

Som ledd i en kvalitetssikring av bruken av PVE før reseksjon av CLM ved OUS som helhet, burde tilsvarende kohort fra Ullevål bli inkludert. Dette kan følges opp for å komplettere data for hele OUS i tiårsperioden.

7 Konklusjon

PVE er en trygg og effektiv metode for å øke FLR og unngå postoperativ leversvikt hos pasienter med inadekvat leverbolum etter større leverkirurgi. Pasientene i studien oppnådde en reseksjonsrate på 67,2 %, i overensstemmelse med tall fra tidligere studier.

Ved OUS Rikshospitalet benyttes perkutan transhepatisk portveneembolisering, hyppigst med ipsilateral tilgang og med en blanding av cyanoakrylatlim og PVA-partikler som emboliseringsmiddel. Det var ingen mortalitet eller alvorlige komplikasjoner knyttet til portveneemboliseringen. Alle pasienter som gjennomgikk PVE fikk hypertrofi av FLR, men 28,1 % av pasientene fikk ikke gjennomført planlagt kirurgi på grunn av sykdomsprogresjon.

I vårt materiale var tre- og femårsoverlevelse hos pasienter resesert etter PVE på 66,8 % og 37,2 %. Femårsoverlevelse hos pasientene – som uten PVE ville vært ansett som inoperable – er på linje med pasienter som har tilstrekkelig FLR i utgangspunktet.

Denne prosjektoppgaven viser at PVE er en trygg metode som gjør at flere pasienter kan tilbys kurativ leverreseksjon, som ellers ville blitt dømt inoperable og kun tilbudt palliativ kjemoterapi.

Litteraturliste

1. Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ, Aloia TA, Conrad C, Brudvik KW, et al. Is complete liver resection without resection of synchronous lung metastases justified? *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1585-92.
2. Venook AP, Curley SA. Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases. In: Tanabe KK, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate; 2017.
3. Krefregisteret. Tykk- og endetarmskreft 2015 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Tykk--og-endetarmskreft/>].
4. Brudvik KW, Røsok BI. Volumekspanderende behandling ved liten fremtidig leverrest. *Kirurgien*. 2015(3).
5. Nesbakken A, Guren MG. Kreft i tykk- og endetarm (tarmkreft). In: Danielsen HE, Smeland S, editors. *Oncolox*. 25.05.2016 ed2016.
6. Bjørnbeth BA, Røsok BI. Kirurgisk behandling av kolorektale levermetastaser. *Kirurgien*. 2015(3).
7. Jaklitsch MT, Jett JR. Surgical resection of pulmonary metastases: Outcomes by histology. In: Drews RE, editor. *UpToDate*. Waltham, MA2016.
8. Guren MG, Vonen B, Edna T-H, Kørner H, Dørum LMR. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm. In: omsorgsdepartementet H-o, editor. 2015.
9. Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: General principles. In: Goldberg RM, editor. *UpToDate*. Waltham, MA2016.
10. Hosokawa I, Allard MA, Gelli M, Ciaccio O, Vibert E, Cherqui D, et al. Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(6):1897-905.
11. Brudvik KW, Vauthey JN. Portal Vein Embolization. In: de Santibañes E, de Santibañes M, Alvarez F, Busnelli VC, editors. *Extreme Hepatic Surgery and Other Strategies*. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
12. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl*. 2002;8(3):233-40.
13. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg*. 2016;263(4):761-77.
14. van der Poel MJ, Besselink MG, Cipriani F, Armstrong T, Takhar AS, van Dieren S, et al. Outcome and Learning Curve in 159 Consecutive Patients Undergoing Total Laparoscopic Hemihepatectomy. *JAMA Surg*. 2016;151(10):923-8.
15. Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg*. 2014;259(3):543-8.
16. Chua TC, Liauw W, Chu F, Morris DL. Summary outcomes of two-stage resection for advanced colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2013;107(2):211-6.
17. Curley SA, Glazer ES. Overview of hepatic resection. In: Ashley SW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA2016.
18. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006;94(7):982-99.

19. Capussotti L, Vigano L, Giuliante F, Ferrero A, Giovannini I, Nuzzo G. Liver dysfunction and sepsis determine operative mortality after liver resection. *Br J Surg*. 2009;96(1):88-94.
20. Redai I, Emond J, Brentjens T. Anesthetic considerations during liver surgery. *Surg Clin North Am*. 2004;84(2):401-11.
21. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7983-91.
22. Wrighton LJ, O'Bosky KR, Namm JP, Senthil M. Postoperative management after hepatic resection. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(1):41-7.
23. Kauffmann R, Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):238-46.
24. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunven P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery*. 1990;107(5):521-7.
25. Kumar S. Preoperative portal vein embolization. In: Ashley SW, editor. *UpToDate*. Waltham, MA 2016.
26. Michalopoulos GK. Liver regeneration. *J Cell Physiol*. 2007;213(2):286-300.
27. Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A, Jawad ZA, Pai M, Habib NA, et al. Oncological Outcomes of Major Liver Resection Following Portal Vein Embolization: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3709-17.
28. Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Portal vein embolization in preparation for major hepatic resection: evolution of a new standard of care. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(6):779-90.
29. Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg*. 1975;130(3):296-302.
30. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery*. 2015;157(4):690-8.
31. Wigmore SJ. ALPPS: The argument against. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):249-51.
32. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255(3):405-14.
33. Eshmuminov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien PA. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg*. 2016;103(13):1768-82.
34. Pasientjournalloven. Lov av 20. juni 2014 nr. 42 om behandling av helseoppsyninger ved ytelse av helsehjelp. Lovdata.
35. Helsepersonelloven. Lov av 2. februar 1999 nr. 64 om helsepersonell m.v.
36. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301.
37. Vigano L, Torzilli G, Cimino M, Imai K, Vibert E, Donadon M, et al. Drop-out between the two liver resections of two-stage hepatectomy. Patient selection or loss of chance? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(9):1385-93.
38. Bjornsson B, Gasslander T, Sandstrom P. In situ split of the liver when portal venous embolization fails to induce hypertrophy: a report of two cases. *Case Rep Surg*. 2013;2013:238675.

39. Sparrelid E, Gilg S, Brismar TB, Lundell L, Isaksson B. Rescue ALPPS is efficient and safe after failed portal vein occlusion in patients with colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg*. 2016.
40. Schulz A, Viktil E, Godt JC, Johansen CK, Dormagen JB, Holtedahl JE, et al. Diagnostic performance of CT, MRI and PET/CT in patients with suspected colorectal liver metastases: the superiority of MRI. *Acta Radiol*. 2016;57(9):1040-8.
41. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):759-67; discussion 67-70.
42. Berger KL, Nicholson SA, Dehdashti F, Siegel BA. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(4):1005-8.
43. Ribero D, Amisano M, Bertuzzo F, Langella S, Lo Tesoriere R, Ferrero A, et al. Measured versus estimated total liver volume to preoperatively assess the adequacy of the future liver remnant: which method should we use? *Ann Surg*. 2013;258(5):801-6; discussion 6-7.
44. Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, Jarnagin W, Brown K, D'Angelica M, et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg*. 2013;148(12):1103-8.
45. Maithel SK, Ginsberg MS, D'Amico F, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, et al. Natural history of patients with subcentimeter pulmonary nodules undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2010;210(1):31-8.
46. Brouquet A, Vauthey JN, Contreras CM, Walsh GL, Vaporciyan AA, Swisher SG, et al. Improved survival after resection of liver and lung colorectal metastases compared with liver-only metastases: a study of 112 patients with limited lung metastatic disease. *J Am Coll Surg*. 2011;213(1):62-9; discussion 9-71.