

Stereotaktisk strålkirurgi vid kärlmissbildningar (AVM) i hjärnan

ALERT | TIDIGA BEDÖMNINGAR AV NYA MEDICINSKA METODER | WWW.SBU.SE



Publicerad 01-10-02
Version 1

Alerts bedömning

Metod och målgrupp: Stereotaktisk strålkirurgi (SSK) innebär att joniserande strålning riktas in mot ett väldefinierat målområde med hög precision. En av flera tillämpningar för SSK är behandling av arteriovenösa missbildningar (AVM), dvs medfödd malformation av blodkärl i hjärnan i form av kärlnystan med varierande utbredning. Totalt behandlas cirka 120 patienter med AVM årligen i Sverige. Om tillräckligt hög stråldos kan ges till hela kärlnystanet påverkas kärlväggarna så att blodflödet upphör, kärlen täpps till och den annars överhängande risken för blödning kan elimineras. Vid planering och behandling med SSK placeras patienten i en stereotaktisk ram och behandlingen sker med hjälp av en av följande apparaturer: gammakniv (GK), cyklotron eller linjäracceleratorer (LINAC). Med GK bedöms det enklast att åstadkomma säker behandling av mindre AVM. Vid större AVM tillåter behandling med LINAC eller protoner från en cyklotron jämnare fördelning av stråldosen till kärlnystanet, vilket kan ge förutsättningar för bättre resultat.

Patientnytta: Det saknas randomiserade kontrollerade studier. En svensk uppföljning av drygt 800 patienter visar att andelen lyckade behandlingar vid användning av GK varierar mellan 60 och 84 procent. Bäst resultat uppnås vid små AVM där man vanligen utan risk för skada på omgivande normal hjärnvävnad kan ge tillräcklig dos till hela kärlnystanet. Vid proton- och LINAC-SSK är den rapporterade behandlingseffekten något lägre, vilket kan förklaras av att en högre andel stora och mer svårbehandlade AVM behandlas med dessa tekniker. Efter SSK får upp till 10 procent av patienterna övergående neurologiska besvär. Frekvensen allvarliga komplikationer med kvarstående neurologiska bortfall uppskattas vara cirka 4 procent.

Kunskapsläge: Det finns ringa* vetenskaplig dokumentation om den relativa patientnyttan, risker och biverkningar vid behandling av AVM med SSK. Det finns ingen* vetenskaplig dokumentation om metodens kostnadseffektivitet. Det är angeläget att medicinska resultat och kostnader vid behandling av AVM följs upp och utvärderas på ett enhetligt sätt. Vidare bör prospektiva behandlingsstudier utföras i samarbete mellan centra i flera länder för att ett tillräckligt patientunderlag i studierna snabbare ska kunna erhållas.

*Detta är en värdering av den vetenskapliga dokumentationens kvalitet och bevisvärde för den aktuella frågeställningen. Bedömningen görs på en fyrgradig skala; (1) god, (2) viss, (3) ringa eller (4) ingen. Se vidare under "Evidensgradering"

Alert bedrivs i samverkan mellan SBU, Läkemedelsverket, Socialstyrelsen och Landstingsförbundet

Bakgrund

Begreppet stereotaktisk strålkirurgi (SSK) härrör sig från början av 1960-talet när Lars Leksell (neurokirurg) och Börje Larsson (radiofysiker och radiobiolog) började strålbehandla sjukdomstillstånd i hjärnan med högenergetiska protoner vid cyklotronen i Uppsala. Behandlingsmetoden utvecklades ursprungligen i syfte att med oblodig teknik åstadkomma millimeterstora välvgränsade förändringar för att bryta smärtbanor eller blockera små nervcentra som har betydelse för symtomen vid Parkinsons sjukdom. Senare har SSK utnyttjats för behandling av små hjärntumörer och från början av 1970-talet för behandling av arteriovenösa missbildningar (AVM) i hjärnan. I detta dokument görs en bedömning av aktuella SSK-tekniker; med gammakniv, med högenergetiska protoner från cyklotroner eller andra stora accelerators och med röntgenstrålning från linjäraccelerator (LINAC).

AVM är en medfödd missbildning av blodkärlen som kan förekomma i varje område av hjärnan. Den består av en eller flera förstörade tillförande artärer och ett nidus (kärlnystan) med onormalt tunnväggiga blodkärl. Inom kärlnystanet finns också shuntar (förbindelse mellan större blodkärl), vilket medför att trycket i vener som dränerar detta område är högre än normalt. AVM kan variera i omfattning, allt från millimeterstorlek till att uppta stora delar av en hemisfär (hjärnhalva). Den starkt ökade risken för hjärnblödning är den väsentligaste indikationen för behandling av AVM.

Metoden

SSK innebär att välvgränsade strålfält från olika riktningar koncentreras till ett aktuellt målområde. En förutsättning för denna typ av strålbehandling var utvecklandet av ett stereotaktiskt system med vars hjälp ett målområde i hjärnan kan definieras med millimeterprecision. Patienten placeras, såväl under de förberedande diagnostiska undersökningarna som under behandlingen, i en stereotaktisk ram, som är försedd med röntgentäta skalor i x-y-z-led. Ramen fixeras, efter lokalbedövning, till skallbenet vid fyra punkter.

Gammakniven (GK) var den första sjukhusbaserade strålapparaturen som utvecklades för SSK och utgörs av drygt 200 koboltstrålkällor arrangerade i en halvsfär, som i sin tur är omgiven av strålskydd. Då fokus och strålfält bestämts med hjälp av sedvanliga diagnostiska metoder och 3-dimensionellt datoriserat dosplaneringssystem fixeras den stereotaktiska ramen med patienten i GK så att samtliga strålar hamnar i målområdet.

En annan teknik är baserad på högenergetiska (>160 MeV) protoner producerade vid cyklotroner eller andra stora accelerators. Dessa strålar har en begränsad räckvidd och i slutet av sin bana avlämnar de den kinetiska energin i allt snabbare takt. Detta medför att dosen av joniserande strålning blir högre på djupet än i inträdesområdet för varje strålriktning. Med hjälp av olika tekniker kan man åstadkomma att högdosområdet innefattar hela AVM och att dosen därmed blir låg för omkringliggande känsliga vävnader [3].

Under de senaste 15 åren har även linjäracceleratorer (LINAC) använts för SSK. För behandling av AVM krävs att LINAC kompletteras med avancerad apparatur för fältavgränsning. Denna teknik har utvecklats så att pendelterapi med varierande strålfält i de olika strålriktningarna möjliggjorts; så kallad dynamisk terapi. Därmed kan en dosfördelning skräddarsys till oregelbundet formade AVM, vilket möjliggör en lägre dos till ett närliggande strålkänsligt område. Detta i sin tur kan tillåta en högre stråldos till själva målområdet.

Vid behandling av AVM åstadkoms en förtjockning av kärlväggarna inom kärlnystanet och så småningom en tilltäppning (obliteration) av blodkärlen så att blodflödet genom dessa upphör och därmed elimineras blödningsrisken. Latenstiden, dvs tiden från behandlingen fram till dess att full effekt av denna uppnåtts, varierar beroende på vilken stråldos som är möjlig att ge. Ju högre dos desto kortare latenstid. Latenstiden kan variera mellan sex månader och upp till tre år.

I princip kan alla typer av SSK ske i öppen vård vid ett behandlingstillfälle. Strålkirurgiska ingrepp på barn kräver dock narkos och minst en efterföljande vård dag. Vid vissa centra föredrar man att dela upp behandlingen i två till sju behandlingstillfällen under en till två veckors tid. Syftet med att dela upp behandlingen i flera omgångar är att man därmed kan öka stråltoleransen i intilliggande vävnader.

Målgrupp

Förekomsten av AVM i befolkningen har på grundval av obduktionsdata uppskattats till 0,06-0,11 procent. De vanligaste åldrarna för blödning från AVM är mellan 20 och 40 år. Den årliga risken för blödning hos personer med obehandlade AVM uppskattas till mellan 3 och 5,7 procent. Dödligheten vid blödning från AVM är omkring 25 procent. Det främsta målet med SSK är att minska risken för blödning från AVM. Totalt behandlas cirka 120 patienter med AVM årligen vid neurocentra i Sverige. Omkring 70 procent av dessa diagnostiseras först efter att de remitterats för utredning efter en hjärnblödning. Resterande fall upptäcks vid utredningar av epilepsi, olika neurologiska bortfallssymtom eller huvudvärk. Det finns sannolikt ett mörkertal på uppskattningsvis 20 patienter årligen som inte remitteras, antingen pga dödlig utgång av blödning eller beroende på medicinska kontraindikationer.

Relation till andra metoder

Öppen kirurgi, som under senare decennier utvecklats till mikrokirurgi, används vid många centra som standardmetod vid behandling av mindre och lättillgängliga AVM. Det finns olika klassificeringar av AVM med hänsyn till operationsrisk. Den mest använda är graderad i en skala med ökande risk från 1 till 6 beroende på storlek och läge i hjärnan. Rapporter från operationscentra med stor erfarenhet visar att öppen kirurgisk behandling av AVM, klassificerades som 3-5, medför 15-20 procents risk för lättare skador och 10-15 procents risk för allvarliga komplikationer. SSK som behandlingsmetod föredras därför ofta för denna typ av patienter. Öppen kirurgi har den relativa fördelen att blödningsrisken minskar direkt efter ett operativt avlägsnande av kärlnystanet. Postoperativ vård på cirka 14 dagar samt efterföljande tid för konvalescens och rehabilitering krävs alltid efter ett öppet ingrepp. När det gäller AVM grad 1 är operationsrisken mycket låg. Vid AVM, grad 2-3, är risken för allvarlig sjuklighet omkring 5 procent, medan risken för mindre allvarlig sjuklighet ligger på omkring 7 procent.

En annan metod är embolisering av AVM [6]. Via en smal kateter, som förs in i artärer fram till strax utanför kärlnystanet, injiceras kärlnkontrast uppblandat med olika koncentrationer av N-butyl-2-cyanoacrylat, ett proppbildande "klister". Vid lyckad behandling får man en omedelbar tilltäppning av den del av kärlnystanet som försörjs av den tillförande artären. Behandlingen utförs som regel i narkos och behöver vanligen upprepas. En fullständig embolisering uppnås dock endast i omkring 15 procent av fallen. Embolisering har företrädesvis använts som ett komplement till andra metoder för att minska AVM volymen och eliminera lättblödande områden oftast före annan behandling. En något ökad frekvens av återfall efter SSK har noterats inom de delar av ett kärlnystan som legat utanför strålområdet men omfattats av emboliseringen [1]. Embolisering kan leda till biverkningar i form av blödning och perifera embolier. Vidare kan blodförsörjningen till närliggande nervvävnad påverkas negativt med neurologiska bortfallssymtom som följd. Embolisering är förenad med 11-15 procents mindre allvarlig sjuklighet, medan allvarligare komplikationer i olika studier varierar mellan 0 och 11 procent [6].

Patientnytta

Obehandlade AVM leder förr eller senare till att över 90 procent av patienterna blir svårt skadade eller dör av en blödning från kärlnystanet.

Vid en jämförelse mellan strålningsteknikerna bedöms det praktiskt något lättare att åstadkomma säker behandling av mindre AVM med hjälp av GK. Vid behandling av större AVM ger användning av protoner en mindre belastning av omgivande, normala, hjärnstrukturer. Vid behandling av större AVM med hjälp av LINAC eller protoner blir stråldosen till kärlnystanet jämnare fördelad än då GK används.

I ett stort patientmaterial vid Karolinska sjukhuset, från 1970-talet och framåt, har 814 patienter följts upp under minst två år efter behandling med GK [2]. En väsentlig del av patienterna var remitterade från utlandet. I de fall där man kunnat inkludera hela kärlnystan med en minimidos på omkring 25 Gy (gray=enhet för absorberad dos av joniserande strålning, 1 Gy=1 J/Kg) uppnåddes önskad behandlingseffekt (tilltäppning) hos 80 procent. Man finner en maximal tilltäppningsfrekvens på 84 procent vid ännu högre minimidos, medan den sjunker till under 60 procent om minimidosen är lägre än 15 Gy. Något sämre behandlingseffekt har uppvisats då protoner och LINAC har använts. En förklaring till detta kan vara att en högre andel av stora AVM behandlas med dessa stråltekniker. Med LINAC uppnås tilltäppning för 71 procent efter två år och 83 procent efter tre år om volymen av AVM är 4,2 cm³ eller mindre (motsvarande en största diameter på mindre än 20 mm). Vid AVM mellan 4,2 och 33,5 cm³ sker

tilltäppning i 63 procent av fallen efter två år och 75 procent efter tre år. Är AVM större än 33,5 cm³ (40 mm i diameter) är motsvarande andel 42 procent efter två år och 50 procent efter tre år [1].

Vid fullständig tilltäppning av de patologiska blodkärlen inom kärlnystanet har blödningsrisken från AVM eliminerats helt. Det är möjligt att risken för blödning har reducerats något även innan total tilltäppning kunnat påvisas med angiografi (kärlkontraströntgen). I de fall där neurologiska bortfallssymtom, huvudvärk etc, reduceras av behandlingen kvarstår denna förbättring.

Komplikationer och biverkningar

SSK är förenat med risk för blödningar fram till dess att tilltäppning uppnås. Övergående komplikationer, exempelvis i form av huvudvärk, orsakad av en tillfällig svullnad av hjärnan, har registrerats och kan relateras till totala stråldosen till hjärnan. Man har funnit övergående neurologiska biverkningar av SSK hos upp mot 10 procent av patienterna. Frekvensen av allvarliga biverkningar med kvarstående neurologiska bortfall är cirka 4 procent. Efter behandling med GK har en ökad frekvens av biverkningar vid centralt belägna AVM rapporterats. Likaledes om patienten tidigare genomgått någon form av strålbehandling mot hjärnan. Risk för komplikationer kvarstår upp till tre år efter behandling med SSK.

Kostnader och kostnadseffektivitet

En utredning har gjorts i Alberta, Canada, gällande SSK vid behandling av AVM och vissa mindre tumörer i hjärnan. En av slutsatserna var att det inte förelåg någon säkerställd skillnad i resultaten mellan behandling med LINAC respektive GK men att kostnaden var lägre med LINAC [4].

Det saknas hälsoekonomiska utvärderingar av metoden för svenska förhållanden.

Uppskattade investerings- och behandlingskostnader vid olika typer av SSK respektive mikrokirurgi och embolisering framgår av tabell 1. Orsaker till den relativt lägre kostnaden per behandling för SSK med LINAC och protoner (cyklotron) är att de har vidare användningsområden jämfört med gammakniven. LINAC används för all form av radioterapi medan en cyklotron med protoner används för radioterapi, radioisotopframställning samt inom forskning inom flera biomedicinska och naturvetenskapliga grenar.

I beräkningen av kostnad per behandling ingår inte kostnad för eventuell vårdtid på sjukhus.

Tabell 1. Uppskattade kostnader för olika metoder vid behandling av AVM

Behandlingsmetod	Investeringskostnad	Kostnad per behandling (kr)	Vårdtid
LINAC	Cirka 9 miljoner (varav specialapparat som krävs för SSK svarar för 4 milj)	85 000	Behandling i öppen vård
GK	Cirka 24 miljoner	100 000	Behandling i öppen vård
Cyklotron	Cirka 200 miljoner	85 000	1-2 vårddagar
Kirurgi		Operationskostnaden är cirka 100 000 kronor	Cirka 14 dagars vård på sjukhus samt månadslång rehabilitering
Embolisering		45 000 (krävs 1-3 behandlingar)	3-5 vårddagar per behandling

Källa: Kostnadsuppgifter har inhämtats från läkare, fysiker och ekonomer verksamma vid behandlingscentra i Sverige.

Sjukvårdens struktur, organisation och utbredning i Sverige

Behandlingsmetoderna för AVM har varierat under de senaste decennierna bl a beroende på tillgång till högspecialiserad personal och apparatur för SSK och för embolisering. Sverige är i jämförelse med den övriga industrialiserade världen tämligen välförsett med sådana resurser. Mikrokirurgi som tidigare i stort sett var den enda behandlingsmetoden används nu i Sverige sannolikt i mindre än 25 procent av fallen medan utnyttjande av SSK, ibland i kombination med embolisering, blivit allt vanligare. Patienter som inkommer med hematoma (blodansamling) efter blödning från AVM, vilka behöver åtgärdas akut (cirka 1-2 procent av samtliga fall) blir ofta föremål för mikrokirurgisk AVM-behandling. För närvarande finns ingen tillgänglig statistik som klargör om det föreligger regionala skillnader i omhändertagandet. En kommitté har tillsatts som har utarbetat ett förslag till rapportblankett syftande till ett nationellt AVM register. I Tabell 2 anges schematiskt resurserna för SSK och olika behandlingsalternativ för AVM.

Tabell 2. Resurser för AVM behandling i Sverige.

Universitetssjukhus	Umeå	Uppsala	Stockholm KS	Linköping	Göteborg	Lund
Neurocentra (1)	+	+	+	+	+	+
Onkologisk Klinik med SSK Utrustning	+(2)	+(3)	+(2, 4)		+(2)	+(2)
SSK av AVM	+	+	+		+	
Mikrokir AVM	+	+	+	+	+	+
Embolisering AVM (5)	+	+	+		+	+

- (1) Neurocentra med bl a kompetens inom neurokirurgi, neurologi och neuroradiologi.
- (2) LINAC med utrustning för SSK, samarbete mellan onkologer, neurokirurger och radiofysiker.
- (3) Cyklotron med resurser för SSK med protoner vid Svedberglaboratoriet, Uppsala Universitet.
- (4) GK; neurokirurger och radiofysiker är huvudansvariga.
- (5) Embolisering utförs av neuroradiologer. Vid Sahlgrenska sjukhuset har man störst erfarenhet.

Etiska aspekter

En etisk frågeställning när det gäller behandling med SSK är om risken för blödning under latenstiden, dvs de sex månader till tre år som det kan ta innan fullständig tilltappning sker, är acceptabel. Den bedöms efter SSK vara reducerad till 2-3 procent per år jämfört med 3-5,7 procent för obehandlade patienter med AVM. Blödningsrisken är större än vid kirurgisk behandling, men ska vägas mot komplikationsrisk och rehabiliteringstid efter mikrokirurgi respektive embolisering.

Pågående forskning

Retrospektiva uppföljningar av stora patientmaterial pågår i flera länder [2]. Vid forskningscyklotronen vid Svedberglaboratoriet i Uppsala har drygt 50 patienter med AVM protonbehandlats, ibland efter föregående embolisering. Materialet är under sammanställning liksom ett liknande material protonbehandlade patienter med AVM vid Loma Linda, Kalifornien, USA. Den tekniska utvecklingen mot dynamisk terapi med LINAC pågår vid flera centra.

Det finns radiobiologiskt underlag som talar för att det är möjligt att höja det terapeutiska intervallet genom fraktionering [5]. Det pågår en studie i Umeå, där stråldosen vid större AVM uppdelas i 5-7 fraktioner.

Sakkunnig

Sten Graffman, Docent, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund

Granskare

Luigi Pellettieri, Professor, Neurokirurgiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Referenser

1. Engenhart R, Wowra B, Debus J, Kimmig B, Höver KH, Lorenz W, Wannemacher M. The role of high dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1994; 30:521-29.
2. Karlsson B, Lax I, Söderman M. Can the probability for obliteration after radiosurgery for arteriovenous malformations be accurately predicted? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 43:313-19.
3. Kjellberg R, Hananmura T, Davis K, Lyons S, Butler W, Adamo R. Bragg-peak proton beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. *N Eng J Med* 1983; 309:269-73.
4. Schneider W, Hailey D. Stereotactic radiosurgery: Options for Albertans. Alberta Heritage Foundation for Medical Research. Edmonton, March 1998.
5. Wigg D. A radiobiological basis for the treatment of arteriovenous malformations. *Acta Radiol suppl* 14, 1999; 38:3-29.
6. Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P. Transarterial embolization of cerebral arteriovenous malformations: Improvement with experience. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:1811-17.