



Intraoperativ strålbehandling med Intrabeam som tilläggshandling vid bröstcancer

SBU KOMMENTERAR | SAMMANFATTNING OCH KOMMENTAR AV ANDRA AKTÖRERS KUNSKAPSÖVERSIKTER

18 AUGUSTI 2017 | WWW.SBU.SE/2017_03

Förord: Kommentaren är framtagen i samverkan mellan SBU, Sydöstra sjukvårdsregionens Metodråd och HTA-enheten CAMTÖ (Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik) i Region Örebro län.

För att minska risken för lokala återfall och förbättra överlevnaden vid [bröstcancer](#) ges oftast extern [strålbehandling](#) mot hela bröstet (EBRT, external breast radiation therapy) efter bröstbevarande kirurgi. Effekten av EBRT vid bröstcancer är väl dokumenterad och minskar risken för lokalt återfall med cirka två tredjedelar [1]. Intraoperativ strålbehandling (IORT) som ges vid ett tillfälle under det kirurgiska ingreppet har utvecklats som alternativ till EBRT. En sådan metod (Intrabeam Radiotherapy System) har studerats i en randomiserad multicenterstudie (TARGIT-A) under åren 2000 till 2012 [2].

Här sammanfattar och kommenterar SBU underlaget till den sista remissversionen av nya riktlinjer från brittiska National Institute for Health and Care Excellence (NICE) om behandling med Intrabeam [3].

Metoden presenterades även i en tidigare SBU Kommentarer publicerad år 2012: [Strålning i samband med operation vid tidig bröstcancer \(intraoperativ strålbehandling, IORT\)](#) [4]. I denna tidigare kommentar redovisades endast resultaten från hela studien utan analyser av studiens olika delar.

Kommenterad rapport

NICE. [Appraisal consultation document. Intrabeam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer.](#)

Publicerad: 2017-02 • Senaste sökning: 2014-03

SBU:s sammanfattning

Den enda vetenskapliga studien (TARGIT-A) av intraoperativ [strålbehandling](#) (IORT) med Intrabeam för behandling av lågrisk[bröstcancer](#) har inte säkert

kunnat visa att den har samma effekt som behandling med extern strålbehandling (EBRT), eller att den minskar risken för lokala återfall. Det beror bland annat på att uppföljningstiden är kort samt att återfallsfrekvensen visade sig vara mycket lägre i studien än vad man antog från början. För att ta reda på om IORT är bättre än ingen strålning alls för patienter som inte kan behandlas med EBRT behövs en studie med en sådan jämförelsegrupp (ingen strålbehandling).

Den myndighet som tar fram nationella riktlinjer i England, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) har tagit ställning till att Intrabeam inte ska införas som standardbehandling. Svenska Bröstcancergruppen (SweBCG) har under 2017 bekräftat sin tidigare bedömning att IORT endast ska användas inom ramen för kliniska studier.

SBU:s kommentarer

- ▶ Bedömningen av Intrabeams effekt jämfört med EBRT baseras på preliminära data från en enda randomiserad kontrollerad studie (TARGIT-A). Kumulativ risk för lokalt återfall över 5 år beräknades vara 2,1 procent för patienter som behandlades med Intrabeam och 1,1 procent för patienter som behandlades med EBRT. Skillnaden mellan grupperna var 1,0 procentenhet (95 % KI, -0,68 till 2,68). Eftersom konfidensintervallet sträcker sig utanför den non-inferiority-marginal (se [Faktabruta 1](#)) på 2,5 procent som specificerades i studieprotokollet kan Intrabeam inte i dagsläget anses likvärdigt med EBRT. Bredden på konfidensintervallet gör det även svårt att bedöma om Intrabeam alls har någon skyddande effekt mot återfall.
- ▶ I TARGIT-A noterades en lägre dödlighet i Intrabeam-gruppen men det är osannolikt att den skillnaden beror på den mindre totala strålbekstrålning som Intrabeam innebär jämfört med EBRT.

- ▶ Uppföljningstiden i TARGIT-A är för kort för att säkert kunna bedöma effekten av Intrabeam jämfört med EBRT. Den sista patienten togs in i studien i juni 2012, vilket betyder att alla patienter kommer att ha följts i minst 5 år i juni 2017. Dock är antalet återfall efter EBRT i studien lågt, fyra till fem gånger lägre än vad som förutsågs vid studiestart (6 %). Det är därför mycket osäkert om det kommer att finnas tillräckligt många händelser för att kunna göra en mer entydig bedömning även med längre uppföljning. Det kommer vidare att ta upp emot femton år innan det går att bedöma effekten på dödlighet.
- ▶ TARGIT-A har flera brister. Av praktiska skäl standardiserades inte kontrollbehandlingen, vilket försvårar tolkningen av resultaten. Resultatets tillförlitlighet påverkas också av att drygt 20 procent av patienterna i Intrabeam-gruppen fick tillägg av EBRT när provsvaren tydde på en hög risk för återfall (enligt protokoll). Dessutom var det dubbelt så många av de som tilldelats EBRT som inte strålbehandlades, jämfört med de som tilldelats Intrabeam. Flera av forskarna i TARGIT-A har dessutom uppgett bindningar till Carl Zeiss som tillverkar Intrabeam. Sammantaget kan dessa brister leda till en överskattning av resultaten till fördel för Intrabeam.
- ▶ En snarlik metod för att leverera IORT har studerats i en annan randomiserad kontrollerad studie, ELIOT (n=1 305, medianuppföljning 5,8 år). Den lokala återfallsfrekvensen över 5 år var signifikant högre i IORT-gruppen än i EBRT-gruppen (4,4 %; 95 % KI, 2,7 % till 6,1 % mot 0,4 %; 95 % KI, 0,0 % till 1,0 %) [5] (se [Faktaruta 3](#)).
- ▶ Det behövs alternativa behandlingsmetoder till EBRT. EBRT kan medföra en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet och lungcancer. Därför rekommenderar Sveriges nationella samverkansgrupp inom cancervård att EBRT undviks eller begränsas vid hög risk för hjärt- och lungsjukdom [6]. Patienter med låg återfallsrisk anses kunna avstå från EBRT eftersom den då ger en minimalt förebyggande effekt utöver endokrin behandling [6]. Flera regioner behandlar redan äldre efter denna princip [7]. Idag är den enda alternativ för patienter som inte vill eller bör få EBRT är att avstå strålbehandling helt, vilket oftast leder till att hela bröstet opereras bort (mastektomi).

- ▶ Representanter för Bröstcancerföreningen (BCF) Amazona (se [Faktaruta 4](#)) är osäkra på hur många patienter som skulle kunna tänka sig IORT i Sverige och hur angelägen frågan är för patientgruppen. De efterlyser statistiskt underlag över kvinnor som avstår strålning av icke-medicinska skäl, som lång resväg. De uttryckte även stora reservationer för att metoden införs innan dess effekt och säkerhet är klarlagd. Om IORT införs men medför en högre risk för lokala återfall, måste patienterna informeras på ett bra och lättbegripligt sätt så de kan ta ställning till vad som är mest lämpligt för dem. En sådan valfrihet innebär att man lägger ett större ansvar på enskilda patienter trots att de befinner sig i en utsatt situation.
- ▶ Om IORT skulle införas i Sverige skulle det påverka organisationen av cancervården. Eftersom IORT görs i samband med primärkirurgi skulle belastningen på operationssalar öka med cirka 30 minuter per patient, vilket skulle kunna leda till att andra kirurgiska ingrepp trängs undan [2]. Samtidigt skulle belastningen på strålningsenheterna minska.
- ▶ Enligt det gällande nationella bröstcancer-vårdprogrammet [8] ska IORT endast ges i kliniska studier (sektion 11.2.4). Svenska Bröstcancergruppen (SweBCG) står fast vid den bedömningen i den första remissversionen av uppdateringen av bröstcancer-vårdprogrammet som de presenterade i maj 2017. NICE har tagit ställning att Intrabeam inte ska införas som en standardbehandling.

Sammanfattning av originalrapporten

Om kunskapsunderlaget

NICE har sammanställt kunskapsunderlaget för den kliniska effekten och kostnadseffektiviteten för IORT som tilläggsbehandling (adjuvant behandling) till bröstbevarande kirurgi vid tidig [bröstcancer](#) [3]. I utvärderingen jämförs IORT utförd med Intrabeam med traditionell postoperativ [EBRT](#). Utfallen i sammanställningen var lokala återfall, överlevnad, cancerfri överlevnad, biverkningar och komplikationer samt hälsorelaterad livskvalitet. Det finns otillräckligt bevis för att kunna dra några säkra slutsatser för utfallet hälsorelaterad livskvalitet. Därför presenterar vi inte dessa resultat här. När det gäller kostnadsanalysen visar man på vissa besparingar för Intrabeam, läs mer om det i avsnittet Cost effectiveness (4.11–4.12) i [rapporten från NICE](#).

Denna kommentar sammanfattar den senaste utvärderingen och remissversionen från NICE [3]. Till utvärderingen beställde NICE en systematisk översikt [9] och en uppdatering och en sammanfattande redovisning av alla resultat från den enda studien (TARGIT-A) som identifierades [2]. NICE krävde dock inte att prövarna skulle avblinda studien till redovisningen varför inga data registrerade efter den 25 juni 2012 presenterades.

TARGIT-A genomfördes som en non-inferiority-studie (se Faktaruta 1) där totalt 3 451 patienter rekryterades mellan mars 2000 och juni 2012 vid 33 center i elva länder. Patienterna var äldre än 44 år med god prognos och genomgick bröstbevarande kirurgiska ingrepp. Tumörerna var under 3,5 cm varav 87 procent var mindre än 2 cm (T1–T2). I 84 procent av fallen hade cancer inte spridit sig till lymfknotor i armhålan (N0). De flesta tumörerna var hormonreceptorpositiva (93 % ER-positiva, 85 % PgR-positiva), och 88 procent var HER2-negativa (se Faktaruta 2). 69 procent av patienterna hade en screeningupptäckt cancer.

Patienterna analyserades i två grupper¹ vilka skilde sig åt avseende tidpunkten för randomisering och när Intrabeam-behandlingen gavs. Prepatologi-gruppen (n=2 298) randomiserades före operation till Intrabeam eller EBRT, och de som lottats till Intrabeam fick strålning under operationen. Postpatologi-gruppen (n=1 153) randomiserades till Intrabeam eller EBRT först efter att tumören opererats bort och en histopatologisk undersökning hade visat att risken för återfall var låg. Därefter genomgick patienterna som tilldelats Intrabeam en ny operation för att få strålbehandling. Utöver det extra kirurgiska ingreppet anser såväl NICE som TARGIT-A-forskarna att det postpatologiska alternativet medför en betydligt högre risk för lokalt återfall. Den kommer därför inte att kommenteras vidare här.

Studien hade ett så kallat pragmatiskt upplägg. Därför standardiserades EBRT inte, utan gavs enligt respektive centrums rutiner. Stråldosen varierade från 40 till 56 gray och gavs vid i genomsnitt 23 fraktioner. Dessutom fick centren tillämpa egna exklusionskriterier utöver de som bestämdes i protokollet.

¹ Studien rekryterade även patienter som redan hade haft bröstcancer i det andra bröstet till en tredje grupp, vilken utgjorde 4 % av de inkluderade patienter men som aldrig avrapporterades.

Primärt utfallsmått var histopatologiskt bekräftade lokala återfall i det opererade bröstet. Sekundära utfallsmått var överlevnad, biverkningar och komplikationer samt livskvalitet. Utfallsmåtten skulle analyseras enligt "intention-to-treat" (ITT), men författarna exkluderade de patienter som fick hela bröstet bortopererat (till exempel för att man upptäckte mer cancervävnad eller cancerceller än väntat under operationen) när de beräknade lokal återfallsfrekvens. Antal patienter som inte fick den tilldelade behandlingen var ojämnt mellan grupperna. Om patologiproven visade negativa prognostiska faktorer skulle patienter som tilldelats Intrabeam enligt protokoll även behandlas med EBRT. Det innebär att 219 patienter fick både Intrabeam och EBRT i Intrabeam-gruppen jämfört med 8 i EBRT-gruppen. 77 patienter bytte tilldelad behandling efter randomiseringen så att 67 personer i Intrabeam-gruppen fick EBRT och 10 personer i EBRT-gruppen fick Intrabeam. Drygt dubbelt så många fick ingen strålbehandling alls i EBRT-gruppen (49 mot 20). Samma antal patienter fick en mastektomi i EBRT-gruppen (n=30) och Intrabeam-gruppen (n=31).

Resultat

Lokala återfall och överlevnad

Vid senaste analys (efter en medianuppföljning på 2,5 år, n=2 234 där de som fick mastektomi inte räknades med) hade 16 lokala återfall upptäckts, 10 i Intrabeam-gruppen och 6 i EBRT-gruppen. Enligt en Kaplan-Meier-analys är den kumulativa risken för lokalt återfall inom 5 år 2,1 procent (95 % KI, 1,1 till 4,2) i Intrabeam-gruppen och 1,1 procent (95 % KI, 0,5 till 2,5) i EBRT-gruppen. Den absoluta skillnaden beräknades vara 1 procent (95 % KI, -0,68 till 2,68) till fördel för EBRT.

Vid senaste analys (efter medianuppföljning på 2,5 år, n=2 298) hade 71 patienter dött, 29 i Intrabeam-gruppen och 42 i EBRT-gruppen. Enligt en Kaplan-Meier-analys beräknas den kumulativa risken för död inom 5 år oavsett orsak 4,6 procent (95 % KI, 1,8 till 6,0) i Intrabeam-gruppen och 6,9 procent (95 % KI, 4,3 till 9,6) i EBRT-gruppen. Den absoluta skillnaden var 2,3 procent till fördel för IORT (95 % KI, -0,82 till 5,48, p=0,12).

Risken att dö i bröstcancer inom 5 år beräknades vara högre i Intrabeam-gruppen än i EBRT-gruppen (3,3 % jämfört med 2,7 %), med en absolut skillnad på 0,66 procent (95 % KI, -1,72 till 3,04, p=0,72).

Risken att dö efter 5 år av andra sjukdomar än av bröstcancer var signifikant högre efter behandling med EBRT jämfört med Intrabeam (4,4 % respektive 1,3 %). Den absoluta skillnaden beräknades vara 3,07 procent (95 % KI, -0,89 till 5,25, $p=0,016$).^{2,3}

Biverkningar och komplikationer

Ansamlingar av blod eller vävnadsvätska (serom) i operationsområdet som krävde mer än tre aspirationer förekom oftare efter Intrabeam (2,1 % i Intrabeam-gruppen mot 0,8 % i EBRT-gruppen; $p=0,012$). Toxiska hudförändringar av strålning noterades däremot vara mindre vanligt i Intrabeam-gruppen (0,5 % respektive 2,1 %, $p=0,002$). De andra rapporterade biverkningarna visade sig inte vara signifikant skilda mellan behandlingarna.

SBU:s granskning av originalrapporterna

Vid SBU:s genomgång av kunskapsunderlaget för NICE:s riktlinjer [3] användes en granskningsmall för systematiska översikter som kallas AMSTAR för att bedöma kvaliteten av den ingående systematiska översikten skrivit av Picot et al. [9]. Granskningen visade att litteratursökningen var något föråldrad (sista sökningen var i mars 2014), men att studie-urval och dataextraktion i den översikten uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt.

SBU har även hittat en senare publicerad systematisk översikt som granskade metoder för partiell bröstbestrålning vid bröstcancer, där IORT är en av de utvärderade metoderna [10]. Vid sista sökningen i maj 2015 hade ingen ytterligare studie utöver TARGIT-A identifierats.

Projektgrupp

Sakkunniga

Måns Agrup, överläkare, Universitetssjukhuset, Linköping

Lars Breimer, docent, överläkare, Laboratoriemedicinska länskliniken, Universitetssjukhuset i Örebro, HTA-enheten CAMTÖ

² Observera att denna beräkning är baserad på ett punktestimat, vid tidpunkten 5 år på Kaplan-Meier-kurvan, vilket kan resultera i bias och vidare konfidensintervall.

³ Errata: Enligt våra beräkningar bör konfidensintervallet sträcka sig från 0,89 till 5,25.

Thomas Davidson, hälsoekonom, Linköpings universitet

Håkan Geijer, docent, överläkare, Röntgenkliniken, Universitetssjukhuset Örebro, HTA-enheten CAMTÖ

Izabela Grape, vice ordförande BCF Amazona, patientexpert

Christina Hedin, överläkare, Kirurgkliniken, Universitetssjukhuset, Linköping

Per Nodbrant, sjukhusfysiker, verksamhetschef, Onkologkliniken, Region Jönköpings län

Louise Olsson, docent, överläkare, Universitetssjukhuset Örebro, enhetschef HTA-enheten CAMTÖ

Rune Sjö Dahl, professor emeritus, Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

Elvar Theodorsson, professor, Linköpings universitet, ordförande Metodrådet i Sydöstra sjukvårdsregionen

SBU

Rebecca A. Silverstein, projektledare

Jenny Stenman, projektadministratör

Granskare

Jan Frisell, professor, överläkare, Institutionen för molekylär medicin och kirurgi, enheten bröstkirurgi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Henrik Lindman, överläkare, Institutionen för immunologi, genetik och patologi, Experimentell och klinisk onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saklighet och opartiskhet.

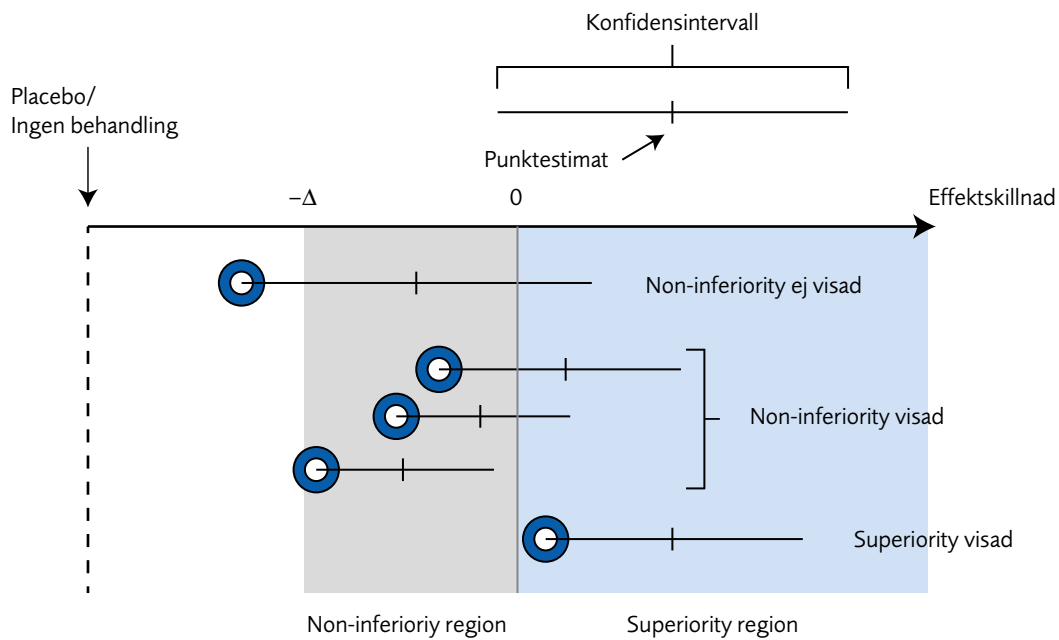
Faktaruta 1 Non-inferiority-design.

En "non-inferiority-studie" syftar till att visa att en viss behandling inte är sämre än en etablerad standardbehandling som har en bevisad effekt. Det innebär också en indirekt jämförelse för att visa att den aktuella behandlingens effekt säkert skiljer sig från placebo eller ingen behandling.

Non-inferiority-studier används till exempel när det skulle anses vara etiskt oacceptabelt att randomisera en patientgrupp till placebo när det redan finns en aktiv behandling som är bevisat effektiv. Om man har en behandling med mindre biverkningar men som inte förväntas vara bättre än standardbehandlingen kan en non-inferiority-studie också bli aktuell.

Grundläggande i non-inferiority-studier är att slå fast vilken skillnad som är acceptabel mellan den experimentella behandlingens och standardbehandlingens effekter, dels utifrån vad som kan anses vara en kliniskt minsta relevanta skillnad i medeleffekt. Denna skillnad brukar benämnas non-inferiority-marginal och betecknas delta (Δ). Delta fastställs till det värde som är det minsta av dessa två. Beräkningen av Δ utifrån standardbehandlingens effekt baseras på en sammanställning av data om denna effekt från tidigare randomiserade studier där standardbehandlingen jämförs med placebo eller ingen behandling. Det är viktigt att denna effekt är konsistent visad och inte varierar alltför mycket mellan studier. Vidare brukar man låta storleken på Δ endast motsvara 50 procent av standardbehandlingens effekt för att inte riskera att Δ trots allt inkluderar "ingen effekt" (se Figur 1).

Figur 1 Relationen mellan effekten av standardbehandling, här markerad som "0" och gränsen mellan blått och gult fält, och effekten av en ny behandling. Effekten av standardbehandlingen jämfört med ingen behandling illustreras av avståndet mellan "0" och markeringen av placeboeffekten (streckad linje). Den största acceptabla skillnaden i effekt mellan behandlingarna är markerad med Δ . Denna skillnad är väl skild från placeboeffekten och utgör också en skillnad som kan anses vara mindre än en kliniskt relevant skillnad i effekt. Hela konfidensintervallet för skillnaden i effekt ska ligga inom non-inferiority-marginalen (Δ), inte bara punkttestimatet.



Exempel: Om återfallsrisken utan standardbehandling är 5 procent och med standardbehandling 1 procent är skillnaden 4 procent. Det är då rimligt att sätta Δ till högst 2 procent (hälften av 4 %). Om den kliniskt relevanta skillnaden i återfallsrisk inte anses vara mindre än 2 procent kan man acceptera Δ på denna nivå. Om den kliniskt relevanta skillnaden anses vara exempelvis högst 1,5 procent sätts Δ på denna nivå trots att effekten av standardbehandling skulle ha tillåtit ett högre Δ .

Primär analys i non-inferiority-studier bör vara så kallad per protokolsanalys (PP) eftersom denna är känsligare för att upptäcka skillnader än ITT (intention-to-treat)-analys. En rad andra krav på aktuell och tidigare studiers kvalitet samt val av utfallsmått måste också vara uppfyllda för att korrekta slutsatser ska kunna dras. Vilka krav som ställs på non-inferiority-studier och hur de bör tolkas finns beskrivet i detalj i riktlinjedokument från [europeiska läkemedelsmyndigheten EMA](#) [11,12].

Faktaruta 2 Bröstcancer.

Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor och utgör cirka 30 procent av alla cancerfall hos kvinnor i Sverige. Under 2016 nyinsjuknade 8 284 personer i bröstcancer. Upp emot 90 procent av de som får bröstcancer överlever minst 5 år, men fortfarande avlider cirka 1 400 personer årligen i sjukdomen [6].

Det vanligaste vid små tumörer är att tumören opereras bort men bröstet bevaras. Under 2015 opererades cirka tre fjärdedelar av alla patienter med bröstbevarande kirurgi om tumören var mindre än tre centimeter [7]. Efter bröstbevarande kirurgi får patienten rutinemässigt strålbehandling för att undvika återfall. Beroende på vilka egenskaper tumören har (till exempel om tumören uttrycker hormonreceptorer som ER eller PgR eller celltillväxtmarkörer som Ki67 eller HER2) kan man också välja andra tilläggsbehandlingar.

Prognosen för tidigt upptäckt bröstcancer är bra i Sverige. Det beräknas att närmare 100 procent blir friska om tumören upptäcks redan i stadiet T1 [8]. Om canceren däremot är avancerad vid upptäckten (T4) dör upp emot 80 procent i sjukdomen inom 5 år.

Efter behandlingen finns det en viss risk för att canceren kommer tillbaka i samma bröst som tidigare (lokalt), i närliggande vävnad som bröstknutor på samma sida av kroppen (regionalt) eller i andra delar av kroppen (distalt). En stor internationell metaanalys visar att risken för något återfall är 12,6 procent över 5 år för patienterna som behandlats med bröstbevarande kirurgi och EBRT, och 19,3 procent över 10 år, varav nästan 40 procent räknades som lokalt eller regionalt återfall [1]. Utan strålbehandling blir återfallsincidensen 35 procent, varav 72 procent rapporterades som lokalt eller regionalt. Det betyder att inom de första fyra åren efter kirurgin skulle nästan 30 av 1 000 patienter få något återfall varje år. Vid uteblivit EBRT stiger återfallsfrekvensen till nästan 60 återfall per 1 000 patienter per år inom samma fyraårsperiod.

När det gäller återfall hos patienter med lågriskbröstcancer (det vill säga patienter som liknar populationen i Intrabeam-försöket) som behandlats med bröstbevarande kirurgi och EBRT upptäcktes 6 återfall per 1 000 patienter varje år inom nio år efter behandlingen. För patienter som inte behandlades med EBRT upptäcktes 20 återfall per 1 000 patienter per år inom samma nioårsperiod.

Bröstcancervårdens hörnstenar är Socialstyrelsens riktlinjer och [det nationella vårdprogram för bröstcancer](#) som utarbetats av [Svenska Bröstcancergruppen](#).

TNM = Ett system för att dela in canceren i stadier för att försöka klarlägga utbredningen av patientens tumorsjukdom. Parametern T relaterar till storlek och utbredning av primärtumören där T1 är minst utvecklad, N relaterar till utbredning i regionala lymfkörtlar och M till förekomst av fjärrmetastaser.

ER = Östrogenreceptor. De flesta bröstcancer uttrycker östrogenreceptorer, vilket betyder att tumören är mottaglig för östrogen som stimulerar celltillväxt.

PgR = Progesteronreceptor. De flesta bröstcancer uttrycker progesteronreceptorer tillsammans med östrogenreceptorer, vilket betyder att tumören är mottaglig för östrogen som stimulerar cellerna tillväxt.

HER2 = En gen som normalt finns i alla celler i kroppen och som kontrollerar cellväxt, delning och cellreparation. HER2-positiva tumörer har många kopior av HER2-genen.

Faktaruta 3 Strålbehandling.

Extern strålbehandling av hela bröstet (EBRT)

Extern strålbehandling av hela det kvarvarande bröstet efter operationen (EBRT) minskar risken för lokala återfall med cirka två tredjedelar och påverkar även dödligheten i bröstcancer [6]. Enligt Socialstyrelsens riktlinjer (B048) är EBRT standardbehandling för patienter som opereras med bröstbevarande kirurgi [13]. Under 2015 fick 93 procent strålbehandling vid bröstbevarandekirurgi i Sverige [7].

Idag får de flesta en ekvivalent dos av 40–50 gray levererat vid 15 till 25 tillfällen under tre till fem veckor [6]. EBRT ges i strålskyddsrum på ett antal specialbyggda strålskyddade behandlingsrum. Förutsättningarna att genomgå daglig strålbehandling efter operationen varierar beroende på var i Sverige man bor.

Vid EBRT kan strålningen även träffa närliggande organ som hjärtat och lungorna vilket medför en ökad risk för kardiovaskulär dödlighet och lungcancer, särskild för rökare och individer med hjärt- eller lungsjukdom [6]. Bröstradioterapigruppen SBRG föreslår därför att strålbehandlingen undviks eller begränsas hos individer med bröstcancer av lågrisktyp men hög risk för hjärt- och lungsjukdom [6]. Riskerna kan minskas med modern dosplanering, eller med andningsstyrd behandling (så kallad gating), framför allt vid vänstersidiga behandlingar.

Det finns god evidens för att patienter med ER-positiv bröstcancer med lågriskkriterier som får hormonell behandling kan avstå från EBRT om man accepterar en risk för lokala återfall på upp mot 9 procent på 10 år [6]. Det föreligger heller ingen ökning i dödligheten när denna patientgrupp inte behandlas med EBRT. Flera län behandlar redan äldre med lågriskbröstcancer efter denna princip, vilket anses vara en anledning till att 69 procent av de drygt 350 patienter som inte strålbehandlades vid bröstbevarande kirurgi år 2015 var äldre än 65 år [7].

Intraoperativ strålbehandling (IORT)

Det finns flera metoder under utveckling för att fokusera strålningen direkt mot den kvarvarande bröstvävnad som låg närmast tumören (tumörbädden) och som därmed anses ha störst sannolikhet att ge upphov till nya tumörer. Dessa metoder, som kallas för partiell bröstbestrålning (PBI), har nyligen utvärderats i en systematisk

översikt [10]. Enligt riktlinjerna, ska PBI-metoder bara användas inom ramen för en klinisk studie [6,8].

Intraoperativ strålbehandling (IORT) är en sådan metod där man levererar en enda dos av strålbehandling direkt intill tumörbädden. I den systematiska sökningen av Hickey och medarbetare ingick två randomiserade kontrollerade studier (RCT-studier) som handlade om IORT, varav en var TARGIT-A [2] och den andra ELIOT [5].

I TARGIT-A gavs IORT med Intrabeam (ZEISS INTRABEAM foton strålbehandlingssystemet), vilken är den metod som granskas i denna rapport. Intrabeam-apparaten består av en flyttbar lågenergetisk röntgenstrålkälla, monterad på en rörlig arm. Strålningen dirigeras ut i vävnaderna genom ett klot som valts ut för att passa i och töja ut hålrummet där tumören satt. Behandlingen ges en gång direkt i kirurgisalen omedelbart efter att tumören avlägsnats kirurgiskt, och beräknas öka operationstiden med 20 till 35 minuter.

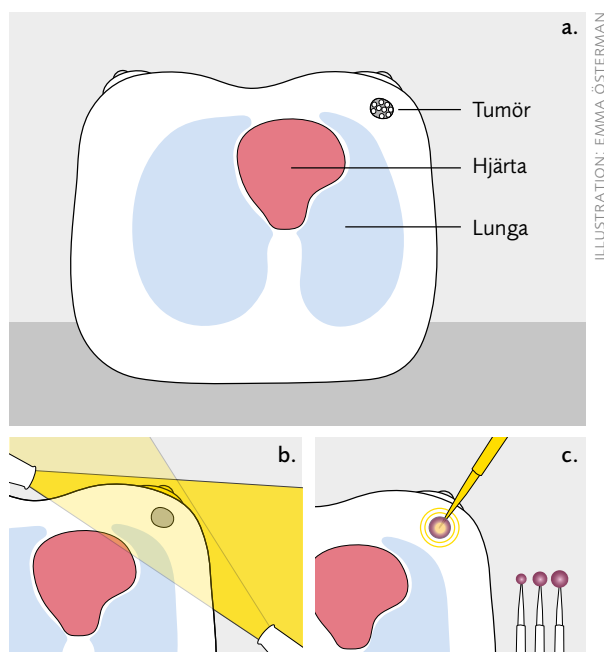
Under behandlingen levereras 20 gray direkt till bröstvävnaden vid klotets yta, men eftersom lågenergetiska röntgenstrålar inte penetrerar djupt in i vävnaden är dosen redan vid en centimeters djup reducerad till mellan 5 och 7 gray. Det leder till att bröstvävnaden som låg närmast tumören får högst dos, medan vävnad längre bort skonas från exponering.

ELIOT-studien (den andra RCT-studien om IORT identifierad i översikten av Hickey et al.) utforskade också effekten av IORT på lokalt återfall jämfört med EBRT. ELIOT rekryterade kvinnor mellan 48 och 75 år gamla med tidigt upptäckt bröstcancer och tumörer som var 2,5 cm eller mindre i diameter där bröstbevarande kirurgi bedömdes vara lämplig. En dos av 21 gray lågenergetisk elektronstrålningen som genererades i linjäraccelerator levererades direkt efter avlägsnandet av tumören. Även om strålkällan skiljer sig mellan ELIOT och TARGIT-A anses de biofysiska effekterna vara snarlika. ELIOT visade att femårsincidensen av lokal återfallsfrekvensen var signifikant högre i IORT-gruppen 4,4 procent (95 % KI, 2,7 till 6,1) jämfört med EBRT-gruppen 0,4 procent (95 % KI, 0,0 till 1,0) [5]. Studien visade ingen skillnad i överlevnad mellan behandlingarna inom 5 år.

Faktarutan fortsätter på nästa sida

Faktaruta 3 fortsättning

Figur 2 Små tumörer är oftast bortopererade med bröstbevarande kirurgi (a). Extern strålbehandling av hela det kvarvarande bröstet (EBRT) ges som standardbehandling efter operationen för att reducera risken för lokala återfall (b). Intraoperativ strålbehandling (IORT) är en alternativ metod där strålningen levereras i en enda dos direkt intill tumörbädden i samband med kirurgin (c). Eftersom lågenergetiska röntgenstrålar inte penetrerar djupt in i vävnaden är dosen redan vid en centimeters djup kraftigt reducerad och risk för att närliggande organ träffas av strålningen minskad.



Faktaruta 4 Bröstcancerföreningen (BCF) Amazona.

BCF Amazona är Sveriges första och största bröstcancerförening som bildades redan 1978. Föreningen ingår i BRO, Bröstcancerföreningarnas Riksorganisation och har cirka 11 500 medlemmar i Sverige, varav 2 000 bor i Stockholm. BCF Amazona är en ideell organisation som bedriver en aktiv verksamhet i kampen mot bröstcancer och framför allt för att stödja och hjälpa kvinnor som drabbas av bröstcancer. Detta gör de genom bland annat olika former av friskvårdande och rehabiliterande insatser, stödpersonverksamhet, informationsspridning och samverkan med sjukvård, myndigheter, landsting och politiker.

Referenser

1. EBCTCG. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378:1707-16.
2. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph DJ, Saunders C, et al. An international randomised controlled trial to compare TARGeted Intraoperative radioTherapy (TARGIT) with conventional postoperative radiotherapy after breast-conserving surgery for women with early-stage breast cancer (the TARGIT-A trial). *Health Technol Assess* 2016;20:1-188.
3. NICE. Appraisal consultation document. Intra-beam radiotherapy system for adjuvant treatment of early breast cancer: National Institute for Health and Care Excellence. 2017; [cited 2014 July 4]. Available from <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag353/documents/appraisal-consultation-document>.
4. SBU. Strålning i samband med operation vid tidig bröstcancer (intraoperativ strålbehandling, IORT). 2012.
5. Veronesi U, Orecchia R, Maisonneuve P, Viale G, Rotmensz N, Sangalli C, et al. Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1269-77.
6. Landstingens och regionernas nationella samverkansgrupp inom cancer vården. Nationellt vårdprogram för Bröstcancer – remissversion 1. 2017; [cited 2014 July 4]. Available from http://www.cancercentrum.se/globalassets/vara-uppdrag/kunskapsstyrning/varprogram/kommande-varprogram/2017/18-april-2017/remissrunda-1/rr1_natvpbrost-2017-04-18.pdf.

7. Årsrapport 2015 från Nationella Bröstcancerregistret. 2016; [cited 2014 July 4]. Available from http://www.cancercentrum.se/globalassets/cancerdiagnoser/brost/kvalitetsregister/nationell_brostcancer_rapport_2015_rev.c.pdf.
8. Landstingens och regionernas nationella samverkansgrupp inom cancervården. Nationellt vårdprogram Bröstcancer. ISBN: 978-91-87587-01-6 2014.
9. Picot J, Copley V, Colquitt JL, Kalita N, Hartwell D, Bryant J. The INTRABEAM(R) Photon Radiotherapy System for the adjuvant treatment of early breast cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2015;19:1-190.
10. Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Partial breast irradiation for early breast cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016;7:CD007077.
11. EMEA. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for human use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99; 2005.
12. EMEA. European Medicines Agency – Committee for Medicinal Products for human use (CHMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Doc. Ref. CPMP/EWP/482/99; 2000.
13. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård. Socialstyrelsen, 2014. ISBN: 978-91-7555-162-3.



SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU kommenterar och sammanfattar andra aktörers kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

SBU Kommenterar nr 2017_03

SBU:s rapporter finns i pdf på www.sbu.se. Kontakta 08-779 96 85 eller sbu@strd.se för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, GD SBU
Programsamordnare: Mikael Nilsson, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk och social utvärdering
Telefon: 08-412 32 00
E-post: registrator@sbu.se
Webbplats: www.sbu.se

Innehållsdeklaration

- Utvärdering av ny/etablerad metod
- Systematisk litteratursökning
- ✓ Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
- Sammanvägning av resultat
- Evidensgradering gjord av SBU
- ✓ Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturoversikt

- Konsensusprocess
- ✓ Framtagen i samarbete med sakkunniga
- Patienter/brukare medverkat
- Etiska aspekter
- Ekonomiska aspekter
- Sociala aspekter
- ✓ Godkänd av SBU:s kvalitets- och prioriteringsgrupp
- Godkänd av SBU:s nämnd