

Photodynamische Therapie: Palliation maligner Stenosen im Verdauungstrakt

HTA in KA



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Mai 2007

Photodynamische Therapie: Palliation maligner Stenosen im Verdauungstrakt

HTA in KA



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Mai 2007

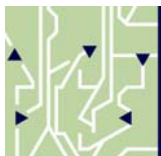
Projektleitung: Claudia Wild
Projektbearbeitung: Philipp Mad

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/gesellschaft/impressum.php>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen nur online und werden der Öffentlichkeit unter <http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html> zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr.: 003

© 2007 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt.....	3
1 Photodynamische Therapie	5
1.1 Wirkprinzip	5
1.2 Anwendungsbereiche.....	6
2 Ösophaguskarzinom im fortgeschrittenen Stadium.....	7
2.1 Epidemiologie und Pathogenese	7
2.2 Therapeutische Optionen.....	7
3 PDT bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom	9
3.1 Wirksamkeit.....	9
3.2 Mortalität und Sicherheit	10
4 Zusammenfassung.....	11
5 Literaturverzeichnis.....	12

1 Photodynamische Therapie

1.1 Wirkprinzip

Die Technologie der Photodynamischen Therapie (PDT) beruht auf der Fähigkeit von photoaktiven Chemikalien (Photosensibilisatoren) bei Bestrahlung mit Licht eine lokale zytotoxische Wirkung zu entfalten. Unter Lichteinwirkung und im Beisein von Sauerstoff absorbieren Photosensibilisatoren die Lichtenergie und bilden Sauerstoffradikale, welche dann umliegende Zellen zerstören.

Nach intravenöser Applikation des Photosensibilisators reichert sich dieser innerhalb von 48 Stunden in den meisten Körpergeweben an, wobei die Substanz in Tumorzellen in höheren Konzentrationen (2:1 zu gesundem Gewebe) aufgenommen wird; die zugrundeliegenden Mechanismen hierfür sind heute noch unbekannt. In der Haut können Photosensibilisatoren bis zu 30 Tage nach der Applikation nachgewiesen werden, wodurch PatientInnen während dieser Zeit verstärkt auf Sonneneinstrahlung reagieren. Neuere Generationen von Photosensibilisatoren können auch oral verabreicht werden, wodurch die Einlagerung in die Haut und somit die verstärkte Lichtempfindlichkeit auf wenige Tage beschränkt wird.

Die Aktivierung der Photosensibilisatoren kann durch alle Lichtquellen erfolgen, deren Spektrum die erforderliche Wellenlänge von 360 bis 650 nm beinhaltet. In der Praxis wird der Tumor zumeist endoskopisch mit sichtbarem Rotlicht von 630 nm Wellenlänge mittels Laser bestrahlt, da so eine hohe Energiekonzentration und Eindringtiefe erreicht wird.

Im Bereich des Gastrointestinaltraktes wird meist der Photosensibilisator *Porfimer Natrium* (PhotoBarr®, Axcan Pharma Int; NL, Zulassung EMEA seit 2004; Photofrin®, QLT Pharmaceuticals, NL; Zulassung seit EMEA 2000) zur intravenösen Verabreichung eingesetzt.

**Photoaktive Substanzen
zerstören lokal
Tumorzellen**

**Aktivierung durch
Laserlicht**

**Photosensibilisator
Porfimer Natrium**

1.2 Anwendungsbereiche

PDT in der Tumorthherapie

In der Literatur finden sich vor allem Studien zu PDT in der Tumorthherapie mit sowohl kurativem als auch palliativem Ansatz:

- ✧ Tumoren der Lunge: maligne Verengungen der Atemwege (palliativ) und Frühstadien von nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen NSCLS (kurativ) (1)
- ✧ Tumoren der Haut: Aktinische Keratose, Frühstadien von Melanom und Plattenepithelkarzinom (kurativ) (2)
- ✧ Tumoren des Verdauungstraktes: Barrett-Oesophagus (kurativ) (3), Adenokarzinom des Oesophagus (kurativ/palliativ) (4), Gallengangs- und Gallenblasenkarzinom (palliativ) (5)
- ✧ HNO-Tumoren: Kehlkopf-Karzinom, Karzinome der Mundhöhle und des Rachens, Nasen- und Nasennebenhöhleumore (kurativ/palliativ) (6)
- ✧ Tumoren der Harnblase (kurativ/palliativ) (7).

Darüber hinaus wird PDT auch außerhalb der Tumorthherapie eingesetzt, beispielsweise zur Therapie der altersabhängigen Makula-degeneration (8).

Im Folgenden wird nun näher auf die PDT bei der palliativen Therapie von malignen Stenosen des Ösophagus eingegangen.

2 Ösophaguskarzinom im fortgeschrittenen Stadium

2.1 Epidemiologie und Pathogenese

Die häufigsten histologischen Formen des Ösophaguskarzinoms sind Adenokarzinome und squamöse Tumoren. Die Inzidenz liegt bei 3-5 pro 100.000 Personen und zeigt in den letzten Jahrzehnten steigende Tendenz. In den USA gehen Schätzungen von etwa 10.000 Neuerkrankungen pro Jahr aus. Die Prognose dieser Malignome ist schlecht, die 5-jährige Überlebensrate beträgt 10 – 13%. Männer sind achtmal häufiger als Frauen betroffen, als auslösende Ursachen werden vor allem Rauchen, Alkoholkonsum, gastroösophagealer Reflux, Barrett-Ösophagus sowie bestimmte Ernährungsgewohnheiten genannt. Die ersten Anzeichen bestehen in Schluckbeschwerden, Heiserkeit, chronischem Husten, Gewichtsverlust und Brustschmerzen (9).

Inzidenz an Ösophagus-CA nimmt zu

2.2 Therapeutische Optionen

Häufig wird das Ösophaguskarzinom erst in späten, nicht mehr heilbaren Stadien entdeckt. In fortgeschrittenen Tumorstadien durchdringt der Tumor die Muskelwand der Speiseröhre und infiltriert benachbarte Organe. Auch hier ist die radikale Tumoresektion durch teilweise oder totale Entfernung des Ösophagus und Wiederherstellung der Magen-Darmpassage durch Dickdarmabschnitte bzw. Magenhochzug das primäre Ziel (10).

Lokale Tumorausbreitung

Bei Inoperabilität bzw. fortgeschrittener Metastasierung beschränken sich die therapeutischen Möglichkeiten jedoch auf die Reduktion der Tumormasse mit dem Ziel der Erhaltung der Lebensqualität und Kontrolle der Beschwerden. An vorderster Stelle stehen hier Schluckbeschwerden (Dysphagien) durch Verengungen (Stenosen) der Speiseröhre aufgrund der lokalen Tumorausbreitung. Neben palliativer Strahlen- und Chemotherapie versucht man auch mittels lokaler Verfahren endoskopisch den Stenosen entgegenzuwirken und so die Dysphagien zu lindern.

Palliative Therapieansätze

Endoskopische Verfahren

Dazu stehen heute verschiedene Techniken zur Verfügung:

- ❖ *Dilatation und Stenting der Speiseröhre:* Wiederholte Dehnungen der Stenosen sind ohne Stentimplantation alle 3-4 Wochen notwendig. Bei Stenting konnte die anfänglich erhöhte Gefahr der Ösophagus-Ruptur durch selbst-expandierbare Stents deutlich gesenkt werden, hier bestehen jedoch hohe Kosten und Spät-Nebenwirkungen wie Stent-Dislokation, Fistulierung, Atemwegsverengung und Einbluten (11).
- ❖ *Laserkoagulation:* Mittels Neodymium-yttrium-aluminum-garnet (Nd:YAG) Laser wird lokales Tumorgewebe durch Hitze einwirkung zerstört. Vergleichende Studien zu ösophagealem Stenting zeigten keine eindeutigen Ergebnisse zugunsten einer Intervention (12, 13)
- ❖ *Photodynamische Therapie (vgl. nächstes Kapitel)*
- ❖ *Weitere Verfahren: Elektro-Kaustik, Brachytherapie, lokale Alkohol-Injektionen, lokale chemotherapiehaltige Gel-Applikationen u.a.*

Es besteht kein allgemeiner Konsens über die beste Herangehensweise bzw. der Überlegenheit eines Verfahrens (=Goldstandard) gegenüber den anderen, jedoch scheint die ösophageale Stentimplantation vermutlich die am häufigsten verwendete Option zu sein (14).

3 PDT bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom

Insgesamt finden sich nur wenige Studien, welche sich mit der Evaluierung von PDT als palliative Behandlungsoption von malignen Stenosen bei Ösophagustumoren befasst haben.

Die Primärliteratur besteht aus einigen Fallserien und wenigen vergleichenden Studien (PDT vs. Nd:YAG Laser sowie PDT vs. Stenting in Abstract-Form). Die Validität und Generalisierbarkeit dieser Studienergebnisse ist vor allem aufgrund des unterschiedlichen Tumorstaging und daraus resultierenden Einschlusskriterien sowie unterschiedlichen Behandlungsregimen eingeschränkt zu werten.

Mehrere HTA's haben sich mit PDT befasst, 2006 wurde im Auftrag von NICE ein Assessment ausschließlich zu PDT bei fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom verfasst (15).

Wenig Daten zu PDT vorhanden

Fallserien

Vergleichende Studien

HTA-Assessments

3.1 Wirksamkeit

In einer randomisiert kontrollierten Studie an 218 PatientInnen mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom zeigte PDT im Vergleich zu Nd:YAG Lasertherapie eine höhere Ansprechrate (16). Komplettes Ansprechen auf die Therapie wurde bei makroskopischer und histologischer Abwesenheit von Tumorgewebe definiert, bzw. teilweises Ansprechen bei 50% Zunahme des Lumen-Durchmessers. In der Gruppe der mit PDT behandelten Patienten war komplettes oder partielles Ansprechen auf die Therapie signifikant höher als bei Lasertherapie (PDT:32% vs. YAG:20%, $p < 0.05$). Einen Monat nach PDT zeigten noch 9 von 110 (8%) PatientInnen einen kompletten Tumor-Rückgang. In einer Fallserie an 84 PatientInnen zeigten sich ähnliche komplette Ansprechrate von 7% nach 6-8 Wochen bzw. ein partielles Ansprechen aller PatientInnen (17), eine andere kleinere Fallserie von 14 PatientInnen zeigte bei niemandem komplettes Ansprechen, aber bei allen „signifikantes“ oder partielles Ansprechen auf PDT (18).

PDT vs. YAG-Laser:

Mehr Tumorreduktion durch PDT...

Linderung von Schluckbeschwerden: In Fallserien konnten anhand einer 5-Punkte Skala für Schluckbeschwerden Verbesserungen nach PDT von 3 auf 2 ($n=215$) (19) bzw. von 4.0 auf 2.8 ($n=14$) beobachtet werden (18). Im direkten Vergleich von PDT und Nd:YAG erzielten beide Therapien ähnliche Verbesserungen in der 5-Punkte Skala (16).

...bringt keine klinischen Vorteile

Eine randomisierte Studie an 56 PatientInnen verglich Stenting mit PDT bei Palliation maligner Stenosen der Speiseröhre. (nur Abstract; Canto et al; 2002) Bei gleicher Verbesserung der Schluckbeschwerden und gleichen Überlebensraten machten die Kosten für Stenting nur rund ein Drittel der Kosten für PDT aus. Die Studienautoren schließen daraus, dass bei gleichen Vorteilen beider Verfahren die Kosten zur Entscheidung gegen PDT ausschlaggebend seien; siehe auch (20).

PDT gegenüber Stenting gleichwertig aber teurer

3.2 Mortalität und Sicherheit

Mittleres Überleben nach PDT

Das mittlere Überleben nach erstmaliger Therapie mit PDT betrug in verschiedenen Fallserien zwischen 5 und 10 Monate (17-19). In einer Fallserie wurde die Mortalität nach PDT (im Mittel 9.5 Monate) mit der Mortalität von vergleichbaren PatientInnen desselben Zentrums nach anderen Interventionen verglichen, es zeigte sich, dass nur nach Bypass Operation des betroffenen Ösophagusabschnittes längeres mittleres Überleben (10.5 Monate) zu beobachten war. Bestrahlung und Dilatation (2.5 Monate), Bestrahlung und Gastrostomie (3.5 Monate), Stenting (4.2 Monate) sowie Laser- und Brachytherapie (6.2 Monate) waren gegenüber PDT mit kürzerem Überleben verbunden (17).

Nebenwirkungen aufgrund von Photosensibilisierung und Inflammation

Als häufigste Nebenwirkung wurde Sonnenbrand (6-19%) genannt, zu Verbrennungen 2.Grades aufgrund der erhöhten Photosensibilität kam es bei einem von 215 PatientInnen. Weitere Nebenwirkungen von PDT waren Fieber (16%), Brustschmerzen (10%), Pleuraergüsse (3-10%) und Pilzbefall der Speiseröhre (2%)(16, 17, 19).

Perforationen des Ösophagus traten bei 1-2% der PatientInnen nach PDT auf (16, 19), waren aber deutlich seltener im Vergleich zu Nd:YAG (PDT: 1% vs YAG 7%, $p < 0,05$) (16).

Ösophagusstenosen nach PDT waren in 2-7% der Fälle zu verzeichnen (16, 17). Rund 40 von 215 (19%) PatientInnen einer Fallserie mussten aufgrund von wieder auftretenden Schluckbeschwerden wiederholt PDT erhalten, 9% erhielten daraufhin einen Ösophagus-Stent.(19)

4 Zusammenfassung

- ✿ Bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen treten bei Inoperabilität und/oder Metastasierung palliative Verfahren zur Symptomkontrolle in den Vordergrund.
- ✿ Zurzeit gibt es bei diesen PatientInnen keine Evidenz für den Vorteil einer bestimmten Behandlungsoption zur Verbesserung von Schluckbeschwerden.
- ✿ Es sind nur wenige Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von PDT zur Palliation malignen Stenosen im Ösophagus in der Literatur zu finden, Kostenevaluationen fehlen fast gänzlich.
- ✿ In direkten Vergleichen konnte PDT gegenüber YAG-Laser vorübergehend mehr Tumormasse beseitigen, jedoch waren beide Verfahren gleichwertig bei der Reduktion von Schluckbeschwerden. Im Vergleich zu Ösophagus-Stenting gab es keine Unterschiede bei Überleben und Reduktion der Schluckbeschwerden, Stenting war aber das kostengünstigere Verfahren.
- ✿ Die beobachteten Nebenwirkungen beinhalten Sonnenbrände bei bis zu jeder/jedem fünften PatientIn, sowie Fieber, Brustschmerzen und lokale Entzündungsreaktionen, seltener Ösophagusperforation. Eine nochmalige PDT war bei bis zu jedem/jeder fünften PatientIn wegen wieder auftretenden Stenosen notwendig.
- ✿ Die Empfehlungen von HTA`s beschränken sich aufgrund fehlender Evidenz und unklaren/hohen Kosten für PDT nur bei bestehender Kontraindikation anderer etablierterer Verfahren, PDT sollte nur von Zentren mit therapeutisch endoskopischer Expertise durchgeführt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. McCaughan JS, Jr., Williams TE. Photodynamic therapy for endobronchial malignant disease: a prospective fourteen-year study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(6):940-6; discussion 946-7.
2. Kunte C, Konz B. [Current recommendations in the treatment of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin.]. *Hautarzt* 2007;58(5):419-426.
3. Faybush EM, Sampliner RE. Randomized trials in the treatment of Barrett's esophagus. *Dis Esophagus* 2005;18(5):291-7.
4. McCaughan JS, Jr., Ellison EC, Guy JT, Hicks WJ, Jones JJ, Laufman LR, et al. Photodynamic therapy for esophageal malignancy: a prospective twelve-year study. *Ann Thorac Surg* 1996;62(4):1005-9; discussion 1009-10.
5. Klebl F, Endlicher E, Kullmann F. [Palliative therapy in cholangio- and gallbladder carcinoma]. *Z Gastroenterol* 2006;44(7):587-98.
6. Biel M. Advances in photodynamic therapy for the treatment of head and neck cancers. *Lasers Surg Med* 2006;38(5):349-55.
7. Pinthus JH, Bogaards A, Weersink R, Wilson BC, Trachtenberg J. Photodynamic therapy for urological malignancies: past to current approaches. *J Urol* 2006;175(4):1201-7.
8. Brown MM, Brown GC, Brown H. Value-based medicine and interventions for macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18(3):194-200.
9. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2007;17(1):2-9.
10. DeMeester SR. Adenocarcinoma of the esophagus and cardia: a review of the disease and its treatment. *Ann Surg Oncol* 2006;13(1):12-30.
11. Ell C, May A. Self-expanding metal stents for palliation of stenosing tumors of the esophagus and cardia: a critical review. *Endoscopy* 1997;29(5):392-8.
12. Adam A, Ellul J, Watkinson AF, Tan BS, Morgan RA, Saunders MP, et al. Palliation of inoperable esophageal carcinoma: a prospective randomized trial of laser therapy and stent placement. *Radiology* 1997;202(2):344-8.
13. Dallal HJ, Smith GD, Grieve DC, Ghosh S, Penman ID, Palmer KR. A randomized trial of thermal ablative therapy versus expandable metal stents in the palliative treatment of patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001;54(5):549-57.
14. Jacobson BC, Hirota W, Baron TH, Leighton JA, Faigel DO. The role of endoscopy in the assessment and treatment of esophageal cancer. *Gastrointest Endosc* 2003;57(7):817-22.
15. Interventional procedure overview of palliative photodynamic therapy for advanced oesophageal cancer. National Institute for Health and Clinical Excellence NICE; www.nice.org.uk/guidance/IPG206 2006.
16. Lightdale CJ, Heier SK, Marcon NE, McCaughan JS, Jr., Gerdes H, Overholt BF, et al. Photodynamic therapy with porfimer sodium versus thermal ablation therapy with Nd:YAG laser for palliation of esophageal cancer: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1995;42(6):507-12.

17. Moghissi K, Dixon K. Photodynamic therapy (PDT) in esophageal cancer: a surgical view of its indications based on 14 years experience. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(4):319-26.
18. Okunaka T, Kato H, Conaka C, Yamamoto H, Bonaminio A, Eckhauser ML. Photodynamic therapy of esophageal carcinoma. *Surg Endosc* 1990;4(3):150-3.
19. Litle VR, Luketich JD, Christie NA, Buenaventura PO, Alvelo-Rivera M, McCaughan JS, et al. Photodynamic therapy as palliation for esophageal cancer: experience in 215 patients. *Ann Thorac Surg* 2003;76(5):1687-92; discussion 1692-3.
20. Erickson L, Nguyen VH, Niamba S. Assessment of photodynamic therapy using porfimer sodium for esophageal, bladder and lung cancers. AETMIS, Agence d`evaluation des technologies et des modes d`intervention en sante, www.aetmis.gouv.qc.ca/fr/publications/scientifiques/2004_01_res_en.pdf 2004.