

Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser

SBU ALERT-RAPPORT NR 2011-01 • 2011-03-02 • WWW.SBU.SE/ALERT



Sammanfattning och slutsatser

SBU:s bedömning av kunskapsläget

Lasermedierad värmebehandling är en icke-kirurgisk metod för behandling av tumörer i solida organ. Metoden är experimentell och främst aktuell för patienter med levermetastaser¹ som inte kan opereras.

- Det går inte att bedöma om lasermedierad värmebehandling av levermetastaser förlänger patientens liv. Jämförande studier saknas. De studier som hittills har publicerats visar att metastaser kan förstöras med behandlingen och att riskerna med ingreppet är små. Nyttan för patienten av att metastaserna förstörs när det gäller symptom och livskvalitet är däremot inte klarlagd.
- Det är viktigt att användning av metoden sker inom ramen för kontrollerade studier. Detta innebär bland annat att patienterna måste informeras om såväl olika möjliga behandlingar som det aktuella kunskapsläget.

¹ Dottertumörer i levern med ursprung från annan primärtumör.

Behandlingsmetod och målgrupp

Tjock- och ändtarmscancer respektive bröstcancer är två av de vanligaste tumörformerna som drabbar omkring 6 000 respektive 7 000 personer årligen i Sverige, där spridning och metastasering ofta sker till lunga och lever. Vid metastaser i levern är kirurgi ofta den bästa tillgängliga behandlingen och leder i vissa fall till att patienten botas. Metastasering innebär dock ofta att sjukdomen är spridd och att det är stor risk att metastaser uppkommer i flera organ. Därmed är det få patienter som kan botas av att levermetastaserna avlägsnas. I många fall är en operation dessutom inte möjlig att göra. Det kan bero på omfattningen av metastaser eller hur dessa är lokaliserade, eller att patientens allmäntillstånd inte tillåter en operation.

Det finns flera icke-kirurgiska tekniker som syftar till att förstöra tumörvävnad på ett för patienten så skoningsamt sätt som möjligt. En sådan teknik är lasermedierad värmebehandling (LITT, laserinducerad termoterapi). LITT innebär att laserljus leds via tunna optiska fibrer till ett väldefinierat område för att där förstöra tumören. Fibrerna placeras med hjälp av någon bildgivande teknik såsom magnetresonanstomografi, datortomografi eller ultraljud. Laserljuset kan leverera en hög energimängd som hettar upp och förstör vävnaden. Behandlingen utförs i lokalbedövning och inklusive förberedelser tar en behandling 1–2 timmar att genomföra.

LITT ska betraktas som ett av flera alternativ som kan komplettera leverkirurgi vid levermetastaser när en operation av olika skäl inte går att genomföra. Uppskattningsvis är det 60–80 procent av det totala antalet patienter med levermetastaser som inte kan opereras. Omkring 600–700 patienter i Sverige med levermetastaserande tjock- och ändtarmscancer eller bröstcancer skulle årligen kunna vara aktuella för behandling med LITT. Denna uppskattning är dock behäftad med stor osäkerhet.

Även om LITT ursprungligen utvecklats för att lokalt orsaka celldöd har det också föreslagits att laserbehandlingen kan ha gynnsamma effekter på patientens immunförsvar. Hypotesen är att behandlingen kan framkalla ett ökat immunförsvar mot tumören och att patientens immunsystem letar upp och förstör cancerceller som gömmer sig i kroppen. Därmed kan behandlingen vara potentiellt botande.

Frågor

- Medför behandling med lasermedierad värmebehandling av levermetastaser förlängd överlevnad?
- Kan lasermedierad värmebehandling förstöra levermetastaser? Har behandlingen någon effekt på symptom eller livskvalitet?
- Finns det belägg för en immunologiskt medierad behandlingseffekt?
- Är metoden säker? Vilka biverkningar eller komplikationer är metoden förknippad med?
- Vad kostar metoden? Vad är metodens kostnadseffektivitet?

Patientnytta

Fyra studier som undersökt LITT för behandling av levermetastaser, främst från tjock- och ändtarmscancer respektive bröstcancer, har inkluderats i utvärderingen. Samtliga studier var fallserier utan kontrollgrupper. Totalt omfattades omkring 1 000 patienter.

Det går inte att bedöma om behandling av levermetastaser med LITT förlänger överlevnaden (otillräckligt vetenskapligt underlag ⊕○○○). De studier som hittills har publicerats har rapporterat en genomsnittlig överlevnad på mellan 2–4 år efter LITT-behandling. Studierna visar att lokala metastaser kan förstöras med metoden (begränsat vetenskapligt underlag ⊕⊕○○) och att risken för komplikationer och biverkningar är liten. Nyttan för patienten av att metastaserna förstörs när det gäller symtom och livskvalitet är däremot inte klarlagd. Vad gäller eventuella immunologiska effekter av LITT har inga kliniska studier av tillräcklig storlek påträffats.

Det är tänkbart att metoden kan ha en plats i den palliativa behandlingen av levermetastaser i de fall en operation inte är möjlig. Det är angeläget att användning sker inom ramen för kontrollerade studier. Detta innebär bland annat att patienterna måste informeras om såväl olika möjliga behandlingar som det aktuella kunskapsläget. Vidare är det viktigt att patienter som kan opereras i botande syfte i första hand ges denna möjlighet.

Ekonomiska aspekter

Metoden kräver anskaffande av laserkälla, tillgång till lämplig bildgivande metodik för applicering (t ex magnetresonanstomografi) samt engångsmaterial i form av själva laserfibrerna. Kostnaden för en Medilas Fibertom 5100-laser (Dornier, Tyskland) har uppskattats till ungefär 450 000 kronor (65 000 USD). Ungefärlig genomsnittlig kostnad för en LITT-behandling har beräknats till cirka 50 000 kronor (7 000 CAD). Behandlingskostnaden är beroende bl a på tumörernas antal och storlek.

Någon litteratur beträffande metodens kostnadseffektivitet har inte identifierats. Eftersom det med nuvarande kunskapsläge inte går att avgöra metodens effektivitet är det inte heller möjligt att bedöma kostnadseffektiviteten.

Gradering av styrkan i det vetenskapliga underlag som en slutsats grundas på görs i fyra nivåer:

Starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕⊕). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet utan försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Måttligt starkt vetenskapligt underlag (⊕⊕⊕○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med förekomst av enstaka försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Begränsat vetenskapligt underlag (⊕⊕○○). Bygger på studier med hög eller medelhög kvalitet med försvagande faktorer vid en samlad bedömning.

Otillräckligt vetenskapligt underlag (⊕○○○). När vetenskapligt underlag saknas, tillgängliga studier har låg kvalitet eller där studier av likartad kvalitet är motsägande anges det vetenskapliga underlaget som otillräckligt.

Lasermedierad värmebehandling av levermetastaser

Projektgrupp

- **Rolf Kiessling**, professor, överläkare, Karolinska Institutet, Stockholm
- **Ola Winqvist**, docent, leg läkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
- **Johan Wallin**, projektledare, SBU, registrator@sbu.se
- Övriga medverkande från SBU: Mikael Nilsson, biträdande projektledare, Karin Rydin, litteratursökare och Anne Christine Berg, projektassistent

Granskare

- **Göran Carlsson**, med dr, överläkare, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Östra, Göteborg
- **Bengt Glimelius**, professor, överläkare, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Problembeskrivning

Cancer drabbar cirka 25 procent av befolkningen. Även om nya landvinningar inom kirurgi, medicinsk behandling och strålningsterapi har förbättrat överlevnaden, utgör metastaserande sjukdom ett stort problem. Inom detta område pågår därför mycket utvecklingsarbete och nya behandlingsmetoder är ständigt föremål för forskning (Faktaruta 1).

Tjock- och ändtarmscancer respektive bröstcancer är två av de vanligaste tumörformerna som drabbar omkring 6 000 respektive 7 000 personer årligen i Sverige [1], där spridning och metastasering ofta sker till lunga och lever. Vid enstaka metastaser i levern är leverkirurgi (leverresektion) ofta den bästa tillgängliga behandlingen. Leverresektion kan göras öppet eller laparoskopiskt, men endast en mindre andel patienter med levermetastaser kan opereras [2,3]. För flertalet patienter är kirurgi svår att genomföra pga omfattningen och metastasernas lokalisation eller att patientens allmäntillstånd inte tillåter en operation. Dessutom blir endast omkring en femtedel av opererade patienter botade, vilket motsvarar en mycket begränsad andel av den totala patientgruppen. För patienter som inte kan opereras erbjuds ofta bromsande behandling med olika kombinationer av läkemedel, t ex cellgifter, endokrina och olika nya målriktade behandlingsformer. Det finns ett behov av nya behandlingsalternativ för att en större grupp patienter ska kunna få riktad metastasbehandling.

Vid många cancerformer innebär metastasering oftast att sjukdomen är spridd (systemisk) och att metastaser

finns i flera organ. Därmed är användningsområdet för lokala behandlingsmetoder vid levermetastaser, inklusive kirurgi, begränsat.

Frågor och avgränsningar

- Medför behandling med lasermedierad värmebehandling av levermetastaser förlängd överlevnad?
- Kan lasermedierad värmebehandling förstöra levermetastaser? Har behandlingen någon effekt på symptom eller livskvalitet?
- Finns det belägg för en immunologiskt medierad behandlingseffekt?
- Är metoden säker? Vilka biverkningar eller komplikationer är metoden förknippad med?
- Vad kostar metoden? Vad är metodens kostnadseffektivitet?

Den population som studeras är vuxna patienter med metastaser i lever från framförallt bröst- eller tjock- och ändtarmscancer. Endast studier med resultat på överlevnad med en uppföljningstid på minst ett år inkluderas i litteraturgenomgången. Endast studier med minst 50 patienter beaktas.

Faktaruta 1 Metoder för icke-kirurgisk behandling av levermetastaser.

- Laserablation eller laserinducerad interstitiell termoterapi (LITT)
- Etanolablation
- Ättikssyraablation
- Radiofrekvensablation (RFA)
- Kryoablation
- Mikrovågsablation
- Percutaneous Hot Saline Infusion Therapy
- Hepatic Artery Infusion Chemotherapy (HAI)
- Kemoterapiembolisering
- Radioembolisering
- Stereotaktisk radiobehandling
- High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Beskrivning av behandlingsmetoden

Laserinducerad termoterapi (LITT) finns beskriven i litteraturen första gången redan 1983 av Bown [4] som då använde ljuset ifrån en neodim yttrium aluminium garnet (Nd:YAG)-laser. LITT innebär att laserljus leds via tunna optiska fibrer till ett väldefinierat område för att där åstadkomma celledöd (nekros). Med hjälp av ultraljud, magnetresonanstomografi (MR) eller datortomografi (CT) riktas laserljuset specifikt till tumören för att leverera

en hög energimängd utan att ge upphov till skador i intilliggande frisk vävnad. Placeringen och laserbehandlingens effektivitet kan övervakas under själva behandlingen, t ex med hjälp av så kallad värmekänslig MR-undersökning.

Laserbehandlingen utförs i lokalbedövning och tar inte mer än några minuter. Inklusive förberedelser tar en behandling ungefär 1–2 timmar att genomföra. Därefter observeras patienten ett dygn, och följs sedan upp inom öppenvården med röntgen och kontroll av blod- och levervärden.

Behandlingsmetoder som orsakar tumörcellsdöd, såsom strål- eller cellgiftsbehandling, kan ge en systemisk aktivering av immunförsvaret [5]. Den bakomliggande mekanismen är till stor del okänd, men tros vara att vita blodkroppar i immunsystemet kommer i kontakt med och aktiveras av tumörantigen som frigörs som en följd av terapiinducerad tumörcellsdöd. Det är tänkbart att metoder för att lokalt behandla metastaser, inklusive LITT, också kan ha sådana systemiska effekter. Det finns studier som tyder på att patienter med levercancer som behandlats lokalt med radiofrekvensablation (RFA) kan uppvisa ökad tumörspecifik T-cellsreaktivitet [6]. Möjligheten att lasermedierad värmebehandling kan ha en systemisk effekt genom att framkalla ett ökat immunförsvaret mot tumören kommenteras bl a av ett svenskt företag, Clinical Laserthermia Systems AB (www.clinicallaser.se).

Användningen av LITT har inte begränsats till behandling av levermetastaser, utan behandlingsprincipen kan tänkas gälla för alla tumörer i solida organ. Den aktuella utvärderingen har dock avgränsats till att studera levermetastaserande sjukdom.

Målgrupp

Målgruppen för LITT-behandling av levermetastaser är främst patienter som av olika skäl inte är lämpliga att operera. Omkring 20 procent av patienter med tjock- och ändtarmscancer avlider till följd av levermetastaser [7], medan 5–12 procent av patienter med bröstcancer får levermetastaser [8,9]. Uppskattningsvis är omkring 20–40 procent av dessa patienter lämpliga för behandling av enstaka solida levermetastaser [2]. Det innebär att ungefär 600–700 patienter med levermetastaser från tjock- och ändtarmscancer eller bröstcancer årligen skulle kunna vara aktuella för LITT eller annan lokal behandlingsmetod. Det bör dock noteras att dessa uppskattningar är behäftade med stor osäkerhet.

Relation till andra metoder

Vid enstaka metastaser i levern är kirurgi förstahandsalternativet och det kan uppskattas att upp till cirka 20 procent av patienter med levermetastaser från tjock- och ändtarmscancer är botbara med kirurgi. När patienten

är alltför sjuk, eller metastasernas lokalisation inte medger kirurgi, har icke-kirurgiska metoder utvecklats för behandling exempelvis av levermetastaser (Faktaruta 1). Metoderna inklusive LITT har gemensamt att man på ett "minimalinvasivt" och skonsamt sätt försöker åstadkomma direkt vävnadsdestruktion med hjälp av lokalt applicerad cellgift, kemiska frätande ämnen, värme eller kyla eller att indirekt stänga av blodförsörjningen genom att täppa till tillförande kärl (embolisering). Av dessa tillgängliga metoder är RFA en av de hittills mest studerade. Vid RFA introduceras högfrekventa radiovågor lokalt för att hetta upp och förstöra tumörvävnad.

En fördel med LITT och andra minimalinvasiva metoder är att ingreppen utförs i lokalbedövning vilket medger att fler patienter kan komma ifråga för metoden jämfört med kirurgi. Möjligheten att genomföra upprepade behandlingar kan också ses som en fördel, då den toxicitet som förekommer vid exempelvis cellgifts- och strålbehandling inte ses.

Nackdelen med LITT och de övriga lokala behandlingsmetoderna är att dessa i första hand syftar till att lokalt förstöra metastaser snarare än att ha systemiska effekter. Eftersom metastasering oftast innebär att sjukdomen är spridd och att det finns hög risk för metastasering till andra organ är användningsområdet för lokala behandlingsmetoder vid levermetastaser, inklusive kirurgi, begränsat. Möjligheten att LITT och flera av de övriga lokala behandlingsmetoderna skulle kunna medföra aktivering av ett immunsvaret mot tumören är därför intressant.

En annan begränsning med LITT och flertalet av de övriga lokala behandlingsmetoderna är att de är exempel på högspecialiserade metoder som endast utförs på ett fåtal sjukhus eftersom de kräver särskild utbildning av personal och speciell utrustning. När det gäller LITT är behovet av lämplig bildgivande metodik (i första hand MR-utrustning) och högkvalificerad radiolog som tränats på interventionell radioterapi begränsande faktorer.

Patientnytta

Hälsoeffekter

Fyra studier där behandling av levermetastaser med LITT undersöktes uppfyllde inklusionskriterierna (Tabell 1). I dessa undersöktes behandling av levermetastaser från kolorektalcancer i två studier [10,11], från bröstcancer i en studie [12] och från främst kolorektal- eller bröstcancer i en studie [13].

Alla inkluderade studier var icke-kontrollerade, undersökarinitierade fallserier utan jämförande kontrollgrupper. Inga studier har identifierats som jämfört effekten av LITT med kirurgi eller andra icke-kirurgiska metoder. Alla

studierna bedömdes ha låg kvalitet för att besvara den primära frågeställningen om behandling med LITT förbättrar överlevnaden. För att avgöra metodens effekter på metastasdestruktion bedömdes studierna däremot ha medelhög kvalitet.

Som regel har patienterna som inkluderats varit inoperabla, själva avböjt kirurgi eller haft kvarvarande levermetastas efter partiell leverresektion. I de flesta studier har patienter med högst fem metastaser med storlek upp till 5 centimeter inkluderats. I övrigt har dock inga fasta och enhetliga inklusions- och exklusionskriterier använts i studierna. Interventionen har varierat även inom studierna t ex när det gäller använd effekt (energi). Detta är möjligen förväntat då metoden är under utveckling och studierna i allmänhet pågått under relativt lång tid. Effektmått för uppföljning har varit överlevnad, tumörkontroll och objektiv tumörrespons. Inga erkända radiologiska tumörresponskriterier såsom WHO- eller RECIST-kriterier (för översikt se [14]) har använts.

Beskrivning av inkluderade studier

TJ Vogl vid Universitetssjukhuset i Frankfurt leder den forskargrupp som rapporterat störst antal patienter som behandlats med LITT [12,13,15,16]. Nedan följer beskrivningar av de två studierna publicerade av Mack och medarbetare [12,13]. Större delen av patientmaterialet som redovisas i de studierna har även rapporterats i de två andra artiklarna [15,16].

I den ena studien av Mack och medarbetare [13] behandlades 705 konsekutiva patienter med levermetastaser från tjock- och ändtarmscancer (393 patienter, 57 procent), bröstcancer (127 patienter, 18 procent), levercancer (5 procent) och övriga tumörer (20 procent) med MR-ledd LITT. I studien inkluderades patienter med återfall i sjukdomen efter leverkirurgi, metastaser i båda leverloberna, kontraindikationer för kirurgi eller som avböjde leverkirurgi. Patienter med fler än fem metastaser, diameter större än 5 centimeter eller tumörspridning utanför levern exkluderades. Lokal tumörkontroll mätt med MR påvisades hos 97,9 procent av patienterna efter 6 månader. För patienter med levermetastaser från tjock- och ändtarmscancer var medelöverlevnaden 3,5 år med en 5-årsöverlevnad på 30 procent. För patienter med levermetastaser från bröstcancer var medelöverlevnaden 4,3 år med en 5-årsöverlevnad på 34 procent. Vid analys av alla behandlade patienter oavsett tumörursprung var medelöverlevnaden 4 år och 5-årsöverlevnaden 36 procent.

I den andra fallserien av Mack och medarbetare [12] behandlades 232 kvinnliga patienter med levermetastaser från bröstcancer med MR-ledd LITT. I studien rapporteras resultat från behandling av totalt 578 metastaser. I studien inkluderades patienter med färre än fem meta-

staser med en diameter mindre än 5 centimeter efter att patienterna avböjt kirurgi, haft kontraindikationer eller av andra orsaker bedömts inte vara lämpliga för kirurgi, eller fått recidiv efter kirurgi. I en subgruppsanalys där storlek på levermetastaser (<2 cm, 2–3 cm, 3–4 cm, >4 cm) korrelerades till andelen patienter som drabbades av lokalt återfall efter månader befanns omkring 2–4 procent återfalla oavsett metastasstorlek. Medelöverlevnaden efter LITT-behandling var 4,9 år och medianöverlevnaden var 4,3 år. Genomsnittlig överlevnad efter 5 år rapporterades till 41 procent. I publikationen redovisas att omkring en tredjedel av patienterna hade skelettmetastaser, som angavs vara stabila.

I fallserien av Christophi och medarbetare [11] behandlades 80 inoperabla patienter med sammanlagt 168 levermetastaser efter tjock- och ändtarmscancer med ultraljudsledd LITT. Patienter med fler än fem levermetastaser eller där metastasstorleken var större än 10 centimeter exkluderades från studien. Vid uppföljning efter 6 månader med datortomografi observerades fullständig tumördestruktion hos 67 procent av patienterna. Mediantiden för sjukdomsfri och total överlevnad rapporterades vara 2 respektive 3 år. Total 5-årsöverlevnad var knappt 7 procent. I studien rapporteras att biverkingsfrekvensen var 16 procent, och hjärtpåverkan (bradykardi), pneumotorax (luft i lungsäcken) och feber var vanligast.

I studien av Pech och medarbetare [10] behandlades 66 inoperabla patienter med levermetastaserande tjock- och ändtarmscancer med MR-ledd LITT. I studien inkluderades patienter med färre än fem metastaser med en diameter mindre än 5 centimeter. Totalt behandlades 117 levermetastaser i studien. LITT applicerades tills det att så kallad "hyperdense" tumörvävnad försvunnit, bedömt med T1- och T2-viktad MR-undersökning. Komplikationsfrekvensen vid ingreppet var 2,1 procent. Progressionsfri överlevnad rapporterades till 6,1 månader och medianöverlevnaden var 23 månader.

Komplikationer och biverkningar

LITT är en "minimalinvasiv" metod som utförs genom huden i lokalbedövning. Av detta följer att komplikationsfrekvensen kan förväntas vara relativt låg jämfört med de risker som narkos och kirurgi innebär. Komplikationsfrekvensen i studierna var låg och behandlingen föreföll inte addera ytterligare toxicitet hos patienter som samtidigt behandlades med cellgifter.

En mer utförlig beskrivning av komplikationer efter LITT från större patientserier finns endast rapporterat i en artikel av Vogl och medarbetare [15]. I publikationen rapporteras en komplikationsfrekvens på 1,5 procent hos totalt 603 patienter som behandlades vid 1 555 tillfällen för

levermetastaser vid avancerad tjock- och ändtarmscancer. Vanligast var vätska i lungsäcken (1,1 procent), men även enstaka fall av andra biverkningar såsom blödningar i bukhålan, infektion (leverabscesser), pneumotorax och skador på gallvägarna observerades. Endast hos en patient, vars tunntarm skadats vid ingreppet med bukhinneinflammation som följd, kunde ett troligt samband med LITT-ingreppet konstateras. I övrigt rapporterades inga allvarliga komplikationer eller biverkningar som bedömdes vara relaterade till själva LITT-behandlingen.

Risken att tumörceller skulle sprida sig som en följd av införandet av laserfibern och på detta sätt orsaka nya metastaser har diskuterats [17], men inte i den ovan nämnda studien.

Livskvalitet

Ingen av de inkluderade studierna har rapporterat några resultat specifikt avseende symtomlindring eller livskvalitet. En studie har dock identifierats där livskvalitet har utvärderats hos 45 patienter med levermetastaser från tjock- och ändtarmscancer som palliativt behandlades

med ultraljudsledd LITT [18]. I studien användes en validerad enkät, "the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire C30" (EORTC QLQ-C30) [19]. Patienterna fick fylla i enkäten före och vid olika tidpunkter upp till 6 månader efter behandling. Vid 6 månader levde 18 (40 procent) av patienterna. Kroppsvikten var oförändrad en månad efter behandling. Grad av smärta rapporterades vara signifikant högre efter en vecka. Efter 6 månader observerades dock ingen kliniskt relevant skillnad i smärtintensitet. Vidare hade förstoppning ökat signifikant vid 4 veckor efter behandling. I övrigt kunde inga signifikanta skillnader påvisas beträffande funktion och generell hälsa. Det bör noteras att ingen kontrollgrupp ingick i studien.

Diskussion och samlad bedömning

Inga randomiserade kontrollerade kliniska studier har påträffats gällande LITT. Den identifierade litteraturen domineras vidare av arbeten från en forskningsgrupp ledd av JT Vogl vid Universitetssjukhuset i Frankfurt [12,13,15,16], vilka har en samlad erfarenhet av metoden från omkring 1 000 patienter.

Tabell 1 Inkluderade studier.

Författare År, ref Land	Studieupplägg	Antal patienter	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Christophi 2004 [11] Australien	- Inoperabla patienter med levermetastaser ≤5 stycken ≤10 cm efter kolorektalcancer - Ultraljudsledd LITT - Effektmått: Tumörkontroll, överlevnad	80 patienter med totalt 168 metastaser	<u>Överlevnad (median)</u> 2,95 år <u>Sjukdomsfri överlevnad (median)</u> 24,6 månader <u>5-årsöverlevnad</u> 6,7% <u>Tumörkontroll, 6 månader</u> 67%	Låg studiekvalitet* Levermetastaser bekräftat histologiskt eller genom förhöjd nivå av carcinoembryonalt antigen (CEA) Tumörkontroll utvärderat med datortomografi Spridningsmått ej redovisade 62,5% av patienterna fick cellgiftsbehandling efter LITT
Mack 2001 [13] Tyskland Vogl 2004 [15,16] (ingår delvis i ovan)	- Patienter med levermetastaser ≤5 stycken ≤5 cm efter kolorektal-, bröst-, lever- eller annan cancer - MR-ledd LITT - Effektmått: Tumörkontroll, överlevnad	705 patienter med totalt 1 981 metastaser	<u>Överlevnad (medel, 95% KI)</u> 4,0 (3,7–4,4) år <u>5-årsöverlevnad</u> 36% <u>Tumörkontroll, 6 månader</u> 97,9% <u>Biverkningar/komplikationer</u> Totalförekomst 1,3%	Låg studiekvalitet* Tumörkontroll ("local tumor control") definierat som tumör helt destruerad mätt med MR Patienter med kvarvarande levermetastaser efter partiell leverresektion (36%), metastaser i båda leverlobar (35%), inoperabla (22%), som avböjt kirurgi (7%) Andel patienter som fick cellgiftsbehandling anges inte

Tabellen fortsätter på nästa sida

Då jämförande studier idag saknas kan metodens effektivitet inte säkert bedömas. LITT-behandling kan effektivt avlägsna lokala levermetastaser, men nyttan för patienten av att metastaserna förstörs är inte klarlagd. Metodens eventuella effekt på överlevnad går inte att bedöma så länge adekvata jämförelsegrupper saknas i studierna. I de hittills publicerade studierna har patienterna rapporterats ha en genomsnittlig överlevnad efter LITT på mellan 2–4 år. Studierna tyder vidare på att metoden har liten risk för komplikationer.

Användningen av LITT har inte begränsats till behandling av levermetastaser, utan behandlingsprincipen kan tänkas gälla för alla tumörer i solida organ. Nyligen har en amerikansk forskargrupp rapporterat resultat från ultraljudsledd LITT-behandling av tumörer i huvud- och halsregionen [20]. Studien var en retrospektiv fallserie om 106 patienter med olika tumörtyper för vilka inled-

ande behandling med kirurgi, strålning och cellgifter misslyckats. Bäst resultat observerades för patienter med tumör i munhålan, medan utfallet var sämre för patienter med halstumörer. Studien har även delrapporterats i en tidigare publikation [21].

Vad gäller immunologiska effekter av LITT har inga studier som uppfyller inklusionskriterierna för denna utvärdering påträffats. Endast en mindre studie av Vogl och medarbetare har identifierats i vilken systemeffekter av LITT-behandling analyserats [22]. I studien, som omfattade 11 patienter, visades att LITT-behandling av kolorektala levermetastaser inducerade en ökad tumörspecifik aktivitet. Immunologiska effekter av LITT har dock hittills huvudsakligen studerats i djurmodeller och det har visats att behandlingen kan framkalla ett systemiskt immunsvaret som leder till att tumörceller förstörs och att immunologiskt aktiva celler ökar i tumören [23].

Tabell 1 Fortsättning.

Författare År, ref Land	Studieupplägg	Antal patienter	Resultat	Studiekvalitet Kommentarer
Mack 2004 [12] Tyskland Vogl 2004 [15,16] (ingår delvis i ovan)	• Patienter med levermetastaser ≤5 cm efter bröstcancer • MR-ledd LITT (Somatex) med enbart lägre effekt, högre effekt efter tidigare laserbehandling eller högre effekt och fler prober i genomsnitt efter tidigare laserbehandling • Effektmått: Tumörregression (genomsnittlig volymminskning), överlevnad	232 patienter med totalt 578 metastaser	<u>Överlevnad (median, 95% KI)</u> 4,3 (3,4–5,3) år <u>Beräknad överlevnad (Kaplan-Meier) från diagnos (medel, 95% KI)</u> 4,9 (4,3–5,4) år <u>5-årsöverlevnad</u> 41% <u>Volym vid baseline (medel; max–min)</u> 66 (2–529) ml <u>Volym vid 12 månader (medel; max–min)</u> 39 (2–119) ml	Låg studiekvalitet* Patienter med kvarvarande levermetastaser efter partiell leverresektion (8,2%), metastaser i båda leverlobar (45,2%), inoperabla (19%), ej möjliga för kirurgi generellt (2,6%), som avböjt kirurgi (25%) 31% hade skelettmestastaser Resultaten avser hela patientgruppen Statistik ej redovisad för volymminskning 100% av patienterna fick cellgiftsbehandling efter LITT
Pech 2007 [10] Tyskland	• Patienter med levermetastaser ≤5 stycken och ≤5 cm efter kolorektalcancer • MR-ledd LITT • Effektmått: Tumörkontroll, andel patienter efter upp till 12 månader, överlevnad	66 patienter med totalt 117 metastaser	<u>Överlevnad (median, 95% KI)</u> 23 (17–29) månader <u>Progressionsfri överlevnad (median; max–min)</u> 6,1 (0,3–27+) månader <u>Tumörkontroll vid 3, 6, 9 och 12 månader</u> 98,3; 91,4; 76,1 och 69,4% <u>Biverkningar/komplikationer</u> Totalförekomst 2,1%	Låg studiekvalitet* Tumörkontroll ("local tumor control") definierat som tumör helt avdödad bekräftat med MR Lokalt återfall definierades som en 25% ökad lesion bedömt med MR 81,8% av patienterna fick cellgiftsbehandling efter LITT

KI = Konfidensintervall; LITT = Laserinducerad termoterapi; MR = Magnetisk resonanstomografi

* Alla studierna bedömdes ha låg kvalitet för att besvara den primära frågeställningen om behandling med LITT förbättrar överlevnaden. För att avgöra metodens effekter på metastasdestruktion bedömdes studierna däremot ha medelhög kvalitet.

Tabell 2 Sammanfattande resultat av LITT vid levermetastaser.

Effektmått	Antal patienter (antal studier och studietyp)	Resultat	Vetenskapligt underlag	Kommentarer
Medför behandling med LITT ökad överlevnad?	1 083 (4 OS)	2–4,3 år Medelvärde eller median (max–min)	⊕○○○ Otillräckligt	–1 för studiekvalitet, jämförelsegrupper saknas
Kan levermetastaser förstöras med LITT?	851 (3 OS)	67–97,9% Andel patienter med fullständig tumördestruktion efter 6 månader	⊕⊕○○ Begränsat	

OS = Observationsstudie

Sammanfattningsvis går det med nuvarande kunskapsläge inte att avgöra om behandling med LITT av levermetastaser förlänger patientens liv (Tabell 2). Det finns därför ett stort behov att utföra kontrollerade studier för att klargöra metodens patientnytta. De inkluderade studierna visar att lokala metastaser kan förstöras och att risken för biverkningar är liten. Nyttan för patienten av att metastaserna förstörs är däremot inte klarlagd. Det är tänkbart att metoden kan ha en plats i den palliativa behandlingen av levermetastaser i de fall en operation inte är möjlig. När det gäller immunologiska systemeffekter av LITT är kunskapen ännu mycket begränsad. Större studier krävs för att bekräfta preliminära fynd och mekanismerna bakom dessa eventuella effekter behöver analyseras vidare.

Ekonomiska aspekter

Kostnad och kostnadseffektivitet

Metoden kräver anskaffande av laserkälla, tillgång till ultraljud, MR- eller CT-utrustning för applicering samt engångsmaterial i form av själva laserfibrerna. I en kanadensisk rapport från 2006 uppskattades kostnaden för en Medilas Fibertom 5100-laser (Dornier, Tyskland) till ungefär 450 000 kronor (65 000 USD) och kostnaden för en behandling beräknades till omkring 50 000 kronor (7 000 CAD) beroende på tumörstorlek [24].

Det svenska företaget, Clinical Laserthermia Systems AB, har ännu inte prissatt sin produkt. Företaget uppskattar att priset för laserutrustningen blir 150 000–200 000 kronor och 10 000–15 000 kronor för patientdelen (laserfibrerna) [25].

Någon litteratur beträffande metodens kostnadseffektivitet har inte kunnat identifieras. Eftersom det med nuvarande kunskapsläge inte går att avgöra metodens effektivitet är det inte heller möjligt att bedöma kostnadseffektiviteten.

Sjukvårdens struktur och organisation

LITT är en högspecialiserad metod som kräver såväl införskaffande av ny teknik som utbildning av personalen. Metoden kräver förutom utbildad laseroperatör även radiologiskt utbildad personal. Det är därför sannolikt att LITT-behandling, vid en eventuell framtida spridning, kommer att begränsas till universitetssjukhusen.

Etiska aspekter

De hittills publicerade studierna innehåller data från relativt många patienter men tillåter ingen säker bedömning av metodens kliniska nytta och om den förbättrar patienternas livskvalitet. Det är etiskt tveksamt om en så sårbar patientgrupp som den med levermetastaser och dålig prognos ska behandlas med en otillräckligt dokumenterad behandlingsmetod. Denna bör först användas och prövas inom ramen för kontrollerade studier, vilket bl a innebär att patienterna måste informeras på ett sådant sätt att de kan fatta självständiga beslut om de vill delta.

Behandlingen är emellertid inte skadlig och metoden har liten risk för biverkningar. Det är tänkbart att antalet patienter som önskar att få LITT-behandling kan komma att öka, inte minst i och med att internet tillgängliggör information om denna. Detta ställer krav på sjukvården att ge dessa patienter information om såväl det aktuella kunskapsläget som olika möjliga alternativa behandlingar. Vidare är det viktigt att patienter som kan opereras i botande syfte i första hand erbjuds denna möjlighet.

Användning av metoden i Sverige

I Sverige pågår försök med laserbehandling vid Universitetssjukhuset i Lund av en forskargrupp ledd av KG Tranberg. I sin senaste publikation har forskargruppen rapporterat erfarenheterna från behandling av 24 kvinnor med invasiv bröstcancer och tumörer mindre än 35 millimeter med efterpåföljande kirurgi [26]. I övrigt används metoden inte i Sverige.

Det svenska företaget Clinical Laserthermia Systems AB i Lund har en produkt kallad ILT (Immunostimulating Laser ThermoTherapy) som är besläktad med LITT-metoden (www.clinicallaser.se/produkten). Företaget uppger på sin webbplats att djurstudier visat att ILT vid levercancer ger bättre långtidsresultat än leverresektion samt att denna effekt beror på ett framkallat ökat immunförsvar mot tumören.

Identifierade kunskapsluckor/ forskningsbehov

Gemensamt för alla icke-kirurgiska metoder för behandling av levermetastaser som listas i Faktaruta 1 är att det saknas randomiserade studier som undersökt direkt patientnytta såsom förlängd överlevnad och förbättrad livskvalitet. Detta gäller för såväl LITT som t ex radiofrekvensablation (RFA), vilken är den icke-kirurgiska metod som används mest i Sverige idag. En av de största svårigheterna med att genomföra en sådan studie är att kirurgi anses vara den effektivaste behandlingen.

Vid mer avancerad sjukdom kan kirurgi vara svårt att genomföra pga omfattningen och lokaliseringen av metastaserna eller att patientens allmäntillstånd inte tillåter en operation. Här finns ett behov av nya behandlingsalternativ för att en större grupp patienter ska kunna få riktad metastasbehandling. Eftersom det i denna patientgrupp inte finns någon standardbehandling att tillgå är det svårt att föreslå en särskild jämförelsemetod. Denna svårighet att avgöra klinisk effekt gäller generellt för alla experimentella behandlingsmetoder av avancerad cancer. Som ett alternativ är det tänkbart att genomföra en studie, i vilken två experimentella behandlingar jämförs. Som exempel kan nämnas att det har påbörjats en randomiserad studie vid levermetastaser från tjock- och ändtarmscancer där RFA och stereotaktisk radiobehandling jämförs. Möjligheten finns att utföra en liknande studie där LITT jämförs med exempelvis RFA, men möjligheterna begränsas än så länge av att metoden används i liten omfattning. Dessutom behövs bättre kunskap om metodens verkningsmekanismer och eventuella immunologiska effekter.

Följande producent har givits möjlighet att kommentera manus

Clinical Laserthermia Systems AB

Metodik för den systematiska litteraturgenomgången

Litteratursökning

Litteratursökning har utförts i databaserna Pubmed och Cochrane Library t o m september 2010. Förutom sökningar i databaser har referenslistor granskats i relevanta arbeten. Litteratursökningen begränsades inte till att

enbart omfatta behandling av levermetastaser. Skälet till det var dels att inte riskera att missa relevanta studier, dels att i en diskussion kunna kommentera också studier rörande LITT-behandling av tumörer i andra organ. För en mer detaljerad beskrivning av vilka söktermer och begränsningar som använts, se Bilaga 1, www.sbu.se/201101.

Kvalitetsgranskning och evidensgradering

Studiekvalitet avser den vetenskapliga kvaliteten hos en enskild studie och dess förmåga att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. En enskild studies informationsvärde kan dock variera beroende på t ex vilket utfall/effektmått som utvärderas.

Evidensstyrkan är en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. SBU tillämpar det internationellt utarbetade evidensgraderingssystemet GRADE. För varje effektmått utgår man i den sammanlagda bedömningen från studiernas design. Därefter kan evidensstyrkan påverkas av förekomsten av försvagande/förstärkande faktorer som studiekvalitet, relevans, samstämmighet, överförbarhet, effektstorlek, precision i data, risk för publikationsbias och andra aspekter, t ex dos-responssamband. Evidensstyrkan graderas i fyra nivåer. Ju starkare evidens desto mindre sannolikt är det att redovisade resultat kommer att påverkas av nya forskningsrön inom överblickbar framtid.

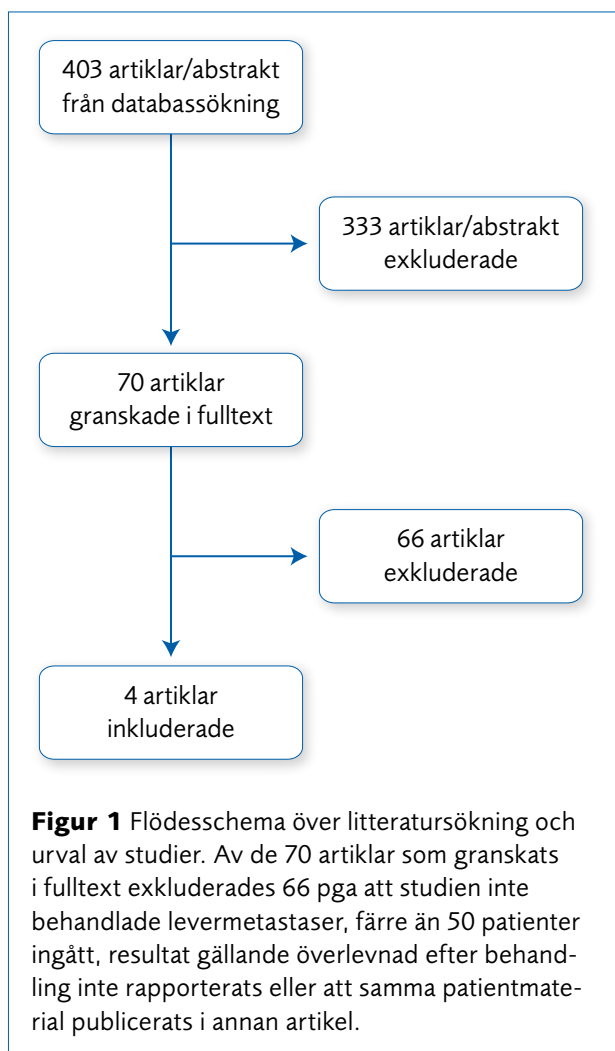
I SBU:s slutsatser görs en sammanfattande bedömning av nytta, risker och kostnadseffektivitet.

I enlighet med SBU:s metodik granskades de abstraktlistor som genererades vid databassökningen i detta projekt av de två sakkunniga oberoende av varandra. De studier som minst en av de sakkunniga bedömde som potentiellt relevanta för frågeställningarna rekvirerades i fulltext. De studier som vid granskning i fulltext visade sig inte uppfylla inklusionskriterierna exkluderades (Figur 1). Bedömningen har gjorts bl a med hänsyn till studiestorlek och effektmått. Data från studierna infördes i en tabell tillsammans med bedömd studiekvalitet samt eventuella kommentarer.

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklaration rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli och kan rekvireras från SBU (Box 3657, 103 59 Stockholm, eller e-post: registrator@sbu.se).

SBU har på detta underlag bedömt att jäv inte föreligger som påverkar denna utvärdering.



Referenser

1. Socialstyrelsen. Cancer i siffror 2009 – Populärvetenskapliga fakta om cancer. Stockholm: Socialstyrelsen; 2009. ISBN 978-91-89446-36-6.
2. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15(3):938-46.
3. Gannon CJ, Curley SA. The role of focal liver ablation in the treatment of unresectable primary and secondary malignant liver tumors. *Semin Radiat Oncol* 2005;15(4):265-72.
4. Bown SG. Phototherapy in tumors. *World J Surg* 1983;7(6):700-9.
5. Ma Y, Kepp O, Ghiringhelli F, Apetoh L, Aymeric L, Locher C, et al. Chemotherapy and radiotherapy: cryptic anticancer vaccines. *Semin Immunol* 2010;22(3):113-24.
6. Zerbin A, Pilli M, Penna A, Pelosi G, Schianchi C, Molinari A, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma liver nodules can activate and enhance tumor-specific T-cell responses. *Cancer Res* 2006;66(2):1139-46.
7. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M, et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986;150(3):195-203.
8. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases – incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991;84(12):714-6.
9. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Frascini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987;5(5):773-82.
10. Pech M, Wieners G, Freund T, Dudeck O, Fischbach F, Ricke J, et al. MR-guided interstitial laser thermotherapy of colorectal liver metastases: efficiency, safety and patient survival. *Eur J Med Res* 2007;12(4):161-8.
11. Christophi C, Nikfarjam M, Malcontenti-Wilson C, Muralidharan V. Long-term survival of patients with unresectable colorectal liver metastases treated by percutaneous interstitial laser thermotherapy. *World J Surg* 2004;28(10):987-94.
12. Mack MG, Straub R, Eichler K, Söllner O, Lehnert T, Vogl TJ. Breast cancer metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;233(2):400-9.
13. Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Roggan A, et al. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001;26(4):369-74.
14. Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34(4):479-84.
15. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Söllner O, Mack MG. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy – local tumor control rate and survival data. *Radiology* 2004;230(2):450-8.
16. Vogl TJ, Straub R, Zangos S, Mack MG, Eichler K. MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: experimental and clinical data. *Int J Hyperthermia* 2004;20(7):713-24.
17. Wiksell H, Schässburger KU, Janicijevic M, Leifland K, Löfgren L, Rotstein S, et al. Prevention of tumour cell dissemination in diagnostic needle procedures. *Br J Cancer* 2010;103(11):1706-9.
18. Wietzke-Braun P, Schindler C, Raddatz D, Braun F, Armbrust T, Nolte W, et al. Quality of life and outcome of ultrasound-guided laser interstitial thermo-therapy for non-resectable liver metastases of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(4):389-95.
19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365-76.
20. Sercarz JA, Bublik M, Joo J, Paiva PB, Areco KN, Brandalise MH, et al. Outcomes of laser thermal therapy for recurrent head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142(3):344-50.
21. Bublik M, Sercarz JA, Lufkin RB, Masterman-Smith M, Polyakov M, Paiva PB, et al. Ultrasound-guided laser-induced thermal therapy of malignant cervical adenopathy. *Laryngoscope* 2006;116(8):1507-11.
22. Vogl TJ, Wlasiukowski TT, Naguib NN, Hammerstingl RM, Mack MG, Münch S, et al. Activation of tumor-specific T lymphocytes after laser-induced thermotherapy in patients with colorectal liver metastases. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(10):1557-63.
23. Ivarsson K, Myllymäki L, Jansner K, Stenram U, Tranberg KG. Resistance to tumour challenge after tumour laser thermotherapy is associated with a cellular immune response. *Br J Cancer* 2005;93(4):435-40.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Using Lasers to Destroy Liver Tumours. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2006. Health Technology Update 2006, Issue 3. ISSN 1715-5541 (print).
25. Lars-Erik Eriksson, Clinical Laserthermia Systems AB, januari 2011, personlig kommunikation.
26. Haraldsdóttir KH, Ivarsson K, Göteberg S, Ingvar C, Stenram U, Tranberg KG. Interstitial laser thermotherapy (ILT) of breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(7):739-45.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med svensk vårdpraxis. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården ska utformas.

SBU Alert-rapporterna tas fram i samarbete med sakkunniga inom respektive ämnesområde, Socialstyrelsen, Läkemedelsverket och Sveriges Kommuner och Landsting samt med en särskild rådsgrupp (Alerträdet).

Denna utvärdering publicerades år 2011. Resultat som bygger på ett starkt vetenskapligt underlag fortsätter vanligen att gälla under en lång tid framåt. Andra resultat kan ha hunnit bli inaktuella. Det gäller främst områden där det vetenskapliga underlaget är otillräckligt, begränsat eller motstridigt.

SBU Alert-rapport 2011-01 • ISSN 1652-7151 (webb)
Rapporten kan beställas från SBU:
Internet: www.sbu.se • Telefon: 08-412 32 00

Alerträdet

Jan-Erik Johansson, Ordförande, Professor, Urologi
Christel Bahtsevani, Dr Med Vet, Omvårdnad
Lars Borgquist, Professor, Allmänmed, Hälsoekonomi
Bo Carlberg, Docent, Internmedicin
Jane Carlsson, Professor, Sjukgymnastik
Per Carlsson, Professor, Hälsoekonomi
Björn-Erik Erlandsson, Professor, Medicinsk teknik
Mårten Fernö, Professor, Experimentell onkologi
Stefan Jutterdal, Utvecklingsdirektör (repr SKL)
Viveca Odling, Professor, Gynekologi (repr LV)
Anders Rydh, Docent, Med radiologi, Nuklearmedicin
Anders Tegnell, Med dr, Infektionssjukdomar (repr SoS)
Jan Wahlström, Professor emeritus, Klinisk genetik
Anna Åberg Wistedt, Professor, Psykiatri

SBU:s nämnds arbetsutskott

Susanna Axelsson, David Bergqvist, Håkan Ceder,
Tove Hellerström, Jan Liliemark, Nina Rehnqvist,
Måns Rosén, Ewalotte Ränzlöv och Juliette Säwe.

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Elin Rye-Danjensen, SBU