

Diagnostikk og behandling av colorektale levermetastaser - hvem skal behandles, og hva er behandlingsalternativene?

Obligatorisk oppgave, profesjonsstudiet i medisin, Universitetet i Oslo

Bendik Holmsen Sundrehagen
Kull H-02



Veileder: Professor, dr.med. Trond Buanes, Ullevål Universitetssykehus

Kontaktinformasjon:
Bendik H. Sundrehagen
Badebakken 14, 0467 Oslo
Tlf: 951 03 935
bendik@sundrehagen.no

Innholdsfortegnelse

<u>Abstract</u>	<u>2</u>
<u>Introduksjon</u>	<u>2</u>
<u>Metode</u>	<u>4</u>
<u>Utgangspunkt for oppgaven</u>	<u>5</u>
<u>Resultater</u>	<u>6</u>
<i>Pasientsелеksjon</i>	
- artikkel A	6
<i>Reseksjon i én eller to seanser ved synkrone levermetastaser?</i>	
- artikkel B	8
<i>Re-reseksjon ved hepatisk residiv</i>	
- artikkel C	9
- artikkel D	9
<i>Prognostiske faktorer for residiv og overlevelse etter hepatektomi</i>	
- artikkel E	10
- artikkel F	11
<i>"Downstaging" med neoadjuvant kjemoterapi</i>	
- artikkel G	12
- artikkel H	13
<i>Systemisk adjuvant kjemoterapi</i>	
- artikkel I	14
<i>"Quality of life"</i>	
- artikkel J	15
<u>Diskusjon</u>	<u>16</u>
- Pasientsелеksjon	16
- Reseksjon i én eller to seanser ved synkrone levermetastaser?	18
- Re-reseksjon ved hepatisk residiv	19
- Prognostiske faktorer for residiv og overlevelse etter hepatektomi	20
- "Downstaging" med neoadjuvant kjemoterapi	22
- Systemisk adjuvant kjemoterapi	23
- "Quality of life"	25
<u>Svartabell</u>	<u>26</u>
<u>Konklusjon</u>	<u>27</u>
<u>Referanser</u>	<u>28</u>

Abstract

Background: This paper reviews development of multidisciplinary modalities and the aggressive surgical approach that has been adopted to extend the frontiers of surgical therapy for colorectal metastases. The review is restricted to seven specific topics: 1) patient selection, 2) timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumour, 3) re-resection when hepatic recurrence 4) prognostic factors for recurrence and survival after hepatectomy, 5) downstaging with neoadjuvant chemotherapy, 6) systemic adjuvant chemotherapy and 7) quality of life

Methods: A PubMed, Embase and Cochrane search was performed to identify papers regarding treatment of colorectal liver metastases.

Results/conclusion: All patients investigated for surgical treatment of colorectal liver metastases should undergo a spiral CT, in addition to IOUS, before resection. CT-PET or FDG-PET can be used if spiral CT is inconclusive. Biopsy should not be a part of the preoperative assessments. Patients with liver metastases synchronous to colorectal tumour should be treated with a staged resection if the patient is over 70 years old, needs an extensive hepatectomy or has a significant bloodloss during the colectomy. All other patients should be treated with simultan resection. Patients with hepatic recurrence after hepatectomy, should be treated with re-resection if possible. Patients with resectable hepatic metastases should be treated with a curative hepatectomy regardless of prognostic factors. 20-45 % of non-resectable pre-selected patients, can become resectable, if downstaged with neoadjuvant chemotherapy. These patients have a significant longer survival than patients treated only with palliative chemotherapy, but a high recurrence rate. All patients should receive systemic adjuvant chemotherapy, because of a significant longer diseases-free survival. A more aggressive surgical approach does not influence on "quality-of-life", but unnecessary laprotomy must be avoided.

Introduksjon

Colorektal cancer er den vanligste kreftformen i Norge hvis man inkluderer begge kjønn. Kun cancer mammae og cancer prostata har høyere innsidens enn colorektal cancer.

I følge Norsk kreftregister var det 2220 personer i Norge som fikk colon cancer i 2005, og 1228 som fikk rektum/sigmoid cancer samme år. Colorektal cancer utgjør ca. 13 % av all kreft hos menn og ca. 15 % av all kreft hos kvinner. Innsidensen har vært jevnt økende siste 50 år, med en økning på ca. 1-2 % hvert år²⁰

I følge Norsk kreftregister var det en 5-års overlevelse for coloncancer og rektumcancer på hhv. 56,3 % og 58,2 % hos menn i perioden 1996-2000. De tilsvarende tallene hos kvinner var hhv. 58,5 % og 60,3 % i samme tidsperiode. I utgangen av 2005 var det 23575 personer som hadde blitt kurert av, eller levde med, colorektal cancer i Norge²⁰.

Av pasientene som får colorektal cancer, vil 20 % ha metastaser til lever ved diagnosetidspunktet. Ytterligere 30-50 % vil utvikle metastaser senere i sykdomsforløpet²⁸. Ca. 20 % av pasienter som utvikler colorektale metastaser, har kun metastaser til lever^{15,36}. Denne pasientgruppen kan få en potensiell kurativ behandling, der kirurgisk reseksjon er gullstandard^{15,28,32,36}

Kirurgisk hepatektomi er den eneste kurative behandlingsform av colorektale levermetastaser, og har vist en 5-års overlevelse på 20-60 %^{22,28,32,33,36}. Dessverre kan kurativ hepatisk reseksjon kun anvendes hos 15-25 % av pasientene med colorektale levermetastaser³². Levertransplantasjon har vist seg å være uegnet som behandlingen av

colorektale levermetastaser, da de transplanterte har en 2-års overlevelse på 14 % og en 5-års overlevelse på 0 %³².

Til tross for en markant utvikling av systemisk kjemoterapi, er kjemoterapi fremdeles kun en palliativ behandling av colorektale levermetastaser, med en median overlevelse på 3-20 mnd, og en 3-års overlevelse på under 4 %^{22,28,32,35}

I følge Norsk kreftregister var 5-års overlevelse etter colorektale fjernmetastaser på 9 % i perioden 1996-2000. I perioden 1981-85 var det en 5-års overlevelse på 4,3 %²⁰. Med fjernmetastaser er det her snakk om både hepatiske metastaser og/eller ekstrahepatiske metastaser.

Tidligere ble det kun utført hepatisk reseksjon hvis pasienten hadde én solitær unilobulær lesjon, i frykt for at pasienten ville utvikle postoperativ leversvikt hvis det ble utført større reseksjoner^{32,33}. Det siste 10-året har denne tankegangen endret seg radikalt. I dag blir pasienter med store lesjoner, multiple unilobulære metastaser og også multiple bilobulære metastaser, behandlet kurativt med hepatisk reseksjon³³. Forbedringer innen kirurgiske teknikker, anestesi, perioperativ behandling og bedre forståelse av den hepatiske segmentale anatomi, har gitt en markant nedgang i perioperativ morbiditet og mortalitet²². Man kan i dag utføre større, mer kompliserte prosedyrer hos pasienter med hepatiske metastaser, som tidligere ble sett på som ikke-resektable¹⁹.

Nyere behandlingsopplegg som reseksjon i to seanser, preoperativ portvенеembolisering, reseksjon kombinert med radiofrekvens ablatio og downstaging med neoadjuvant kjemoterapi, har økt reseksjonsfrekvensen, og dermed økt andelen av pasienter som behandles kurativt³⁹. Behandlingen av pasienter med colorektale levermetastaser er i dag individualiserte behandlingsstrategier, der hver enkelt pasient får sin behandling skreddersydd etter sitt behov. De alternative behandlingsstrategiene er mange.

Dessverre er residivutvikling et stort problem etter kurativ hepatektomi. Ca. 65 % av pasientene får residiv etter hepatektomi, enten hepatisk eller ekstrahepatisk³³. 1/3 av de som utvikler residiv har kun hepatiske metastaser, mens 2/3 utvikler ekstrahepatisk sykdom³⁵. Pasienter som kun utvikler hepatiske metastaser ved residiv, kan være kandidater for re-reseksjon³⁵.

Flere forsøk har blitt gjort for å få ned den høye residivfrekvensen, som å kombinere kirurgi og adjuvant kjemoterapi (systemisk eller intrahepatisk arterie infusjon)³³, eller bedre pasientseleksjonen med nyere radiologiske teknikker som FDG-PET⁹. Bruken av adjuvant kjemoterapi etter hepatisk reseksjon har vært sterkt debattert i fagmiljøet, og man er i dag usikker på om adjuvant kjemoterapi senker residivfrekvensen²⁹. Flere mener at pasientseleksjon og residivfrekvens henger sammen, da man tror at mange pasienter som utvikler residiv, i virkeligheten har hatt udiagnostiserte ekstrahepatisk metastaser⁹.

Ettersom en mer aggressiv behandlingsstrategi har utviklet seg de siste årene, har man sett flere studier knyttet til pasienters livskvalitet etter kirurgi. Slike "quality of life"-studier har lagt vekt på å undersøke livskvalitet hos pasienter etter kirurgi, der man forventet en dårlig prognose og evt. tidlig residiv. Er en forventet dårlig livskvalitet en kontraindikasjon mot kirurgi i seg selv?²¹.

Formålet med denne oppgaven er å lage en oversikt over den utviklingen som har funnet sted innenfor behandlingen av colorektale levermetastaser de siste 10-15 år, og presentere tilgjengelig kunnskap om temaet "diagnostikk og behandling av colorektale levermetastaser". Jeg har lagt vekt på følgende:

- 1) Pasientseleksjon. Hvilke diagnostiske metoder gir den beste pasientseleksjonen?
- 2) Reseksjon i én eller to seanser ved synkron levermetastaser?
Bør pasienter som har levermetastaser ved diagnosetidspunktet for colorektal

- primærtumor opereres med reseksjon av primærtumor og levermetastaser i en seanse, eller bør de behandles med leverreseksjon i en ny seanse etter kolektomien?
- 3) Re-reseksjon ved hepatisk residiv. Bør pasienter som får hepatisk residiv etter hepatektomi, uten ekstrahepatisk sykdom, få tilbud om re-reseksjon? Er det forskjell i postoperativ morbiditet, postoperativ mortalitet, residivrisiko og langtidsoverlevelse ved 1. og 2. reseksjon?
 - 4) Prognostiske faktorer for residiv og overlevelse etter hepatisk reseksjon. Hvem skal få tilbud om kurativ hepatisk reseksjon? Er det mulig å si noe om risikoen for å utvikle residiv? Hvilke prognostiske faktorer gir generelt dårlig overlevelse?
 - 5) ”Downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi. Vil neoadjuvant kjemoterapi gi økt reseksjon av tidligere ikke-resektable pasienter? Vil disse pasientene ha ulik residivrisiko og overlevelse enn de resektable uten ”downstaging”?
 - 6) Systemisk adjuvant kjemoterapi. Vil pasienter som får adjuvant systemisk kjemoterapi etter kirurgi ha bedre overlevelse, sykdomsfritt intervall og mindre residivrisiko, enn de som blir behandlet med kirurgi uten adjuvant kjemoterapi?
 - 7) ”Quality of life”. Hvilke innvirkninger får hepatisk reseksjonskirurgi og kjemoterapi på pasientens livskvalitet? Skal alle som faller inn under de operative kriteriene få hepatisk reseksjon, selv om de har dårlige prognostiske faktorer og høy residivrisiko, eller vil dette gå ut over pasientens livskvalitet?

Pga. et stort fagfelt har jeg bevisst konsentrert meg om de 7 punktene over, og ikke gått nærmere inn på: 1) kryoablatio og radiofrekvens ablatio, 2) kjemoterapi vha. hepatisk arterieinfusjon, 3) ulike kirurgiske teknikker og 4) portveneembolisering. Kjemoterapi vha. hepatisk arterieinfusjon, blir kort omtalt i diskusjonsdelen under adjuvant kjemoterapi.

Metode

Det medisinske profesjonsstudium i Oslo har en obligatorisk oppgave som en del av studiet. Det settes av 12 uker i løpet av studietiden til arbeid med denne oppgaven.

Valg av oppgavefelt, oppgaveform, problemstilling og veileder er etter eget ønske. Jeg har valgt å skrive en oppgave innen fagfeltet gastrokirurgi, nærmere bestemt temaet colorektale levermetastaser. Oppgaven er en litteraturstudie som innebærer at jeg har innehentet fagartikler knyttet til temaet colorektal levermetastaser, og vurdert artiklenes innhold og faglig holdbarhet. Artiklene oppgaven er bygget på ble innhentet i juni og juli 2007.

Søkestrategi

Søk i PubMed

((hepatectom* OR liver resection OR hepatic resection) AND (colorect* OR large intestine OR colon) AND (metastas*) AND (recurrence) AND (cancer OR carcinoma OR tumour OR malignan*)) NOT (hepatocellula* OR pulmonar* OR cirrhos*)

Søk i Embase:

”colorectal cancer” AND ”hepatic metastas\$” AND hepatic resection AND recurrence

Søk i Cochrane:

Søkt på termene: “colorectal levermetastases” og “hepatic metastases AND colorectal cancer”

I tillegg har jeg brukt nettsiden proctosite.com for å finne nye spennende titler jeg ikke har kommet over ved de overnevnte søk.

Hovedmålet med søket var å finne artikler fra 2005 eller nyere som omhandlet temaet colorektale levermetastaser. Da fagfeltet er i sterk utvikling, særlig innenfor adjuvant kjemoterapi, ønsket jeg å fokusere på de nyeste studiene for å få med meg de siste endringene. Jeg tok med randomiserte kontroll studier, case control studier, prospektive komparative studier, kohort studier, systematiske reviews og meta-analyser.

Artikler som omhandlet colorektale pulmonale metastaser, i tillegg til hepatiske metastaser, ble ekskludert. Det samme ble artikler om colorektal cancer med kun regionale metastaser. Artikler som omhandlet andre tilstander enn colorektale levermetastaser, som f.eks. hepatocellulær cancer, ble også ekskludert. Alle artikler publisert før 2005 ble ekskludert. I tillegg til disse søkene leste jeg igjennom referanselister til ulike artikler, og så etter overskrifter som kunne være av interesse.

Etter søk og seleksjon satt jeg igjen med 41 artikler som omhandlet ulike temaer i forbindelse med diagnostikk og behandling av colorektale levermetastaser. Artikkelen inkluderte radiologiske diagnostiske metoder, hepatisk reseksjon, adjuvant kjemoterapi, neoadjuvant kjemoterapi osv.

Det var et bevisst valg å ikke konsentrere seg om kun en liten del av fagfeltet, men å sette seg inn i hele fagfeltet og presentere utviklingen innenfor flere felt innen diagnostikk og behandlingen av colorektale levermetastaser.

Utgangspunkt for oppgaven

Jeg har tatt utgangspunkt i 10 studier som omhandler de 7 presenterte punktene i introduksjonen. I resultatdelen presenteres de viktigste funnene i disse artiklene. Drøfting av de 7 ulike temaene innen diagnostikk og behandling av colorektale levermetastaser, kommer i diskusjonsdelen.

Pasientsелеksjon

Artikkel A⁹ – er en prospektiv observasjonsstudie som viser hvordan FDG-PET kan brukes både diagnostisk og som prognostisk markør ved colorektale levermetastaser. Artikkelen legger vekt på pasientsелеksjon med FDG-PET før hepatektomi. Median oppfølgingstid var 17 mnd. Det primære endepunkt var overlevelse.

Reseksjon i én eller to seanser ved synkrone levermetastaser?

Artikkel B³⁶ – er en retrospektiv studie. Studien sammenligner énseanse- og toseanse reseksjon hos pasienter med synkrone levermetastaser. Median oppfølgingstid var 70,4 mnd. Det primære endepunkt var overlevelse. Sekundære endepunkt var postoperativ morbiditet og mortalitet.

Re-reseksjon ved hepatisk residiv

Artikkel C³⁵ – er en retrospektiv studie. Studien vurderer re-reseksjon som behandlingsalternativ ved hepatisk residiv. Median oppfølgingstid var 26,5 mnd. Det primære endepunkt var overlevelse. Sekundært endepunkt var prognostiske faktorer.

Artikkel D³¹ – er en retrospektiv studie. Studien vurderer re-reseksjon som behandlingsalternativ ved hepatisk residiv. Median oppfølgingstid var 32 mnd og 24,9 mnd for de to gruppene. Endepunktene var postoperativ mortalitet og morbiditet, samt overlevelse etter re-reseksjon.

Prognostiske faktorer for residiv og overlevelse etter kirurgi

Artikkel E²² – er en prospektiv observasjonsstudie. Studien vurderer risikofaktorer for tidlig residiv og kort overlevelse etter hepatisk reseksjon. Median oppfølgingstid var 33 mnd.

Artikkel F³⁴ – er en retrospektiv studie. Studien vurderer risikofaktorer for residiv og kort overlevelse etter hepatisk reseksjon. Median oppfølgingstid var 41 mnd.

”Downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi

Artikkel G³³ – er en prospektiv observasjonsstudie. Studien følger 4 grupper med ulike behandlingsopplegg. Effekten av neoadjuvant kjemoterapi blir analysert. Median oppfølgingstid var 22,6 mnd. Primære endepunkt var sykdomsfritt intervall. Sekundært endepunkt var overlevelse.

Artikkel H⁷ – er en prospektiv observasjonsstudie. Studien vurderer overlevelse og residivrisiko hos pasienter som blir behandlet med reseksjon etter downstaging med neoadjuvant kjemoterapi. Median oppfølgingstid var 35,1 mnd.

Systemisk adjuvant kjemoterapi

Artikkel I²⁹ – er en multisenter randomisert kontroll studie. Studien vurderer om systemisk adjuvant kjemoterapi gir et lengre sykdomsfritt intervall og lengre overlevelse, ift. pasienter som ikke blir behandlet med kjemoterapi etter reseksjon. Primære endepunkt var sykdomsfritt intervall. Sekundære endepunkt var overlevelse og behandlingsrelatert toksisitet. Median oppfølgingstid var 87,4 mnd, og var lik i begge grupper.

”Quality of life”

Artikkel J²¹ – er en prospektiv studie. Studien vurderer livskvalitetsparametere etter 3 ulike behandlingsopplegg hos pasienter med colorektale metastaser. Primære endepunkt var livskvalitet.

Resultater

1. Pasientsелеksjon

Resultater av artikkel A⁹

Målet med denne studien var å si noe om prognosen hos pasienter med colorektale levermetastaser kun vha. FDG-PET diagnostikk. Mange maligniteter har en økt glukosemetabolisme. Denne glukosemetabolismen akkumulerer positronemitterende glukoseanaloger, [¹⁸F]fluorodeoxyglukose (FDG), og dette kan observeres ved bruk av PET. Tidligere ble PET mest brukt til å finne ekstrahepatisk sykdom, men denne studien ønsker å finne ut om man kan bruke FDG-PET som en indikator for overlevelse, og dermed hvilke pasienter som skal behandles kirurgisk med leverreseksjon. FDG-opptak sier noe om den biologiske oppførselen til tumoren, og kan si noe om hypoksi, apoptose rate, proliferasjonsaktivitet og p53 overeksponering. Fordelen med FDG-PET er at den er ikke-

invasiv, og at den ikke bare visualiserer metastaser, men også kan skille mellom en metabolsk aktiv metastase og en mindre aktiv metastase, ved å kvantifisere FDG-opptak.

I denne prospektive studien ble 152 pasienter med colorektale metastaser undersøkt med FDG-PET i perioden 2000-2005. Det var 64 kvinner og 88 menn med i studien. Gjennomsnittlig alder var 61,6 år.

Standardopptaksverdier (SUV) på PET-målinger ble målt hos alle pasientene minst 6 uker før behandlingen. SUV er konsentrasjonen av FDG målt med PET dividert på injisert dose og multiplisert med kroppsvekt. SUV ble målt for hver enkelt lesjon, og gjennomsnittlig SUV ble regnet ut.

Eksklusjonskriterier var dårlig regulert diabetes mellitus og graviditet. 67 av pasientene ble behandlet med leverreseksjon, mens 85 kun fikk systemisk kjemoterapi. Pasienter som hadde resektable levermetastaser etter CT- og FDG-PET-undersøkelser, og/eller mindre enn 3 resektable pulmonale metastaser uten annen ekstrahepatisk sykdom, fikk tilbud om reseksjon. Pasientene som var ikke-resektable hadde invasjon i større blodkar og/eller omfattende bilobulære metastaser som ville gitt positiv reseksjonsmargin eller risiko for postoperativ leversvikt ved leverreseksjon. Overlevelse ble definert som tidsintervallet fra FDG-PET måling til malignitetsrelatert død eller siste kontroll. Oppfølging besto av klinisk undersøkelse, CEA-målinger og CT abdomen hver 3 mnd, og CT thorax hver 6 mnd.

Resultatene var slående. Måling av SUV i metastasene er en signifikant prediktor for langtidsoverlevelse ($p = 0,002$). For alle 152 pasientene var median SUV 4,26. Pasientene ble delt i to grupper; Gruppe 1 med SUV $< 4,26$ og gruppe 2 med SUV $> 4,26$. Det var ingen forskjell i alder eller kjønn mellom de to gruppene. Gruppe 1 hadde en median overlevelse på 32 mnd, en 2-års overlevelse på 59 % og en 3-års overlevelse på 45 %. Gruppe 2 hadde en median overlevelse på 19 mnd, 2-års overlevelse på 37 % og en 3-års overlevelse på 28 %. Dette var en signifikant forskjell ($p = 0,0017$).

Median overlevelse for hele pasientpopulasjonen på 152 pasienter var 15,5 mnd. Median overlevelse for pasientene som ble behandlet kirurgisk var 22 mnd, mens median overlevelse for pasienter som ble behandlet med systemisk kjemoterapi var 12 mnd. En signifikant forskjell der $p < 0,001$. For pasientene som ble behandlet kirurgisk ($n = 67$) var gjennomsnittlig SUV 3,65, mens for de som ble behandlet med kjemoterapi ($n = 85$) var gjennomsnittlig SUV 4,86, dermed signifikant høyere enn kirurgigruppen ($p < 0,03$). Selv om SUV var signifikant mindre hos pasientene som ble behandlet med leverreseksjon enn de som ble behandlet med kjemoterapi, var det en veldig stor individuell forskjell fra pasient til pasient, der pasientene i de to gruppene overlappet hverandre.

35 av 67 pasienter som ble behandlet med leverreseksjon, fikk residiv. Gjennomsnittlig SUV for residivgruppen ift. SUV for ikke-residivgruppen, var ikke signifikant forskjellig ($3,47 \pm 1,69$, $n = 35$ vs. $3,84 \pm 1,96$, $n = 32$).

Studien viser at SUV er et veldig godt mål på overlevelse, da pasienter med lav SUV hadde en signifikant bedre overlevelse enn de med høy SUV. En økning i en enhet SUV (f.eks. 4-5) gav en 17 % økning i risiko for død.. Forfatterne tar et noe kontroversielt standpunkt, da de mener at man på bakgrunn av denne studien bør bruke FDG-PET, ikke bare til diagnostikk av ekstrahepatiske metastaser, men også som et verktøy til pasientseleksjon hos høyrisikopasienter før evt. kirurgi.

2. Reseksjon i én eller to seanser ved synkrone levermetastaser?

Def. reseksjon i én seanse - coelektomi og hepatektomi i samme kirurgiske inngrep.

Def. reseksjon i to seanser - coelektomi etterfulgt av hepatektomi i to separate kirurgiske inngrep.

Resultat av artikkel B³⁶

Målet med denne studien var å sammenligne postoperativt utfall og overlevelse ved énseanse-reseksjon og toseanse-reseksjon av synkrone colorektale levermetastaser. 13-25 % av alle som får diagnostisert colorektal cancer, har synkrone levermetastaser ved diagnosetidspunktet. Det har tidligere vært anbefalt reseksjon over to seanser av disse pasientene, der man først fjerner den colorektale primærtumor, og deretter utfører en leverreseksjon etter 2-3 mnd. Pga. bedre kirurgiske teknikker og bedre perioperativ behandling, har man de siste årene fokusert mye på reseksjon i én seanse som behandlingsform. Grunnen til at det har blitt lagt vekt på denne problemstillingen, er frykten for at de hepatiske metastasene vil utvikle seg til ikke-resektable hepatiske metastaser eller ekstrahepatiske metastaser, mens pasienten venter på leverreseksjon. Det er riktignok fremdeles en generell oppfatning om at pasienter med alvorlige hjertelidelser, nedsatt allmenntilstand eller KOLS, ikke skal behandles med reseksjon i én seanse, da man frykter at disse pasientene ikke tåler så store kirurgiske inngrep.

I denne retrospektive studien gikk man tilbake i en prospektiv database og så på 219 pasienter som ble behandlet med kurativ leverreseksjon, etter påvist synkrone levermetastaser og primær colorektal cancer. Databasen strakk seg fra januar 1988 til september 2005. Alle pasientene ble utredet med CT abd, Rtg thorax eller CT thorax før kirurgi, for å utelukke ekstrahepatiske metastaser.

179 pasienter ble behandlet med reseksjon i to seanser og 40 pasienter ble behandlet med reseksjon i én seanse. Median lengde mellom reseksjon av primærtumor og leverreseksjon, hos pasientene som ble behandlet med reseksjon i to seanser, var 55 dager. Oppfølgingsprogrammet bestod av abdominal ultralyd, Rtg thorax/CT thorax, CEA-målinger og colonskopi hver 6 mnd. Postoperativ morbiditet og mortalitet samt overlevelse ble sammenlignet mellom de to gruppene. I tillegg ønsket man å finne kriterier for pasientseleksjon for de to ulike behandlingsformene.

Reseksjon i én seanse ble utført signifikant oftere hos pasienter med primærtumor i colon, enn hos pasienter med primærtumor i rektum ($p = 0,004$). Pasienter som ble behandlet med reseksjon i én seanse, hadde signifikant mer omfattende leverreseksjon (3 eller flere segmenter) enn pasientene som ble behandlet med reseksjon i to seanser ($p < 0,001$). Den postoperative morbiditeten var 18 % hos gruppen som ble behandlet med reseksjon i én seanse, og 25 % hos gruppen som ble behandlet med reseksjon i to seanser, og dermed ikke signifikant forskjellig ($p = 0,166$).

Pasientene som ble behandlet med reseksjon i én seanse hadde en signifikant høyere postoperativ mortalitet ($p = 0,012$), der hele 10 % døde innen 90 dager etter reseksjon. Den postoperative mortaliteten hos pasientene som ble behandlet med reseksjon i to seanser, var kun 1,1 %. Alle de 4 dødsfallene etter reseksjon i én seanse, døde etter omfattende hepatektomier, og 3 av disse 4 pasientene var over 70 år. 3 av pasientene døde av leversvikt, mens 1 døde av øvre gastrointestinal blødning. I pasientgruppen som ble behandlet med reseksjon i én seanse, var en alder over 70 år en signifikant postoperativ mortalitetsfaktor ($p = 0,029$).

Det var ingen signifikant forskjell i langtidsoverlevelse mellom de to gruppene ($p = 0,983$). Pasientene behandlet med reseksjon i én seanse hadde en 1-års, 5-års og 10-års overlevelse på hhv. 86 %, 53 % og 32 %. Pasientene behandlet med reseksjon i to seanser

hadde en 1-års, 5-års og 10-års overlevelse på hhv. 90 %, 39 % og 26 %. Av de pasientene som fikk residiv var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene, verken på antall residiv eller lokalisasjon av residiv.

3. Re-reseksjon ved hepatisk residiv

Resultat av artikkel C³⁵

Ca. 2/3 av pasientene som får kurativ leverreseksjon, utvikler residiv. Residiv er ofte begrenset til lever (ca. 1/3), og re-reseksjon er til nå eneste mulige kurative behandling hos disse pasientene. Denne studien hadde som mål å fremlegge data omkring re-reseksjon, og identifisere prognostiske faktorer for god overlevelse etter re-reseksjon.

I denne retrospektive studien ble data fra en prospektiv database i én institusjon samlet inn. Mellom januar 1988 og mars 2006 ble det utført 841 leverreseksjoner på 811 pasienter med colorektale levermetastaser. 94 pasienter ble behandlet med re-reseksjon etter residiv. Preoperativt ble pasientene utredet med colonskopi, Rtg thorax, CEA-målinger, abdominal ultralyd og senere CT abdomen. I tillegg ble det utført intraoperativ ultralyd (IOUS) under inngrepet. Hos alle de 94 pasientene behandlet med re-reseksjon, hadde reseksjonen av den colorektale primærtumor, og reseksjon av tidligere levermetastaser, vært kurative. Kurativ reseksjon ble definert som mikroskopisk negativ reseksjonsmargin. Hepatektomiene ble klassifisert som mindre (3 eller mindre segmenter) og større (mer enn 3 segmenter) reseksjoner. Resultatene ble sett i sammenheng med tidsperioden reseksjonen ble utført, og prognostiske faktorer for god overlevelse ble vurdert.

Av de 94 re-reseksjonene ble det utført 45 større hepatektomier (mer enn 3 segmenter) og 49 mindre hepatektomier (3 eller mindre segmenter). Den postoperative mortaliteten (innen 90 dager) var 3 % (n = 3), der alle dødsfallene skyldes postoperativ leversvikt etter omfattende reseksjoner. Den postoperative morbiditeten var 23 % (n = 22).

1-års, 3-års, 5-års og 10-års overlevelse etter re-reseksjon var hhv. 89 %, 55 %, 38 % og 23 %. 80 pasienter (85 %) fikk en kurativ reseksjon, og hos disse var 1-års, 3-års, 5-års og 10-års overlevelse 93 %, 60 %, 42 % og 25 %. En ikke-radikal reseksjon ga en signifikant svekket overlevelse med en 1-års overlevelse på 66 % og ingen langtidsoverlevelse (p = 0,006).

For pasienter som ble behandlet med re-reseksjon frem til 1998, var 1-års, 3-års og 5-års overlevelse hhv. 87 %, 41 % og 32 %. Det var signifikant bedre overlevelse for de pasientene som ble behandlet med re-reseksjon etter 1998, med en 1-års, 3-års og 5-års overlevelse på hhv. 95 %, 74 % og 64 % (p = 0,029).

I den multivariable analysen var det pT-stadium av primærtumor (p < 0,01), når reseksjonen ble utført (p = 0,02) og positiv kirurgisk margin (p = 0,04) som var signifikante negative prognostiske faktorer for overlevelse.

Studien viser at hepatisk re-reseksjon har samme postoperative mortalitet og morbiditet som den primære leverreseksjonen. Re-reseksjoner viser like tall for overlevelse som den primære leverreseksjonen.

Resultat av artikkel D³¹

Målet med denne studien var å finne ut om re-reseksjon ville gi akseptabel morbiditet, mortalitet og langtidsoverlevelse.

I denne retrospektive studien ble 1121 hepatiske reseksjoner, fra en prospektiv database, analysert. Reseksjonene ble utført i én institusjon mellom 1987 og 2005. 825 av disse reseksjonene var kurative reseksjoner etter colorektale metastaser. Inklusjonskriterier var komplett reseksjon av alt tumorvev. Det ble ikke tatt hensyn til antall og størrelse av metastasene, distribusjonen av metastasene og størrelsen på reseksjonsmarginen, så lenge den var negativ.

En primær leverreseksjon ble utført hos 718 av pasientene, mens det ble utført 71 re-reseksjoner hos 66 pasienter (66 pasienter fikk 2 reseksjoner, 4 pasienter fikk 3 reseksjoner og 1 pasient fikk 4 reseksjoner). Alle pasientene ble fulgt opp med klinisk undersøkelse, CEA-målinger og ultralyd abdomen eller CT abdomen.

Pasientene som ble behandlet med re-reseksjon var signifikant yngre enn pasientene som kun fikk én leverreseksjon ($p = 0,007$). Pasientene som ble behandlet med re-reseksjon hadde også signifikant færre levermetastaser ($p = 0,034$), og signifikant mindre diameter på metastasene ($p = 0,001$). Ellers var det ingen signifikant forskjell på kjønn, intrahepatisk tumor distribusjon, adjuvant kjemoterapibehandling (ca. 25 % av alle pasientene fikk adjuvant kjemoterapi) og den primære colorektale tumors lokalisasjon og stadium.

Det var ingen postoperativ mortalitet (død innen 30 dager) ved re-reseksjon, mens den postoperative mortaliteten ved primær leverreseksjon var 1,4 % ($p = 0,387$). Det var ingen signifikant forskjell på postoperativ morbiditet, da gruppen med primær leverreseksjon hadde en postoperativ morbiditet på 26,1 %, og re-reseksjonsgruppen hadde 18 % ($p = 0,172$). Til tross for at det ikke var noen signifikant forskjell på mortalitet og morbiditet, var det en signifikant forskjell i perioperativt blodtap, der re-reseksjonsgruppen hadde et blodtap på 450 ml og primærreseksjonsgruppen på 350 ml ($p = 0,006$).

1-års, 3-års og 5-års overlevelse for primærreseksjonsgruppen var hhv. 89,3 %, 51,7 % og 29,5 %, mens det for re-reseksjonsgruppen var hhv. 94 %, 68 % og 44 % ($p < 0,001$). Overlevelsen for re-reseksjonsgruppen ble målt fra re-reseksjonen, ikke fra den første leverreseksjonen. Overlevelsestallene tyder på en signifikant bedre prognose ved re-reseksjon enn ved primær reseksjon, men det er viktig å understreke at pasientene som fikk re-reseksjon var signifikant yngre og hadde signifikant mindre og færre metastaser enn primærreseksjonsgruppen.

1-års, 3-års og 5-års overlevelse for re-reseksjonsgruppen, hvis man regner fra reseksjon av den primære colorektale cancer, var hhv. 100 %, 91 % og 79 %. Disse tallene kan selvfølgelig ikke brukes til å sammenligne gruppene, men sier noe om hvor ønskelig det er med re-reseksjon hos pasienter der dette er mulig ved residiv.

4. Prognostiske faktorer for residiv og overlevelse etter kirurgi

Resultat av artikkel E²²

Hvem som har utbytte av leverreseksjon blir fremdeles diskutert i fagmiljøet. Målet med denne studien var å finne prognostiske faktorer for tidlig residiv (før 6 mnd), og på den måten identifisere pasientgrupper som trenger ytterligere preoperative utredning før evt. kirurgisk reseksjon.

I denne britiske prospektive studien ble pasienter som ble behandlet med kurativ leverreseksjon på sykehuset i Leeds, mellom januar 1993 og mai 2003, analysert. Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi og pasienter som fikk re-reseksjon, der den primære reseksjonen var utført før januar 2003, ble ekskludert fra studien. Alle pasientene ble vurdert preoperativt med CT abdomen, CT thorax, CT pelvis og MR av lever, samt IOUS. Alle

pasientene fikk tilbud om adjuvant kjemoterapi med 5-FU og folinsyre. Alle pasientene ble fulgt opp poliklinisk etter 1,3,6,12,18 og 24 mnd, og årlig etter dette. Pasientene fikk målt CEA, levertransaminaser og CA 19-9 ved hver kontroll, og CT abdomen, thorax og pelvis ved 3, 6, 12 og 18 mnd, og årlig etter dette. Pasienter som fikk diagnostikk med FDG-PET ble ikke inkludert i denne studien, da dette var lite utbredt i den analyserte perioden. En multivariabel analyse ble brukt for å finne signifikante risikofaktorer for tidlig residiv.

430 pasienter ble inkludert i studien, der 264 var menn (62 %) og 166 var kvinner (38 %). Median alder ved leverreseksjon var 64 år. 44 % hadde synkrone levermetastaser.

Det ble utført 67 % R0-reseksjoner. Median antall levermetastaser var 2. Median størrelse på metastasene var 40 mm. Postoperativ morbiditet var 26 %, og den postoperative mortaliteten var 3 %.

Det var 86 pasienter (20 %) som utviklet tidlig residiv, dvs. innen 6 mnd etter leverreseksjon. Hos pasientene med tidlig residiv, var det vanligst med ekstrahepatisk residiv (50 %). Intrahepatisk residiv kunne sees hos 43 %. Kun 11 av 86 pasienter (13 %) med tidlig residiv, fikk kurativ re-reseksjon.

Hos pasientene med sen residiv (etter 6 mnd), var intrahepatisk residiv vanligst (50 %). Det var signifikant flere med intrahepatisk residiv ift. ekstrahepatisk residiv hos de med sen residiv ($p = 0,04$). Det var ingen signifikant forskjell i antall re-reseksjoner hos pasienter med tidlig og sen residiv.

Ikke overraskende hadde pasienter som fikk tidlig residiv signifikant lavere median overlevelse (22 mnd) enn sen residiv (70 mnd), ($p < 0,001$). Noe mer overraskende er det kanskje at det ikke var noen signifikant forskjell i overlevelse mellom tidlig og sen residiv hvis man kun analyserte de med intrahepatisk residiv ($p = 0,052$), selv om p-verdien er i grenseland.

Analyse av risikofaktorer for tidlig residiv viste at kun pasienter med 8 eller flere metastaser hadde signifikant høyere risiko for tidlig residiv ($p = 0,036$). Faktorer som metastasestørrelse ($p = 0,189$) og positiv reseksjonsmargin (0,098) viste noe overraskende ikke signifikans for tidlig residiv. 8 eller flere metastaser var også eneste signifikante risikofaktor for utvikling av tidlig ikke-resektabel residiv ($p = 0,01$)

De eneste risikofaktorene for tidlig intrahepatisk residiv, var metastaser med stor diameter ($p = 0,016$) eller spredning til lymfeknuter etter primær colorektal cancer ($p = 0,021$). Risikofaktorer for utvikling av sen residiv (etter 6 mnd), var kun positiv reseksjonsmargin ($p = 0,010$).

Resultater fra artikkel F³⁴

Denne retrospektive studien hadde som mål å identifisere prognostiske faktorer for overlevelse etter hepatisk reseksjon av colorektale levermetastaser.

Fra 1985 til 1999 ble 156 pasienter behandlet med R0-leverreseksjon i én institusjon i Yokohame, Japan. Pasientene ble delt i to grupper; 1) De som oppnådde 5-års overlevelse ($n = 64$), og de som døde innen 5 år etter reseksjon ($n = 92$). Pasienter som ikke fulgte oppfølgingsprogrammet, og pasienter som hadde ekstrahepatisk sykdom (med unntak av resektable pulmonale og/eller intra-abdominale metastaser) ved reseksjon, ble ekskludert fra studien. Preoperativ utredning inkluderte klinisk undersøkelse, CEA-målinger, CA 19-9-målinger, colonskopi, abdominal ultralyd eller CT abdomen og Rtg thorax eller CT thorax. IOUS ble anvendt hos alle pasientene, der en negativ kirurgisk margin ved reseksjon var målet. 25 pasienter fikk i tillegg adjuvant kjemoterapi vha. hepatisk arterie infusjon, og 1 pasient fikk systemisk adjuvant kjemoterapi etter reseksjon av ekstrahepatiske metastaser.

Oppfølgingsprogrammet bestod av CEA-målinger hver mnd, CT abdomen hver 3 mnd og Rtg thorax hver 6 mnd i 5 år.

Hver eneste pasient fikk målt tumordoblingstid før hepatektomi, for å måle den biologiske aktiviteten til metastasene. Her brukte man både visuelle mål av tumordiameter vha. CT og dobling av CEA-nivå. Dataene ble integrert i logaritmiske formeler og tumordoblingstid og CEA-doblingstid ble regnet ut. For å måle tumordoblingstiden måtte pasienten ta 2 preoperative CT-bilder ved ulike tidspunkter, og for å måle CEA-doblingstiden ble det også målt preoperativt CEA-nivå ved to ulike tidspunkter. Dobling av tumordiameter korrelerer godt med dobling av CEA-nivå hos pasienter med kun intrahepatiske metastaser. Pasienter som hadde resektable ekstrahepatiske metastaser eller synkrone hepatiske metastaser og primær coloretale tumor, ble ekskludert fra CEA-doblingsanalysen, og det ble kun målt tumordoblingstid vha. diameter på CT hos disse pasientene.

1-års, 3-års og 5-års overlevelse for hele pasientpopulasjonen var hhv. 85,9 %, 54,4 % og 42,5 %. 1-års, 3-års og 5-års sykdomsfritt intervall var hhv. 53 %, 26,2 % og 23,5 %.

Vha. en multivariabel regresjonsanalyse kunne man finne signifikante risikofaktorer for død innen 5 år etter reseksjon. Disse var: 1) Metastaser med diameter over 25 mm ($p = 0,011$), 2) Tumordoblingstid (både diameterdobling og CEA-nivå dobling) under 45 dager ($p = 0,026$), 3) Primærtumor med dårlig differensiert adenocarcinoma eller mucinøst carcinoma ($p = 0,001$).

For å identifisere faktorer med størst signifikant endring av overlevelse, ble hele pasientpopulasjonen delt i 3 grupper; 1) 5-års overlevelse uten residiv ($n = 33$), 2) 5-års overlevelse med residiv ($n = 31$) og 3) Overlevelse under 5 år etter reseksjon ($n = 92$).

Når man sammenlignet gruppe 1 med gruppe 3, viste de seg at av de pasientene som levde i mer enn 5 år etter reseksjon, og ikke fikk residiv, hadde signifikant flere pasienter Dukes stadium A eller B ($p = 0,032$), færre metastatiske lesjoner ($p = 0,029$), lavere CEA-nivå før reseksjon ($p = 0,009$), histologisk negativ reseksjonsmargin ($p = 0,035$) og adjuvant hepatisk arterieinfusjon etter leverreseksjon ($p < 0,001$).

Pasientene i gruppe 2 og gruppe 3 ble også sammenlignet. Det viste seg at pasientene som levde lengre enn 5 år, men allikevel fikk residiv, hadde signifikant mindre størrelse på metastasene ($p = 0,021$) og signifikant mindre ekstrahepatiske metastaser ($p = 0,041$), enn pasientene som ikke oppnådde 5-års overlevelse.

5. *"Downstaging" med neoadjuvant kjemoterapi*

Resultater av artikkel G³³

I denne prospektive studien som strakk seg fra januar 2000 til desember 2002, ble 229 pasienter med coloretale levermetastaser fulgt. Alle pasientene ble vurdert med CT preoperativt. Inklusjonskriteriene var histologisk coloretal cancer, diagnostisert ekstra- og/eller intrahepatiske metastaser, ingen tidligere behandling med kjemoterapi eller stråling av metastaser og god nok allmenntilstand for behandling. Pasienter med resektable pulmonale metastaser ble henvist til annen institusjon, og ikke inkludert i studien.

Pasientene ble delt i 4 ulike behandlingsgrupper; Gruppe A ($n = 97$) fikk palliativ kjemoterapi (FOLFOX6 eller FOLFIRI) pga. utbredte ekstrahepatiske metastaser, med eller uten intrahepatiske metastaser. Gruppe B ($n = 36$) fikk også palliativ kjemoterapi (FOLFOX6 eller FOLFIRI), men disse hadde kun intrahepatiske metastaser. Inklusjonskriterier i denne gruppen var mer enn 8 levermetastaser og lesjoner i mer enn 50 % av leverparenkymet. Det ble sett på som lite sannsynlig at disse pasientene kunne bli resektable. Gruppe C ($n = 33$)

besto av pasienter som ble plukket ut spesielt for ”downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi (4 dager med 5-FU/folinsyre og oxaliplatin, repetert hver 14. dag) i håp om at de skulle bli resektable. Pasientene i denne gruppen hadde lesjoner i mindre enn 50 % av leveren og 4-8 unilobulære eller bilobulære metastaser, og med eller uten infiltrasjon til vaskulære strukturer. De som ble resektable, fikk adjuvant kjemoterapi etter reseksjon (6 doser med FOLFOX6-regimet). Gruppe D (n = 63) ble behandlet med leverreseksjon uten forutgående kjemoterapi. Disse pasientene hadde kun 1-3 metastaser unilobulært, og ingen invasjon til vaskulære strukturer. Alle fikk adjuvant kjemoterapi med 6 doser med FOLFOX6-regimet. I gruppe A, B og C ble responsen på kjemoterapi vurdert med CT abdomen/thorax. Overlevelse og sykdomsfritt intervall ble analysert for de 4 gruppene.

5 pasienter i gruppe B (13,8 %) hadde uventet god respons på ”palliativ” kjemoterapi, og ble resektable, der 3 av de 5 pasientene (60 %) fikk R0-reseksjon. 16 pasienter i gruppe C (48,5 %) ble resektable, og 13 av disse 16 pasientene (81,2 %) fikk R0-reseksjon. I gruppe D var det 85,7 som fikk R0-reseksjon.

Median sykdomsfritt intervall i gruppe A, B, C og D var hhv. 9, 7,3, 11,5 og 26 mnd. Median overlevelse for de samme gruppene var hhv. 20,1, 17,2, 24,8 og > 48 mnd.

Hos pasientene som ble behandlet med reseksjon etter kjemoterapi (5 i gruppe B og 16 i gruppe C) var median sykdomsfritt intervall 14,7 mnd, og median overlevelse på 40,5 mnd. Hos pasientene som ikke ble behandlet med reseksjon, var median sykdomsfritt intervall 7,6 mnd og median overlevelse 17,5 mnd. Sykdomsfritt intervall i gruppe D (26 mnd) var signifikant høyere enn sykdomsfritt intervall hos pasientene i gruppe B og C som ble behandlet med reseksjon (14,7 mnd) ($p < 0,05$). Forskjellen i overlevelse mellom de to samme gruppene var ikke signifikant.

Resultater av artikkel H⁷

Målet med denne prospektive studien var å se på effekten av ”downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi. Man sammenlignet overlevelse og residivrisiko mellom de som ble behandlet med reseksjon etter neoadjuvant kjemoterapi, og de som ble behandlet med reseksjon uten neoadjuvant kjemoterapi.

Mellom januar 2000 og desember 2003 ble 150 pasienter behandlet med leverreseksjon etter colorektale metastaser ved én institusjon. Av disse 150 pasientene var det 85 menn og 65 kvinner. Gjennomsnittlig alder var 63,4 år. Pasientene ble delt i to grupper: Gruppe 1 (n = 116) ble behandlet med reseksjon uten neoadjuvant kjemoterapi, og gruppe 2 (n = 34) ble behandlet med reseksjon etter ”downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi (104 pasienter ble forsøkt ”downstaget”, men kun de 34 pasientene inkludert i denne studien ble resektable).

Årsak til opprinnelig ikke-resektable metastaser hos de 34 pasientene som til slutt ble resektable var; multiple bilobulære levermetastaser (n = 20), lokalisasjon av metastaser (n = 8), ikke-resektabel ekstrahepatisk sykdom (n = 5) og størrelse på lesjon (n = 1).

Av de 34 pasientene som fikk neoadjuvant kjemoterapi, var median lengde på behandlingen 8 sykluser. Kjemoterapien var oxaliplatin-basert. Responsen ble vurdert med CT. Reseksjonene ble utført så fort det ble teknisk mulig kirurgisk med en negativ kirurgisk margin. Adjuvant kjemoterapi ble ikke brukt rutinemessig, men 84 pasienter i gruppe 1 og 26 pasienter i gruppe 2 fikk adjuvant systemisk kjemoterapi (5-FU og folinsyre med eller uten oxaliplatin).

Alle de 150 pasientene som ble behandlet med reseksjon, ble utredet preoperativt med CEA-målinger, abdominal UL eller CT abdomen og Rtg- eller CT thorax. Hver pasient ble

fulgt opp med UL abdomen og CEA-målinger hver 4 mnd i 2 år og hver 6 mnd etter dette, og CT abdomen og CT thorax hvert år etter reseksjon.

Synkrone levermetastaser ($p < 0,001$) og multiple levermetastaser ($p = 0,001$) var signifikant hyppigere i gruppe 2. Det samme var bruk av portveneembolisering ($p = 0,001$). 3 av 116 pasienter ble behandlet med preoperativ portveneembolisering i gruppe 1, mens det i gruppe 2 var hele 7 av 34 pasienter som trengte preoperativ portveneembolisering.

Omfattende hepatisk reseksjon ble utført signifikant oftere i gruppe 2 ($p = 0,038$), og positiv reseksjonsmargin kunne også sees signifikant oftere i gruppe 2 ($p = 0,044$). Postoperativ mortalitet var 0 %, og postoperative komplikasjoner var 27,3 %.

1-års og 3-års overlevelse i gruppe 1 var hhv. 94,8 % og 62,7 %, og i gruppe 2 var 1-års og 3-års overlevelse hhv. 97,0 % og 63,0 %. Som en kontroll målte man overlevelsen hos de 70 pasientene som fikk neoadjuvant kjemoterapi, men som ikke ble resektable. 1-års og 3-års overlevelse for denne gruppen var hhv. 83,2 % og 21,3 %.

1-års og 3-års sykdomsfritt intervall for gruppe 1 var 76,4 % og 50,5 %, mens det for gruppe 2 var hhv. 47,0 % og 21,0 % ($p < 0,001$). Det var altså en signifikant forskjell i sykdomsfritt intervall mellom de to gruppene.

108 av de 150 pasientene utviklet residiv (72 %). 77 pasienter (66,4 %) i gruppe 1 og 32 pasienter (94 %) i gruppe 2 ($p = 0,001$). En stor signifikant forskjell mellom residivrisiko hos de to gruppene, der nesten alle i neoadjuvant-gruppen utviklet residiv. 43 % av residivpasientene i gruppe 1 ble behandlet med re-reseksjon, mens 28 % av residivpasientene i gruppe 2 ble behandlet med re-reseksjon ($p = 0,109$).

6. *Systemisk adjuvant kjemoterapi*

Resultat av artikkel I²⁹

Målet med denne studien var å finne ut om behandling med systemisk adjuvant kjemoterapi ville minske risikoen for residiv etter leverreseksjon.

I denne randomiserte studien ble 173 pasienter med komplett leverreseksjon (R0-reseksjon) etter colorektale levermetastaser, delt inn i 2 grupper. Studien er en multisenterstudie, der 47 institusjoner i Frankrike og Sveits utførte 173 reseksjoner mellom desember 1991 og desember 2001. Gruppe 1 ($n = 87$) fikk reseksjon fulgt av kun observasjon i 6 mnd, mens gruppe 2 ($n = 86$) fikk reseksjon fulgt av systemisk adjuvant kjemoterapi i 6 mnd. Onkologisk data, operative og postoperative data og informasjon om kirurgisk margin ble dokumentert.

Eksklusjonskriterier var alder over 75 år, hjertesvikt eller koronarsykdom, benmargsdysfunksjon, nyresvikt, leversvikt, ekstrahepatiske metastaser (inkludert portale lymfeknuter), residiv av primærtumor, ikke R0-reseksjon, neoadjuvant kjemoterapi før reseksjon og mer enn 35 dager mellom reseksjon og begynnende adjuvant kjemoterapi.

Etter reseksjon ble pasientene tilfeldig fordelt i de to gruppene. Pasientene i gruppe 2 fikk månedlige kjemoterapibehandlinger (5 dager med intravenøs 5-FU og folinsyre hver 28 dag), som begynte mellom 10-35 dager etter reseksjon.

Pasientoppfølgingen var hver 3 mnd i 2 år, og deretter årlig frem til død eller studieslutt. Oppfølgingen inkluderte klinisk undersøkelse, ultralyd abdomen, Rtg thorax, CEA-målinger og CT thorax/abdomen hvis patologiske funn på de nevnte undersøkelsene.

Det var ingen signifikant forskjell på de to gruppene når det gjaldt tidsperiode, kjønn, alder, antall metastaser, størrelse på metastasene, lokalisasjon av primærtumor,

stadieinndeling, distribusjon av metastasene, omfang av reseksjon og postoperative komplikasjoner.

118 pasienter fikk residiv eller døde (uansett årsak) i løpet av studien. Av de 107 pasientene som fikk residiv, tilhørte 52 pasienter kjemoterapigruppen og 55 pasienter kontrollgruppen. Median sykdomsfritt intervall var 24,4 mnd for kjemoterapigruppen og 17,6 mnd for kontrollgruppen. 2-års og 5-års sykdomsfritt intervall for kjemoterapigruppen var hhv. 50,4 % og 33,5 %, mens 2-års og 5-års sykdomsfritt intervall for kontrollgruppen var hhv. 38,1 % og 26,7 %. Multivariabel analyse viste at systemisk adjuvant kjemoterapi hadde en signifikant positiv innvirkning på sykdomsfritt intervall ($p = 0,028$)

I løpet av oppfølgingstiden døde 42 pasienter i kjemoterapigruppen og 54 pasienter i kontrollgruppen. Median overlevelse for kjemoterapigruppen og kontrollgruppen var hhv. 62,1 mnd og 46,4 mnd. 2-års og 5-års overlevelse for kjemoterapigruppen var hhv. 81,1 % og 51,1 %, mens 2-års og 5-års overlevelse for kontrollgruppen var hhv. 82,0 % og 41,9 %. Multivariabel analyse viste ikke signifikant forskjellig overlevelse mellom de to gruppene ($p = 0,13$).

Alvorlige bivirkninger i forbindelse med kjemoterapibehandlingen ble rapportert hos 20 pasienter (24,7 %), der de vanligste komplikasjonene var hematologiske ($n = 7$), stomatitt ($n = 6$), kvalme ($n = 6$), diaré ($n = 7$) og nevropati ($n = 2$). 66,7 % av kjemoterapipasientene hadde full adjuvant behandling, mens 14 pasienter hadde mindre enn 6 mnd. behandling pga. toksisitet ($n = 9$) og progressiv sykdom ($n = 2$). 12 pasienter hadde nedjusterte doser med mer enn 15 %.

7. "Quality of life"

Resultat av artikkel J²¹

Kirurgisk behandling av colorektale levermetastaser har hatt en revolusjonerende utvikling de siste 10-15 år. Tidligere kontraindikasjoner som bilobulære metastaser og flere enn 4 metastaser, er ikke lenger kontraindikasjoner. Men har denne aggressive kirurgiske behandlingen en bakside? Målet med denne prospektive studien var å finne endringer i livskvalitet etter ulike behandlingsstrategier. Man legger i dag mer vekt på livskvalitetsstudier, særlig når det gjelder kirurgi hos pasienter der man forventer beskjeden livsforlengelse.

Mellom juni 1999 og november 2002 ble 103 pasienter med colorektale levermetastaser med i denne studien. 6 pasienter forsvant under oppfølgingstiden og ble ekskludert fra studien. Health-related quality of life (HRQoL) data ble analysert hos de 97 gjenværende pasientene med colorektale metastaser.

Pasientene ble delt i 3 grupper. Gruppe 1 ($n = 60$) fikk kirurgisk reseksjon, evt. kombinert med ablatio ($n = 12$), av levermetastaser. Gruppe 2 ($n = 17$) viste seg å være inoperable etter laprotomi pga. antall og/eller størrelse av metastasene og/eller invasjon i større blodkar. Gruppe 3 ($n = 20$) viste seg å være inoperable etter radiologisk utredning (CT thorax, CT abdomen og colonskopi eller rtg dobbelkontrast).

Alle de 97 pasientene svarte på 2 HRQoL skjemaer (QLQ C-30 og EuroQol-5D). EuroQol-5D-skjemaet tar for seg 5 hovedområder; 1) mobilitet, 2) egenomsorg, 3) vanlig aktivitetsnivå, 4) smerte og ubehag, 5) angst og depresjon. Pasientene ble også spurt om å gradere sin egen livskvalitet på en skala fra 0 til 100 (EQ-5D VAS). EQ-5D VAS blir dermed en subjektiv vurdering av livskvalitet. QLQ C-30-skjemaet er et mer sykdomsspesifikt HRQoL-skjema som tar for seg 5 funksjonsskalaer (fysisk, kognitivt, smerte og

kvalme/oppkast), en global livskvalitetsskala, enkelte symptomer (tungpustenhet, tap av appetitt, søvnforstyrrelser, konstipasjon og diaré) og økonomisk tap i forbindelse med sykdom. QLQ C-30 har blitt brukt mye i andre studier av livskvalitet hos kreftpasienter. Spørreskjemaene ble fylt ut 1 dag før kirurgi og 2 uker, 3 mnd, 6 mnd og 12 mnd etter operasjon, og en effektendring (EE) ble regnet ut (fra 0-1). Pasientene som ikke ble behandlet kirurgisk, svarte på skjemaene på tilsvarende tidspunkter. EE på 0,2-0,5 ble sett på som liten, EE på 0,5-0,8 moderat og EE over 0,8 som høy.

Det var ingen signifikant forskjell i alder og kjønn mellom gruppene. Den perioperative komplikasjonsraten var 25 %.

For pasientene i gruppe 1 (leverreseksjon) så man en klar svekkelse av livskvalitet etter 2 uker, der EE var over 0,8 (høy endring). 3 mnd etter operasjon hadde de aller fleste livskvalitetparameterene returnert til baseline, med unntak av smerte (EE = 0,6). Ved 6 mnd var livskvaliteten svært god, der en parameter som følelsesmessig funksjon faktisk hadde blitt bedre enn før operasjon.

For pasientene i gruppe 2 (ikke leverreseksjon etter laprotomi) så man også her en sterk svekket livskvalitet 2 uker etter operasjon (EE > 0,8) som kunne sammenlignes med endringene etter 2 uker i gruppe 1 (selv om ikke reseksjon). Pasientene i denne gruppen hadde større problemer med søvnforstyrrelser og følelsesmessig- og sosial funksjon enn pasientene i gruppe 1. 3 mnd etter operasjon hadde pasientene i gruppe 2 fortsatt høy EE i nesten alle skalaer ift. baseline og ift. gruppe 1. Ved 6 mnd var verdiene nærmere baseline, men fortsatt en signifikant forskjell ift. gruppe 1 og gruppe 3.

For pasientene i gruppe 3 (ikke leverreseksjon etter radiologisk vurdering), så man ingen endring i livskvalitet etter 2 uker. Livskvalitet ved 3 mnd var ganske lik baseline og gruppe 1, men betydelig bedre enn i gruppe 2.

Diskusjon

Pasientsleksjon

I artikkel A ble det lagt vekt på at FDG-PET både kunne brukes diagnostisk for utredning av pasienter med coloretale levermetastaser, og brukes prognostisk ved måling av SUV. SUV-verdiene viste seg å være et uavhengig mål for overlevelse. Forfatterne legger vekt på at FDG-PET bør brukes for optimal pasientsleksjon hos høyrisiko pasienter før kirurgi⁹. FDG-PET er bare én av flere diagnostiske muligheter hos pasienter med coloretale levermetastaser, der målet er en så god pasientsleksjon som mulig. En god pasientsleksjon går ut på å finne de aktuelle kandidatene for kurativ leverreseksjon, og unngå så mange unødvendige laprotomier som mulig.

En betydelig utvikling innen den preoperative radiologiske utredningen, har gjort at man kan diagnostisere flere mindre levermetastaser enn tidligere, og bedre få et bilde av eventuelle ekstrahepatiske metastaser¹⁹. I tillegg har bruk av intraoperativ ultralyd (IOUS) økt den kurative reseksjonsraten³². Men fremdeles får ca. 65 % av pasientene residiv, og det er 2 grunner til dette: 1) Positiv kirurgisk margin og 2) Ikke-diagnostisert tumorvev ved reseksjonstidspunktet³². En mer presis pasientsleksjon, etter en bedre preoperativ utredning, bør være målet.

PET og hybrid PET-CT, brukes stadig i større omfang. CT og PET diagnostikk har gjort at man lettere kan studere metastasenes lokalisasjon og distribusjon, og evt. innvekst i intrahepatiske blodkar og vena cava inf. Dermed blir det lettere å vurdere om kurativ

reseksjon er mulig³². I tillegg har det blitt lettere å måle levervolum, og beregne risiko for postoperativ leversvikt³².

Fortsatt er det slik at de fleste bruker CT eller MR for vurdering av levermetastaser, og ved usikkerhet taes det ny CT eller MR etter 3 mnd^{5,39}. MR gir et godt skille mellom hepatiske metastaser og normalt leverparenkym, men har lav sensitivitet for metastaser i peritoneum og thorax^{37,39}. MR fungerer derfor kun som et supplement til CT, der hepatiske lesjoner er vanskelig å tyde på CT. For vurdering av ekstrahepatiske metastaser har spiral CT abdomen/thorax, evt. spiral CT abdomen og røntgen thorax, vært mye brukt. CT thorax gir mange falsk-positive funn, og bør ikke brukes hvis negativ Rtg thorax⁵.

I dag brukes PET mest for å lete etter ekstrahepatiske metastaser. PET brukes sjelden rutinemessig, men først og fremst hos pasienter der man er usikre på den ekstrahepatiske metastasedistribusjonen etter spiral CT-undersøkelse⁵. Pga. bedre diagnostikk av ekstrahepatiske metastaser vha. PET, har studier vist at en PET-vurdering før reseksjon gir signifikant mindre unødvendige laprotomier.

Hybrid CT-PET har bedret diagnostikken av tidligere ikke-diagnostisert metastaser. Khan m.fl. studie viste at CT-PET fant 31 % flere ekstrahepatiske metastaser, og 13 % flere intrahepatiske metastaser, enn spiral CT alene¹⁸. Særlig pasienter med multiple hepatiske metastaser bør vurderes med CT-PET, for å utelukke ekstrahepatiske metastaser²². Det er ønskelig med flere studier som sammenligner CT-PET med spiral CT, da det er uenighet i fagmiljøet om hva som gir den beste pasientseleksjonen.

En teori om den høye residivraten etter hepatisk leverreseksjon av colorektale levermetastaser, er at en del av pasientene har udiagnostiserte ekstrahepatiske metastaser. Ved mer systematisk bruk av PET eller hybrid CT-PET, kan man få en bedre preoperativ pasientseleksjon, og dermed få bedre langtidsoverlevelsen hos denne pasientgruppen⁹. En studie av Fernandez m.fl. viste 5-års overlevelse på 58 % hos 100 pasienter som ble utredet preoperativt med FDG-PET før reseksjon¹¹. Flere studier som inkluderer preoperativ CT-PET- eller FDG-PET-utredning, pasientseleksjon, residivrisiko og langtidsoverlevelse bør utføres de nærmeste årene, for å se om disse modalitetene bør anvendes mer rutinemessig ved utredning av ekstrahepatiske metastaser.

Biopsi av mulige colorektale levermetastaser hører ikke hjemme i den preoperativ utredningen, da tumorvekst i biopsikanalen er svært vanlig^{5,14,39}. Jones m.fl. studie fra 2005 viste at pasienter som får biopsi av levermetastaser, har en signifikant dårligere langtidsoverlevelse etter leverreseksjon, enn de som kun utredes radiologisk¹⁴. Hvis det er usikkerhet rundt eventuelle metastaser ved spiral CT-undersøkelse, bør en annen modalitet forsøkes, og man må ikke bli fristet til å gjøre en biopsi¹⁴.

Det har vært diskutert om pasienter med colorektale levermetastaser skal utredes med laproskopi i tillegg til radiologiske undersøkelser, for å bedre pasientseleksjonen og hindre unødige laprotomier. Man mener i dag at ca. 20 % av pasientene med kun diagnostiserte colorektale levermetastaser, har udiagnostiserte ekstrahepatiske metastaser¹⁷. Kahns m.fl. studie fra 2007 viste at laproskopi gir en høyere reseksjonsrate ift. ikke-laproskopisk utredning, og signifikant mindre unødvendige laprotomier¹⁷. Innføringen av spiral CT, FDG-PET og CT-PET, har gjort det enklere å diagnostisere ekstrahepatiske metastaser og hepatiske metastaser under 1 cm i diameter, og nytten av laproskopisk utredning er i ferd med å bli tvilsom¹⁷. Mange er tilbakeholdne med bruk av laproskopisk utredning fordi det er en invasiv prosedyre⁵.

IOUS skal alltid anvendes før reseksjon. Lesjoner som ikke sees ved preoperative radiologiske undersøkelser, og ikke kjennes ved bimanuell palpasjon, kan sees vha. IOUS^{19,38}. IOUS oppdager nye lesjoner hos 10-50 % av pasientene¹⁹. IOUS vil gi en presis beskrivelse av det anatomiske forholdet mellom metastasene og de intrahepatiske karene, i tillegg til å gi bedre grunnlag for valg av type reseksjon. IOUS er et godt verktøy for å få ned andelen

pasienter med positiv kirurgisk margin^{19,32,38}. IOUS, kombinert med inspeksjon og palpasjon, har en sensitivitet på 98 % og en spesifisitet på 95 % hos en erfaren kirurg¹⁴.

Min vurdering av en optimal pasientseleksjon er at alle pasienter med colorektal cancer skal utredes med spiral CT thorax/abdomen, CEA-målinger og evt. MR av lever. Hvis spiral CT gir uklare ekstrahepatiske funn, eller man har mistanke om udiagnostiserte ekstrahepatiske metastaser, bør utredningen suppleres med CT-PET eller FDG-PET. Ved laprotomi må alle utredes med IOUS før reseksjon. Jeg vurderer preoperativ utredning med laproskopi som lite hensiktsmessig, hvis alle resektable pasienter blir godt utredet med spiral CT og evt. PET. Ingen skal ha biopsi som en del av utredningen.

Reseksjon i én eller to seanser ved synkrone levermetastaser?

Artikkel B viste at den postoperative morbiditeten var lik ved énseanse- og toseanse-reseksjon, mens den postoperative mortaliteten var signifikant høyere hos pasientene som ble behandlet med reseksjon i én seanse. Mortaliteten etter reseksjon i én seanse, skjedde alle etter store reseksjoner, og 75 % av de som døde var over 70 år. Det var ingen forskjell i verken langtidsoverlevelse eller residivfrekvens mellom énseanse-reseksjon og toseanse-reseksjon. For å hindre økt postoperativ mortalitet bør store leverreseksjoner og alder over 70 år være kontraindikasjoner mot reseksjon i én seanse.

I likhet med artikkel B, har også andre studier rapportert om signifikant forskjellig postoperativ mortalitet, f.eks. Nordlingers studie som viste en postoperativ mortalitet på 7 % ved reseksjon i én seanse og 2 % ved reseksjon i to seanser²⁷. Andre studier, som f.eks. Martins studie fra 2003, har vist lik postoperativ mortalitet mellom de to gruppene, der reseksjon i to seanser viste en signifikant høyere morbiditet²³.

Det som synes å gå igjen er at hvis man ekskluderer pasienter over 70 år fra gruppen som blir behandlet med reseksjon i én seanse, så blir den postoperative mortaliteten lik mellom de to gruppene. De fleste mener at pasienter over 70 år må tilbys reseksjon i to seanser, særlig hvis omfattende reseksjon (mer enn 3 segmenter)³⁶.

Capusotti m.fl. mener at pasienter med colorektal cancer med synkrone levermetastaser som har primær T4-tumor, metastaseinfiltrasjon i nabostrukturer og/eller mer enn 3 metastaser, bør få neoadjuvant kjemoterapi og reseksjon i to seanser, for bedre pasientseleksjon og bedre langtidsoverlevelse⁸.

Flere studier har vist bedre overlevelse hos pasienter med multiple metastaser som fikk respons på neoadjuvant kjemoterapi (etter coektomi og før hepatektomi) ved reseksjon i to seanser. Reseksjon i én seanse, uten neoadjuvant kjemoterapi, viste dårligere overlevelse. Denne forskjellen i overlevelse gjelder kun for de som fikk respons på neoadjuvant kjemoterapi⁸. Man må huske på at bedre langtidsoverlevelse hos pasienter som blir behandlet med reseksjon i to seanser, med behandling med neoadjuvant kjemoterapi mellom inngrepene, ofte kommer av bedre pasientseleksjon under ”observasjonstiden”⁸.

Mange kirurger har vært redde for høyere perioperativ og postoperativ komplikasjonsrate ved reseksjon i én seanse, og da særlig risikoen for colorektal anastomoselekkasje pga. intestinalt ødem, og postoperativ leversvikt⁸. Den postoperative morbiditeten viser ingen signifikant forskjell mellom énseanse- og toseanse-reseksjon i de aller fleste nyere studier^{8,36}.

Pasienter som allerede har hatt et stort blodtap ved coektomien, bør få leverreseksjon senere, dvs. reseksjon i to seanser¹⁵. Perioperativ transfusjon for omfattende blodtap, er en dårlig prognostisk faktor ved leverreseksjon¹⁵.

Det er fremdeles ulike synspunkter blant ulike kirurger når det gjelder problemstillingen rundt reseksjon i én eller to seanser ved synkrone colorektale levermetastaser. Det finnes ingen onkologiske kriterier som bestemmer timingen av hepatektomien, og ofte blir vurderingen gjort av kirurgen selv. Vurderingen kan derfor være ulik hos pasienter som har de samme indikasjonene^{8,15}. Faste onkologiske kriterier bør prioriteres og defineres, slik at man vet hvilke pasienter som bør behandles med reseksjon i én seanse, og hvilke som bør behandles med reseksjon i to seanser⁸. Mye tyder på at énseanse-reseksjon og toseanse-reseksjon viser samme sykdomsfritt intervall og langtidsoverlevelse¹⁵. Dessverre finnes det ikke noen randomisert kontrollstudie som sammenligner de to ulike behandlingsalternativene. Det bør understrekes at reseksjon i én seanse ofte er psykologisk bedre for pasienten, da de vet at kreften er fjernet, og slipper å leve i flere måneder med colorektale levermetastaser¹⁵.

Re-reseksjon ved hepatisk residiv

Både artikkel C og D viste ingen signifikant forskjell i perioperativ- og postoperativ morbiditet og mortalitet mellom primær-reseksjons-gruppen og re-reseksjons-gruppen^{31,35}. Artikkel C viste ingen forskjell i langtidsoverlevelse mellom de samme gruppene³⁵. Artikkel D viste en signifikant bedre overlevelse etter re-reseksjon enn ved primær leverreseksjon, men re-reseksjonsgruppen hadde signifikant bedre prognostiske faktorer³¹. Artikkel C sammenligner hepatektomier over en lengre tidsperiode, og viser at langtidsoverlevelse etter hepatisk re-reseksjon har blitt signifikant bedre de siste årene³⁵. Begge artiklene understreker at pasienter med hepatisk residiv etter tidligere hepatektomi, må få tilbud om re-reseksjon hvis metastasene er resektable.

Forbedring innen kirurgiske teknikker og anestesi, en lavere postoperativ mortalitet, en bedre og sikrere pasientoppfølging postoperativt, en bedre pasientseleksjon og innføring av neoadjuvant kjemoterapi, har gjort at re-reseksjon av pasienter med hepatisk resektabelt residiv, er blitt mer akseptert³¹.

De fleste studier viser samme 5-års overlevelse (26-49 %) etter hepatisk re-reseksjon som ved første hepatiske reseksjon^{3,5,19,34,35,39}. Re-reseksjon følger de samme operasjonskriterier som ved første leverreseksjon⁵, dvs. at det må være en behandlingsstrategi for hver lesjon, og at alt makroskopisk tumorvev må fjernes med negativ reseksjonsmargin. I tillegg må det være mer enn 30 % av volumet av leverparenkymet igjen etter reseksjon, for å hindre postoperativ leversvikt³.

Studier har også vist at pasienter som er kandidater for en tredje leverreseksjon, etter hepatisk residiv etter første re-reseksjon, også har samme langtidsoverlevelse, med 5-års overlevelse rundt 32 %^{4,19,34}. Hvis man regner 5-års overlevelse hos re-reseksjonspasienter, og begynner å regne fra første leverreseksjon, viser studier en 5-års overlevelse på 65-79 %³¹.

Re-reseksjon viser samme høye residivfrekvens som etter primær leverreseksjon. Studier har vist residiv hos så mye som 73 % av pasientene etter re-reseksjon¹⁹. Det er fremdeles leveren som er det vanligste residivorganet¹⁹.

Re-reseksjon er mer krevende rent teknisk, og mange kirurger har tidligere vært engstelige for høyere perioperativ og postoperativ morbiditet og mortalitet¹⁹. Grunnen til dette er tettere intra-abdominale- eller peri-hepatiske adhesjoner etter første leverreseksjon, mer fibrøst leverparenkym, og/eller endringer i intrahepatisk eller portal anatomi pga. hypertrofi av gjenværende leverparenkym etter reseksjon^{3,31,39}. De aller fleste nyere studier støtter de 2 presenterte studiene i denne oppgaven, dvs. at det ikke er vist noen signifikant forskjell i

morbiditet og mortalitet mellom gruppen^{3,5,31,35}. Noen studier viser riktignok at re-reseksjon kan ha et signifikant høyere perioperativt blodtap³.

Antoniou m.fl. metaanalyse fra 2007 som inkluderte 3741 pasienter og 21 studier, sammenlignet første hepatektomi med re-reseksjon. Studien viste ingen signifikant forskjell med tanke på ekstrahepatisk sykdom, residivfrekvens og langtidsoverlevelse, men fant at det var en signifikant lengre operasjonstid med signifikant større blodtap ved re-reseksjon³.

Det viser seg at det er svært viktig å diagnostisere hepatisk residiv så tidlig som mulig, slik at en kurativ re-reseksjon kan utføres før pasienten utvikler negative prognostiske risikofaktorer. Pasientene må ha strenge oppfølgingsprogrammer, både etter colektomien og etter hepatektomien³¹.

I fremtiden bør det utføres en randomisert kontroll studie der man sammenligner postoperativ mortalitet og morbiditet, sykdomsfritt intervall, langtidsoverlevelse, prognostiske faktorer, livskvalitet og helsekostnader, mellom pasienter som blir behandlet med primær leverreseksjon og de som blir behandlet med re-reseksjon.

Prognostiske faktorer for residiv/overlevelse etter hepatisk reseksjon

Artikkel E viste at pasienter som har 8 eller flere metastaser ved leverreseksjon, har en større risiko for å 1) utvikle residiv innen 6 mnd, 2) utvikle ekstrahepatisk residiv og 3) utvikle ikke-resektabel residiv. Signifikante risikofaktorer for tidlig intrahepatisk residiv var metastaser med stor diameter og spredning til lymfeknuter etter primær colorektal cancer. Artikkelen legger også vekt på at en positiv reseksjonsmargin gir økt risiko for sen residiv.

Artikkel F viste at signifikante risikofaktorer for død innen 5 år etter hepatektomi var: 1) levermetastaser over 25 mm i diameter, 2) tumordoblingstid under 45 dager (både diameter-dobling og CEA-dobling) og 3) primærtumor med dårlig differensiert adenocarcinoma eller mucinøst carcinoma. Når man sammenlignet pasienter som døde innen 5 år, med de som levde over 5 år og ikke utviklet residiv, viste følgende risikofaktorer seg signifikante; 1) multiple metastaser, 2) høyt CEA-nivå, 3) histologisk positiv reseksjonsmargin og 4) ingen behandling med adjuvant kjemoterapi.

Nesten all publisert litteratur understreker at en radikal hepatisk reseksjon med negativ kirurgisk margin er helt avgjørende både når det gjelder residivrisiko og langtidsoverlevelse^{12,22,34,35,38}. På 1980- og 1990-tallet ble det hevdet at en kirurgisk margin på under 10 mm. var kontraindikasjon mot leverreseksjon, og ikke kunne gi et kurativt resultat⁶. Nyere studier tyder på at en negativ reseksjonsmargin på 1 mm. – 10 mm, ikke gir dårligere prognose enn negative marginer over 10 mm^{6,34}, og den tidligere marginen på 10 mm er ikke lenger et absolutt krav for kurativ behandling av pasienter med colorektale levermetastaser. Det holder at marginen er mikroskopisk fri for tumorvev. Bruk av IOUS gir mindre risiko for positiv kirurgisk margin³⁸.

Det er uenighet om multiple metastaser og store metastaser er negative prognostiske faktorer for residivutvikling og kort overlevelse. Noen studier presenterer multivariable analyser som viser at store metastaser (> 5 cm) og multiple metastaser (> 3) viser dårligere overlevelse og sykdomsfritt intervall^{12,22,32,34}, mens i andre studier kommer ikke dette frem i de multivariable analysene^{1,35}. Ofte sees en veldig god langtidsoverlevelse ved kurativ reseksjon av store solitære metastaser, uansett størrelse^{8,35}. Mer enn 3 metastaser viser oftere dårligere overlevelse enn store single metastaser^{8,12}.

Noen studier hevder at bilobulære metastaser har en dårligere prognose enn unilobulære metastaser, og da særlig bilobulære multiple metastaser³². Andre studier viser

ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom bilobulære og unilobulære metastaser^{1,8,35}. Et godt eksempel på det siste er Abdallas studie fra 2007 av pasienter med metastaser i caudalappen (nær v. porta og v. cava inf.). Av disse pasientene var det en veldig høy andel med multiple bilobulære metastaser, og disse ble behandlet med omfattende reseksjoner. Til tross for dette var 5-års overlevelsen på hele 41 %¹. Ingen av artiklene jeg studerte i resultatdelen viste at bilobulære metastaser hadde dårligere langtidsoverlevelse, og større risiko for residiv, enn unilobulære metastaser.

Når det gjelder kort tumordoblingstid har tidligere studier vist at dette er en negativ prognostisk faktor for både overlevelse og sykdomsfritt intervall^{22,34}. Tumordoblingstid måles gjerne vha. CEA-målinger og diameter på CT³⁴, men som jeg vil vise senere er også FDG-PET og angiogenesefaktorer egnet for å måle den biologiske aktiviteten til metastasene. Høye preoperative CEA-konsentrasjoner før hepatektomi har vist signifikans for overlevelse og residiv, der CEA-nivåer > 200 U/ml gir en dårlig prognose^{19,32,34}.

I følge flere studier er stadieinndelingen av primærtumor ved kolektomi også en prognostisk faktor for residivrisiko og langtidsoverlevelse^{32,34,35}. Dette bekreftes av Capusotti m.fl. studie fra 2007 som viser at T4 colorektaltumor hadde dårligere langtidsoverlevelse enn T2-T3, særlig hvis reseksjon i én seanse ved synkrone levermetastaser⁸. Også en dårlig differensieringsgrad av metastasene er en dårlig prognostisk faktor for overlevelse^{19,34}.

Naganos studie fra 2005 viser også en signifikant dårligere langtidsoverlevelse hos de eldre ift. de yngre pasientene ($p < 0,01$), der grensen ble satt ved 70 år²⁵. Etter hvert som man blir eldre vil leveren gjennomgå en del fysiologiske forandringer, som mindre volum og mindre blodflow (nedsatt med så mye som 45 %). I tillegg vil man se endringer av hepatocyttemorfologien. Disse endringene gjør at leverens reservekapasitet er mindre etter hepatektomi, og man tror dette er grunnen til dårligere langtidsoverlevelse hos de eldre²⁵.

Det er velkjent at ekstrahepatisk colorektale metastaser gir svært dårlig langtidsoverlevelse, og dette er i dag en av få klare kontraindikasjoner mot kirurgi¹⁹. Men også innenfor dette feltet har det de siste årene kommet nye oppløftende studier, f.eks. Elias' m.fl. studie av énseanse-reseksjon av peritoneal carsinomatose (PC) og levermetastaser fra 2006¹⁰. Denne studien kombinerte leverreseksjon og peritoneektomi med fjerning av tarm når nødvendig. Mikroskopisk residiv av PC ble behandlet med intraperitoneal kjemoterapi før cancercellene ble fibrinbelagt. Median alder var 44,8 år og gjennomsnittlig Sugarbakers peritonealcancerindex var så lav som 8,6 (2-25). Den postoperative morbiditeten var så høy som 58 %, men studien viste ganske utrolige 3-års overlevelse på 41,5 % og 5-års overlevelse på 26,5 %¹⁰. Det er i dag ingen tvil om at pasienter med ekstrahepatisk colorektale metastaser har en svært dårlig prognose med kort overlevelse, men om ekstrahepatisk metastaser er kontraindikasjoner mot kirurgi i seg selv, vil kanskje endres i fremtiden.

Diskusjonen rundt prognostiske faktorer etter hepatisk reseksjon dreier seg stort sett om de samme prognostiske faktorene i de fleste studier. Forfatterne kommer frem til noe ulike resultater, men prognostiske faktorer som positiv kirurgisk margin, tumordoblingstid og multiple metastaser viser gjennomgående dårligere prognose. Hvis man virkelig ønsker å si noe om prognose for residiv og overlevelse etter hepatisk reseksjon, skulle jeg ønske kirurgene brukte mer tid på andre prognostiske faktorer som SUV-målinger (standardopptaksverdier) ved FDG-PET⁹ og angiogenese faktorer⁴¹.

FDG-PET visualiserer glukosemetabolismen til metastasene, og sier noe om hvor biologisk aktive metastasene er. De Geus-Oei m.fl. studie tyder på at SUV-målinger i de hepatisk metastasene er en signifikant prognostisk faktor for langtidsoverlevelse⁹.

Angiogenese er dannelse av nye blodårer, og angiogenese er viktig for at metastasene skal vokse over 1-2 mm. VEGF (vascular endothelial growth factor) og bFGF er to av de viktigste faktorene for å fremme angiogenesen. I tillegg fungerer hepatocyttevekstfaktor (HGF)

og epidermal vekstfaktor (EGF) som proangiogenesefaktorer (promotering av angiogenesen)⁴¹. Yoon m.fl. studie viser at høye preoperative verdier av VEGF og HGF gir signifikant økt residivrisiko⁴¹. Studien viser også at det ikke er noen signifikant sammenheng mellom tumorstørrelse/utbredelse på CT og preoperative verdier av angiogenesefaktorer⁴¹. Dvs. at en preoperativ radiologisk vurdering bør suppleres med måling av angiogenesefaktorer. En sammenligning mellom angiogenesefaktorer og andre mer kjente prognostiske faktorer som tumorstørrelse > 5 cm, CEA-nivå, multiple metastaser, positive lymfeknuter osv, viser at ingen av de mer kjente prognostiske faktorene var så sikre i angivelse av residivrisiko som angiogenesefaktorene⁴¹.

I lys av kunnskapen rundt prognostiske faktorer før og etter hepatektomi, er det flere i fagmiljøet som ønsker et fast prognostisk scoringssystem for ytterligere bedring av pasientseleksjonen^{19,34}. De mener at høyrisikopasientene bør få en periode med neoadjuvant kjemoterapi, før evt. senere hepatisk reseksjon¹⁹. Motstanderne av et slikt scoringssystem mener at dette kan frata resektable pasienter med dårlig prognose, deres eneste kurative behandlingsmulighet. Residivfri langtidsoverlevelse sees også hos pasienter med dårlige prognostiske faktorer, og det er tvilsomt om pasienter skal ekskluderes kun på bakgrunn av dårlige prognostiske faktorer³³.

Mitt synspunkt, som jeg deler med de fleste forfatterne av artiklene jeg har lest, er at så lenge det er mulig å utføre en R0-reseksjon og beholde nok leverparenkym for å hindre postoperativ leversvikt, skal pasienten behandles med kurativ leverreseksjon. Kunnskapen om prognostiske faktorer må heller brukes til bedre oppfølgingsprogrammer etter reseksjon.

”Downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi

Artikkel G viste at ”downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi (5-FU, folinsyre + oxaliplatin eller irinotecan) fulgt av reseksjon, gir en mye bedre overlevelse enn kun palliativ kjemoterapi. Studien viste også at det ikke var noen signifikant forskjell på langtidsoverlevelse hos de som fikk reseksjon etter neoadjuvant kjemoterapi, og de som ble behandlet med hepatisk reseksjon med en gang. Forskjellen i sykdomsfritt intervall var derimot signifikant, der de som fikk reseksjon med en gang hadde signifikant lengre sykdomsfritt intervall enn de som fikk reseksjon etter neoadjuvant kjemoterapi.

Artikkel H viste som artikkel G en signifikant lengre overlevelse hos pasienter behandlet med neoadjuvant kjemoterapi (oxaliplatin-basert) fulgt av reseksjon ift. de som kun ble behandlet med ”palliativ” kjemoterapi. Også her så man signifikant kortere sykdomsfritt intervall hos neoadjuvant-gruppen ift. pasientene som var resektable med en gang. Hele 94 % av pasientene som ble behandlet med reseksjon etter neoadjuvant kjemoterapi, fikk residiv, og ofte tidlig ekstrahepatisk residiv. Kun 2 av de opprinnelig 104 pasientene som ble downstaget med neoadjuvant kjemoterapi ble ”kurert” (komplett reseksjon uten residiv).

Det er i dag ingen tvil om at neoadjuvant kjemoterapi fulgt av reseksjon gir signifikant lenger overlevelse ift. ”palliativ” kjemoterapi (som jo er alternativet). En studie av Baize m.fl. fra 2006⁴ som sammenlignet en pasientgruppe som ble resektable etter neoadjuvant kjemoterapi, med de som ikke ble resektable og fortsatte med ”palliativ” kjemoterapibehandling, viste 3-års overlevelse på hhv. 73 % og 7 %, og en median overlevelse på hhv. 60 mnd og 14,5 mnd (p < 0,0001). Det store spørsmålet innen fagfeltet ”downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi er residivrisiko og overlevelse sammenlignet med de som får reseksjon uten ”downstaging”.

Selv om pasientene som blir downstaget viser signifikant høyere residivrisiko, må de få tilbud om reseksjon hvis de blir resektable. Pga. den høye residivrisikoen bør pasienter som har fått reseksjon etter neoadjuvant kjemoterapi, få skreddersydd et eget oppfølgingsprogram, i håp om å kunne tilby re-reseksjon hos så mange som mulig ved residivutvikling.

Innføringen av kjemoterapiregimer som kombinerer 5-FU med oxaliplatin (FOLFOX) eller irinotecan (FOLFIRI), har gitt økt responsrater (70-80 %), lav toksisitet og gjort at ca.20-45 % av ikke-resektable pasienter plukket ut for ”downstaging” har blitt resektable^{4,7,24}. Studien til Baize m.fl. viste at 28,2 % av de ikke-resektable pasientene i studien, hadde blitt resektable vha 5-FU/folinsyre/oxaliplatin (FOLFOX)⁴.

De første studiene av FOLFOX og FOLFIRI (evt. FOLFOXIRI med både oxaliplatin og irinotecan) viste like 5-års overlevelser etter neoadjuvant kjemoterapi + reseksjon som reseksjon alene. Senere studier har avkreftet dette, og vist at ikke-resektable metastaser ”downstaget” med neoadjuvant kjemoterapi før reseksjon, har dårligere 5-års overlevelse⁷. I begge artiklene om neoadjuvant kjemoterapi som er presentert i resultatdelen, ble det benyttet 5-FU med oxaliplatin eller irinotecan (FOLFOX, FOLFIRI eller FOLFOXIRI).

Det har vært en sterk utvikling innen kjemoterapien de siste årene. Med introduksjon av cetuximab og bevacizumab, og andre fremtidige cytotatika, har man et håp om at flere pasienter kan bli resektable etter neoadjuvant kjemoterapi, og at de som oppnår reseksjon kan få en lavere residivrisiko enn den vi ser i dag^{33,39}. Cetuximab og bevacizumab er monoklonale antistoffer rettet mot angiogenesefaktorene. Målet er å stoppe angiogenesen og hemme vekstvilkårene for metastasene^{39,41}. Ingen av artiklene om neoadjuvant kjemoterapi som er presentert i resultatdelen benyttet cetuximab eller bevacizumab.

Shimada m.fl. studie viste at pasienter med én eller flere av følgende 4 preoperative faktorer: 1) primær rektum cancer, 2) mer enn 3 metastaser, 3) metastaser over 10 cm i diameter og 4) CA 19-9 over 1000 U/L, var spesielt egnet for ”downstaging” med neoadjuvant kjemoterapi³².

Flere institusjoner bruker i dag downstaging med neoadjuvant kjemoterapi også hos resektable høyrisikopasienter, ikke bare hos ikke-resektable pasienter. En slik behandling blir brukt som en del av pasientseleksjonen. På den måten får man vurdert denne pasientgruppen i noen mnd, for å se hvilke pasienter som har svært aggressiv tumorvekst, og ikke egner seg for reseksjon^{8,19}. I tillegg får man et inntrykk av hvilke kjemoterapeutiske regimer metastasene responderer på, og man kan dermed avgjøre hvilken adjuvant behandling pasienten skal ha etter en eventuell kirurgisk behandling⁴⁰. Behandling med neoadjuvant kjemoterapi av resektable pasienter er et etisk dilemma, da pasientene egentlig er kandidater for kurativ reseksjon til tross for høy risiko for residiv. Mye tyder på at dette blir et spørsmål som hver enkelt institusjon og hvert enkelt kirurgisk team må vurdere fra pasient til pasient.

Systemisk adjuvant kjemoterapi

Jeg har valgt å fokusere på systemisk adjuvant kjemoterapi, men velger å si noen ord om adjuvant kjemoterapi i form av intrahepatisk arterieinfusjon (HAI), før jeg går videre i drøftingen. De fleste studiene av adjuvant kjemoterapi etter reseksjon av colorektale metastaser, sammenligner enten HAI, eller kombinasjonen av HAI og systemisk kjemoterapi, mot ingen kjemoterapeutisk behandling⁴⁰.

HAI er kjemoterapi rett til lever via hepatiske arterier gjennom et kirurgisk innsatt kateter. Bakgrunnen for denne behandlingen er at metastasene får 80 % av sin blodforsyning fra de hepatiske arteriene, mens normale hepatocytter får sin blodforsyning fra v. porta. Fordi kjemoterapien gis vha. en pumpe gjennom et kateter rett til leveren, slipper man de systemiske bivirkningene man ser ved intravenøs systemisk kjemoterapi. Pga. dette kan man

øke konsentrasjonen av kjemoterapi betraktelig. Problemet med denne behandlingen er 1) høy risiko for toksiske doser og utvikling av biliær sklerose og kjemisk cholangitt, 2) pumperelaterte komplikasjoner som infeksjon, kateter migrasjon og trombose, 3) høy morbiditet og mortalitet ift. systemisk kjemoterapi 4) ekstremt vanskelig prosedyre som er avhengig av godt trent personell og 5) lav prosentandel som faktisk gjennomfører hele behandlingen pga. de 4 tidligere nevnte punktene²⁸. Allen m.fl. studie av tekniske komplikasjoner i forbindelse med HAI-behandling fra 2005 viste at 22 % av pasientene fikk pumperelaterte komplikasjoner²

Mange randomiserte studier har ikke klart å vise bedre overlevelse med HAI enn med systemisk kjemoterapi. Osborne m.fl. studie fra 2006 viste at hos de pasientene som gjennomførte hele den adjuvante HAI-behandlingen (kun 23 %), så man en signifikant bedre langtidsoverlevelse, enn hos de som kun fikk reseksjon²⁸. En ekstremt høy morbiditet der kun 23 % klarer å gjennomføre behandlingen, gjør HAI uegnet som adjuvant behandling²⁸.

Nelson og Freels metaanalyse av 7 randomiserte studier om HAI-behandling viste ingen signifikant bedre overlevelse hos pasienter som fikk HAI postoperativt, og store komplikasjoner i forbindelse med HAI viste seg å være vanlig, inkludert 5 terapirelaterte dødsfall²⁶. I en av de 7 studiene ble det rapportert om at kun 26 % fikk alle sykklusene med kjemoterapi pga død, residiv, toksisitet, kateterkomplikasjoner og sepsis²⁶.

Kemeny m.fl. studie viser lavere frekvens av hepatisk residiv etter HAI-behandling, men økt frekvens av ekstrahepatisk residiv ift. adjuvant systemisk kjemoterapi¹⁶. Noen studier har også vist signifikant lenger sykdomsfritt intervall, men allikevel ikke signifikant lenger overlevelse, mye pga. morbiditeten og mortaliteten knyttet til HAI-behandlingen²⁸.

Selv om noen studier i dag viser bedre resultater med adjuvant HAI-behandling ift. adjuvant systemisk kjemoterapi, vil sannsynligvis den systemiske kjemoterapien dominere i fremtiden pga. 1) HAIs tekniske vanskelige prosedyre og komplikasjonsfare og 2) utvikling av mer effektiv cytostatika¹³.

Artikkel I viste at systemisk adjuvant kjemoterapi, basert på 5-FU og folinsyre, ga signifikant lengre sykdomsfritt intervall, enn de som ikke ble behandlet med adjuvant kjemoterapi etter reseksjon. Selv om det ikke var noen signifikant forskjell i overlevelse mellom de to gruppene, var det en tydelig trend mot at adjuvant kjemoterapi kan gi lengre overlevelse ($p = 0,13$)²⁹. Studien var en RCT-studie, og resultatene var oppløftende med tanke på å forebygge residiv vha. systemisk kjemoterapi. Det er vært å legge merke til at den adjuvant kjemoterapien bestod av 5-FU og folinsyre, ikke oxaliplatin, irinotecan, cetuximab eller bevacizumab. Ved bruk av nyere og mer potente cytostatika vil man kanskje se en større forskjell mellom gruppene. Lignende RCT-studier med nyere cytostatika bør utføres de nærmeste årene.

Artikkel I viser også til en rekke tidligere RCT-studier med samme problemstilling. 5 studier sammenlignet adjuvant kjemoterapi vha. HAI mot kirurgi alene. 3 av disse studiene viste signifikant bedre sykdomsfritt intervall hos de som fikk HAI postoperativt, og 2 av studiene viste også en signifikant lenger overlevelse²⁹. Den største studien av Lorenz m.fl. måtte avbryte HAI-behandlingen pga. høy toksisitet.

3 tidligere RCT-studier har sammenlignet adjuvant systemisk kjemoterapi kombinert med HAI, mot kun adjuvant systemisk kjemoterapi. Alle 3 studiene viste bedre sykdomsfritt intervall ved kombinasjon av systemisk- og HAI-kjemoterapi ift. systemisk kjemoterapi alene, mens kun en av studiene viste signifikant lengre overlevelse ved kombinasjonen av HAI og systemisk kjemoterapi²⁹.

Artikkel I er den første publiserte multisenter RCT-studien som sammenligner adjuvant systemisk kjemoterapi mot observasjon, etter reseksjon av colorektale levermetastaser.

Etter hvert som det utvikles nyere typer cytostatika, øker behovet for å anvende molekylære markører for å måle responsen på kjemoterapien³². Thymidylate synthase (TS), dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidine phosphorylase og topoisomerase 1, har alle blitt undersøkt som markører på respons etter kjemoterapeutisk behandling med 5-FU, CPT11 og oxaliplatin. F.eks. har pasienter med lav TS-nivå i metastasene 3-10 ganger større sjans for å respondere på behandling med 5-FU³². Mye mer forskning må gjøres på dette feltet før man kan anvende slike markører for respons i praksis. I dag blir de ulike kjemoterapeutiske behandlingstilvalgene valgt på bakgrunn av publiserte kliniske studier, ikke responsmarkører.

Ut fra resultatene som er presentert, kan man med fordel gi pasienter adjuvant kjemoterapi etter reseksjon av colorektale hepatiske metastaser. Det som er det store spørsmålet er hvilke behandlingstilvalgene man skal anvende.

Målet i fremtiden må være å utvikle mer potent cytostatika som gir bedre respons, og som viser en klar signifikant forskjell i overlevelse, ikke kun sykdomsfritt intervall²⁹. RCT-studier i fremtiden bør ha en lengre oppfølgingstid og en større pasientpopulasjon, samt bruk av nyere kjemoterapeutisk behandlingstilvalger.

”Quality of life”

Artikkel J viste at den aggressive retningen kirurgien har tatt de siste 10-15 årene, ikke har resultert i varig nedsatt livskvalitet hos pasientene. Pasientene i studien viste en rask bedring i livskvaliteten innen 3 mnd. etter reseksjon. Det påfallende med studien var at pasienter som fikk laprotomi uten reseksjon, pga. påvisning av ikke-resektable metastaser ved laprotomien, hadde en betydelig svekket livskvalitet i en lang periode etter laprotomien. Den samme svekkelsen av livskvaliteten ble ikke observert hos pasientene som ble diagnostisert ikke-resektable radiologisk, og dermed ikke gjennomgikk laprotomien. Studien viste dermed viktigheten av preoperativ utredning for å avdekke alle metastasene²¹.

En prospektiv studie av Rues m.fl.³⁰ sammenlignet overlevelse, sykdomsfritt intervall og livskvalitet hos 3 pasientgrupper med ulik behandling – 1) kurativ reseksjon (n = 53), 2) ablatiobehandling (n = 29) og 3) ”palliativ” systemisk kjemoterapi (n = 27). Livskvaliteten ble målt vha. 2 HRQoL-skjemaer 2-3 uker etter behandlingen, og hver 3 mnd i ett år. Selv om ablatiobehandlingen (kryoablatio eller radiofrekvens ablatio) ikke viste signifikant forskjell i overlevelse eller sykdomsfritt intervall ift. ”palliativ” kjemoterapi, var det en signifikant forskjell i livskvalitet. Her viste reseksjonsgruppen og ablatiogrupper en lik livskvalitetsutvikling, der den var nedsatt de første 3 mnd etter inngrepet, men nådde baseline ved 3 mnd. ”Palliativ” systemisk kjemoterapi viste en signifikant dårligere livskvalitet hele året (bortsett fra 3 uker etter behandlingen) ift. både reseksjon og ablatio³⁰. Studien bekreftet det samme som i artikkel J, at hepatektomi etter colorektale metastaser ikke gir varig svekket livskvalitet til tross for store reseksjoner. Studien viste også at pasienter som har muligheten til å behandles med kryoablatio eller radiofrekvens ablatio, generelt vil oppnå en bedre livskvalitet frem mot døden enn de som behandles med ”palliativ” kjemoterapi³⁰. (Av hensyn til oppgavens størrelse har jeg ikke valgt å omtale ablatiobehandling i større omfang)

De to presenterte studiene tyder på at pasienter med colorektale levermetastaser som blir behandlet med reseksjon eller ablatio, ikke får varig svekkelse av livskvaliteten. Tvert imot viser både Rues studie³⁰ og Langenhoffs studie²¹ at de faktisk får bedre livskvalitet enn pasientene behandlet med ”palliativ” kjemoterapi. Viktigheten av preoperativ utredning for å hindre unødvendig laprotomi må understrekes.

Svar på spørsmål stilt i introduksjonen

Hvilke diagnostiske metoder gir den beste pasientseleksjonen?	Alle pasienter med colorektal cancer skal utredes med spiral CT thorax/abdomen, CEA-målinger og evt. MR av lever. Hvis spiral CT gir uklare ekstrahepatiske funn, eller man har mistanke om udiagnostiserte ekstrahepatiske metastaser, bør utredningen suppleres med CT-PET eller FDG-PET. Alle skal utredes perioperativt med IOUS. Biopsi bør ikke anvendes.
Reseksjon i en eller to seanser ved synkrone levermetastaser?	Reseksjon i én seanse hvis pasienten er under 70 år og hepatektomien er moderat til liten. Reseksjon i to seanser hvis pasienten er over 70 år, har behov for omfattende hepatektomier og/eller har omfattende blodtap ved kolektomien.
Bør pasienter behandles med re-reseksjon hvis hepatisk residiv?	Ja. Re-reseksjon er eneste kurative behandling, og alle pasienter som er resektable må få tilbud om re-reseksjon.
Er det forskjell i morbiditet, mortalitet, residivrisiko og langtidsoverlevelse ved 1. og 2. reseksjon?	Nei. Til tross for mer teknisk vanskelig kirurgi, lengre operasjoner og større blodtap, viser re-reseksjon ingen signifikant forskjell i postoperativ morbiditet, postoperativ mortalitet, sykdomsfritt intervall og langtidsoverlevelse ift. første leverreseksjon.
Hvem skal få tilbud om kurativ hepatisk reseksjon?	Pasienter uten ekstrahepatiske ikke-resektable metastaser, der muligheten for en hepatisk reseksjon med negativ kirurgisk margin er høy, og risikoen for postoperativ leversvikt er lav.
Er det mulig å si noe om sjansen for å utvikle residiv?	Ja. Multiple metastaser (> 8), hepatiske metastaser > 5 cm i diameter, spredning til lymfeknuter rundt den primære colorektale tumor, positiv reseksjonsmargin, CEA-nivåer > 200 U/ml og høye preoperative verdier av VEGF og HGF gir signifikant økt residivrisiko.
Hvilke prognostiske faktorer gir generelt dårlig overlevelse?	Tumordoblingstid < 45 dager, lav differensieringsgrad av primærtumor, høyt preoperativt CEA-nivå, multiple metastaser, metastaser > 2,5 cm i diameter, positiv reseksjonsmargin, alder over 70 år, ekstrahepatiske metastaser, høye SUV-verdier ved FDG-PET og høye konsentrasjoner av angiogenesefaktorer.
Vil neoadjuvant kjemoterapi gi økt reseksjon av tidligere ikke-resektable pasienter?	Ja. Det viser seg at 20-45 % av pasientene med ikke-resektable colorektale levermetastaser, som blir plukket ut til downstaging med neoadjuvant kjemoterapi (FOLFOX/FOLFIRI), blir resektable.
Vil disse pasientene ha ulik residivrisiko og overlevelse enn de resektable uten "downstaging"?	Ja. Pasienter downstaget med neoadjuvant kjemoterapi før reseksjon, har både en signifikant høyere residivrisiko, og en signifikant kortere overlevelse, enn pasientene som blir behandlet kirurgisk uten downstaging. Pasientene får oftere tidlig residiv (< 6 mnd) og ekstrahepatisk residiv.
Vil adjuvant systemisk kjemoterapi gi bedre overlevelse og sykdomsfritt intervall, enn ingen adjuvant kjemoterapi?	Adjuvant systemisk kjemoterapi gir signifikant lenger sykdomsfritt intervall. Det sees ingen signifikant lenger overlevelse. Pasienter kan med fordel få adjuvant systemisk kjemoterapi etter hepatisk reseksjon, helst med nyere potente cytostatika.

Hvilke innvirkninger får hepatisk reseksjonskirurgi og kjemoterapi på pasientens livskvalitet?	Leverreseksjon eller ablatiobehandling gir ikke varig svekkelse av livskvaliteten, tvert imot vil de få bedre livskvalitet enn pasientene som kun blir behandlet med ”palliativ” kjemoterapi. Laprotomi uten hepatisk reseksjon, gir langvarig svekkelse av livskvaliteten.
Skal alle resektable pasienter behandles med hepatisk reseksjon, selv om de har dårlige prognostiske faktorer, eller vil dette gå ut over pasientens livskvalitet?	Alle pasienter med colorektale levermetastaser som faller inn under de operative kriteriene, skal behandles med kurativ leverreseksjon, uavhengig av prognostiske faktorer, da dette er eneste kurative behandlingsmulighet. Selv pasienter med dårlige prognostiske faktorer kan oppnå residivfri langtidsoverlevelse.

Konklusjon

Det er svært viktig med god preoperativ utredning med spiral CT og IOUS før reseksjon. Hvis spiral CT gir uklare ekstrahepatiske funn, bør utredningen suppleres med CT-PET eller FDG-PET. Målet må være å lokalisere alle metastasene, hindre unødvendige laprotomier og øke andelen av kurative reseksjoner.

Reseksjon i én seanse hos pasienter med synkrone levermetastaser, og re-reseksjon hos pasienter med hepatisk residiv, er gode behandlingsalternativer, og bør anvendes så ofte som mulig, så lenge pasienten oppfyller de operative kriteriene.

En rekke negative prognostiske faktorer for kort sykdomsfritt intervall og nedsatt overlevelse er presentert, og det bør stilles strengere krav til oppfølging av disse pasientene. Negative prognostiske faktorer må ikke være kontraindikasjoner mot kirurgi hvis pasienten er resektabel.

Ikke-resektable pasienter som kan bli resektable, skal behandles med neoadjuvant kjemoterapi, da ca. 20-45 % av disse pasientene blir resektable og oppnår signifikant lengre overlevelse enn hvis de kun skulle fått ”palliativ” behandling. Også disse pasientene må følges opp nøye pga. høy residivrisiko.

Pasienter kan med fordel behandles med adjuvant kjemoterapi etter hepatisk reseksjon, da det tyder på at disse pasientene har lengre sykdomsfritt intervall. Håpet er at behandling med adjuvant systemisk kjemoterapi med nyere mer potente cytostatika, også vil vise signifikant lenger overlevelse etter hepatisk reseksjon.

Til tross for mer aggressive behandlingsstrategier av colorektale levermetastaser de siste årene, viser livskvalitetsstudiene at pasienter behandlet med hepatisk reseksjon, ikke får varig nedsatt livskvalitet. Det er viktig å understreke at unødvendige laprotomier må unngås.

Det har vært en enorm utvikling innen diagnostikk og behandling av colorektale metastaser de siste 10-15 årene. Den høye residivfrekvensen etter hepatisk reseksjon, og det høye antallet ikke-resektable pasienter pga. ekstrahepatiske metastaser, er hovedproblemene i dag. Det er et håp om at en fremtidig utvikling av mer potent adjuvant systemisk kjemoterapi, vil gi mindre residiv. I tillegg ser vi i dag flere kirurger som har begynt å behandle pasienter med ekstrahepatiske metastaser. Fremtiden vil vise om disse pasientene kan tilbys et kurativt behandlingsopplegg.

Referanser

1. Abdalla E.K, Ribero D, Pawlik T.M, Zorzi D, Curley S.A, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey J.N. "Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: Perioperative outcome and survival" *Journal of gastrointestinal surgery – official journal of the society for surgery of the alimentary tract* 2007 januar; 11(1):66-72
2. Allen P.J, Nissan A, Picon A.I, Kemeny N, Dudrick P, Ben-Porat L, Espat J, Stojadinovic A, Cohen A.M, Fong Y, Paty P.B. "Technical Complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: An institutional experience of 544 consecutive cases." *Journal of the American college of surgeons* 2005 juli; 201(1):57-65.
3. Antoniou A, Lovegrove R.E, Tilney H.S, Heriot A.G, John T.G, Rees M, Tekkis P.P, Welsh F.K.S. "Meta-analysis of clinical outcome after first and second liver resection for colorectal metastases." *Surgery* 2007 januar; 141(1): 9-18
4. Baize N, Gerard B, Bleiberg H, Caroli-Bosc F, Berthier F, Legendre H, Pector J.C, Hendlitz A. "Long-term survival of patients downstaged by oxaliplatin and 5-fluorouracil combination followed by rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases" *Gastroenterologie clinique et biologique* 2006 desember; 30(12):1344-53
5. Bipat S, van Leeuwen M.S, Ljzermans J.M.N, Comans E.F.I, Planting A.S.Th, Bossuyt P.M.M, Greve J-W, Stoker J. "Evidence-based guideline on management of colorectal liver metastases in the Netherlands" *The Netherlands journal of medicine* 2007 januar; 65(1): 5-14
6. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. "Size of surgical margin does not influence recurrence after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases" *British Journal of surgery* 2007 mai 18
7. Capussotti L, Muratore A, Mulas M.M, Massucco P, Aglietta M. "Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases" *The British Journal of surgery* 2006 august; 93(8):1001-6
8. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Tesoriere R.L, Ribero D, Polastri R. "Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: Proposal of prognosis-based decisional model." *Annals of surgical oncology* 2007 mars; 14(3):1143-50.
9. de Geus-Oei L.F, Wiering B, Krabbe P.F.M, Ruers T.J.M, Punt C.J.A, Oyen W.I.G. "FDG-PET for prediction of survival of patients with metastatic colorectal carcinoma" *Annals of oncology* 2006 november; 17(11): 1650-5
10. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. "Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer" *The European Journal of surgical oncology* 2006 august; 32(6): 632-6
11. Fernandez F.G, Drebin J.A, Linehan D.C, Dehdashti F, Siegel B.A, Strasberg S.M. "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; 239:818-25
12. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Rague J, Serrano T, Fabregat J. "Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: A single-center experience with 501 patients" *Diseases of the colon and rectum* 2007 april; 50(4): 478-88
13. Homsy J, Garrett C.R. "Hepatic arterial infusion of chemotherapy for hepatic metastases from colorectal cancer" *Cancer control: journal of the Moffitt cancer center* 2006 januar; 13(1):42-7
14. Jones O.M, Rees M, John T.G, Bygrave S, Plant G. "Biopsy of respectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection" *The British journal of surgery* 2005 september 92(9):1165-8.
15. Jovine E, Biolchini F, Talarico F, Lerro F.M, Mastrangelo L, Selleri S, Landolfo G, Martuzzi F, Iusco D.R, Lazzari A. "Major hepatectomy in patients with synchronous colorectal liver metastases: whether or not a contraindication to simultaneous colorectal and liver resection?" *Colorectal disease* 2007 mars; 9(3): 245-52

16. Kemeny N.E, Niedzwiecki D, Hollis D.R, Lenz H.J, Warren R.S, Naughton M.J, Weeks J.C, Sigurdson E.R, Herndon II J.E, Zhang C, Mayer R.J. "Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: A randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALBG 9481)" *American journal of clinical oncology* 2006 mars 20; 24(9):1395-403.
17. Khan A.Z, Karanjia N.D. "The impact of staging laparoscopy prior to hepatic resection for colorectal metastases" *European Journal of surgical oncology* 2007 januar 29
18. Khan S, Tan Y.M, John A. "An audit of fusion CT-PET in the management of colorectal liver metastases" *European journal of surgical oncology* 2006; 32:564-7
19. Khatri V.P, Petrelli N.J, Belghiti J. "Extending the Frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: Is there a limit?" *American journal of clinical oncology* 2005 november 20; 23(33):8490-9
20. Krefregisteret.no – institutt for populasjonsbasert kreftforskning. Aagnes B, Bakke K.A, Bray F, Johansen Aa.F, Johannesen T.B, Kalager M, Langseth H, Mortensen B, Møller B, Nygård J.F, Sildnes B, Sæther B, Tysvær S.E, Langmark F. "Cancer in Norway 2005" *Special issue: Predictions of cancer incidence by health region* 210-220
21. Langenhoff B.S, Krabbe P.F.M, Peerenboom L, Woobes T, Ruers T.J.M. "Quality of life after surgical treatment of colorectal liver metastases" *The British journal of surgery* 2006 august; 93(8): 1007-14
22. Malik H.Z, Gomez D, Wong V, Al-Mukthar A, Toogood G.J, Lodge J.P.A, Prasad K.R. "Predictors of early disease recurrence following hepatic resection for colorectal cancer metastasis" *European Journal of surgical oncology* 2007 mars, doi:10.1016/j.ejso.2007.01.005
23. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. "Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases" *Journal of American college of surgery* 2003 197:233-241
24. Masi G, Cupini S, Marcucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, Brunetti I.M, Pfanner E, Viti M, Goletti O, Filippini F, Falcone A. "Treatment with 5-Fluorouracil/Folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer" *Annals of surgical oncology* 2006 januar; 13(1):58-65
25. Nagano Y, Nojiri K, Matsuo K, Tanaka K, Togo S, Ike H, Shimada H. "The impact of advanced age on hepatic resection of colorectal liver metastases" *Journal of the American college of surgeons* 2005 oktober; 201(4): 511-6
26. Nelson R, Freels S. "Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver (review)." *The Cochrane Library* 2007, Issue 2
27. Nordlinger B, Guiguet M, Vailant J.C, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, Jaeck D. "Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients" *Cancer* 77:1254-1262
28. Osborne D, Pappas E, Alexander G, Boe B, Cantor A.B, Rosemurgy A, Zervos E. "A complication-free course ensures a survival advantage in patients after regional therapy for metastatic colorectal cancer." *The American surgeon* 2006 Juni:72(6):505-10
29. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset J.F, Saric J, Belghiti J, Piedbois P, Guimbaud R, Nordlinger B, Bugat R, Lazorthes F, Bedenne L. "Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial" *American journal of clinical oncology* 2006 november 24:4976-4982
30. Ruers T.J.M, Joosten J.J, Wiering B, Langenhoff B.S, Dekker H.M, Wobbes T, Oyen W.J.G, Krabbe P.F.M, Punt C.J.A. "Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: A prospective study" *Annals of surgical oncology* 2007 mars;14(3):1161-9
31. Shaw M, Rees M, Welsh F.K.S, Bygrave S, John T.G. "Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival" *The British Journal of surgery* 2006 april;93(8):457-64

32. Shimada H, Tanaka K, Matsuo K, Togo S. "Treatment for multiple bilobar liver metastases of colorectal cancer. " *Lagenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für chirurgie. 2006 April;391(2):130-42*
33. Sperti E, Faggiuolo R, Gerbino A, Magnino A, Muratore A, Ortega C, Ferraris R, Leone F, Capussotti L, Aglietta M. "Outcome of Metastatic colorectal cancer: Analysis of a consecutive series of 229 patients. The impact of a multidisciplinary approach" *Diseases of the colon and rectum 2006 oktober; 49(10): 1596-601*
34. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. "Long-term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases" *Annals of surgical oncology 2007 april: 14(4): 1336-46*
35. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. "Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer" *European journal of surgical oncology; 2007 april;33(3):324-8*
36. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Spinelli A, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, Neumann U, Neuhaus P. "Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer" *International Journal of colorectal disease 2007 februar 21*
37. Titu L.V, Breen D.J, Nicholson A.A, Hartley J, Monson J.R.T. "Is routine magnetic resonance imaging justified for early detection of respectable liver metastases from colorectal cancer?" *Diseases of the colon and rectum 2006 juni; 49(6): 810-5*
38. Torzilli G, Montorsi M, Donadon M, Palmisano A, Del Fabbro D, Gambetti A, Olivari N, Makuuchi M. "Radical but conservative. Is the main goal for ultrasonography-Guided Liver resection; Prospective validation of this Approach" *Journal of the American College of surgeons 2005 oktober; 201(4): 517-28*
39. Vadeyar H.J. "Current therapeutic options for colorectal liver metastases" *Indian journal of gastroenterology 2007 januar-februar 26(1): 26-9*
40. Wang P, Chen Z, Huang W.X, Liu L.M. "Current preventive treatment for recurrence after curative hepatectomy for liver metastases of colorectal carcinoma: A literature review of randomized control trials" *World Journal of gastroenterology 2005 juli 17; 11(25): 3817-22*
41. Yoon S.S, Kim S.H, Gonen M, Heffernan N.M, Detwiller K.Y, Jarnagin W.R, D'Angelica M, Blumgart L.H, Tanabe K.K, DeMatteo R.P. "Profile of plasma angiogenic factors before and after hepatectomy for colorectal cancer liver metastases" *Annals of surgical oncology 2006 mars; 13(3): 353-62*