



Lokalablation av tumörer – minskar lidande och räddar liv

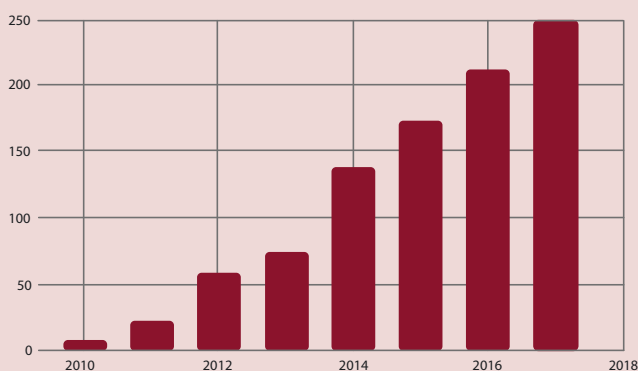
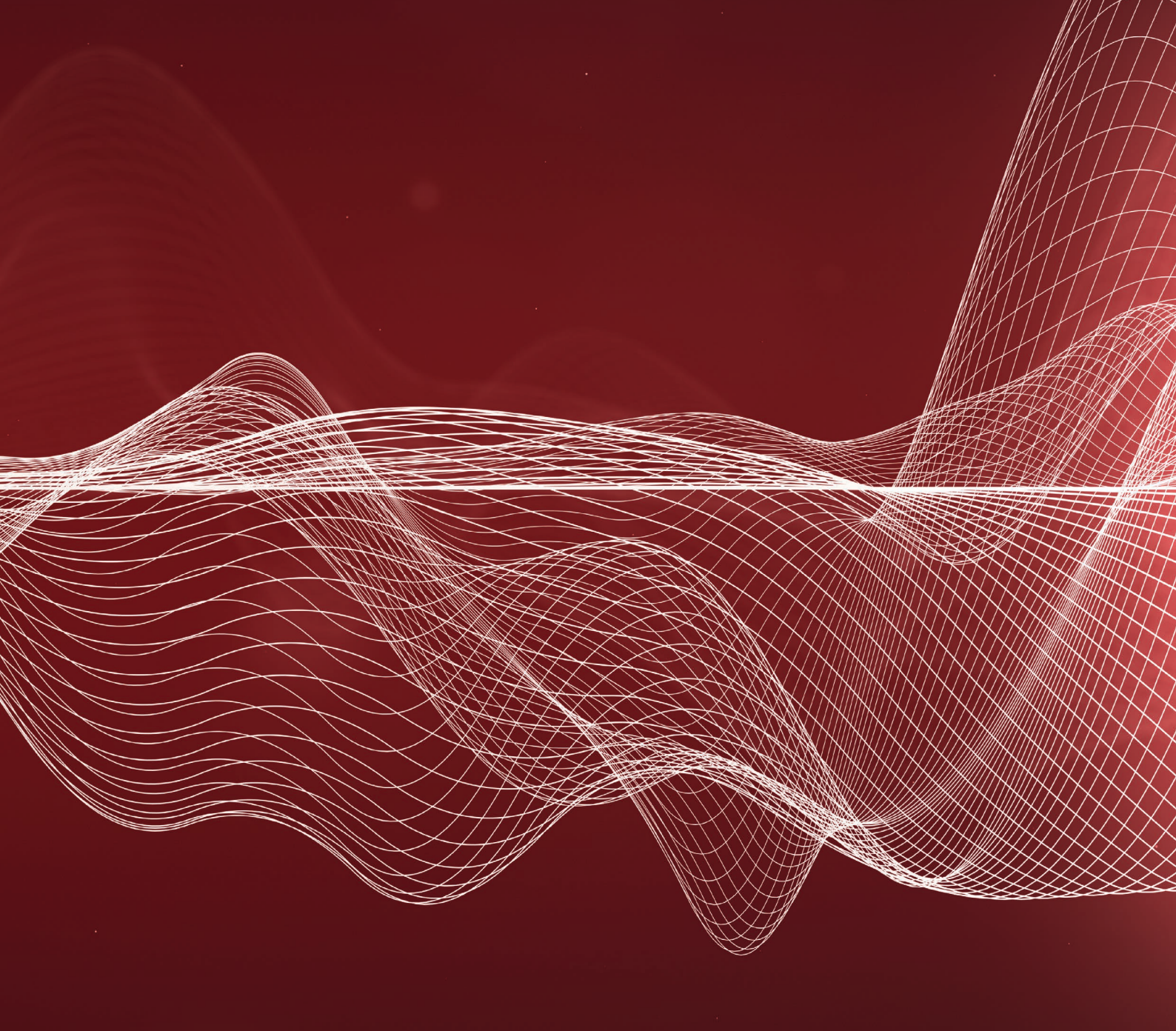
Nu har över 1 000 behandlingar utförts med ablationsteknik där primärtumörer och metastaser "värms bort" med hjälp av avancerad röntgenteknik och mikrovågor. Utvecklingen har gått snabbt framåt och flera olika forskningsprojekt pågår där vi ganska snart kommer att se resultat, skriver docent **Jacob Freedman**, överläkare vid Danderyds Sjukhus. Han är en av initiativtagarna till att implementera och utveckla tekniken både i Sverige och i samarbete med andra sjukhus i Europa.

I en avlägsen forntid, anno 2012, togs ett gräsrotsbeslut mellan leverintresserade kirurger i Stockholm att samla ablationsbehandlingar av levertumörer till Danderyds Sjukhus. Vi kom överens om att göra så eftersom den starka centraliseringsvägen hade sköljt med sig i princip all övre gastrointestinal cancerkirurgi till Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge varvid en kapacitetsbrist blev uppenbar där och en verksamhetsbrist uppenbar på DS. Beslutet kom att få stöd hela vägen upp i landstingsorganisationen och bli lite av ett referensexempel att visa upp för att illustrera ett gott samarbetsklimat. Ablationsverksamheten passar bra in i kirurgiklinikens minimalinvasiva ambitioner och vi hade redan en hel del erfarenhet i ämnet, bra kontakter med industrin och modern utrustning för ändamålet. Under åren som gått har verksamheten fått status som prioriterad inom sjukhuset och har slutligen landat i knät på verksamhetschefen på röntgen, enär en majoritet av alla behandlingar idag utförs perkutant. Aktiv forskning bedrivs och

för närvarande är tre doktorandprojekt igång samt flera multinationella studier.

År 2016 utfördes 324 perkutana, 117 öppna och 26 laparoskopiska leverablationer i Sverige enligt Socialstyrelsens öppna databas. Av dessa utfördes 186 (57 procent av rikets) perkutant och samtliga laparoskopiska på DS. Vi hjälper kollegor på samtliga universitetssjukhus med enstaka specialfall eller med att avhjälpa kötider. Verksamheten fortsatte att växa 2017 (figur 1) och vi har nu utfört mer än 1 000 behandlingstillfällen.

Under det senaste decenniet har leverkirurgin ökat kraftigt, mest till följd av resektioner av metastaser från kolorektal cancer, men i kölvattnet av detta även för andra metastaser och primära tumörer. Tekniska framsteg har gjort att man med låg morbiditet och mortalitet kan avlägsna allt större delar av levern. Fokus har helt skiftat från tumörrelaterade faktorer som antal och storlek till möjligheten att ha kvar en tillräckligt stor fungerande levercellsmassa. I en



Figur 1. Antal ablationstillfällen för levertumörer på DSAB, siffrorna inkluderar enskilda pankreas- och lungablationer men ej njurablationer (cirka 20/år).

”När gränserna för kirurgi skjuts framåt uppstår behov av alternativa tekniker för att uppnå tumörfrihet, och när man släppt tanken på stor kirurgi med breda marginaler och accepterat minimal kirurgi med små marginaler för att optimera förutsättningarna för framtida resektionsbehov har ablationsbehandlingen upplevt en renässans.”

frisk lever betyder det att cirka 25 procent av levervolymen skall vara kvar när resektionen eller resektionssekvensen är klar. Vid en sjuk lever behövs en betydligt större marginal (40–60 procent). Det har också klart visats att upprepade behandlingar ökar överlevnaden och det blir då också viktigt att redan från början planera för möjligheten till flera ingrepp, då cirka hälften av alla patienter med levermetastaserad kolorektal cancer kommer att få leverrecidiv. Samma sak gäller i princip för primär levercancer men här begränsas ofta resektionsmöjligheten av cirrhosgrad. Ett högt portatryck omöjliggör i princip större resektionskirurgi.

När gränserna för kirurgi skjuts framåt uppstår behov av alternativa tekniker för att uppnå tumörfrihet, och när man släppt tanken på stor kirurgi med breda marginaler och accepterat minimal kirurgi med små marginaler för att optimera förutsättningarna för framtida resektionsbehov har ablationsbehandlingen upplevt en renässans.

En kort historia om lokalablativ behandling: Begynnelsen är i allt väsentligt när man började att behandla mindre primära hepatocellulära tumörer med injektion av alkohol eller ättiksyra och fann att mer än hälften av behandlingarna resulterade i total nekros av behandlad tumör¹. I ett försök att förbättra dessa siffror modifierade man diatermiapparater för att leverera värme via elektricitet (radiofrekvensbehandling (RF)) eller kyla via flytande kväve (kryoterapi). Både RF och kryoterapi har klart överglänsit injektionsterapi och har funnit sig in i moderna vårdprogram för bland annat levercancer och njurcancer. I levern finns även möjlighet att destruera primärtumör genom att devaskularisera transarteriellt (TAE eller TACE om man lägger till kemoterapi till emboliseringen). Ytterligare möjligheter finns att ge lokalbehandling med stereotaktisk radioterapi (SBRT) och fokuserat ultraljud (HIFU). Dessa har fördelen av att ej vara invasiva (dock kräver ofta SBRT att man deponerar en guldmärk i vävnaden) men bevisläget är inte i nivå med termoablation. Kryotekniken är dyr och mer riskfylld då det

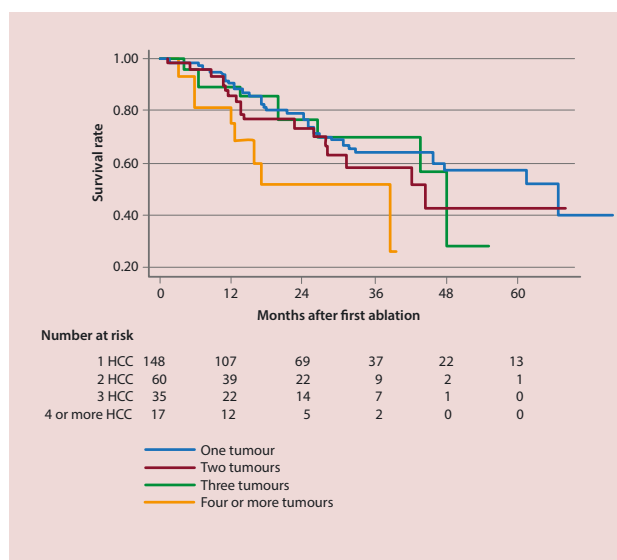
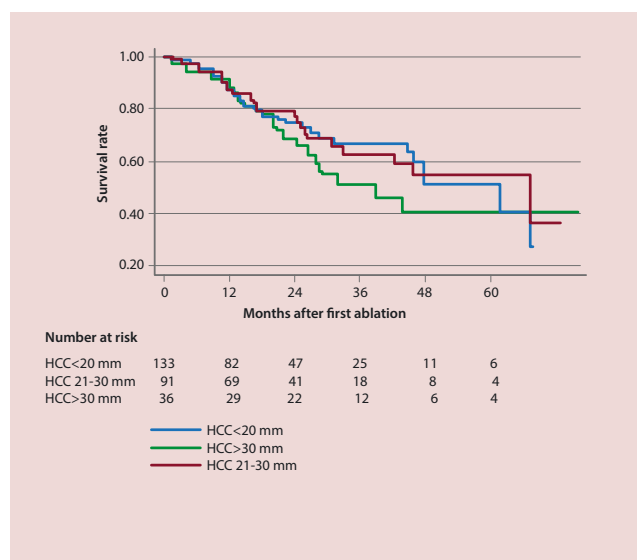
finns risk för större blödningar och allergisk chock. Värme är därför oftast den cellödande teknik som används. Under senare år har mikrovågor kommit att ersätta RF då energitillförseln är betydligt snabbare vilket gör att större tumörer och tumörer nära större kylande kärl kan behandlas mer effektivt och snabbt. Snabbheten kan vara väsentlig om man behandlar flera tumörer vid samma tillfälle. Nackdelen med värmeablation är om tumören ligger nära värmekänsliga strukturer som gallgångar eller tarm. Det alternativ man då kan nyttja är irreversibel elektroporering varvid strömstötar ges genom tumören mellan nålelektroder som sätts runt tumören. Vanligen ges 90 korta pulser om 3 000 V och 30 A per nålpar, synkat till EKG så att dessa defibrileringsstötar ges när hjärtat är refraktärt. Man får då ett cellsönderfall eftersom membran-lipoproteiner slås sönder och cellens homeostas punkteras. Mycket lite värmeeffekt uppstår och kollagena strukturer förblir intakta.

ABLATIONSBEHANDLINGENS PLATS ENLIGT GUIDELINES

HCC: Guidelines från Kina, Japan, USA och Europa de senaste fyra åren uppger samstämmigt att situationer med 1–3 tumörer <3 cm och vid en leverfunktion som ej medger resektion, är behandlingsbara med kurativt syftande ablation. Vid tumörer upp till 5(7) cm rekommenderas kombination av TACE och ablation. En förutsättning är att patienten ej är en transplantationskandidat, metastasfrihet och Child-Pugh stadium A-B med ett performance status på 0–2.²

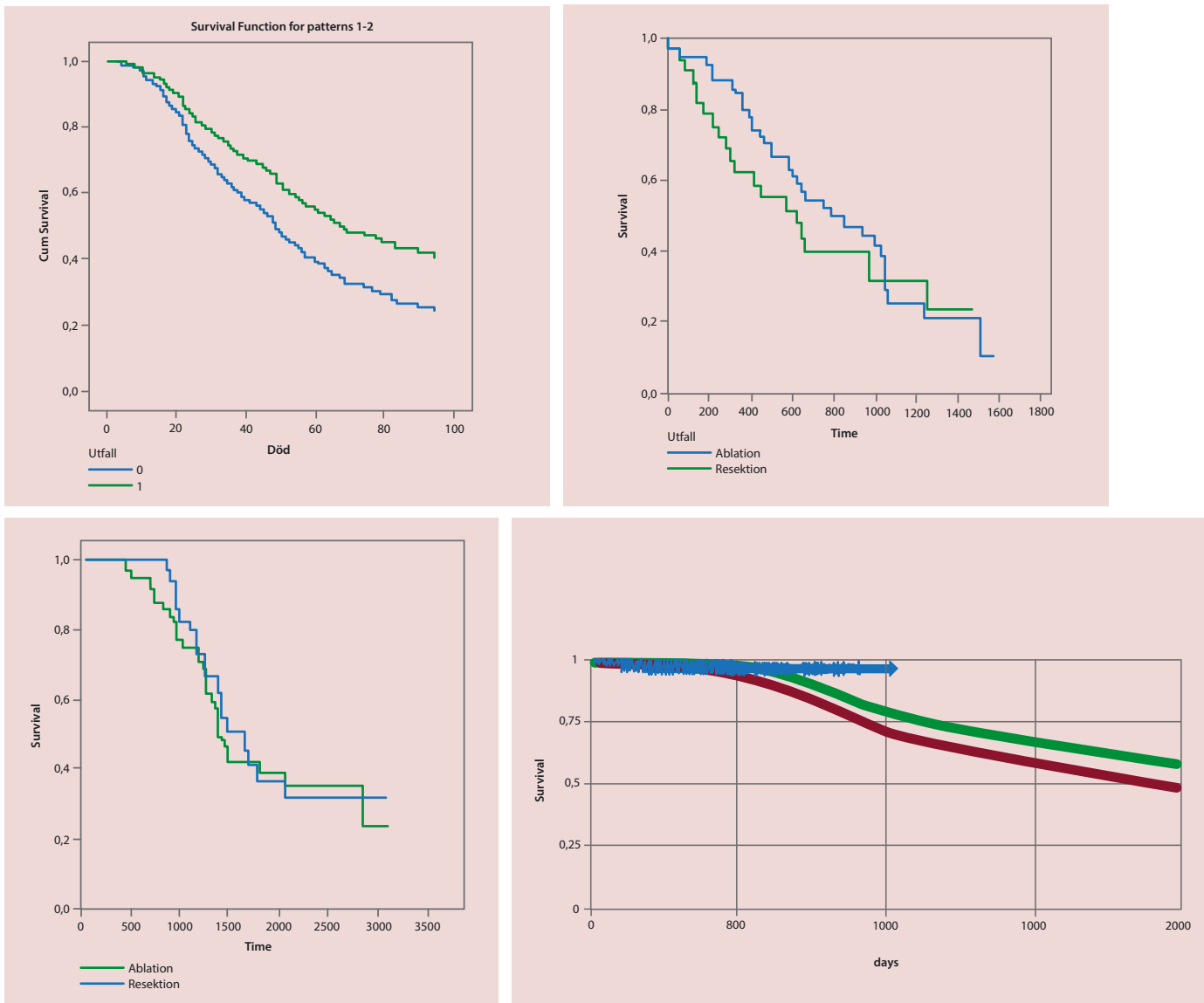
Kolorektala metastaser: När resektion ej är möjlig eller vid förekomst av oligometastatisk-situation (1–3 platser, 5 eller fler tumörer inklusive primär) och maximaldiameter på 3 cm, kan ablation av lever och även lungmetastaser vara kurativt syftande med mindre komplikationsproblematik än resektionskirurgi.^{3,4}

Neuroendokrina metastaser: Denna unika situation är olik all annan levermetastaser. Patienterna har bättre överlevnad och syftet med kirurgi är symptomatisk och ej kom-



Figur 2. Överlevnad efter ablationsbehandling av Hepatocellulär cancer (HCC) fördelat på storlek och antal, resultat från ablationsverksamheten i Stockholm.

••• ablationsteknik



Figur 3. Ablationsbehandling av kolorektala levermetastaser. Övre vänster visar propensity score-analys av mikrovågsbehandlade (blå) patienter jämfört med resekerade (grön) ur svenska leverregistret. Undre vänster visar omatchade data vid ett tredje ingrepp och övre höger visar omatchade data vid multipla levermetastaser. Undre höger visar aktuell överlevnad i MAVERRIC-studien där den blå kurvan visar överlevnaden på dem som ablaterats och de andra två kurvorna visar ett referensvärde med övre och nedre 95 % konfidensintervall för 484 patienter med 1–5 metastaser, <3 cm i diameter, från leverregistret – dock ej matchade data ännu.

”Kolorektala levermetastaser kan effektivt behandlas med ablation när de är små.”

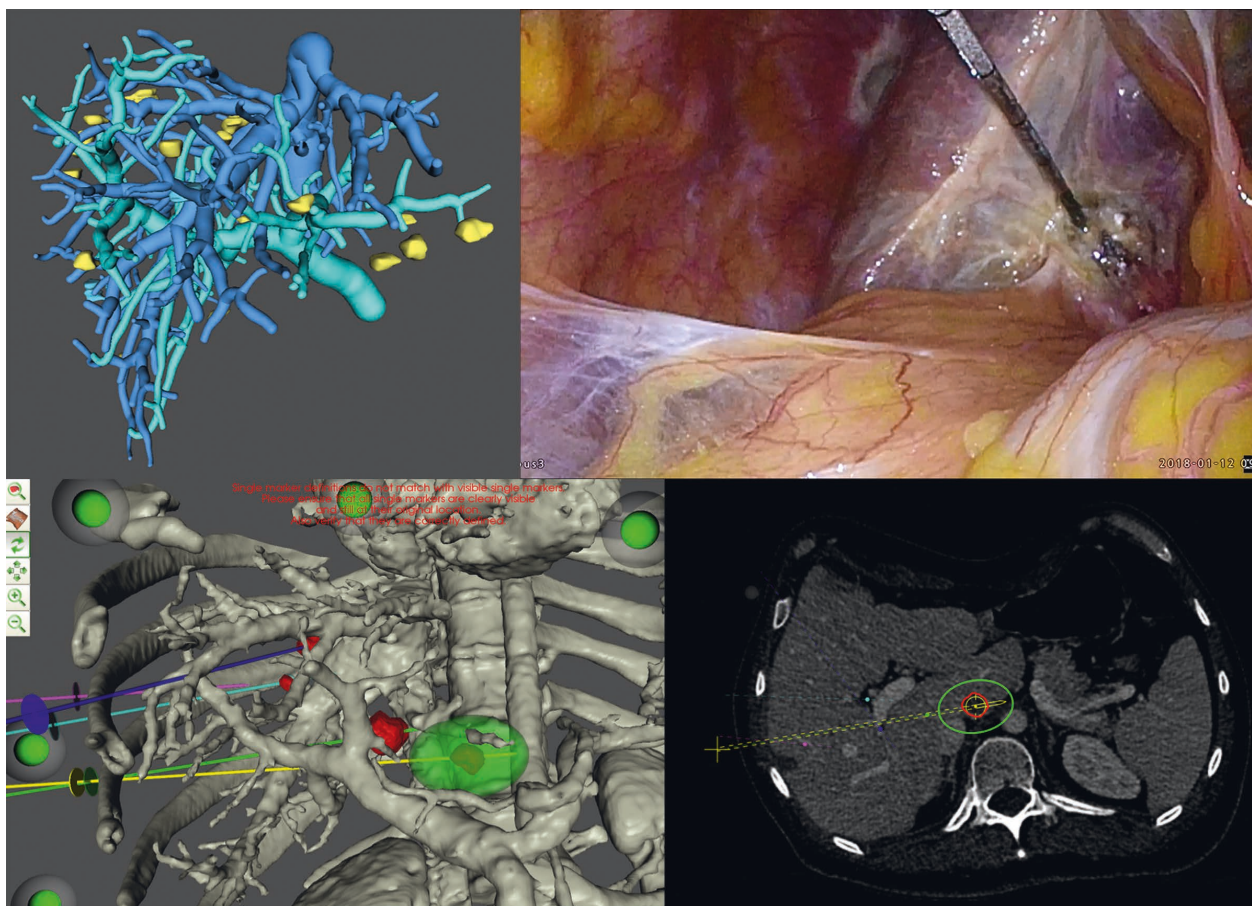
plett resektion. Levermetastasbehandling verkar ha en positiv inverkan på överlevnad. Debulking kan genomföras kirurgiskt med tillägg av operativ ablativ behandling eller som perkutan ablation. Kirurger brukar föredra resektionsbehandling.⁵

Andra levermetastaser: Bevisläget är mycket svagt och eftersom resektionskirurgi sällan lönar sig överlevnadsmässigt så finns i dagsläget inga bevis för att ablationsbehandling skulle kunna vara av nytta. Specialfall kan ofta identifieras på multidisciplinära tumörkonferenser.⁶

Njurcellscancer: När resektion är olämplig, när njurfunktion behöver sparas, om tumören är <4 cm och perifert lokaliserad.^{6,7} Dessa tidiga njurtumörer har ett ofta benignt förlopp och nyttan av kirurgi eller ablation avseende överlevnad är debatterad.

VERKTYGLÅDAN

För att kunna bedriva en komplett ablationsverksamhet behövs tillräckligt många interventionister (kirurger eller radiologer) för att bedriva ablationsverksamhet varje vecka året runt. Till sin hjälp behöver de termoablationsutrustning (mikrovågsmaskin eller RF-maskin) vilket täcker in 90 procent av ablaterbara levertumörer. För att klara resten behövs elektroporeringsutrustning, eller ren alkohol att injicera i enstaka unika fall. För att få energin på den plats där tumören ligger behövs kunskap i hur man använder ultraljud- och DT-ledd punktionsteknik. För att minska recidiv-



Figur 4. Över vänster: 3d-modell av alla levermetastaser. Över höger: Exempel på laparoskopisk tumörablation med mikrovågor. Nedre vänster: 5 små recidiv markerade i rött i 3d-rekonstruktion av leverområdet med revben, njurar och större kärl synliga. Streck visar planerade nålbanor för ablationsbehandling och den gröna ovalen visar beräknad ablationsvolym för den tumören. Nedre höger: Samma tumör i 2d.

risken bör detta bedrivas med fusionsteknik och datorstöd. I våra händer har lokalrecidivfrekvensen minskat från 30 procent till 13 procent sedan vi införde sådan teknik. 90 procent av levertumörerna går då att nå perkutant till alla delar av levern. De återstående 10 procenten nås bäst genom laparoskopisk teknik och även här kan datorassisterade system och bildanalys vara till stor hjälp liksom laparoskopiskt ultraljud.

När man når upp i våra volymer krävs ett DT-labb 1–2 dagar per vecka och ett ultraljudslabb i samma utsträckning.

RESULTAT

För HCC uppnås i Sverige samma resultat vid mikrovågsbehandling som vid resektion, dock till betydligt lägre vårdkostnader och komplikationer. Mycket talar för att ablationsbehandling kommer att bli ett förstahandsalternativ vid behandling av tumörer som är mindre än 3 cm och färre än 3, när transplantation ej är möjlig. Redan idag selektaras en del patienter till aktiv behandling trots att de ligger utanför Barcelonakriterierna. Överlevnaden för dem ses nedan i figur 2, och resultaten talar för en mer aktiv hållning än vad guidelines föreskriver, något som allt mer tydliggjorts under senare år från flera större centra i öst och väst.

Kolorektala levermetastaser kan effektivt behandlas med ablation när de är små. Vi har i ett studentprojekt av Gabriella

Dal (examensarbete 2017, läkarutbildning Karolinska Institutet) undersökt överlevnaden efter ablation jämfört med resektion när man gör ett försök att justera för selektionsbias genom propensity score-analys i leverregistret. I den analysen är det ingen statistiskt säkerställd skillnad i överlevnad mellan patienter som resekerats och mikrovågsablaterats. Tittar man på behandlingar av oligometastatisk situation eller vid en tredje operation är det ingen som helst skillnad. Vid ett första ingrepp är överlevnaden bättre (om än ej statistiskt säkerställd) efter resektion, men analysen visar att vi inte kunnat justera all inklusionsbias i jämförelsen, sannolikt på grund av bristande möjlighet att kunna justera för komorbiditet. En analys som vi just nu tar data från slutenvårdsregistret för att kunna förbättra. Vi driver en europeisk multicenterstudie med deltagare i Bern och Groningen, där patienter med 1–5 metastaser med maximal storlek på 3 cm och som går att nå perkutant, primärbehandlas ablativt och där sedan överlevnaden skall jämföras med matchade kontroller från svenska leverregistret. MAVERRIC-studien har inkluderat 80 av 100 patienter och beräknas bli färdiginkluderad till sommaren. Primär endpoint är 3-årsöverlevnad men vi kommer även att titta på 5- och 10-årsöverlevnad, tekniska utfall, komplikationsfrekvenser, omoperationsfrekvenser och hälsoekonomiska konsekvenser.

Ett komplext ablationsförfarande illustreras av denne patient i fyrtioårsåldern som insjuknat i sigmoideumcancer och där preoperativ utredning visat ett tjugotal levermetastaser i alla segment men alla under tre centimeter i diameter, fallet bedömdes på regional MDT som palliativt och kemo-terapi inleddes i detta syfte. En första linjens behandling gav ingen respons varför man bytte till second line, man fick nu en klar respons där en tredjedel av metastaserna inte längre var synliga. Man lyfter nu frågan om ablationsbehandling skulle kunna vara möjlig och remitterar med denna fråga till oss. Vi finner detta genomförbart och genomför ett tvåstegsförfarande där vi först med laparoskopisk teknik abladerar alla tumörplatser som vi kan komma åt den vägen, för att i en andra seans åtgärda segment 7+8 perkutant i datortomograf med mikrovågor. Patienten överstår dessa ingrepp väl med 1+1 vård dygn och blir sedan av med sin primärtumör på hemorten. Vid halvårsuppföljning ses sedan 5 små nya levermetastaser som även de abladeras i DT med ett ytterligare vård dygn i Stockholm (Figur 5.). Fortsättning följer och det är givetvis stor risk att det med tiden kommer att visa sig nya metastaser. Måhända har man tills dess kommit längre i immunoterapi då det finns data som talar för att en lokal ablationsbehandling kan dra igång en tillfälligt immunologisk aktivitet som skulle kunna gå att utnyttja i abscopalt syfte. Studier på det temat är på gång genom EORTCs försorg och vi kommer att medverka.

REFERENSER

1. Shiina S, Tagawa K, Unuma T, Terano A. Percutaneous ethanol injection therapy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1990 May;154(5):947–51.
2. Xie D-Y, Ren Z-G, Zhou J, Fan J, Gao Q. Critical appraisal of Chinese 2017 guideline on the management of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2017 Dec;6(6):387–96.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1386–422.
4. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, Pentheroudakis G, Yamazaki K, Xu R-H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):44–70.
5. Pathak S, Dash I, Taylor MR, Poston GJ. The surgical management of neuroendocrine tumour hepatic metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(3):224–8.
6. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol.* 2017 Feb 18;9(5):242–51.
7. Guo J, Ma J, Sun Y, Qin S, Ye D, Zhou F, et al. Chinese guidelines on the management of renal cell carcinoma (2015 edition). *Ann Transl Med.* 2015 Nov;3(19):279.

JACOB FREEDMAN, DOCENT VID
KAROLINSKA INSTITUTET, KIRURG OCH
ÖVERLÄKARE PÅ DANDERYDS SJUKHUS,
JACOB.FREEDMAN@KI.SE



- ▶ **Kostnadsfritt behandlingsstöd**
- ▶ **Enkelt** – samlingsplattform med fokus på instruktionsfilmer
- ▶ Även som **APP** – notiser för nypubliceringar

INSTRUKTIONSFILMER INOM ONKOLOGI FÖR DIG OCH DINA PATIENTER

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

