

# ABLATION – Plan **B** när leverkirurgi inte är möjlig

Leverkirurgin har utökats starkt det senaste decenniet till följd av tekniska landvinningar och ökad kunskap om dess effekt vid levertumörer. Men när kirurgi inte är möjlig kan man behandla med ablationsteknik i stället, en teknik som håller på att utvecklas från att ha varit rent palliativ till att bli kurativt syftande. Här presenterar docent **Jacob Freedman**, kirurg vid leververksamheten, Danderyds sjukhus, Stockholm några av de senaste landvinningarna inom ablationsområdet.

**D**en primära behandlingen av levertumörer är kirurgi. Tumörens läge, omfattning och patientens allmäntillstånd omöjliggör ibland omfattande, kurativ leverkirurgi. Som ett alternativ finns ablationsbehandling. Den senaste tiden har metoden gått från att vara rent palliativ till kurativt syftande och är i dag en del av den kirurgiska strategin för att bota patienter med levertumörer. Ett av problemen är den relativt höga recidivfrekvensen vid ablationsbehandling. I takt med att gamla navigationsmetoder förbättras och nya utvecklas kan dessa problem minska.

#### KIRURGISK BEHANDLING AV LEVERTUMÖRER

Tumörer i levern delas upp i primära, som är direkt sprungna ur leverceller, och sekundära, som är metastaser. Just levern är den vanligaste platsen för metastaser i buken.

**Primära levertumörer** Hepatocellulär cancer uppträder oftast i levern till följd av en kronisk inflammatorisk påverkan som vid cirrhos, steatos, NASH eller vid metabola kroniska leversjukdomar men kan även uppträda spontant i en i övrigt frisk lever. Om levern är i grunden sjuk är den bästa behandlingen att helt byta ut den, det vill säga levertransplantation.

Indikationen för levertransplantation bestäms av Milano-kriterierna och förutsätter en tumör på max fem centimeter eller tre tumörer mindre än tre centimeter, ingen extrahepatisk växt och ingen kärlinvasion. Om tillräckligt med fungerande levervävnad kan lämnas kvar är kirurgisk resektion ett alternativ. Detta kan endast utföras på en lever med ingen eller lätt cirrhos (Child-Pugh grad A) och i begränsad omfattning vid måttlig cirrhos (Child-Pugh grad B).

Cholangiocarcinom (gallgångscancer) uppträder ofta sekundärt till ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd i gallvägarna, exempelvis vid primär skleroserande kolangit, men kan även uppträda spontant. De delas ofta upp i intrahepatiska, hilära (Klatskintumörer) och extrahepatiska. Gallblåsecancer kan även betraktas som en variant av cholangiocarcinom. Om man kan utföra en resektion med bevarande av tillräcklig leverfunktion är detta att betrakta som förstahandsvalet.

**Metastaser** Levern är det organ i buken dit flest maligniteter metastaserar. Levermetastaser delas vanligen upp i tre kategorier: the good, the bad and the ugly. Den sista kategorin utgör primärtumörer där levermetastaskirurgi inte leder till förlängd överlevnad, till exempel esofagus cancer, pankreas cancer och gallblåsecancer. Metastaskirurgi har däremot visat sig var mycket väl motiverat (the good) vid primärtumörer i kolon, rektum och neuroendokrina tumörer. I mellangruppen (the bad) finner man primärtumörer som bröstcancer, melanom, ovarialcancer, testikelcancer och GIST för att ta några exempel.

#### ABLATIONSBEHANDLINGENS PLATS

När resektionsbehandling i levern är onkologiskt motiverad men inte kan genomföras är ablationsbehandling ett alternativ. Orsaker till att resektionsbehandling inte är aktuell kan vara att patientens allmäntillstånd och övriga sjukdomar inte medger större kirurgi eller att resektionen blir så omfattande att patienten riskerar att utveckla leversvikt. Detta är beroende av patientens totala leverfunktion. En frisk lever medger att tre fjärdedelar resekeras och inom ett år har en logaritmisk tillväxt skett av kvarvarande lever så att 80–90 procent av ursprungsvolymen återtagits. Vid svår levercirrhos är varken kirurgi eller ablationsbehandling aktuell men vid medelsvår cirrhos är ofta lokal tumörbehandling förstahandsalternativet. Det kan vara en lokal resektion, ablation, transarteriell kemoembolisering eller fokal strålbehandling.

#### ABLATIONSTEKNIKER

Utvecklingen har gått från injektionsbehandling med exempelvis ren etanol mot termisk behandling med antingen kyla eller värme. Kyla kan ges med flytande kväve och värme med radiofrekvensteknik (RF), laser, fokuserat ultraljud eller mikrovågor (MWA).

Den senaste tekniken är irreversibel elektroporering (IRE), en teknik som destruerar cellmembran med endast minimal värmeeffekt och därmed bevarar bindvävsstrukturer. På Danderyds sjukhus använder vi oss av MWA och håller på att lära oss IRE-tekniken.

**MWA** Mikrovågstekniken fungerar på samma sätt som uppvärmningen i en mikrovågsugn. Vid spetsen på en ablationsnål finns ett mikrovågselement som vid aktivering sätter vattenmolekyler i dess närhet i svängning varvid värme alstras. Penetrationen i vävnaden är cirka två centimeter med ett 2,4 MHz system. Större ablationer åstadkoms genom värmespridning från denna centralzon. Man kan få ablationsvolymen upp till en diameter på 5–6 centimeter vid en ablation i sex minuter. Apparaten är enkel att ställa in, på samma sätt som mikrovågsgugnen ställer man in effekt och tid. Och den är snabb, ungefär en centimeter per minuts ablation upp till sex minuter.

Förutom ablationens tumöravdödning sker även en denaturering av tumörantigen vilket kan fungera immunaktiverande. Detta är bevisat i både djur- och humanstudier. Hur stor effekt detta har för tumörbehandlingen är dock okänt.

Nackdelar med mikrovågsbehandlingen är att den värmekoagulation som erhålls även kan förstöra strukturer som man vill ha oskadade, exempelvis centrala gallgångar och kärl, närliggande ventrikel/tarm, hjärta, diafragma och bukvägg. Vid behandling av tumörer nära större levervener får



## ••• levercancer

man även räkna med att cirkulationen har en avkylande effekt och man riskerar att få en sämre ablation. Denna effekt är dock betydligt mindre uttalad än vid långsammare vävnadsvärmning som exempelvis RF.

**IRE** Vävnadssönderfall fås genom att cellmembran slås sönder med hög spänning genom nedstuckna elektrodnålar med minimal termisk effekt vilket gör att kollagen och andra extracellulära strukturer förblir intakta. Det betyder att närliggande kärl och gallgångar fortsätter att vara öppna och att tekniken med fördel kan användas centralt i levern och även i pankreas, vilket håller på att öppna spännande utvecklingsmöjligheter och där Uppsala har ett aktivt utvecklingsarbete. Ablationerna görs med flera nålar, ofta 2–4 med ett avstånd på två centimeter vilket gör att det är mer komplicerat att få till och det tar längre tid per ablation och volymerna blir något mindre än med MWA.

### NÄLGUIDNING FÖR PRECISION

Det avgörande för en bra ablation är att få ablationsnålen på rätt plats och mycket av utvecklingsarbetet rör just detta, hur man med ultraljudsteknik, datortomografiteknik och operation kan få hög precision i nålplaceringen.

**Ultraljud (UL)** är en utmärkt metod när man kan se tumör och nål i realtid. Ultraljud kan användas perkutant eller vid öppen kirurgi där proben placeras direkt på leverytan. Vid perkutan användning har det dock sina begränsningar. Man ser inte genom revben eller genom luftförande lungvävnad eller tarm, vilket gör att det kan vara svårt att se diafragma nära tumörer och ytliga tumörer bakom högra bröstorgsväggen. Man kan inte heller behandla tumörer som ligger nära ventrikel, gallblåsa eller kolon på grund av risk för perforation.

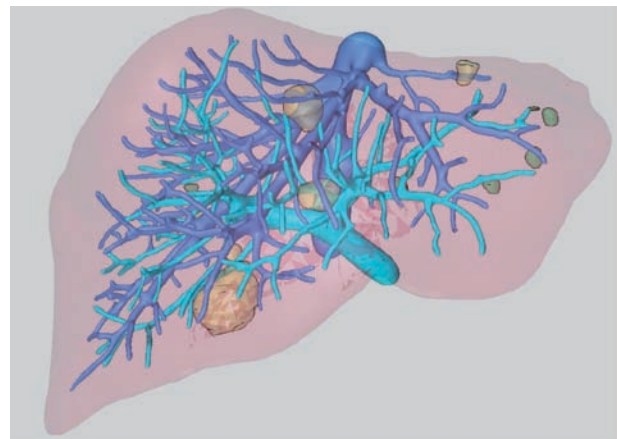
Man måste även kunna identifiera tumören och det går oftast men inte alltid, trots användande av kontrast. Ett ytterligare problem kan vara om man har flera tumörer som är närliggande enär ablationsbehandlingen ger så mycket ekogivande skuggor att det kan vara svårt att hitta nästa tumör när väl en är abladerad. Om man använder ultraljudet peroperativt, antingen öppet eller laparoskopiskt, kan problemen med närliggande organ, bukvägg och diafragma lösas genom att man manipulerar vävnaden till ett bra ablationsläge.

**Datortomografi (DT)** är en bra metod för tumörer som inte syns med ultraljud eller som ligger dolda bakom revben eller lungvävnad. Problemen med närliggande organ är desamma som med ultraljud men går inte att lösa med operation såvida man inte har en hybridsal med datortomografen i en operationssal. Problemet med DT är att få till ett bra nålläge eftersom det är knepigt att visualisera nålen och tumören medan man sticker. Det brukar lösas med att man går stegvis med upprepade DT-bilder. Nackdelen med detta är givetvis den stråldos som patient och behandlare utsätts för.

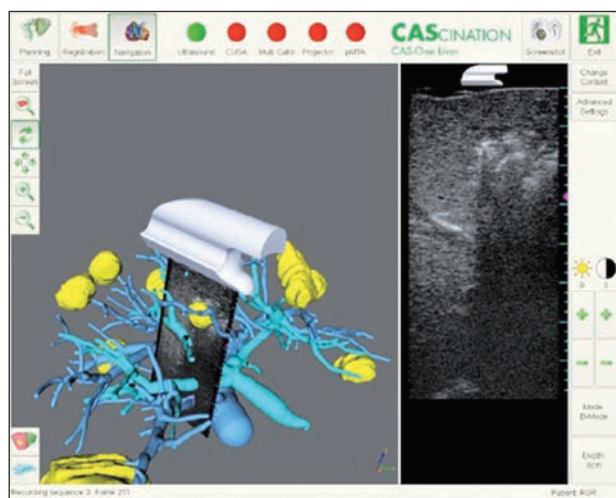
På operation med öppen buk eller med laparoskopi kan man taktiskt och visuellt lokalisera och abladera ytliga tumörer. Med hjälp av peroperativt ultraljud kan man nå djupliggande tumörer och de flesta ablationssituationer går att lösa. Ett problem är tumörer som inte syns, inte känns och inte är synliga med ultraljud. Det är ovanligt men förekommer.



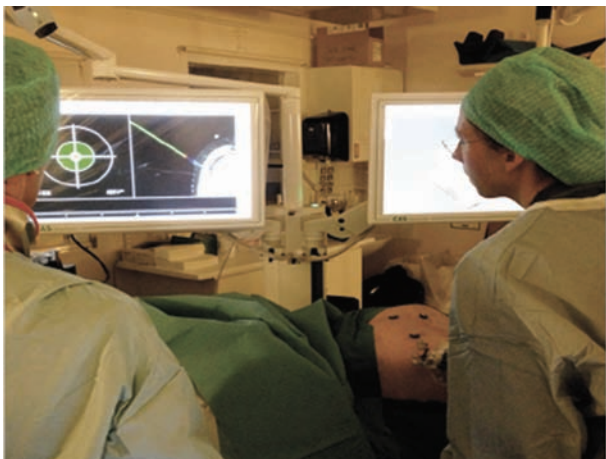
Figur 1. Operation med datorstyrd navigation av ablationsnål.



Figur 2. Mevis 3D-rekonstruktion av DT-bilder med portakärl, levervenor, tumörer och leveryta.



Figur 3. Presentation av multipla tumörer, portakärl och levervenor. Ultraljudsbilden i "fusion" till höger. (Reds. amm. Vi ber om ursäkt för bildkvaliteten pga skärmdump)



Figur 4. Här utförs mikrovågsablation av levertumör med datorassisterad nålplacering i syfte att öka precision och minska stråldos för patient och behandlare.

Ett annat problem är situationen med mycket god respons på kemoterapi vilket kan leda till att tumörplatsen inte går att lokalisera men där man ändå vill ge en behandling eftersom man vet att recidivriskerna är så pass höga. Upp emot 80 procent av koloncancermetastaser i levern som försvinner i DT/MR har fortfarande viabel tumörväxt i området.

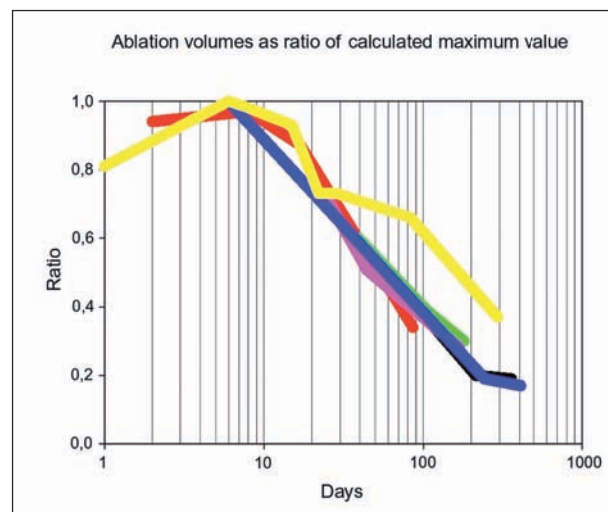
*”I dag ligger precisionen på under 10 millimeter men målet är att förfinas tekniken så mycket att man hamnar under 5 millimeter.”*

#### HYBRIDSYSTEM UTVECKLAS

För att komma runt många av de ovan nämnda problemen pågår en spännande utveckling av olika hybridssystem där man med modern bildbehandling och röntgendiagnostik kan kombinera de tre modaliteterna. Fusionsultraljud, där man lägger ultraljudsbilden på en tidigare DT-bild är en utvecklingslinje och datorassisterad navigation är en annan där man kan kombinera ultraljud, DT och operationssituationen med hjälp av ett GPS-liknande hjälpmedel (figur 1).

Det sistnämnda är en teknik som forskargruppen utvecklar tillsammans med Cascination AG i Schweiz. Den bygger på att man med två infraröda kameror kan lokalisera kirurgiska instrument, ablationsnålar och anatomiska landmärken för kirurgi eller ablation. I operationssituationen använder man en tidigare utförd CT- eller MR-undersökning av levern. Den skickas över internet till Mevis, ett tyskt företag som specialiserat sig på att göra avancerade 3D-bilder av tomografiska bilder (figur 2). Vi får sedan bilden tillbaka inom 1–3 dygn och kan ladda in den i datorn som är kopplad till navigationskamerorna. Nu paras anatomiska landmärken på patientens lever med 3D-modellen varpå metastaser kan brännas av en efter en, eller resektionslinjer väljas och resektionsverktyg guidas mellan kärl och tumörer (figur 3).

#### ABLATIONSVOLYMER ÖVER TID I RELATION TILL MAX ABLATIONSVOLYM



Figur 5. Figuren visar hur ablationsvolymerna avtar över tid efter mikrovågsablation, en process där nekrosen resorberas och ersätts med leverparenkym. Ablationsvolymen verkar tillta under den första veckan för att därefter minska logaritmiskt så att halva ablationsvolymen resorberats efter cirka 30 dagar och cirka en femtedel av ablationsvolymen är kvar efter ett år.

Källa: Freedman et al. Hepatogastroenterology. In press.

I dag ligger precisionen på under 10 millimeter men målet är att förfinas tekniken så mycket att man hamnar under 5 millimeter. Tekniken är mycket väl lämpad för laparoskopiska ingrepp. Problem med att levern förflyttas med andetaget i respiratorn kan till stor del övervinnas genom att använda jet-flow ventilationsteknik.

Navigations-tekniken använder vi även för DT-ledd ablation där man med hjälp av påklitrade hudreferenser kan navigera in ablationsnålen utan upprepad bildtagning och i valfri vinkel. Därmed reduceras stråldosen rejält, införandet av nålen går snabbare, stick i knepiga vinklar möjliggörs och förhoppningsvis ökar precisionen (figur 4).

#### UTVÄRDERING AV ABLATION

När är det optimalt att utvärdera ablationen? Det beror på vad du vill veta. Om det är ablationens storlek som efterfrågas, för att relatera till tumörstorleken, är det lämpligt att utvärdera när ablationsvolymen är som störst efter 3–10 dagar. Radikaliteten kan dock vara svår att fingraska eftersom det då fortfarande finns en hyperemi runt ablationshålan. Eventuell kvarvarande tumör är lättare att se efter 1–3 månader. Efter en månad har 40 procent av ablationsvolymen försvunnit i den leverregeneration som sker (figur 5).

Det är i första hand patienter med HCC eller kolorektala levermetastaser som ablationsbehandlas hos oss. Figur 6 visar Kaplan-Meierkurvor på överlevnaden hos dessa patienter, helt osekulerat. I gruppen kolorektala metastaser visas den grupp av patienter som har allt för spridd metastasering för att ha varit aktuella för resektionskirurgi, dessa i jämförelse med en



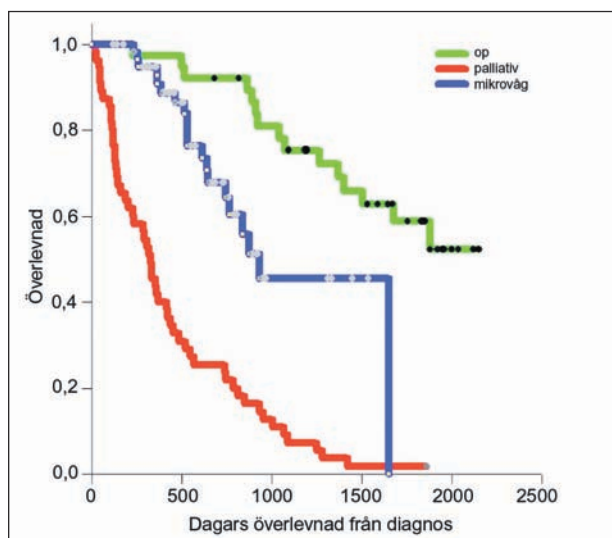
## ••• levercancer



CAMILIS-gruppen (Computer Assisted Minimal Invasive Liver Surgery), som med Eurostarsmedel just har satt igång ett utvecklingsarbete för laparoskopisk datornavigerad leverkirurgi.

Bakre raden: Silja Karlgren, Danderyds sjukhus, Jacob Freedman, DS, Jennie Engstrand, DS, Henrik Nilsson, DS, Stefan Weber, Berns universitet, Claes Lundström, Sectra. Mellersta raden: Dimitrios Felekidis, Linköpings universitet, Matteo Fusaglia, Cascination, Timo Ropinski, Linköpings universitet, Eduard Jonas, Karolinska universitetssjukhuset. Främre raden: Carla Ramirez, Sectra, Delphine Ribes, Cascination, Matthias Peterhans, Cascination

### ÖVERLEVNAD PATIENTER MED HCC ELLER KOLOREKTALA LEVERMETASTASER



Figur 6. Överlevnad hos patienter med färre än 20 metastaser som var mindre än tre centimeter och som saknade inoperabel extrahepatisk metastasering.

Förklaring: Op = patienter som resekerades, Palliativ = patienter som inte resekerades i jämförelse med patienter som fått behandling med multipla mikrovågsablationer.

kohort av patienter som vi studerar avseende metastaseringsmönster med mera, alla drygt 1 000 nysjuknade kolorektala cancerpatienter i Stockholmsregionen 2008, dels de som resekerades och dels de som fick palliativ behandling. I bägge dessa grupper endast de patienter som hade färre än 20 metastaser, mindre än 3 centimeter i diameter och frånvaro av icke resektabel metastasering i övrigt.

I arbetet med att förbättra ablationsverksamheten har vi följande forskningsinriktningar: 1. Förbättrad precision i den datorstödda navigationsutrustningen. 2. Utveckling av laparoskopisk datornavigerad kirurgi (CAMILIS-projektet). 3. Utveckling av ablationstekniken. 4. Studier avseende immunologiska effekter av tumörablation.

#### LÄS MER

Kuvshinoff B, Fong Y. Surgical therapy of liver metastases. *Semin Oncol.* 2007 Jun;34(3):177-85.

Knavel EM, Brace CL. Tumor ablation: common modalities and general practices. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2013 Dec;16(4):192-200

Peterhans M, Oliveira T, Banz V, Candinas D, Weber S. Computer-assisted liver surgery: clinical applications and technological trends. *Crit Rev Biomed Eng.* 2012;40(3):199-220.

JACOB FREEDMAN

KIRURG, DOCENT, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, DANDERYDS SJUKHUS, STOCKHOLM, JACOB.FREEDMAN@DS.SE

HENRIK NILSSON

KIRURG, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, DANDERYDS SJUKHUS, STOCKHOLM, HENRIK.NILSSON@DS.SE

JENNIE ENGSTRAND

ST KIRURGI, INSTITUTIONEN FÖR KLINISKA VETENSKAPER, DANDERYDS SJUKHUS, STOCKHOLM, JENNIE.ENGSTRAND@DS.SE

EDUARD JONAS

KIRURG, DOCENT, ÖAK, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, HUDDINGE, EDUARD.JONAS@KI.SE