

## Utlåtande och sammanfattande bedömning från Kvalitetssäkringsgruppen

### BEHANDLING AV PRIMÄR LEVERCANCER ELLER LEVERMETASTASER FRÅN KOLOREKTAL CANCER MED SELEKTIV TILLFÖRSEL AV RADIOAKTIVA <sup>90</sup>YTTRIUM MIKROSFÄRER

HTA-kvalitetssäkringsgruppen har ett uppdrag att yttra sig över genomförda HTA i Västra Götalandsregionen. Yttrandet skall innefatta sammanfattning av frågeställning, samlat evidensläge, patientnytta, risker samt ekonomiska och etiska aspekter för den studerade teknologin.

Denna HTA har genomförts på begäran av verksamhetschef Michael Olausson, Transplantationscentrum, Sahlgrenska Universitetssjukhuset (SU).

En arbetsgrupp bestående av Ragnar Hultborn, professor, Onkologi (SU), Peter Bernhardt, docent, Avdelningen för radiofysik (SU), Magnus Rizell, överläkare, Transplantationscentrum (SU), Johanna Svensson, specialistläkare, Onkologi (SU), och Malin Sternby Eilard, specialistläkare, Transplantationscentrum (SU) har tillsammans med HTA-centrum tagit fram HTA rapporten.

Resurspersoner från HTA-centrum har varit Ola Samuelsson, docent, Annika Strandell, docent, Therese Svanberg, bibliotekarie, Ulla Wikberg-Adania, bibliotekarie.

HTA-rapporten samt åberopad och förtecknad litteratur har granskats av Christian Rylander, med.dr, Anestesi (SU/Sahlgrenska).

Slutsatser har diskuterats vid möten mellan HTA-centrum och HTA-projektgruppen. Ett utlåtande har tagits fram, diskuterats och fastställts vid Kvalitetssäkringsgruppens möte 2010-06-02.

Projektet har pågått under perioden 2009-11-30—2010-06-02.

Den systematiska litteratursökningen sträckte sig fram till och med 2010-01-22.

#### Kvalitetssäkringsgruppen

Christina Bergh  
Professor  
Magnus Hakeberg,  
Professor  
Hans Hedelin,  
Professor  
Peter Johansson  
Med.dr, Överläkare

Lennart Jivegård,  
Universitetslektor  
Anders Larsson  
Överläkare  
Ola Samuelson,  
Docent  
Henrik Sjövall  
Professor

Maria Skogby  
M.dr, Vårdenhetschef  
Annika Strandell  
Docent  
Therese Svanberg  
HTA-bibliotekarie

Frågeställning:

Ger brakyterapi med <sup>90</sup>Yttriummärkta mikrosfärer förlängd överlevnad i jämförelse med konventionell ”salvage”-behandling alternativet kemoembolisering eller annan palliativ behandling för patienter med primär hepatocellulär cancer respektive levermetastaserad kolorektalcancer?

PICO: ( Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

PICO I:

- P = Patienter över 18 år med primär hepatocellulär cancer (HCC)  
I = <sup>90</sup>Yttrium-mikrosfärer (glas eller resin-sfärer) givet via arteria hepatica  
C = Kemoemboliseringar eller palliativ behandling  
O = 1. Överlevnad  
2. Tumörreduktion, tid till progress, livskvalitet och toxicitet

PICO II:

- P = Patienter över 18 år med levermetastaser från kolorektal cancer (CRC)  
I = <sup>90</sup>Yttrium-mikrosfärer (glas eller resin-sfärer) givet via arteria hepatica  
C = Konventionell ”salvage” behandling  
O = 1. Överlevnad  
2. Tumörreduktion, tid till progress, livskvalitet och toxicitet

**Resultatet av HTA-processen:**

Metod och målgrupp:

Primär levercancer och kolorektal cancer är två mycket vanliga cancerformer.

De kurativa behandlingsalternativ som är tänkbara för patienter med primär levercancer är levertransplantation, leverresektion eller ”radiofrequency ablation”. En del patienter är emellertid inte lämpliga för kirurgiska åtgärder och de har en mycket hög mortalitet. Radioembolisering med <sup>90</sup>Yttrium-mikrosfärer är en teknologi som dels har potential att kunna minska tumörvävnadens utbredning och därmed möjliggöra kurativ levertransplantation, och dels kan ges i palliativt syfte för att eventuellt förbättra överlevnad och livskvalitet.

Patienter med primär kolorektal cancer med metastaser i levern har en mycket dålig prognos. Idag behandlas dessa patienter palliativt med systemisk kemoterapi som i många fall är förenad med allvarliga biverkningar med bl.a. toxisk påverkan på framförallt benmärg. Även hos dessa patienter har lokal brakyterapi med <sup>90</sup>Yttrium-mikrosfärer potential att förbättra överlevnad och livskvalitet, och reducera behovet av kemoterapi.

Evidensläge för studerad patientnytta:

Hepatocellulär cancer

Den systematiska litteratursökningen fann 16 studier som rapporterat behandlingsresultat av radioembolisering med <sup>90</sup>Yttrium-märkta mikrosfärer hos patienter med HCC som inte varit åtkomlig för kirurgi. Fyra studier var kontrollerade studier men ingen var randomiserad. Övriga 12 studier var fallserier. Av de kontrollerade studierna var två av medelhög och två av låg vetenskaplig kvalitet.

- *Överlevnad.* I jämförelse med kemoembolisering förlängdes överlevnaden med 3 respektive 17 månader i de två studierna som bedömdes ha medelhög vetenskaplig kvalitet. Evidensgraden för effekten på överlevnad är otillräcklig (Grade ⊕).
- *Behandlingssvar på tumörvävnad.* Andelen patienter som fick ett komplett eller partiell tumorsvar, dvs. helt försvunnen eller avsevärt reducerad tumörmassa, varierade mellan 26 – 61 %. Evidensgraden för effekten på tumorsvar är otillräcklig (Grade ⊕).
- *Komplikationer.* De flesta patienter erfor illamående och uttalad trötthet. Lymfopeni observerades hos majoriteten av patienterna. Allvarlig biverkan förekom hos 22 – 42 % avseende levertoxicitet och 7 -39 % avseende bilirubin-toxicitet

### Levermetastaser från kolorektal cancer

Den systematiska litteratursökningen fann åtta studier som rapporterat behandlingsresultat av radioembolisering med <sup>90</sup>Yttrium-märkta mikrosfärer hos patienter med levermetastaser från kolorektal cancer som inte varit åtkomliga för kirurgi. Tre studier var kontrollerade, varav två randomiserade. Övriga fem studier var fallserier. Av de randomiserade studierna var en av medelhög och en av låg vetenskaplig kvalitet. Även den icke-randomiserade, kontrollerade studien hade låg vetenskaplig kvalitet.

- *Överlevnad.* Ingen skillnad i överlevnad observerades i den något större randomiserade studien som bedömdes ha medelhög kvalitet eller i den icke-randomiserade studien. I den mindre kontrollerade studien av låg kvalitet rapporterades en förlängd överlevnad hos gruppen som behandlades med radioembolisering. Evidensgraden för effekten på överlevnad är otillräcklig (Grade ⊕).
- *Behandlingssvar på tumövävnad.* Andelen patienter som fick ett komplett eller partiell tumörsvar varierade mellan 34 – 75 %. Evidensgraden för en positiv effekt avseende tumörsvar är enligt begränsad (Grade ⊕⊕).
- *Komplikationer.* De flesta patienter erfor illamående, buksmärta och uttalad trötthet. Allvarlig biverkan förekom hos 2 – 4 % avseende levertoxicitet, 12 % avseende bilirubin-toxicitet och 5 – 8 % avseende ”gastrointestinal” toxicitet.

### Risker

Levertoxiciteten till följd av radioembolisering med <sup>90</sup>Yttrium-mikrosfärer har rapporterats vara relativt hög. Enstaka dödsfall som en direkt följd av behandlingen har rapporterats

### Etiska aspekter:

De etiska aspekterna kan delas upp i individuella och i samhällsaspekter. För den enskilde patienten ger den nya behandlingen ett visst hopp om en ökad överlevnad, vilket kan vara mycket betydelsefullt i enskilda fall. För samhället innebär behandlingen att en omfördelning av resurser måste ges till en behandling som saknar tillräcklig dokumentation av patientnytta.

### Ekonomiska aspekter

Om behandling av primär hepatocellulär cancer med kemoembolisering eller annan ”salvage” behandling ersätts av brakyterapi med <sup>90</sup>Yttriummärkta mikrosfärer innebär detta en måttlig årlig kostnadsökning på ca 0,5 miljoner kronor. Om den adderas till nuvarande palliativ behandling av levermetastaser från kolorektal cancer ökar den årliga kostnaden med ca 8 miljoner kronor.

### Sammanfattning och slutsats

Brakyterapi med <sup>90</sup>Yttriummärkta mikrosfärer har studerats i två olika patientgrupper med diagnoserna primär hepatocellulär cancer och levermetastaser från kolorektal cancer. Behandlingen har en positiv effekt på tumörsvar (GRADE ⊕ för primär levercancer och GRADE ⊕⊕ för levermetastaser från kolorektal cancer). Dokumentationen om dess effekter på överlevnad är otillräcklig (GRADE ⊕). Levertoxicitet är en allvarlig biverkan. Kostnadsökningen är måttlig om metoden ersätter annan behandling (vid primär levercancer) och betydande om den ges som tillägg till annan palliativ behandling.

För HTA-kvalitetssäkringsgruppen 2010-06-02

Christina Bergh  
Ordförande  
HTA-kvalitetssäkringsgruppen