

1. Projektgruppens sammanfattning

Uppdrag

SBU-rapporten ”Strålbehandling vid cancer” publicerades 1996. Denna rapport beskrev radioterapiens roll vid behandling av tumörer. Den kartlade användningen av radioterapi i Sverige 1992, granskade den vetenskapliga litteraturen om strålbehandling fram till 1993 och beräknade kostnaderna förknippade med strålbehandling. Detta var den första evidensbaserade analysen av radioterapi och resultatet har tilldragit sig avsevärd uppmärksamhet både i Sverige och utomlands. Efter rapporten har åtskilliga viktiga studier blivit publicerade och den tekniska utvecklingen inom radioterapi har varit snabb. Det fanns således ett skäl till att granska den senaste vetenskapliga litteraturen och utvärdera i vilken utsträckning dessa resultat påverkade slutsatserna som presenterades i den tidigare SBU-genomgången. Dessutom bedömdes det vara viktigt att utvärdera om konklusionerna i denna rapport hade lett till förändringar i klinisk praxis.

I likhet med föregående rapport riktar sig den nuvarande i första hand till beslutsfattare på olika nivåer, men också till professionen i vidaste bemärkelse.

Projektöversikt

Det aktuella projektet hade två huvuddelar: en kritisk granskning av den vetenskapliga litteraturen om radioterapi vid cancer och en kartläggning av nuvarande strålbehandlingspraxis i Sverige. Den senare inkluderade också en jämförelse mellan praxis och det vetenskapliga underlaget och en analys av kostnaderna för radioterapi i Sverige. En projektgrupp har haft det övergripande ansvaret för hela projektet.

Den omfattande vetenskapliga litteraturen från 1994 och framåt granskades enligt en modell som utvecklats av SBU, baserad på kriterier som avspeglar det vetenskapliga bevisvärdet av litteraturen. En förstegranskare och några referenter utsågs för varje avsnitt av litteraturgenomgången, motsvarande en specifik tumörgrupp. Totalt granskades mer än 638 studier, prostata cancer ingår ej. En person i projektet har haft det slutliga ansvaret för sammanställning av resultaten. Fyra internationella forskare representerande olika vetenskapliga discipliner och tre externa nationella experter har granskat litteraturstudien.

Kartläggningen av praxis omfattade alla 23 onkologiska kliniker och kliniker/avdelningar för gynekologisk onkologi samt dessutom tre andra radioterapicentra i Sverige. Under 12 veckor hösten 2001 registrerades alla patienter som startade radioterapi. Studien omfattade cirka 5 500 behandlingar givna till 4 500 patienter. Kostnaden för radioterapi analyserades baserat på årsrapporter från de deltagande klinikerna och sjukhusen för år 2000. En kartläggningsgrupp har haft ansvaret för den nya kartläggningen av praxis och också för författandet av kapitlen i Volym 1.

Rapporten har godkänts av projektgruppen och diskuterats i SBU-rådet och i SBU:s styrelse.

Slutsatser

Arbetsgruppens slutsatser har formulerats med utgångspunkt från slutsatserna i föregående rapport. För var och en av dessa tio punkter redovisas de aktuella konklusionerna i Tabell 1.1.

Sammanfattningsvis kan konstateras:

- Strålbehandlingens roll som viktig behandlingsform såväl för kurativ som palliativ behandling av cancer har ytterligare bekräftats.

- Användningen av strålbehandling i Sverige har ökat och ligger nu på internationellt rekommenderad nivå.
- Strålbehandling i Sverige ges i huvudsak i enlighet med vetenskaplig evidens men kan fortfarande var underutnyttjad i vissa situationer.
- Resurserna för strålbehandling utnyttjas mer effektivt.
- Kostnaderna för strålbehandling utgör oförändrat 5 procent av den totala kostnaden för cancervård, medan kostnaden för en enskild behandling (fraktion) har minskat.
- Behovet av strålbehandlingsutrustning kommer att öka. Dessutom behöver halvdelen av behandlingsapparaterna förnyas inom de närmaste åren.

Tabell 1.1. *Slutsatserna i föregående och nu aktuell rapport såsom de formulerats av respektive arbetsgrupp.*

Föregående SBU-rapport 126/1996	Aktuell SBU-rapport 162/2003
<p>1 Kartläggningen av praxis visar att i Sverige ges strålbehandling till knappt var tredje cancerpatient vilket är lägre än i andra länder för vilka uppgifter om detta finns tillgängliga.</p>	<p>1 En ny kartläggning av radioterapipraxis i Sverige utförd år 2001 visade att nästan hälften av alla cancerpatienter kommer att få radioterapi i något skede av sjukdomsförloppet. Användningen av radioterapi har nu kommit upp i den nivå som rapporterats från andra länder.</p>
<p>2 Jämförelser mellan litteraturen och praxis visar att kurativt syftande strålbehandling i de flesta fall är relativt väl tillgodosedd i Sverige, i enstaka fall kan den vara överutnyttjad.</p>	<p>2 Kurativ behandling ges i huvudsak i enlighet med det vetenskapliga underlaget. Användningen av strålbehandling vid några tumörformer vid vilka det i föregående rapport antydde ett överutnyttjande har minskat. Vid ändtarmscancer förefaller strålbehandling fortfarande vara underutnyttjad. Användningen av strålbehandling vid prostatacancer har ökat och kan förväntas öka ytterligare.</p>
<p>3 Granskningen av litteraturen visar att strålbehandling intar en väsentlig plats för palliation vid cancersjukdom. Ett underutnyttjande förekommer i Sverige beträffande strålbehandling i palliativt, symtomlindrande syfte.</p>	<p>3 Antalet palliativa behandlingar har ökat och behandlingarna ges på ett mer effektivt sätt genom att man utnyttjar färre fraktioner. Palliativ radioterapi kan dock fortfarande vara en underutnyttjad behandlingsform.</p>
<p>4 Det totala antalet cancerfall i Sverige beräknas fram till år 2010 öka med cirka 18 procent. Detta kommer att leda till ett ökat behov av kurativt syftande strålbehandling. Dessutom behöver för närvarande inte beaktade men angelägna behov av palliativ strålbehandling tillgodoses.</p> <p>Vissa rationaliseringar är möjliga i användningen av strålbehandling (t ex en minskning av antalet fraktioner vid palliativ strålterapi). Utvecklingen inom kirurgin kan dessutom minska vissa behov av strålbehandling. Hyperfraktionering är redan nu vetenskapligt motiverad men tillämpas i Sverige endast</p>	<p>4a Antalet cancerfall har under perioden 1990-2000 ökat med 13 procent istället för predikterade 10,5 procent. Det kan förväntas att denna ökning fortsätter i samma takt. Några viktiga cancerformer såsom prostatacancer förväntas öka i en mycket högre takt. Detta kommer att leda till ett ökat behov av radioterapiresurser.</p> <p>Möjligheten att ge en mer effektiv palliativ strålbehandling genom att använda hypofraktionering har redan utnyttjats i stor utsträckning. Hyperfraktionering är fortfarande underutnyttjad. Antagandet att förbättrad kirurgisk teknik</p>

<p>i begränsad omfattning. Sammantaget innebär detta ett ökat behov av strålbehandling fram till år 2010.</p>	<p>skulle minska behovet av strålbehandling vid t ex ändtarmscancer har inte kunnat bekräftas.</p>
	<p>4b Under tidsperioden 1992-2001 har antalet behandlingsapparater ökat från 50 till 59 och det beräknade antalet behandlingar per år ökat från 13 000 till 22 000. En motsvarande ökning kan förutses under nästa decennium. Dessutom finns behov av att införa intensitetsmodulerad strålbehandling i kliniskt bruk, vilket ställer särskilda krav på utrustningen.</p>
<p>5 I litteraturen finns inga hållpunkter för att andra behandlingsmetoder under överskådlig tid i någon nämnvärd omfattning kan ersätta strålbehandling vid cancer.</p>	<p>5 Ingen ytterligare information har framkommit i den granskade litteraturen som skulle peka på att andra metoder att behandla cancer skulle ersätta radioterapi i en nära framtid.</p>
<p>6 Den totala kostnaden för strålbehandling i Sverige, inklusive kapitalkostnader men exklusive kostnader för slutenvård, beräknas till <i>cirka 330 MSEK per år</i>.</p> <p>Strålbehandling kräver betydande kapitalinvesteringar. Detta har medfört att man uppfattat denna behandlingsform som särskilt dyrbar. De höga investeringskostnaderna leder ofta till ingående diskussioner om behov. Nyttjandetiden för kapitalinvesteringar inom strålbehandling är emellertid lång (strålskyddad bunker 30–40 år, strålbehandlingsapparat 12–20 år). Som motsats kan nämnas att beslut om användning av ett nytt läkemedel, av andra behandlingsformer eller diagnostiska metoder tas av enskilda läkare och de ökade kostnader detta medför uppmärksammas ofta först efter relativt lång tid. Läkemedelskostnader för ett enda läkemedel kan uppgå till belopp som betydligt överstiger kostnaderna för kapitalintensiva verksamheter – utan att väcka uppmärksamhet.</p>	<p>6 Den totala årliga kostnaden för extern radioterapi beräknades till 427 MSEK för år 2000, eller approximativt 5 procent av den uppskattade totala kostnaden för tumörsjukvård i Sverige. Totalkostnaden för brachyterapi uppskattades till 43 MSEK.</p> <p>Totalkostnaden för extern strålbehandling har ökat sedan 1991 med omkring 16 procent utöver den allmänna inflationen i Sverige, men på samma gång har volymen mätt i fraktioner ökat med 37 procent. En ökad effektivitet beräknat per fraktion har sålunda uppnåtts.</p>
<p>7 Den höga kapitalkostnaden medför låg marginalkostnad. Ökning i utnyttjandet av en högvoltsapparat från 8 000 till 12 000 fält per</p>	<p>7 Utnyttjandet av befintlig kapacitet för accelerators, mätt som antalet fält per accelerator, har under perioden 1991 till 2000</p>

	<p>år minskar styckekostnaden per behandling med cirka 20 procent trots att den ökade användningen medför att personalen måste utökas. Kliniker med ett fåtal behandlingsapparater fyller ofta ett närhetsbehov men riskerar att ha högre styckekostnad.</p>
<p>8 Det finns behov av specialisering och centralisering av omhändertagandet av ovanliga tumörformer och vissa ovanliga men för patienten viktiga åtgärder. Detta gäller i princip alla metoder för tumörbehandling.</p>	<p>8 Samma konklusioner är fortfarande giltiga.</p>
<p>9 Det finns ett betydande utrymme för ökad tillämpning av vårdprogram. Det föreligger också behov av kontrollerade kliniska prövningar, vilka även bör omfatta studier rörande patienternas livskvalitet vid behandling för cancer. Denna kunskap är väsentlig för bedömning av framtida rekommendationer vid val mellan alternativa behandlingsformer.</p>	<p>9a Nästan två tredjedelar av alla behandlingar gavs enligt någon form av nationellt, regionalt eller lokalt program. Endast ett fåtal patienter inkluderades i kliniska studier. Det finns sålunda ett behov av att avsevärt öka rekryteringen till sådana studier.</p>
	<p>9b Kvalitetskontroll, särskilt in vivo dosimetri bör införas rutinmässigt. Dokumentationen av tumörutbredning och given behandling bör följa internationellt antagna rekommendationer.</p>
<p>10 Nya behandlingsformer bör genomgå kontrollerade studier i fråga om effektivitet innan de införs i rutin. Det är angeläget att hänsyn tas till såväl patienternas livskvalitet som till ekonomiska konsekvenser när nya behandlingsformer utprövas. Sådana studier förutsätter i många fall internationellt samarbete, därvid bör särskilt möjligheter till samarbete inom EU beaktas.</p>	<p>10 Samma konklusioner är fortfarande giltiga.</p>

Bakgrund

Tumörsjukdomarna representerar ett allvarligt folkhälsoproblem eftersom de berör många människor, ofta medför svåra symtom och utgör en vanlig dödsorsak. De upplevs fortfarande av många som mera skrämmande än andra sjukdomstillstånd med sämre prognos. Årligen insjuknar i Sverige cirka 45 000 personer i cancer och drygt 20 000 dör i cancer. Detta innebär att var tredje nu levande svensk kommer att insjukna i och var femte dö av en cancersjukdom. Flertalet insjuknar i relativt hög ålder men även många unga människor drabbas, varför cancer representerar en betydande orsak till förlorade levnadsår på grund av för tidig död.

Tumörer kan i princip uppstå i alla organ. Godartade (benigna) tumörer har en begränsad tillväxt och ger enbart lokala symtom, medan elakartade (maligna) har förmåga att växa in i omgivande vävnader (infiltrera) och sätta dottersvulster i andra organ (metastasera). Maligna tumörsjukdomar brukar sammanfattas under benämningen "cancer" men omfattar i själva verket ett stort antal olika typer, beroende på från vilka slags celler tumören utgått. Detta tillsammans med tumörens mognadsgrad (differentiering) bestämmer dess förmåga att växa, invadera omkringliggande vävnader och sprida sig i kroppen. Framför allt utbredning (stadium) men även tumörtyp och mognadsgrad är i allmänhet de viktigaste faktorerna som avgör prognosen och val av behandling.

Behandlingens mål är att avlägsna eller oskadliggöra tumören och att ge patienten bästa möjliga funktion under så lång tid som möjligt. Vid utvärdering av behandlingens resultat har man i vetenskapliga studier dels undersökt effekten på överlevnad, dels på lokal förekomst av tumör (primär tumörläkning, recidivfri överlevnad).

När avsikten är att avlägsna alla tumörceller och uppnå utläkning av tumören kallas behandlingen för *kurativt* syftande. Om avsikten är att minska symtom såsom smärtor, sväljnings- eller andningshinder och hotande tillklämning av ryggmärgen kallas den *palliativ*. Palliativ behandling kan gälla såväl metastaser som en utbredd primärtumör, som inte är tillgänglig för kurativ behandling. Behandlingen bör helst inte inskränka funktionen hos organet där tumören är lokaliserad eller nedsätta patientens allmäntillstånd.

Det kan ofta vara allmänläkaren som först misstänker cancer hos sin patient och påbörjar utredning. Beroende på den misstänkta tumörens lokalisering kommer sedan företrädare för kirurgiska specialiteter, medicinare eller onkologer att vara involverade i diagnostik och primär handläggning. Hos många patienter har tumören vid diagnostillfället en begränsad utbredning och är därmed lämpad för lokala behandlingsmetoder såsom kirurgi, strålbehandling eller en kombination av dessa. Merparten av cancerpatienterna behandlas primärt vid de kirurgiska klinikerna.

När risken för återfall av tumörsjukdomen erfarenhetsmässigt är stor utan att man kan påvisa några tumörrester används vid vissa tumörformer kompletterande så kallad adjuvant behandling. Denna kan t ex ges medikamentellt med cellhämmande medel (cytostatika) och/eller hormoner. Vid konstaterad spridning av tumören till andra organ (generalisering) används olika former av medikamentell (systemisk) behandling ofta i kombination med lokalt verkande metoder.

De senaste decenniernas utveckling har ökat möjligheterna till effektiv behandling genom förbättring av var och en av de tre behandlingsformerna och framför allt genom att kombinera dessa. Behandlingen av många tumörsjukdomar har därigenom blivit i hög grad multidisciplinär, dvs förutsätter

medverkan av flera medicinska specialiteter. Denna utveckling har medfört att fler patienter med olika tumörformer kan botas, men framför allt givit bättre möjligheter för meningsfull symtomlindrande och livsförlängande behandling av patienter som inte botas. Det sistnämnda har inneburit en humanisering av cancervården. Med adekvat behandling är det idag få patienter med obotlig cancer som behöver lida av svåra smärtor eller cancersår, som behöver kvävas av sin tumör eller som behöver drabbas av invalidiserande benbrott på grund av tumörväxt. Utvecklingen inom strålbehandlingen tillsammans med modern organsparande och rekonstruktiv kirurgi tillåter nu ofta bevarande av organfunktion.

Strålbehandling och cancervård i Sverige (Kapitel 2)

Praktiskt taget all radioterapi, kurativ såväl som palliativ, ges vid onkologiska kliniker (vid nio regionsjukhus och sju länssjukhus i Sverige) och vid kliniker/avdelningar för gynekologisk onkologi (vid sju regionsjukhus). Även mer avancerad kemoterapi för solida tumörer ges vid, eller i samarbete med, dessa kliniker. Den onkologiska disciplinen är en terapiorienterad medicinsk specialitet med fokus på icke-kirurgisk cancerbehandling men den inkluderar också diagnostik och uppföljning av patienter med tumörsjukdom. Eftersom radioterapi är en teknikintensiv aktivitet samarbetar onkologiska kliniker intimt med avdelningar för radiofysik, vilka förutom att delta i den dagliga patientorienterade verksamheten också är ansvariga för service och kvalitetskontroll av utrustning liksom för strålskydd för patienter och personal.

Sedan föregående rapport har antalet onkologiska kliniker ökat med en och ytterligare kliniker planeras. Som visas i Kapitel 4 har andelen kurativt syftande behandlingar på länskliniknivå ökat, en utveckling som arbetsgruppen bedömer vara nödvändig. Konklusionen i föregående rapport att kliniker på

länsjukhusnivå huvudsakligen skulle ge palliativ behandling bör därför omprövas.

Redan de första radiologklinikerna i Sverige disponerade egna vårdplatser för patienter under behandling och polikliniker för konsultationer och uppföljning. Idag behandlas majoriteten av patienter med strålbehandling polikliniskt, vid vissa sjukhus med stöd av patienthotell som erbjuder bostad under de ibland utdragna behandlingsperioderna.

Med Råd och anvisningar från 1974 angående organisationen av cancervård och onkologiska centra omvandlades radioterapiklinikerna till onkologiska kliniker och regionkliniken gavs en central roll i organisationen av cancervård med specificerade uppgifter. Dessa inkluderade att utarbeta vårdprogram, att delta i multidisciplinära samarbetsgrupper, att sprida onkologisk kunskap via konsulter till länsjukhus och primärvård och att verka för införandet av ett psykosocialt arbetssätt i cancervården. På senare tid har onkogenetisk rådgivning blivit en viktig uppgift.

Incidens, mortalitet och prevalens av cancer i Sverige

Senast tillgängliga statistik från år 2000 visar att 45 482 fall av primär cancer registrerades i Sverige, 23 374 hos män och 22 108 hos kvinnor. Samma år dog 21 144 personer av cancer.

Cancerprevalens är ett mått på hur många individer i befolkningen som vid en given tidpunkt har eller har haft cancer. Vid utgången av år 2000 fanns cirka 312 000 personer som hade haft en eller flera cancerdiagnoser under de senaste 20 åren.

Förväntad utveckling till 2010

Sedan cancerregistrering infördes i Sverige 1958 har antalet årligen diagnostiserade cancerfall mer än fördubblats. Drygt hälften av denna ökning kan tillskrivas förändringar i befolkningens åldersstruktur, en del av ökningen beror på bättre diagnostiska metoder och riktade hälsokontroller och resterande del är en verklig ökning av åtskilliga cancerformer. Antalet cancerfall fortsätter att öka med drygt 1 procent per år. Lungcancer hos män, magsäckscancer och livmoderhalscancer minskar, medan de flesta andra cancerformer kommer att öka, särskilt lungcancer hos kvinnor, hudcancer, bröstcancer och prostatacancer. Framskrivningar gjorda i den föregående rapporten indikerade att år 2010 skulle 47 000 nya cancerfall diagnostiseras och nära 360 000 individer vara i livet med en cancerdiagnos. Med nuvarande ökningstakt kommer antalet cancerfall år 2010 att vara omkring 51 000, vilket pekar på att de predikterade värdena snarast är en underskattning av ökningen av cancerincidens och prevalens.

Om nuvarande strålbehandlingskapacitet i förhållande till antalet nya cancerfall ska bibehållas år 2010 krävs minst 65 accelerators.

Aktuella strålbehandlingstekniker i Sverige (Kapitel 3)

Avsikten med strålbehandling är att till en viss vävnadsvolym – omfattande tumören med omgivande vävnad där tumörceller kan finnas – tillföra en definierad stråldos i avsikt att döda tumörcellerna, samtidigt som bestrålning av omgivande frisk vävnad bör minimeras. Planering och genomförande av strålbehandling av är en komplex procedur och innebär beträffande varje enskild patient ställningstagande till bland annat: definition av behandlingsvolym, beslut om totaldos och fraktioneringsmönster, val av lämplig strålkvalitet och behandlingsteknik (se Figur 3.1, Kapitel 3). Den beskrivna proceduren gäller extern strålbehandling (strålbehandling med yttre strålkälla, oftast accelerator), den vanligaste formen av radioterapi med cirka 20 000 behandlingar årligen.

Först måste de vävnadsvolymer man önskar bestråla respektive skona, definieras. För detta krävs ofta ett omfattande diagnostiskt underlag, inkluderande klinisk undersökning och bildgivande metoder. Vid den efterföljande dosplaneringen söker man finna ett arrangemang av strålriktningar och fält som ger en dosfördelning som så nära som möjligt svarar mot den önskade. Utveckling och förfining av såväl dosplanering som behandlingsapparat har möjliggjort att strålbehandlingen bättre än tidigare kan koncentreras till tumörvävnaden och bestrålning av omgivande normala organ undvikas. Ett exempel på detta är så kallad konform behandling, där fälten med hjälp av en flerbladskollimator kan anpassas till targetvolymens form.

För att kunna uppnå en optimal dosfördelning krävs tillgång till flera olika strålkvaliteter. I praktiken innebär detta att man på samma klinik måste ha flera olika behandlingsapparater samt utrustning för dosplanering och simulering (en metod att överföra dosplanen till patienten). Patientuppläggningsen på behandlingsbordet måste ske noggrant och reproducerbart. Exakt samma läge och inställning skall upprepas vid varje behandling kanske mer än 30 gånger. Detta kan kräva någon form av patientfixation och fortlöpande kontroller med dosmätningar och så kallade verifikationsfilmer. Kraven som ställs på precision innebär en geometrisk noggrannhet på ± 5 mm och av dosen inom ± 5 –7 procent.

Mycket specialiserade tekniker för extern strålbehandling har utvecklats för vissa situationer. Intraoperativ radioterapi (IORT) innebär att strålning ges under det kirurgiska ingreppet när den vävnad som skall bli bestrålad kan friläggas. Totalkroppsbestrålning används i samband med benmärgstransplantation och totalhudsbestrålning med elektroner används för utbredda hudlymfom. Dessa tekniker används bara vid ett fåtal centra och för en ganska begränsad grupp patienter per år.

Behandling med protoner har getts mera experimentellt i Uppsala under flera år, vanligen för olika former av cerebrala kärlmissbildningar och hjärnhinnetumörer. Hjärntumörer är också föremål för boroneutroninfångningsterapi (BNCT) som under 2001 startats vid forskningsreaktorn i Studsvik.

Ett annat sätt att ge strålbehandling är att placera strålkällan nära eller i tumören, så kallad brachyterapi (intrakavitär behandling, om strålkällan placeras i en kroppshålighet eller interstitiell behandling, om strålkällan förs in i tumörvävnaden). Behandlingen ges vanligtvis endast vid ett eller ett fåtal tillfällen med relativt hög dos. Strålskyddsproblem gör att speciella utrustningar för så kallad efterladdningsteknik har utvecklats. Kraven på precision är stora även för brachyterapi. Brachyterapi kombineras ofta med extern strålbehandling. Årligen ges drygt 1 200 brachybehandlingar.

En tredje form av radioterapi är behandling med radiofarmaceutiska preparat, varvid en radioaktiv lösning införes i blodbanan eller en kroppshålighet. Genom att välja en lämplig bärare (t ex kemisk substans eller antikropp) kan strålningen koncentreras till målorganet. Årligen behandlas cirka 3 500 patienter med denna form av radioterapi, men den var ej inkluderad i kartläggningen av strålbehandlingspraxis.

Strålbehandling är ett lagarbete som kräver nära samverkan mellan onkologer, radiofysiker och onkologisjuksköterskor. I hela processen måste olika system för kvalitetskontroll byggas in, såsom regelbunden översyn och kontroll av behandlingsapparaturens prestanda, kontroll av att rätt fältgeometri används vid varje behandlingstillfälle och att den givna dosen är korrekt. I Europa har utarbetats ett program för standardisering av dosimetrin. Dosimetrar (utrustning

som mäter strålning) exponeras under givna betingelser vid olika kliniker och avläses centralt. Flera länder har försöksvis infört detta program och det finns anledning att överväga införandet av systemet även i Sverige för att ytterligare förbättra precisionen.

Kartläggning av strålbehandlingspraxis i Sverige 2001 (Kapitel 4)

En prospektiv kartläggning av patienter som startade strålbehandling genomfördes under 12 veckor hösten 2001. Alla sjukhus som ger strålbehandling deltog och alla patienter som startade strålbehandling under studieperioden inkluderades. Cirka 5 500 behandlingar gavs till 4 500 patienter. Frånräknat patienter som avböjde att delta och ett litet antal saknade blanketter, utgjorde det slutliga patientmaterialet 5 105 behandlingar givna till 4 171 patienter. Resultaten jämfördes med dem som erhöles vid en liknande kartläggning genomförd 1992.

Antalet onkologkliniker hade ökat med en till 23 och antalet högvoltsmaskiner från 50 till 59. I den tidigare rapporten uppskattades att 13 000 behandlingar gavs årligen, motsvarande 32 procent av cancerpatienterna. Uppskattningen för 2001 var 22 000 behandlingar givna till 47 procent av cancerfallen, en ökning av antalet behandlingar med 70 procent. Antalet fraktioner med extern strålbehandling hade ökat med 38 procent och antalet fält med 55 procent. Strålbehandlingsutrustningen utnyttjades alltså mera effektivt 2001.

Sextio procent av behandlingarna gavs mot primärtumören och 40 procent till recidiverande eller metastaserande sjukdom. Behandling med kurativ intention gavs i 54 procent av fallen, en lätt ökning från 50 procent 1992. Antalet fraktioner med kurativ avsikt ökade från 68 procent till 81 procent och antalet fält med kurativ avsikt från 72 procent till 87 procent. Kurativa behandlingar utnyttjade således proportionellt sett mer resurser än 1992. Behandling med

palliativ intention gavs till mindre än hälften av fallen och utnyttjade endast en mindre del av fraktioner och fält, men det absoluta antalet palliativa behandlingar hade ökat med över 20 procent. Detta var ett resultat av att behandlingarna gavs mer effektivt genom att man utnyttjade en eller ett fåtal fraktioner.

Av 2 765 behandlingar till primärtumören gavs radioterapi som enda behandlingsform till 20 procent av fallen. Radioterapi i kombination med kirurgi användes i 55 procent med eller utan tillägg av kemoterapi och/eller hormonterapi. Radioterapi plus systemisk behandling gavs i 25 procent.

Behandlingar gavs i 38 procent av fallen i enlighet med vårdprogram och i ytterligare 19 procent enligt lokalt PM eller metodbok. Endast ett fåtal (3 procent) patienter deltog i kliniskt kontrollerade prövningar.

En dramatisk ökning i användandet av brachyterapi noterades. 1992 användes denna behandlingsform praktiskt taget uteslutande vid gynekologiska cancerformer. 2001 var behandling av icke-gynekologiska tumörer, framförallt prostatacancer, vanligare än gynekologisk brachyterapi.

Strålbehandlingen har en hög teknologisk standard med en betydande andel tredimensionella dosplaneringar, fältformning med flerbladskollimator och automatisk inställning av behandlingsapparaten, vilket medger användning av flera fält utan att detta medför mer arbete för personalen i behandlingsrummet. Emellertid kan noteras att användningen av in vivo dosmätningar som en del av kvalitetssäkringsprogrammet inte uppfyllde kraven enligt europeisk standard.

Kostnader för radioterapi i Sverige 2000 (Kapitel 5)

Med ledning av enkätsvar från kliniker med strålbehandling beräknades kostnaden för extern strålbehandling till cirka 427 MSEK år 2000. Detta motsvarade cirka 5 procent av den skattade totala kostnaden för cancersjukvård i Sverige samma år. Den totala kostnaden för brachybehandling beräknades för samma år till cirka 43 MSEK.

Den totala kostnaden för extern strålbehandling beräknades ha ökat med cirka 16 procent mer än inflationen sedan föregående enkät (1991), samtidigt som volymen fraktioner för strålbehandling ökade med cirka 37 procent. Räknat per fraktion uppnåddes därmed en produktivitetsökning under 1990-talet.

Sambandet var starkt mellan strålbehandlingskapacitet, uttryckt som antalet accelerators, och verksamhetsvolym, uttryckt som den utförda volymen fraktioner. Det fanns även ett tydligt samband mellan lönekostnader och volymen fraktioner vid extern strålbehandling. Dessa samband kan tolkas som att det förelåg en god anpassning av resurser till sjukvårdsbehovet.

Kritisk granskning av litteraturen (Kapitel 6)

Den vetenskapliga litteraturen om radioterapi vid cancer som har publicerats sedan föregående rapport granskades och utvärderades. De primära frågeställningarna som skulle besvaras genom litteraturgenomgången var:

- *Är radioterapi till nytta för tumörsjukdomen ifråga?*
- *Om så, vilken typ av radioterapi och i vilken utsträckning?*

Litteraturgranskningen var i första hand inriktad på extern strålbehandling och brachyterapi. Samma typer av cancer som undersöktes i föregående rapport inkluderades i denna uppdatering, vilken dessutom omfattade matstrupscancer och urinblåsecancer.

Sökperioden för uppdateringen omfattade tiden från 1994 och framåt. För de två cancerformer som inte granskats i föregående rapport omfattade sökningen samma period, men täckte också de senaste 10 åren med hänsyn till randomiserade kontrollerade studier och systematiska litteraturgenomgångar. Begränsningen bakåt i tid baserades på kravet att studierna skulle avspegla modern radioterapiteknik och ge utrymme för en tillräckligt lång uppföljningsperiod.

Minimivån för studier som granskades krävde en systematisk genomgång, kontrollerad randomiserad studie, eller, om relevant, annan kontrollerad studie. Sökningen av litteraturen gjordes i relevanta databaser. De aktuella databaserna, begränsningar, tidsperioder och sökkriterier presenteras i varje avsnitt i Volym 2.

Utvärdering av litteraturen

De vetenskapliga studierna har utvärderats i enlighet med samma system som användes i föregående rapport om radioterapi vid cancer. De består av två komponenter: (1) en klassificering av respektive studie baserad på typen av studie och (2) en bedömning av studiens vetenskapliga kvalitet.

Klassifikationen av studier gjordes i följande kategorier: meta-analys (M), prospektiv och randomiserad studie (C), prospektiv studie utan randomisering (P), retrospektiv studie (R), översiktsartikel (L) och annan studie (O). Varje studie utvärderades med avseende på den vetenskapliga kvaliteten enligt en tregradig skala: hög, medel eller låg. Typen av studie och dess kvalitet ges inom parentes efter varje referens i respektive litteraturkapitel. Dessa karakteristika är också summerade i slutet av varje kapitel.

Arbetsgång

En förstegranskare och några referenter utsågs för varje kapitel.

Förstegranskaren läste, klassificerade och värderade samtliga referenser och tog fram ett manuskriptutkast som sedan gicks igenom av referenterna och ändrades om nödvändigt av förstegranskaren och diskuterades i litteraturgruppen. En person i gruppen (Eva Cavallin Ståhl) hade det slutgiltiga ansvaret för innehållet av litteraturgenomgångarna och för redigeringen av texten i enlighet med överenskomna mallar. Fyra internationella och tre nationella vetenskapliga experter har haft uppgiften att kritiskt granska litteraturgenomgången i den sista fasen.

Det vetenskapliga underlaget för strålbehandling vid olika tumörformer

Granskningen omfattade 14 olika primära tumörformer samt en form av metastatisk sjukdom:

- huvud-halscancer
- matstrupscancer
- ändtarmscancer
- icke-småcellig lungcancer
- mjukdelssarkom
- bröstcancer
- livmoderhalscancer
- livmoderkroppscancer (endometriecancer)
- äggstockscancer
- prostatacancer
- urinblåsecancer
- hjärntumörer
- Hodgkin lymfom
- non-Hodgkin lymfom
- skelettmetastaser.

För en redovisning av slutsatserna rörande strålbehandling vid var och en av dessa tumörformer hänvisas till respektive avsnitt i Volym 2. En kortversion av slutsatserna i föregående rapport samt den aktuella uppdateringen ges i Volym 1 Kapitel 7. Förutom litteraturen vid ovannämnda tumörformer granskades det vetenskapliga underlaget för intraoperativ strålbehandling. Resultatet av denna granskning redovisas i Appendix till Kapitel 3.

Strålbehandlingspraxis i Sverige jämförd med det vetenskapliga underlaget (Kapitel 7)

I föregående rapport beräknades att 32 procent av cancerfallen skulle erhålla strålbehandling i något skede av sjukdomsförloppet. Beräkningen i den aktuella kartläggningen indikerade att 47 procent av cancerfallen någon gång skulle erhålla strålbehandling. Den nu aktuella siffran ligger på samma nivå som de som rapporteras från andra länder.

Trots den relativt låga andelen cancerfall som erhöll radioterapi 1992 konstaterades att kurativ behandling var väl tillgodosedd i Sverige, och att praxis överensstämde med den vetenskapliga litteraturen. I några situationer betraktades radioterapi möjligen vara överutnyttjad. Ett sådant möjligt överutnyttjande diskuterades för två tumörformer: hjärntumörer och ändtarmscancer. För hjärntumörer ger den aktuella litteraturuppdateringen samma konklusion som den föregående, och kartläggningen visar en signifikant minskning i användningen av kurativ behandling, vilket således är i linje med konklusionerna. I föregående rapport diskuterades också att preoperativ radioterapi vid ändtarmscancer möjligen skulle bli onödig i de flesta fall när modern kirurgisk teknik användes. Litteraturuppdateringen visade att detta förmodande var felaktigt. Även i kombination med modern kirurgi ger

preoperativ strålbehandling en signifikant minskning av lokalrecidiven vid ändtarmscancer. Användningen av preoperativ radioterapi vid denna sjukdom har ökat, men det är osäkert om behoven är tillgodosedda.

Beträffande palliativ strålbehandling konstaterades i föregående rapport att radioterapi spelar en essentiell roll och förefaller vara underutnyttjad.

Möjligheten att rationalisera behandlingen genom att använda färre fraktioner med högre doser påpekades. Litteraturuppdateringen bekräftar strålbehandlingens viktiga roll och kartläggningen visar att antalet palliativa behandlingar har ökat men i mindre utsträckning än antalet kurativa. Dessutom har färre fraktioner införts i linje med rekommendationerna. Vid skelettmetastaser, den vanligaste indikationen för palliativ strålbehandling, framfördes i föregående rapport ett förslag om att minska det genomsnittliga antalet fraktioner från 8 till 5,65. Utfallet 2001 var 4,4 vilket pekar på en mer uttalad rationalisering än vad som förutsågs. Fortfarande är emellertid palliativ radioterapi sannolikt en underutnyttjad behandlingsform.

Den aktuella litteraturgenomgången pekar inte på några radikala förändringar i indikationerna för radioterapi och det är rimligt att anta att ökningen i användningen av radioterapi kommer att vara likartad för de kommande nio åren jämfört med perioden 1992–2001. Emellertid är utvecklingen beträffande användningen av radikal radioterapi vid prostatacancer behäftad med stora osäkerheter. Den rapporterade incidensen av prostatacancer har ökat dramatiskt och betydligt mer än vad framskrivningen 1992 indikerade. Främsta anledningen till den icke förutsedda ökningen av incidenta fall är sannolikt införandet av PSA-undersökningar. Trots det faktum att inga vetenskapliga belägg visar att screening är av godo har PSA-undersökning hos symptomfri patient blivit allmänt accepterad.

Föregående litteraturgranskning utvisade en stor osäkerhet beträffande det bästa sättet att behandla tidig prostatacancer. Studier i vilka radikal behandling jämförs med expektans pågår. Innan dessa resultat har presenterats kvarstår osäkerheten. Användningen av radikal radioterapi vid prostatacancer har ökat, från 81 patienter 1992 till 423 i den nu aktuella kartläggningen. Radikal radioterapi vid prostatacancer är mycket komplex, oftast innefattande en kombination av extern behandling och brachyterapi, och tar stora resurser i anspråk. Om de pågående studierna skulle visa en fördel såväl beträffande PSA-screening som radikal radioterapi kan åtskilliga tusen extra patienter förväntas behöva strålbehandling.

Utvecklingslinjer inom radioterapi (Kapitel 8)

Dos, fraktionering och volymeffekter

Valet av totaldos och fraktioneringsschema är av stor betydelse för slutresultatet av behandlingen. Det har dock visat sig vara svårt att med noggrannhet bestämma dos-responsförhållanden baserade på kliniska material, såväl för lokal tumörkontroll som för bieffekter. Svårigheterna beror på att fraktioneringsscheman och även behandlingsvolymen signifikant kan skilja sig mellan patienter inom samma klinik och mellan olika kliniker. Metoder för att beräkna den ”biologiska effektiva dosen” har utvecklats baserade på experimentella cellöverlevnadskurvor. Dessutom beror toleransen hos normalvävnad på storleken av behandlingsvolymen. Skillnaden i volymeffekter mellan olika vävnader har förklarats av den funktionella organisationen av vävnadens olika strukturer. Tredimensionell dosplanering ger successivt möjligheter att erhålla dosvolyminformation. I framtiden borde det därför vara möjligt att basera behandlingen på mer säkra dos-responsförhållanden med en ökad möjlighet till optimering.

Optimering av nuvarande radioterapiteknologi

Under senare år har stora framsteg gjorts beträffande bildgivande tekniker (CT, datortomografi, MRI, PET, SPECT och US). Ofta erhålls kompletterande information från olika bildgivande system och en kombination av sådana är nödvändig (t ex PET-CT, positronemissionstomografi, SPECT-CT) för att minska osäkerheten i bestämning av tumörutbredningen. Detta kan i sin tur medföra en signifikant minskning av den bestrålade volymen och göra doseskalering möjlig. En förutsättning är att behandlingstekniker som kan producera dosfördelningar som mycket nära ansluter sig till targetvolymens form är tillgängliga.

Under 1990-talet introducerades flerbladskollimatoren som möjliggjorde en fältformning som nära överensstämde med konturerna av targetvolymen i varje aktuell strålriktning, så kallad konform behandling. Nyligen har intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT) utvecklats, vilket medger en större konformitet. Det är också möjligt att använda IMRT för att modifiera dosdistributionen inom targetvolymen efter t ex tumörcellstäthet, syresättning och andra viktiga fysiologiska faktorer. Biologiskt optimerade behandlingar bör då vara möjliga. Denna utveckling förutsätter dock datorkontrollerad radioterapi och avancerad dosplanering.

Nya former av strålning

Behandling med neutroner befinner sig fortfarande på ett experimentstadium och har inte kunnat visa fullt övertygande resultat fastän metoden har blivit testad på cirka 20 000 patienter. Problemen har huvudsakligen varit bieffekterna i normalvävnader, vilka bestrålas med en tämligen hög dos på grund av den otillfredsställande djupdosfördelningen. År 1994 fanns 20 neutronanläggningar i drift men hälften av dessa är nu stängda. En särskild form av neutronterapi är bor-neutroninfångningsterapi (BNCT). En borinnehållande substans ges till

patienten och bör koncentreras i tumören, t ex en hjärntumör. När tumören sedan bestrålas med neutroner produceras en hög-LETstrålning (Linear Energy Transfer) inom tumörcellerna. Denna teknik har nyligen tagits i bruk i Sverige på en undersökande bas.

Protonbestrålning, såsom den utförs vid de flesta centra, medger bättre dosfördelningar än konventionell foton- och elektronstrålning, men fördelarna är modesta jämfört med intensitetsmodulerad foton- och elektronbehandling. Mycket bra protondosfördelningar skulle kunna erhållas med energi- och intensitetsmodulerad stråle, vilket håller på att utvecklas. Pionjärarbeten avseende protoner för radioterapiändamål har utförts vid The Svedberglaboratoriet i Uppsala. Ett nytt centrum för protonterapi har föreslagits där, baserat på denna erfarenhet.

Lätta joner används för behandlingsändamål vid två centra i Japan och ett experimentellt centrum i Darmstadt. En enhet är under uppbyggnad i Heidelberg och enheter skisseras i Wien, Lyon och Milano. Dessa centra har eller planeras använda koljoner, men andra joner kan också vara möjliga. Karolinska sjukhuset deltar tillsammans med dessa europeiska centra i ett EU-stött program om terapi med lätta joner. Med lätta joner erhålles en hög-LETstrålning i tumören vid slutet av partikelräckvidden, men en moderat-LETstrålning i normalvävnader. Lätta joner ger en utmärkt dosfördelning. Denna typ av bestrålning anses vara det optimala valet för ett antal tumörformer.

Det är osannolikt att ett avancerat proton- och/eller lättjoncentrum med möjligheter till energi- och intensitetsmodulation kan vara i rutindrift inom en nära framtid, eftersom ett sådant center kräver åtminstone fem år för att etableras. En konventionell protonenhet bör emellertid kunna vara i drift om ett fåtal år.

Möjliga fördelar vid behandling av solida tumörer genom förbättrad radioterapi

En uppskattning av möjliga fördelar för patienter genom att utnyttja avancerad bildgivande teknik tillsammans med dosoptimering har gjorts inom ramen för detta projekt. Det antogs, att en modest eskalering av den biologiskt effektiva dosen med 7 procent var möjlig utan motsvarande ökning av bieffekterna, beroende på ökad noggrannhet vid bestämningen av tumörvolymen. En något mindre volym skulle således bestrålas, vilket minskar effekten på normalvävnad. Dessutom borde en mindre ändring i fraktioneringsschemat medföra en ökning av den effektiva tumördosen. Om man applicerar nuvarande kunskap beträffande dos-responsrelationer för olika tumörer, borde denna doseskalering leda till att ytterligare 1 200 patienter per år skulle erhålla lokal tumörkontroll. Ett antal av dessa patienter skulle förmodligen dock redan ha en spridning av sin sjukdom, men borde under alla omständigheter få en förlängd överlevnad med ökad livskvalitet. Ytterligare förbättringar skulle kunna uppnås om de nya typerna av partikelstrålning utnyttjades för behandlingsändamål.