

Utlåtande från sakkunniggruppen till förslag om nationell nivåstrukturering av isolerad hyperterm perfusion.

Deltagare i Sakkunniggruppen:

Roger Olofsson (ordförande), Kirurgiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Otte Brosjö, Ortopediska kliniken, Karolinska sjukhuset, Stockholm

Christian Ingvar, Kirurgiska kliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund

Ulf Lönn, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Malin Sund, Kirurgiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Gustav Ullenhag, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ali Kathami, samordnare från nationell arbetsgrupp, SKL

1. Sammanfattning

Sammanfattande förslag från sakkunniggruppen

Till nationell nivåstrukturering föreslås all behandling med isolerad hyperterm perfusion av extremiteter, huvudsakligen malignt melanom och sarkom, till en vårdenhet i Sverige.

Varför nivåstrukturering?

Isolerad hyperterm perfusion är en avancerad kirurgisk behandlingsprincip som kräver omfattande kringresurser och kompetens. Antalet behandlingar per vårdgivare bör överstiga 30 per år för att kunna upprätthålla kompetensen och möjliggöra såväl kvalitetsuppföljning som forskning. Nuvarande resultat står sig väl i internationell jämförelse och behandlingen rekommenderas i det nationella vårdprogrammet för malignt melanom. Då endast cirka 40 patienter i Sverige/år genomgår denna behandling är rekommendationen baserat på nuvarande kunskapsläge att nationellt nivåstrukturera denna behandling till ett centrum.

2. Nuläge

Behandlingens genomförande, indikationer, förekomst och resultat

Huvudindikationerna för isolerad hyperterm perfusion (isolated limb perfusion, ILP) är malignt melanom och avancerade mjukdelssarkom. ILP möjliggör administrering av mycket höga doser av cellgift regionalt utan att er hålla systemisk toxicitet, förutsatt att

man kan kontrollera läckaget från perfusionsenheten till systemkretsloppet. Läckaget mäts med radioaktiv spårsubstans. Hypertermin har en synergistisk effekt med melphalan och potentierar effekten på tumörerna, men även toxiciteten.

Vid ILP isoleras den drabbade extremiteten från systemcirkulationen genom att kirurgiskt frilägga dess ven och artär och stänga av extremiteten från patientens systemiska cirkulation. Katetrar förs in i blodkärlen och ansluts till ett oxygenerat perfusionssystem (hjärt-lungmaskin) där flöde, temperatur, pH och läckage kontinuerligt monitoreras. Perfusionssystemet värms sedan till 40 grader varefter cellgiftet melphalan (Alkeran®) infunderas under 20 minuter. Efter totalt 60 minuters perfusion sköljs perfusatet ut ur extremiteten och cirkulationen återställs. I fall med stora melanom (>3cm), recidiv efter tidigare perfusion eller vid mjukdelssarkom kan även cytokinet tumörnekrosfaktor-alpha (TNF-alfa, Beromun®) adderas till systemet, detta görs då 30 minuter innan melphalan-infusionen påbörjas.

Maligt melanom

Maligt melanom är en av de snabbast ökande tumörformerna i befolkningen där incidensen de senaste 20 åren stadigt ökat med drygt 2% per år. Patienter med maligt melanom upptäcks oftast via primärvården eller genom hudläkare som diagnosticerar sjukdomen. Patienten genomgår en lokal excision av melanomet och vid hög-risk melanom även sentinel node, vilket oftast sker på den lokala kirurgkliniken. Under uppföljning riskerar dock 3-5% av patienterna att utveckla in-transit metastaser, vilket är ytliga metastaser som sprids i lymfbanorna (stadium III). Detta är ett svårkontrollerat tillstånd, som även efter kirurgisk excision ofta recidiverar inom kort. Det finns även patienter som initialt har ett så avancerat melanom att det inte är kirurgiskt möjligt att operera utan stympande kirurgi. För dessa patientgrupper är ILP ett behandlingsalternativ. Då patienterna tillhör en hög-risk grupp för generella metastaser rekommenderas utredning med PET-CT och CT hjärna samt klinisk undersökning av lymfkörtelstationer inklusive cytologi från eventuellt misstänkta körtlar.

Det finns fyra huvudindikationer för ILP-behandling vid maligt melanom

1. In-transit metastaser

Patienter där man upptäcker in-transit metastaser, oftast vid uppföljning på kirurg-, onkolog- eller hudklinik, bör diskuteras på MDT-konferens. Vid få tumörer är rekommendationen lokal excision (utan marginal till skillnad från primäroperationen). Vid multipla metastaser eller täta recidiv rekommenderas diskussion på MDT för ILP-behandling. I en meta-analys visar ILP vid detta tillstånd en respons-rat på 90% varav 58% av patienterna har komplett respons (1).

2. Adjuvant ILP

Vid täta recidiv kan man erbjuda patienter som inte har någon makroskopisk sjukdom ILP för att bromsa upp förloppet och förlänga tiden till nya recidiv. Det

finns en randomiserad studie som visar förlängd tid till recidiv med 7 månader (2,3).

3. Reperfusion

Vid recidiv efter tidigare perfusionsbehandling kan operationen upprepas och i princip är resultaten då lika goda som vid första ingreppet (4). Som mest har flera patienter i Sverige genomgått ILP vid upp till 5 tillfällen.

4. Avancerade primärtumörer

Vid avancerade primärtumörer där excision ej är möjlig kan ILP vara ett alternativ för att undvika amputation. Här finns inga större patientdata rapporterade, utan evidensen utgörs av enskilda fallserier med relativt goda resultat (patienterna har ofta generaliserad sjukdom).

Sarkom

Sarkom är en ovanlig och heterogen tumörgrupp med tumörer i skelett, brosk, bindväv, muskler etc, ofta lokaliserade till extremiteter. Det är vanligt att mjukdelssarkom inte ger några symtom och upptäcks när patienten av en slump känner tumören. Utredning sker oftast via primärvård eller ortopediklinik och omfattar MR-undersökning. Behandlingen består av kirurgisk excision av tumören, tidigare oftast med amputation. Sedan en längre tid bedrivs dock avancerad kirurgi vid vissa centra med möjlighet att kunna bevara extremiteter med god funktion. För de patienter där det inte är möjligt med extremitetsbevarande kirurgi, exempelvis på grund av att tumören växer kring nerver och kärl, kvarstår dock alternativet med amputation. Ett behandlingsalternativ är då att behandla patienten med ILP med syfte att krympa tumören (neoadjuvant behandling) och på så sätt möjliggöra extremitetsbevarande kirurgi. Även för patienter med avancerad sjukdom och generella metastaser, där man vill undvika amputation, är ILP ett behandlingsalternativ som kan ge mycket god palliation med minskade smärtor och bevarad extremitetsfunktion.

Det finns två huvudindikationer för ILP vid mjukdelssarkom:

1. Neoadjuvant behandling

För patienter som är kandidater för amputation ger ILP en responsfrekvens på 65-92% och möjliggör extremitetsbevarande i 77-87% av fallen (5-10).

2. Palliativ behandling

För patienter i palliativt skede ger ILP möjlighet till att bevara extremiteten för resterande del av livet. Det finns få studier som rapporterat resultat för denna patientkohort, i en svensk studie redovisas dock data från 10 patienter där man kunde undvika amputation hos 8 av patienterna (11).

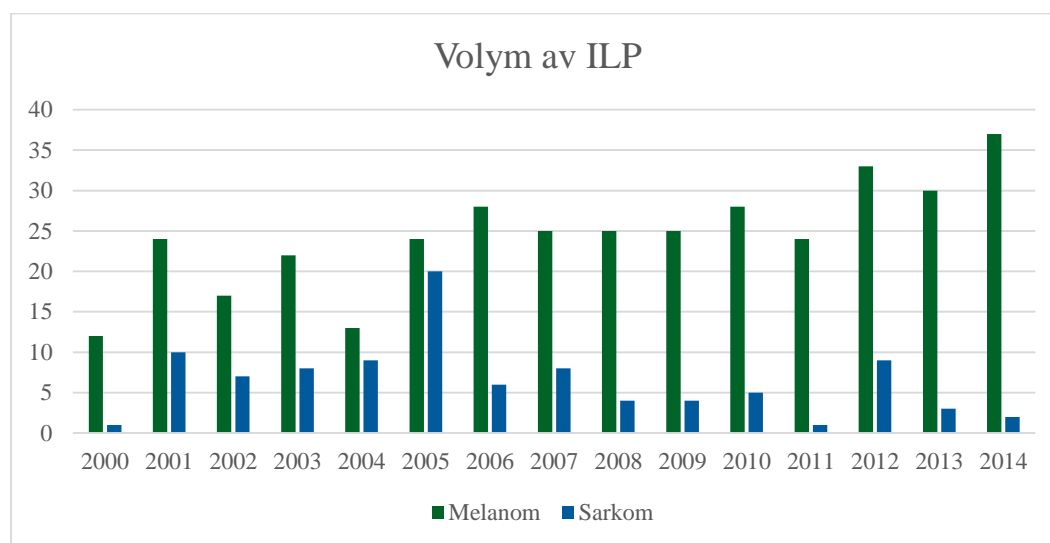
Ovanliga tumörtillstånd

ILP genomförs även på behandlingsresistenta tillstånd utöver sarkom och melanom, exv Merkelcellstumörer, kutana lymfom och skivepitelcancer. Detta är mycket ovanligt och

endast ca 10 patienter har erhållit denna behandling under de senaste 30 åren i Sverige. Behandlingseffekterna är dock goda, i princip motsvarande de för melanom och sarkom (12-14).

Nuvarande vårdvolym

I Sverige görs knappt 40 ILP per år med en sakta ökande trend, majoriteten av behandlingarna utgörs av in-transit metastaser av malignt melanom (se figur). Volymen för att upprätthålla en högkvalitativ vård bedöms vara minst 30 ingrepp per år.



Nuläge vad avser åtgärd

Idag sker denna verksamhet helt och hållet på SU/Sahlgrenska i Göteborg. Tidigare har enstaka behandlingar gjorts i Lund och Umeå, dock ej de senaste 10 åren. I Norden finns även denna verksamhet i Oslo (totalt 5-10 ingrepp per år för samtliga indikationer enligt muntlig information), i Helsingfors (totalt 5-10 ingrepp per år för samtliga indikationer enligt muntlig information). I Köpenhamn utförs en variant på ingreppet, isolated limb infusion (ILI), volym okänt.

Nuvarande resultat inkl ledtider

Resultat av ILP i Sverige stämmer väl överens med andra större centra internationellt, något kvalitetsregister finns dock inte, utan data härrör ifrån lokala forskningsprojekt. Volymsmässigt utgör Sverige ett av de länder som har störst erfarenhet av denna behandlingsform. Vid en genomgång av 163 konsekutiva patienter mellan 1984-2008 som genomgått ILP på SU/Sahlgrenska pga in-transit metastaser av malignt melanom sågs en responsfrekvens på 85% varav 65% hade komplett respons (15). Långtidsuppföljning av en randomiserad studie vid adjuvant perfusion visade ingen överlevnadsvinst, dock en förlängd tid till lokalrecidiv med 7 månader (3). Uppföljning av 57 konsekutiva patienter med avancerat mjukdelssarkom som var kandidater för amputation men som genomgick ILP mellan 2000 och 2009 visade en responsfrekvens på 71%, varav 21% komplett respons. Sextio procent av patienterna

genomgick därefter kirurgisk resektion av tumören, och efter knappt 3 års uppföljning hade 76% av patienterna fortfarande extremiteten bevarad (11).

3. Framtid

Nationell multidisciplinär konferens

För närvarande finns ingen regional eller nationell konferens för ILP, med ett gott remissunderlag bedöms ej heller detta nödvändigt i nuläget specifikt för just ILP-behandling. I nuläget diskuteras patienter med melanom och sarkom på regionala MDT-konferenser och det är viktigt att säkerställa att kompetens om denna behandlingsform finns representerad regionalt för att kunna stötta i dessa beslut. För patienter med sarkom där man planerar för amputation är rekommendationen att möjligheten till ILP skall diskuteras och erbjudas patienten om inga kontra-indikationer föreligger.

Möjligen skulle en nationell konferens för patienter med avancerade former av malignt melanom eller sarkom kunna vara av värde framöver, där då diskussioner om ILP och andra former av lokoregional behandling kan föras, denna diskussion får dock föras nationellt i ett senare skede.

Önskvärda resultat och kvalitetsmål

För att kunna kontrollera resultat och kvalitetsmål bör ILP inkluderas i INCA-registret för melanom, då med fokus på biverkningar, respons och tid till recidiv. Ur ett patientperspektiv pågår för närvarande även uppföljning av livskvalitet, och om PROMs inkluderas i INCA-registret kan även livskvalitet följas upp i registret.

Önskvärd kompetens och bemanning

För ILP krävs kirurg med stor erfarenhet av ingreppet. För certifiering av företaget Boehringer-Ingelheim för att få tillstånd att använda Beromun krävs dokumenterad erfarenhet av ILP inklusive operation under övervakning av en av företaget särskilt utsedd monitor. Tillgång till nuklearmedicinsk kompetens för att möjliggöra läckagemonitorering krävs. Tillgång till erfaren perfusionist för att hantera hjärt-lungmaskin krävs. Några särskilda anestesi och intensivvårdsresurser utöver resurser som krävs för större kirurgi behövs inte. Alla dessa kompetenser krävs för att genomföra ingreppet, och bör vara tillgängliga under kontorstid med möjlighet till ILP-behandling vid ett till två tillfällen per vecka för att täcka nuvarande behov.

Önskvärd kompetensutveckling

Löpande kompetensutveckling för främst kirurger och perfusionister behövs för att vidmakthålla kompetens. Här rekommenderas internationellt utbyte av erfarenheter, gärna kontakt med andra centra, samt deltagande i internationella vetenskapliga kongresser för att upprätthålla och utveckla kompetensen.

Utbildning av övriga deltagare i vårdprocessen behöver även stärkas, genom information på såväl nationella och internationella konferenser om behandlingen och dess indikationer. Informationsmaterial om behandlingen bör tas fram både till vårdgivare och patienter/närstående. Ansvaret för att ta fram och uppdatera dessa material skall ligga på den nationella vårdgivaren.

Önskvärda teknologier

För ILP krävs särskild utrustning i form av ett perfusionssystem anpassat för de särskilda förhållanden som ILP medför; möjlighet till hypertermi med vattenbad och temperaturövervakning, in-line blodgasmätning, läckagemonitorering med nuklearmedicinsk kompetens samt infusion av läkemedel.

I Sverige används för närvarande ett perfusionssystem som är specialanpassat för läckagemonitorering (se bild).

Framtida ansvar

Vårdprocessen för ILP inleds med remiss inklusive specialistvårdsremiss till den nationella vårdgivaren som sedan ansvarar för att bedöma patienten och kalla för operation. Patienten vårdas på sjukhus i 3-7 dagar, därefter återgår patienten oftast till hemmet. Uppföljning ansvarar inremitterande vårdinstans för.

Registrering avseende peroperativa variabler sker av den nationella vårdgivaren, ansvaret för registrering av uppföljning sker av inremitterande vårdinstans.

Komplikationer som inträffar efter att patienten återgått till hemmet (sena infektioner, trombosor och exv kompartmentsyndrom) handläggs av inremitterande instans i samråd med den nationella vårdgivaren. Om den inremitterande vårdinstansen bedömer att man ej kan hantera den uppkomna situationen så har den nationella vårdgivaren skyldighet att ta hand om patienten.

Önskvärd klinisk forskning

Då ILP är en ovanlig behandlingsprincip är det ett krav att den nationella vårdgivaren har en uttalad plan för implementering av klinisk forskning där samtliga patienter bör beredas möjlighet att delta i pågående och framtida kliniska studier.

Utvecklingstendenser

Incidensen av malignt melanom ökar kontinuerligt, och man kan därför förutse en ökning av behovet av ILP med ca 2-5% årligen. Vad gäller både melanom och sarkom föreligger dessutom antagligen ett underutnyttjande då det föreligger skillnader i utnyttjandegrad mellan olika landsting som är svåra att förklara på andra sätt. Med ökad medvetenhet och utbildningsinsatser torde detta bidra till att öka antalet patienter där behandlingen kan komma ifråga.



4. Konsekvensbeskrivning

Konsekvensbeskrivning för vårdgivare

I nuläget sker ILP-behandling endast vid ett centrum i Sverige, och förutsatt att man är beredd att fortsätta ta hand om denna patientpopulation så torde inte detta medföra någon skillnad gentemot idag. Skulle detta centra behöva lämna ifrån sig delar eller hela patientpopulationen så riskerar man att gå miste om den kompetens som finns uppbyggd kring verksamheten.

Konsekvensbeskrivning för patienter

Då denna behandling i praktiken redan är nivåstrukturerad nationellt till ett centrum så medför detta inte några nya konsekvenser för patienterna, även om man skulle välja att byta sjukhus som erbjuder behandlingen.

5. Referenser

1. Moreno-Ramirez D, de la Cruz-Merino L, Ferrandiz L, Villegas-Portero R, Nieto-Garcia A. Isolated limb perfusion for malignant melanoma: systematic review on effectiveness and safety. *Oncologist* 2010;15(4):416-27.
2. Hafstrom L, Rudenstam CM, Blomquist E, Ingvar C, Jonsson PE, Lagerlof B, et al. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities. Swedish Melanoma Study Group. *J Clin Oncol* 1991;9(12):2091-4.
3. Olofsson Bagge R, Mattsson J, Hafstrom L. Regional hyperthermic perfusion with melphalan after surgery for recurrent malignant melanoma of the extremities--long-term follow-up of a randomised trial. *Int J Hyperthermia* 2014;30(5):295-8.
4. Grunhagen DJ, van Etten B, Brunstein F, Graveland WJ, van Geel AN, de Wilt JH, et al. Efficacy of repeat isolated limb perfusions with tumor necrosis factor alpha and melphalan for multiple in-transit metastases in patients with prior isolated limb perfusion failure. *Ann Surg Oncol* 2005;12(8):609-15.
5. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, Quintieri L, De Salvo GL, et al. Hyperthermic isolated perfusion with low-dose TNFalpha and doxorubicin in patients with locally advanced soft tissue limb sarcomas. *J Chemother* 2004;16 Suppl 5:58-61.
6. Lev-Chelouche D, Abu-Abeid S, Kollander Y, Meller I, Isakov J, Merimsky O, et al. Multifocal soft tissue sarcoma: limb salvage following hyperthermic isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor and melphalan. *J Surg Oncol* 1999;70(3):185-9.
7. Lejeune FJ, Pujol N, Lienard D, Mosimann F, Raffoul W, Genton A, et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNFalpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol* 2000;26(7):669-78.
8. Eggermont AM, Schraffordt Koops H, Lienard D, Kroon BB, van Geel AN, Hoekstra HJ, et al. Isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor-alpha in combination with interferon-gamma and melphalan for

- nonresectable extremity soft tissue sarcomas: a multicenter trial. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2653-65.
9. Di Filippo F, Giacomini P, Rossi CR, Santinami M, Garinei R, Anza M, et al. Hyperthermic isolated perfusion with tumor necrosis factor-alpha and doxorubicin for the treatment of limb-threatening soft tissue sarcoma: the experience of the Italian Society of Integrated Locoregional Treatment in Oncology (SITILO). *In Vivo* 2009;23(2):363-7.
 10. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, Stoeckle E, Le Pechoux C, Vanel D, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol* 2005;16(7):1061-8.
 11. Olofsson R, Bergh P, Berlin O, Engstrom K, Gunterberg B, Hansson M, et al. Long-term outcome of isolated limb perfusion in advanced soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2012;19(6):1800-7.
 12. Kobold S, Kilic N, Lutkens T, Bokemeyer C, Fiedler W. Isolated limb perfusion with melphalan for the treatment of intractable primary cutaneous diffuse large B-cell lymphoma leg type. *Acta haematologica* 2010;123(3):179-81.
 13. Zeitouni NC, Giordano CN, Kane JM, 3rd. In-transit Merkel cell carcinoma treated with isolated limb perfusion or isolated limb infusion: a case series of 12 patients. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al]* 2011;37(3):357-64.
 14. Olieman AF, Lienard D, Eggermont AM, Kroon BB, Lejeune FJ, Hoekstra HJ, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion with tumor necrosis factor alpha, interferon gamma, and melphalan for locally advanced nonmelanoma skin tumors of the extremities: a multicenter study. *Arch Surg* 1999;134(3):303-7.
 15. Olofsson R, Mattsson J, Lindner P. Long-term follow-up of 163 consecutive patients treated with isolated limb perfusion for in-transit metastases of malignant melanoma. *Int J Hyperthermia* 2013;29(6):551-7.