

Strålning i samband med operation vid tidig bröstcancer (intraoperativ strålbehandling, IORT)

Inledning

Årligen upptäcks cirka 8 000 nya fall av bröstcancer i Sverige. Vid små tumörer, mindre än 3 cm, är bröstbevarande kirurgi den vanligaste behandlingsmetoden. Kirurgi kombineras oftast med postoperativ strålbehandling av hela bröstet för att undvika lokala återfall.

Strålbehandling kan vara besvärligt för den enskilda patienten pga många och ibland långa resor till och från en strålbehandlingsavdelning. Dessutom är den resurskrävande för sjukvården och samhället. Intraoperativ strålbehandling (IORT) skulle kunna innebära en förenklad behandling om den visar sig vara lika effektiv som nuvarande praxis.

Här sammanfattar och kommenterar SBU en systematisk kunskapsöversikt från 2012 utgiven av Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment i Wien, Österrike. I översikten jämförs effekten av IORT med konventionell strålbehandling.

Kommenterad rapport

Schiller-Frühwirth I, Wild C. Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs. 1. Update. Decision Support Dokument Nr. 23; 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. ISSN-online: 1998-0469.

Publikationsdatum: 2012
Senaste sökdatum: 2012-02-17

SBU:s kommentar

I den österrikiska översikten dras slutsatsen att det finns otillräckligt kunskapsunderlag (avsaknad av randomiserade studier) för att avgöra om IORT som extra stråldos (boost) är ett säkert och effektivt alternativ till konventionell strålbehandling med extra stråldos. Man drar även slutsatsen att kunskapsunderlaget är begränsat (endast en randomiserad studie) för att avgöra om IORT kan användas som ersättning till konventionell strålbehandling hos kvinnor med tidig bröstcancer.

- Uppföljningstiderna är generellt korta i de beskrivna studierna varför långtidsresultat

av IORT inte kan bedömas. Man kan inte dra några definitiva slutsatser angående likvärdig effekt av IORT jämfört med konventionell strålbehandling.

- I de båda stora studierna i översikten, där undersökning om IORT som ersättning till konventionell strålbehandling gjorts (TARGIT-A och ELIOT), har huvudsakligen kvinnor med låg risk för lokalt återfall inkluderats, dvs övervägande små tumörer (TARGIT-A 86 procent och ELIOT 85 procent under 2 cm), körtelnegativa axiller samt positiva hormonreceptorer. Återfallen blir då få och jämförelsen med kontrollbehandling okänslig för att upptäcka skillnader i återfallsfrekvens mellan behandlingarna.
- En uppdatering av den enda randomiserade kontrollerade studien (TARGIT-A) presenterades i december 2012. Femårsuppföljningen visade att patienter behandlade med IORT hade en ökad risk (3,3 procent jämfört med 1,3 procent) avseende det primära effektmåttet lokala återfall, som var statistiskt skild från kontrollgruppen (konventionell strålbehandling). Man kan därför inte dra slutsatsen att effekten av IORT är likvärdig jämfört med konventionell strålbehandling.
- Det finns behov av hälsoekonomiska bedömningar vid IORT.
- I Sverige planerar flera sjukhus att införa denna metod. Införandet av IORT bör ske inom ramen för kontrollerade studier.

Sammanfattning av originalrapporten Om studierna

Den systematiska översikten är en uppdatering av en rapport från 2009 och baseras på en litteratursökning begränsad till perioden 2009–2012. Rapporten innehåller 13 studier utförda i Tyskland, Italien, Frankrike, Japan, Australien och USA.

Översikten har två frågeställningar:

1. Är IORT som extra stråldos (boost) före konventionell strålbehandling ett säkert och effektivt alternativ till konventionell strålbehandling med extra stråldos?
2. Är IORT som enda strålbehandling ett säkert och effektivt alternativ till konventionell strålbehandling?

Inklusionskriterier var kvinnor med tidig (stadium I–II) bröstcancer och bröstbevarande kirurgi. IORT jämfördes med konventionell strålbehandling (med eller utan extra stråldos).

Utfallsmåtten för bedömning av effekt var lokala återfall, sjukdomsfri överlevnad, total överlevnad, livskvalitet och kosmetik.

Utfallsmåtten för bedömning av säkerhet var perioperativ morbiditet/mortalitet, komplikationer och akuta/kroniska biverkningar.

För frågeställningen om IORT som extra stråldos inkluderades sex studier, fem icke-kontrollerade och en kontrollerad men icke-randomiserad studie. I fyra studier rapporterades om stråltotoxicitet, i två behandlades lokala återfall. Sammanlagt ingick 919 patienter som varierade i ålder mellan 30–87 år. Medelåldern var 60 år.

För frågeställningen om IORT som enda strålbehandling inkluderades sju studier, en randomiserad kontrollerad (TARGIT-A) och sex icke-kontrollerade studier. Sammanlagt ingick 4 248 patienter. Patienternas ålder varierade mellan 33 och 92 år. Medelåldern var 64 år.

Den randomiserade, kontrollerade multicenterstudien (TARGIT-A) omfattade 2 232 patienter där 1 113 behandlades med IORT med lågenergetisk röntgenstrålning. Inklusionskriterier var ålder över 45 år och tumörstorlek under 3,5 cm. Median uppföljningstid var två år. Primärt effektmått var utveckling av lokala återfall.

I alla icke-kontrollerade studier rapporterades stråltotoxicitet, biverkningar och komplikationer. Fem av dessa rapporterade dessutom utveckling av lokala återfall, men bara två studier hade längre uppföljningstid än tre år. Endast en studie rapporterade skillnader i livskvalitet.

Resultat

Resultat IORT som extra stråldos

Effekt:

I två icke kontrollerade studier med 154 och 197 deltagare angavs *femårsöverlevnaden* vara 87,0 respektive 91,3 procent.

I tre icke-kontrollerade studier (154–299 deltagare), med en median uppföljningstid på 34 till 60 månader, rapporterades att *femårsincidensen för lokala återfall* var 1,7, 1,5 och 3 procent.

I fyra icke-kontrollerade studier rapporterades *återfallsfri femårsöverlevnad* från 81,0 till 98,5 procent.

Säkerhet:

I den kontrollerade, icke-randomiserade studien rapporterades ökad volym av postoperativa serom (vätskeansamlingar) efter IORT, mätt med dator-tomografi. Däremot fanns ingen ökad frekvens av serom, som krävt punktion eller annan behandling.

I en studie med 197 patienter rapporterades strålreaktion av lindrigare grad (1–2) hos 17–35 procent av patienterna och högre grad (3) hos 5 procent.

Resultat IORT som enda strålbehandling

Effekt:

I den randomiserade studien TARGIT-A var den skattade *fyraårsincidensen av lokala återfall* för IORT inte signifikant skild från kontrollgruppen.

IORT: 1,2 procent (95 % konfidensintervall 0,53 till 2,71)
Kontroll: 0,95 procent (95 % konfidensintervall 0,39 till 2,31)

Skillnaden mellan grupperna var 0,25 procent (95 % konfidensintervall –1,04 till 1,54).

I den största icke-kontrollerade studien (ELIOT) behandlades 1 822 patienter med IORT i form av elektroner. Efter en genomsnittlig uppföljningstid i tre år var *incidensen lokala återfall* 3,6 procent, varav två tredjedelar i samma kvadrant som primärtumören och en tredjedel i andra delar av bröstet. I samma studie angavs femårsöverlevnaden vara 97,4 procent.

I en studie med 42 deltagare fann man ingen skillnad i *livskvalitet* före och efter en median uppföljningstid på 30 månader.

Säkerhet:

Behandlingskrävande serom uppträdde signifikant oftare i IORT-gruppen jämfört med kontrollgruppen i en studie (2,1 procent jämfört med 0,8 procent).

Allvarliga strålreaktioner (grad 3–4) uppträdde i lägre frekvens i IORT-gruppen i en studie (0,5 procent jämfört med 2,1 procent).

Pågående studier

Enligt www.clinicaltrials.gov fanns i maj 2012 två stora registerstudier om femårsresultat av IORT samt två mindre studier registrerade. Dessutom fanns två studier om IORT med elektroner registrerade.

Slutsatser enligt originalrapporten

Slutsats IORT som extra stråldos

Tillgängliga data tyder på att IORT som extra stråldos följd av konventionell extern strålbehandling är lika effektiv och säker som extern strålbehandling följd av extern extra stråldos. Det vetenskapliga underlaget bedöms dock som otillräckligt.

Slutsats IORT som enda strålbehandling

Tillgängliga data (en randomiserad studie med två års median uppföljningstid) indikerar att partiell bröstbe-strålning (IORT) med lågenergetisk röntgenstrålning

under vissa förutsättningar är lika effektiv och säker som extern strålbehandling av hela bröstet. Vid denna behandling måste man ta hänsyn till ålder, tumörstorlek och riskprofil. Det vetenskapliga underlaget bedöms dock som begränsat. Pågående studier kan komma att påverka bedömningen. Fortsatt långtidsuppföljning av tidigare studier rekommenderas. Studier av IORT med elektroner rekommenderas.

SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s kvalitetsbedömning av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter, AMSTAR. Granskningen visade att litteratursökning, studieurval och dataextraktion uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk översikt. Rapporten saknar dock bedömning av publikationsbias och hälsoekonomisk utvärdering.

Behandlingsmetoder vid bröstcancer

Årligen upptäcks cirka 8 000 nya fall av bröstcancer i Sverige varav en stor del inom ramen för mammografiscreening. Vid små tumörer är bröstbevarande kirurgi den vanligaste behandlingsmetoden, och kombineras oftast med postoperativ strålbehandling av hela bröstet för att undvika lokalt återfall. Av kvinnor med nydiagnostiserad bröstcancer behandlas cirka 60 procent med bröstbevarande behandling.

Extern strålbehandling ges postoperativt till ekvivalent absorberad dos av 50 Gy givet på 14–25 fraktioner. Detta innebär en strålbehandlingsperiod på tre till fem veckor. Ibland ges dessutom en extra stråldos mot tumörområdet, så kallad boost.

Strålbehandling är besvärligt för den enskilda patienten och resurskrävande för sjukvården och samhället. Till följd av detta avböjer en del kvinnor bröstbevarande kirurgi pga praktiska skäl som t ex lång resväg till strålbehandlingsavdelning. Dessa kvinnor kan istället välja att operera bort hela bröstet.

Intraoperativ strålbehandling (IORT)

Vid intraoperativ strålbehandling (IORT) ges strålbehandlingen i samband med operationen lokalt riktat mot det område där primärtumören finns och där de flesta återfall uppstår, den så kallade indexkvadranten. Detta görs i syfte att minska risken för återfall efter den bröstbevarande operationen för bröstcancer. Denna metod innebär att operationen förlängs med cirka 30 minuter men att patienterna slipper postoperativ strålbehandling under 3–5 veckor. Patienterna blir behandlade både med kirurgi och strålbehandling vid ett och samma behandlingstillfälle. IORT kan även ges som separat behandling 3–4 veckor efter primäroperationen, varvid såret åter öppnas och behandlingen ges i den ännu inte läkta sårhålan.

Strålbehandlingen ges lokalt i sårhålan i samband med operationstillfället, omedelbart efter avlägsnandet av tumören. IORT finns beskrivet vid flera olika tumörtyper. Vanligtvis är utrustningen mobil och strålkällan är fäst på en rörlig arm. Via denna förs strålkällan in mot patienten. En klotformad applikator monteras på strålkällan och förs in i sårhålan varefter strålning ges.

För behandling med IORT finns flera olika kommersiella utrustningar tillgängliga.

Lästips

Vaidya JS, Joseph DJ, Tobias JS, Bulsara M, Wenz F, Saunders C, et al. Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376:91-102.

Veronesi U, Orecchia R, Luini A, Galimberti V, Zurrada S, Intra M, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124:141-51. Epub 2010 Aug 15.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.

Projektgrupp**Sakkunniga**

Håkan Geijer, överläkare, docent, Röntgenkliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Göran Liljegren, överläkare, docent, Kirurgkliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Granskare

Georg Lohse, MSc, legitimerad sjukgymnast, Örebro Rehabcenter AB

Elisabeth Kjellén, docent, överläkare, Skånes onkologiska klinik (SOK), Skånes universitetssjukhus, Lund

Projektledare

Håkan Geijer, överläkare, docent, Röntgenkliniken, Universitetssjukhuset i Örebro

Mikael Nilsson, SBU

Kommenterad rapport

Schiller-Frühwirth I, Wild C. Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs. 1. Update. Decision Support Dokument Nr. 23; 2012. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment. ISSN-online: 1998-0469.

SBU utvärderar sjukvårdens metoder

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

SBU kommenterar och sammanfattar utländska medicinska kunskapsöversikter. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit senare.

CAMTÖ, ett regionalt HTA-centrum

CAMTÖ, Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinsk metodik i Örebro, har som syfte att på det lokala/regionala planet arbeta med utvärdering av medicinska metoder.

Utgångspunkten är att utifrån ett kliniskt vardagsperspektiv i första hand utvärdera metoder av betydelse för sjukvården lokalt och regionalt. Ett annat syfte är också att främja evidensbaserad sjukvård i allmänhet, genom utbildning och kursverksamhet.

SBU Kommenterar publicerad: 2012-12-11
Originalrapporten publicerad: 2012
Rapporten kan hittas på www.sbu.se/2012_10.

Läs fler SBU Kommenterar på www.sbu.se

Ansvarig utgivare: Måns Rosén, Direktör SBU
Programchef: Jan Liliemark, SBU
Grafisk produktion: Åsa Isaksson, SBU

SBU – Statens beredning för medicinsk utvärdering
Box 3657, 103 59 Stockholm • Olof Palmes Gata 17
Telefon: 08-412 32 00 • Fax: 08-411 32 60
E-post: registrator@sbu.se • www.sbu.se