



Intraoperativ strålbehandling med Intrabeam® vid bröstcancerkirurgi

Frågeställning

Vilken vetenskaplig evidens finns för användning av intraoperativ strålbehandling med Intrabeam® som enda primära strålbehandling vid bröstbevarande kirurgisk behandling av bröstcancer?

Metodrådets sammanfattande bedömning

Intraoperativ strålbehandling (IORT) vid bröstcancer har föreslagits för selekterade patienter som alternativ till traditionell konventionell extern strålbehandling av hela bröstkörteln 5 dagar i veckan under 5-6 veckor. Fördelarna med IORT är att strålbehandlingen kan fullföljas i direkt anslutning till det kirurgiska ingreppet och delar av de strålbehandlingsresurser som i dag används för behandling av bröstcancer skulle kunna frigöras.

Enbart en tillräckligt stor randomiserad och kontrollerad multicenter studie jämför strålbehandlingsprinciperna (TARGIT-A). Uppföljningen efter 4 resp. 5 år visar resultat som divergerar avseende lokalrecidiv och mortalitet.

Det finns i dagsläget inte tillräckligt vetenskapligt underlag för införande av IORT med Intrabeam® som rutinmetod i samband med bröstbevarande kirurgi vid bröstcancer.

Med dagens kunskapsunderlag kan det emellertid inte uteslutas att IORT leder till patientnytta och är kostnadseffektiv. På grund av osäkerhet i data rörande patientnyttan, rekommenderar metodrådet att IORT tills vidare endast används inom ramen för kontrollerade studier där även patientupplevelser studeras.

Beskrivning av metoden

Bröstcancer var fram till år 2005 den cancerform som orsakade flest dödsfall bland svenska kvinnor, men passerades då av lungcancer som den vanligaste [1]. Den årliga dödligheten i bröstcancer har minskat från 34/100 000 kvinnor år 1990 till 26/100 000 kvinnor år 2010.

William Halstead hävdade redan 1894 [2] att hela bröstkörteln inklusive närliggande lymfkörtlarna (och muskler) borde tas bort vid kirurgisk behandling av bröstcancer, vilket kom att bli rutinbehandling under nästan 100 år. Att ta bort hela bröstkörteln ger dock ingen säker bot eftersom 16,4% av de behandlade fick bröstcancer i det andra bröstet under uppföljningstiden [3]. Behandlingsinsatser har därför inriktats på effektiv men skonsam kirurgisk behandling av den upptäckta bröstcancertumören, lokal strålbehandling och systemisk behandling med läkemedel som hämmar tillväxt av bröstcancerceller [4, 5]. De terapeutiska effekterna av dessa tre behandlingssätt är komplementära och additiva. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) uppföljning av 42 000



bröstcancerpatienter under 15 år visade t ex en minskning med 10-20% i lokal återkomst av bröstcancer 5 år efter den initiala lokala behandlingen och samtidigt minskade dödligheten i bröstcancer efter 15 år med 5% jämfört med tidigare metoder utan kombinationsbehandling [6]. För den enskilda kvinnan styrs behandlingsvalet av stadieindelning av tumören vid diagnos, av olika prognostiska faktorer t.ex. ER och Her2 positivitet [7], samt samsjuklighet.

Studier under de senaste 30 åren har etablerat stark evidens för att kirurgiskt endast avlägsna själva tumören i stället för att avlägsna hela bröstkörteln [6, 8-17] och att kombinera denna behandling med strålbehandling [11, 12]. Strålbehandling av delar av bröst kan ges i någon av 4 följande former: 1) brachyterapi med flera katetrar som lämnas i bröstet under en tid efter den kirurgiska behandlingen, 2) brachyterapi med ballong som lämnas i det hålrum som lämnades i bröstet efter att brösttumören avlägsnats, 3) extern strålbehandling av kvarvarande bröstvävnad (den vanligaste formen för strålbehandling i Sverige) och 4) IORT som är föremål för aktuell utredning.

Konventionell extern strålbehandling 5 dagar i veckan under 5-6 veckor av hela bröstkörteln i samband med vävnadsbesparande kirurgisk behandling av bröstcancer har i studier minskat lokala återfallförekomsten från 10,2% till 6,2% under en observationsperiod på 10 år [18] och från 26% till 7% under observationsperiod på 15 år [6]. Med adekvat teknik leder denna typ av strålbehandling sällan (< 2 %) till negativa kosmetiska effekter [19, 20] eller skadliga effekter på lungor och hjärta [21].

Intraoperativ strålbehandling

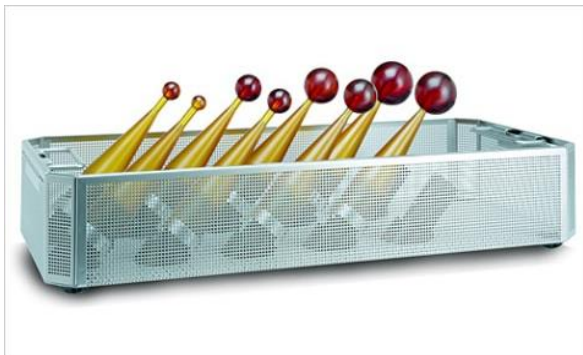
IORT har främst utvecklats i syfte att förenkla och minska kostnaderna i samband med strålbehandlingsproceduren, och för att förkorta behandlingstiden. Vid IORT riktas hög stråldos i såret direkt mot de tumörnära delarna av bröstet efter att tumören avlägsnats och innan operationen avslutas [22, 23].

Flera alternativa tekniska lösningar prövas för detta. **Intrabeam**[®] utrustningen (<http://www.meditec.zeiss.com>) har genomgått de mest omfattande studierna (TARGIT) [24-38], medan mindre studier gjorts med **Mobetron** [39-41] (<http://www.intraopmedical.com/>) och **Novac 7** [42, 43] (http://www.zapconnect.com/companies/index.cfm/fuseaction/companies_detail/eregnum/9614893.html). Veronesi- och medarbetares stora ELIOT studie på 1822 patienter använde Novac 7 tekniken [44, 45]. Studien är inte kontrollerad men visar liknande utfall som TARGIT-A [23, 45-47].

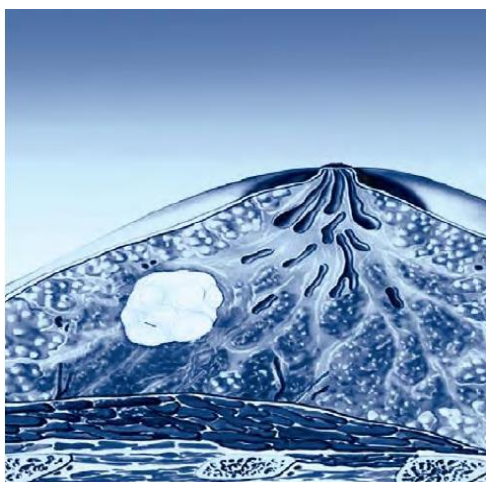
Den vetenskapliga litteraturen innehåller i dagsläget inte information om-, i vilken utsträckning- eller på vilka eventuella indikationer IORT med olika tekniker införts i rutinsjukvård.

Intrabeam[®]

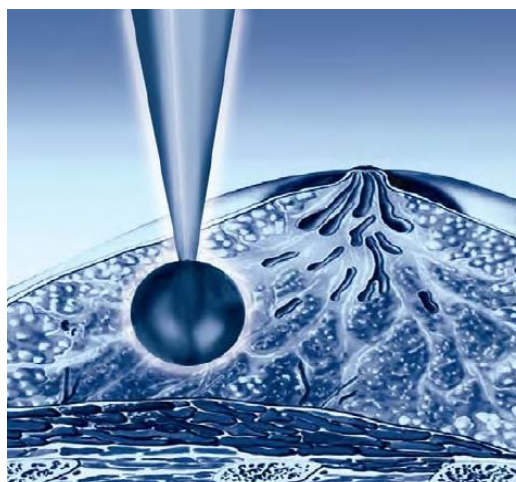
Den utrustning (Intrabeam[®]) som används i TARGIT studierna består av en flyttbar strålkälla vars strålar dirigeras ut i vävnaderna genom klot av olika storlekar som väljs för att pass in i det hålrum som den bortopererade tumören växte i. Strålbehandlingen administreras under en 30 minuters paus under operationen som görs efter att tumören opererats bort.



Figur 1
Klot av olika storlekar som sprider strålningen till de delar av bröstet som legat närmast den tumör som tagits bort.



Figur 2
Tumör i bröstvävnaden



Figur 3
Klot av lämplig storlek som placerats på stället för ursprungstumören i syfte att förstöra eventuella kvarvarande cancerceller

Resultat av litteraturgenomgången

All tillgänglig litteratur som handlar om användning av Intrabeam[®] tekniken för intraoperativ strålbehandling vid bröstbevarande kirurgi har granskats. Enbart en randomiserad och kontrollerad multicenterstudie identifierades - TARGIT-A "Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer" [24, 29, 48]. Det är denna studie som är föremål för aktuell granskning.

I TARGIT-A, påbörjad redan år 2000, jämförs behandling med konventionell 5-veckors daglig extern strålbehandling och IORT med Intrabeam[®]. De resultat av studien som publicerades 2010 [29] inkluderade 2232 kvinnor behandlade vid 28 centra i 9 länder. 1113 behandlades med intraoperativ strålningbehandling och 1119 med konventionell extern strålbehandling över 5 veckor. Efter 4 år hade 1,2% av patienterna i Intrabeam[®] gruppen fått lokalt återfall jämfört med 0,95% i gruppen som fått konventionell strålbehandling [29].



Knappt 20% av de inkluderade patienterna var tillgängliga för 4 års uppföljning i rapporten publicerad 2010 [29]. Gruppen som hade fått lokal strålbehandling hade lägre förekomst av strålnings-relaterade biverkningar [26, 29, 48, 49]. Förekomsten av serom dvs ansamlingar av blod eller vävnadsvätska efter operationen var högre i IORT-gruppen 1% respektive 2,1%, jämfört med 0,6% och 0,8%. Dessa procentsatser gäller patienter vars serom tömts genom punktion fler än 3 gånger [29]. Frekvensen serom efter IORT angavs i resultaten från Moffitt center till 9 av 14 patienter 6 månader efter behandling [25]. Infektion var också vanligare i IORT-gruppen 1,8% jämfört med 1,3%. Men förekomsten av allvarigare komplikationer var lägre (0,5%) hos de som fick IORT jämfört med konventionell behandling (2,1%) [29].

Fem- års uppföljningen som publiceras inom kort visar att patienter behandlade med Intrabeam[®] hade 3,3% lokalt återfall i tumörsjukdom jämfört med 1,3% i kontrollgruppen (således 2,5 gånger större risk) [29, 48, 50].

Övriga HTA- rapporter rörande intraoperativ strålbehandling vid bröstcancer

Ludwig Boltzmann institutet i Österrike skrev en stor, grundlig och bred HTA rapport år 2009 [51] om IORT vid bröstbevarande kirurgisk behandling vid bröstcancer. Rapporten uppdaterades år 2012 [23]. Slutsatsen i båda rapporterna är att tillräcklig vetenskaplig evidens för införande av dessa metoder i rutinsjukvård saknas.

Centrum för evidensbaserad medicin och utvärdering av medicinska metoder i Örebro Läns Landsting i samarbete med SBU publicerade helt nyligen rapporten ”Strålning i samband med operation vid tidig bröstcancer (intraoperativ strålbehandling, IORT) [46]. Rapporten är primärt en kommentar till och sammanfattning av Ludwig Boltzman rapporterna ovan, men innehåller också avgörande ny information från TARGIT-A studien. Den viktigaste slutsatsen som rör aktuell frågeställning är 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” [46].

Möjliga fördelar med intraoperativ strålbehandling med Intrabeam[®]:

- Möjlighet att (förutom eventuell systemisk behandling) kunna fullfölja hela behandlingen (kirurgi och strålbehandling) i samband med operationen.
- Tumörens lokalisering framgår tydligt vid operationen och strålningen administreras främst till de vävnader som omgav tumören eftersom den kulformade strålkällan placeras i det hålrum där tumören satt.
- Strålbehandlingen inriktas mot de vävnader som varit tumörens närmaste omgivning och där risken för återfall därmed är störst.
- Bestrålning av omgivande vävnader minimeras.
- Strålbehandlingen genomförs direkt i samband med operationen och ökar därmed utsikterna att döda eventuellt kvarvarande cancerceller. Dessa kan annars tillväxa under läkningsprocessen när tillväxtstimulerande vävnadsfaktorer ökar i operationsområdet på grund av vävnadsskadan (45)
- Tidsvinst för patienterna genom mindre res- och behandlingstid.
- Lägre belastning på strålbehandlingsenheterna vars resurser kan frigöras till andra behandlingar. Även om personal från strålbehandlingsavdelningen involveras vid



IORT är den samlade arbetsinsatsen mycket mindre än vid konventionell strålbehandling under 5-6 veckor.

Möjliga nackdelar med intraoperativ strålbehandling med Intrabeam®

- Metoden är fortfarande på forskningsstadiet eftersom de längsta rapporterade uppföljningstiderna är 5 år. Det är känt att cirka 25% [6] av återfallen i bröstcancer kommer efter 5 år. Det kommer att bli svårt att dra slutsatser av en eventuell långtidsuppföljning av TARGIT-A studien p.g.a. bortfall på 81% redan vid 4- års uppföljningen [29].
- Behandlingen ges innan det slutgiltiga patologisvaret föreligger avseende radikalitet, varken för vävnaderna som omgav tumören eller för intilliggande lymfkörtlar. För att minimera denna risk bör man invänta fryssnitt med säkra marginaler samt negativ sentinel node biopsi innan IORT påbörjas. Detta ställer särskilda krav på diagnostisk kapacitet inom klinisk patologi – som för närvarande är en av sjukvårdens mest ansträngda sektorer.
- Enbart de delar av bröstet som var närmast tumören strålbehandlas, vilket är en nackdel vid en eventuell multifokal bröstcancer.
- Den förlängning av operationstiderna vid bröstcancerkirurgi som intraoperativ strålbehandling medför ökad belastning på operationsavdelningarna.

Effekt, patientnytta och risker

Klinisk effekt: (se sammanställning i appendix): TARGIT-A studien visar att den ipsilaterala *lokala recidivfrekvensen* efter IORT var 1,3 resp 3,3 % efter 4 och 5 år jämfört med 0,95 resp 1,3% efter extern strålbehandling [29, 47, 48]. Vid 5 år var således risken för lokalrecidiv mer än dubbelt så stor i IORT gruppen jämfört med de som fick konventionell behandling. Riskförhållandet var av oklar anledning den omvända i det sekundära utfallsmåttet *dödlighet* som var 3,9% i IORT gruppen och 5,3% i den konventionell behandlade gruppen [47].

Patientnytta: Fördelen med intraoperativ strålbehandling är bl.a att hela strålbehandlingen kan ske i direkt anslutning till operationen. Patienten slipper därmed daglig extern strålbehandling 5 dagar i veckan i 5-6 veckor.

Komplikationer och biverkningar: IORT jämfört med konventionell strålning medför något lägre strålnings-relaterade biverkningar [26, 29, 48, 49]. Ansamlingar av blod och vävnadsvätska efter operationen var dock högre liksom förekomst av infektioner. Dessa typer av komplikationer är ovanliga oavsett behandlingsmetod. Förekomsten av allvarligare komplikationer var lägre hos de som behandlats med IORT jämfört med konventionell behandling [29].

Konsekvensanalys

Ekonomiska och praktiska/sjukvårdsorganisatoriska konsekvenser av att införa intraoperativ strålning vid bröstcancer är föremål för särskild utredning som publiceras samtidigt.



Etiska aspekter

Förutom effekten av behandlingen (godhetsprincipen) och biverkningarna (icke- skada principen) måste flera andra etiska perspektiv beaktas. Införande av IORT kan frigöra resurser för strålbehandling av andra patientgrupper t.ex. patienter i behov av palliativ strålbehandling i smärtlindrande syfte (rättvisep principen). Den potentiella risken är dock att metoden får allt för stor och snabb spridning i effektiviseringssyfte innan effekter och komplikationer klarlagts tillräckligt. Möjligt införande ökar också patienternas möjligheter till informerade val mellan jämförbara behandlingsmodaliteter (autonomiprincipen).

Den centrala etiska frågan i skrivande stund är i fall det är etiskt att betrakta behandlingseffekterna och biverkningarna som observerats i TARGIT-A studien efter 4 år respektive 5 år som jämförbara med upprepade behandlingar dagligen i 5-6 veckor där vi dessutom har lång uppföljningstid (>15år). Är värdet av att slutföra strålbehandlingen i samband med operationen så stort att det uppväger risken av att införa en metod som inte är utprövad till fullo. Det finns flera skäl till försiktighet. IORT har prövats i mer än 100 år mot olika cancerformer med hög risk för lokala recidiv (t ex hjärntumörer), med nedslående resultat utom de allra senaste åren. Studier av IORT vid bröstcancer i början av 1990-talet blev en besvikelse eftersom återfallsförekomsten var densamma som hos patienter utan strålbehandling [46, 47]. Orsakerna till detta var bl.a. oselektade patientmaterial i studierna, att behandlingsteknikerna inte var tillräckligt utvecklade avseende strålningens reproducerbarhet eller strålfältets storlek.

Nya tekniker för IORT av bröstkörteln undersöks för närvarande i flera studier [23, 26, 29, 39-45, 48] men har ännu inte tillräckligt lång uppföljningstid.

En central fråga som det inte finns definitivt svar på är hur många års observationstid erfordras i behandlingsstudier av bröstcancer för att kunna betrakta en behandling som likvärdig med en annan. Är det 10 år, 20 år eller mer? I de fall man t ex kräver en observationstid på 20 år, uppstår frågan om det är etiskt försvarbart att undanhålla patienterna under så många år en metod som avsevärt förenklar behandlingen.

Ur etisk synvinkel förefaller en mellanväg mest rimlig, att IORT enbart används inom ramen för kontrollerade studier.

Pågående relevanta utvärderingar

Den viktigaste studien av Intrabeam[®] tekniken är TARGIT-A studien som bedrivs sedan år 2000 [29]. Uppföljningen av 2232 patienter publicerades 2010 [29] och en ny uppföljning av dessa presenterades i slutet av 2012 [48, 50].

Metodrådets bedömning av kunskapsläget

Det finns i dagsläget inte tillräckligt vetenskapligt underlag för införande av intraoperativ strålbehandling (Intrabeam[®]) som rutinmetod i samband med bröstbevarande kirurgi vid bröstcancer.

Med dagens kunskapsunderlag kan det emellertid inte uteslutas att IORT leder till patientnytta och är kostnadseffektiv. Fördelarna med IORT är att strålbehandlingen kan fullföljas i



samband med kirurgiska ingreppet och delar av de strålbehandlingsresurser som i dag används för behandling av bröstcancer kan frigöras. I avvaktan på mer konklusiva resultat, bör IORT tills vidare endast användas inom ramen för studier som inte enbart fokuserar på lokalrecidiv och överlevnad utan även på patientupplevelser och kostnadseffektivitet.

Appendix: Sammanfattning av TARGIT-A studien vid 4 respektive 5 års observationstid

		Rapport år 2010 - 4 års observationstid[29]	Rapport år 2012 - 5 års observationstid[48]
Studiens mål		Jämförelse mellan konventionell extern strålbehandling i 5-6 veckor och intraoperativ strålbehandling med Intrabeam®	Jämförelse mellan konventionell extern strålbehandling i 5-6 veckor och intraoperativ strålbehandling med Intrabeam®
Studiedesign		Prospektiv och randomiserad	Prospektiv och randomiserad
Inklusionskriterier		Kvinnor med tidig bröstcancer 45 år eller äldre, tumörstorlek mindre än 3,5 cm och inga tecken på metastaser	Kvinnor med tidig bröstcancer 45 år eller äldre, tumörstorlek mindre än 3,5 cm och inga tecken på metastaser.
Ålder och antal	IORT	<45 17/1113(2%) 45–54 212/1113(19%) 55–64 443/1113(40%) 65–74 355/1113(32%) >74 86/1113(8%) 420 patienter totalt i båda grupperna eller knappt 20% av patienterna hade uppföljningstid på 4 år eller med och var lämpliga för	1721 totalt 1010 patienter har minst 4 års uppföljningstid och 611 minst 5 års uppföljningstid totalt i båda grupperna
	Konventionell	<45 10/1119(1%) 45–54 167/1119(15%) 55–64 464/1119(41%) 65–74 381/1119(34%) >74 97/1119(9%) 420 patienter totalt i båda grupperna eller knappt 20% av patienterna hade uppföljningstid på 4 år eller med och var lämpliga för	1730 totalt 1010 patienter har minst 4 års uppföljningstid och 611 minst 5 års uppföljningstid totalt i båda grupperna 1010 har minst 4 års uppföljningstid och 611 minst 5 års uppföljningstid totalt i båda grupperna.
Bortfall	IORT	17 deltagare	Inte rapporterat
	Konventionell	28 deltagare	Inte rapporterat
Lokalrekurrens	IORT	1,2% (konfidensintervall 0,53-2,71)	3,3% (konfidensintervall 2,1-5,1) 5-års data
	Konventionell	0,95% (konfidensintervall 0,39-2,31)	1,3% (konfidensintervall 0,7-2,5) 5-års data
Dödlighet	IORT	Data inte tillgängliga	3,9% (konfidensintervall 2,7-5,8) 5-års data



	Konventionell	Data inte tillgängliga	5,3% (konfidensintervall 3,9-7,3) 5-års data
--	---------------	------------------------	---

Lokalt sakkunniga

Åke Aldman

Per Anders Heedman

Elvar Theodorsson



Referenser

1. Socialstyrelsen, *Dödsorsaker 2010, 2011*, Socialstyrelsen: Stockholm.
2. Halstead, W.S., *The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894*. The Johns Hopkins Hospital Reports /Annals of Surgery, 1894. **20**(5): p. 497-555.
3. Adair, F., et al., *Long-term followup of breast cancer patients: the 30-year report*. Cancer, 1974. **33**(4): p. 1145-50.
4. Fisher, B., *Sounding board. Breast-cancer management: alternatives to radical mastectomy*. N Engl J Med, 1979. **301**(6): p. 326-8.
5. Ho, A. and M. Morrow, *The Evolution of the Locoregional Therapy of Breast Cancer*. Oncologist, 2011. **16**(10): p. 1367-1379.
6. Clarke, M., et al., *Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials*. Lancet, 2005. **366**(9503): p. 2087-106.
7. Bröstcancergruppen, S., *Nationella riktlinjer för behandling av bröstcancer*, 2012.
8. *Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. The New England journal of medicine, 1995. **333**(22): p. 1444-55.
9. *Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*. Lancet, 2000. **355**(9217): p. 1757-70.
10. Fisher, B., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer*. The New England journal of medicine, 2002. **347**(16): p. 1233-41.
11. Veronesi, U., et al., *Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer*. The New England journal of medicine, 2002. **347**(16): p. 1227-32.
12. Fisher, B., et al., *Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation*. N Engl J Med, 2002. **347**(8): p. 567-75.
13. Fisher, B., et al., *Ten-year results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation*. N Engl J Med, 1985. **312**(11): p. 674-81.
14. Arriagada, R., et al., *Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with 15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breast Cancer Group*. J Clin Oncol, 1996. **14**(5): p. 1558-64.



15. Blichert-Toft, M., et al., *Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group.* J Natl Cancer Inst Monogr, 1992(11): p. 19-25.
16. Poggi, M.M., et al., *Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial.* Cancer, 2003. **98**(4): p. 697-702.
17. van Dongen, J.A., et al., *Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research and Treatment of Cancer 10801 trial.* J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(14): p. 1143-50.
18. Bartelink, H., et al., *Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial.* J Clin Oncol, 2007. **25**(22): p. 3259-65.
19. Pignol, J.P., et al., *A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 2008. **26**(13): p. 2085-92.
20. Donovan, E., et al., *Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy.* Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2007. **82**(3): p. 254-64.
21. Giordano, S.H., et al., *Risk of cardiac death after adjuvant radiotherapy for breast cancer.* Journal of the National Cancer Institute, 2005. **97**(6): p. 419-24.
22. Levitt, S.H., et al., *Technical Basis of Radiation Therapy [Elektronisk resurs] : Practical Clinical Applications* 2012, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
23. Frühwirth, I.S., *Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs, in Health Technology Assessment, Decision Support Document nr 232012*, Lutwig Boltzmann Institut.
24. Neumaier, C., et al., *TARGIT-E(lderly) - Prospective phase II study of intraoperative radiotherapy (IORT) in elderly patients with small breast cancer.* BMC Cancer, 2012. **12**(1): p. 171.
25. Deneve, J.L., et al., *Accelerated partial breast irradiation: a review and description of an early north american surgical experience with the intrabeam delivery system.* Cancer Control, 2012. **19**(4): p. 295-308.
26. Vaidya, J.S., et al., *Long-term results of targeted intraoperative radiotherapy (Targit) boost during breast-conserving surgery.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011. **81**(4): p. 1091-7.
27. Aziz, M.H., et al., *Can the risk of secondary cancer induction after breast conserving therapy be reduced using intraoperative radiotherapy (IORT) with low-energy x-rays?* Radiation Oncology, 2011. **6**(1).



28. Welzel, G., et al., *Health-related quality of life after breast-conserving surgery and intraoperative radiotherapy for breast cancer using low-kilovoltage X-rays*. Annals of surgical oncology, 2010. **17 Suppl 3**: p. 359-67.
29. Vaidya, J.S., 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**(9735): p. 91-102.
30. Wenz, F., et al., *Early initiation of external beam radiotherapy (EBRT) may increase the risk of long-term toxicity in patients undergoing intraoperative radiotherapy (IORT) as a boost for breast cancer*. Breast, 2008. **17**(6): p. 617-22.
31. Sauer, R., et al., *Accelerated partial breast irradiation: consensus statement of 3 German Oncology societies*. Cancer, 2007. **110**(6): p. 1187-94.
32. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) is an option for patients with localized breast recurrences after previous external-beam radiotherapy*. BMC cancer, 2007. **7**: p. 178.
33. Holmes, D.R., M. Baum, and D. Joseph, *The TARGIT trial: targeted intraoperative radiation therapy versus conventional postoperative whole-breast radiotherapy after breast-conserving surgery for the management of early-stage invasive breast cancer (a trial update)*. Am J Surg, 2007. **194**(4): p. 507-10.
34. Nairz, O., et al., *A dosimetric comparison of IORT techniques in limited-stage breast cancer*. Strahlenther Onkol, 2006. **182**(6): p. 342-8.
35. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Long-term toxicity of an intraoperative radiotherapy boost using low energy X-rays during breast-conserving surgery*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2006. **66**(2): p. 377-81.
36. Kraus-Tiefenbacher, U., et al., *Intraoperative radiotherapy (IORT) for breast cancer using the Intrabeam system*. Tumori, 2005. **91**(4): p. 339-45.
37. Joseph, D.J., et al., *Prospective trial of intraoperative radiation treatment for breast cancer*. ANZ journal of surgery, 2004. **74**(12): p. 1043-8.
38. Hogle, W.P., A.E. Quinn, and D.E. Heron, *Advances in brachytherapy: new approaches to target breast cancer*. Clinical journal of oncology nursing, 2003. **7**(3): p. 324-8.
39. Sawaki, M., et al., *Phase I/II study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan*. Breast cancer, 2012. **19**(4): p. 353-9.
40. Kimple, R.J., et al., *Cosmetic outcomes for accelerated partial breast irradiation before surgical excision of early-stage breast cancer using single-dose intraoperative radiotherapy*. International journal of radiation oncology, biology, physics, 2011. **79**(2): p. 400-7.
41. Sawaki, M., et al., *A phase I study of intraoperative radiotherapy for early breast cancer in Japan*. World journal of surgery, 2009. **33**(12): p. 2587-92.



42. Piroth, M.D., et al., *Fat necrosis and parenchymal scarring after breast-conserving surgery and radiotherapy with an intraoperative electron or fractionated, percutaneous boost: a retrospective comparison*. Breast cancer, 2012.
43. Ciocca, M., et al., *In vivo dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer*. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, 2003. **69**(3): p. 285-9.
44. Orecchia, R. and M.C. Leonardo, *Intraoperative radiation therapy: is it a standard now?* Breast, 2011. **20 Suppl 3**: p. S111-5.
45. Veronesi, U., et al., *Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons*. Breast Cancer Res Treat, 2010. **124**(1): p. 141-51.
46. SBU, *Strålning i samband med operation vid tidig bröstcancer (intraoperativ strålbehandling, IORT)*, 2012, SBU Statens Beredning för Medicinsk Utvärdering: Stockholm.
47. Vaidya, J.S., et al. *Targeted Intraoperative Radiotherapy for Early Breast Cancer: TARGIT-A Trial- Updated Analysis of Local Recurrence and First Analysis of Survival*. in *CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium*. 2012. San Antonio, Texas, USA, December 4-8, 2012.
48. Vaidya, J.S. *Targeted intraoperative radiotherapy: Analysis of a randomized trial - The TARGIT-A trial*.
<http://www.asco.org/ASCOv2/Department%20Content/IMedia/Educational%20Book/PDF%20Files/2012/BC/bcs00112000019.pdf>, 2012.
49. Vaidya, J.S., et al., *The novel technique of delivering targeted intraoperative radiotherapy (Targit) for early breast cancer*. European Journal of Surgical Oncology, 2002. **28**(4): p. 447-454.
50. Vaidya, J.S. *Targit trial - Targeted Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer*. 2012 [cited 2012 November 28th]; Available from:
http://www.jayantvaidya.org/breast_cancer_surgeon/TARGIT_trial.html.
51. Frühwirth, I.S., C. Wild, and S. Geiger-Gritsch, *Intraoperative Radiotherapie bei frühem Brustkrebs*, in *Health Technology Assessment, Decision Support Document nr 0232009*, Ludwig Boltzmann Institut.



Intraoperativ strålbehandling (IORT) vid bröstcancerkirurgi

Christina Hedin, överläkare, kir klin US, Per Nodbrant, sjukhusfysiker, onkologkliniken, Länssjukhuset Ryhov, och Måns Agrup, överläkare, onk klin US,

med hjälp av Jeanette Tjerngren, operationsplaneringssköterska C-op US, och Helena Fohlin, statistiker RCC.

Frågeställning

Utreda sjukvårdsstrategiska och strukturella frågor i samband med införandet av intraoperativ strålbehandling av bröstcancer i sydöstra sjukvårdsregionen med INTRABEAM, med vilken en studie (TARGIT) pågått sedan 2000. Just nu avvaktas en publikation av denna studie, där resultat presenterades på bröstmöte i San Antonio i slutet av 2012.

Gruppens sammanfattande bedömning

Gruppens bedömning är att IORT med Intrabeamtekniken kan erbjuda ett värdefullt tillskott till behandlingsarsenalen, och om metoden införs bör den ges under bröstcanceroperationen. Storleken på patientgrupperna som kan erbjudas behandlingen är så stor att metoden bör kunna införas i regionens alla tre landsting, möjligen med delad utrustning initialt. Fördelen för de behandlade patienterna är framför allt att de slipper den externa strålbehandlingen. Om verksamheten koncentreras till sjukhus med radioterapi bedömer vi att det inte behövs ytterligare radioterapipersonal, däremot kan det behövas ytterligare resurser för operationsverksamhet eftersom operationstiden förlängs med ca 30 minuter. Konceptet innebär att det är nödvändigt att nivåstrukturera bröstcancerkirurgin inom de olika landstingen. Befintliga lokaler kan ur strålskyddssynpunkt användas. Metoden bör introduceras i kontrollerad form med definierade inklusionskriterier och formaliserad uppföljning. Metoden kan införas så snart utrustningen är levererad och personal, fr a operationspersonal, är utbildad. Den uppskattade kostnaden för IORT är betydligt lägre än för den externa behandling patienterna annars skulle ha fått.

Beskrivning av metoden samt den förväntade målgruppens storlek

Metoden innebär att man ger strålbehandling med en mobil utrustning (Intrabeam) under pågående operation. Behandlingen ges som en ersättning för eller komplement till den externa strålbehandling som annars är en del av behandlingen för dessa patienter. Metoden är ännu inte införd i Sverige. Vissa landsting har övervägt att införa intraoperativ strålbehandling, men avvaktar utvecklingen och inväntar en definitiv publikation av TARGIT studien. Ingen vårdgivare har ännu inskaffat utrustningen.



I TARGIT-studien fanns två olika strata, där man i det ena gav IORT direkt i samband med bröstcanceroperationen, och i den andra avvaktade resultatet av det postoperativa PAD-svaret. Därefter gjordes för de aktuella patienterna en ny operation enbart för IORT. Den metod som vi diskuterar motsvarar det första alternativet av dessa två.

I första hand är IORT en ersättning för extern strålbehandling. I de fall där man finner riskfaktorer vid postoperativa PAD som man inte kände till vid den preoperativa utredningen, kommer man att postoperativt komplettera med extern strålbehandling. I TARGIT-studien fick 14% av patienterna sådan tilläggsbehandling.

Det förväntade målgruppens storlek för intraoperativ strålbehandling som monoterapi under förutsättning av följande medicinska inklusionskriterier;

- ålder äldre eller lika med 50 år
- partiell mastectomi
- invasiv bröstcancer
- tumörstorlek 20 mm eller mindre
- minst en av ER eller PgR skall vara positiv
- lobulär cancer exkluderad
- inga kända lymfkörtelmetastaser.

Tabell 1 Antalet patienter är hämtat ur kvalitetsregistret för bröstcancer i sydöstra regionen.

Variabel	Villkor	Östergötland	Jönköping	Kalmar	Totalt
Diagnosår	2008 - 2011	1339	1106	805	3250
Typ av cancer	ej enbart in situ	1064	922	690	2676
Ålder	>= 50 år	866	774	609	2249
Kirurgi	bröstbevarande	412	322	269	1003
Tumörstorlek	unifokal och <= 20 mm	301	255	212	768
hormonreceptorer	minst en av ER och PR är positiv	267	231	195	693
Tumörtyp	inte lobulär	237	210	177	624
lymfkörtelmetastaser	inga kända	197	172	142	511

Ur tabellen sluter vi oss till att det i regionen fanns ca 500 patienter på fyra år som kunde lämpa sig för behandlingen, d v s ca 125 pat/år. För en grupp av patienter får man nya fynd vid postoperativt PAD som gör att man måste komplettera med extern strålbehandling. Vi har försökt uppskatta detta antal genom att ur kvalitetsregistret få fram statistik på de patienter som preoperativt bedöms uppfylla kriterierna men postoperativt visar sig ha axillmetastaser. Med ledning av detta uppskattar vi denna andel till ytterligare ca 25 pat/år. Detta innebär att



vi skattar antalet patienter som får IORT med syfte att ha det som enda behandling är ca 150/år, men av dessa behöver ca 25/år kompletteras med extern strålbehandling. Fördelningen av totalantalet patienter blir ca 60 i Östergötland, 50 i Jönköpings län och 40 i Kalmar län per år.

Hos yngre patienter där man redan preoperativt planerar en boost med extern strålbehandling mot tumörbädden, kan man överväga att i stället ge boost i form av intraoperativ strålning.

Tabell 2. Patienter, 50 resp 40 år eller yngre, som är opererade med bröstbevarande kirurgi.

Variabel	Villkor	Östergötland	Jönköping	Kalmar	Totalt
Diagnosår	2008 - 2011	1339	1106	805	3250
Kirurgi	bröstbevarande	571	436	327	1334
Ålder*	50 år eller yngre	106	82	48	236
Ålder, snävare gräns**	40 år eller yngre	11	14	7	32

Enligt det vårdprogram som nu gäller i sydöstra regionen ges boost till alla kvinnor som är 40 år eller yngre som är opererade med bröstbevarande kirurgi, men i andra regioner, bl a Stockholm/Gotland, ges boost åt kvinnor som är 50 år eller yngre. Ovanstående tabell ger en uppfattning om hur många patienter som ingår i respektive grupp i Sydöstra regionen.

Om man håller nuvarande åldersgräns blir det ett tillskott på ca 8 pat/år i regionen, om man utökar indikationen till 50 år eller yngre blir det ca 60 pat/år i hela regionen.

Sammanlagt rör det sig alltså om ca 125 pat/år som får IORT som monoterapi, och upp till 100 pat/år som får behandlingen som boost och kompletterar med extern strålbehandling.

Lokalisation av utrustningen

Vi bedömer att det totala patientunderlaget för metoden i regionen är så pass stort att den bör finnas tillgänglig i alla tre landstingen, men att man bör använda de sjukhus som idag har onkologiska kliniker (Linköping, Kalmar och Jönköping). Detta innebär att det kommer att krävas en nivåstrukturerad kring bröstkirurgin i Kalmar och Jönköpings län.

Som ett led i den regionala samverkan kan man inledningsvis tänka sig ett samägande så att stativ och utrustning för manövrering och kvalitetskontroll finns på alla tre sjukhusen, medan behandlingsröret finns i ett exemplar som kan skickas mellan de tre sjukhusen. Detta skulle



innebära en kapitalkostnad på ungefär 2/3 jämfört med om hela utrustningen fanns på alla tre sjukhusen. Detta innebär dock ett ökat behov av operationsplanering på alla tre sjukhusen och kan eventuellt riskera att mera operationstid är nödvändig. På sikt tror vi dock att det kommer att behövas en komplett utrustning på alla sjukhus som använder metoden.

Lokaler

Metoden kan användas i samma operationslokaler som är godkända för röntgengenomlysning med C-båge. Ingen ombyggnad eller ytterligare avskärmning krävs. Om det blir nödvändigt med personal i behandlingsrummet under strålningen placeras de bakom mobila strålskyddsskärmar.

Metoden innebär att tiden på operationssalen ökar. Hur stor tidsökningen blir beror på om man kan utnyttja de väntetider som ändå uppstår på operation (preparatröntgen, fryssnitt på sentinel node). Grovt uppskattar vi den ökade tiden till ca 30 min/operation i genomsnitt.

Personal/Utbildning

Vi bedömer att en förutsättning för att införa metoden är att kompetens i form av onkolog och sjukhusfysiker finns på de aktuella sjukhusen så att de regler beträffande strålskydd och kontroll av utrustning, som svensk lagstiftning föreskriver, kan uppfyllas på ett effektivt och rationellt sätt..

Utrustningen kommer att skötas av sjukhusfysiker eller radioterapisjuksköterska, och en onkolog kommer att ordinera stråldosen.

Utbildnings- och informationsinsatser, främst avseende strålskydd, kommer att krävas för operations- och narkospersonal.

Resurser

Om verksamheten bedrivs på ett sjukhus med radioterapiverksamhet kan man använda de personalresurser som redan finns, däremot leder det enligt vår åsikt till ett suboptimalt resursutnyttjande om fysiker och onkolog skall resa till övriga sjukhus i respektive län. Om man skall införa metoden innebär det att denna typ av operationer behöver koncentreras till länssjukhusen.

I regionen tillkommer ca 75-100 timmars operationstid per år, vilket fördelat på respektive län blir, Östergötland 30-40 tim, Jönköping 25-33 tim, Kalmar 20-27 tim. Kan man i regionen på respektive sjukhus optimera och på länsnivå strukturera operationsverksamheten finns en möjlighet att klara det utökade antal operationstimmar med befintliga resurser.

Om tillgången till operationssalar är en flaskhals riskerar man att producera färre operationer per operationsdag med denna metod, uppskattningsvis 3 operationer per operationssal och dag i stället för i många fall 4. Detta kan ur ett patientperspektiv medföra längre väntetider till kirurgisk behandling.

Eftersom metoden med intraoperativ strålning innebär en väntan för kirurgen under den pågående stråbehandling är det en fördel om kirurgen har tillgång till mer än en



operationssal för att kunna påbörja/utföra en annan operation under tiden som strålbehandling pågår.

Patienter som opereras med bröstbevarande kirurgi och portvaktkörtelkirurgi och som kan vara aktuella för IORT är en grupp patienter som näst in till alla kan opereras inom dagsjukvård. Ur operationsplaneringssynpunkt är dessa patienter lämpliga att opereras tidigt under dagen för att kunna beredas att återvända hem efter en tids postoperativ kontroll på uppvakningsavdelningen.

Kostnad och kostnadseffektivitet

Uppskattning av kostnader direkt för Intrabeam

Vi har försökt uppskatta kostnaderna för Intrabeam, och har räknat på två grundläggande alternativ. Det ena innebär att vi har ett stativ + utrustning för kvalitetskontroll på var och en av de tre sjukhusen, men att behandlingsröret alternerar mellan de tre sjukhusen. Det andra innebär att alla tre sjukhusen har varsin komplett utrustning. I första alternativet har vi fått en kostnadsuppgift på 12 Mkr totalt, det andra alternativet ger en kostnad på 6 Mkr per komplett utrustning, dvs totalt 18 Mkr. I båda fallen har vi räknat med en avskrivning på 10 år, dvs en årlig kostnad på 1,2 Mkr i alternativ 1 och 1,8 Mkr i alternativ 2.

Till dessa kapitalkostnader kommer ett serviceavtal på behandlingsröret som kostar 450 000 kr/år per behandlingsrör, dvs 0,45 Mkr/år i alternativ 1 och 1,35 Mkr/år i alternativ 2.

Dessa kostnader är fasta per tidsenhet, och genomsnittspriset per behandling är alltså helt beroende på hur många patienter som behandlas per år.

De kostnader som tillkommer per behandling, alltså rörliga kostnader, har vi uppskattat enligt följande:

- En applikator kostar 37 000 kr och kan steriliseras ca 100 gånger, alltså ca 400 kr/behandling
- Sterilisering av en applikator ca 100 kr/behandling
- Engångsmateriel på operation (inklädsl av behandlingsapparaten): 220 kr/behandling
- Kostnaden för den ökade tid på operationssal som behandlingen tar: Vi har fått olika kostnadsuppgifter från Linköping och Jönköping, men skattar en genomsnittlig kostnad för 30 minuter extra på op-sal till 5 000 kr/behandling
- Kostnad för arbetstid för sjukhusfysiker, onkolog och den ökade tiden för kirurgen uppskattas till ca 1 500 kr/behandling
- Totalt skattar vi alltså de rörliga kostnaderna (=marginalkostnaden för en behandling) till 7 220 kr/behandling



Om vi nu kombinerar den fasta kostnaden, utslagen på ett antal patienter, med den rörliga, får vi följande resultat:

Alternativ 1 (gemensamt behandlingsrör):

150 pat/år: 18 220 kr/behandling

200 pat/år: 15 470 kr/behandling

Alternativ 2 (tre kompletta utrustningar)

150 pat/år: 28 220 kr/behandling

200 pat/år: 22 970 kr/behandling

Dessa priser kan jämföras med extern strålbehandling, där genomsnittskostnaden för en behandlad patient ligger på ca 50 000 kr.

Vid boostbehandling, alltså där man ger en utökad stråldos mot operationsområdet, skattar vi merkostnaden för en extra behandlingsplan och åtta extra fraktioner till ca 10 – 15 000 kr, att jämföra med marginalkostnaden för en Intrabeam-behandling på drygt 7 000 kr.

Patientperspektiv

Huvudindikationen för IORT är för de patienter som har låg risk för recidiv, eftersom dessa patienter kan få IORT som enda strålbehandling och därmed slippa extern behandling.

Med ett införande av IORT är det möjligt att andelen bröstbevarande kirurgi kommer att öka eftersom en del av de patienter som idag opereras med mastektomi (hela bröstet bortopererat) väljer det för att slippa extern strålbehandling. Idag finns tydliga skillnader inom regionen i frekvensen mastektomerade patienter vid olika sjukhus.

Fördelen med IORT partiell bröstbestrålning är att patienten slipper resa fram och tillbaka till strålbehandlingsenheten för att få extern strålbehandling under tre till fem veckor. En del patienter, främst äldre, upplever att resor fram och tillbaka till strålbehandlingsavdelningen är alltför betungande, och väljer idag att få hela bröstet bortopererat trots att det ur ett längre prognostiskt perspektiv är likvärdigt att bli opererad med bröstbevarande kirurgi och extern strålbehandling.

Ur ett patientperspektiv är det en klar vinst att behandlingstiden kraftigt förkortas, så att istället för tumörkirurgi och strålbehandling under 3-5 veckor efter operation med start 4-12 veckor postoperativt, blir patienten färdigbehandlad med både kirurgi och strålbehandling i samma seans. Patienten slipper då den icke värdeskapande väntetiden på en behandling.



I en liknande patientgrupp genomförs den svenska s k KOHORT-studien, där man avstår från postoperativ strålbehandling bl a med motiveringen att man då minskar risken för annan sjukdom sekundär till strålbehandlingen (hjärtsjukdom, lungsjukdom, sekundära tumörer) samtidigt som den större recidivfrekvensen inte bör medföra någon skillnad i total mortalitet. Studien blev färdiginkluderad för några månader sedan och resultat finns ännu ej. En tanke med IORT är också att minska risken för sjuklighet sekundär till extern strålbehandling, och detta motsägs inte av resultaten som presenterades i San Antonio.

För de patienter med hög risk för recidiv där man från början planerar boost mot tumörområdet kan denna ges med IORT. För patienten vinner man dels att man kan få en större konformitet i strålbehandlingen eftersom behandlingen ges mot den faktiska sårhålan, dels att den externa behandlingen går nära två veckor snabbare (man avstår från åtta fraktioner).

Gruppens bedömning av kunskapsläget

Data som är presenterade från TARGIT-studien på San Antonio Breast Cancer Symposium hösten 2012 talar för en högre recidivfrekvens i IORT-armen än i kontrollarmen, som fick konventionell extern strålbehandling. För hela gruppen är recidivfrekvensen 3,3 % för IORT-armen och 1,3 % för kontrollarmen. Det förtjänar dock att påpekas att det stratum som fick IORT i samband med den primära operationen – på det sätt som vi planerar att göra – hade en ökad risk för lokalt recidiv på 1 procentenhet, medan det stratum som fick behandlingen i ett tvåseansförfarande hade en ökad risk för lokalrecidiv på 3,7 procentenheter.

Medianuppföljningen av patienterna är 2,4 år, endast 1222 pat (35%) är uppföljda i 5 år.

Vår bedömning är att resultaten talar för att IORT inte är signifikant sämre än extern strålbehandling i den grupp patienter som fått IORT i samband med primäroperationen.

Sjukvårdsperspektiv

- De patienter som behandlas med IORT behöver ytterligare 30 minuter i genomsnitt på operationssal vilket kan leda till att man inte hinner med lika många operationer per operationssal och arbetsdag
- Bröstkirurgin måste nivåstruktureras så att de patienter som är aktuella att ge behandling med IORT opereras på något av de sjukhus som har tillgång till metoden
- Om man väljer metoden med en samägd behandlingsapparat kan detta leda till problem för operationsplaneringen, eftersom de operationer som skall göras med IORT då måste samordnas på vissa operationsdagar. Detta kan innebära att målnivåer för tid till behandling inte kommer att kunna uppfyllas inom regionen.
- De patienter som får IORT som enda strålbehandling slipper extern behandling, vilket frigör strålbehandlingskapacitet på de onkologiska klinikerna för andra grupper av cancerpatienter



- Utrustningen kan även användas för IORT av andra diagnoser om kapaciteten medger det. Detta blir dock svårt om man väljer modellen med samägd utrustning.
- Införande av IORT i vår region kommer att innebära intresse för hospiteringar på de sjukhus där metoden används vilket innebär att tid måste avsättas för dessa delegationer.
- Om vi inför denna teknik blir vi förmodligen den första regionen i landet som gör det, och det skulle kunna medföra ett ökat inflöde av utomlänspatienter

Samhällsperspektiv

- IORT ger en lägre kostnad per behandling än den externa strålbehandlingen, genomsnittskostnaden för IORT är ungefär hälften genomsnittskostnaden för motsvarande externa behandling
- Vid IORT som boost är marginalkostnaden för den behandlingen något lägre än den uppskattade marginalkostnaden för 8 extra fraktioner extern strålbehandling
- De patienter som får IORT som enda behandling slipper resor för sin externa strålbehandling. Detta sparar resurser för samhället och patienten, dels i form av reseersättning, dels i vissa fall för sjukskrivning under strålbehandlingen
- Miljöperspektiv - ett räkneexempel: Om vi antar att patienten i genomsnitt har 50 km enkel resa till strålbehandlingen, och att 150 patienter får vardera 25 behandlingar, blir detta ett resande på 375 000 km per år – motsvarande mer än nio varv runt jorden!

Ordlista

- IORT = intraoperativ strålbehandling, d v s strålbehandling som ges i samband med operation
- Boost = vid strålbehandling att ge en högre stråldos till en mindre volym som tilläggsbehandling, i detta sammanhang mot det område där tumören ursprungligen suttit