

Epidemiologi, patologi og kirurgisk behandling av lever – og gallegangscancere og pankreascancer

Dyre Kleive, Overlege, PhD – Seksjon for HPB-kirurgi, Rikshospitalet

Takk for invitasjonen – hva kan jeg bidra med?

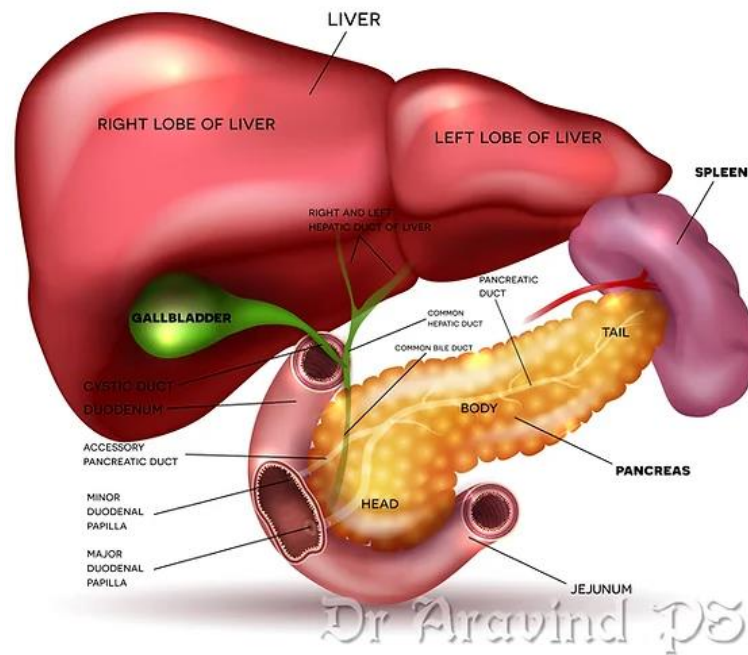
- Formål:
- Fortelle dere om hvordan vi som kirurger vurderer pasienter med maligne lidelser i lever, galleveier og pankreas (onkokirurgiske prinsipper)
- Fortelle litt om de hyppigste maligne lidelser vi møter på
- Litt operasjonsteknisk – hvis dere lurte dere unna på studiet blir dette kanskje siste sjanse!

Generelt

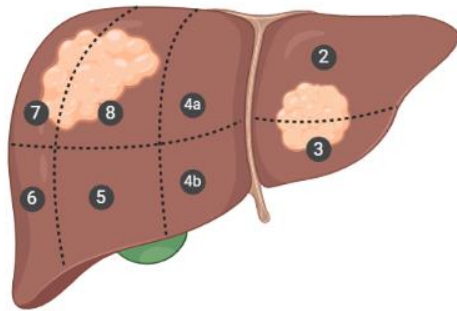
- Relativt alvorlige kreftdiagnoser med dårlig prognose
- For mange pasienter nokså omfattende kirurgiske inngrep med en betydelig morbiditet og mortalitetsprofil



Lever, galle og pankreas – et travelt område..

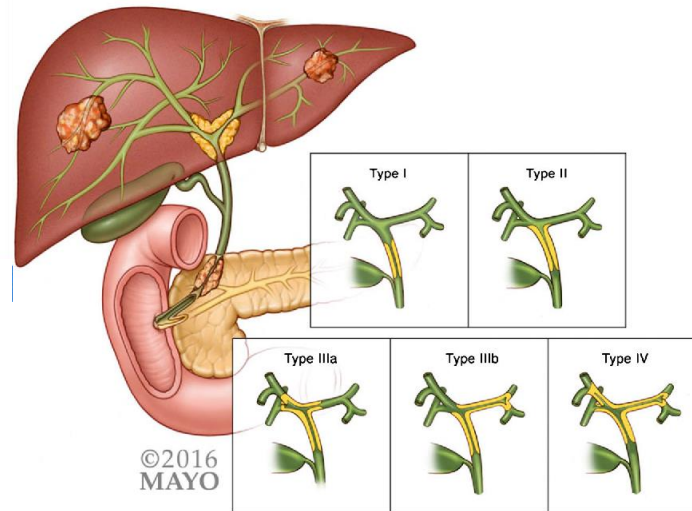


Disposisjon



Svulster i lever

- Colorektale levermetastaser
- Hepatocellulært carcinom
- Intrahepatisk cholangiocarcinom
- Non-colorektale-non nevroendokrine
- Premaligne lidelser

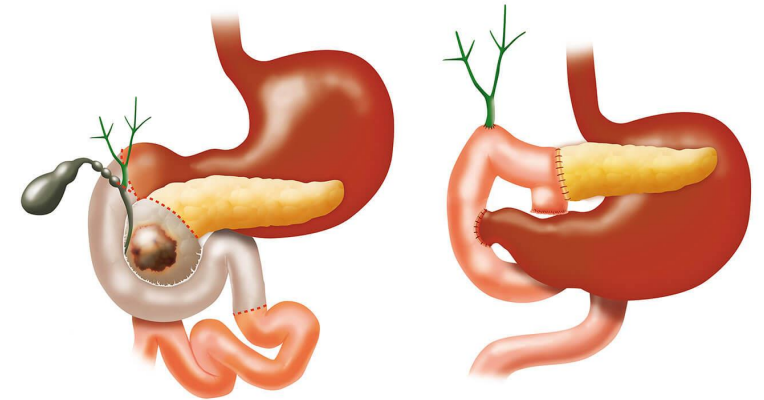


Svulster i galleganger

- Cholangiocarcinom
- Galleblærekreft

Svulster i bukspyttkjertelen

- Pankreaskreft
- Distalt intrapankreatisk cholangiocarcinom
- Nevroendokrine svulster
- Duodenalkreft
- Metastaser til pankreas
- Premaligne lidelser i pankreas



Disposisjon

- Kirurgisk behandling av colorektale levermetastaser
- Kirurgisk behandling av cholangiocarcinom
- Kirurgisk behandling av pankreaskreft

Colorektale levermetastaser - Forekomst

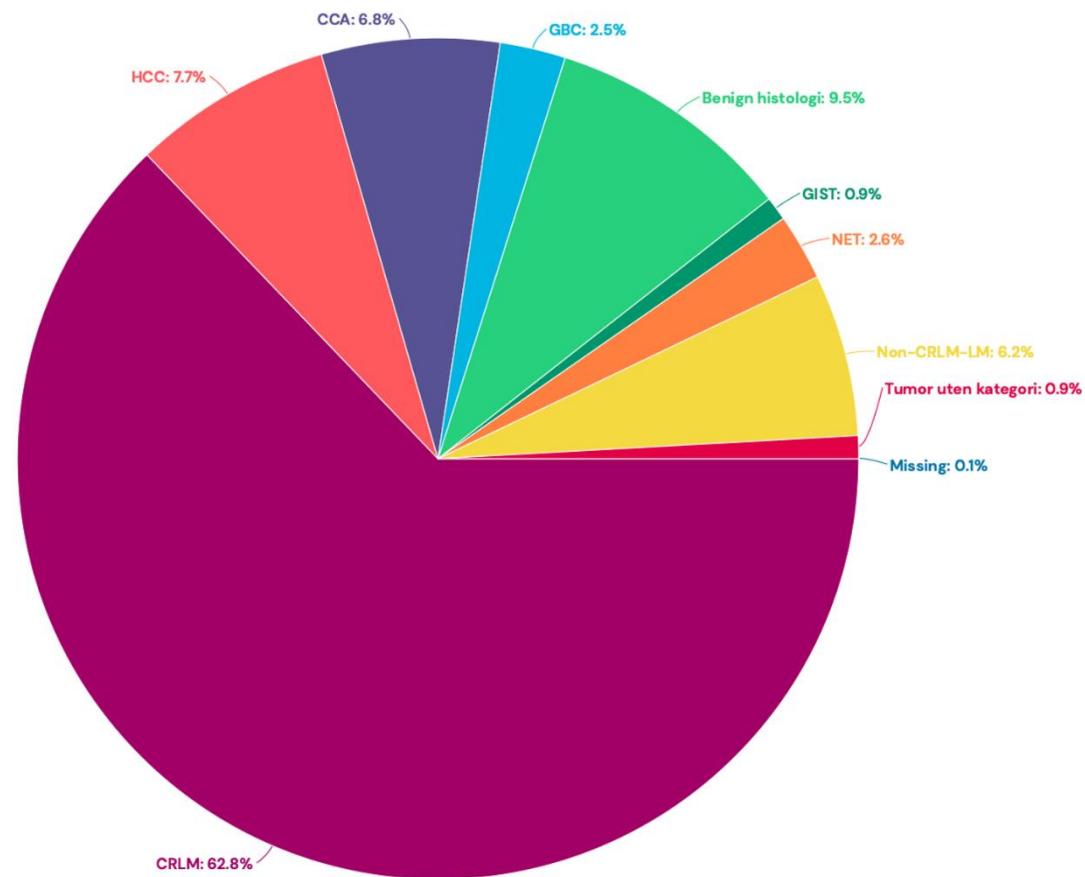
- $\approx$ 4500 nye tilfeller med CRC pr år
- $\approx$ 20 % har levermetastaser på diagnosetidspunktet
- $\approx$ Ytterligere 15- 20 % vil få levermetastaser på et senere tidspunkt
- Ca. 75 % av leverreseksjoner i Norge gjøres på indikasjonen CRC metastaser

Indikasjon leverreseksjon

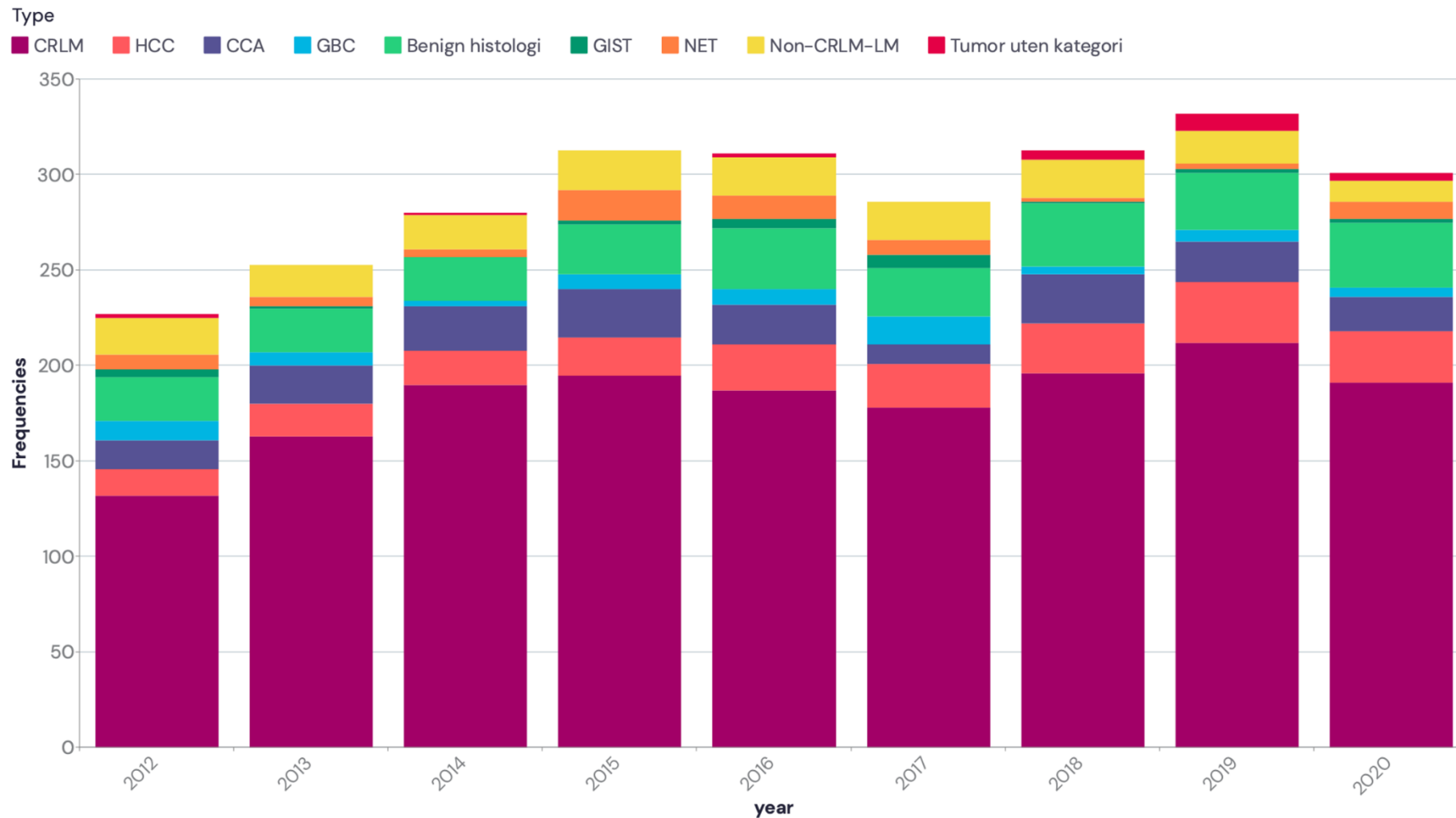
OUS perioden 2012-2021 (n = 2616)

Type

● CRLM ● HCC ● CCA ● GBC ● Benign histologi ● GIST ● NET ● Non-CRLM-LM ● Tumor uten kategori ● Missing



Diagnoser OUS per år



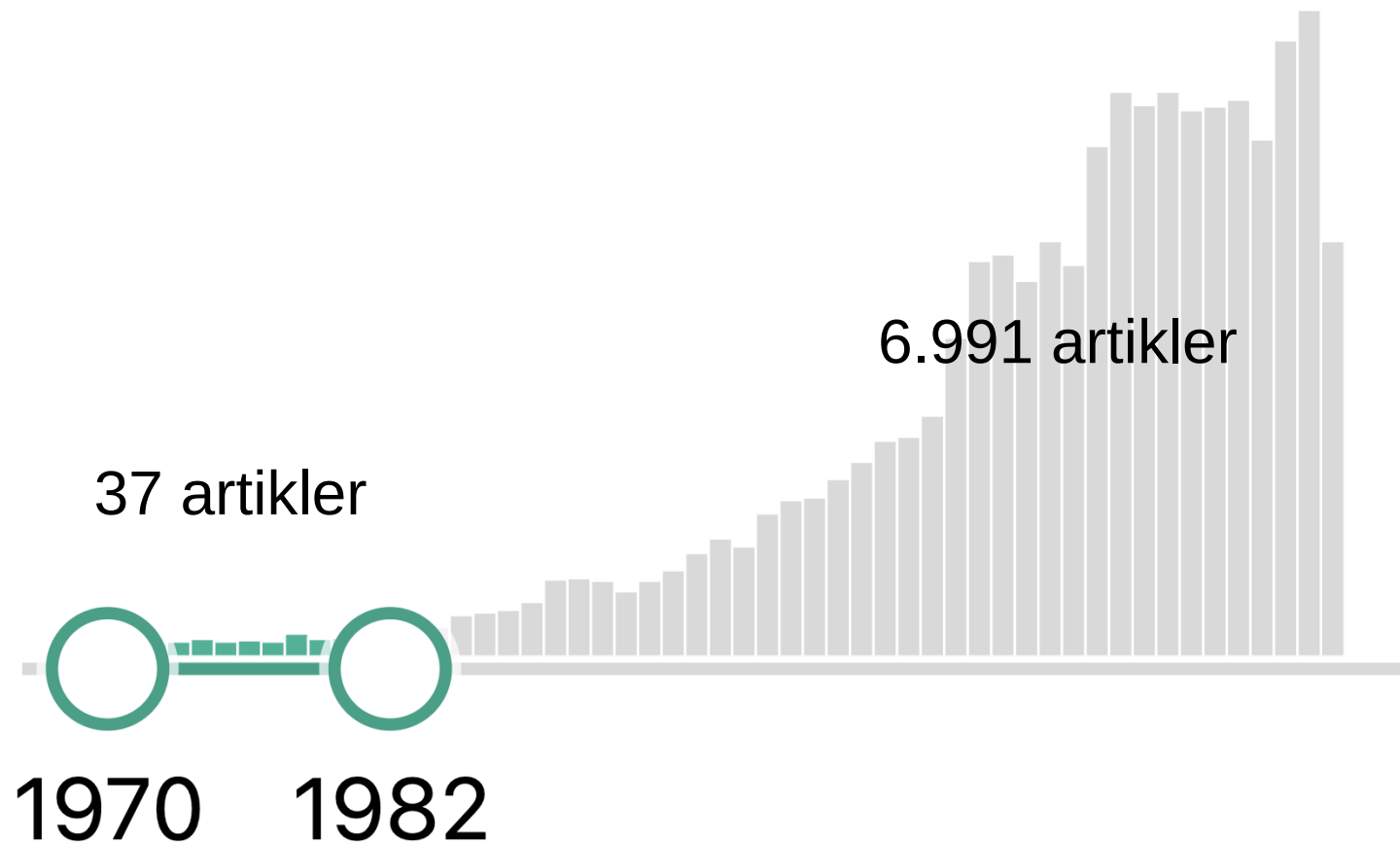
Generelt – kirurgi for colorektale levermetastaser

- En heterogen pasientpopulasjon
- Tallrike behandlingssekvenser og tekniske løsninger
- Ingen singel faktor utelukker potensialet for overlevelsesegevinst

Litt historikk

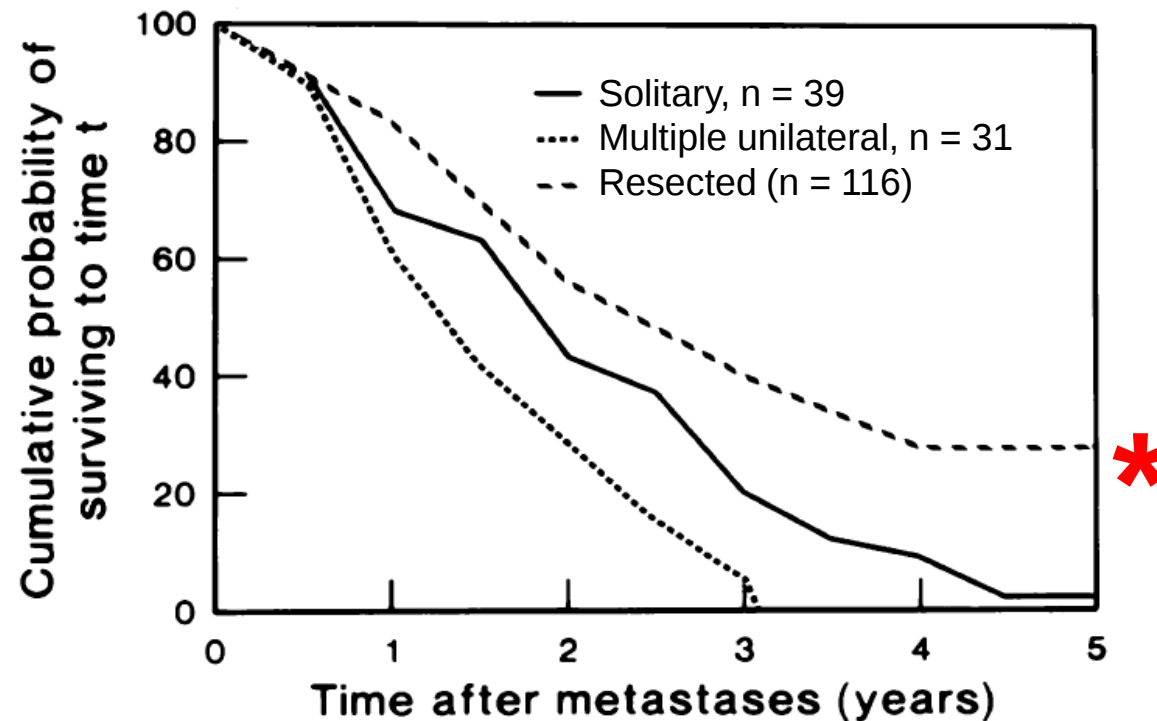
Hvordan så verden ut for 40 år siden:

PubMed: «liver resection colorectal liver metastases»



Median overlevelse for ubehandlet CLM: 4,5 mnd!

Reseksjon kan gi langtidsoverlevelse hos pasienter med colorectale metastaser

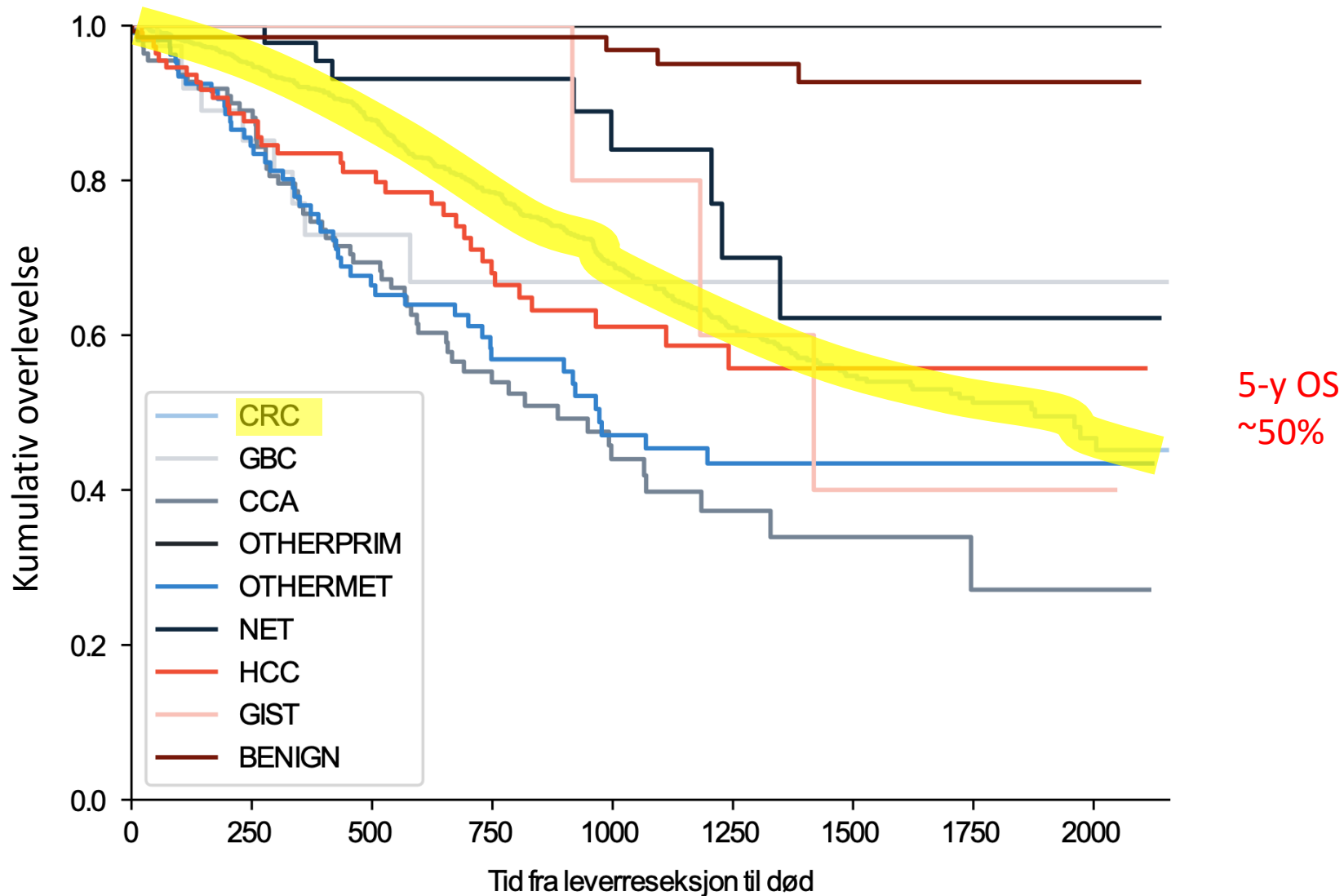


Martin Adson
Mayo Clinic
Rochester, MN

- 5 – års overlevelse på 25 % hos de som fikk kirurgi
- Men hvordan kan vi selektere de som vil ha gevinst av kirurgi?

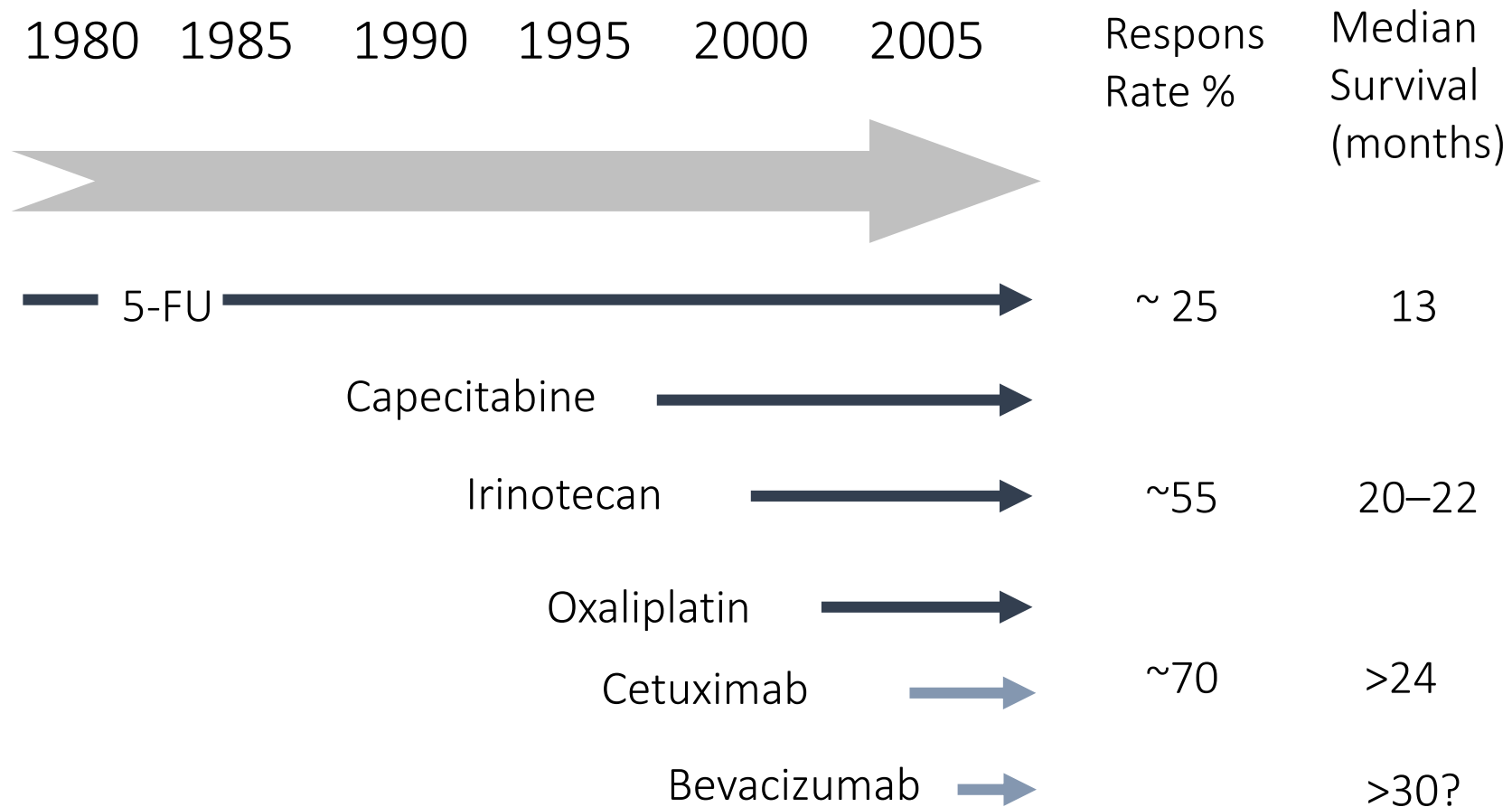
Overlevelse etter leverreseksjon (n = 1574)

OUS 2012-2017



Kjemoterapi til colorectale levermetastaser

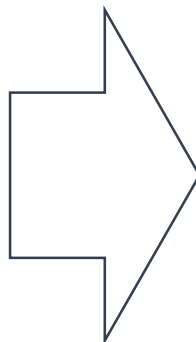
Historisk perspektiv



Dagens håndtering av pasienter med colorektale levermetastaser

Utredning

- Radiologi
 - 3-fase CT og MR lever
 - Kontrastforsterket UL
 - CT thorax (alltid)
 - PET (sjelden)
- Opplysninger om
 - Kjemoterapi
 - Primærtumor
 - CEA
 - Mutasjoner/MSS
 - Komorbiditet



MDT møte

- Alle pasienter blir vurdert på MDT møte
- Radiolog, onkolog, kirurg tar stilling til
 - Resektabilitet
 - Forslag til behandlingssekvens

Dette byr ikke rent sjeldent på lange diskusjoner...



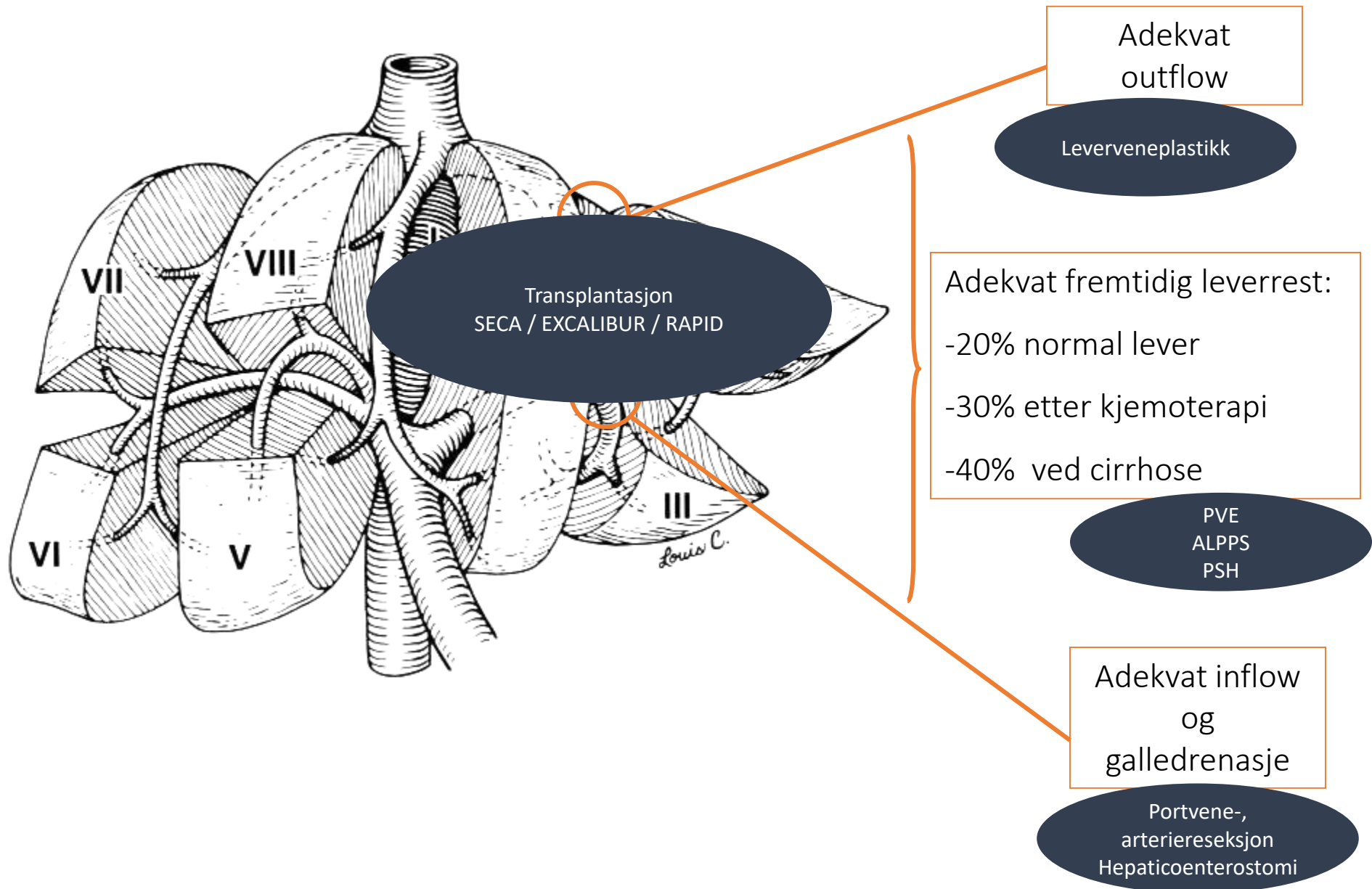
To årsaker

- Resektabilitet – dvs. hva som er mulig å få til rent teknisk
- Behandlingssekvens

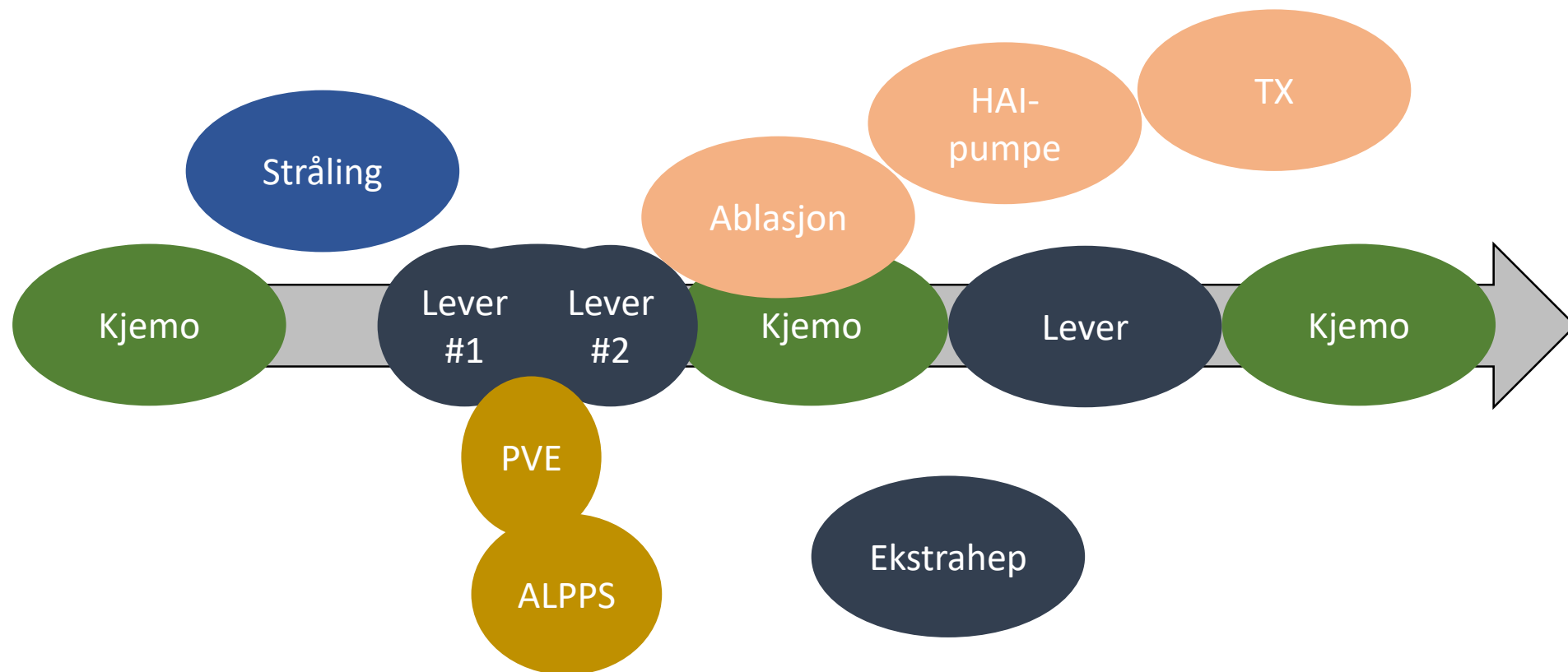
Historisk resektabilitet

- ~~Antall > 1 / 3 / 4~~
- ~~Størrelse~~
- ~~Bilaterale metastaser~~
- ~~Behov for fri margin: formell segment-reseksjon / > 1 cm / senere R0~~
- ~~Ekstrahepatisk sykdom~~
- ~~Residiv levermetastaser~~
- ~~Ikke-resektabel ekstrahepatisk sykdom~~
- Pasient ikke egnet for kirurgi (komorbiditet)

Resektabilitet anno 2022



Behandlingssekvenser ved synkrone levermetastaser



Mer enn 12.000 ulike behandlingsalgoritmer for pasienter med colorectale levermetastaser

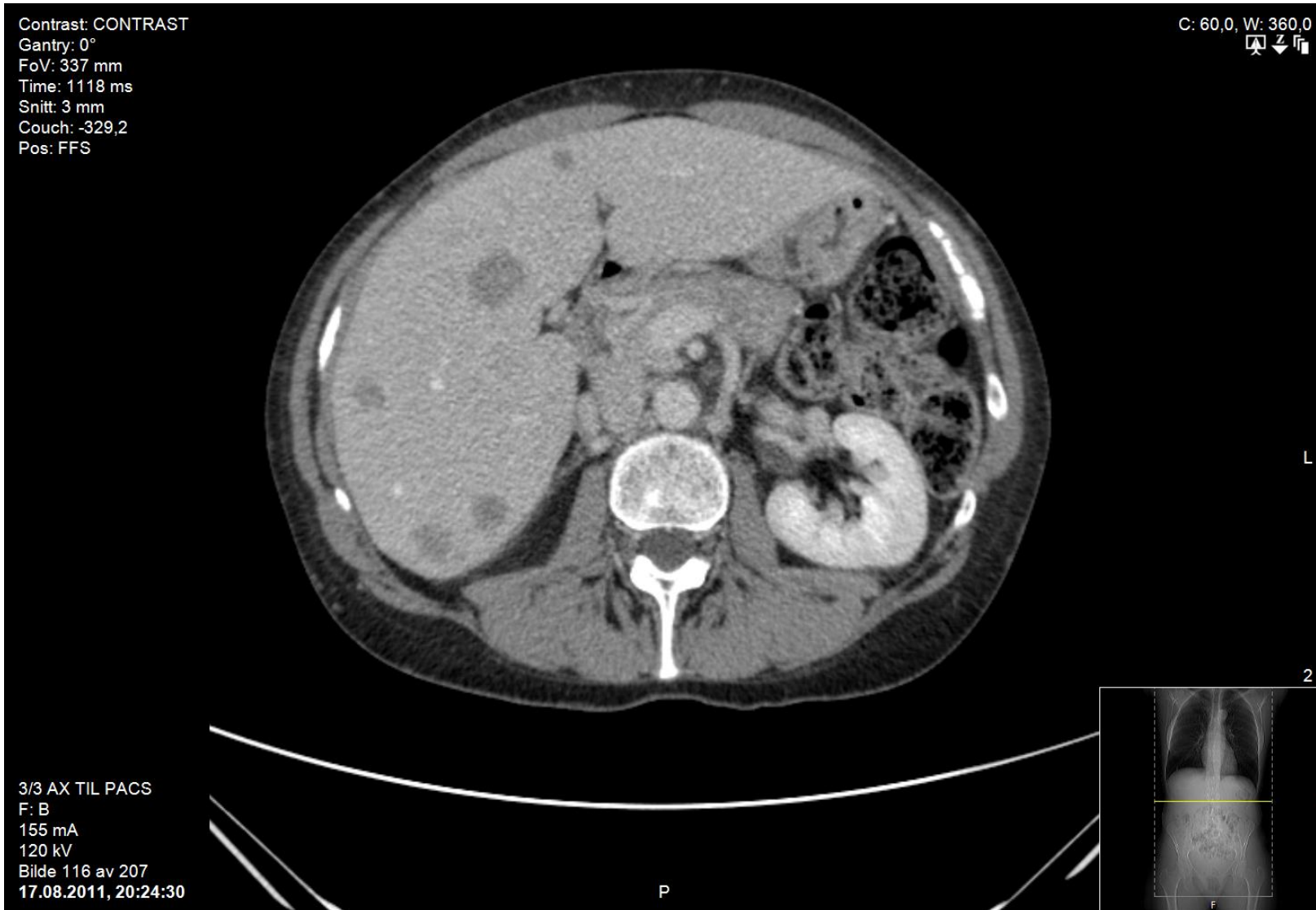
Med så mange muligheter – kan vi ikke bare operere alle?

- Jo, nesten...
- Men vi vil gjerne forbeholde kirurgi til de som har gevinst

Seleksjon



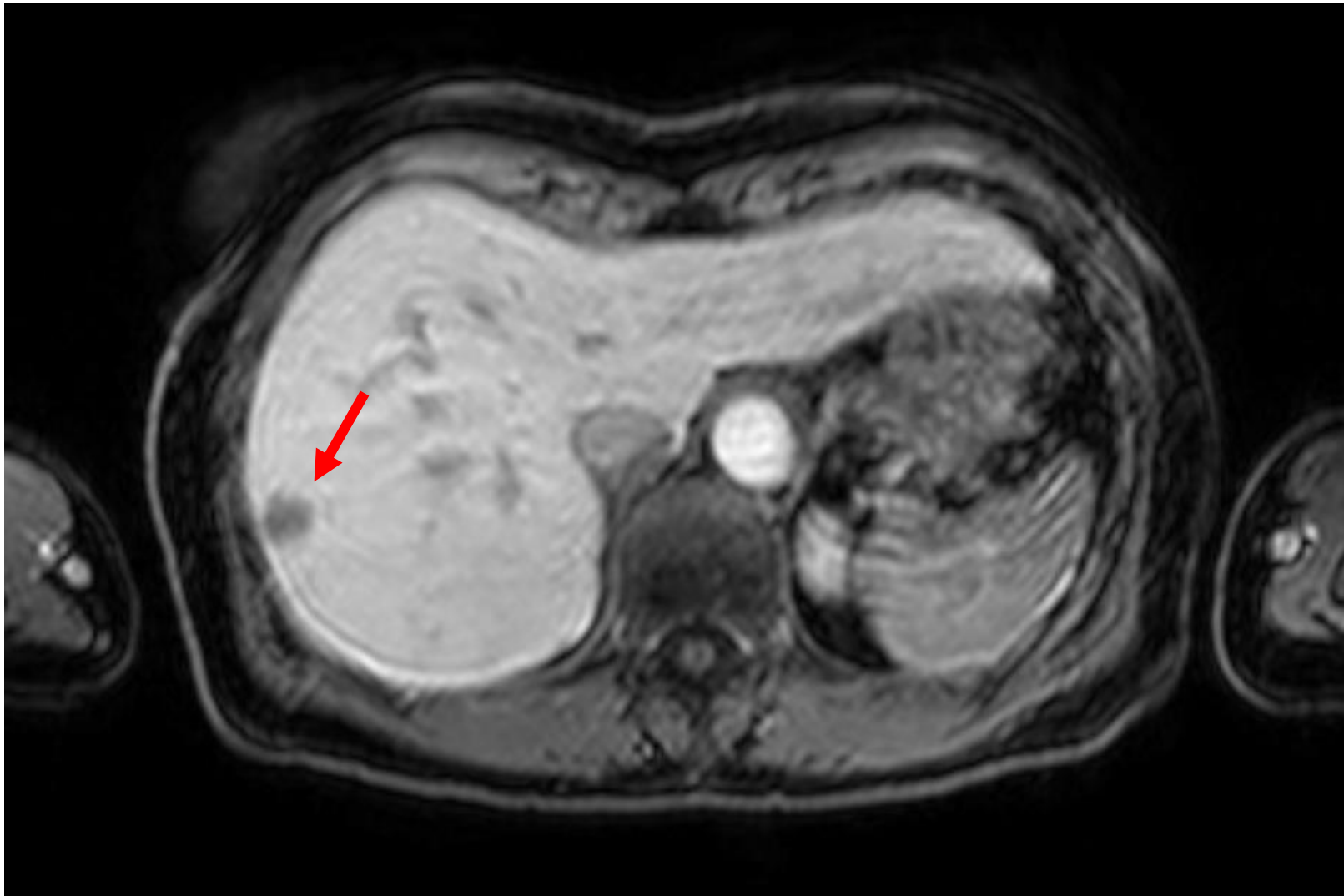
Pasient 1: >10 levermetastaser fra cancer recti



Pasient 1: >10 levermetastaser fra cancer recti

- MDT: Inoperabel grunnet mange metastaser og for liten fremtidig leverrest (FLR)
 - Palliativ kjemoterapi
- To og et halvt år senere, ny MDT vurdering:
 - Respons og deretter stabil sykdom over tid
 - Henvist spørsmål om transplantasjon -> Operert med ALPPS
- Tre måneder senere
 - Påvist raskt residiv segment 4, operert
- Sist kontroll 7 år og 4 mnd siden diagnose:
 - Residivfri

Pasient 2: En levermetastase fra cancer coli



Pasient 2: En levermetastase fra cancer coli

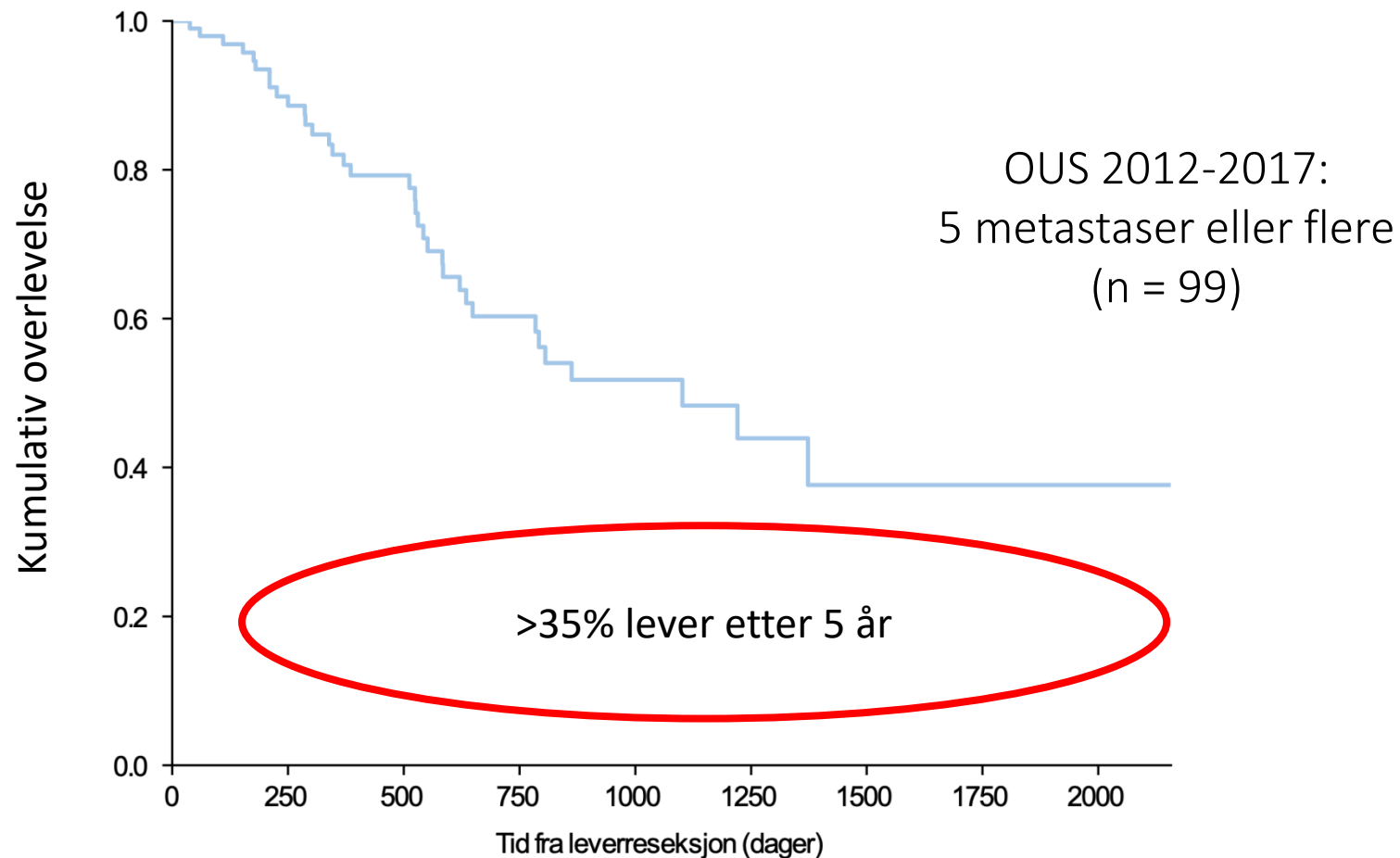
- En synkron levermetastase i segment 7/8 operert laparoskopisk synkront med primærcancer
- Kontroll 6 mnd etter operasjon:
 - Residiv i lever, lunger, skjelett
 - Død (av sykdom) 1 år 6 mnd etter leverreseksjon

Seleksjon - noen prognostiske faktorer

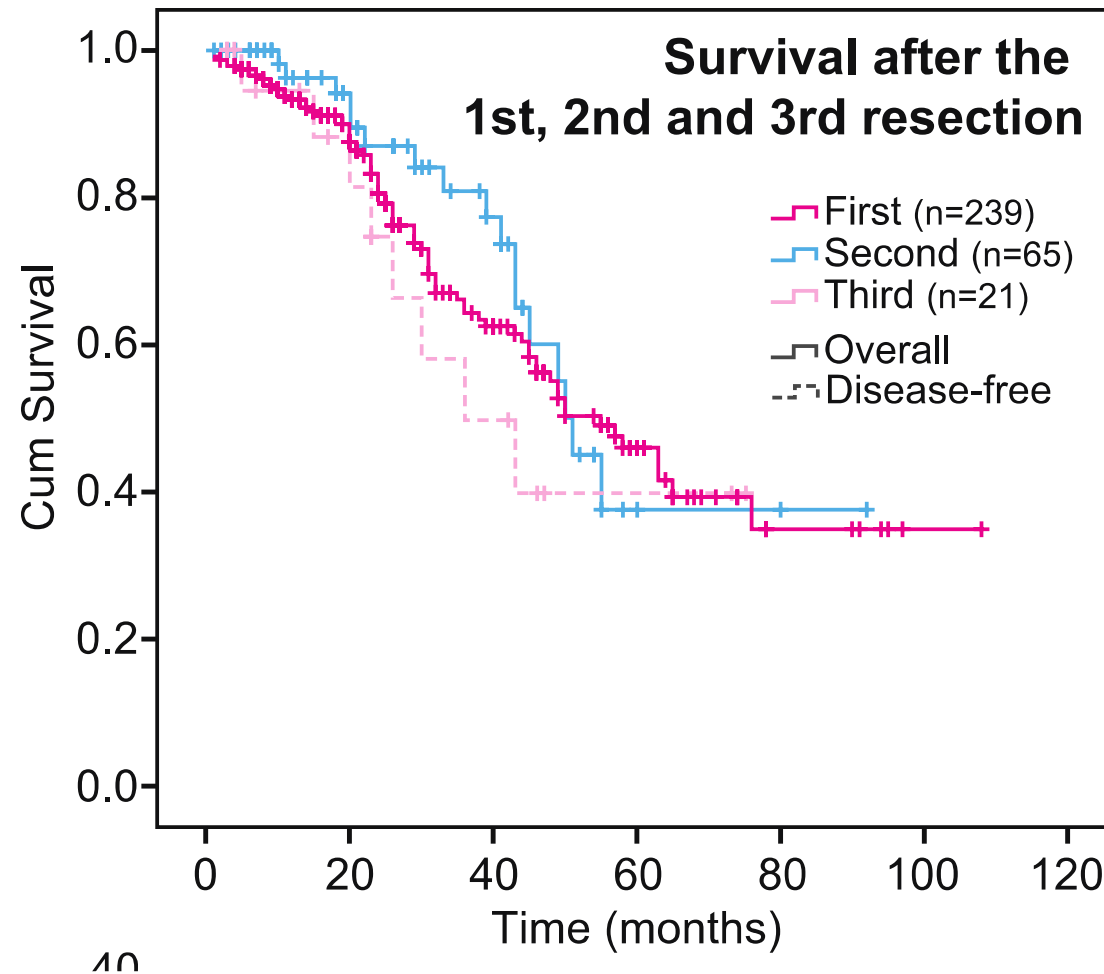
- Synkron eller metakron metastasering
- Respons på systemisk behandling
- Mengde og lokalisasjon ekstrahepatisk sykdom
- Normalisering av tumormarkører
- Lymfeknutestatus på primærtumor
- Primærtumor venstre eller høy. side
- Mutasjonsstatus
- Antall lesjoner – størrelse på største lesjon

Kan prognostiske faktorer benyttes til pasientseleksjon?

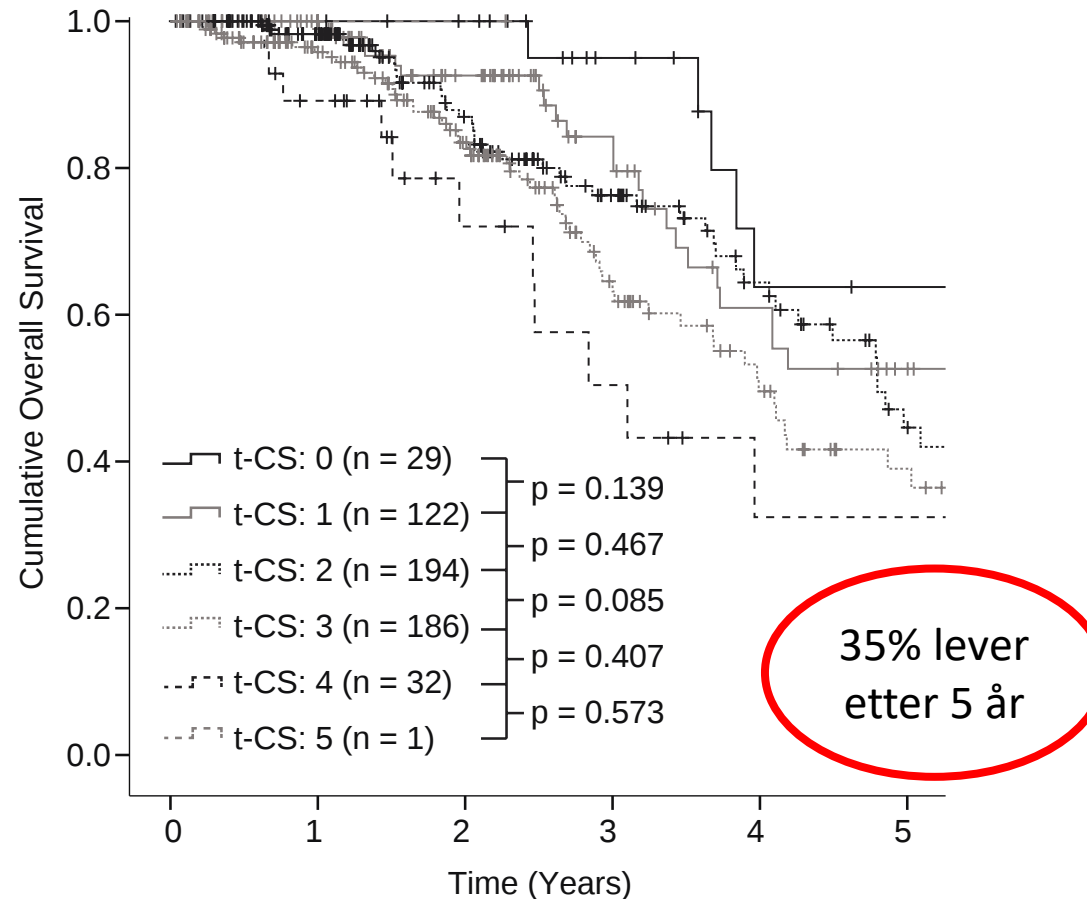
Eksempel: Antall



Residiv en dårlig prognostisk faktor?



Clinical Risk Score



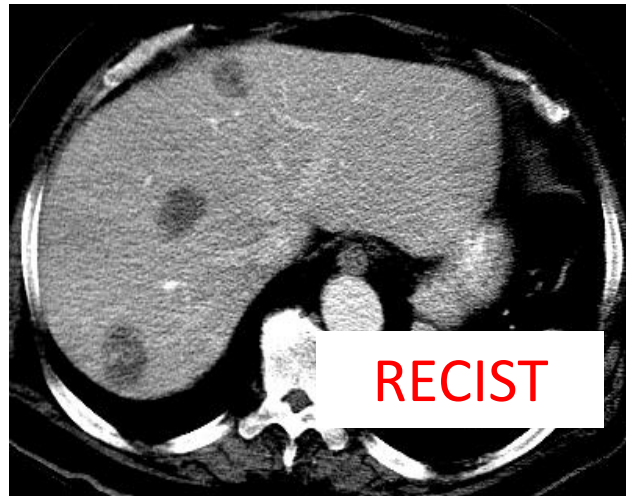
Selv de med kryss på ALLE de negative prognostiske tegnene har en 5-års overlevelse på 35 %. Men ville de hatt dette UTEN leverkirurgi? Ja, kanskje...

- Vi klarer ikke predikere hvem som har (og ikke har) gevinst av leverkirurgi basert på tradisjonelle risikofaktorer

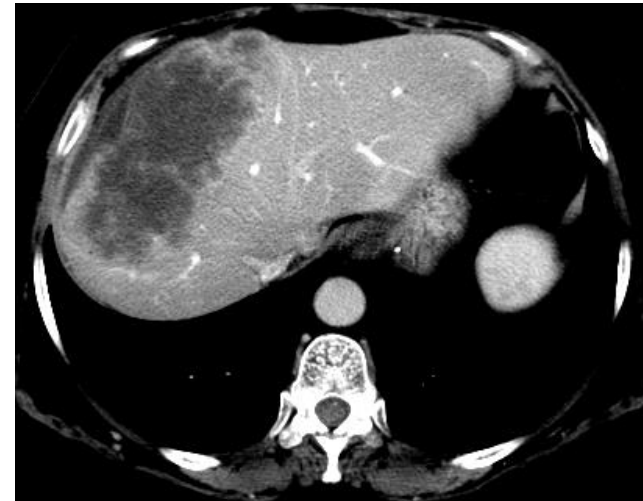
“Onkologisk kontroll” fremdeles beste seleksjonsmarkør:
Responsvurdering etter neoadjuvant kjemoterapi



Før



Etter



Før

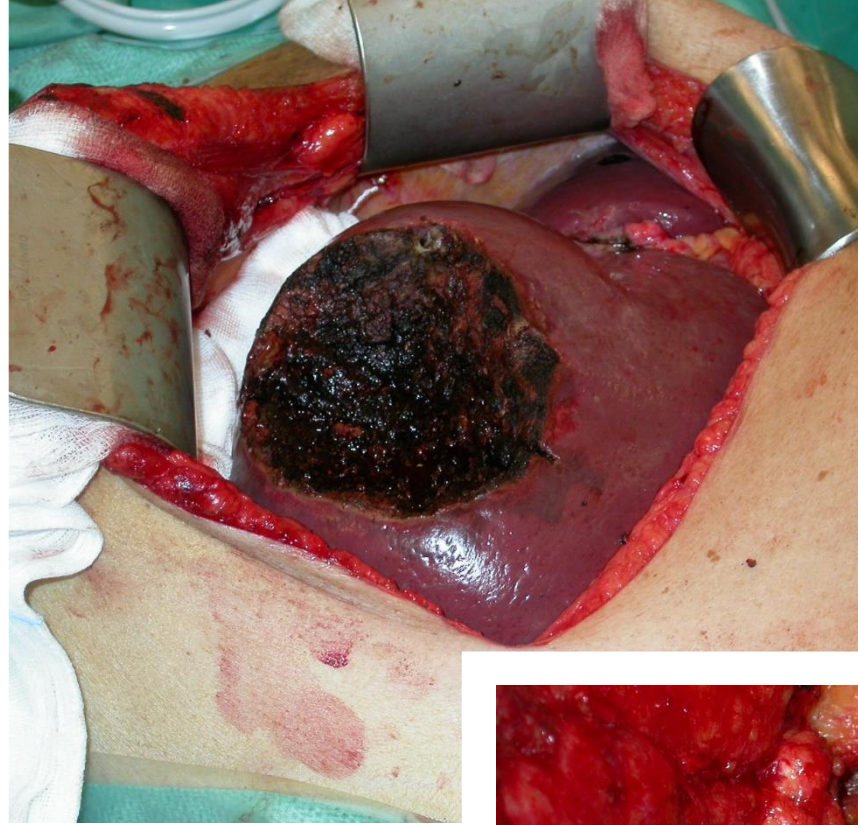


Etter

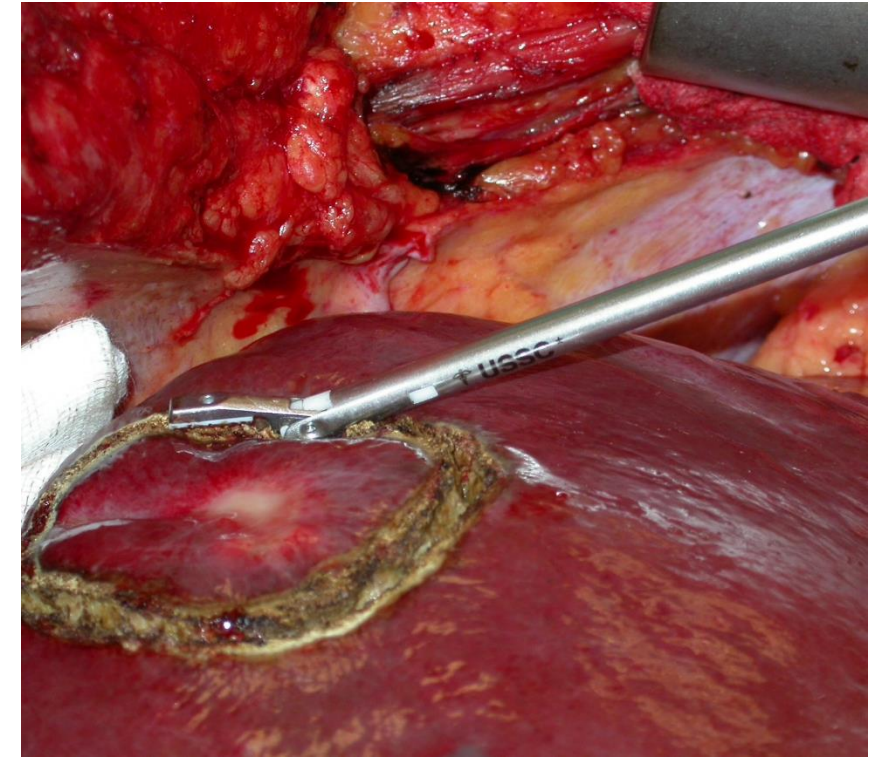
Kort om tekniske aspekter

- Du kan ta bort det meste av leveren (60 – 70 el 80 %)
- Tiltent gjenværende leverrest kan manipuleres
(portveneembolisering, dobbeltveneembolisering, ALPPS)
- Gjenværende leverrest må ha adekvat in – og outflow + galledrenasje
- « IN-OUT – 30 »

Lokal, ikke-
anatomisk
reseksjon

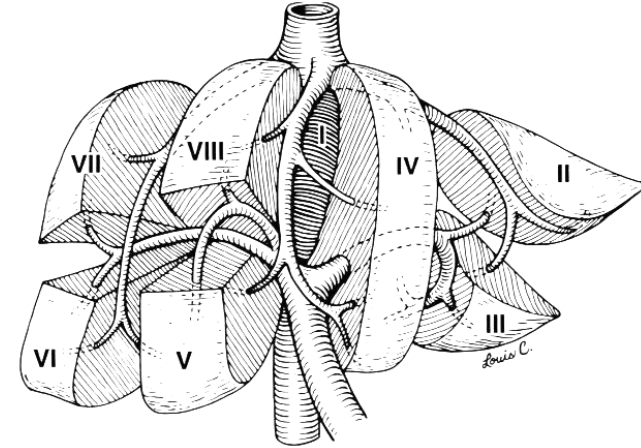


“Parenchyma
parende”

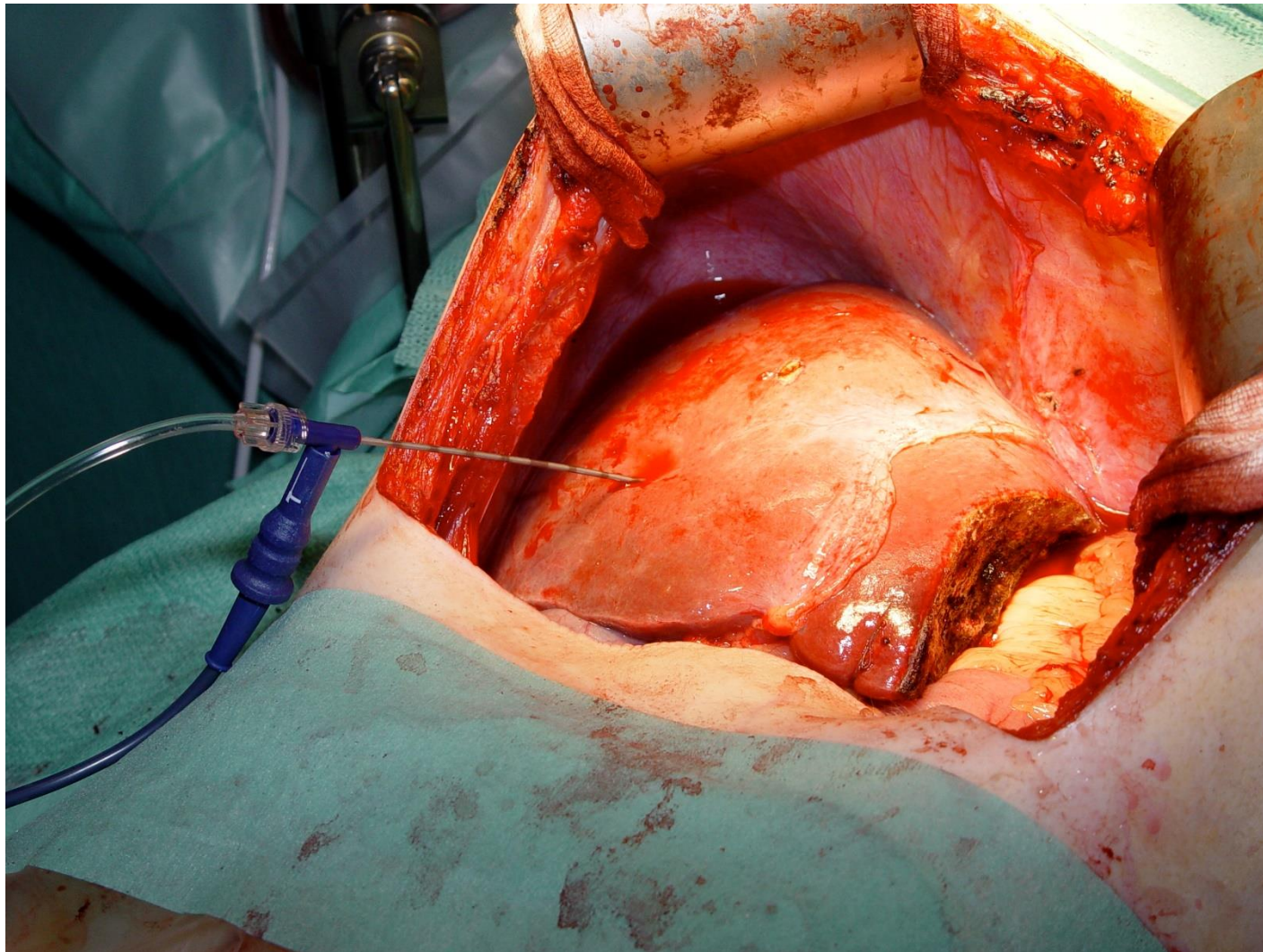


Parenkymsparende leverkirurgi (PSH)

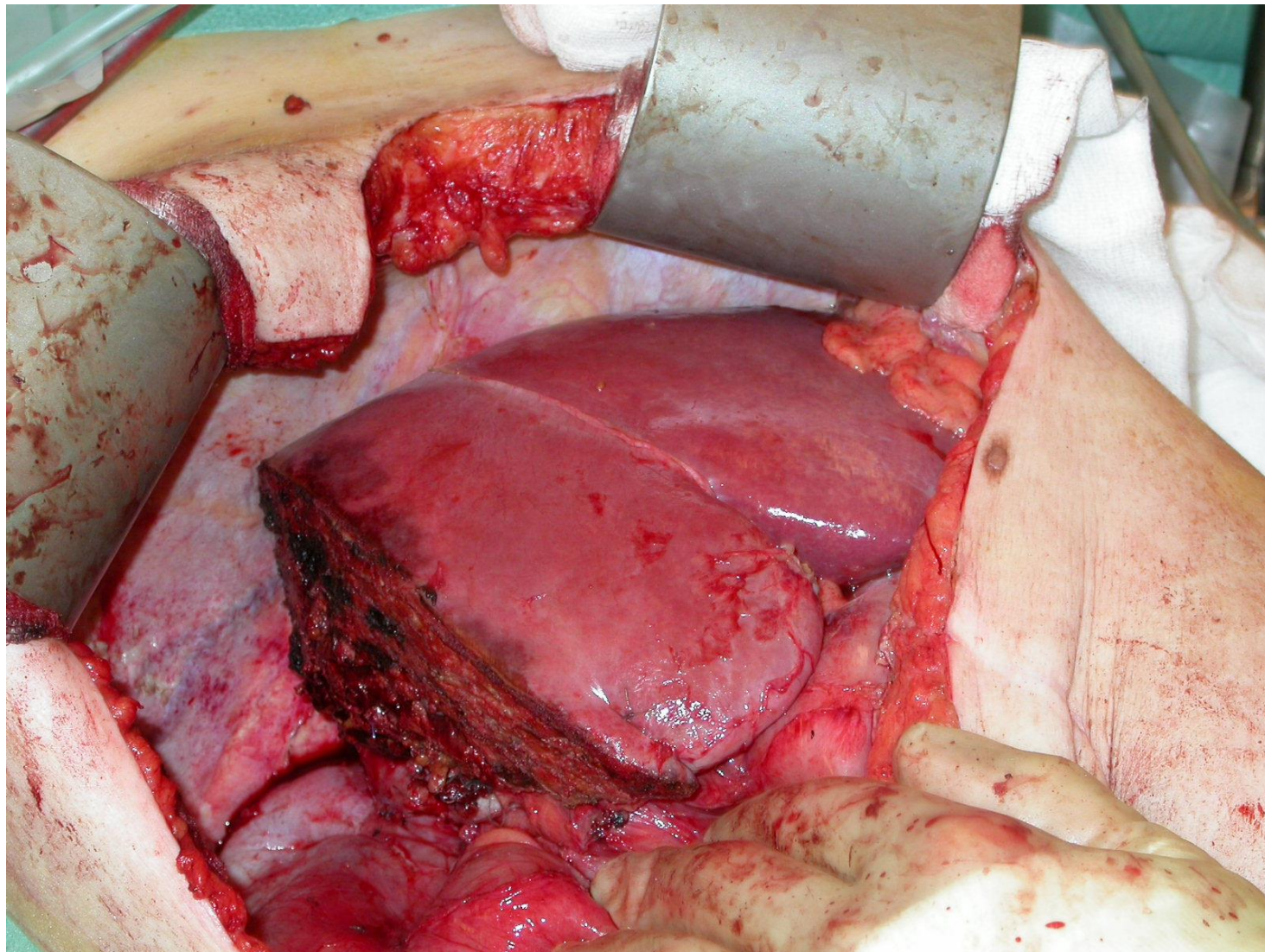
- Er nå førstevalg fremfor formelle reseksjoner – spare levervev til «neste residiv»
- 1 mm margin er tilstrekkelig (R0)
 - Og R1 kan aksepteres mot kar
- Økende bruk av ablasjonsmetoder
 - Radiofrekvens ablasjon (RFA)
 - Mikrobølge ablasjon (MWA)
 - Irreversible electroporation (IRE/nanokniv)



Kombinert reseksjon og ablasjon

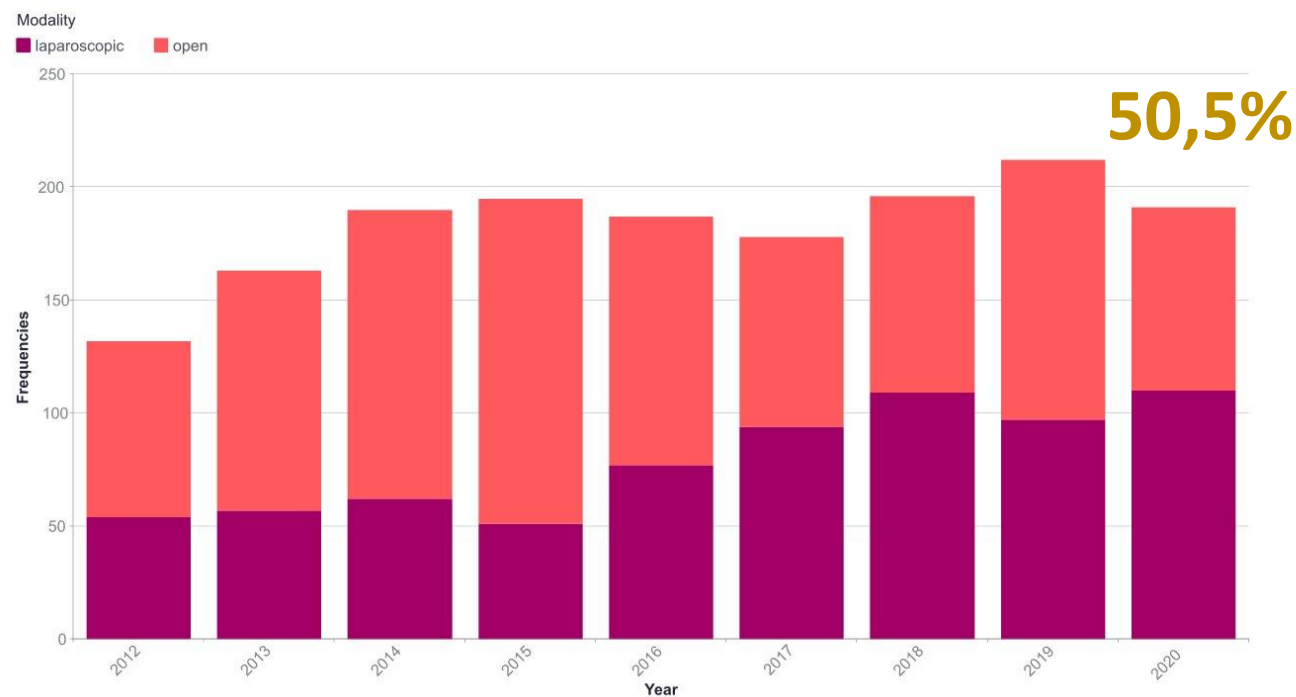


Hemihepatektomi



Mer laparoskopi for CLM

OUS 2012-2017, n = 1003

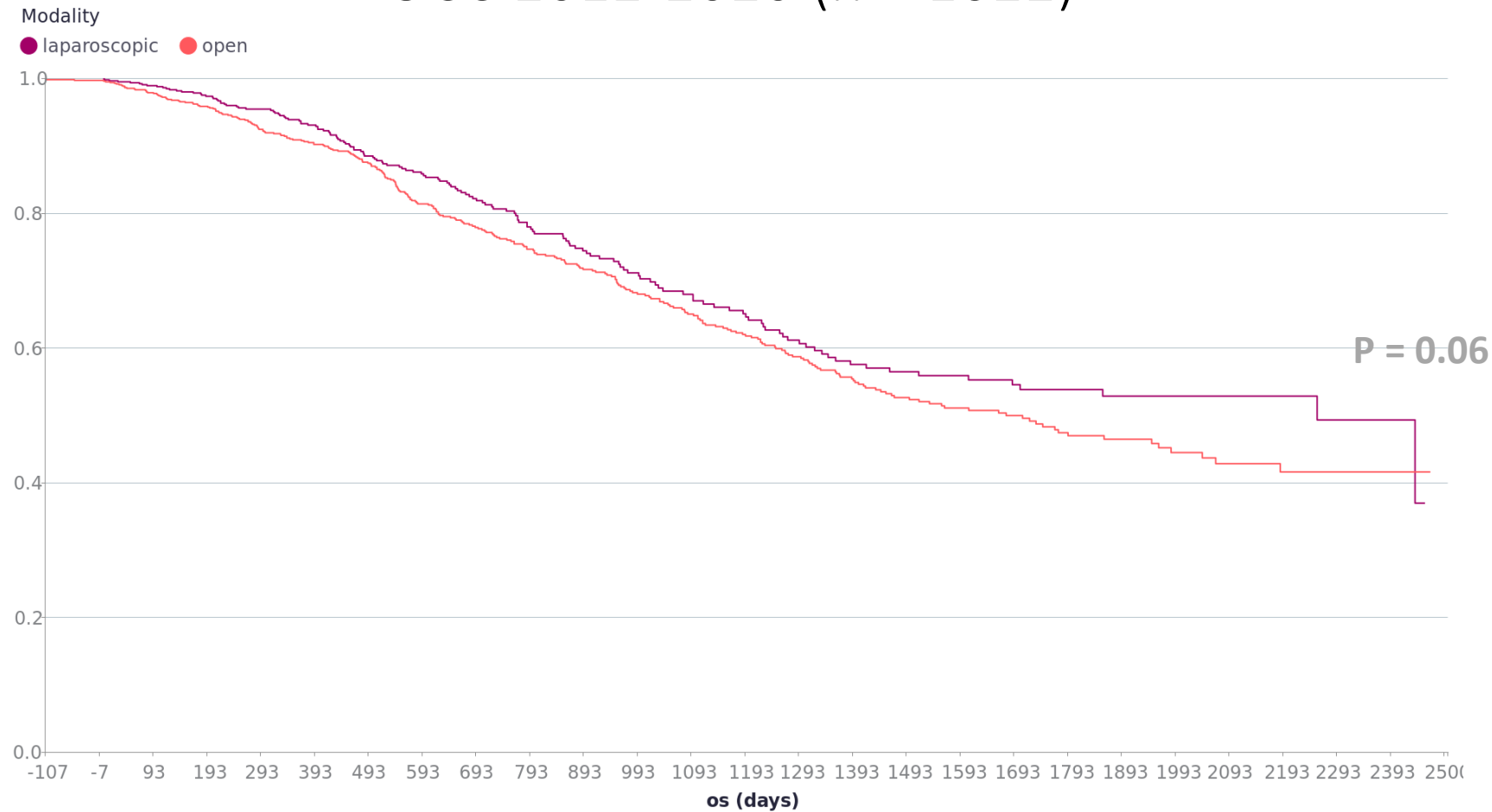


OSLOCOMET
Randomized Controlled Trial
Laparoscopic versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases

- Ingen forskjell i alvorlige komplikasjoner
- Liggetid
- Redusert opiatforbruk
- Adheranser

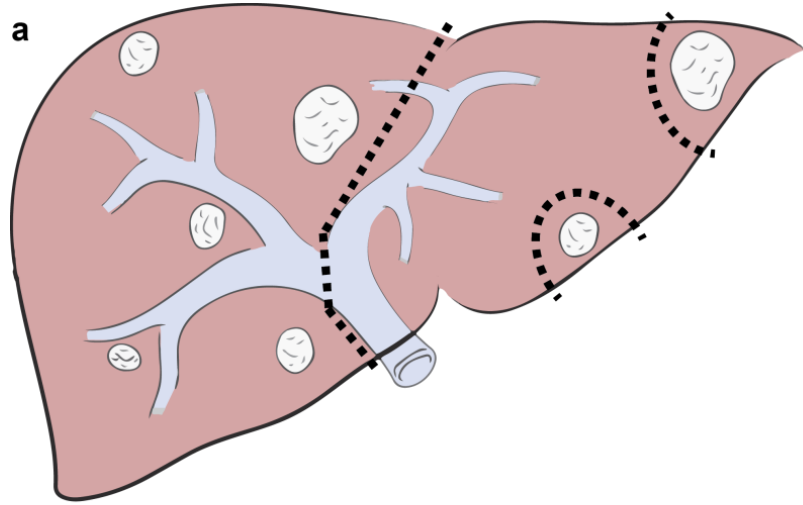
Ingen forskjell i overlevelse etter åpen og laparoskopisk leverreseksjon for CLM

OUS 2012-2020 (n = 1622)

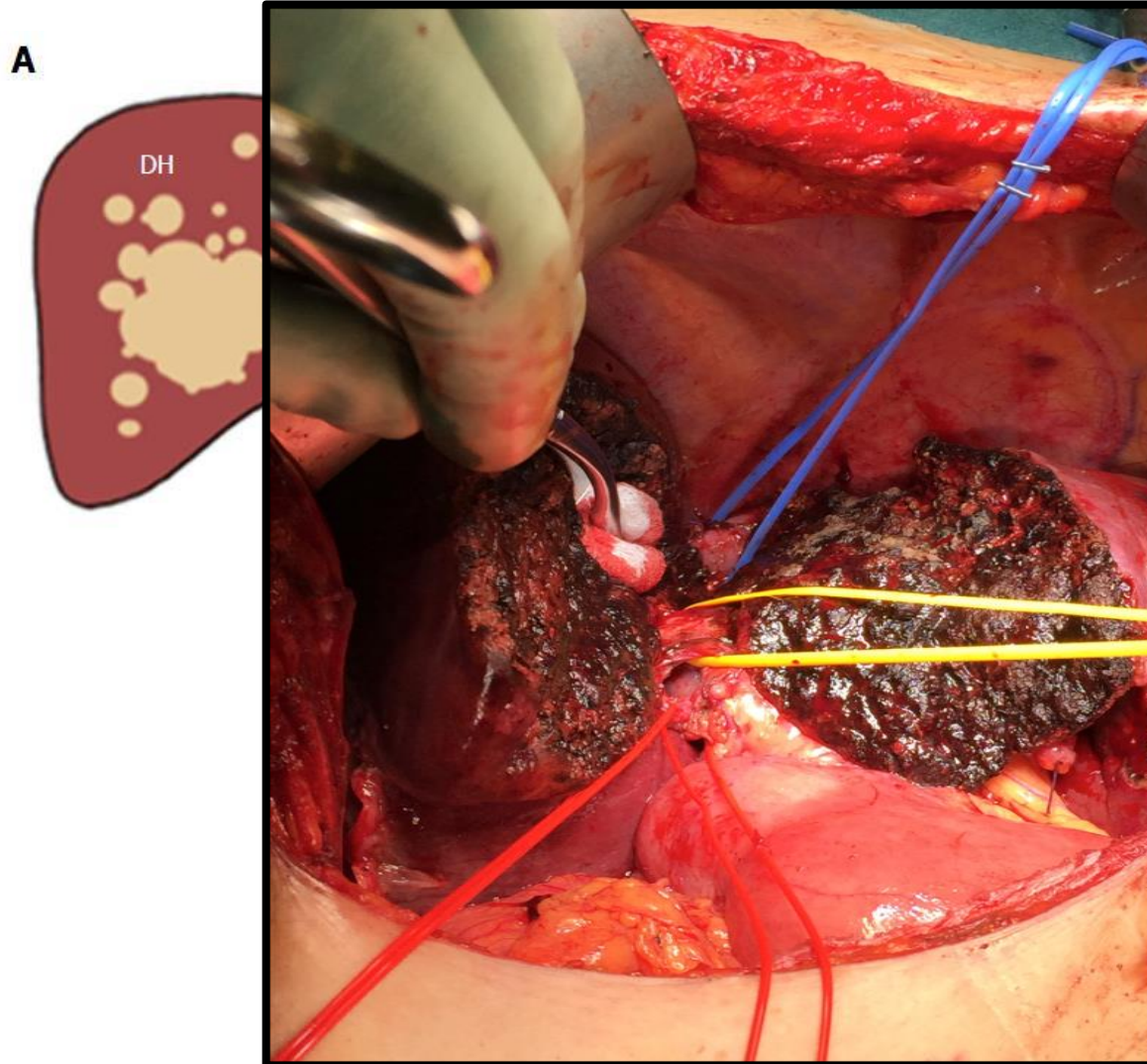


Manipulering av tiltenkt gjenværende
leverrest

Two-stage hepatectomy (TSH) med portveneembolisering (PVE)



Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS)



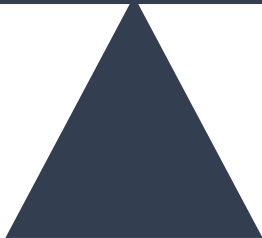
Oppsummering – CRC-mets.

Hvem kan opereres?

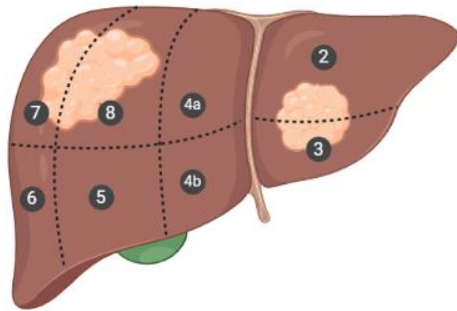
Hvem bør opereres?

Tekniske løsninger

Onkologisk gevinst

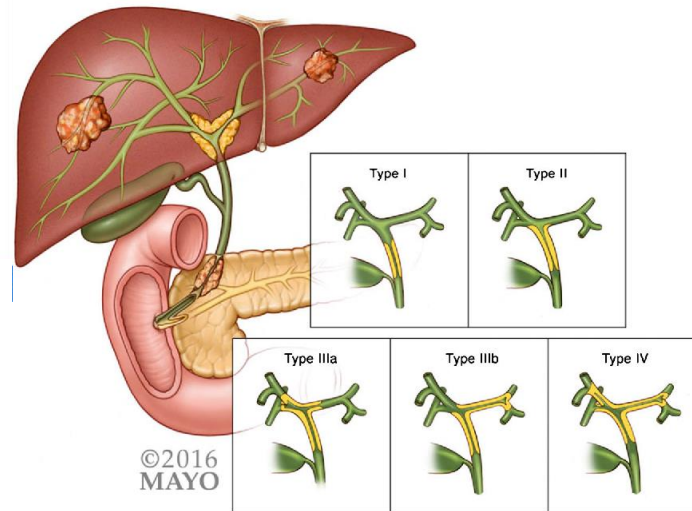
- 
- Økt reseksjonsrate
 - Adekvat inflow/outflow
 - Portvene / arterie
 - Galle / levervene
 - Tilstrekkelig FLR + manipulering
 - 20-40%
- 5y-OS økt fra 20 til 50 %
 - Ingen singel faktor utelukker potensialet for overlevelsesgevinst
 - Kjemorespons beste seleksjonsfaktor i dag

Disposisjon



Svulster i lever

- **Colorektale levermetastaser**
- Hepatocellulært carcinom
- Intrahepatisk cholangiocarcinom
- Non-colorektale-non nevroendokrine
- Premaligne lidelser

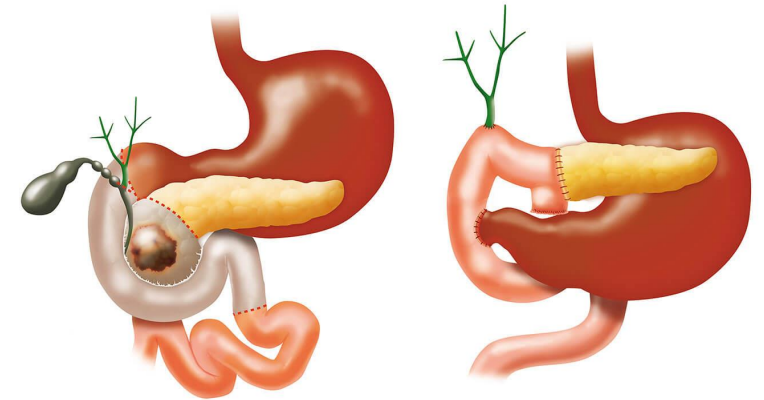


Svulster i galleganger

- **Cholangiocarcinom**
- Galleblærekreft

Svulster i bukspyttkjertelen

- **Pankreaskreft**
- Distalt intrapankreatisk cholangiocarcinom
- Nevroendokrine svulster
- Duodenalkreft
- Metastaser til pankreas
- Premaligne lidelser i pankreas



Gallegangskreft – Forekomst og Risikofaktorer

- Mellom 50 – 100 nye tilfeller i Norge årlig (ca. 150 hvis galleblærekreft tas med)
- Primær sclerosende cholangitt er viktigste risikofaktor (5- 35 % livstidsrisiko)
- Levercirrose
- Gallegangscyster
- Repetitiv stenproblematikk

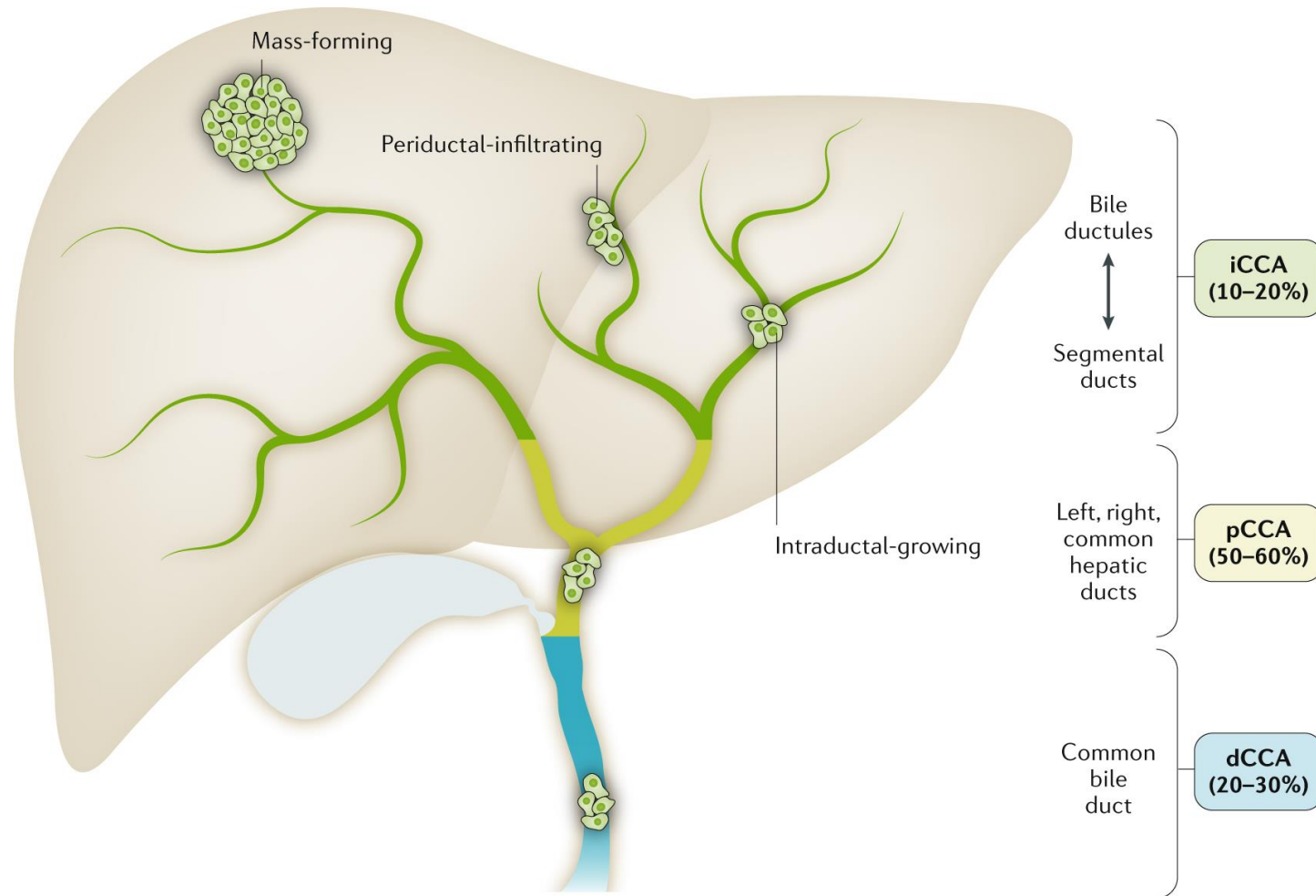
Prognose...

- Kun ca. 1/3 av nyoppdagede tilfeller er kandidater for kurativ behandling
- Ca. 20-45 % 5-års overlevelse avhengig av stadium, R-status, lymfeknutemetastaser og vaskulær invasjon

Utredningen er omfattende...

- CT
- MR /MRCP
- EUS m/spyglass og ev. børstecytologi (ikke obligat)
- FDG-PET
- Ofte behov for stenting av tiltenkt gjenværende leverrest, enten perkutant eller via ercp
- Ikke rent sjeldent et langtekkelig og plundrete preoperativt forløp...

Inndeling



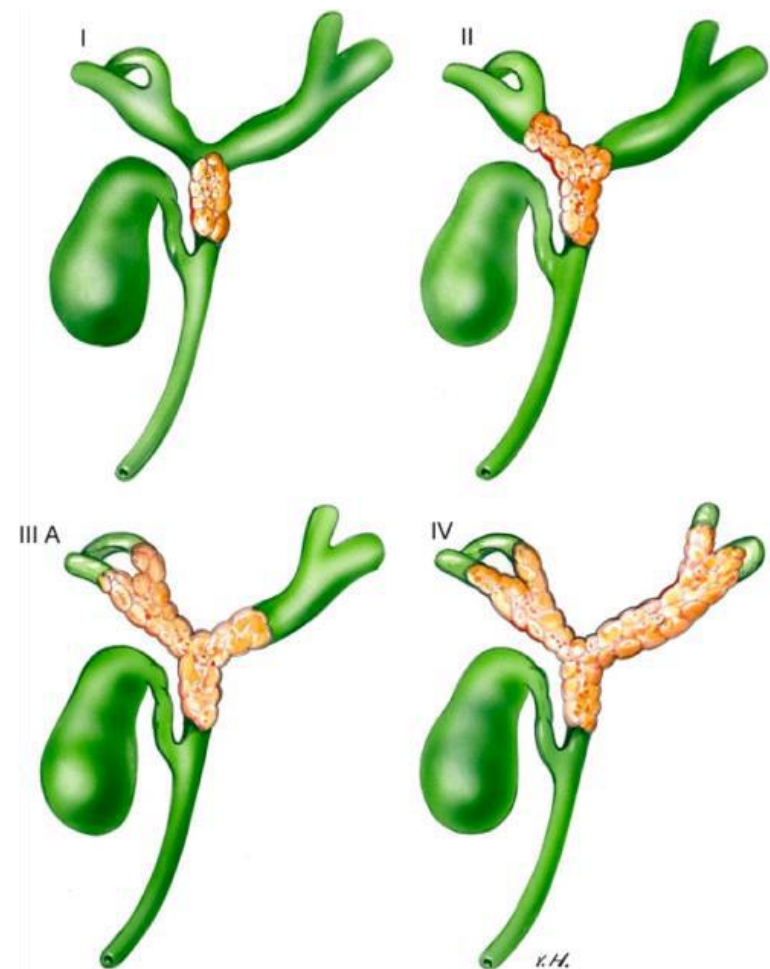
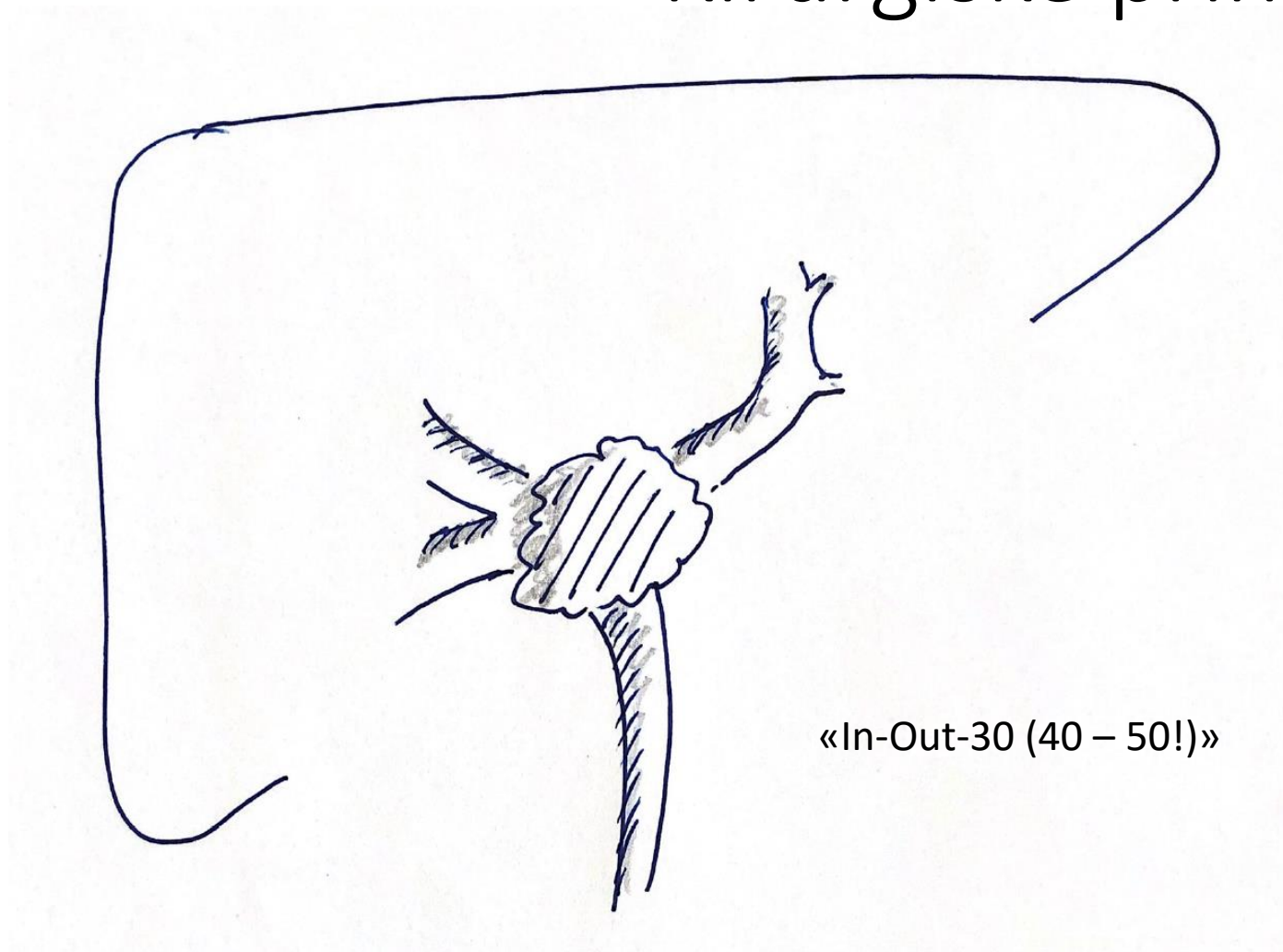
Intrahepatisk cholangiocarcinom

- 1 tumor er bedre enn 2
- Fjernes med anatomisk segmentreseksjon (så langt det kan la seg gjøre)
- Det er uklart om 2 svulster ansees som metastaser/satelitter, men betydelig dårligere prognose
- Down-staging med kjemoterapi i grensetilfeller («onkologisk kontroll»)

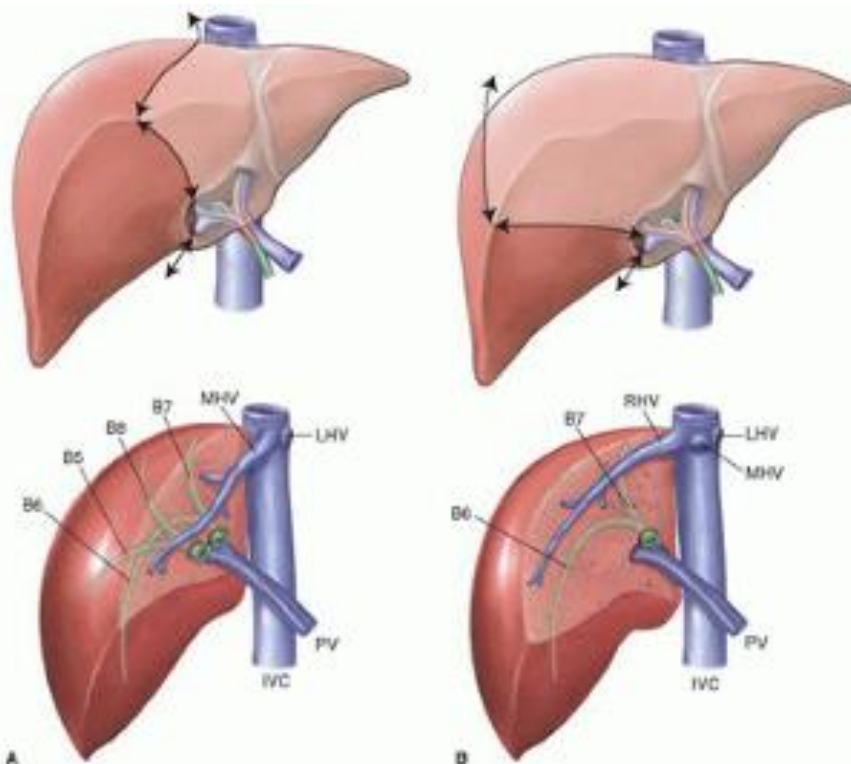
Perihilære cholangiocarcinom/Klatskin svulst

- Sjelden prosedyre («ingen» vestlige sentre publisert serier med volum på mer en 1 kasus pr måned)
- Mange ulike tekniske løsninger avhengig av tumorutbredelse og karaffeksjon
- Viktig med mikroskopisk fri margin (R0), da R1 (ikke-fri) gir tilnærmet like dårlig overlevelse som ikke-opererte
- Kirurgi kontraindisert ved spredning til ikke-regionale lymfeknuter

Kirurgiske prinsipper

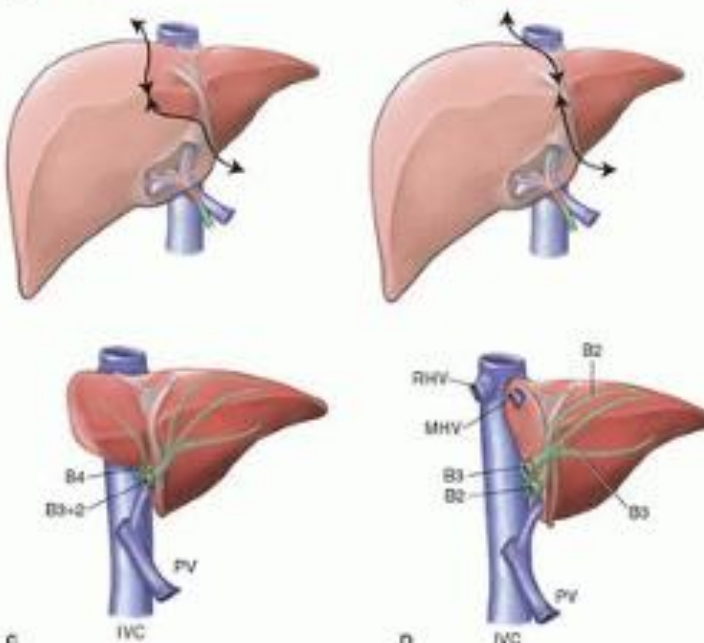


Ve. sidig leverreseksjon



Ve. sidig trisektorektomi/
Utvidet venstresidig

Hø. sidig leverreseksjon + 4b

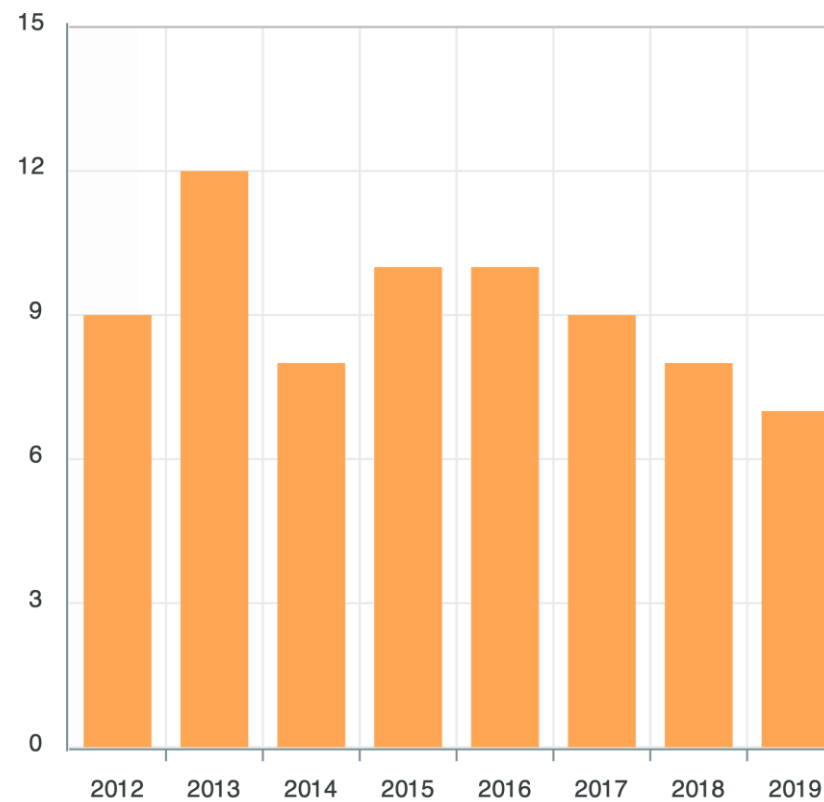


Hø. sidig trisektorektomi/
Utvidet hø. sidig

- Ofte reseksjon av seg 1 + alltid ekstrahep. galleveier + HJ-stomi

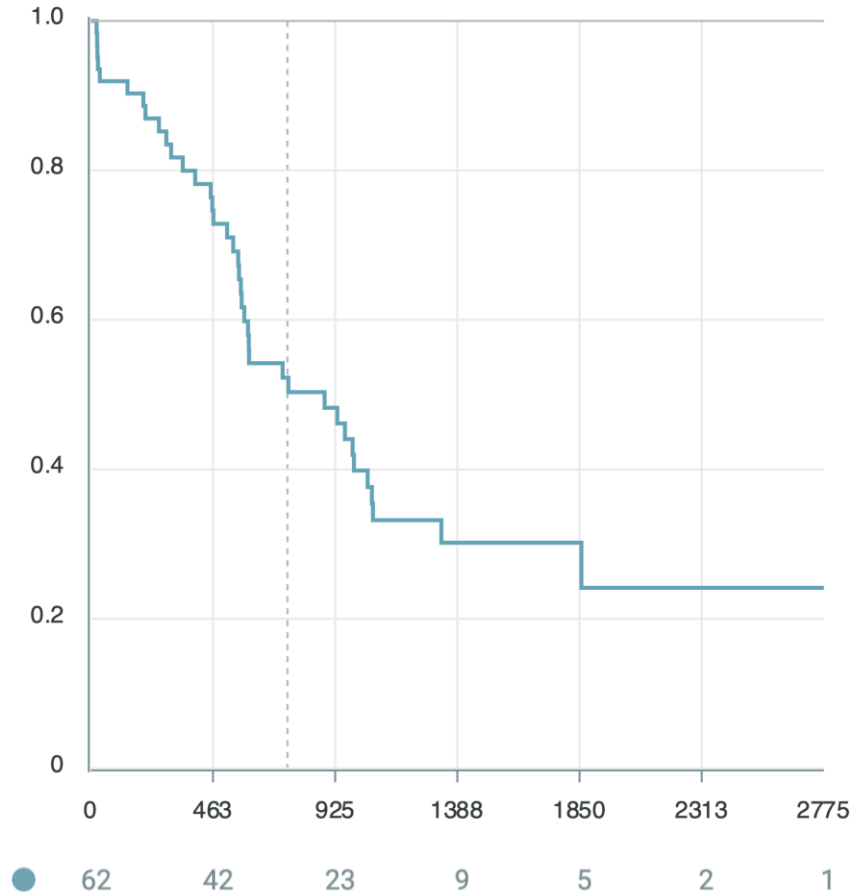
Kirurgi for PHCC på OUS 2012 - 2019

N=73



Overlevelse, histologisk bekreftet perihilært cholangiocarcinom

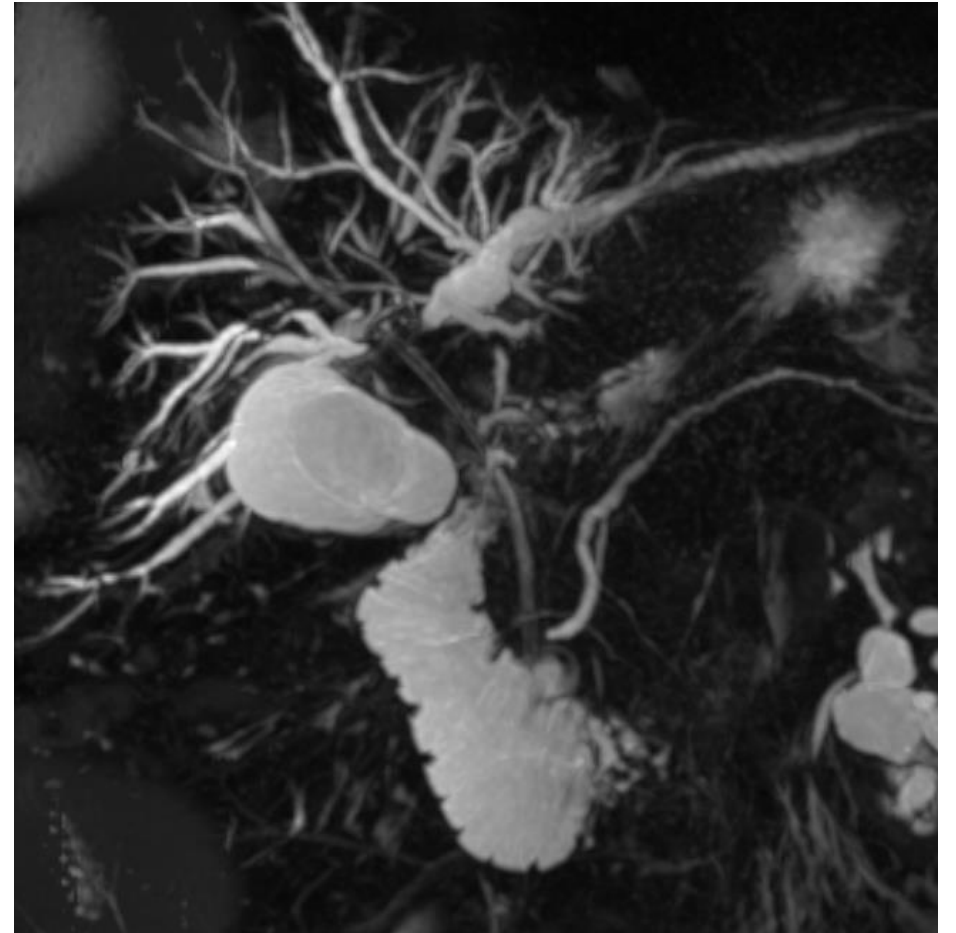
- 5-year OS: 30 %
- Median OS: < 3 years



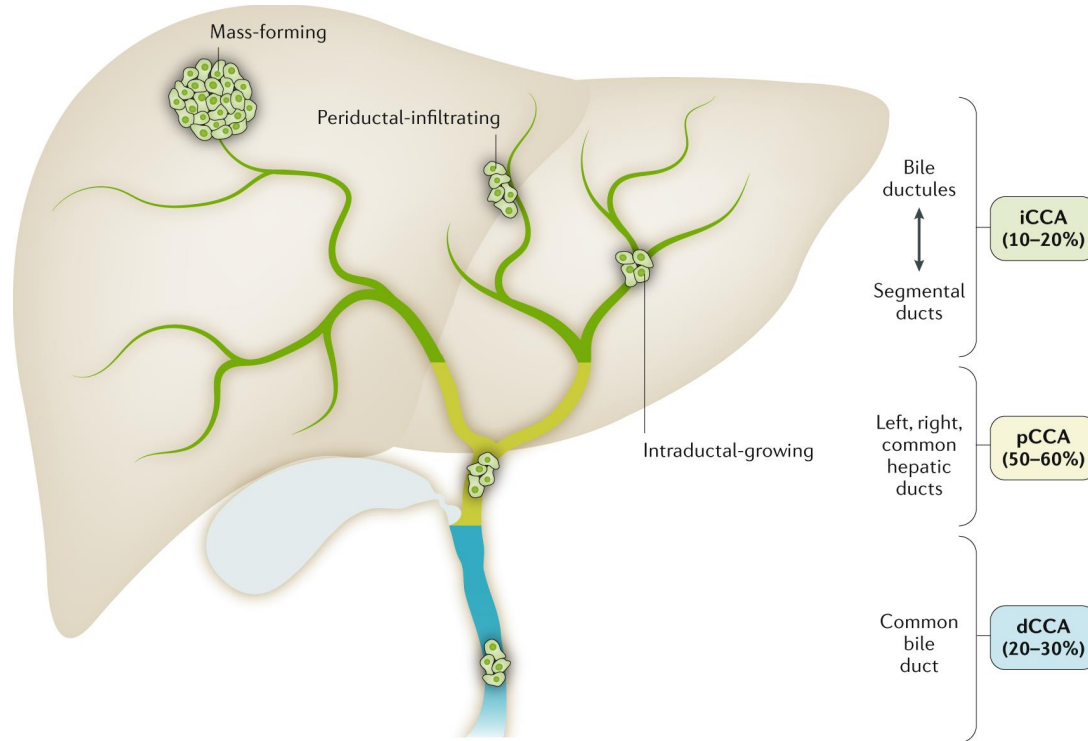
Ikke publisert

Farlig kirurgi med risiko for benign histo. + høy 90-dagers mortalitet

- Malign maskerade: 14 %
- 90-d mortalitet: 10 %
- Post-hepatektomi leversvikt er den hyppigste årsaken til tidlig postoperativ mortalitet



Distale cholangiocarcinomer

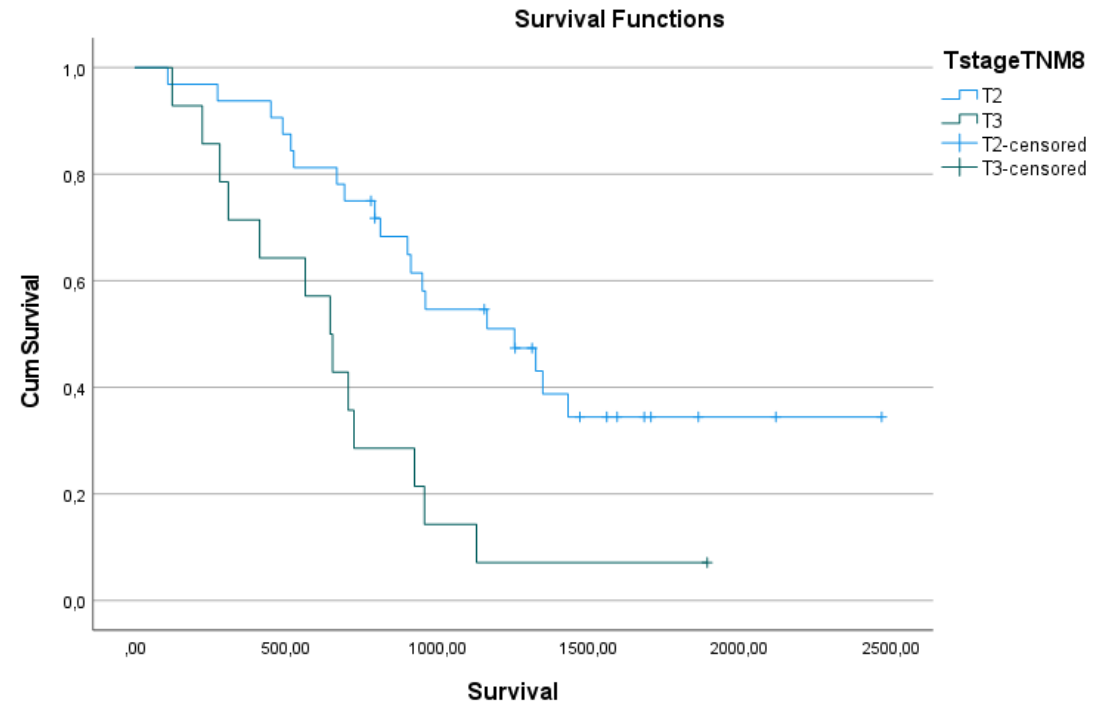


- Opereres med

- 1) Reseksjon av ekstraheptiske galleveier og rekonstruksjon med hepaticojejunostomi
- 2) Pankreatoduodenektomi

Pankreatoduodenektomi for distale cholangiocarcinomer – OUS 2015-2018

- N = 50
- Median OS = 47 mnd (T2)
- Median OS = 23 mnd (T3)
- Alvorlig komplikasjoner = 42 %
- Reoperasjon = 20 %
- 90-dagers mortalitet = 6 %



Ikke publisert

Prognostiske faktorer for overlevelse etter PD for distalt cholangiocarcinom

	Univariable		Multivariable*	
	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
R1 margin status	2.31 (0.95-5.63)	0.07		
Lymph node ratio	1.03 (1.01-1.05)	0.001	1.02 (1.02-1.03)	0.038
Tumor size, mm	1.07 (1.02-1.12)	0.007	1.07 (0.99-1.13)	0.056
pT3 stage (vs pT2) 8 th edition	3.04 (1.46-6.30)	0.003	2.54 (1.17-5.55)	0.019

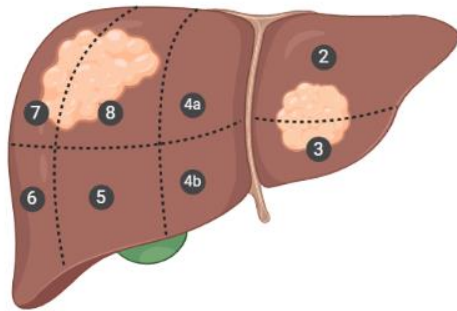
?

Ikke publisert

Oppsummering - cholangiocarcinom

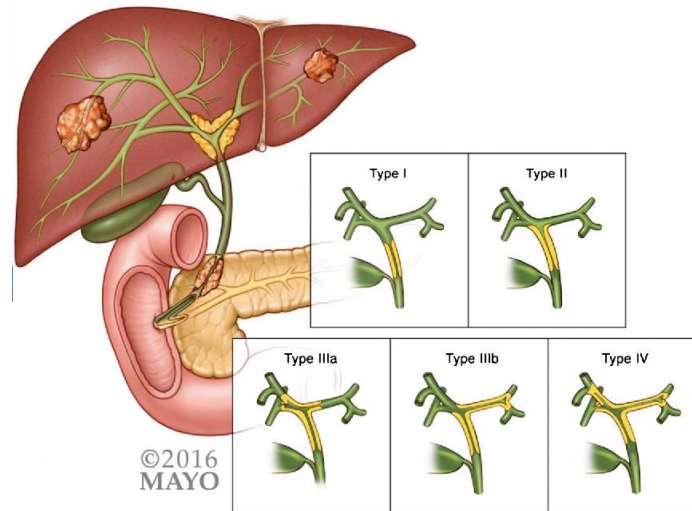
- Intrahepatisk – klatskin – ekstrahepatisk/intrapankreatisk
- Arter seg litt forskjellig
- Forskjellig type inngrep med ulik komplikasjonsprofil
- Forskjellig prognostikatorer

Disposisjon



Svulster i lever

- **Colorektale levermetastaser**
- Hepatocellulært carcinom
- Intrahepatisk cholangiocarcinom
- Non-colorektale-non nevroendokrine
- Premaligne lidelser

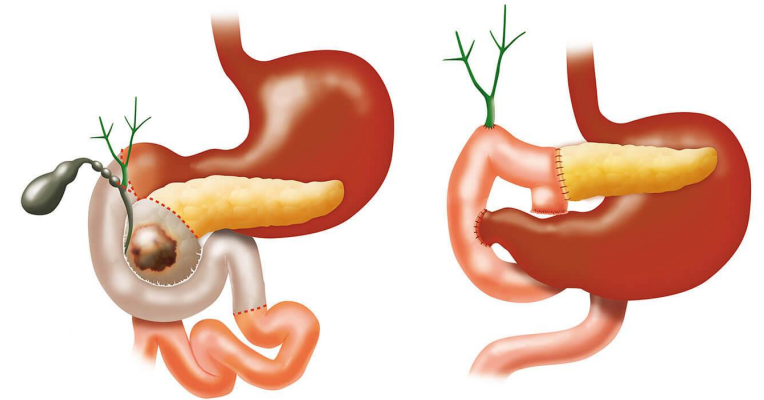


Svulster i galleganger

- **Cholangiocarcinom**
- Galleblærekreft

Svulster i bukspyttkjertelen

- **Pankreaskreft**
- Distalt intrapankreatisk cholangiocarcinom
- Nevroendokrine svulster
- Duodenalkreft
- Metastaser til pankreas
- Premaligne lidelser i pankreas



Pankreaskreft

- Dårlig prognose
- Få kan opereres
- Kirurgi som ofte er beheftet med stor komplikasjonsbyrde

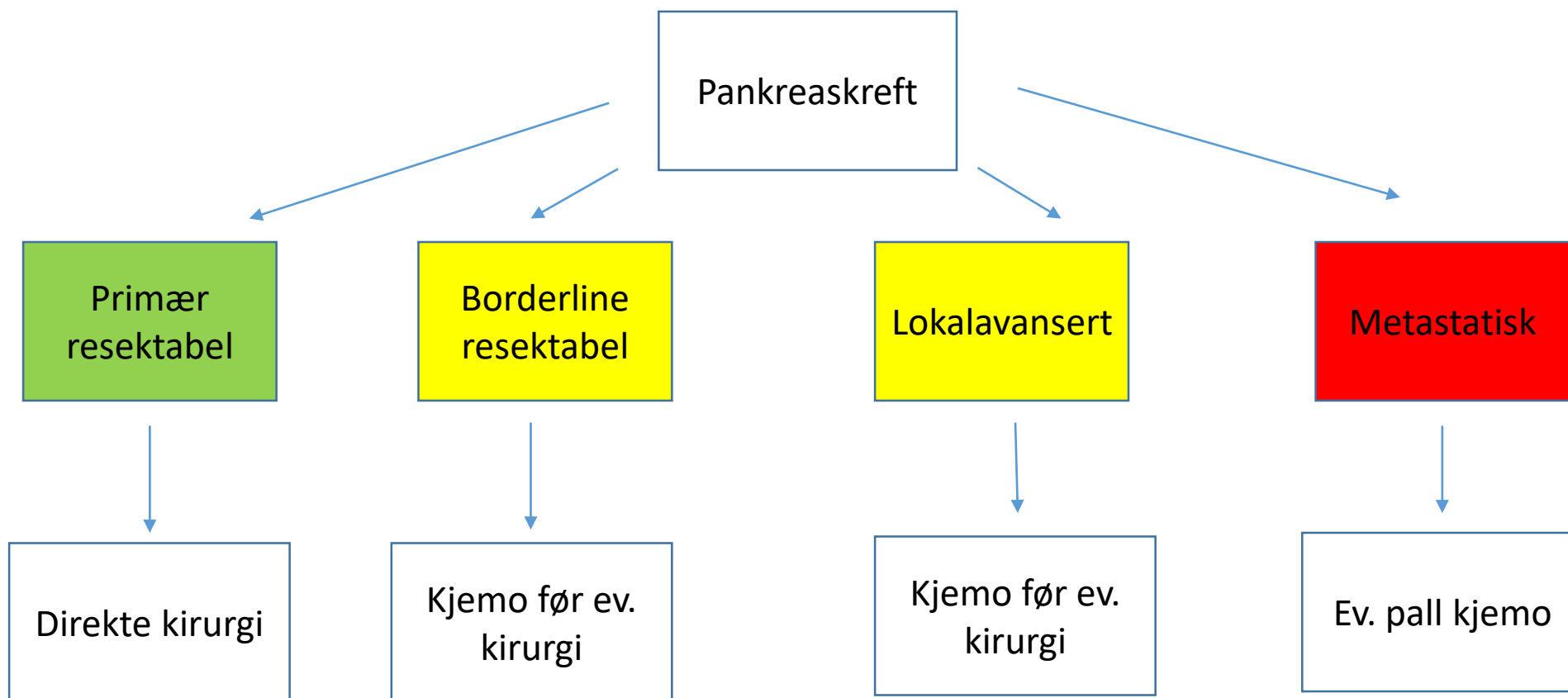
Pankreaskreft - Forekomst

- ≈ 800 nye tilfeller årlig
- M:K = 1:1
- Den 4. hyppigste årsaken til kreftdødelighet
- Ca. 15-20 % av de som diagnostiseres er tilgjengelig for kurativ rettet kirurgi

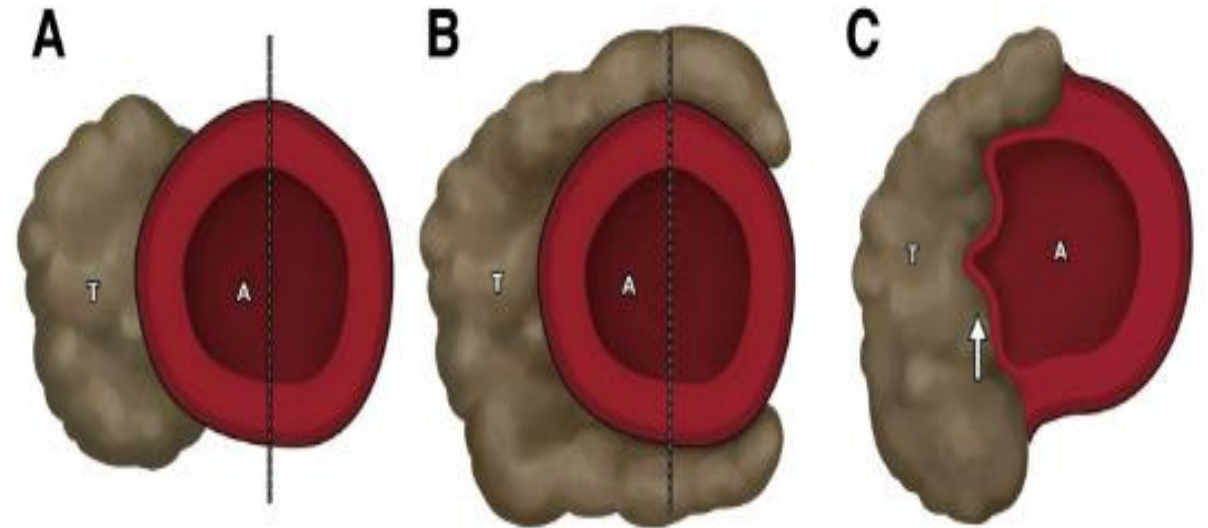
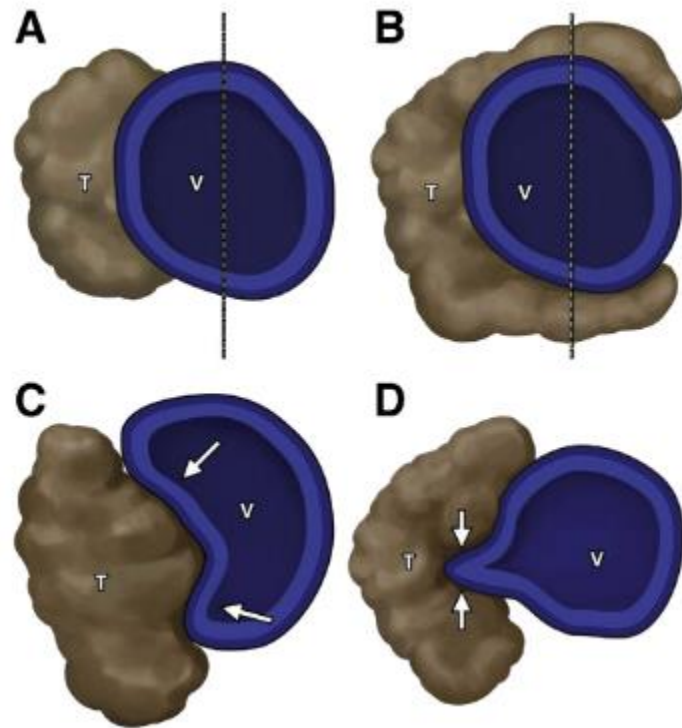
Pankreaskreft - Risikofaktorer

- Stort sett uavklart
- Røyking
- Kronisk pankreatitt
- Sterk assosiasjon med T2DM, men ingen sikker kausalitet
- Fedme
- Ca 5-10 % av tilfellene skyldes arv – Peutz-Jegher Syndrom, hereditær pankreatitt eller 2. gradsslektinger

Pankreaskreft – klinisk inndeling og behandlingssekvens



Primær, borderline eller lokalavansert etter graden av karaffeksjon



Al-Hawary, Gastroenterology, 2014

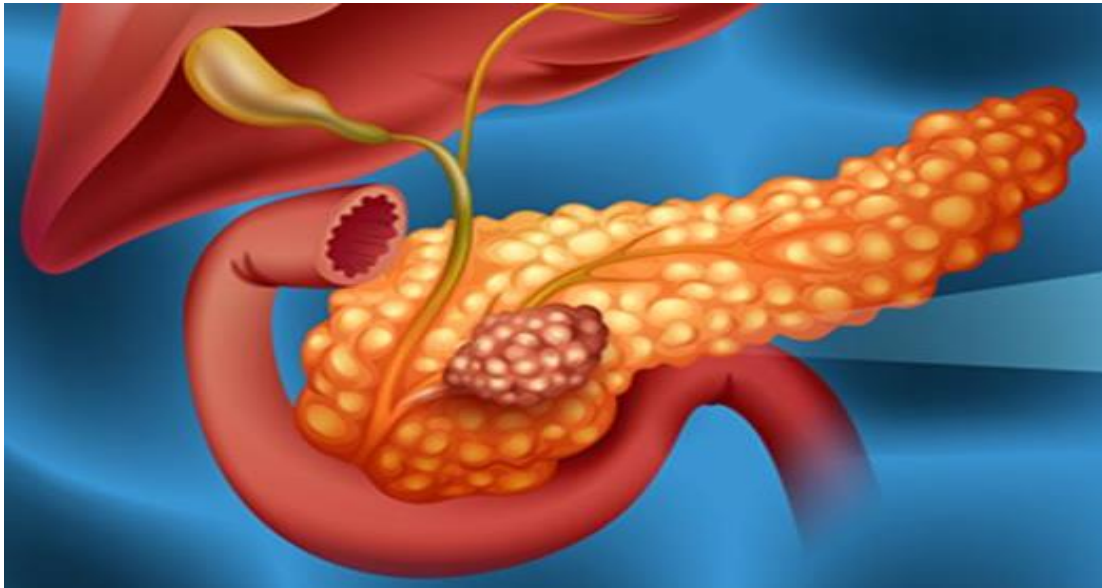
Kirurgisk behandling

- Pankreatoduodenektomi – høyresidig pankreasreseksjon
- Distal pankreasreseksjon med splenektomi - venstresidig pankreasreseksjon
- Total pankreatektomi (høyre + venstre)

Pankreaskreft - Lokalisasjon

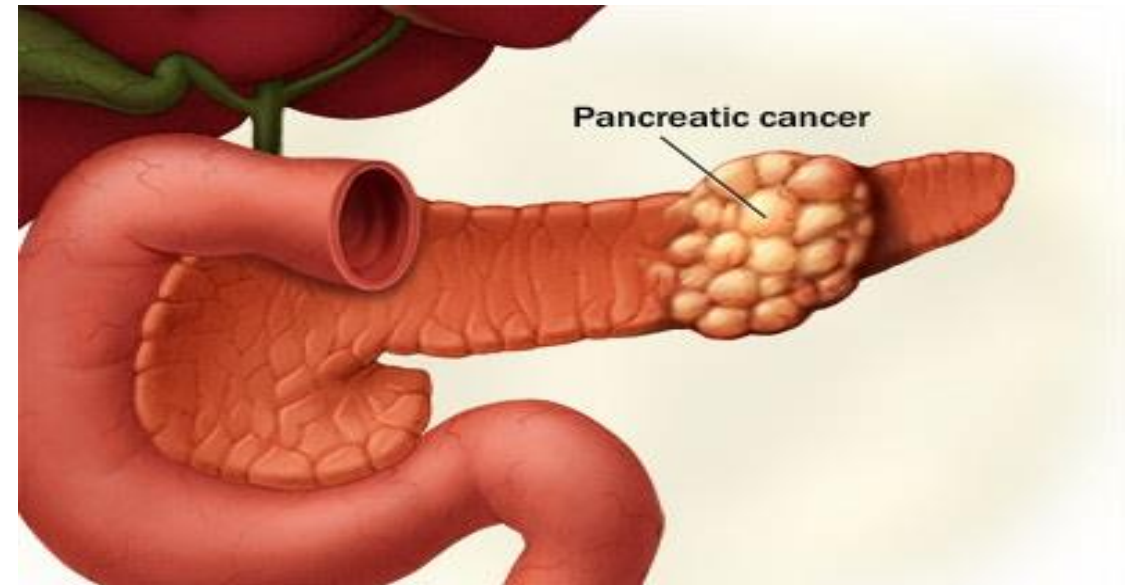
Høyresidig (caput)

- 80-85% av tilfellene
- Tidligere symptomer (bla. Icterus)
- Høyere reseksjonsrater

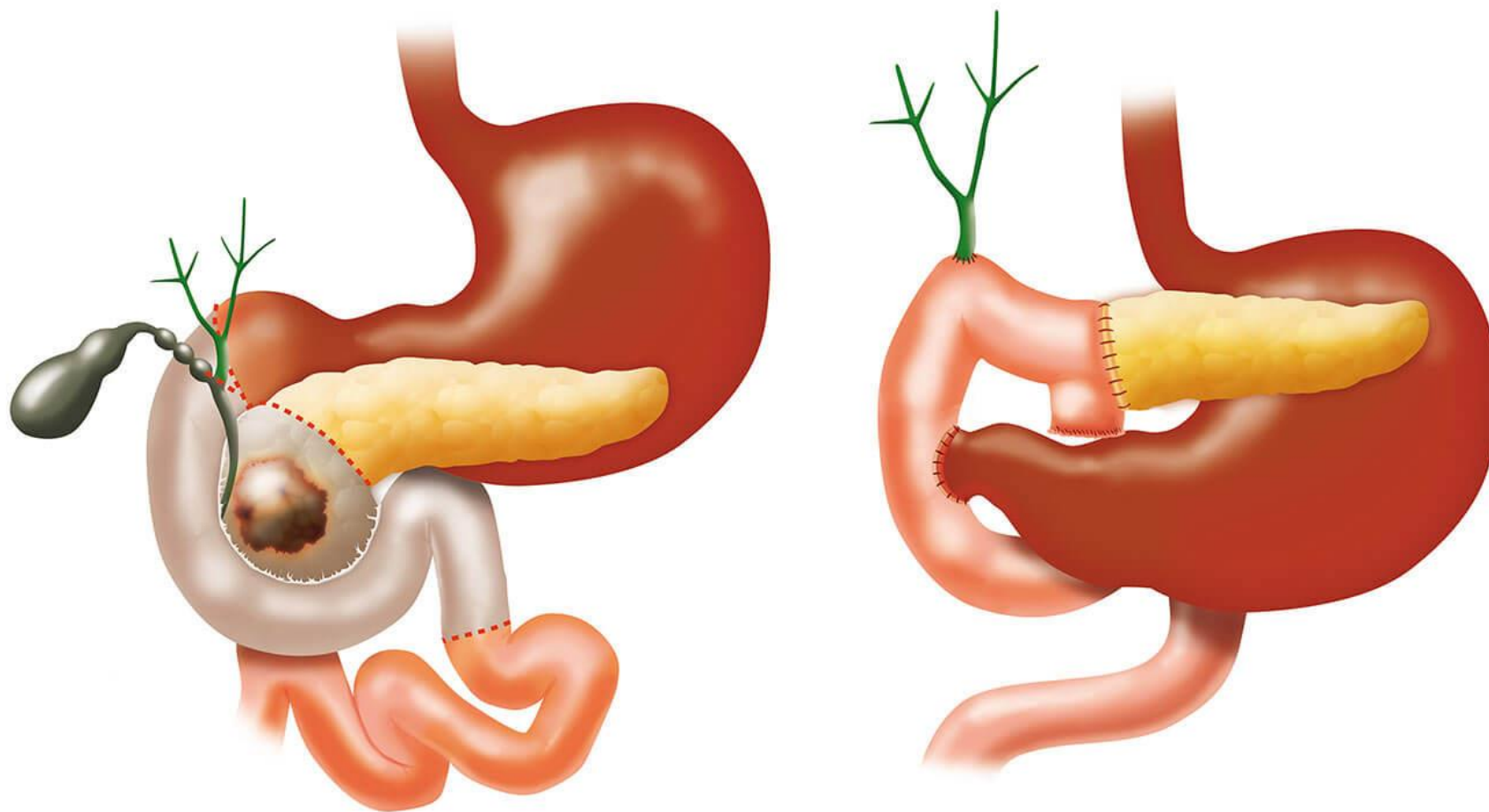


Venstresidig (corpus/cauda)

- 15-20% av tilfellene
- Sen klinisk manifestasjon
- Lavere reseksjonsrate



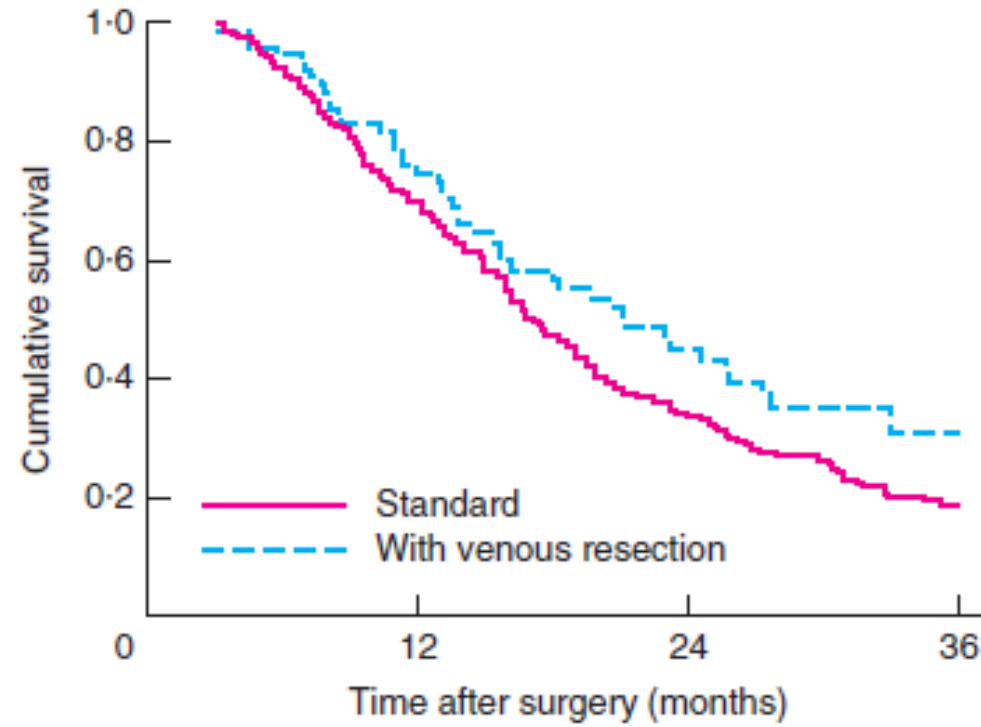
Pankreatoduodenektomi



Resultater – Pankreatoduodenektomi (2006-2015)*

	Pancreatoduodenectomy (n = 657)
Duration of operation (min)*	312 (158–642)
Estimated blood loss (ml)*	500 (20–4000)
Red blood cell transfusion	157 of 592 (26.5)
No. of units transfused*	0 (0–6)
Multivisceral resection	52 (7.9)
Duration of ICU stay (days)*	1 (0–85)
Severe complications	173 (26.3)
CCI score*	8.7 (0–100)
Relaparotomy	62 (9.4)
Indications for relaparotomy†	
Bleeding	15 (24)
Pancreatic fistula	31 (50)
Bile leak	12 (19)
Other	9 (15)
30-day mortality	13 (2.0)
90-day mortality	22 (3.3)
Pancreatic fistula (grade B/C)	90 (13.7)
Postoperative haemorrhage (grade B/C)	43 (6.5)
Duration of hospital stay (days)*	10 (0–135)

Kleive, BJS 2017



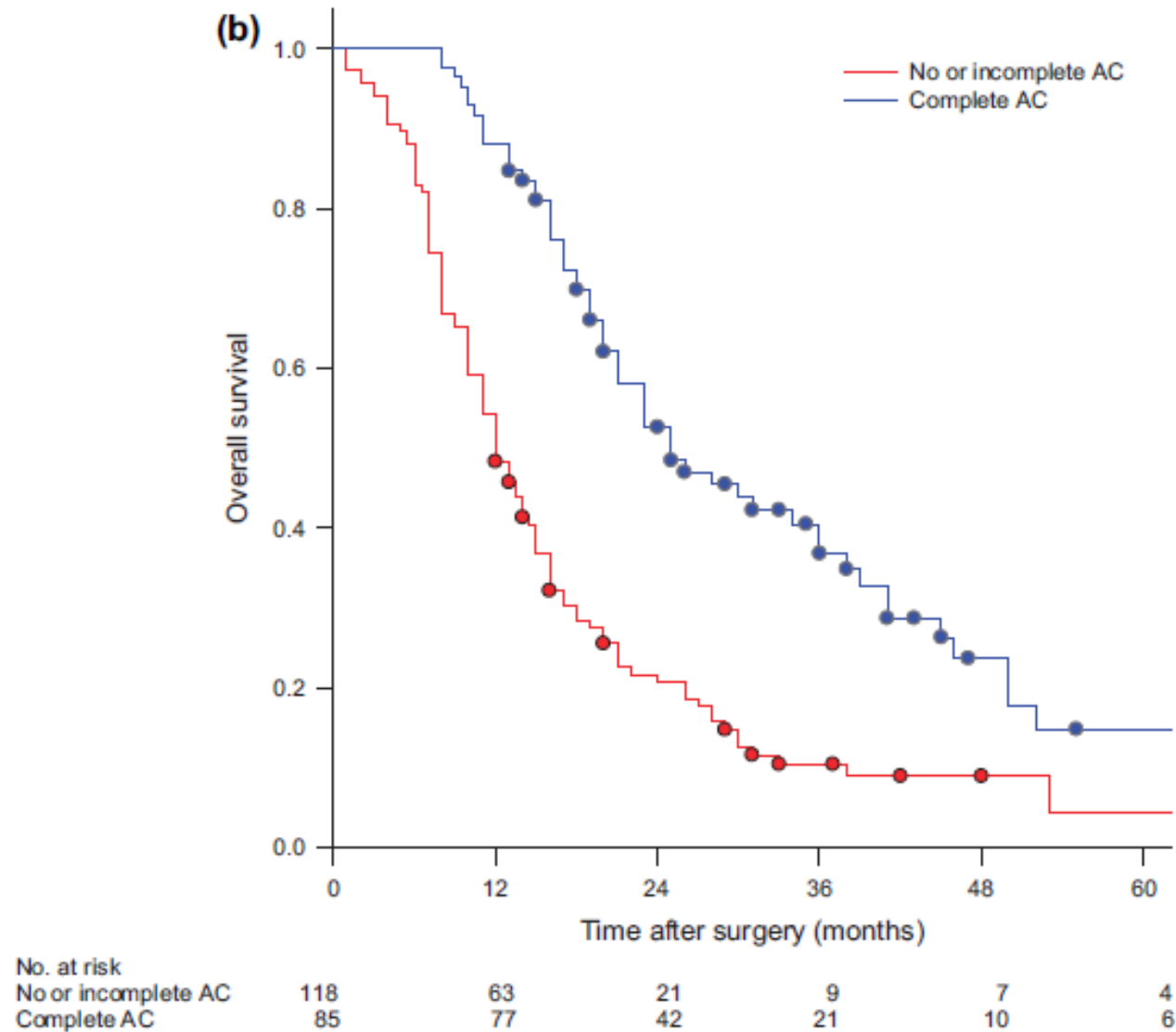
Median OS = 17.1 mnd

No. at risk				
Standard	203	133	56	25
With venous resection	77	55	25	13

«Surgery alone, is a poor treatment for pancreatic cancer»

KJ Roberts

Mange kommer ikke til adjuvant kjemo..



Median OS 25 mndr
vs. 12 mndr, $p < 0.001$

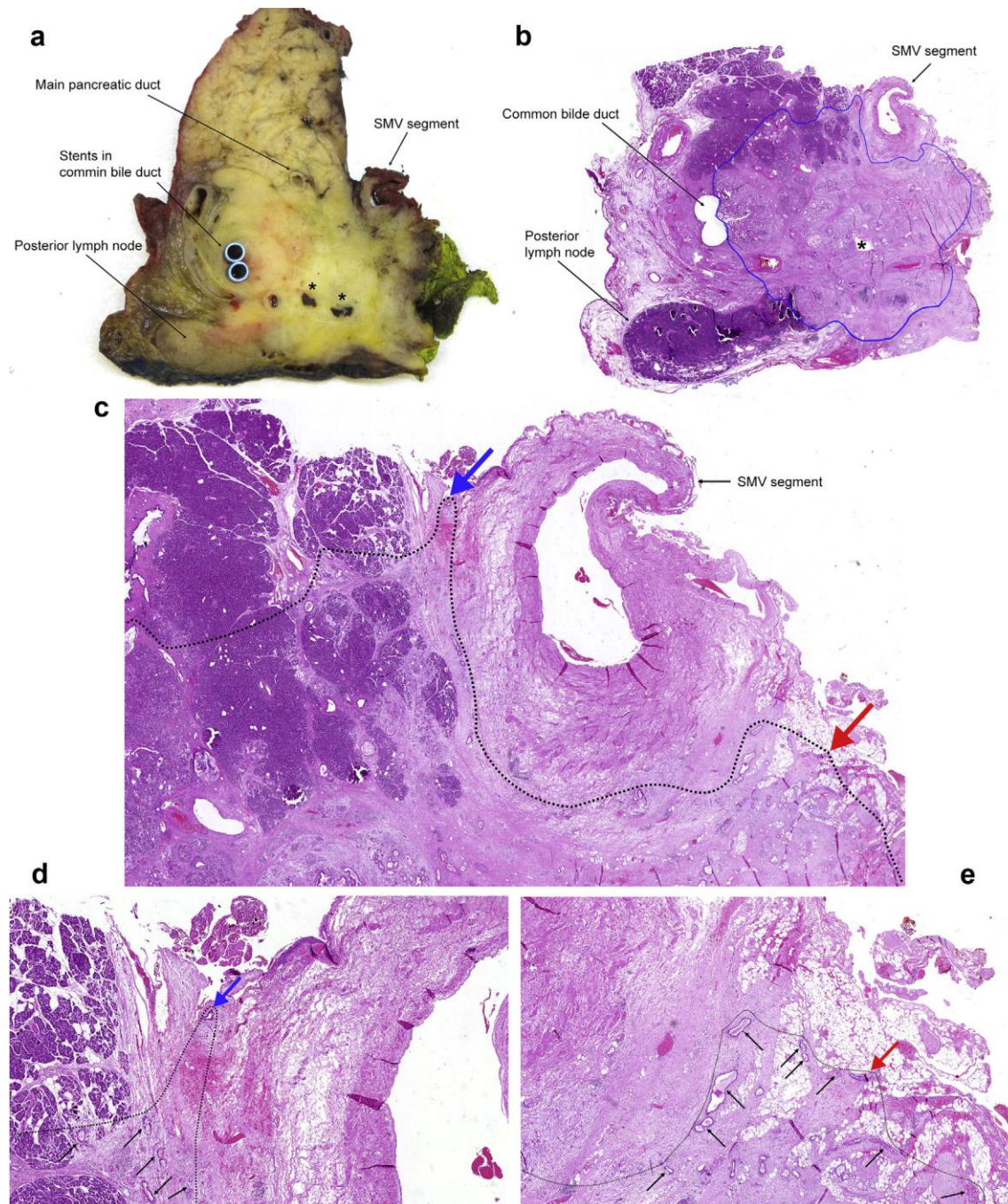
Hvorfor ikke gi kjemoterapi FØR kirurgi?

Hvorfor ikke gi kjemoterapi FØR kirurgi?

- «Pasienten progredierer før man rekker å operere bort svulsten»
- «Muligheten for kurativ behandling forsvinner hvis pasienten får metastaser på kjemo før operasjon»
- Uhyre vanskelig å rekruttere pasienter til å delta
- NORPACT-1

Patologi - PDAC

- Pankreaskreft vokser diffust – ikke som en rund klump. Det er ofte lang avstand mellom tumorceller
- Høy R1-rate har ingenting med dårlig kirurgi å gjøre, heller kvaliteten på patologi
- Dårlig overlevelse, høy R1 – rate, høy residivforekomst vitner om en ***lokal og systemisk komponent på diagnosetidspunktet***

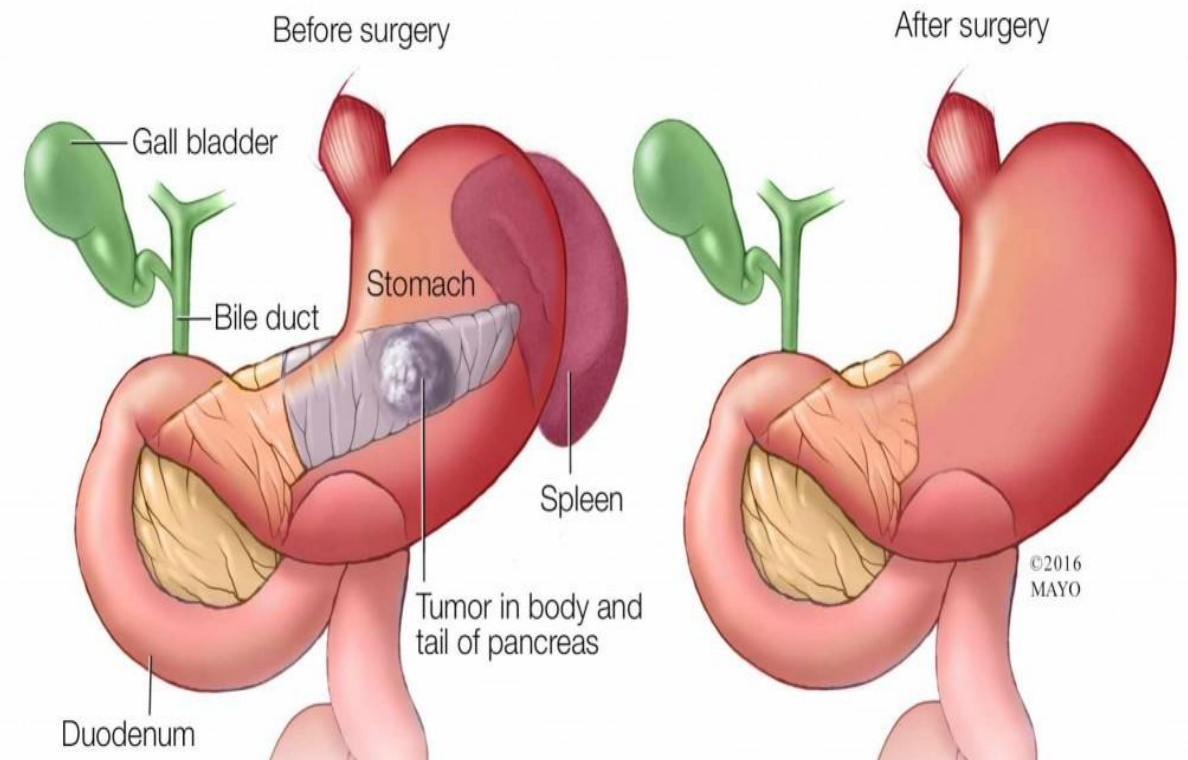
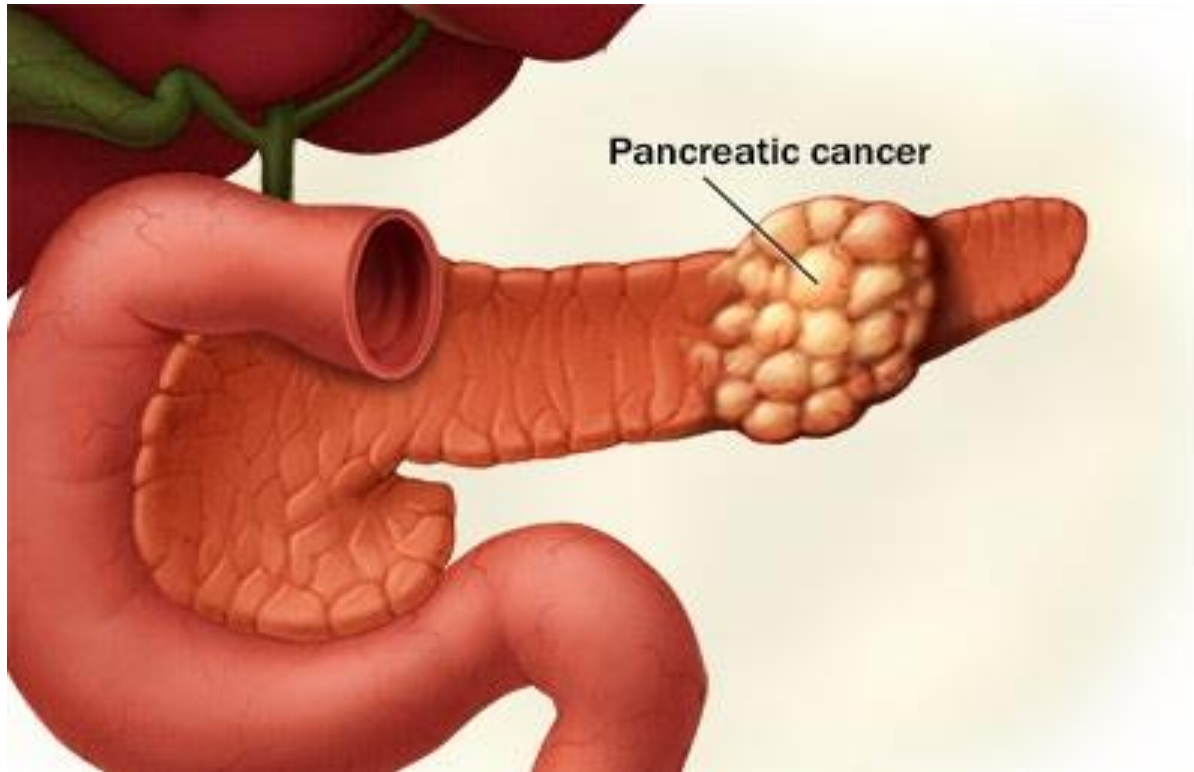


De fleste PDAC er R1-
reseksjoner...(mikroskopisk ikke
fri margin)

R1 = 78 %

Kleive, HPB, 2020

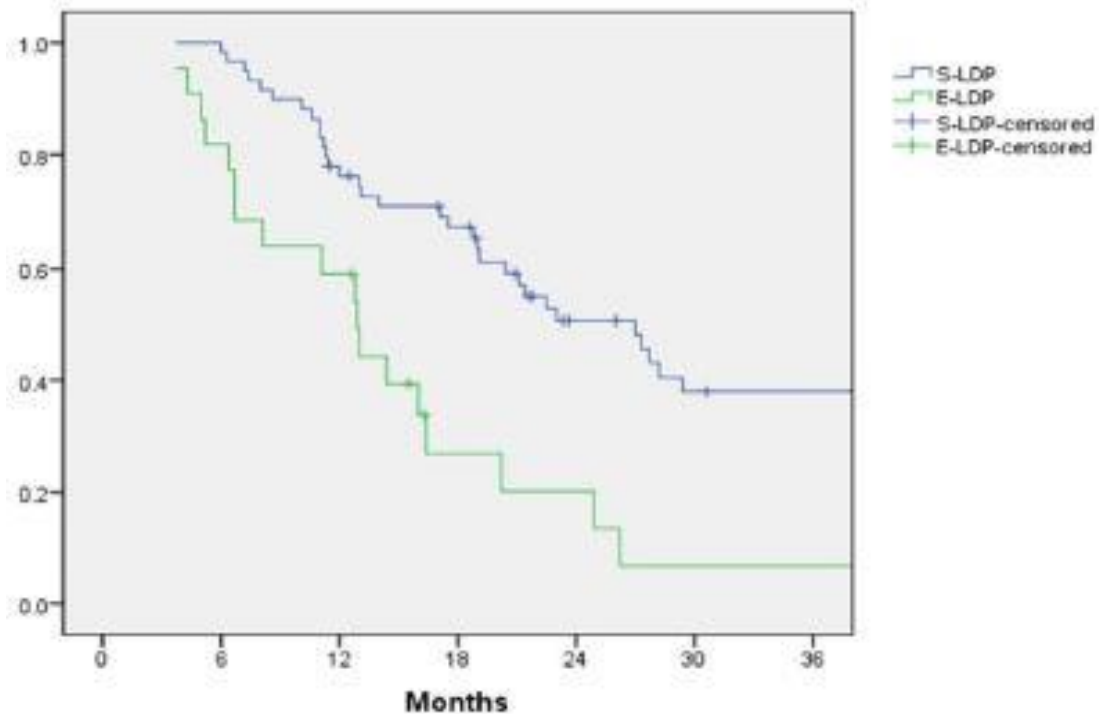
Distal pankreasreseksjon med splenektomi



Laparoskopisk distal pankreasreseksjon – OUS 1997-2021

- Severe complications – 21.7%
- Reoperation – 5.3%
- Readmission – 9.7%
- 90-day mortality – 0.6%

Overlevelse – utvidet vs. standard distal pankreasreseksjon



12.9 vs 27 months, $p < 0.01$

Sahakyan, LAOS, 2017

- Ved duktalt adenocarcinom i corpus/cauda pancreatis med samtidig radiologisk mistanke om innvekst i naboorgan (ventrikkel, binyre, colon) har vi rutine for bruk av neoadjuvant kjemoterapi og responsevaluering før ev. kirurgi

OPPSUMMERING

- Multimodal behandling og teknisk utvikling/økt kompetanse har fasilitert økt reseksjonsrate og økt overlevelse for noen HPB-cancere

OPPSUMMERING

- Multimodal behandling og teknisk utvikling/økt kompetanse har fasilitert økt reseksjonsrate og økt overlevelse for noen HPB-cancere



OPPSUMMERING

- Multimodal behandling og teknisk utvikling/økt kompetanse har fasilitert økt reseksjonsrate og økt overlevelse for noen HPB-cancere



- Fortsatt alvorlige diagnoser og inngrep med høy komplikasjonsprofil