



Detta är ett samverkansprojekt mellan SBU:s Upplysningstjänst och HTA-enheten vid CAMTÖ den 4 september 2017. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt utförd av SBU. Därför kan resultaten av litteratursökningen vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s nämnd.

Elektrokemoterapi som cancerbehandling

Elektrokemoterapi är en kombinationsbehandling för cancer och består dels av elektroporering, dels av cytostatikabehandling (cellhämmande läkemedelsbehandling). Elektroporering är en metod för att med hjälp av ett elektriskt fält tillfälligt öppna upp cellmembranet och på så sätt få cellerna att ta upp mer cytostatika. Elektrokemoterapi används i begränsad utsträckning i Sverige och en väsentlig fråga är om det finns evidens för att metoden är effektiv och kostnadseffektiv som cancerbehandling.

Fråga:

Finns det evidens för att elektrokemoterapi är effektiv och kostnadseffektiv som cancerbehandling?

Sammanfattning

Upplysningstjänsten har identifierat tre systematiska översikter och en hälsoekonomisk studie som utvärderar elektrokemoterapi som cancerbehandling. I översikterna studeras hudtumörer samt huvud- och halstumörer. I de systematiska översikterna på hudtumörer skriver författarna att elektrokemoterapi ser ut att vara en effektiv metod för lokal behandling. I den systematiska översikten på huvud- och halstumörer rapporterar författarna att responsen på elektrokemoterapi generellt var god, men att fler stora studier behövs liksom konsensusriktlinjer. I den hälsoekonomiska studien från år 2008 görs en kostnadseffektivitetsanalys av elektrokemoterapi med Cliniporator jämfört med vissa andra metoder för behandling av hudtumörer. Författarna bedömde då att metoden var kostnadseffektiv.

SBU har inte tagit ställning i sakfrågan eftersom vi inte har bedömt de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. Här redovisar vi därför endast de enskilda författarnas slutsatser.



Bakgrund

Elektrokemoterapi är en kombinationsbehandling för lokal behandling av cancer och består dels av elektroporering, dels av cytostatikabehandling. Elektroporering är en metod för att med hjälp av elektriska stötar tillfälligt öppna upp cellmembranet. Öppningarna i cellmembranen varar i cirka 60–90 sekunder [1]. Vid elektrokemoterapi får patienten cytostatika (oftast bleomycin) intravenöst eller direkt i tumören och därefter elektroder placerade runt eller i tumören för att skapa ett elektriskt fält. Detta öppnar cancercellernas membran. När membranet öppnas tar cancercellerna upp mer cytostatika. Behandlingen påstås leda till selektiv död av de delande cancercellerna. Behandlingstiden beror på hur många och hur stora tumörerna är, och behandlingen kan upprepas vid behov [2]. Den ges under lokalbedövning eller narkos. Elektrokemoterapi har hittills endast använts i begränsad utsträckning i Sverige för att behandla metastaser i huden [1].

Avgränsningar

Vi har gjort sökningar (se avsnittet Litteratursökning) i databaserna PubMed, Embase, Cochrane och i olika HTA-organisationers databaser samt på andra svenska myndigheters webbplatser. Vi har begränsat sökningen till systematiska översikter och hälsoekonomiska studier. För att vi skulle inkludera en artikel i svaret krävde vi att artikeln peer-review-granskats och var publicerad på engelska, norska, danska eller svenska.

Resultat från sökningen

Upplysningstjänstens litteratursökning genererade totalt 94 unika träffar. Vi läste alla artikelsammanfattningar. Av dessa bedömde vi att 9 artiklar var relevanta, vilka lästes i fulltext. I svaret ingår 4 artiklar. De artiklar som inte ingår i svaret exkluderade vi på grund av att de inte var relevanta för frågeställningen eller för att de ingick i någon av de andra översikterna. Observera att vi varken bedömde kvaliteten på översikterna eller på de inkluderade studierna. Det är därför möjligt att flera av studierna kan ha lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Systematiska översikter

Den systematiska översikten av Aguado-Romeo och medförfattare från år 2017 [3] syftade till att utvärdera effekten av elektrokemoterapi som enda behandlingsform vid avancerad (inoperabel eller metastaserande) elakartad hudcancer (Tabell 1). Elektrokemoterapi jämfördes med andra behandlingar som strålbehandling, cytostatikabehandling, biokemisk behandling och immunterapi. Författarna inkluderade tre systematiska översikter och fyra observationsstudier och skriver att elektrokemoterapi kan vara effektiv vid lokal behandling av



maligna tumörer med komplett eller partiell respons som resultat. De rapporterar att elektrokemoterapi är lätt att administrera, ekonomisk och väl tolererad, särskilt om tumörerna som behandlas är färre än tio och inte större än två centimeter. Behandlingen kan upprepas med hänsyn till tumörresponsen. Författarna kunde däremot inte hitta någon evidens för att metoden påverkade överlevnaden och anser att det snarare är en palliativ åtgärd. De anser att elektrokemoterapi är en säker metod utan allvarliga biverkningar. De flesta komplikationer rörde smärta, utslag, muskelkramp och lokala ödem.

Plaschke och medförfattares systematiska översikt från år 2016 [4] inkluderar elva studier med data från huvud- och halstumörer (Tabell 1). I flera av studierna var bara en eller två patienter av betydelse för översikten. Syftet med den systematiska översikten var att undersöka användningen av elektrokemoterapi som behandling vid huvud- och halstumörer. Ingen av studierna jämförde resultaten från elektrokemoterapi med standardbehandling för huvud- och halstumörer. I sex av studierna användes elektrokemoterapi med intratumoral injektion (direkt i cancervävnaden) av bleomycin och i tre studier användes intravenös administrering av bleomycin. I de resterande två studierna användes båda administrationssätten beroende på tumörstorlek eftersom större tumörer nåddes bättre med intravenös administrering. Tiden för utvärdering i studierna var mellan fyra veckor och två månader. Toleransen för elektrokemoterapi i öron-, näsa- och halsregionens slemhinna såg ut att bero på tumörens storlek och var den satt. Patienter som behandlades för små tumörer såg ut att tolerera behandlingen utan allvarliga komplikationer medan de med återkommande stora tumörer visade fler och svårare komplikationer. De flesta komplikationerna rörde blödningar och smärta. I studierna hade både stora och små recidiverande tumörer behandlats med elektrokemoterapi med god respons men enligt författarna kunde inga indikationer eller rekommendationer för behandling baseras på dessa studier.

I den systematiska översikten av Mali och medförfattare från år 2013 [5] är syftet att förstärka den rådande kunskapen om klinisk elektrokemoterapi vid hudtumörer och att undersöka skillnaderna i hur effektiv elektrokemoterapi är beroende på vilken tumörtypen är, vilket cytostatiskt läkemedel som används och hur läkemedlet administreras (Tabell 1). Studierna var mestadels icke-randomiserade kliniska studier och fallstudier. Författarna använde bland annat metaanalys för att utvärdera skillnaderna i antitumoraleffekt mellan elektrokemoterapi och enbart cytostatikabehandling (13 studier) och mellan olika tumörtyper (8 studier). Metaanalys visade att elektrokemoterapi hade signifikant större effekt än enbart cytostatikabehandling där samma kumulativa dos gavs. Effekten på icke-melanomtumörer var större jämfört med melanomtumörer. Statistiska jämförelser av hur tumörerna reagerade på behandlingen visade att effekten var signifikant större när bleomycin administrerades intratumoralt jämfört med intravenöst, och att det inte var någon skillnad i effekt mellan intratumoral bleomycin och cisplatin vid elektrokemoterapi. Statistiska jämförelser visade också att elektrokemoterapi var mer effektiv för sarkom än för melanom eller karcinom. Behandling med bara elektroporering hade ingen effekt på tumörrespons.



Hälsoekonomiska studier

Colombo och medförfattare publicerade år 2008 [6] en hälsoekonomisk studie av kostnader och nytta med elektrokemoterapi. De jämför där elektrokemoterapi utförd med Cliniporator med andra metoder för behandling av hudtumörer (Tabell 2). Resursförbrukning och kliniska utfall samlade författarna in från kostnadsundersökningsdata och översikt av litteraturen. Den totala kostnaden för hälso- och sjukvården (inklusive avbetalning och service) för elektrokemoterapi beräknades vara cirka 18 000 kronor¹ per behandling. Författarna drar slutsatsen att elektrokemoterapi är mer kostsam men också mer effektiv än strålbehandling, med en merkostnad på omkring 20 000 kronor per ytterligare en tumörrespons. De skriver att elektrokemoterapi har bättre effekt och lägre kostnad än både interferon-alfa-behandling och en kombination av hypertermi, strålbehandling och cytostatikabehandling. Enligt författarna är isolerad hypertermi perfusion den mest effektiva behandlingen, men den är väldigt kostsam med en merkostnad på 1,2 miljoner kronor för att uppnå ytterligare en tumörrespons jämfört med elektrokemoterapi. Men det bör noteras att kostnaderna för vissa läkemedel är lägre idag jämfört med år 2008 då studien publicerades. Vissa jämförelsebehandlingar som redovisas i artikeln används inte längre och nya har tillkommit. Därför bör dessa resultat tolkas försiktigt.

Tabell 2. Hälsoekonomiska studier

Population	Intervention	Utfallsmått
Colombo och medförfattare år 2008 [6]		
Patienter med kutana eller subkutana tumörer	Elektrokemoterapi jämfört med strålbehandling, hypertermi tillsammans med strålbehandling och cytostatikabehandling, interferon-alfa-behandling eller isolerad hypertermi perfusion	Tumörrespons, kostnad
Författarnas slutsatser: "After sensitivity analysis, the study results confirm the favorable cost-effectiveness ratio of ECT with the Cliniporator and justify its wider use."		

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Miriam Entesarian Matsson och Martin Eriksson vid SBU och Ann-Britt Zakrisson vid HTA-enheten CAMTÖ.

¹Alla kostnadsuppgifter i detta svar från Upplysningstjänsten är omräknade till svenska kronor år 2016 med hjälp av den metod som rekommenderas av The Cochrane and Campbell Economic Methods Group, det vill säga med PPP:er (köpkraftsjusterade valutakurser) via CCEMG - EPPI-Centre Cost Converter v.1.4, tillgänglig 2017-08-11 på <http://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/> (IMF PPP:er).



Litteratursökning

PubMed via NLM 2017-05-23		
Electrochemotherapy in treatment of tumours		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	"Neoplasms"[Mesh] OR neoplasm[Title/Abstract] OR neoplasms[Title/Abstract] OR neoplasia[Title/Abstract] OR neoplasias[Title/Abstract] OR tumor[Title/Abstract] OR tumors[Title/Abstract] OR tumour[Title/Abstract] OR tumours[Title/Abstract] OR malignancy[Title/Abstract] OR malignancies[Title/Abstract] OR cancer[Title/Abstract] OR cancers[Title/Abstract] OR metastasis[Title/Abstract] OR metastases[Title/Abstract]	3 587 649
Intervention:		
2.	"Electrochemotherapy"[Mesh] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh:NoExp] OR electrochemotherapy[Title/Abstract] OR electrochemotherapies[Title/Abstract] OR "electroporation therapy"[Title/Abstract] OR "electroporation therapies"[Title/Abstract] OR "electropermeabilisation therapy"[Title/Abstract] OR "electropermeabilisation therapies"[Title/Abstract] OR "therapeutic electrical stimulation"[Title/Abstract] OR "therapeutic electric stimulation"[Title/Abstract] OR "electrical stimulation therapy"[Title/Abstract] OR "electrical stimulation therapies"[Title/Abstract] OR "electric stimulation therapy"[Title/Abstract] OR "electric stimulation therapies"[Title/Abstract] OR electrotherapy[Title/Abstract] OR electrotherapies[Title/Abstract] OR "interferential current electrotherapy"[Title/Abstract] OR "electrical impulse chemotherapy"[Title/Abstract]	19 918
Study types:		
3.	systematic[sb] OR "systematic review" [Title/Abstract] OR meta-analysis[Title/Abstract]	339 698
4.	((("Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics, Dental"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR economic*[Title/Abstract] OR cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR costly[Title/Abstract] OR costing[Title/Abstract] OR price[Title/Abstract] OR prices[Title/Abstract] OR pricing[Title/Abstract] OR pharmaco-economic*[Title/Abstract] OR "value for money"[Title/Abstract] OR budget*[Title/Abstract] OR (expenditure*[Title/Abstract] NOT energy[Title/Abstract])) NOT (energy cost[Title/Abstract] OR oxygen cost[Title/Abstract] OR metabolic cost[Title/Abstract] OR energy expenditure[Title/Abstract] OR oxygen expenditure[Title/Abstract]))	753 380
5.	(letter[Publication Type] OR editorial[Publication Type] OR historical article[Publication Type])	1 733 317
6.	4 NOT 5	718 787



Combined sets:		
7.	1 AND 2	1 351
8.	3 OR 6	1 029 845
Final	8	66

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MAJR] = MeSH Major Topic

[TIAB] = Title or abstract

[TI] = Title

[AU] = Author

[TW] = Text Word

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase



Cohrane Library via Wiley 2017-05-23		
Electrochemotherapy in treatment of tumours		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	61 198
2.	neoplasm or neoplasms or neoplasia or neoplasias or tumor or tumors or tumour or tumours or malignancy or malignancies or cancer or cancers or metastasis or metastases:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	124 982
3.	1 OR 2	131 506
Intervention:		
4.	MeSH descriptor: [Electrochemotherapy] explode all trees	10
5.	electrochemotherapy or electrochemotherapies or "electroporation therapy" or "electroporation therapies" or "electropermeabilisation therapy" or "electropermeabilisation therapies" or "therapeutic electrical stimulation" or "therapeutic electric stimulation" or "electrical stimulation therapy" or "electrical stimulation therapies" or "electric stimulation therapy" or "electric stimulation therapies" or electrotherapy or electrotherapies or "interferential current electrotherapy" or "electrical impulse chemotherapy":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 238
6.	4 OR 5	2 238
Combined sets		
7.	3 AND 6	99
Final	7	CDSR/4 DARE/5 HTAD/5 NHSEED/1

The search result, usually found at the end of the documentation, forms the list of abstracts

[AU] = Author

[MAJR] = MeSH Major Topic

[MeSH] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy

[MeSH:NoExp] = Does not include terms found below this term in the MeSH hierarchy

Systematic[SB] = Filter for retrieving systematic reviews

[TI] = Title

[TIAB] = Title or abstract

[TW] = Text Word

* = Truncation

“ “ = Citation Marks; searches for an exact phrase

CDSR = Cochrane Database of Systematic Review

CENTRAL = Cochrane Central Register of Controlled Trials, “trials”

CRM = Method Studies

DARE = Database Abstracts of Reviews of Effects, “other reviews”

EED = Economic Evaluations

HTA = Health Technology Assessments



Embase via embase.com 2017-05-23		
Electrochemotherapy in treatment of tumours		
	Search terms	Items found
Population:		
1.	'neoplasm'/exp OR neoplasm:ti,ab OR neoplasms:ti,ab OR neoplasia:ti,ab OR neoplasias:ti,ab OR tumor:ti,ab OR tumors:ti,ab OR tumour:ti,ab OR tumours:ti,ab OR malignancy:ti,ab OR malignancies:ti,ab OR cancer:ti,ab OR cancers:ti,ab OR metastasis:ti,ab OR metastases:ti,ab AND [embase]/lim	3 703 738
Intervention:		
2.	'electrochemotherapy'/exp OR electrochemotherapy:ti,ab OR electrochemotherapies:ti,ab OR 'electroporation therapy':ti,ab OR 'electroporation therapies':ti,ab OR 'electropermeabilisation therapy':ti,ab OR 'electropermeabilisation therapies':ti,ab OR 'therapeutic electrical stimulation':ti,ab OR 'therapeutic electric stimulation':ti,ab OR 'electrical stimulation therapy':ti,ab OR 'electrical stimulation therapies':ti,ab OR 'electric stimulation therapy':ti,ab OR 'electric stimulation therapies':ti,ab OR electrotherapy:ti,ab OR electrotherapies:ti,ab OR 'interferential current electrotherapy':ti,ab OR 'electrical impulse chemotherapy':ti,ab AND [embase]/lim	2 291
Study types:		
3.	'systematic review'/de OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review':ab,ti OR 'meta-analysis':ab,ti AND [embase]/lim	221 833
4.	('health economics'/de OR 'economic evaluation'/exp OR 'health care cost'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR econom*:ab,ti OR cost:ab,ti OR costs:ab,ti OR costly:ab,ti OR costing:ab,ti OR price:ab,ti OR prices:ab,ti OR pricing:ab,ti OR pharmacoeconomic*:ab,ti OR (expenditure* NOT energy):ti,ab OR (value NEXT/2 money):ab,ti OR Budget*:ab,ti) NOT ((metabolic NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEXT/2 cost):ab,ti OR ((energy or oxygen) NEAR/2 expenditure):ab,ti) AND [embase]/lim	804 070
Combined sets:		
5.	1 AND 2	823
6.	3 OR 4	1 003 337
Final	5 AND 6	42

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary
 /exp = Includes terms found below this term in the EMTREE hierarchy
 /mj = Major Topic
 :ab = Abstract
 :au = Author
 :ti = Article Title
 :ti,ab = Title or abstract
 * = Truncation
 ' ' = Citation Marks; searches for an exact phrase



Referenser

1. Maligna tumörsår, Regionalt vårdprogram. Regionalt cancercentrum Stockholm Gotland 2015. [citerad 2017-05-09].
2. Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma. NICE guidance 2013. IPG446.
3. Aguado-Romeo MJ, Benot-Lopez S, Romero-Tabares A. Electrochemotherapy for the Treatment of Unresectable Locoregionally Advanced Cutaneous Melanoma: A Systematic Review. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108:91-97.
4. Plaschke CC, Gothelf A, Gehl J, Wessel I. Electrochemotherapy of mucosal head and neck tumors: a systematic review. *Acta Oncol* 2016;55:1266-1272.
5. Mali B, Jarm T, Snoj M, Sersa G, Miklavcic D. Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:4-16.
6. Colombo GL, Matteo SD, Mir LM. Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy with the Cliniporator trade mark vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:541-8.