

## Utlåtande IRE Irreversibel elektroporering av tumörer i lever och bukspottkörtel

### Sammanfattning

Irreversibel elektroporering är en ny metod för att destruera vävnad med elektrisk ström. Metoden marknadsförs av AngioDynamics, Latham, NY och kräver en särskild utrustning NanoKnife®. FDA godkännande finns endast för användning för "soft tissue ablation" och 2011 utfärdade FDA en varning till bolaget för att de marknadsfört produkten för cancerbehandling och infört begreppet "irreversible electroporation" or "IRE" för att beskriva utrustningens potentiella effekt (ej med i ursprungliga FDA-godkännandet).

På Cancer treatment of America's hemsida beskrivs metoden: "NanoKnife® provides a minimally invasive option for patients with inoperable or difficult-to-reach tumors, including tumors located near critical structures and major blood vessels in the body. Instead of using extreme heat or cold, which could damage normal adjacent tissues, the NanoKnife System uses electrical currents to destroy cancerous tumors."

Många centra i USA och Eu har skaffat utrustningen och börjat behandling av olika cancerformer. Intresset för metoden förefaller stort framför allt för att den potentiellt kan vara ett alternativ på tumörer som idag inte kan effektivt behandlas pga svårtillgängligt läge eller påverkan på vitala strukturer. Pankreascancer, lever- & gallgångscancer, levermetastaser, prostatacancer och njurcancer är exempel som särskilt nämns.

IRE - metoden kan närmast jämföras med "radiofrequency ablation", "laser ablation", "cryoablation", "microwave ablation" och "chemical ablation", men uppges ha fördelen av att inte påverka kringliggande strukturer så negativt som de andra metoderna.

En behandling inklusive förberedelse och bildtagning beräknas ta 2- 3 timmar.

De elektriska pulserna kräver att patienten har full anestesi med muskelrelaxation. El-pulserna ges synkroniserat till hjärtats refraktära period för att undvika risken för arytmier. Biverkningar som beskrivits är: cardiac arrhythmia, pneumothorax, brachial plexus injury, deranged liver function, muscle spasms, hypertension.

Mot bakgrund av nu tillgängliga data är evidensvärdet för IRE-metoden vid behandling av levercancer, levermetastaser, pankreascancer, njurcancer och prostatacancer enligt

GRADE (⊕) - otillräckligt vetenskapligt underlag.

Det finns behov av att kunskapsläget kring kliniskt bruk av IRE-metoden förbättras genom att all användning sker inom ramen för kontrollerade studier. Föreslagna jämförelsemetoder är t ex. kirurgisk resektion, temperaturinducerad ablation (RF- eller cryoablation) eller transarteriell kemisk embolisering. Skarpa effektmått att studera är t ex. tumörregression, total överlevnad och recidivfritt intervall.

För patienter där ingen annan beprövad behandling finns att tillgå kan en indikation vara "compassionate use" för att skapa förbättrad livskvalitet några månader. Även dessa fall bör systematisk utvärderas inom ramen för studier.

## Projekt (namn)

Irreversibel elektroporering (IRE) av inoperabla, kärlnära concertumörer i lever- och bukspottskörtel.

*Frågeställare*

Magnus Bergenfeldt, docent, överläkare, Kir klin, SUS-Lund. (magnus.bergenfeldt@skane.se; 046-176248)

## Bakgrund och beskrivning

*Beskrivning*

Irreversibel elektroporering (IRE) är en metod för lokal ablation av concertumörer med hjälp av likström. Avsikten är att utveckla IRE för behandling av inoperabla, kärlnära tumörer i lever och bukspottskörtel, med särskilt inriktning på :

- 1) Fas 1 : Säkerhet (biverkningar, risker)
- 2) Fas 2: klinisk effekt (clinical response, progression-free survival, survival)

Lever. När radikal leverresektion är möjlig, så är detta förstahandsval. Lokal ablation med växelström (radiofrekvensablation, RFA och mikrovågsablation, MWA) – vilka leder till uppvärmning och koagulation av tumörvävnaden - är etablerade alternativ för de patienter, som inte kan radikal opereras. Flera nackdelar har dock beskrivits. Koagulationen är inte tydligt avgränsad, och man riskerar också att skada strukturer utanför tumörområdet; särskilt gäller detta närbelägna gallgångar. Det har också visat sig, att stora blodkärl i närheten av tumören har en "kylande effekt" genom att de leder bort värme från ablationsområdet – den s.k. "heat sink-effekten". Detta nedsätter behandlingseffekten, och ökar risken för tumörrecidiv, varför detta inte är en praktiskt användbar metod för kärlnära levertumörer.

Bukspottskörtel. Omkring 50 % av patienter med lokalt avancerad pankreascancer kan inte opereras därför att sjukdomen växer fast i omgivande organ och/eller blodkärl. Dessa patienter har en mycket allvarlig prognos med en medianöverlevnad på 6-12 månader. Pankreascancer är inte lämpad för RFA/MWA, på grund av komplikationsrisker och bristande effektivitet, främst på grund av närheten till stora blodkärl och känsliga vävnader.

*Projektledare*

Magnus Bergenfeldt, docent, överläkare, Kir klin, SUS-Lund. (magnus.bergenfeldt@skane.se; 046-176248)

*Berörda verksamheter*

Kirurgiska kliniken, Onkologiska kliniken

*Verksamhetschef (-er)*

Docent Folke Johnsson, docent, verksamhetschef, VO Kirurgi-Urologi, SUS; folke.johnsson@skane.se; 0707-212369

*Ort*

Lund

*Datum*

2014-01-20

## Aktuell sjukdom och vård

*Aktuell patientgrupp/ sjukdom/ tillstånd och dess svårighetsgrad*

Inoperabel cancer i lever och bukspottkörtel

*Prevalens och incidens*

Pankreas cancer 165/år, primär levercancer resp. levermetastaser 450/ år i S. sjukvårdsregionen

*Nuvarande handläggning, utredning och behandlingsrutin för den aktuella patientgruppen*

Multidisciplinär utredning, beroende av utfall; kirurgi, strålbehandling, cytostatika i olika kombinationer. Ablation med värmemetoder (RF, cryoterapi, mikrovågor)

*Antal patienter per år som utreds/behandlas med nuvarande behandlingsrutin?*

Pankreascancer cirka 66/år (LAP – localized advanced pancreatic cancer)

Levercancer lämplig för IRE 20-40 st. per år (primär levercancer + metastaserad cancer)

### Vårdkedja

Utredning Kirurgiska kliniken + multidisciplinär konferens. Icke operabla patienter övertas vanligen till Onkologiska kliniken. Vålfungerande vårdkedja. Monitorering av ledtider sker via nationella kvalitetsregister.

### Faktiska väntetider

Tid till IRE, mäts inte.

## Införande av ny metod/intervention/teknologi

### Metod/intervention/ teknologi

Irreversibel elektroporering (IRE). NanoKnife® system AngioDynamics, Latham, NY

### Potentiellt värde

Möjlighet till ablation av tumörer som annars ej är åtkombara pga. närhet till större kärl eller andra kritiskt vitala strukturer

### Nyckelord

"irreversible electroporation", "locally advanced pancreatic cancer", "local ablation", "liver tumours"

## Fokuserad fråga och PICO

### Fokuserad fråga

Att IRE-behandling:

- a) genomföras på ett säkert sätt;
  - b) ge förlängd progressionfri överlevnad (PFS);
  - c) ge förbättrad quality of life (QoL);
  - d) ge förbättrad overall survival (månader, 2,3,5-årsöverlevnad
- jämfört med konventionell behandling med enbart cytostatika ?

Definition	
<b>P</b>	Patienter med inoperabla, kärlnära tumörer i lever och bukspottskörtel
<b>I</b>	IRE - irreversibel elektroporering (likströmsbehandling) av tumörområdet
<b>C</b>	Konventionell behandling med enbart cytostatika
<b>O</b>	1) safety; 2) PFS; 3) OS; 4) QoL

## Kunskapsläge

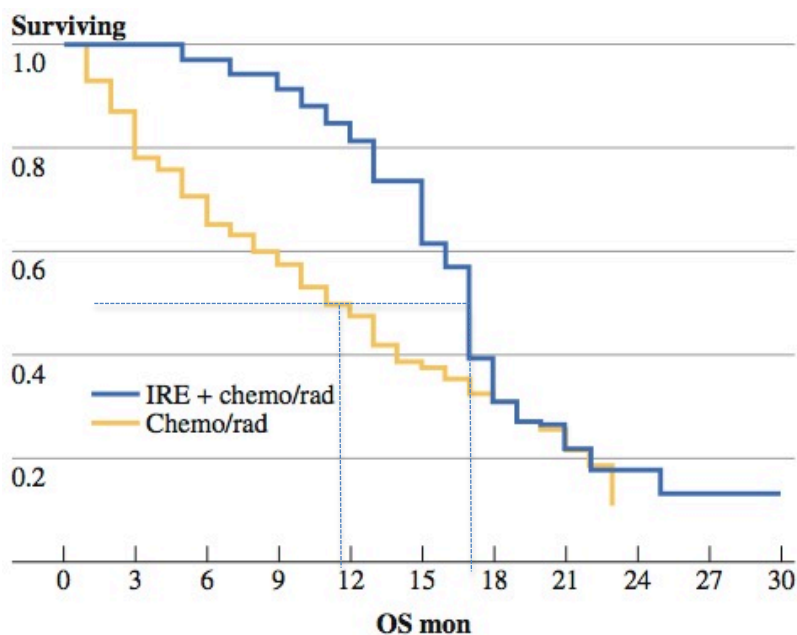
### Sammanfattning av kunskapsläget

En systematisk litteratursökning har gjorts. Mängden "peer reviewed" publicerad litteratur är begränsad. Inga randomiserade kontrollerade studier finns på IRE för behandling av solida tumörer men data finns från multipla "case studies". En horizon scanning [AHRQ 2013] och fem NICE rapporter (2013) gör sammanfattande bedömningar av IREs potential för behandling av olika cancerformer. De flesta studier fokuserar på pankreascancer, primär levercancer och levermetastaser. Bolaget fokuserar i sina sponsrade studier på prostatacancer och pankreascancer.

NICE´s (2013) sammanfattande rekommendation för IRE: "*Current evidence on the safety and efficacy of irreversible electroporation for treating primary liver cancer, liver metastases and pancreatic cancer is inadequate in quantity and quality. Therefore, this procedure should only be used in the context of research.*"

För pankreascancer gör man tillägget: "*In particular, studies should report the effect of the procedure on local tumour control and patient survival.*"

I en kontrollerad studie [Martin 2013] jämförs effekten av IRE på lokalt avancerad pankreascancer (n= 54) med konventionell terapi (n=81, propensity scored controls). IRE verkar ge en förlängd 50% överlevnad från 11 till 17 månader.



**FIG. 1** Overall survival of the 54 patient with LAP treated with IRE and standard chemotherapy and/or radiation therapy versus the 85 patients treated with just chemotherapy and/or radiation therapy alone

Mot bakgrund av nu tillgängliga data är evidensvärdet för IRE-metoden vid behandling av levercancer, levermetastaser, pankreascancer, njurcancer och prostatacancer enligt GRADE (⊕) - otillräckligt vetenskapligt underlag.

Det finns behov av att kunskapsläget kring kliniskt bruk av IRE-metoden förbättras genom att all användning sker inom ramen för kontrollerade studier. Föreslagna jämförelsemetoder är t ex. kirurgisk resektion, temperaturinducerad ablation (RF- eller cryoablation) eller transarteriell kemisk embolisering. Skarpa effektmått att studera är t ex. tumörregression, total överlevnad och recidivfritt intervall.

För patienter där ingen annan beprövad behandling finns att tillgå kan en indikation vara "compassionate use" för att skapa förbättrad livskvalitet några månader. Även dessa fall bör systematisk utvärderas inom ramen för studier.

### Rekommendation från myndigheter eller sakkunniga organisationer

Se NICE

### Etik

#### Etiska risker

Finns det risker för:

- |   |   |  |
|---|---|--|
| -principen om "att göra gott"?                              | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja .....            |
| -principen om "att inte skada"?                             | <input type="checkbox"/> Nej            | <input checked="" type="checkbox"/> Ja ..... |
| -principen om "rättvisa"?                                   | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja .....            |
| -påverkan på patientens människovärde eller autonomi?       | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja .....            |
| -patientens fysiska, personliga eller moraliska integritet? | <input checked="" type="checkbox"/> Nej | <input type="checkbox"/> Ja .....            |
| -undanträngningseffekter för andra patienter?               | <input type="checkbox"/> Nej            | <input checked="" type="checkbox"/> Ja ..... |
| -att ärendet leder till behov av nya prioriteringar?        | <input type="checkbox"/> Nej            | <input checked="" type="checkbox"/> Ja ..... |

#### Etiska överväganden

ad 1) OK, om behandlingen erbjuds med grundlig information och respekt för autonomi/sjävbestämmande

ad 2,3) etablerande av ny behandling kan naturligtvis alltid leda till att det senare i förloppet uppstår behov av omprioritering.

Våra pilotförsök har godkänts vid etisk granskning i Etiska Prövningsnämnden (EPN).

## Organisation

### Interaktioner

Kirurgi - patientgruppen behandlas redan; utgifter för förbrukningsmaterial, engångsinvestering av apparat

Onkologi - patientgruppen behandlas redan; ingen stor förändring i ekonomi

Röntgen - röntgenpersonal behövs i samband med behandling

Anestesi - anestesipersonal behövs i samband med behandling

### Personal

--

### Lokaler

--

### Tidsaspekter

--

### Exklusivitet

Metoden utförs för närvarande endast i Upsala

### Beslut

--

## Ekonomi

Ökar kostnaderna med  $\geq 1$  miljon kronor per årsbasis – om förslaget genomförs?

Ja

Nej

Behandlingen kan ge möjligheter att få regionexterna intäkter, som balanserar en del av kostnaden.

### Aktuell ekonomi

--

### Förväntad ekonomi

--

### Nettoförändring

--

### Ekonomiskt utrymme

Saknas i nuvarande budget

### Hälsoekonomiska analyser

--

## Mål - uppdrag

### Mål – uppdrag

Patientgruppen är en del av kirurgkliniken/ onkologins primära uppdrag.

## Kunskapsluckor, FoU

### Identifierade kunskapsluckor

Se under sammanfattning av kunskapsunderlaget

### FoU projekt

Magnus Bergenfeldt är forskningsaktiv inom fältet och medförfattare till arbete utgåendet från Upsalagruppen (Månson 2014).

### Nominera arbetsgrupp för HTA

- Magnus Bergenfeldt, docent, överläkare, Kirurgi, SUS, magnus.bergenfeldt@skane.se; 0708-321870
- Knut Ohlanders, med dr., överläkare, Anestesi, SUS, knut.ohlanders@skane.se; 0708-558377

- Fredrik Geijer, avdelningsläkare, doktorand, Röntgen, fredik.p.geijer@skane.se; 0704-414326
- *Inger Keussen, docent, överläkare, Röntgen, inger.keussen@skane.se; 0705-810710*

## Publikationsöversikt

### Söktermer

#### 1. Embase (inkl. Medline)

"Electroporation" i titelfälten (trunkering med stjärna) i kombination med olika termer för cancer också i titelfälten:

electroporation\*:ti

AND

(cancer OR carcinoma OR pancreas OR pancreatic OR liver):ti

Begränsningar: humans, publiceringsår 2010-2014

Resultat: 64 hits. 28 hits kvar efter manuellt borttagande av in-vitrostudier och konferensabstracts

#### 2. ClinicalTrials.gov

electroporation AND cancer

<http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=electroporation+AND+cancer&Search=Search>

Resultat: 49 studier varav 21 st. studier rekryterar patienter eller är i startfasen för rekrytering

### Sökta källor

Embase, PubMed, Cochrane Library, CRD, NIHR (inkl. NICE), HTA-sites.

### Sökstrategi

Se ovan

### Publikationsöversikt 5 år till år 20xx

Publication type	Total
HTA reports	1 pågående
Systematic reviews	6 (NICE)
Meta-analysis	-
Reviews other	-
Guidelines	-
RCT` s	-
Observational studies	-
Controlled cohort studies	-
Case controlled studies	-
Cross-observational studies	-
Cross-sectional studies	-
Other publications 2010-2014	27
Pancreas case reports	2
case series	1
conf. Abstr	8
Liver (primary ca)	2
Conf abstr.	6
Liver (metastases)	5
Case reports	3
Number of clinical studies	

### Kontaktperson bibliotek

Jan Hoff, Malin Nyström-Prymne, Eva Karin Karlsson, sjukhusbiblioteket Malmö & Lund

Göran Hollenby, HTA-enheten

## Referenser

### Senaste och mest relevanta referenser

De fem referenserna i nomineringsdokumentet:

1. Bagla S, Papadouris D. Percutaneous irreversible electroporation of surgically unresectable pancreatic cancer: a case report. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(1):142-145.
2. Martin RC 2nd, McFarland K, Ellis S, Velanovich V. Irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer: potential improved overall survival. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20(Suppl 3):443-449.
3. Månsson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, Karlson BM, Nygren P, Nilsson A. Safety and Preliminary Efficacy of Ultrasound-guided Percutaneous Irreversible Electroporation for Treatment of Localized Pancreatic Cancer. *Anticancer research* 2014;34(1):289-293.
4. Onik G, Mikus P, Rubinsky B. Irreversible electroporation: implications for prostate ablation. *Technol Cancer Res Treat* 2007;6(4):295-300.
5. Pech M, Janitzky A, Wendler JJ, Strang C, Blaschke S, Dudeck O, Ricke J, Liehr UB. Irreversible electroporation of renal cell carcinoma: a first-in-man phase I clinical study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2011;34(1):132-138.

### Referenser framtagna av HTA-bibliotekarierna:

#### NICE-rapporter

6. Irreversible electroporation for treating pancreatic cancer. Issued: February 2013. NICE interventional procedure guidance 442. [guidance.nice.org.uk/ipg442](http://guidance.nice.org.uk/ipg442)
7. ...med tillhörande 23-sidig "...overview of irreversible electroporation for treating pancreatic cancer".
8. Irreversible electroporation for treating primary liver cancer. Issued: February 2013. NICE interventional procedure guidance 444. [guidance.nice.org.uk/ipg444](http://guidance.nice.org.uk/ipg444)
9. ...med tillhörande 24-sidig "...overview of irreversible electroporation for the treatment of primary liver cancer".
10. Irreversible electroporation for treating liver metastases. Issued: February 2013. NICE interventional procedure guidance 445. [guidance.nice.org.uk/ipg445](http://guidance.nice.org.uk/ipg445)
11. ...med tillhörande 33-sidig "...overview of irreversible electroporation for the treatment of liver metastases".

Påbörjad HTA (nov. 2013), Santiago de Compostela, Galicien, Spanien:

12. Villamarín-Bello B, Atienza G. Irreversible electroporation in pancreatic and liver cancer. Santiago de Compostela: Galician Agency for Health Technology Assessment (AVALIA-T).

#### Ett litet urval artiklar:

13. Dunki-Jacobs EM, Philips P, Martin RC 2nd. Evaluation of resistance as a measure of successful tumor ablation during irreversible electroporation of the pancreas. *J Am Coll Surg* 2014;218(2):179-187.
14. Philips P, Hays D, Martin RC. Irreversible Electroporation Ablation (IRE) of unresectable soft tissue tumors: learning curve evaluation in the first 150 patients treated. *PLoS One* 2013;8(11):e76260.
15. Charpentier KP. Irreversible electroporation for the ablation of liver tumors: are we there yet? *Arch Surg* 2012;147(11):1053-1061.
16. ECRI Institute. AHRQ Healthcare Horizon Scanning System Potential High- Impact Interventions: Priority Area 02: Cancer. [Internet]. AHRQ; 2013. Available from: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/who-is-involved-in-the-effective-health-care-program1/ahrq-horizon-scanning-system/>