

Vetenskaplig rapport

Bengt Ihre Research Fellowship 2021-2023

Jennie Engstrand

Det var med den äran jag år 2021 mottog samtalet om att jag antagits som en Bengt Ihre Fellow. Jag hade precis format och så smått startat mina egna forskningsprojekt och det erkännandet och förtroendet som det innebar att bli antagen betydde oerhört mycket. Allt sammanföll dessutom med en ny tjänst på Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge och dess lever och pankreassektion. Därmed kunde jag börja min bana som blivande akademisk kirurg.



Projektet för vilket jag sökte Bengt Ihre Fellowship hade den ambitiösa titeln **”Levermetastaserad cancer – ska fler patienter opereras för att öka överlevnaden?”** och bestod av spridda projekt kring levermetastaserad kolorektal cancer, vilket redan min avhandling kretsat kring. I en första studie såg vi att bara en tredjedel av patienter som planeras för resektion av både lever- och lungmetastaser genomgår tänkta botande behandling, detta oftast på grund av sjukdomsprogress (1, 2). Vidare visade vi i en nationell registerstudie att av alla som diagnostiseras med lever och lungmetastaser samtidigt som den kolorektala primärtumören så genomgår endast 2.3% metastaskirurgi (3). Varför så låg andel kan genomgå metastaskirurgi och åtnjuta en hög överlevnad håller vi i detta nu på att ta reda på genom journalgranskning under ledning av min första egna doktorand. Svaret på projektets övergripande fråga, om fler ska opereras för att öka överlevnaden, torde därför bli ”ja”. En förutsättning för detta är att Sveriges onkologer och kolorektalkirurger remitterar metastaspatienter för leverkirurgisk bedömning!

I ett av mina avhandlingsarbeten testade och optimerade vi stereotaktisk navigation vid ablation av kolorektala levermetastaser. Vid den tidpunkten ansågs inte ablation av kolorektala levermetastaser onkologiskt likvärdig resektion. Men, mot bakgrund av retrospektiva studier där ablation och resektion jämförts, bland annat utförda av oss, har mer och mer underlag skapats som talar för att ablation möjligen kan ge samma överlevnad som resektion, men med färre komplikationer och kortare vårdtid som följd. Min gamla handledare Jacob Freedman startade MAVERRIC-studien, en prospektiv studie i vilken ablation utfördes på små och få kolorektala levermetastaser som också var resekerbara. Som bihandledare till en doktorand fick jag vara en del av hela denna resa och under tiden som Bengt Ihre Fellow hann vi publicera en litteraturgenomgång i ämnet (4), analysera ablationsmarginalen och lokalrecidiv (5) samt vårdrelaterade kostnader och komplikationer inom MAVERRIC-studien (6) och slutligen 3-års uppföljningen som visade att överlevnaden efter ablation är lika den efter leverresektion (7).

Glädjande nog är jag nu lokal PI för en studie som randomiserar mellan ablation och resektion, NEW-COMET <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05129787>, som leds av Åsmund Fretland från Oslo. I dagarna behandlas den 115:de patienten i Stockholm vilket betyder att vi kommit halvvägs i studieinklusionen. Jag tror att resultaten från denna randomiserade studie kommer ha stor genomslagskraft och bidra till omskrivning av de behandlingsrekommendationer som finns idag för levermetastaserad kolorektal cancer. I ett av många delprojekt skall vi titta på skillnader i inflammatoriskt svar efter ablation versus resektion, bland annat genom att studera bildandet av "neutrophil extracellular traps", något jag fick erfarenhet av efter att ha tittat på just NETs hos patienter med leversjukdom och hepatocellulär cancer (8).

Tidigt under min Bengt Ihre Fellow-tid blev jag kontaktad av en translationell forskare med intresse för kolorektala metastaser och vi inledde ett samarbete som under åren utvecklats och utgör nu kärnan i min nuvarande forskning. Vi har skapat en innehållsrik forskningsdatabas över alla som genomgått levermetastaskirurgi på Huddinge sjukhus sedan 2012 och publicerade nyligen ett arbete i Nature Communication om levermetastasers växtsätt (9). Mot bakgrund av detta har vi nu initierat prospektiva studier för att validera de resultat vi funnit i djurstudier och planerar att registrera två doktorander för olika delar inom dessa projekt som alla handlar om att finna underlag för att selektera rätt patient till rätt behandlingsstrategi vid levermetastaserad kolorektal cancer.

Det är lätt att svara ja till alla forskningsförslag och erbjudanden om samarbeten som dyker upp men tidsbrist gör att det inte alltid är lika lätt att leverera. Under dessa två år har jag varit del av och drivit projekt som jag vid antagandet som Bengt Ihre Fellow inte hade en aning om att jag skulle vara en del av. Det har varit projekt om leversvikt - en fruktad komplikation efter leverkirurgi (9-11), skillnader i utfall mellan hepatocellulär cancer i cirrotisk och icke-cirrotisk lever (12), arbeten om pankreascancerkirurgi (13-15), fler translationella arbeten (16, 17) och en studie om resektion vid levermetastaserad skivepitelcancer (18).

Jag är oerhört tacksam för dessa år som Fellow och de kloka råd jag fått vid våra nätverksmöten om egna aktuella studier. Men framför allt har jag njutit av den inspiration som det inneburit att träffa erfarna forskare inom svensk gastrokirurgi och de samtal vi haft oss fellows emellan. Det generösa anslaget jag tilldelats har jag använt för egen lön samt som lönedel och forskningsdator till den doktorand jag huvudhandleder, lön till de två doktorander jag bihandleder samt en statistiker. Medlen användes också för en mycket lärorik kongress i Zürich som fokuserade på minimalinvasiv HPB-kirurgi och ledde till två nya samarbetsprojekt vars resultat är att vänta.

Jag kämpar fortfarande med att kombinera forskning och klinik och kommer nog till viss del alltid att göra det. Trots att jag tack vare detta Fellowship haft de finansiella förutsättningarna för att ta ut forskningstid, så sker det alltid med en känsla av förlust av operationstid. Jag har

ingen lösning på detta men tror på att driva projekt som ligger nära kliniken och att göra det inom en forskargrupp där allas olika kvalitéer gör att projekten hela tiden drivs framåt.

Publikationer under Fellowtiden 2021-2023

1. Engstrand J, Sterner J, Hasselgren K, Stromberg C, Sturesson C. Treatment intention and outcome in patients with simultaneously diagnosed liver and lung metastases from colorectal cancer. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2022.
2. Sturesson C, Engstrand J, Strömberg C. Reply to: The cohort data in the full pulmonary Metastasectomy in colorectal cancer study: Comment on Engstrand et al. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2022;48(8):1874.
3. Engstrand J, Taflin H, Rystedt JL, Hemmingsson O, Urdzik J, Sandström P, et al. The Resection Rate of Synchronously Detected Liver and Lung Metastasis from Colorectal Cancer Is Low-A National Registry-Based Study. *Cancers*. 2023;15(5).
4. Tinguely P, Paolucci I, Ruiter SJS, Weber S, de Jong KP, Candinas D, et al. Stereotactic and Robotic Minimally Invasive Thermal Ablation of Malignant Liver Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;11:713685.
5. Ruiter SJS, Tinguely P, Paolucci I, Engstrand J, Candinas D, Weber S, et al. 3D Quantitative Ablation Margins for Prediction of Ablation Site Recurrence After Stereotactic Image-Guided Microwave Ablation of Colorectal Liver Metastases: A Multicenter Study. *Frontiers in oncology*. 2021;11:757167.
6. Tinguely P, Laurell G, Enander A, Engstrand J, Freedman J. Ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases - Health care related cost and survival analyses from a quasi-randomised study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2023;49(2):416-25.
7. Tinguely P, Ruiter SJS, Engstrand J, de Haas RJ, Nilsson H, Candinas D, et al. A prospective multicentre trial on survival after Microwave Ablation VErSus Resection for Resectable Colorectal liver metastases (MAVERRIC). *European journal of cancer*. 2023;187:65-76.
8. Zenlander R, Havervall S, Magnusson M, Engstrand J, Ågren A, Thålin C, et al. Neutrophil extracellular traps in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Scientific reports*. 2021;11(1):18025.
9. Gilg S, Sparrelid E, Engstrand J, Baumgartner R, Nowak G, Stål P, et al. Molecular adsorbent recirculating system treatment in patients with post-hepatectomy liver failure: Long-term results of a pilot study. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2022;111(3):48-55.
10. Baumgartner R, Gilg S, Björnsson B, Hasselgren K, Ghorbani P, Sauter C, et al. Impact of post-hepatectomy liver failure on morbidity and short- and long-term survival after major hepatectomy. *BJS open*. 2022;6(4).
11. Baumgartner R, Engstrand J, Rajala P, Grip J, Ghorbani P, Sparrelid E, et al. Comparing the accuracy of prediction models to detect clinically relevant post-hepatectomy liver failure early after major hepatectomy. *The British journal of surgery*. 2024;111(1).

12. Engstrand J, Stål P, Gilg S, Jansson A, Strömberg C. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic versus non-cirrhotic liver: Treatment and survival differences in a nationwide cohort. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2023;14574969231220179.
13. Linder S, Holmberg M, Engstrand J, Ghorbani P, Sparrelid E. Prognostic impact of para-aortic lymph node status in resected pancreatic ductal adenocarcinoma and invasive intraductal papillary mucinous neoplasm - Time to consider a reclassification? *Surgical oncology*. 2022;41:101735.
14. Stoop TF, von Gohren A, Engstrand J, Sparrelid E, Gilg S, Del Chiaro M, et al. Risk Factors, Management, and Outcome of Gastric Venous Congestion After Total Pancreatectomy: An Underestimated Complication Requiring Standardized Identification, Grading, and Management. *Annals of surgical oncology*. 2023;30(12):7700-11.
15. Stoop TF, von Gohren A, Engstrand J, Sparrelid E, Gilg S, Del Chiaro M, et al. ASO Visual Abstract: Risk Factors, Management, and Outcome of Gastric Venous Congestion After Total Pancreatectomy: An Underestimated Complication Requiring Standardized Identification, Grading, and Management. *Annals of surgical oncology*. 2023;30(12):7768-9.
16. Fernández Moro C, Bozóky B, Geyer N, Engstrand J, Dirix L, Vermeulen P, et al. What's in a name? Refining the nomenclature of liver metastases growth patterns by changing "desmoplastic" to "encapsulated".
17. Leduc S, De Schepper M, Richard F, Maetens M, Pabba A, Borremans K, et al. Histopathological growth patterns and tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer liver metastases. *NPJ breast cancer*. 2023;9(1):100.
18. Engstrand J, Abreu de Carvalho LF, Aghayan D, Balakrishnan A, Belli A, Björnsson B, et al. Liver resection and ablation for squamous cell carcinoma liver metastases. *BJS open*. 2021;5(4).