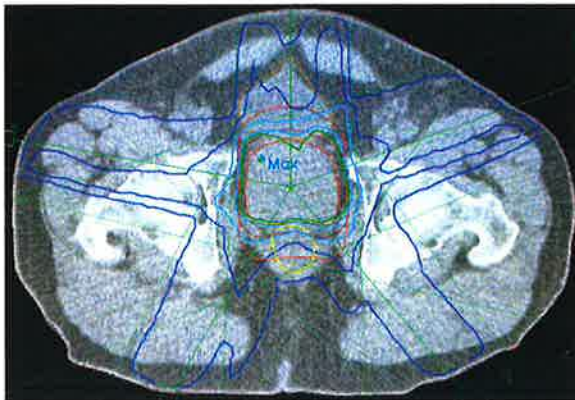
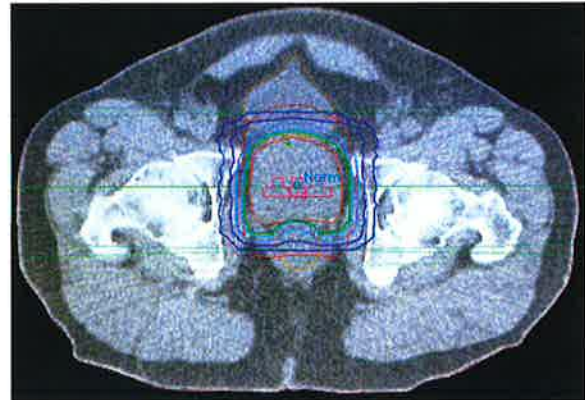


# PROTONTERAPICENTRUM



Prostatatumör / IMRT-fotoner



Prostatatumör / protoner

## Huvudrapport om förutsättningar för ett protonterapicentrum

Akademiska sjukhuset i Uppsala den 28 juni 2002

Framsidas dosbilder framtagna av sjukhusfysiker Ulf Isacson,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala.

# Innehåll

	Sid
Sammanfattning	4
1. Utredningen	6
2. Utvecklingen av protonterapi	7
3. Den medicinska nyttan	7
4. En protonterapianläggning	9
5. Preliminära ekonomiska beräkningar	12
6. Uppsala som lokaliseringsort	14
7. Fortsatt projekt	15
8. Slutsatser	15
9. Förslag	17

## Bilagor

Bil 0 Utredningen – mål och genomförande	23
Bil 1 Proposal for a hospital-based proton therapy facility in Uppsala – pre-investigation	25
Bil 2 Proton- och lättjonsstrålning	41
Bil 3 Antalet patienter som är lämpliga för protonterapi	47
Bil 4 En protonterapianläggning	55
Bil 5 Lokalisering av en protonterapianläggning	61
Bil 6 Kalkylunderlag och investeringskalkyl	73
Bil 7 Referenser	80
Bil 8 Tankar kring organisationsfrågor	81

Kontaktperson i PT-gruppen är chefsläkare Leif Lyttkens, Akademiska sjukhuset,  
018-611 50 44, leif.lyttkens@adm.uas.lul.se

## Sammanfattning

På initiativ av sjukhusdirektören för Akademiska sjukhuset i Uppsala har en utredning genomförts av förutsättningarna för ett protonterapicentrum i Uppsala. Utredningen har av naturliga skäl ej undersökt andra tänkbara lokaliseringar i Sverige än Uppsala. Utredningens resultat redovisas i föreliggande huvudrapport, vilken kan sammanfattas som följer:

- I Sverige finns ett nätverk av specialister inom strålningsterapi och radiofysik, vilka sedan ett antal år verkat bl.a. i syfte att skapa förutsättningar för ett nationellt cancerbehandlingscentrum för strålning med protoner och/eller lätta joner. Akademiska sjukhuset har aktivt deltagit i detta nätverk och har dessutom en egen lång klinisk erfarenhet av behandling med protonstrålning. Föreliggande rapport kan förhoppningsvis utgöra ett visst bidrag till preciseringen av erforderliga förutsättningar för att driva denna utveckling vidare.
- Protonbestrålning är främst avsedd för kurativ behandling av solida, icke spridda, djupt liggande tumörer som är lokaliserade nära intill strålningskänslig frisk vävnad. Utredningen konkluderar att det förefaller finnas en övertygande medicinsk grund att anta att behandling med protonbestrålning för ett antal tumörtyper är överlägsen de idag tillgängliga bästa terapeutiska alternativen. (Dock saknas i stor utsträckning kontrollerade Fas III-studier som kvantifierar de terapeutiska effekterna av protonbestrålning.) Akademiska sjukhuset har beräknat att det finns 1 900–2 900 patienter per år i Sverige som skulle vara lämpliga eller mycket lämpliga för protonterapi.
- En medicinskt dedicerad anläggning för protonbestrålning kräver en egen byggnad och komplicerad, tung specialutrustning, sammanlagt en investeringsutgift som preliminärt beräknas uppgå till 560 mkr. En anläggning kan idag köpas i stort sett nyckelfärdig vad gäller grundutrustningen. Tiden från beslut till driftsstart har beräknats till tre år. Man beräknar att cirka 1 000 patienter per år kan behandlas i en anläggning som drivs med full kapacitet på ett normalt 1-skift.
- Det kan finnas en möjlighet att tätjoniserande strålning (lätta joner som litium-, kol- eller syrejoner) kan innebära ännu större medicinska fördelar än protonbestrålning, framför allt vad avser dåligt syresatta tumörer. Samtidigt skulle en anläggning för lättjonsterapi erfordra en större investeringsutgift och i viss utsträckning kräva en dedicerad anläggningsutveckling. I rapporten behandlas översiktligt för- och nackdelar med protonterapi och lättjonsterapi. Utredningen har dock, i överensstämmelse med uppdraget, i huvudsak fokuserat på protonterapi.
- Driftskostnaderna (*exklusive* avskrivningar och räntekostnader) för en protonterapianläggning skiljer sig inte väsentligt från motsvarande kostnader för konventionell strålbehandlingsverksamhet. För att i en finansiell kalkyl täcka även kapitalkostnaderna krävs emellertid att man höjer genomsnittlig prisnivå med 71%. (För en prostatacancerbehandling som idag prislistebetras med 71 000 kr för Akademiska sjukhusets utomregionpatienter skulle motsvarande protonbehandlingskostnad i så fall bli 121 000 kr.) Ett alternativ vore att höja priset med hälften, 35%, samtidigt som man ökar patientvolymen genom 12-timmars utnyttjande av anläggningen.
- I rapporten förs ett resonemang om kostnadseffektiviteten för protonterapi. Det finns indikationer, dock ännu utan statistiskt belagd evidens, på att kostnaden vid protonterapi för att uppnå 1 QALY (ett vunnet levnadsår) för vissa tumörtyper skulle kunna vara cirka 50 000 kr, vilket i cancersammanhang kan anses vara en relativt låg kostnad.

- En investering i ett protonterapicentrum i Uppsala kan inte göras av Landstinget i Uppsala län ensamt eller med regionen enbart som patientupptagningsområde. Ett protonterapicentrum måste vara en rikssatsning genomförd i samverkan mellan olika geografiskt spridda intressenter.

- Finansieringen av ett protonterapicentrum har i sig legat utanför utredningens uppdrag. Det torde dock finnas tänkbara finansieringslösningar, men det har varit svårt att bearbeta och utreda dessa utan en solid medicinsk värdering av protonterapi som bas och utan stöd av en nationell uppbackning. Finansieringsfrågorna måste föras högt upp på dagordningen i nästa projektsteg, om man väjer att gå vidare i förberedelserna av ett eventuellt nationellt protonterapicentrum i Sverige. (Efter PT-projektets avrapportering har en tänkbar finansieringsstruktur skisserats mycket preliminärt och presenterats för Akademiska sjukhusets ledning).

- Utredningen rekommenderar sjukhusledningen att gå vidare i projektet. Den föreslår att ledningen tar ett stop/go-beslut om sjukhusets eventuella medverkan i en nationell protonterapi-satsning senast under hösten 2002. Om beslutet blir att gå vidare åtminstone ytterligare en processfas måste ledningen kraftfullt arbeta för en lokal förankring och för att stärka pågående processer för nationell samverkan inom området. Utredningen har dock ej närmare övervägt hur denna nationella samverkan bäst skall organiseras.

Ett led i detta arbete skulle möjligen kunna vara att Akademiska sjukhuset/Uppsala formellt kandiderar som lokaliseringsort för ett nationellt protonterapicentrum.

- Förutsatt att processen att skapa ett nationellt protonterapicentrum drivs vidare pekar utredningen på behovet av ett antal nyckelåtgärder i nästa processsteg:

- att fortsatt aktivt medverka i den nationella gruppen av strålningsonkologer och -fysiker
- att skapa en fruktbar och effektiv samverkansstruktur (inledningsvis i projektform) med andra intressenter utanför Landstinget i Uppsala län och Akademiska sjukhuset
- att avdela erforderliga resurser för att driva processen vidare
- att utreda och förhandla tänkbara finansieringslösningar
- att lägga fast lämplig lokalisering; vid lokalisering av ett protonterapicentrum till Uppsala måste Akademiska sjukhuset närmare utreda och ta ställning till de lokaliseringalternativ på eller i nära anknytning till sjukhusområdet, som beskrivs i föreliggande rapport
- att utreda tekniska förutsättningar och specifikationer för en protonterapianläggning,
- att fortsatt utveckla nuvarande protonterapiverksamhet vid The Svedberglaboratoriet

- Det är avslutningsvis utredningens uppfattning att Uppsala har stora förutsättningar att ge en god rammiljö för ett nationellt protonterapicentrum. Ett sådant centrum borde med ömsesidigt utbyte ha nära kliniska och vetenskapliga relationer med till exempel Rudbecklaboratoriet, The Svedberglaboratoriet, Pet-centrum och med Akademiska sjukhusets diagnostiska och terapeutiska resurser inom onkologiområdet.

# 1. Utredningen

## Utredningsuppdrag

Sjukhusdirektören för Akademiska sjukhuset föranstaltade i februari 2002 om en utredning av förutsättningarna för ett protonterapicentrum i Uppsala. Uppdrag och upplägg för utredningen, vilken har drivits i projektform (Protonterapiprojektet, PT-projektet), beskrivs i bilaga 0, sid 23.

Utredningens resultat, vars slutsatser och rekommendationer tidigare presenterats i ett sammanfattningsmemo, redovisas i denna huvudrapport.

## Utredningsbakgrund

I Akademiska sjukhusets "Strategisk plan 2000 för den högspecialiserade vården" är cancer vården ett av tre centrala profilmråden fram, varav cancer vården är ett. Inom protonterapiområdet har Akademiska sjukhuset lång egen klinisk erfarenhet och har under en följd av år arbetat med utveckling och studier av behandlingsprotokoll, gantries, radiobiologiska modeller, dosplaneringsalgoritmer etc. I en intern utredning under hösten 2001 (se bilaga 1), vilken utgjort en bas för PT-projektet, har erfarenheter och utvecklingslinjer inom protonterapiområdet sammanfattats.

I Sverige finns sedan några år en nationell grupp av forskare och kliniska specialister inom onkologi och strålningsfysik, vilken verkar för att befrämja utvecklingen i Sverige av den strålningsterapeutiska arsenalen till att omfatta också protoner och/eller lätta joner (andra än protoner). Gruppen består av onkologer och radiofysiker från samtliga universitetssjukhus i Sverige. Särskilt under det senaste året har gruppen aktiverat sig för en nationell samling med syftet att realisera ett rikscentrum för högspecialiserad cancerbehandling med protoner/lättjoner. Inom Karolinska Sjukhuset har sedan ett antal år ett intensivt arbete drivits med målsättningen att utveckla en anläggning för lättjonsterapi. Arbetet har drivits i samverkan med ledande universitetssjukhus i Tyskland, Frankrike, Italien och Österrike inom ramen för European Network for Light Ion Therapy (ENLIGHT).

Utredningsuppdraget till PT-gruppen skall ses mot den ovan refererade bakgrunden. Det har varit angeläget för sjukhusledningen att precisera under vilka förutsättningar och på vilket sätt Akademiska sjukhuset kan bidra i den pågående utvecklingsprocessen. Med utgångspunkt från den egna erfarenheten har det därvid varit naturligt att i första hand fokusera på förutsättningarna för ett nationellt protonterapicentrum i Uppsala.

## Beslutsfaktorer

Beslut om ett eventuellt framtida rikscentrum för proton- eller lättjonsbehandling bör sannolikt grundas på tre byggstenar: den medicinska basen, den ekonomiska basen och samverkansbasen. Underst – och helt avgörande för beslutsbyggets hållfasthet – måste det finnas en solid *medicinsk bas*. Den medicinska nyttan av protonterapi måste vara odiskutabel. Man måste kunna precisera de cancertypfall för vilka det finns tydliga behandlingsfördelar med protonterapi jämfört med konventionell strålbehandling med fotoner och elektroner. Den *ekonomiska basen* måste förankras i den medicinska och tydligt söka kvantifiera de ekonomiska förutsättningarna: anläggnings-specifikationer, en finansiell investeringskalkyl, en hälsoekonomisk analys samt finansieringslösningar för en protonterapianläggning. Den tredje beslutskomponenten, *samverkansbasen*, måste vila på de båda övriga. Samtidigt torde det vara uppenbart att det knappast går att realisera ett nationellt terapicentrum om man saknar en fast samverkansstruktur för många skilda intressenter, samarbetsmodeller för patientremittering, gemensamma åtaganden av flera landsting, etc). PT-projektet har särskilt fokuserat på de två första byggstenarna och har endast skissartat berört det tredje. Rapporten har i grova drag disponerats på samma sätt.

## 2. Utvecklingen av protonterapi

Fysikaliska karaktäristika för protonstrålar – Bragg-toppfenomenet, energinivåer, möjligheten att magnetiskt böja och forma en stråle av laddade partiklar – var tidigt kända. Redan 1946 föreslog Robert R. Wilson att dessa egenskaper skulle användas inom strålningsonkologin. Medicinsk behandling med protonstrålning enligt dessa principer kom att genomföras främst som ett bihang till den omfattande kärnfysikaliska forskning som efter andra världskriget drevs vid ledande universitetscentra i USA och Europa. Uppsala universitet (nuvarande The Svedberg-laboratoriet) var jämte Harvard och Berkeley i USA föregångare och behandlade redan 1957 de första patienterna med protonstrålning. Fram till idag har ca 31 000 patienter totalt i världen behandlats med protonterapi, därav ca 20 000 de senaste åtta åren.

Ett av skälen till den långsamma utvecklingen inom protonterapiområdet har varit att det tidigare inte funnits några dedicerade medicinska protonterapianläggningar. Det har inte heller förrän i slutet av 1990-talet funnits kommersiellt tillgängliga och någorlunda utprovade helhetslösningar för en protonanläggning. Ett annat skäl torde vara att den diagnostiska arsenalen, dosplaneringsinstrumenten och den finlokala kontrollen av strålleveransen inte varit tillräckligt utvecklade för att man skulle kunna helt utnyttja de teoretiska fördelarna med protonterapi.

Sedan något år är detta inte längre fallet. Ett sjukhus som t.ex. Akademiska sjukhuset har idag i princip alla de kringresurser (röntgen, nukleärmedicin, magnetröntgen, datortomografi, dosplaneringsprogram för protonstrålning osv) som krävs för optimalt utnyttjande av en protonterapianläggning.

Idag finns ett tiotal anläggningar i världen som behandlar patienter med protonterapi. De två största, vilka också är dedicerade medicinska anläggningar, ligger i Loma Linda CA (startår 1990, 1000 patienter per år) respektive Boston MA (MGH, startår 2001, beräknad kapacitet: 700 patienter per år). Därutöver är enligt uppgift ett drygt halvdussin (Kina, Japan, USA, Tyskland, Italien) beslutade eller planerade för de närmaste åren. Förmodligen står vi inför ett genombrott. Självklart kommer det dock aldrig att finnas en anläggning på varje universitetssjukhus. Patientunderlaget tillåter helt enkelt inte detta. Man skulle kunna hävda att vi behöver ett eller två protonterapicentrum i hela Norden. Frågan är var de(t) skall lokaliseras. Anläggningar för lättjonsterapi finns idag i Tyskland (Darmstadt) och Japan (Chiba och Hyogo). Fram till idag har cirka 1 500 patienter behandlats med kol- och syrejoner.

## 3. Den medicinska nyttan

### Målet för protonterapi

Följande bild från Tyskland torde i stort sett vara giltig också för Sverige och övriga västvärlden:

”22% of all cancer patients have localised tumours which are successfully treated by surgery, 12% are successfully treated by conventional radiotherapy, 6% have localised tumours which are successfully treated by a combination of surgery and radiotherapy, 5% have metastatic tumours which are successfully treated by chemotherapy and 37% have metastatic tumours and receive palliative treatment. The remaining 18% have localised tumours where treatment has failed to produce local control.”

Detta beskriver i ett nötskal den utmaning och uppgift som fortsatt ligger framför cancerforskningen och vårdsamhället totalt.

För en femtedel av alla nya cancerpatienter (ca 8 000/år i Sverige) torde ytterligare utveckling av kirurgisk metodik och strålbehandling vara den främsta utvägen till ökad möjlighet till bot. Protonterapi torde vara ett mycket viktigt behandlingsalternativ för att åstadkomma åtminstone en förbättrad prognos för dessa patienter samtidigt som riskerna för biverkningar minskas.

Huvudmålet för protonterapi är solida icke metastaserande tumörer belägna djupt i kroppen och/eller i nära grannskap till strålkänsliga organ eller vävnader.

För barn med denna typ av tumörer, vilka totalt sett är en ganska liten patientgrupp, borde protonterapi nästan undantagslöst innebära fördelar (bättre tumörkontroll genom högre dos i tumören, mindre bestående men och färre senbiverkningar) jämfört med konventionell foton- eller elektronterapi. För vuxna patienter finns en samlad erfarenhet som relativt entydigt indikerar god terapeutisk effekt (och överlägsenhet jämfört med konventionell strålterapi) för okulära melanom, skallbastumörer som chordom och kondrosarkom, endokrint aktiva hypofys-tumörer, struptymörer, vissa typer av prostatatumörer samt för arteriovenösa missbildningar i hjärnan. Erfarenheterna från behandling av andra tumörer med protonterapi är mer begränsad. Bl.a. anser många strålningsspecialister att det finns tydliga motiv att (utöver huvud/skalle, barn, prostata) också behandla vissa typer av bröstcancer och lungcancer.

## Beräkning av patientunderlag

Inom Akademiska sjukhuset har en beräkning gjorts av antalet patienter i Sverige som är lämpliga eller mycket lämpliga för protonterapi (se bilaga 3). Med utgångspunkt från publicerade studier och egen praktisk erfarenhet har man inom ramen för PTP bedömt att det i Sverige finns 1 900–2 900 nya cancerfall per år (dvs ca 21–32 patienter per 100 000 invånare), där det vore medicinskt fördelaktigt och motiverat att behandla med protonterapi. Motsvarande uppskattningar från andra befintliga och planerade protonterapianläggningar utanför Sverige ligger kring 20 patienter/100 000 invånare. Mer konservativa branschuppskattningar anger 11–20 patienter/100 000 invånare. Sjukhusets egna beräkningar förefaller genomarbetade och realistiska och ger en intressant första grund för val av behandlingsstrategier i ett inledningsskede för ett eventuellt framtida protonterapicentrum. Det är dock viktigt att strålningsspecialisterna i Sverige fortsatt och fördjupat bedömer patientpotentialen.

## Jämförelse med dagens "gold standard"

Teoretiskt borde behandlingseffekterna på tumörer som är djupa och/eller kritiskt belägna bli bättre eller minst lika bra och dosbelastningen på omgivande frisk vävnad bli mindre för protonbestrålning än för de mest avancerade formerna av fotonterapi (IMRT). Allmänt finns det dock inte ännu några mer omfattande kliniska bevis för detta även om en mindre stråldos på normal frisk vävnad aldrig kan vara till nackdel, utan enbart en fördel. Avsaknaden av randomiserade, kontrollerade fas III-prövningar där protonterapi jämförs med konventionell strålbehandling är påtaglig.

Någon systematisk analys av "cost-effectiveness" för behandling av cancerpatienter med protonstrålning har ej gjorts inom PT-projektet. Det kan vara svårt att kvantifiera detta på ett fulltäckande sätt med utgångspunkt från i dag tillgängliga kliniska effektdata. De beräkningar vi kunnat ta del av främst från USA pekar dock entydigt på positiva samhällsekonomiska effekter för protonbehandling av t ex ögonmelanom och chordom i skallbasen men också av prostatatumörer. De kirurgiska alternativen för ögonmelanom och prostatacancer ger så svåra men och försämringar i livskvalitet att även relativt små förbättringar i 5-års överlevnadstid efter behandling med protonstrålning (som inte har dessa negativa effekter) måste anses vara fullt tillräckliga för att man skall välja denna behandlingsmodalitet även om den är något dyrare.

## Lätta joner

Det bör här också tydligt konstateras att man inom den internationella och svenska strålningsexpertisen anser att det kan finnas en möjlighet att tätjoniserande strålning med en hög LET-komponent (lätta joner som litium-, kol- och syrejoner) kan innebära potentiellt ännu högre medicinska fördelar än protonterapi, framförallt vad gäller långsamväxande och dåligt syresatta tumörer. Biverkningsbild och klinisk erfarenhet för lättjonsterapi torde dock i dagsläget inte



vara särskilt väl kartlagd. Lättjonsterapi kräver dessutom ännu mer omfattande och tyngre byggnads- och utrustningsinvesteringar. Förhållandet mellan protonterapi och lättjonsterapi behandlas mer ingående i bilaga 2.

## 4. En protonterapianläggning

### Kravspecifikation

Ett nationellt protonterapicentrum kommer att ha en tydlig forskningsinriktning med tonvikt på systematisk klinisk utveckling. Samtidigt måste de viktigaste tekniska och byggnadsfunktionella kraven på en protonterapianläggning ta utgångspunkt i anläggningens primäruppgift: att förmedla omsorgsfull (huvudsakligen kurativ) vård till allvarligt sjuka patienter. Detta måste samtidigt göras på ett kostnadseffektivt sätt. Anläggningen måste också erbjuda goda arbetsmiljöbetingelser för engagerad personal. Kraven på tillförlitlighet, driftssäkerhet och strålskydd måste vara mycket högt ställda. "Down-time" för en anläggning är inte bara allvarlig ur driftsekonomisk synvinkel utan medicinskt oacceptabel för en cancerpatient under påbörjad strålbehandling.

Kraven på en protonterapianläggning kommenteras översiktligt i bilaga 4. Utöver rent finansiella begränsningar blir följande (delvis överlappande) faktorer kritiska vid val av och utformning av en anläggning för protonterapi:

- tekniska specifikationer (se utkast i bilaga 4)
- patientflöde (inklusive effektivt anläggningsutnyttjande)
- funktionalitet (arbetseffektivitet)
- driftsekonomi
- driftssäkerhet inklusive hög "up-time"
- strålskydd
- arbetsmiljö
- patientanpassning inklusive patienthotellkapacitet.

### Anläggningsalternativ

I bilaga 4 beskrivs översiktligt två olika alternativ för en medicinskt dedicerad protonterapi-anläggning.

*Det första alternativet* utgår från ungefär samma utrustningskonfiguration som använts för MGH:s nyligen öppnade anläggning i Boston och som levererats av det belgiska företaget IBA. Tumörvolymen upp till 1000 cm<sup>3</sup> kan behandlas med uniform dos in till ett kropps djup av 30 cm.

Anläggningen har fyra behandlingsrum varav två är försedda med roterande gantryn, ett är försett med rak stråle och det fjärde är oinrett och avsett för framtida expansion. Dessutom finns utrymme där protonstrålen tas ut för icke medicinsk forskning. Som accelerator används en specialkonstruerad cyklotron som ger en protoningångsenergi på upp till 230 MeV. Strålen i gantryrummen levereras genom en "Pencil Beam Scanning Nozzle" vilken ger maximala möjligheter att behandla även stora tumörer med en homogen dos nästan helt begränsad till själva tumören.

Ett omfattande datorstyrprogram för samordningen av anläggningens olika enheter har tagits fram av tillverkaren. Den totala investeringen för anläggningen inklusive byggnad och alla nödvändiga instrument, dosplaneringsprogram och kringutrustning beräknas preliminärt uppgå till 560 mkr. Se även avsnittet Preliminär investeringskalkyl. Teknisk livslängd för protonbestrålningsdelen anges till minst 30 år. Anläggningen kan, på grund av valet av accelerator, i framtiden *inte* utvidgas till att omfatta även lättjonsterapi.

*Det andra alternativet* har i princip samma protonprestanda och allmänna kapacitet som det första. Det utgår emellertid från en synchrotron som accelerator. Därmed kan det fjärde rummet utrustas för behandling med lättjoner, när man anser detta vara lämpligt någon gång i framtiden.

Anläggningen blir mer komplicerad och utrustningen måste delvis specialkonstrueras. Eventuella gantries för lätta joner torde bli väsentligt tyngre än för protoner (troligen omkring 80 ton jämfört med cirka 30 ton). Detta alternativ kan kräva längre intrimningstid och vara mer känsligt för driftsstörningar eftersom man inte kan köpa en nyckelfärdig anläggning på samma sätt som för IBA-alternativet. Den totala investeringen kommer att vara klart högre än för det första alternativet. Det har inte varit möjligt att inom ramen för P-projektet fastställa hur mycket dyrare en sådan anläggning skulle bli.

*Ett tredje alternativ*, vilket utreddes av Akademiska sjukhuset för några år sedan, utgick från kompletterande investeringar inom The Svedberglaboratoriet (injektor, konstruktion av nytt gantryhuvud mm), då beräknat till totalt 60 mkr. Investeringen skulle kräva en uppgörelse med The Svedberglaboratoriet om heltidsutnyttjande av behandlingsrummen - i stället för nuvarande 10 veckor per år. Man beräknade att ca 150–200 patienter per år skulle kunna behandlas. Investeringen genomfördes aldrig och har ej närmare utretts inom PT-projektet.

## Lokalisering

Med utgångspunkt från de anläggningspreciseringar som gjorts inom PT-projektet och som sammanfattas i Bilaga 4 har ett tiotal tänkbara lokaliseringalternativ i Uppsala granskats översiktligt. (Det har av naturliga skäl legat helt utanför projektet att utvärdera andra lokaliseringar än Uppsala.) Av dessa alternativ har fem ansetts lämpliga eller mycket lämpliga med utgångspunkt från följande kriterier: byggnadsstorlek (en basyta på cirka 45m x 70m, 3 våningar varav ca 1,5 våning under jord), planstatus, tomttillgänglighet, expansionsmöjligheter och byggnationslämplighet. Detaljerade utredningar av de byggnadstekniska och -ekonomiska förutsättningarna för de olika lokaliseringalternativen har dock ej gjorts inom PT-projektet.

Den översiktliga granskningen visar på fem tänkbara lägen för ett protonterapicentrum:

- 1) på tomten omedelbart väster om Dag Hammarskjölds väg och söder om f.d. Wallenberg-laboratoriet
- 2) på tomten omedelbart väster om Dag Hammarskjölds väg och norr om mikrobiologen
- 3) på området tvärsöver Sjukhusvägen mot Rudbecklaboratoriet där Landstingsservice har vissa verkstäder och en telefonväxel
- 4) på sjukhusområdet i omedelbar anslutning sydväst om den nuvarande strålbehandlingskliniken
- 5) på sjukhusområdet norr om hand-plastik-öroncentrum och onkologkliniken, delvis på nuvarande besöksparkeringsplats.

De beskrivna alternativen torde alla ha skilda fördelar och nackdelar. Det har dock inom PT-projektets ram inte framkommit något som indikerar att det skulle finnas avgörande tekniska svårigheter att finna en godtagbar lokalisering i Uppsala för en protonterapianläggning. Tvärtom indikerar den preliminära analysen att det finns flera mycket lämpliga och attraktiva lokaliseringalternativ på eller i mycket nära anslutning till sjukhusområdet. De föreslagna preliminäralternativen måste dock utredas mer i detalj innan man kan ta ställning till vad som vore den optimala lokaliseringen.

Genomgången av de olika lokaliseringalternativen beskrivs närmare i bilaga 5.

## Hotellkapacitet

Patienterna vid ett nationellt protonterapicentrum kommer huvudsakligen att vara polikliniska med annan hemort än Uppsala. Lämpliga hotellfaciliteter inom kommunen är därför ett av randkraven för ett centrum. Det av Akademiska sjukhuset planerade patienthotellet, vilket beräknas stå färdigt 2004, kan antas ha tillräcklig rumskapacitet för att tillgodose åtminstone större delen av det behov av inkvartering för patienter som genereras av ett protonterapicentrum. Dessutom finns god tillgång på kommersiella hotellrum inom 500–1 500 meter från sjukhuset. Tillgången på patienthotellplatser torde därför inte utgöra en kritisk faktor för en lokalisering av en nationell protonterapianläggning till Uppsala.

## Driftsorganisation

Organisation och arbetsrutiner för en protonterapianläggning skiljer sig vad avser den löpande vården inte väsentligt från en modern strålbehandlingsavdelning med konventionell fotonstrålning. Utrustningen i anläggningen är dock väsentligt mer komplicerad och kräver något mer resurser på tekniker- och underhållssidan. Ett eventuellt protonterapicentrum i Uppsala kommer naturligtvis att organiseras i nära samverkan med onkologkliniken, röntgenavdelningen och andra diagnostiska specialiteter inom Akademiska sjukhuset. Ett grovt driftsorganisationsförslag för en anläggning har diskuterats inom PT-projektet, främst som underlag för kalkylantaganden, och redovisas mycket översiktligt i bilaga 6.

Den största skillnaden i profil mellan ett protonterapicentrum och en konventionell strålbehandlingsavdelning kommer troligen framför allt att ligga dels i betoningen av klinisk och preklinisk forskning dels i upptagningsområdets storlek (nationellt eller möjligen skandinaviskt/internationellt). Strålbehandlingen vid en eventuell protonterapianläggning i Uppsala måste redan från starten integreras med ett systematiskt och långsiktigt kliniskt forskningsprogram i syfte att dokumentera effekterna av protonterapi och att optimera dosering och olika kombinationsterapier. Verksamheten inom centret kan med fördel kopplas ihop med den medicinska fakultetens forskningsverksamhet och läkar- och vårdutbildning. Samverkan med Rudbecklaboratoriet, The Svedberglaboratoriet och Pet-centrum borde vara viktigt och ömsesidigt fruktbart.

## Upptagningsområde och nationell samverkan

Patientunderlaget för en protonterapianläggning måste sökas minimum inom hela Sverige, möjligen inom Skandinavien. Ett centrum måste av dessa skäl (och av finansieringsskäl) vara en riksangelägenhet. Det kommer att kräva en nationell uppslutning såväl i besluts- och förberedelseprocesserna som i driftsfasen. Patienter måste refereras till anläggningen från i princip alla landsting i Sverige. Goda kontakter med Norge, Finland och Danmark (och Balticum?) måste upparbetas. Nätverket av strålningsspecialister med klinisk och sjukhusfysisk inriktning vid universitetssjukhusen och andra sjukhus där onkologisk klinik finns i Sverige måste involveras i förankringsprocessen. Det samma gäller också kliniska onkologer mer allmänt. Om inte dessa tydligt accepterar protonterapi som en etablerad del i behandlingsarsenalen eller som en lovande metod väl värd att testa i en (randomiserad) klinisk studie och i stället rutinmässigt favoriserar den lokala IMRT-utrustningen får inte ett PT-centrum tillräckligt patienttillflöde för att vara samhällsekonomiskt motiverat.

## Tidsaspekter

Total tid för projektering, upphandling och byggande kan (något konservativt) beräknas till tre år från ett definitivt beslut om ett protonterapicentrum. I praktiken torde detta med erforderliga besluts- och förberedelseprocesser innebära att driftsstart kan beräknas till tidigast 2007.

## 5. Preliminära ekonomiska beräkningar

### Finansiell kalkyl

En finansiell investeringskalkyl redovisas i bilaga 6 och sammanfattas här. I kalkylen har följande grundantaganden gjorts:

- Total investeringsutgift 560 mkr (se avsnitt 6 och bilaga 4).
- Ekonomisk livslängd 20 år. 5% kalkylränta. Alla beräkningar har gjorts med utgångspunkt från år 2002.
- Beräkningen av intäkter per patient har baserats på de avgifter som Akademiska sjukhuset debiterar utomregionpatienter.
- Anläggningens 1-skiftskapacitet är 960 patienter per år eller cirka 15 000 flerfältfraktioner per år. Full kapacitet antages uppnådd 2 år efter driftsstart. Bemanningen för en anläggning vid full kapacitet är 36 helårsbefattningar.

Med de antaganden och beräkningar som gjorts kommer en protonterapianläggning att generera 53 mkr i intäkter per år vid full kapacitet (2002 års penningvärde). Samtliga driftskostnader exklusive kapitalkostnaderna uppgår till 37 mkr, vilket ger ett årligt överskott till täckning av investeringsutgiften på 16 mkr. Nuvärdet av dessa framtida överskott uppgår till 175 mkr. För att de framtida överskotten skall få ett nuvärde motsvarande investeringen, 560 mkr, kan man förändra antagandena enligt nedan. Realistiskt räknat kan break-even dock inte uppnås enbart genom ökning av patientvolymen eller genom minskning av driftskostnaderna.

**a)** för att nå break-even, efter en genomsnittlig prisökning av t.ex. 35%, måste *dessutom* driftskostnaderna vid oförändrad patientvolym reduceras med 50% vilket ger en total bemanning för anläggningen på 18 helårsbefattningar

**b)** för att nå break-even, efter en genomsnittlig prisökning av t.ex. 35%, måste *dessutom* antalet patienter per år öka med 54% till 1 440 patienter per år; detta kan man åstadkomma utan tilläggsinvesteringar genom en ökad bemanning och 12 timmars drifttid per dag

**c)** man kan också nå break-even med oförändrad patientvolym priset per patient ökas med 71% i förhållande till dagens debiteringsnorm vid Akademiska sjukhuset

**d)** man kan naturligtvis även nå kalkylmässig balans genom en annan mix av ingående parametrar, alternativt i kombination med en inriktning mot de behandlingsgrupper som ger störst marginalöverskott.

**aa)** Att reducera kostnaderna med 50% i förhållande till kalkylantagandena, vilka ligger på den sparsamma sidan snarare än på den extravaganta, torde vara en fullständig omöjlighet.

**bb)** Att öka drifttiden till 12 timmar vore däremot betydligt mer genomförbart. Flera av de kalkyler vi sett för proton- eller lättjonsanläggningar utgår från en effektiv behandlingstid på 12 tim/dag för att bättre utnyttja den stora anläggningsinvesteringen. MGH:s protonterapienhet i Boston har i utgångsläget ett 10 timmars arbetsschema men överväger redan att öka denna tid. Problemet skulle snarast komma att ligga i att säkra ett tillräckligt patientinflöde. Med ett riksinlag och behovet att rekrytera patienter långt utanför Uppsala-regionen skulle en utökning med närmare 500 patienter per år kunna utgöra en betydande utmaning.

**cc)** Möjligheten till avgiftsökning är mer svårbedömd och kanske också mer sjukvårdspolitiskt svårhanterbar.

## Kostnadseffektivitet

Med utgångspunkt från den kliniska erfarenhet som finns idag och med vissa rimliga extrapoleringar skulle man emellertid kunna föra följande resonemang. Akademiska sjukhuset prislistevavgift för en 30-fraktioners strålbehandling för en prostatacancerpatient är 70 639 kr. Antag att man med protonbestrålning kan öka totaldoseringen i tumören från 70 Gy till 78 Gy samtidigt som dosbelastningen på omgivande frisk vävnad minskar i förhållande till effekterna av konventionell radioterapi. Antag vidare att den förväntade genomsnittliga överlevnadstiden för en standardpopulation ökar från 5 år till 6 år med en sådan protonregim (plus möjliga förbättringar i livskvalitet genom lägre biverkningar). En sådan tydlig medicinsk förbättring skulle då ställas mot en ökning av behandlingskostnaden med 71% till 120 793 kr, dvs en kostnadsökning på 50 154 kr.

Gör man liknande beräkningar för t.ex. skullbassarkom eller barncancertumörer är den potentiella medicinska effekten ännu tydligare även om dessa tumörgrupper är mer sällsynta i absoluta tal. Såsom påpekats tidigare saknas för det angivna prostataexemplet otvetydig medicinsk evidens i form av resultat från kontrollerade, randomiserade fas III-studier. Inom såväl onkologiområdet som andra medicinska områden är det emellertid lätt att hitta andra behandlingsmodaliteter än protonterapi där en total kostnadsnivå på 121 000 kr och en kostnad för ett vunnet levnadsår på cirka 50 000 kr för allvarligt sjuka patienter är allmänt accepterade.

Någon god kunskap om kostnadseffektiviteten, dvs kostnad per vunnet (kvalitetsjusterat) levnadsår finns inte inom medicinen, men olika beräkningar har gjorts. I SBU-utredningen om cytostatikabehandling (SBU, 2001) uppgick i allmänhet dessa kostnader för cytostatika till 100 000–250 000 kr/QALY. Vid ovarialcancerbehandling med Taxol, vilket infördes i Sverige för drygt 5 år sedan, visade studierna på drygt 200 000 kr/QALY. Om medelpatienten vinner 1 QALY, antingen genom att överlevnaden ökar och/eller biverkningarna minskar, blir kostnadseffektiviteten cirka 50 000 kr för protonbestrålning, en i medicinska sammanhang mycket låg siffra för nya behandlingar. Även om medelvinsten bara är 0.25 QALY (3 månader) är kostnadseffektiviteten god (20.000 kr/QALY). Svårigheten ligger alltså i att bedöma hur sannolikt det är att uppnå de effekter som strålningsexpertisen bedömer vara möjliga med protonterapi.

## Investeringen som forskningsatsning

Det mest radikala sättet att nå balans i kalkylen mellan investeringsutgiften och beräknade framtida överskott är att öka priserna med måttliga 35% samt att *dessutom* reducera (inte själva anläggningsinvesteringen i sig men) kalkylbeloppet för utgångsinvesteringen med ca 195 mkr till 365 mkr. Detta är inte så långsökt som det kan låta. Ett väsentligt syfte med ett protonterapi-centrum är grundläggande forskning och utveckling, dvs primärt att genom systematisk klinisk forskning öka kunskaperna om effekter och biverkningar för protonbestrålning och för olika slags doskombinationsterapier. Man kan då hävda att 195 mkr har sin grund i ett FoU-ändamål, för vilket man inte kan ställa upp normala ekonomiska avkastningsmål. Svårigheten i detta tankesätt blir att avväga denna betydande FoU-investering mot andra långsiktiga forskningsatsningar. Hur skall detta göras? Av vem? Frågan skulle bli lättare att hantera om man lyckades strukturera finansieringen av ett protonterapi-centrum på ett sådant sätt att en del av finansieringsbehovet täcks av forskningsmedel.

## Finansiering

Finansieringen av ett protonterapi-centrum har legat utanför utredningens uppdrag. Det torde vara tämligen meningslöst, åtminstone enligt utredarens uppfattning, att bearbeta olika tänkbara finansieringslösningar utan en solid medicinsk värdering av protonterapi som bas och utan stöd av en nationell förankringsprocess.

Här måste dock understrykas att finansieringen av ett protonterapi-centrum måste anses vara en absolut nyckelfråga för att ett centrum skall kunna realiseras och att dessa frågor måste föras

högt upp på dagordningen om man väljer att gå vidare. Att t.ex. Landstinget i Uppsala län ensamt skulle förmå finansiera ett protonterapicentrum förefaller orealistiskt.

Efter protonterapiprojektets avrapportering har en tänkbar finansieringsstruktur preliminärt skisserats och presenterats för Akademiska sjukhusets ledning. För att kunna gå vidare enligt den skisserade strukturen eller enligt någon annan modell, krävs dock fördjupade utredningar på några punkter.

## 6. Uppsala som lokaliseringsort

PT-projektet har varken haft uppdraget eller sammansättningen att kunna bedöma lämplig lokaliseringsort i Sverige för ett eventuellt framtida nationellt protonterapicentrum. Utredningen vill dock enkelt konstatera att Uppsala vore en mycket bra lokaliseringsort och skulle ha mycket att erbjuda ett nationellt protonterapicentrum:

- ett välutvecklat universitetssjukhus med hög kompetens inom relevanta terapeutiska, strålningsfysikaliska och diagnostiska discipliner och med ett modernt onkologocentrum med erfarenhet av utomregionpatienter
- lång erfarenhet inom medicinsk protonbehandling (den enda i Sverige)
- ett universitet som har djup forskningstradition inom partikelfysik och som långsiktigt satsat på ett antal internationella spetscentra inom de naturvetenskapliga och medicinska fakulteterna, varav ett – Rudbecklaboratoriet – är inriktat på cancerforskning
- optimalt geografiskt och kommunikationsmässigt läge för ett nationellt patientupptagningsområde
- kvalificerade resurser för patientstöd inklusive ett, vid tidpunkten för driftstarten av en eventuell protonstrålningsanläggning, nybyggt patienthotell
- tänkbara lokaliseringslägen vilka innebär attraktiva byggnads- och arbetsmiljöbetingelser för den personal och de forskare som skall arbeta i anläggningen
- en bra kommunal närmiljö för nyinrekryterad personal till anläggningen, liksom för lokalrekryterade anställda.

Huruvida ett protonterapicentrum i Uppsala skulle vara organisatoriskt/legalt associerat med Akademiska sjukhuset eller helt fristående får fortsatta förankrings- och beslutsprocesser utvisa. Helt klart torde dock vara att ett sådant centrum, oavsett den formella organisationen, måste samverka intimt med sjukhuset, inte bara vad gäller onkologiklinikerna och de diagnostiska funktionerna inom sjukhuset, utan också vad avser andra kliniker och allmän infrastruktur. Detta borde i hög grad kunna vara till ömsesidigt utbyte. Samverkan med Uppsala universitet (Rudbecklaboratoriet, The Svedberglaboratoriet och andra institutioner) vad gäller forskning och akademisk utbildning förefaller också väsentlig.

## 7. Fortsatt projekt

Det förefaller uppenbart att en investering i ett nationellt centrum för strålningsterapi inte kan göras av ett landsting ensamt eller med enbart en sjukvårdsregion som patientupptagningsområde. Ett protonterapicentrum måste vara en riksatsning, genomförd i samverkan mellan olika geografiskt spridda intressenter. Som framgår av rapporten är dessutom investeringen i en nationell anläggning i sig både tung och tekniskt komplicerad. Dessa förhållanden gör den fortsatta besluts- och förebereidelseprocessen förhållandevis komplex och svårorganiserad. I bilaga 8 skisseras några konkreta idéer kring organisationen av det fortsatta projektarbetet. För att kunna gå vidare någorlunda spårbundet räcker inte något slags akademiskt kollegialt ledarskap utan det behövs en fast styrning, projektstruktur och projektledning. I detta avseende skiljer sig inte arbetet med ett protonterapicentrum från andra komplexa anläggningsinvesteringar inom eller utanför hälsovårdssegmentet.

## 8. Slutsatser

PT-projektets viktigaste slutsatser sammanfattas nedan. Avsnittet är för tydlighetens skull skrivet ganska rakt på sak och utan alltför omfattande motiveringar eller referenser.

### Medicinska motiv

Ekvationen ”tydligt bättre 3-D konformitet” plus ”ungefär likvärdig Relative Biological Effect” borde grovt förenklat ge resultatet ”bättre effekt och lägre biverkningar” för protonterapi jämfört med ”gold standard” konventionell fotonbestrålning. Hur stora fördelarna är har man ännu inte lyckats precisera annat än för enstaka tumörmålgrupper. Strålningsexpertisen själv verkar dock övertygad om att protonterapi har alla förutsättningar att medföra ett stort steg framåt för strålterapi på motsvarande sätt som då coboltbestrålning ersattes med linjäracceleratorer. Även vid tidpunkten för detta modalitetsskifte saknades systematisk klinisk erfarenhet av den då nya strålterapien.

### Patientunderlag

Kapaciteten i den skisserade protonterapianläggningen körd på 1-skift är ungefär 1 000 patienter per år. Patientunderlaget i Sverige för en anläggning förefaller i sig vara tillräckligt enligt gjorda beräkningar. Svårigheten blir snarast att hitta de praktiska modellerna för en riksomfattande patientremittering. Möjligen kan det vara nödvändigt, speciellt i en inledningsfas, att söka patientupptagning även utanför Sverige. Såvitt bekant finns inga mer definierade planer inom övriga nordiska länder på satsningar i en protonterapianläggning.

### Ny strålmodalitet

Anledningarna till den förhållandevis långsamma utvecklingen av protonterapien över åren har antytts tidigare i detta memo: de stora initialinvesteringarna, otillräcklig diagnostisk precision etc. Cancerforskningens slagsida under ett antal år mot metastasangripande läkemedel kan också ha verkat hämmande. Mycket tyder dock på att protonterapien nu är på väg mot ett genombrott. Patienter och sjukvårdspolitiker kommer troligen att i ökande utsträckning ställa frågan varför denna nya strålmodalitet inte tillhandahålls i Sverige.

### Protoner och lättjoner

Såväl protonterapi som lättjonsterapi har fördelar jämfört med den mest avancerade idag tillgängliga fotonterapien (IMRT). Hittills ackumulerade kliniska erfarenheter är större, om än begränsade, för protonterapi än för lättjonsterapi. Biverkningarna för protonterapi är (åtminstone för ett antal tumörtyper) klart mindre för protonterapi än för konventionell fotonterapi.

Biverkningsbilden för lättjoner (He, Li, C eller O) är inte praktiskt studerad i någon större utsträckning. I gengäld förefaller lättjoner kunna ge fördelar i behandlingen av hypoxiska och långsamväxande tumörer. Den stora skillnaden idag mellan protonstrålning och lättjonsstrålning ligger kanske i anläggningskonstruktionen och i driftssäkerheten. En protonterapianläggning bygger i större utsträckning på beprövad teknologi och systemsamordnade enskilda huvudkomponenter.

Mycket tyder också på att en eventuell bredare terapeutisk tillämpning av bestrålning med lättjoner ligger 10–15 år framåt i tiden, medan protonterapi redan idag är en klinisk praktisk realitet för ett antal tumörindikationer. Det ideala för ett protonterapicentrum vore möjligen att planera det initialt för enbart protonterapi, men att det ges tekniska möjligheter att komplettera med lättjonsfaciliteter i ett 10-årsperspektiv. Det har inte varit möjligt inom PT-projektet att uppskatta vad det skulle kosta i tilläggsinvestering att skapa en sådan ökad flexibilitet och om det verkligen är värt (t.ex. av säkerhetsskäl) att bygga in denna större flexibilitet i ett protonterapicentrum. Teknisk drift och säkerhet för de båda alternativen har ej heller kunna utvärderas. Dessa faktorer är av avgörande betydelse för en operativ nationell protonterapienhet.

## **Risken för framtida tekniksprång**

För en så stor investering som en protonterapianläggning med en ekonomisk livslängd på förslagsvis 20 år är det viktigt att försöka värdera risken att den blir obsolet i förtid på grund av utvecklingen inom angränsande behandlingsformer. Ingen av tillfrågade experter har med övertygelse kunnat peka på att nya modaliteter (typ anti-angiogenesterapi, borinfångningsterapi, immunoterapi, genmodifiering etc) skulle väsentligt påverka behovet av lokal tumörbehandling. Kirurgi och strålbehandling kommer att vara väsentliga komponenter i kurativ behandling av tumörsjukdomar under överskådlig framtid. Tvärtom kan man se ett ökat behov av lokal tumörkontroll vid primär tumörbehandling i kombination med andra behandlingsformer i takt med att behandlingarna vid spridd cancer förbättras. IMRT med fotoner förfinas sannolikt ytterligare under den kommande femårsperioden genom den utveckling av befintliga strålkällor som pågår hos de ledande kommersiella leverantörerna. Detta kan eventuellt i någon utsträckning minska den relativa fördelen för protonterapi, men kan inte förändra den grundläggande fördelen i den inversa dosprofilen hos protoner och lätta joner.

## **Kostnadseffektivitet och investeringskalkyl**

Allt tyder på att det medicinska värdet av protonbehandling för ett antal tumörtyper är avsevärd både vad gäller effekt och vad gäller reducerade biverkningar. En finansiell kalkyl för en protonterapianläggning indikerar att driftskostnaderna (exklusive kapitalkostnader) för protonterapi jämfört med konventionell strålbehandling ökar med inemot 20%. Skall även räntekostnader och avskrivningar täckas ökar kostnaderna med cirka 70% (mer eller mindre beroende på vilka antaganden man gör beträffande räntesatser, avskrivningstider, osv). Man kan dock hävda att kostnadsökningar i denna nivå för svårt sjuka cancerpatienter är rimliga mot bakgrund av möjligheterna till ökad överlevnad (och mot bakgrund av de kostnadsökningar som är allmänt accepterade inom sjukvården för vissa betydligt dyrare cancerläkemedelsbehandlingar). Att som bas för ett beslut om ett eventuellt protonterapicentrum kvantifiera den absoluta samhälls-ekonomiska betydelsen av detta ställt mot bästa möjliga alternativterapi för varje enskild tumörtyper torde dock inte vara möjligt med tillgängliga kliniska effektdata. Resonemangen under Avsnitt 5 illustrerar förhoppningsvis i någon mån det relativa värdet av protonterapi.



## Risakanalys

Någon djuplodande finansiell riskanalys har inte gjorts. En sådan måste göras i kommande steg i beslutsprocessen för en eventuell riksanläggning för protonbestrålning. Redan nu kan man spekulera i att den svåraste risken att hantera inte ligger i det medicinska värdet eller i patientunderlaget, kanske inte heller i den höjda avgiftsnivå som kommer att erfordras. Den största osäkerhetsfaktorn ligger sannolikt i stället i den lokala refereringsbenägenheten. Även om patientunderlaget i Sverige mer än väl räcker till måste tillflödet av utomregionpatienter på något sätt säkerställas. Det borde dock gå att hitta lösningar för detta problem om man har en genomtänkt plan för förankring och kunskapsförmedling under förberedelserna för ett eventuellt rikscentrum.

## Rekommendation

Utifrån det försök till medicinsk grundvärdering som gjorts blir utredningens rekommendation till Akademiska sjukhuset att gå vidare med åtminstone en processfas. Detta bör dock göras i nära samverkan med andra landsting och andra universitets- och regionsjukhus i Sverige. Syftet bör vara att skapa förutsättningar för en nationell satsning på ett protonterapicentrum. I avsnitt 9 lämnas ett antal förslag till åtgärder mot denna bakgrund.

## 9. Förslag

På bas av framlagda analyser och slutsatser vill utredningen lägga fram följande förslag till Akademiska sjukhusets ledning:

### 1. *Fatta stop/go-beslut senast hösten 2002*

Sjukhusledningen bör ta ställning till hållbarheten i de framlagda slutsatserna senast under hösten 2002 samt avgöra om/hur man vill gå vidare. Ett "go"-beslut behöver inte innebära ett slutgiltigt ställningstagande, utan kan vara ett beslut att göra vissa fördjupade utredningar samt att med begränsad resursavsättning vidta åtgärder enligt punkt 2 nedan, vilka förstärker förutsättningarna för en framtida protonstrålningsanläggning i Sverige.

I ett mellansteg kan sjukhuset naturligtvis göra t.ex. fördjupade ekonomiska kalkyler innan man tar ställning. Det är dock utredningens uppfattning att detta inte skulle ge sjukhuset väsentligt annorlunda information än den som finns i huvudrapporten. Dessutom skulle fortsatt de grundläggande frågorna om nationell samverkan, förankring och finansiering inte kunna tacklas förrän ett ställningstagande gjorts.

### 2. *Förstärk arbetet med en nationell förankring*

Ett nationellt strålterapicentrum måste på något sätt göras som en rikssatsning genom samverkan mellan olika geografiskt spridda intressenter. För att kunna förverkliga en så pass investerings- tung satsning som ett protonterapicentrum krävs samtidigt en relativt fast styrning, projektstruktur och projektledning. Detta kommer troligen för Akademiska sjukhuset att innebära en viss balansgång mellan att vara aktiv pådrivare i beslutsfasen för en nationell anläggning och att samverka med och kanske även i vissa avseenden underordna sig andra intressenter i sjukvårdssverige. Det är viktigt att relativt snart hitta en struktur för en sådan samverkan mellan berörda intressenter och att göra upp en plan för nationell förankring. En sådan plan utgår sannolikt från existerande samarbeten inom den nationella strålningsterapigruppen och universitets- och regionsjukhusen men bör dessutom innehålla kontakter med Socialdepartementet, landsting, Cancerfonden osv. Planen måste ta upp frågan om hur man åstadkommer ett brett engagemang från kliniska onkologer i allmänhet över hela Sverige (inte enbart strålnings-

specialisterna). Formerna för att åstadkomma engagemang blir säker många: personliga kontakter, arbetsgrupper, utredningar, symposier, information, lobbying etc. Det viktiga blir troligen målmedvetenheten och uthålligheten i arbetet.

### *3. Kandidera formellt som lokaliseringsort*

Som deltagare i den nationella besluts- och förankringsprocessen bör Akademiska sjukhuset, efter vederbörlig lokal förankring, formellt informera övriga intressenter att Uppsala/Akademiska preliminärt är berett att vara värd för ett nationellt protonterapicentrum. En sådan officiell deklaration borde underlätta den fortsatta processen genom att tydliggöra vilka alternativ som är tillgängliga.

### *4. Genomför kompletterande utredningar*

På ett par punkter bör sjukhuset enligt utredarens uppfattning avdela erforderliga resurser och själv göra kompletterande utredningar oberoende av hur den nationella förankringsprocessen organiseras. Den viktigaste punkten av dessa berör lokaliseringsfrågan. Det är väsentligt att fastställa ett tänkbart tomtläge för en protonterapianläggning och att säkra en nödvändig planreservering för detta läge. Detta vore en viktig symbol för Akademiska sjukhusets engagemang och tro på projektet men också sannolikt en viktig konkurrensfaktor när olika geografiska lägen övervägs. Man måste dessutom räkna med att beredningen av lämplig plats för en protonterapianläggning tar tid på grund av de komplicerade planförhållandena och på grund av andra (konkurrerande) utbyggnadsbehov inom sjukhusområdet och näraliggande markområden.

### *5. Diskutera nyckelaktiviteter inom ramen för en nationell förankring*

Förberedelserna för ett nationellt protonterapicentrum kräver arbete i projektform i ett antal nyckelaktiviteter. Dessa torde bl.a. omfatta:

- att fortsatt aktivt medverka i den nationella gruppen av strålningsonkologer och -fysiker
- att skapa en fruktbar och effektiv samverkansstruktur, inledningsvis i projektform, med andra intressenter utanför Landstinget i Uppsala län
- att utreda och förhandla tänkbara finansieringslösningar
- att lägga fast lämplig lokalisering
- att utreda de tekniska förutsättningarna och specifikationerna för en anläggning.

### *6. Utnämning av en PT-projektledare*

Ett protonterapicentrum är väsentligt mycket mer än en byggnad med vissa strålningsterapeutiska kapaciteter. Det är också en komplex organisation, ett internationellt kompetenscentrum, en klinisk forskningsverksamhet, ett akademiskt utbildningscentrum osv. Det kräver en ledning på plats flera år innan byggnaden invigs. Enligt utredarens uppfattning kräver en nationell protonterapisatsning en heltidsengagerad "champion" med djup klinisk strålningsonkologisk erfarenhet och sannolikt också med internationell forskarstatus kopplad med otvetydiga personliga ledaregenskaper och ett personligt engagemang för uppdraget. Denna måste ha förmågan och viljan att attrahera andra högkompetenta specialister och forskare till enheten. Beroende på hur projektet utvecklas kan man säkert också tänka sig att efter något/några år göra en stafettväxling mellan den initiala projektledaren och den person som skall leda verksamheten i det operativa driftsskedet. När, hur och av vem en sådan ledare utses är dock en svår avvägningsfråga. Berörda intressenter bör sannolikt överväga hur profilen för en ledare skall se ut och hur man skall ställa sig i rekryteringsfrågan.

### *7. Genomför PT-stödande åtgärder*

Det torde finnas ett antal stödande åtgärder för Akademiska sjukhuset (som antingen planeras eller som kan övervägas) vilka kan vara viktiga för sjukhuset med enbart ett regionalt perspektiv och helt oavsett en eventuell framtida protonterapisatsning. Stödet innebär att åtgärden utöver

sitt omedelbara huvudsyfte även blir en viktig ingrediens i bedömningen av förutsättningarna för en nationell protonterapianläggning. Utredaren vill här peka på ett antal tänkbara åtgärder. Akademiska sjukhuset bör överväga att genomföra eller accelerera åtgärderna. Vissa av dem torde kräva förhållandevis små ekonomiska satsningar. Något försök till prioritering av åtgärderna görs ej här.

- Investering i en pet/ct-anläggning (15–20 mkr?). En protonterapianläggning kräver denna diagnostiska möjlighet antingen inom sjukhuset eller dedicerat för anläggningen.
- När nya Pet-centrum realiseras på det så kallade Glunttenområdet bör nuvarande pet-centrum (på sikt?) kunna övertas av Akademiska sjukhuset och styras mot en mer kliniskt orienterad och sjukhusdedicerad verksamhet.
- Arbeta in protonstrålningsbehandling (för vissa primärindikationer?) i regionalt onkologiskt centrums liggande regionala vårdprogram. Ta initiativ till införande också i nationella vårdprogram.
- Utveckla nuvarande protonterapiverksamhet vid The Svedberglaboratoriet ytterligare, bl.a. som en förberedelse för ett eventuellt framtida protonterapicentrum, vilket tidigast torde vara inkörsklart år 2006–2007. Utvidga klinikprogrammet mer systematiskt för andra indikationer än nuvarande huvudinriktning (dvs benigna och maligna tumörer i huvudet). Mer medel för gantryutveckling? Ytterligare någon läkartjänst? Utverka mer tid från The Svedberglaboratoriet?
- Förstärk onkologiklinikens utvecklingsarbete. Mer klinisk forskning? Fler publikationer? Mer strålbehandling i palliativt syfte? Stimulera till ökat utnyttjande av pet-diagnostik i onkologiklinikens löpande verksamhet. Onkologikliniken är en viktig länk i sjukhusets strategiska plan och en viktig intäktsbas från utomregionpatienter alldeles oberoende av en eventuell framtida protonterapianläggning.
- Ta initiativ till förberedande hälsoekonomiska studier av protonstrålningsterapin. Vid uppbyggnaden av verksamheten vid ett protonterapicentrum borde systematiska hälsoekonomiska analyser vara en viktig komponent i utvecklingen av långsiktiga behandlingsstrategier. Planeringen för sådana analyser borde dock kunna starta redan nu.
- Ta initiativ till en utbyggd (vidare)utbildning av strålbehandlingssjuksköterskor vid sjuksköterskeutbildningen.
- Inkludera på något sätt behovet av mark och lokaler för ett protonterapi centrum i Dispositionsplan 2000 (Akademiska sjukhusets tioårsplan för verksamhetsinriktning och lokalbehov).



# Bilagor



# Utredningen – mål och genomförande

**Allmän uppdrags- och rapportbeskrivning:** Sjukhusdirektören för Akademiska sjukhuset föranstaltade i februari 2002 om en utredning av förutsättningarna för ett protonstrålningscentrum i Uppsala. Utredningsuppdraget lämnades till HEMAG Företagskonsult med Hans Malmberg som utredare och med Leif Lyttkens som uppdragsgivare inom UAS. Utredningen har drivits i projektform, med en Styrgrupp bestående av närmast berörda specialister inom UAS inom klinisk radiologi, onkologi och sjukhusfysik.

Utredningens resultat presenteras i föreliggande Huvudrapport. Rapporten har sammanställts av utredaren och översiktligt granskats av Styrgruppens medlemmar, vilka också författat ett antal bilagor. Utredaren ansvarar dock ensam för slutsatser och värderingar i rapporten i den mån inte annan författare angivits.

**Uppdragsgivare:** Leif Lyttkens

**Projekt mål:** Förstudie syftande till ett praktiskt användbart beslutsunderlag för UAS avseende behandlingsekonomi och investeringskalkyl för en protonstrålningsanläggning i Uppsala. Slutrapporten, som beräknas avlämnas senast 24 maj 2002, skall göra det möjligt för UAS att avgöra om och hur sjukhuset skall gå vidare med en fördjupad utredning och finansieringsanalys.

**Styrgrupp för projektet:** Leif Lyttkens (sammankallande), Erik Blomquist, Bengt Glimelius, Erik Grusell, Eva Hapaniemi, Olafur Jakobsson, Hans Malmberg (projektledare), Göran Rikner, Ingela Turesson.

**Projektgrupp:** Har sammansatts ad-hoc efter konstaterade utredningsbehov med utnyttjande av relevant fack-kompetens inom UAS. Bland annat har utöver Styrgruppens medlemmar också Ulf Isacson, Anders Montelius och Suzanne Rehn-Eriksson utfört specialutredningar i projektet.

**Administrativ assistans:** Inger Östh

**Möten i styrgruppen:** tisdag 19 februari, måndag 18 mars, tisdag 23 april, tisdag 14 maj

**Intervjuer inom ramen för projektet:**

- Enskilda medlemmar i Styrgruppen har intervjuats och lämnat värdefulla bidrag i projektet vid upprepade tillfällen, ingen nämnd och ingen här glömd.
- Utöver detta har ett trettiotal kortare och längre intervjuer inom och utom UAS genomförts.





**Proposal for a hospital-based proton therapy  
facility in Uppsala – pre-investigation**

**Bengt Glimelius  
020221**

# **Proposal for a hospital-based proton therapy facility in Uppsala – pre-investigation**

## **Summary**

Therapy with protons and, in the future, possibly also slightly heavier ions (so called light ions) with a high-LET component, has great potential for producing major improvements of radiation therapy. Better systemic treatments may actually increase this potential. It will then become even more important to decrease risks of late normal tissue damage when treating bulky tumour sites. The background to and the rationale for a dedicated proton therapy facility are described. It is our suggestion that representatives for the Akademiska sjukhuset, Uppsala, County Council of Uppsala and the University of Uppsala use the document as a basis for an investigation of the possibilities to locate the facility close to Akademiska sjukhuset. The investigation must consider the practical, economical, political and legal aspects of a Nordic (or at least National) resource with the location suggested above.

## **Background**

In parallel with the development of new biologically-based treatments, improvement of local tumour control will remain a major aim in the strategy to cure more patients with cancer. The new treatments will most likely only eradicate isolated cancer cells or small subclinical deposits without being able to inactivate the many millions of tumour cells in a macroscopically visible tumour. It is therefore necessary to continue to improve the established local methods, surgery and radiotherapy in order to remove the bulk of the tumour. With better systemic therapies, it is actually possible that the importance of the local modalities will increase [19]. They must then be used in a much more refined way than presently done in order to minimise the negative consequences. Surgery will probably remain the preferred therapeutic choice, but at many sites, radiotherapy will be advantageous. The different types of therapy are not necessarily exclusive and often used in a complementary way.

## **Radiotherapy has improved**

Treatment optimization using external radiation beams has two tasks, firstly, to deliver a sufficiently high dose in tumour-cell-containing volumes and, secondly, to give as low dose as possible to surrounding tissues at risk of negative consequences. Major improvements in dose delivery have been seen through the decades. Sophisticated beam-delivery techniques, implementation of computer

technology, dynamic computer-controlled multileaf collimators, together with information gained with modern diagnostic techniques, have all increased the possibilities of shaping the dose distribution in all three dimensions so as to conform more to the individual shape of the target volume than was previously possible [58]. At present, intensity modulating radiotherapy (IMRT) using photons is being introduced as a routine treatment at university and other major hospitals in order to further improve radiotherapy. It is likely that modern dose-planning systems will, in the near future, rapidly make the inverse calculations of the complex projections required for IMRT without too many approximations [5]. It is expected that continued advances along these lines will result in further improvements in treatment.

#### ***Further improvements using particles***

Another way of improving radiotherapy has been to use other types of radiation than the conventional ones i.e. photons and electrons. These heavier particles such as protons, neutrons and light ions may have advantages, either because of better physical dose distributions, higher biological activity due to a more dense ionisation (higher linear energy transfer, LET, resulting in a higher relative biological effect, RBE), or both. Protons as well as those heavier ions (generally designated light ions) which are possible to use for radiotherapy have a well defined penetration range in matter with a pronounced dose maximum in the region where the beam stops, the so-called Bragg peak [61]. A difference between protons and light ions is that some of the ions are split up into fragments, which have a longer range than the original ions. This gives a tail in the depth-dose curve beyond the Bragg peak, which is a disadvantage compared to protons. In the case of proton beams, at the very end of the range the protons are densely ionising, but range-modulated proton beams used clinically have an overall RBE that is about 1.1 – 1.2 [17]. The heavier the ions of relevance for therapy, the higher will the RBE be also in spread-out beams [27]. Another difference between protons and light ions lies in the penumbra. The penumbra of light ions is sharper than that of protons, which has a width of the same order as that for photon beams.

Protons, and in the future possibly also slightly heavier ions, may further improve the radiotherapy beyond that achieved by optimization of the conventional modalities and thus make this therapeutic modality even more attractive.

#### **Protons for therapy**

The possibility of using the Bragg peak of protons for the treatment of deep-seated, localized tumours was proposed already in the 1940s and the first patients

were treated in the mid 1950s. Since then, more than 34,000 patients have been treated at about 20 sites world-wide. Close to 30,000 of the treatments have used protons, about 3,500 other ions, mainly helium and more recently carbon and about 1,100 patients with pions. In addition some patients have been treated with neutrons at special facilities.

Most of the treatments have been given at facilities built for physics research, and the treatments have typically only been possible during certain times of the year. One hospital-based proton facility has been running in Loma Linda, CA, USA, since 1990 with now over 6,000 patients treated. A second hospital-based facility in Boston treated the first patients in November 2001. At Harvard, Boston, almost 9,000 patients have been treated since 1961 at a physics facility. In Sweden, 73 patients were treated with protons at the former Gustaf Werner Institute in Uppsala between 1957 and 1976, and since 1989, 305 patients (November 2001) have been treated at the The Svedberg Laboratory [41]. Presently, treatments can only be given during 10 weeks of the year, which severely limits the possibilities of treating many patients with a malignant tumour.

Most of the proton treatments have so far been given to small, well-demarcated sites in the skull and head and neck region, although a considerable number of patients have had treatment also at other sites [3,55]. Examples of tumours commonly treated are ocular melanomas [14], and skullbase tumours such as chordomas, chondrosarcomas and meningiomas [42,56]. Arteriovenous malformations (AVMs) have also frequently been treated [30]. In these tumours, the physical dose distributions have resulted in improved tumour control with few adverse effects; however, these results are only based upon phase II trials. Randomised trials comparing different dose levels are ongoing, but trials comparing protons/other heavy particles with photons are very limited in numbers. Prostate cancer is one popular site where several dose-escalation studies, using either protons or conformal radiotherapy with photons, are currently running [49,53]. A randomised trial in locally advanced prostate cancer (T3-4, NX, NO-2 MO) compared photons to 67.2 Gy with 50.4 Gy photons and 25.2 CGE (total dose 75.6 CGE) protons [52]. No difference in disease-free and overall survival was seen, although improved local control was found in a subset of the patients. Due to a high-risk of distant metastases, these advanced prostate tumours are not generally suitable for curative radiotherapy. More favourable results have apparently been seen in early stage (T1-2) prostate cancer, and a randomised trial comparing two doses with mixed photons/protons is ongoing. Toxicity has been higher in the dose-escalated groups, although indirect comparisons have indicated fewer complications than when using conformal photons only.

Randomised trials in prostate cancer using neutrons [8,26] or pions [11] have also been performed. Pions are unstable particles with both physical advantages compared to photons and a high LET component. Improved tumour control rates and survival, but with more toxicity was seen in the neutron trial, but not in the pion trial.

To summarize, the clinical evidence of superiority for heavy particle therapy is weak in the absence of good clinical trials. Still, these methods provide great promise to deliver a higher dose to the tumour with less risk of negative influence on surrounding normal tissues.

#### ***Comparative dose-planning studies***

Potential advantages in terms of better dose distributions in model studies have been shown in an increasingly number of therapeutic situations, particularly during the last two years [15]. Thus, comparative dose planning studies have been performed at a great number of tumour sites revealing superiority of protons relative to classically delivered photons and electrons and more lately also relative to IMRT photons [1,10,13,22-25,29,31,33,37-39,62]. The corresponding improvements in the delivery of the protons, i.e. range-intensity modulated proton therapy (RIMPT) [32], have not yet been extensively studied, since algorithms for these calculations have only recently been implemented in dose-planning systems [7,33,43].

The comparative dose planning studies have collectively shown that the dose distributions that can be achieved with protons (and several of the light ions where such studies have been performed) are superior to those that can be achieved with even the most advanced, currently impractical conventional modalities; however, the magnitude of the benefit at various sites has not been estimated with any great accuracy. Clinical gains are not only seen in small, well-demarcated targets close to a critical organ but also in large irregular volumes, e.g. [62]. Some of the studies have been properly performed on several patients and also evaluated using so-called biological models in order to provide an estimate of either an increased tumour control probability (TCP) or a decreased normal tissue complication probability (NTCP) (or collectively estimated as the probability of complication-free cure,  $p^+$ ).

#### **Critical issues**

The major disadvantage of proton (and light ion) therapy has been the large size of the accelerator and of the beam lines needed for transportation. The extra

investment costs associated with the large size have probably prevented protons from becoming widespread in hospitals. The cost for a conventional but modern accelerator equipped with a multileaf collimator is typically 15 – 20 MSEK whereas the cost for a proton accelerator amounts to between 30 – 60 MSEK. Costs for beam lines and gantries will amount to another 50 – 60 MSEK or more, thus yielding a total cost for equipment for three or four treatment rooms that will exceed 200 MSEK. The corresponding costs for conventional accelerators with gantries will be less than about half of that. Due to the large size of the accelerator, gantries and the beam lines needed, investments in buildings will also be greater than at a regular radiotherapy department.

Ions heavier than protons require accelerators and beam lines that are even larger than for protons and they will therefore necessarily be even more expensive. A precise cost estimate is difficult to present, since very few facilities have been built, and none of these commercially.

The results of the comparative dose planning studies between conventional modalities and protons are clear and convincing. Still, two main critical issues remain; firstly if these theoretical advantages, virtually always clearly favouring protons, will transform into clinical gains when tested in properly controlled clinical trials [18], and secondly what the cost-effectiveness of these gains will be. Rough calculations have estimated that proton therapy will probably be about twice as costly as conventional therapy [48,55]. Of course, this figure does not say anything about cost-effectiveness, but there are calculations that demonstrate that the cost per extra year life saved, either because of higher TCP or lower fatal NTCP, will be well within the limits considered acceptable for many other routine treatments [21,54]. Studies have been done which show that protons for therapy will actually be less costly than conventional radiotherapy if one considers both increased cure rates and lower complication probabilities. The availability of state-of-the-art proton therapy equipments from commercial companies makes it easier to precisely account for equipment prices [9].

The dose distributions that can be achieved using photon IMRT are quite different from those that can be achieved by protons. Photon IMRT generally creates a "dose bath" with low radiation doses considered being below critical levels to virtually all-surrounding normal tissues whereas the low dose regions using protons will be much smaller [32]. The clinical relevance of this dose bath is not known with any certainty, although the so-called hypersensitivity of low radiation doses may create more damage than generally considered [59,60]. Intuitively, it must be more attractive to avoid as much dose as possible to normal tissues, at least in children and young adults at particular risk of getting a

radiation-induced second malignancy. It has been estimated that the risk of secondary cancer induction, after proton therapy, relative to photons, can be divided by a factor of 3, due to the reduction of integral dose [12]. It is likely that patients would be willing to pay for the extra costs involved in lowering the radiation burden to normal tissues. In addition to the different dose distributions, protons can generally generate those more favourable distributions with fewer beams. This may be an advantage since it simplifies treatments. Further, it may be particularly important for all scanning methods due to organ motion during regular breathing. Techniques to trigger the beams within a phase interval of a breathing cycle of the patient have been developed and will probably soon be implemented at certain research centres [28], but the issue of how well these will function and the necessary margins required around a macroscopically visible tumour target is still open.

Using light ions, the critical issues are not only the even higher costs than for protons, but also, an even greater lack of knowledge from comparative dose-planning studies, and, above all, the lack of knowledge about the balance between potential advantages for the treatment of certain types of radioresistant tumours relative to the disadvantages from more late complications of normal tissues. Expressed in a maybe too simplistic a way, ion therapy is still a matter of research in all aspects, in contrast to proton therapy which today is at least partly a political and business issue. The knowledge required about, e.g., fractionation schedules, dose-volume-response associations, drug-radiation interactions during the past century using low-LET photons and electrons can immediately be applied to protons, but not to high-LET irradiation. However, many aspects of proton therapy are still research issues; the theoretical advantages in dose distributions need to be confirmed in clinical trials and practical solutions for realising RIMPT are not yet fully developed [34].

### **Future development**

In a previous investigation in 1995 by the Swedish Cancer Society, a committee did not recommend development of a therapeutic facility for fast neutrons, having the advantage of high LET radiation, but without any good geometrical dose distribution (neutrons have dose distributions comparable to 6MV photons). However, the committee considered high-LET radiation as interesting and as strongly needing more basic research. Knowledge has expanded, and a proposal for a heavy-particle therapy unit in Stockholm with possibilities to treat patients with both protons and selected light ions has recently been made [4].

The previous committee considered that the unique resources in Sweden within proton therapy must be developed. Specifically, the committee suggested further studies concerning:

- 1) Optimal gantry construction with respect to safety, dose distributions, size and costs.
- 2) Evaluation of expected advantages using protons relative to other optimal radiation therapy in comparative dose planning studies. Radiobiological models should be included in the comparisons. Models that simulate the effects of high LET should also be included.
- 3) Continuing studies of high-energy protons to optimize dose-volume distributions in different tumours with RBE-estimations in different tissues.
- 4) Consider practical, humanitarian, socio-economic and technical aspects prior to selection and centralisation of certain patient categories to one or several unites for proton therapy.

The proton therapy project in Uppsala has continued to increase knowledge along these lines.

- 1) A prototype for a very compact gantry head has been developed [34]. It is suitable for patient treatments, and it is likely that the first patient can be treated using the scanned beam through the gantry head in 2002. The gantry head is compact and can therefore easily be mounted on a gantry. A company, IBA (Ion Beam Applications), Louvain-la-Neuve, Belgium, works on a system for commercial use, that likely will be fully developed within a year. Two scanning systems, although still very large, are used, one at PSI, Switzerland using protons and one at GSI, Darmstadt, Germany using carbon ions. Thus, within the near future, several optimal gantry constructions are available.
- 2) As described above, many international groups, including Uppsala, have now in model studies shown the potential advantages at many sites. These have included radiobiological models, and, most recently also simulated the high LET-effects.
- 3) Knowledge has emerged that describes the LET-influence of protons on cells and tissues [45-47] and the potential clinical influence this may have on small targets very close to sensitive structures can be modelled [57]. Further developments of the tools are required before results generalizable to all types of particles can be reached. The dosimetry of protons and dose- planning algorithms have also been developed and meet the present requirements for clinical therapy [2,6,16,20,35,36,50,51].

Protons for therapy have thus proven their feasibility at many sites world-wide. and the many examples of improved dose distributions relative to what the most



recent developments in conventional radiation therapy can achieve, also including biological models and RBE corrections, presently support investment in a hospital-based facility that will be able to demonstrate the clinical advantages indicated by the dose-planning studies. Many centres world-wide are either under construction or in the planning phase. Therefore, it is now time to consider also the 4<sup>th</sup> aspect of the Swedish Cancer Society Statement. (The Society is presently conducting a second investigation; it is expected that its conclusions will be presented in March 2002).

- 4) It is important to continue to utilize the unique knowledge and experience in Uppsala, Sweden, and plan for a hospital-based proton facility with the intention of meeting the planned needs of the Nordic countries.

In order to prepare for an application, a pre-investigation is required.

- The dose-planning studies reported during the last one or two years have now shown potential advantages at many tumour sites that indicate that a proton therapy facility can be "cost-effective" covering a much smaller population than previously was thought. At least 800 patients ought to be treated yearly at such a facility. This indicates that, unless new knowledge emerges, there is a need to cover a population of 10 – 20 million inhabitants with 80 – 90,000 new cancers. Other estimates have yielded different conclusions: only needing a population of 5 – 10 million inhabitants [44].
- The practical possibilities to recruit the necessary number of patients from the Nordic countries must be more thoroughly explored.
- A pre-investigation must also consider the best location of a hospital-based facility, being at the very least a National resource. It must have immediate access to the most modern equipment and know-how in order to be able to describe and to characterize the tumours to be treated and to monitor them during treatment. Patients, doctors and physicists from other places in Sweden must have the possibility to reach the facility by air (with no intermediate stops), be investigated and treated, or work there for several hours, respectively, during one day.
- The ownership of the facility must be explored. At present, no medical facility of any kind in Sweden is nationally owned.
- The participation of the county councils (and the corresponding authorities in the other Nordic countries) will be fundamental, and a co-operative project seems necessary.
- The contribution of Swedish and international industry must be investigated.

- The responsibilities of physicians and physicists in Uppsala and at all other oncology departments must be discussed. It is likely that the only possible solution is that the final responsibility should rest with the patient's doctor and that contributing centres have dedicated times during which they can treat their patients. The competence to properly select the best treatment, including protons, must be available at least at all university hospitals in Sweden and in the other Nordic countries.
- The treatments should preferentially be given according to defined protocols. The time necessary for development of new clinical routines and the resources for clinical trials must also be available.
- A pre-investigation should consider different choices of accelerators for clinical use. Possibilities to construct it in such a way that it can later be expanded to produce other light ions should be looked at.
- In order to facilitate good economics, the possibility of using the accelerator for other purposes than medical treatments during non-working hours or in parallel with patient treatments should be studied.
- In order to fully utilise the potential advantages of protons, a beam-scanning system should be built. This technique will soon be developed for widespread practical use, and it is estimated that the first commercially available compact system will be ready within a year. A very compact prototype has, as described above, been constructed and tested at TSL, Uppsala and the first patient will be treated in 2002. Since most other technical developments, including surrounding support is already developed and often commercially available, a proton facility could be ready for patient treatments within 3 – 5 years. It is then an absolute requirement that the dependability is at a very high level, and comparable to accelerators used for routine therapy today.

In contrast, even if the future potential of light ions may be greater than for protons, the critical issues are many more, and the practical solutions much less developed. Two sites, GSI and HIMAC, Chiba, Japan [40], presently treat patients with ions indicating that technical solutions are possible. Another centre, Hyogo was opened early 2002 and a few other centres are planned, e.g. one in Heidelberg, Germany (will replace GSI). The estimated time to start of therapy on a large-scale basis will, however, be much longer than using protons, and the costs higher.

## References

1. Baumert BG, Lomax AJ, Miltchev V, Davis JB. A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1439-1449.
2. Bonazzola G, Bouvier S, Cirio R, et al. A VLSI analog pipeline read-out for electrode segmented ionization chambers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A* 1999; 426: 544-550.
3. Bonnett DE. Current developments in proton therapy: a review. *Phys Med Biol* 1993; 38: 1371-1392.
4. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol* 2000; 39: 579-595. Using Smart Source Parsing
5. Brahme A, Lind BK, Källman P. Inverse radiation therapy planning as a tool for 3D dose optimisation. *Phys Med* 1990; 6: 5368.
6. Brusasco C, Cattai A, Cirio R, et al. Strip ionization chambers as 3-D detector for hadron therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A* 1999; 389: 499-512.
7. Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 217-223.
8. Chuba PJ, Maughan R, Forman JD. Three dimensional conformal neutron radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 Suppl 2: 79-81.
9. Cohilis P, Jongen Y. Some factors influencing the cost of a hospital-based proton therapy centre. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (suppl 2): 102-104.
10. Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2001; 61: 287-297.
11. Duncan GG, Philips N, Pickles T. Report on the quality of life analysis from the phase III trial of pion versus photon radiotherapy in locally advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 2000; 36: 759-765.
12. Engels H, Menzel H G, Pihet P, Wambersie A. Risk assessment for cancer induction after low- and high-LET therapeutic irradiation. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (suppl 2): 47-51.
13. Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 1117-1126.

14. Fuss M, Loredon LN, Blacharski PA, et al. Proton radiation therapy for medium and large choroidal melanoma: preservation of the eye and its functionality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1053-1059.
15. Glimelius B, Isacsson U, Blomquist E, et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol* 1999; 38: 137-145.
16. Grusell E, Isacsson U, Montelius A, Medin J. Faraday cup dosimetry in a proton therapy beam without collimation. *Phys Med Biol* 1995; 40: 1831-1840.
17. Gueulette J, Bohm L, Slabbert JP, et al. Proton relative biological effectiveness (RBE) for survival in mice after thoracic irradiation with fractionated doses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1051-1058.
18. Halperin EC. Overpriced technology in radiation oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 917-918.
19. Hellman S. Technology, biology and traffic. *Acta Oncol* 2001; 40: 679.
20. IAEA Technical Report Series No 398. Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water. Vienna: International Energy Agency; 2000.
21. Isacsson U. Comparative treatment planning in external radiotherapy of malignant tumours. Potential gains using protons. Thesis. Uppsala: Uppsala University; 1998.
22. Isacsson U, Hagberg H, Johansson KA, et al. Potential advantages of protons over conventional radiation beams for paraspinal tumours. *Radiother Oncol* 1997; 45: 63-70.
23. Isacsson U, Johansson J, Lindman H, et al. Proton beams have potential advantages over conventional beams in node-positive left-sided breast cancer treated with radiotherapy after breast conserving surgery. *Radiother Oncol* 2001; submitted:
24. Isacsson U, Lennernäs B, Grusell E, et al. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 441-450.
25. Isacsson U, Montelius A, Jung B, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 263-272.
26. Koh WJ, Griffin TW, Laramore GE, et al. Fast neutron radiation therapy. Results of phase III randomized trials in head and neck, lung, and prostate cancers. *Acta Oncol* 1994; 33: 293-298.
27. Kraft G. The radiobiological and physical basis for radiotherapy with protons and heavier ions. *Strahlenther Onkol* 1990; 166: 10-13.

28. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. *Phys Med Biol* 1996; 41: 83-91.
29. Lee C, Tait D, Nahum A, Webb S. Comparison of proton therapy and conformal x-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiat* 1999; 72: 1078-1084.
30. Levy RP, Schulte RW, Slater JD, et al. Stereotactic radiosurgery--the role of charged particles. *Acta Oncol* 1999; 38: 165-169. Using Smart Source Parsing
31. Lin R, Hug EB, Schaefer RA, et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1219-1226.
32. Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999; 44: 185-205.
33. Lomax A, Boehringer T, Coray A, et al. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 2001; 28: 317-324.
34. Lorin S, Grusell E, Tilly N, et al. Development of a compact proton scanning system in Uppsala with a moveable second magnet. *Phys Med Biol* 2000; 45: 1151-1163.
35. Medin J, Andreo P. Monte Carlo calculated stopping-power ratios water/air for clinical proton dosimetry (50-250 MeV). *Phys Med Biol* 1997; 42: 89-105.
36. Medin J, Andreo P, Grusell E, et al. Ionization chamber dosimetry of proton beams using cylindrical and plane parallel chambers.  $N_w$  versus  $N_k$  ion chamber calibrations. *Phys Med Biol* 1995; 40: 1161-1176.
37. Miralbell R, Crowell C, Suit H. Potential improvement of three dimensional treatment planning and proton therapy in the outcome of maxillary sinus cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 22: 305-310.
38. Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, et al. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: Reduction of the supratentorial target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 477-484.
39. Miralbell R, Lomax A, Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: Spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 805-811.
40. Mizoe J, Tsujii H, Kamada T, et al. Preliminary results of carbon-ion radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 691.
41. Montelius A, Blomquist E, Naeser P, et al. The narrow proton beam therapy unit at the the Svedberg Laboratory in Uppsala. *Acta Oncol* 1991; 30: 739-745. Using Smart Source Parsing

42. Munzenrider JE, Liebsch N. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999; 175 (suppl): 257-263.
43. Oelfke U, Bortfeld T. Intensity modulated radiotherapy with charged particle beams: studies of inverse treatment planning for rotation therapy. *Med Phys* 2000; 27: 1246-1257.
44. Orrecchia R, Krenqli M. Number of potential patients to be treated with proton therapy in Italy. *Tumori* 1998; 84: 205-208.
45. Paganetti H, Gerweck LE, Goitein M. The general relation between tissue response to x-radiation (a/b-values) and the relative biological effectiveness (RBE) of protons: Predictions by the Katz track structure model. *Int. J. Radiat. Biol* 2000; 76: 985-998.
46. Paganetti H, Goitein G. Radiobiological significance of beamline dependent proton energy distributions in a spread-out Bragg peak. *Med Phys* 2000; 27: 1-8.
47. Paganetti H, Goitein M. Biophysical modelling of proton radiation effects based on amorphous track models. *Int. J. Radiat. Biol* 2001; 77: 911-928.
48. Pedroni E. Will we need proton therapy in the future? *Europhysics News* 2000; November/December: 18-22.
49. Rossi CJ, Jr., Slater JD, Reyes-Molyneux N, et al. Particle beam radiation therapy in prostate cancer: is there an advantage? *Semin Radiat Oncol* 1998; 8: 115-123.
50. Russell K, Grusell E, Montelius A. Dose calculations in proton beams: range straggling and energy scaling. *Phys Med Biol* 1995; 40: 1031-1043.
51. Russell KR, Isacson U, Saxner M, et al. Implementation of pencil kernel and depth penetration algorithms for treatment planning of proton beams. *Phys Med Biol* 2000; 45: 9-27.
52. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 3-12.
53. Slater JD, Rossi CJ, Yonemoto LT, et al. Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 1999; 53: 978-984.
54. Smith TJ, Hillner BE, Desch CE. Efficacy and cost-effectiveness of cancer treatment: rational allocation of resources based on decision analysis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1460-1474.
55. Suit H, Urie M. Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 155-164.
56. The Proton Therapy Working Party. Proton therapy for base of skull chordoma: a report for the Royal college of radiologists. *Clin Oncol* 2000; 12: 75-79.

57. Tilly N, Isacson U, Grusell E, Glimelius B. The influence of proton RBE variations in clinical proton beams. In: Presented at the PTCOG XXXII; 2000; Uppsala April; 2000.
58. Tubiana M, Eschwege F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy--clinical data. *Acta Oncol* 2000; 39: 555-567. Using Smart Source Parsing
59. Turesson I, Joiner MC. Clinical evidence of hypersensitivity to low doses in radiotherapy. *Radiother Oncol* 1996; 40: 1-3.
60. Verellen D, Vanhavere F. Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region. *Radiother Oncol* 1999; 53: 199-203.
61. Verhey LJ, Munzenrider JE. Proton beam therapy. *Annu Rev Biophys Bioeng* 1982; 11: 331-357.
62. Zurlo A, Lomax A, Hoess A, et al. The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 277-288.





## **Proton- och lättjonsstrålning**

- A. Advantages and disadvantages of different types of radiation**
- B. Properties of radiation beams of interest for radiation therapy**

**Bengt Glimelius  
Anders Montelius  
020522**

## **A. Advantages and disadvantages of different types of radiation**

### **Background**

Improvement of local tumour control will remain a major aim in the strategy to cure more patients with cancer. New systemic treatments will eradicate small subclinical cancer deposits to a greater extent than is presently possible, but without possibility to inactivate all tumour cells in a macroscopically visible tumour. It is therefore necessary to continue to improve the local methods, surgery and radiotherapy, in order to remove the bulk of the tumour. With better systemic therapies, it has been hypothesized that the importance of the local modalities will increase [1]. They must then be used in a much more refined way than presently done in order to minimise the negative consequences. Both surgery and radiotherapy have continuously been refined through the years.

### **Optimization of radiotherapy**

Treatment optimization using external radiotherapy has two tasks, i) to deliver a sufficiently high dose in tumour-cell-containing volumes and, ii) to give as low dose as possible to surrounding tissues. Improvements in dose delivery have been seen through the decades. Sophisticated beam-delivery techniques, implementation of computer technology, dynamic multileaf collimators, and modern diagnostic techniques have all increased the possibilities of shaping the dose distribution in all three dimensions so as to conform more to the individual shape of the target volume than was previously possible [2]. At present, intensity modulated radiotherapy (IMRT) using photons is being introduced as a routine treatment at university and other major hospitals in order to further improve radiotherapy. It is expected that continued advances along these lines will result in further improvements in treatment.

Another way of improving radiotherapy has been to use other types of radiation than the conventional ones i.e. photons and electrons. These heavier particles such as protons, other ions and neutrons may have advantages, either because of better physical dose distributions, higher biological activity due to a more dense ionisation (higher linear energy transfer, LET, resulting in a higher relative biological effect, RBE), or both. This addendum will briefly describe the potential advantages and disadvantages of using different types of radiation in order to refine the radiotherapy.

### **Properties of different types of radiation**

By conventional radiation we mean photons and electrons in the megavolt (MV) energy range. By light ions we mean ions with atomic number from 1 to 6, i. e. from hydrogen (protons) to carbon. Hydrogen ions or protons are thus the lightest of the light ions. In the following text, we separate protons (atomic number 1) from the other light ions (atomic number 2 – 6).

Important physical and biological beam properties and accelerator requirements of the types of radiation of greatest interest here (photons, protons and two light ions, lithium, proposed to be used in Stockholm [3] and carbon, presently used at 3 centres in the world) are shown in Table 1. Protons are presently used at about 20 centres world-wide. Fast neutrons are not included, although they have high LET. Their physical properties are similar to those of medium energy photons, and they are thus of no real benefit for external radiotherapy. Fast neutrons can of course be used with IMRT, which can lead to an improved dose conformality.

In order to reach also deep-seated tumours, the energy must be higher the heavier the particle. This means that the accelerators producing the beams must be larger, and thus more expensive. Also the beam-lines and the gantries must be larger, with increasing costs. The costs for acceleration, beam transport and delivery thus increase with particle weight, likely more than linearly, but since commercial alternatives are not available for the heavier alternatives, the relations are not precisely known. The size of the buildings also increases with the size of the accelerators, beam lines and gantries, and for radioprotection of the staff and environment.

### **Physical properties**

Protons and other light ions which are possible to use for radiotherapy have a well defined penetration range in matter with a pronounced dose maximum in the region where the beam stops (inverse dose delivery), the so-called Bragg peak [4]. This is not the case with photons or electrons. This will result in better and more conformed physical dose distributions, as shown in a great number of comparative dose planning studies (see the pre-investigation for references). They are also more easily obtained, with fewer beams and thus much smaller body volumes receiving a low radiation dose. IMRT using photons will create a so called 'low-dose-bath' [2]. The clinical significance of this is not precisely known, although it may potentially result in late adverse effects, particularly induction of secondary malignancies [5].

A difference between protons and the other light ions is that some of the ions are split up into fragments, which have a longer range than the original ions. The fragmentation increases with ion atomic number (or particle weight). This gives a tail in the depth-dose curve beyond the Bragg peak, which is a disadvantage compared to protons. Another difference between protons and light ions lies in the penumbra. The penumbra of light ions is sharper and thus advantageous than that of protons, which has a width of the same order as that for photon beams. The width is, however, sensitive to break-downs due to heterogeneities, being more pronounced the heavier the particle. Taken together, it is possible that light ions may result in slightly better physical dose distributions than protons, but both give much better distributions than the conventional beams.

### **Biological properties**

Photon and electron radiation has a linear energy transfer, LET, mainly in the region 0.2-1.0 eV/nm and is called low-LET radiation. We have also earlier referred to these types of radiation as "conventional" since that radiation quality is applied in conventional radiation therapy. Densely ionizing radiation, high-LET, in the form of accelerated nuclear particles (e.g. helium, lithium, carbon ions, and neutrons) has higher LET values. For protons the values vary in the range of 1-100 eV/nm depending on their energy and protons can therefore be called intermediate LET radiation. However, from a practical point of view, high energy protons are used for radiation therapy in such a way (range modulated) that the average LET is low in the tumour areas and protons are therefore most often referred to as low-LET radiation. Range-modulated proton beams used clinically have an RBE that is about 1.1 – 1.2, i.e. only marginally higher than for photons and electrons (RBE = 1). Whether this difference has any major clinical relevance is not precisely known [6]. The ions with higher mass (e.g. helium, lithium, carbon) have LET values typically in the range 10-500 eV/nm depending on their mass and energy. Ions for delivery of high-LET of tumour therapeutical interest should preferably have LET values in the range of 50-300 eV/nm. They can then reach an RBE of about 3 – 5, although, in the clinical situation, these values are not known with any greater certainty.

### Microdose heterogeneity

In the low-LET case each particle or photon that passes the cellular nucleus will impart energy to the cell nucleus corresponding to a few mGy. If on average, each track delivers about 3 mGy the typical daily fractionation absorbed dose 2 Gy corresponds to an average of about 650-700 particles passing through each cell nucleus. In that case we only expect a few percentage (3-4%) dose inhomogeneity (one standard deviation of a Poisson distributed variable) when the dose variations between single irradiated cell nuclei are considered. However, the heterogeneity is much higher when critical lesions in DNA are considered. The absorbed dose 2 Gy is expected to give on average 60-80 double strand DNA breaks per cell and on average only one or two of those are lethal (most of the others are at least structurally repaired or rejoined). In that case we expect that up to about 50% of the 2 Gy irradiated cells can escape without a lethal damage. This could be a reasonable explanation why the action of radiation is fractional and that the survival at 2 Gy often is in the region of 0.2-0.6. Note that it is often assumed that the fluctuations in specific energy are larger than what is predicted by Poisson statistics.

The heterogeneity of specific energy in a cell nucleus (or DNA-molecule) is a more severe problem when high-LET is considered. The main disadvantage with high-LET radiation is actually that too many individual tumour cells might be spared ("missed") due to the fact that only few tracks through the cell nucleus are obtained when therapeutically interesting absorbed doses are given. With a daily fraction of 2 Gy, using carbon ions, on average only a few particle traversals through each cell nucleus occur. One carbon ion traversal actually can on average give about 1 Gy in the nucleus of a cell. This means that if only 2 Gy is given in each fraction, a significant fraction of the cell nuclei will not be hit at all. On the other hand nuclei that are hit with high-LET radiation are, in most cases, more severely damaged than those that are hit with low-LET radiation. Considering the specific energy in a nucleus of 2 Gy it is reasonable to assume that about 10-20% of the tumour cells can escape lethal events. Considering Poisson statistics it is reasonable to assume that at least 10-20 particle traversals are, on the average, needed to ensure a satisfactory large fraction of killed cells. This corresponds to absorbed doses of about 10 Gy which might be necessary to give per fraction. More detailed analysis is, however, needed to evaluate this. This indicates that high-LET radiation may be useful with few high-dose fractions to small target volumes mainly containing tumour cells (this paragraph has been modified from an ongoing investigation by the Swedish Cancer Society).

### Potential advantages of high-LET radiation

The knowledge of biological effects of high-LET radiation is mainly obtained from basic radiation biology studies. High-LET radiation has only been used in medical applications to a very limited extent. The most well known case is the use of high-energy neutrons and ions for tumour therapy. However, the clinical experience is limited and more experience, also including large prospective trials, must be gained before definitive conclusions about the benefit of such treatments can be obtained.

The main argument for application of high-LET radiation in radiotherapy is that it eliminates the radiation resistance of cells in certain metabolic states. This is especially the case for cells in the early G<sub>1</sub>- and late S-phases of the cell cycle, for cells in the quiescent state and for hypoxic cells. This means that high-LET radiation might be of special interest for the treatment of slow-growing tumours with clonogenic cells in a quiescent and/or hypoxic state.

The possible existence of hypoxic clonogenic cells in tumours is an argument for the use of high-LET radiation. The high-LET mediated "sensitization" is, however, not tumour cell specific and normal cell populations in the corresponding metabolic states are sensitized to the same extent. High-LET radiation tends to make all cells, irrespective of their origin and metabolic state, similarly sensitive. Whether this is an advantage or disadvantage is dependent on the possibilities to selectively deliver the high-LET radiation to the tumour cells. Thus, the main concern with high-LET radiation is to get tumour-specific delivery.

## References

1. Hellman S. Technology, biology and traffic. *Acta Oncol* 2001; 40: 679.
2. Tubiana M, Eschwege F. Conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy--clinical data. *Acta Oncol* 2000; 39: 555-567.
3. Brahme A, Lewensohn R, Ringberg U, Amaldi U, Gerardi F, Rossi S. Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. *Nucl Instr Meth Phys Res B* 2001;184:569-588.
4. Verhey LJ, Munzenrider JE. Proton beam therapy. *Annu Rev Biophys Bioeng* 1982; 11: 331-357.
5. Verellen D, Vanhavere F. Risk assessment of radiation-induced malignancies based on whole-body equivalent dose estimates for IMRT treatment in the head and neck region. *Radiother Oncol* 1999; 53: 199-203.
6. Tilly N. Radiobiological investigations of proton and light ion therapy. Thesis. Stockholm University 2002.

## B. Properties of radiation beams of interest for radiation therapy

	<b>Photons IMRT</b>	<b>Protons</b>	<b>Li-ions</b>	<b>C-ions</b>
Energy range	6-25 MV* 6-50 MV**	70-230 MeV	Lower than for C-ions	200-400 MeV/u
Accelerator	*Linear acc **Race track microtron	Cyclotron or Synchrotron	Synchrotron	Synchrotron
Physical dose distribution advantage (1-10) (theoretical)	5	9	9	8
Sensitivity to position error	High	High	High	High
Sensitivity to inhomogeneities	Low	Medium	High	High
Uncertainty in calculation of dose and biological effect	Low	Low/Medium	High	High
Microscopic dose Heterogeneity	No	No	Yes	Yes
RBE (in tumour)	1	1.1-1.2	3	5
Effects on resistant (hypoxic) cells [oxygen enhancement ratio, OER]	Low [2(-3)]	Low [2(-3)]	High [1.5?]	High [1.2?]
Fractionation scheme	Conventional	Conventional/ fewer?	Fewer?	Even fewer?
Known clinical evidence of advantage over conventional 3-D conformal therapy	Limited	Some	None	Close to none

\* The clinical relevance of several of the differences indicated above is not known with any greater certainty.

**Antalet patienter som är lämpliga  
för protonterapi**

**A. Genomgång av antalet patienter som är lämpliga  
för protonterapi**

**B. Utredning om patientunderlag för protonbehandling**

**Suzanne Rehn-Eriksson  
Ulf Isacsson  
Bengt Glimelius  
020522**

## A. Genomgång av antalet patienter som är lämpliga för protonterapi

Tumörgrupp	Cancerfall	Antal patienter		Vinst jmf konv behandling (1-5)
	Sverige	Sverige	Uppsala	
CNS benigna	-	150	25	5
maligna	1250	100	10	4
HoN	900	350	35	5
Esofagus	400	120	12	4
Lunga	2800	280	25	3
Bröst	6300	300	30	4 (5)
GI inop Recti	1800	150	15	4
anal	80	15	2	4
pancreas/gallblåsa	1400	100	10	3
ventrikel	1100	200	20	3
lever	500	50	5	4/5
Gyn vagina	2900	120	12	3
vulva		20	2	3
recediv		25	2	5
Sarcom	360	40	4	4
Lymfom	1600	20	2	3
Barn	260	70	7	5
Uro (prostata)	7400	300	30	5
Uro (övriga)	2300	50	5	3
Hud	2800	10	1	5
Ögon	110	25		5
Thyreoidea	260	5	1	5
Thymom	20	10	1	4
Medulloblastom barn	30	25	2	5
vuxen	30	25	2	4
Meseteliom	100	30	3	4
Palliationer	-	150	15	3
Rebestrålningar	-	150	15	5
<b>Totalt</b>	<b>34.700</b>	<b>2890</b>	<b>293</b>	

Vinstfaktor	Antal patienter i Sverige
5	1110
4	840
3	940
<b>Summa</b>	<b>2.890</b>



## B. Utredning om patientunderlag för protonbehandling.

Jämförelse har skett mot dagens bästa behandlingsmöjlighet vilket beroende på tumörlokalisering inneburit jämförelse mot 3-D "conformal" strålbehandling eller IMRT med fotoner och elektroner.

En kvalitetsgradering på en skala 1-5 har gjorts. Högsta evidens i form av bevisad effekt i stora randomiserade studier saknas. Kvalitetsfaktor 5 innebär här erfarenhet av prospektiva studier med lång uppföljning eller dosplaneringsstudier där det p g a närhet till riskorgan är svårt eller omöjligt att ge konventionell bestrålning. Vid faktor 4 och 3 finns större osäkerhet i fördel för protoner p g a antingen mer begränsad klinisk kunskap (färre och mindre studier, ingen långtidsuppföljning) eller osäkerhet om protonosfördelningen p g a inhomogeniteter i dosplaneringsstudierna. Vid kvalitetsfaktor 2 och 1 har protonstrålbehandling ej ansetts tillräckligt överlägset konventionell behandling därför att den kliniska erfarenheten saknas mer eller mindre eller därför att dosplaneringsstudierna inte visat några säkra fördelar.

		<u>ant. fall</u> <u>i Sverige</u>	<u>p+ beh</u> <u>i Sverige</u>
CNS benigna mål inkl skullbastumörer:	Samma grupp av patienter som vi nu behandlar med samma indikationer, framförallt meningeom, ej möjliga att radikaloperera, AVM (arteriovenösa missbildningar) där man ej lyckats med annan behandling och skullbaschordom/chondrosarcom. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av hjärnan samt reducerar dosen till riskorgan såsom hjärnstammen, chiasma, hypofys mm. Kvalitetsfaktor 5, stor klinisk erfarenhet.	?	150
CNS maligna mål:	Låggradiga tumörer med lång förväntad överlevnad där t ex bestrålning av temporal loben kan undvikas och försöksvis mot vissa höggradiga tumörer för att öka dosen. Protonbehandling begränsar också integraldosen till resten av hjärnan med mindre risk för funktionsnedsättning. Kvalitetsfaktor 3 - 4, dosplaneringsstudier, men begränsad klinisk erfarenhet.	1250	100
Öron-näsa-hals-tumörer:	I stort sett alla patienter som strålbehandlas med kurativ behandlingsintention utom möjligen larynxcancer T1- 2 N0 M0. Protonbehandling begränsar integraldosen till normalvävnad, speciellt viktigt vid höga fält som kan innebära hjärnbestrålning. Boost med mycket liten marginal mot de tumörer där konventionella 70 Gy har låg möjlighet att bota patienten, vilket bör kunna öka lokal tumörkontroll. Kvalitetsfaktor 5, dosplaneringsstudier, liten klinisk erfarenhet, men patientserier med mindre biverkningar finns rapporterade.	900	350

Esophagus cancer:	I stort sett alla patienter med kurativ intention på behandlingen. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorgan såsom hjärta, lunga, medulla. Möjlighet till boost med mycket liten marginal mot tumören med åtföljande ökad lokal tumörkontroll. Kvalitetsfaktor 4, dosplaneringsstudier, liten klinisk erfarenhet.	400	120
Lungcancer:	Alla patienter med kurativ intention där även lymfkörtelstationerna (mediastinum) skall vara med i behandlingen. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorgan såsom hjärta, lunga, medulla. Möjlighet till boost med mycket liten marginal mot tumören. Också möjlighet behandla små tumörer (T1-2) där patienten av medicinska skäl inte är operabla. Dessa patienter behandlas idag ofta med ett fåtal höga fraktionsdoser med fotoner i stereotaktisk ram med till synes goda resultat. Protoner ger mindre dosbelastning med liten risk för pneumonit. Kvalitetsfaktor 3 pga. luftkaviteter i behandlingsområdet vilket försvårar dosberäkningen samt organrörligheten.	2800	280
Bröstcancer:	Vänstersidiga tumörer med lymfkörtelengagemang. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorgan såsom hjärta och lunga. Kvalitetsfaktor 4 pga. hög huddos, annars 5, dosplaneringsstudier, ingen klinisk erfarenhet.	6300	300
<b>Gastointestinal cancer</b>			
Rektalcancer:	Patienter med inoperabel tumör växande in i icke-resektabla organ där kurativ behandling åsyftas. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorgan såsom urinblåsan och friska delar av tarm. Kvalitetsfaktor 4, dosplaneringsstudier.	1800	150
Analancer:	De som har kända lymfkörtelmetastaser högt upp i bäckenet. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorgan såsom urinblåsa och tarm. Framförallt av värde att minska dosen till tunntarmen vid höga stråldoser till ovanstående lymfkörtelmetastaser. Kvalitetsfaktor 4, se recti.	80	15

Pankreas-, gallblåse- och gallvägs-cancer:	Strålbehandlingens roll vid dessa tumörtyper är oklar. Protonbehandling kan emellertid ge ökad tumördos och begränsad integraldos till resten av kroppen samt reducerad dos till riskorgan såsom tunntarm, njurar, medulla, magsäck samt lever. Kvalitetsfaktor 3, dosplaneringsstudier.	1400	100
Ventrikelcancer:	Postoperativ strålbehandling tillsammans med cytostatika anses idag vara standard enligt ett amerikanskt konsensusuttalande. Protonbehandling begränsar integraldosen samt reducerar dosen till riskorgan såsom tunntarm, njurar, medulla samt lever. Kvalitetsfaktor 3, enbart opublicerade, men entydiga dosplaneringsstudier.	1100	200
Levertumörer:	Hepatocellulära och cholangiocellulära cancrar samt utvalda fall av levermetastaser som är tex. för stora för att behandlas med stereotaktisk helkroppslåda eller radiofrekvensbehandling. Även protonstrålbehandling skulle kunna ges med inhomogen dosfördelning! Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till levern. Kvalitetsfaktor 4 p g a leverns förmåga att regenerera samt organrörlighet, eljest 5 då dosplaneringsstudierna ger stora fördelar.	500	50
Gynekologisk cancer:	Cancer i vulva och vagina med samma teknik som prostata behandling. Minskar dosen till urinblåsa och rectum. Kvalitetsfaktor 3 p g a att strålbehandling med elektroner är bra mot ytliga tumörer.	2900	140
Gyn recidiv:	Högre dos är möjlig att ge vid rebestrålning. Många riskorgan finns i området som kan sparas såsom tunntarm, rectum och urinblåsa. Kvalitetsfaktor 5, dosplaneringsstudier på cervixcancer.		25
Sarkom:	Enstaka fall av sarkom som är inoperabla pga. närhet till riskorgan såsom medulla (tex. växande i kota), ej radikalt opererade med makroskopisk kvarvarande tumör. Svåra tumörlokalisationer såsom i pleura, retroperitonealt mm. Kvalitetsfaktor 4, dosplaneringsstudier.	360	40

Lymfom:	Mycket få patienter pga. att låga stråldoser i allmänhet räcker men enstaka, framförallt yngre patienter, tex. där hjärtat kan sparas, kan bli aktuella. Kvalitetsfaktor 3.	1600	20
Barntumörer:	Alla kurativa patienter. Lägre integraldos till övriga kroppen, vilket hos barn är särskilt viktigt för att minska risken för bl a sena tumörer. Undvika bestrålning av kotor vilket annars gör att vi ibland måste öka det bestrålade området för att undvika att kotorna/ryggen blir sned. Kvalitetsfaktor 5, hel del klinisk erfarenhet, omfattande dosplaneringsstudier.	260	70
Prostatacancer:	Patienter med lokaliserad prostata cancer men med för stor volym på prostata för brachyterapi och patienter med andra riskfaktorer där en dosökning sannolikt leder till ökad tumörkontroll. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorgan såsom urinblåsa och rectum. Kvalitetsfaktor 5, stor klinisk erfarenhet från framför allt Boston (dock ännu ej randomiserade studier).	7400	300
Övriga urologiska tumörer:	Enstaka patienter tex. urinblåse cancer/uretra cancer med regionala lymfkörtelmetastaser. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till tarm. Kvalitetsfaktor 3, se recti.	2300	50
Ögontumörer:	Irismelanom. Detta target är optimalt för protonterapi. Hög dos från ytan till några milimeters djup. Detta ger en stor vinst i integraldos jämfört med konventionell behandling. Kvalitetsfaktor 5, stor klinisk erfarenhet finns vid ögonmelanom.	110	25
Hud cancer:	Inoperabel basalcells och skivepitelcancer med svår lokalisation såsom nära öga. Kvalitetsfaktor 5, se irismelanom.	2800	10
Thyroideacancer:	Högt diff. cancer med kurativ intention. Hästskeformat target runt medulla. Protonbehandling begränsar integraldosen till normalvävnad samt reducerar dosen till riskorgan såsom medulla och parotis. Kvalitetsfaktor 5, se Head & Neck.	260	5

Thymom:	Tumör i främre mediastinum nära hjärta och lungor. Protonstrålbehandling speciellt bra då tumörområdet går hästskoformat runt främre delen av hjärtat. Protonbehandling begränsar integraldosen till resten av kroppen samt reducerar dosen till riskorganen. Kvalitetsfaktor 4, dosplaneringsstudier.	20	10
Mesoteliom:	Pleural tumör som således omger riskorganet lunga! Kurativa behandlingar. Kvalitetsfaktor 4, dosplaneringsstudier.	100	30
Medulloblastom:	Hela CNS skall behandlas. Vinsterna med protonstrålbehandling speciellt på spinala fältet där dos till thyroidea, hjärta och tarmar och svalg minskas. Lägre integraldos till normalvävnad. Även dosen till kotkropparna kan tas bort vilket för barnen innebär mindre problem med tillväxtrubbning (Kvalitetsfaktor 5 jmf med vuxna 4) och hos både barn och vuxna mindre dos till benmärgen vilket speciellt vid kombination med cytostatika utgör ett problem. Vid tumörer nära hypofys och chiasma kan även vinster göras vid boosten. Dosplaneringsstudier, begränsad klinisk erfarenhet.	60	50
Palliationer:	Patienter med förväntad lång överlevnad och solitära eller enstaka metastaser i tex. hjärna, skallbas, kotor, lever, öga mm. Kvalitetsfaktor 3 - 4.	-	150
Rebestrålning:	Vid kurativ intention eller lång förväntad överlevnad. Ny primärtumör eller lokalt recidiv inom tidigare strålat område. Högre dos till tumören och lägre toxicitet inom normalvävnad. Kvalitetsfaktor 5. All dosminskning till normal vävnad är av högsta värde.	-	150



# **En protonstrålningsanläggning**

- A. Alternativ för en protonstrålningsanläggning**
- B. Kravspecifikation protonterapisystem**
- C. NPTC - MGH facility layout (Boston MA)**

**Göran Rikner  
020517**

### A. Alternativ för en protonstrålningsanläggning.

Den utrustning som krävs för att producera högenergetiska protoner kan antingen genereras med hjälp av en s.k. cyklotron eller en s.k. synkrotron. Den cyklotronbaserade utrustningen kan enbart användas för protonbehandling och är ej utbyggbar till att producera även joner. Det kan däremot en synkrotronbaserad anläggning.

Vad vi känner till så finns det två kommersiella företag som i dag producerar denna typ av utrustningar. IBA, med säte i Belgien, producerar cyklotronbaserade anläggningar. För närvarande finns en av deras anläggningar i klinisk drift, den i Boston. Ytterligare några anläggningar uppges vara under tillverkning, med installation inom något år.

Mitsubishi, med säte i Japan, har levererat en anläggning till Hyogo i Japan med möjlighet till behandling med både protoner och joner.

Rent allmänt vore en anläggning som först kan producera protoner för att senare kunna utvidgas till att användas även för joner att föredra, förutsatt att ekonomi och driftsegenskaper är likvärdiga. Inom ramen för detta projekt har vi försökt få fram kostnadsindikationer för respektive anläggning. När det gäller utrustning med så tunga investeringar som här är fallet, är det av största vikt att även **beakta möjligheten till god funktionalitet (bra patientflöde) samt att bästa tänkbara driftsäkerhet** och därigenom bästa up-time erhålls. **Hög up-time** för en protonanläggning som är tänkt i detta fall är en förutsättning för att de ekonomiska kalkylerna skall hålla.

För att kunna bilda sig en uppfattning om de senare parametrarna krävs betydligt mer insatser än de som givits inom ramen för denna projektstudie. Det kommer att krävas mer ingående studiebesök, både vid fabriker samt vid existerande anläggningar för att göra denna kartläggning.

#### **Offertförfrågan**

Inför offertfordran vad gäller protonanläggning har en övergripande förfrågan gått ut till IBA. Tanken har varit att genomföra ett inköp som i så stor utsträckning som möjligt påminner om inköp vad gäller annan utrustning för extern strålbehandling. Önskemålet inom ramen för förfrågan har varit att få offertförslaget specificerad i sådan omfattning att anläggningens storlek inte skall vara definierad i förväg. Kravspecifikationen i offertförfrågan framgår av följande avsnitt. Offerten omfattar enbart själva protonanläggningen, d.v.s. inte byggnadskostnader, dosplaneringssystem samt tillhörande maskinell utrustning,



datanätverkssystem, dosimetrisystem, egen datortomograf etc. Kostnaden för detta , exklusive byggnadskostnaden, kan mycket överslagsmässigt beräknas uppgå till ca 40 Mkr.

Kontakt har även tagits med Hyogo i Japan för att få en uppfattning om de kostnader som hittills har belastat dem inom ramen för deras projekt. Vidare har kontakt tagits med Mitsubishi direkt för att kunna få en prisindikation för deras alternativ.

#### **IBA**

Svaret på offertförfrågan gavs i huvudsak med två grundalternativ, samt möjlighet till att själv utforma egna lösningar.

**Alternativ 1** omfattade cyklotron med en energi av 230 MeV, energivalsenhet samt stråltransportsystem. Dessutom inkluderades utrustning för 1 (ett) gantry, 1 (ett) behandlingsrum med horisontell strålrättning samt möjlighet till en experimentell strålrättning. Kontrollsystem samt ett integrerat säkerhetssystem inkluderades också. Pris: 27 187 000 Euro.

**Alternativ 2** inkluderade samma utrustning som ovan fast med utrustning för 3 (tre) gantries. Priset uppgår då till 41 993 000 Euro.

Kostnaden för en två gantry utrustning uppgår till 34 187 000 Euro.

#### **Mitsubishi**

Några prisindikationer har inte kommit från Mitsubishi, men vid kontakter med Hyogo så anger de en totalkostnad för protoner (tre behandlingsrum) samt joner (tre behandlingsrum) till 100 M US\$. Man uppskattar att en synkrotron baserad anläggning för enbart protoner skulle uppgå till c:a 30 M US\$. Det skulle innebära att det skulle kosta c:a 75 M US\$ att i ett senare skede komplettera till en komplett proton-jon anläggning. Fördelningen av dessa kostnader förefaller i mitt tycke något tveksam.

#### **Krav på byggyta**

Den markyta som kommer att behövas för en fullt utbyggd proton anläggning kommer att uppgå till c:a 70x45 meter, d.v.s. c:a 3150 kvm. Det innebär att den ytan motsvarar vad som i dag tas i anspråk för en modern strålbehandlingsavdelning. I den ytan förutsätts att verksamhet som direkt har med själva behandlingarna eller förberedelser inför behandlingar ingår. Under avsnitt C finns en skiss från anläggningen i Boston, där 2 behandlingsrum med gantry ingår, samt en horisontell och en experimentell strålrättning, vilket sannolikt skulle vara det alternativ som kommer att bli aktuellt även här. Den information som vi använt för denna uppskattning är hämtad från Boston alternativet. Det torde dock inte vara någon större skillnad mellan cyklotron eller synkrotron alternativen. Om man i ett senare skede vill utvidga anläggningen till att omfatta även jonterapi krävs dock primärt en större byggyta.

#### **Sammanfattning**

Av den information som kunnat inhämtas inom ramen för detta projekt kommer priset för IBA alternativet att, vad gäller hårdvara, uppgå till c:a 34,2 M Euro. Till detta kommer annan

hårdvara och utrustning som uppskattas till c:a 40 Mkr. Av de uppgifter som vi inhämtat från Misubishis alternativ, vilka inte bygger på någon skriftlig offert, så torde kostnaden vara likvärdig, även om de uppgifterna måste granskas ytterligare.

Förutom kostnaderna är även förutsättningarna för funktionalitet och driftsegenskaper mycket viktiga för en anläggning av detta slag. Här kan skillnader finnas och det måste utredas i detalj innan man kan ta slutlig ställning till de olika alternativen.

Göran Rikner

## B. Kravspecifikation protonterapisystem

- 1) Protonaccelerator. Skall producera protoner med en energi av minst 230 MeV.
- 2) System för räckviddsval och räckviddsmodulering.
- 3) Stråltransportsystem
- 4) Kontrollsystem
- 5) Gantrysystem inklusive isocentriskt bord baserad på spridningsteknik samt wobbling teknik. Fältstorlek: Upp till 40x30 cm Doshastighet: minst 2 Gy per minut. Doshomogenitet: bättre än +- 3%. Positionsbestämning med laser i tre dimensioner samt tre ortogonala röntgensystem baserade på digital information.
- 6) Gantrysystem inklusive isocentriskt bord baserad på pencil beam scanning. Fältstorlek: Upp till 40x30 cm Doshastighet: minst 2 Gy per minut. Doshomogenitet: bättre än +- 3%. Positionsbestämning med laser laser i tre dimensioner samt tre ortogonala röntgensystem baserade på digital information.
- 7) Horisontell fast stråle inklusive behandlingsstol som kan röras i minst 4 olika rikningar. Fältstorlek: Upp till 20x20 cm Doshastighet: minst 2 Gy per minut. Doshomogenitet: bättre än +- 3%. Positionsbestämning med laser laser

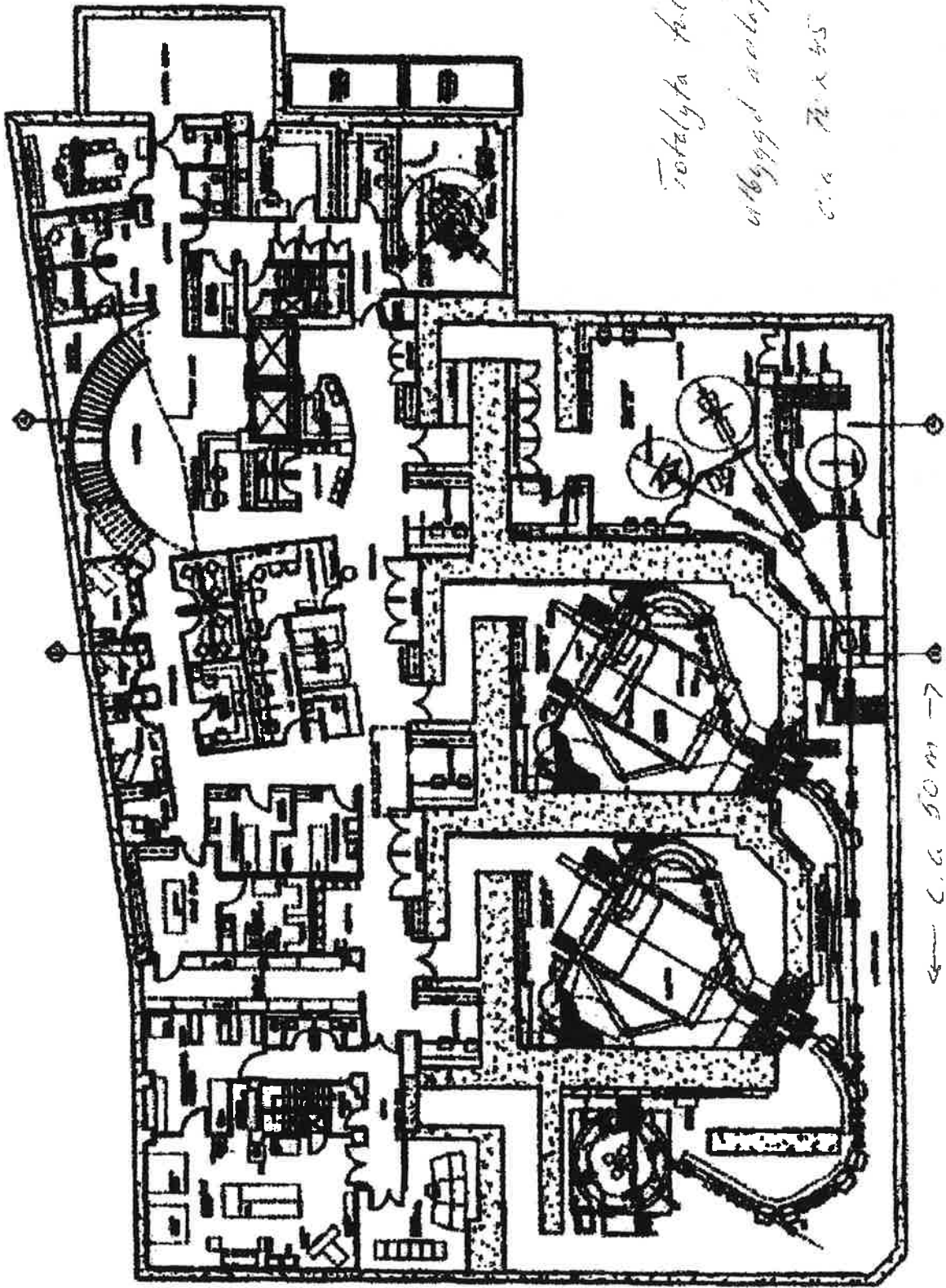
i tre dimensioner samt tre ortogonala röntgensystem baserade på digital information.

- 8) Experimentell strålgång inklusive optisk bänk.
- 9) Cyklotronens styrsystem inklusive ingående gantryfunktion skall kunna sammankopplas med sjukhusets befintliga verifikationssystem, VISIR.
- 10) Erforderliga säkerhetssystem skall inkluderas.
- 11) Säkerhetsnormer enligt IEC och liknande skall uppfyllas.

### C. NPTC – MGH facility layout (Boston MA)

Se nästa sida.

# NPTC-MGH facility layout



Totalta fullt  
utbyggd anläggning  
c.a. 75 x 45 - 3150 m<sup>2</sup>

← c.a. 45 m →

← c.a. 50 m →

## **Lokalisering av en PT-anläggning**

- A. Krav på lokaliseringsalternativ**
- B. Fem lokaliseringsalternativ**
- C. Nästa utredningssteg**
- D. Slutsatser**
- E. Kartor**

**Hans Malmberg**  
**020524**

## **A. Krav på lokaliseringsalternativ**

Inom UAS PTPprojektet har ett 10-tal tänkbara lokaliseringsalternativ i Uppsala granskats översiktligt. Av dessa har fem alternativ ansetts lämpliga med utgångspunkt från följande kriterier: storlek, planstatus, tomttillgänglighet, expansionsmöjligheter och byggnationslämplighet. Någon mer sofistikerad byggnadsteknisk eller byggnadsekonomisk utredning har dock inte gjorts på detta utredningsstadium. Sonderande kontakter med respektive markägare har tagits, men bindande dispositionslöften har varken efterfrågats eller givits.

Utgångspunkten har varit de anläggningsutredningar som gjorts inom PTP (se Bilaga 4).

Beträffande *basstorleken* för en protonterapianläggning har här antagits en trevåningsbyggnad på 45m x 70m, varav en eller en och en halv våning byggs under jord. Möjligen kan det vara en fördel att kunna bygga upp till 50m x 80m i ytplanet. Möjligen kan man klara sig med en aningen smalare huskropp. Detta är dock svårt att bedöma utan att man genomför en grovprojektering av en PT-anläggning, något som helt legat utanför utredningsuppdraget.

Samtliga fem alternativ ligger inom *stadsplanlagt* område och det borde inte vara några problem att erhålla erforderliga byggnadslov för en anläggning på angiven plats.

Alla fem lokaliseringsalternativen kan preliminärt uppfattas ha eftersträvat *tomttillgänglighet*, antingen på tomter ägda av Landstinget i Uppsala län eller på mark disponerad av Uppsala Universitet.

*Expansionsmöjligheter.* I stort sett samtliga alternativ (utom Alternativ 1) har begränsade möjligheter till (framtida) expansion i ytplanet. Däremot torde det inte finnas några restriktioner att från början bygga i höjden tre eller fyra våningar, om man önskar mer byggnadsvolym än det som krävs för ett PT-centrum i sig.

Samtliga fem alternativ förefaller så långt man kan värdera *byggnationslämpligheten* på detta stadium att vara byggnadstekniskt lämpliga för en lokalisering. Några av alternativen kräver dock att man river idag befintliga byggnader av varierande kvalitet samt att man finner nya lokaler för de idag befintliga verksamheterna där.

De fem preliminärt utvalda alternativen beskrivs något närmare nedan under avsnitt B. Dessutom anges markläget på bifogade kartor under avsnitt E. (Observera att angivna lokaliseringsslägen är ungefärliga och kan behövas modifieras något efter närmare byggnadsutredningar.)

## **B. Fem lokaliseringsalternativ**

### *Alternativ 1. "Söder f.d. Wallenberg-lab"*

Lokalisering. Lokalisering på av Universitetet disponerad mark omedelbart väster om Dag Hammarskjölds väg och söder om Institutionen för Hushållsvetenskap (f.d. Wallenberg-laboratoriet).

Fastighetsbeteckning och (tomtägare). Kåbo 5: 1, kv Blåsenhus (Statliga Akademiska Hus i Uppsala AB).

Nuvarande byggnadsstatus. I princip obebyggd tomt. Delar av erforderlig tomtyta utnyttjas idag som parkeringsplats.

Skisserad huvudanvändning av tomten. Tomten ligger inom Universitetets preliminära planer för en framtida utbyggnad av kvarteret Blåsenhus. UU torde dock ännu inte ha fastställt någon dedicerad användning av denna tomtyta. Möjligen kan den på sikt tänkas som lokalisering för ett FolkHälsans Hus.

Grundförhållanden. Ej undersökta, men ingenting tyder på några speciella förhållanden som skulle komplicera byggnaden av en PT-anläggning.

Kulvertförbindelse. Det torde vara tekniskt svårt och i varje fall förhållandevis kostsamt att bygga en kulvertförbindelse från Alternativ 1 till Sjukhusets kulvertsystem.

Särskilda fördelar. Om denna lokalisering skulle väljas kan man utforma en byggnad som smälter väl in i den planerade campus-miljön inom kvarteret Blåsenhus. Man uppnår viss avkiljdhet gentemot Sjukhuset samtidigt som man ändå har förhållandevis stor närhet till alla relevanta kliniker och supportresurser inom UAS. Alternativet innebär mycket stor närhet också till det planerade patienthotellet väster om UAS 91. Om fristående ytparkeringsutrymmen är önskvärda torde detta vara särskilt lätt att ordna med detta lokaliseringsalternativ.

Särskilda förhållanden att beakta.

Allmän lämplighet. Lämplig lokalisering. Torde vara det av de fem föreslagna lokaliseringsalternativen som är minst komplicerat att bebygga. Troligen utgör svårigheten med kulvertförbindelse en nackdel.

## *Alternativ 2. "Norr Mikrobiologen"*

Lokalisering. Lokalisering på av Universitetet disponerad mark väster om Dag Hammarskjölds väg och omedelbart norr om Mikrobiologen.

Fastighetsbeteckning och (tomtägare). Kåbo 5:1, kv Blåsenhus (Statliga Akademiska Hus i Uppsala AB) samt en mindre del av Kåbo 5:2, kv Blåsenhus (Uppsala Läns Landstingskommun).

Nuvarande byggnadsstatus. I huvudsak helt obebyggd tomt. Den del av den Landstingsägda tomten (Kåbo 5:2) som troligen skulle behöva utnyttjas i detta lokaliseringsalternativ är delvis asfalterad och har använts för viss uppkörsel till baksidan av Mikrobiologi-byggnaden. Efter flyttningen av Rättsmedicin till Patologen förefaller denna användning av tomtdelen inte längre vara lika nödvändig.

Skisserad huvudanvändning av tomten. Tomten ligger inom Universitetets preliminära planer för en framtida utbyggnad av kvarteret Blåsenhus. UU verkar dock ännu inte ha fastställt någon dedicerad användning av denna tomtyta.

Grundförhållanden. Ej undersökta, men ingenting tyder på några speciella förhållanden som skulle komplicera byggnaden av en PT-anläggning.

Kulvertförbindelse. Det finns en gammal kulvertförbindelse som utgår från centrum av Mikrobiologi-huset och fortsätter under Dag Hammarskjölds väg i riktning mot den gamla lungkliniken. Kulverten är igensatt rakt under Slottsstigen ca 70m nordöst om Kvinnoklinik-byggnaden. Det förefaller tekniskt möjligt att man kan öppna upp denna kulvert igen och ansluta den till Sjukhusets kulvertsystem. I PTP-kalkylerna har det antagits att en kulvertanslutning skulle kunna göras för en investeringskostnad av ca 10 MSEK. Denna bedömning har dock ej närmare undersökts varken tekniskt eller ekonomiskt inom ramen för PTProjektet.

Särskilda fördelar. Om denna lokalisering skulle väljas kan man utforma en byggnad som smälter väl in i den planerade campus-miljön inom kvarteret Blåsenhus. Man uppnår viss avkiljdhet gentemot Sjukhuset samtidigt som man ändå har förhållandevis stor närhet till alla relevanta kliniker och supportresurser inom UAS. Alternativet innebär stor närhet också till det planerade patienthotellet väster om UAS 91. En PT-anläggning på detta läge



skulle tillsamman med Mikrobiologi-byggnaden på sikt kunna utgöra en intressant utvidgning av UAS område väster om Dag Hammarskjölds väg.

Särskilda förhållanden att beakta. Mikrobiologi-byggnaden (ritad av Cyrillus Johansson) kan anses ha vissa arkitektoniska värden, vilket i sin tur eventuellt kan komma att medföra särskilda krav på en ny huskropp alldeles intill.

Den angivna lokaliseringen har ej direkt-access till Dag Hammarskjölds väg. Fastigheten Kåbo 5:5 (tomten för f.d. fängelset, ägd av Kjell Pettersson Fastighets AB i Uppsala) sträcker sig i en 15m bred remsa intill Dag Hammarskjölds väg i princip från fängelset till Mikrobiologen/ Paulus Kapellet. Remsan utnyttjas idag som parkeringsplats och får troligen inte bebyggas.

Allmän lämplighet. Mycket lämplig lokalisering.

### *Alternativ 3. "Söder Sjukhusvägen"*

Lokalisering. På området tvärsöver Sjukhusvägen mot Rudbecklaboratoriet, där Landstingsservice har vissa verkstäder och en telefonväxel .

Fastighetsbeteckning och (tomtägare). 1:23, norra Gluntenområdet (Uppsala Läns Landstingskommun)

Nuvarande byggnadsstatus. På tomten finns tre hus (hus C1, C2 och C3) vilka disponeras av Landstingsservice för telefonväxel, utbildningslokaler, verkstäder, avfallshantering , mm. Verksamheterna i hus C2 och C3 har sjukhusanknytning men förefaller ändå lätt flyttbara. Verkstads- och förrådshusen torde i sig dessutom ha ett mycket lågt byggnadsvärde och kan lätt rivas. Även telefonväxeln i hus C1 är flyttbar varefter huset vid behov kan rivas. Om en PT-anläggning lokaliseras så långt österut som är tekniskt möjligt, skulle hus C1 eventuellt kunna vara kvar. I PTP-kalkylerna har det antagits att rivningskostnaderna för C1-C2-C3 skulle hålla sig inom ca 10 MSEK.

Skisserad huvudanvändning av tomten. Landstingsservice håller f.n. på att utreda denna långsiktiga dispositionsplanen för norra Glunten-området. Med tanke på den relativt begränsade marktillgängligheten inom sjukhusområdet förefaller det naturligt att på sikt använda området enligt

Lokaliseringsalternativ 3 för en eventuell protonterapianläggning eller för något annat ändamål i anknytning till UAS.

Grundförhållanden. Ej undersökta. En utbyggnad under jord måste göras utan att skada grundvattenförhållandena och med hänsyn till till den naturliga bäck som rinner genom dalen (koloniområdet) öster om Sten Sture åsen.

Kulvertförbindelse. Det finns en ny kulvertförbindelse till Patologen, vilken passerar relativt nära Alternativ 3. Det borde därmed inte vara några större problem att ansluta denna lokalisering till Sjukhusets kulverts-system utan större extrakostnader i samband med en eventuell byggnation. Denna bedömning har dock ej närmare undersökts varken tekniskt eller ekonomiskt inom ramen för PTProjektet.

Särskilda fördelar. Om denna lokalisering skulle väljas kan man troligen utforma en byggnad som kan ges en prägel av viss avskildhet gentemot Sjukhuset samtidigt som man ändå har stor närhet till nuvarande strålningsavdelning och till alla relevanta kliniker och supportresurser inom UAS. Naturnärheten till Sten Sture dalen liksom hyfsad närhet också till det planerade patienthotellet väster om UAS 91 kan uppfattas som patientpositivt. Särskilt attraktivt i denna lokalisering är närheten till Rudbecklaboratoriet och till Patologen. Med denna lokalisering skulle man få ett slags mer eller mindre sammanhängande cancer-area från vårdavdelningarna i UAS 78 i norr till Patologen i söder.

Särskilda förhållanden att beakta. Grundvatten-situationen. Alternativa lokaliseringar för nuvarande verksamheter i C1-C2-C3.

Allmän lämplighet. Mycket lämplig lokalisering.

*Alternativ 4. "Gamla infektionskliniken"*

Lokalisering. På sjukhusområdet i omedelbar anslutning sydväst om befintlig strålbehandlingsavdelning.

Fastighetsbeteckning och (tomtägare). 32:1, Sjukhusområdet (Uppsala Läns Landstingskommun)

Nuvarande byggnadsstatus. På detta läge finns idag UAS 81 och UAS 82

med avdelningarna Medicinteknik, IT, Sjukhusfysik, mm. Byggnaderna rustades upp så sent som år 2000 (?) och kan anses vara i gott skick för sin nuvarande användning. Cirka 50 personer har i dag sina arbetsplatser inom byggnaderna. I PTP-kalkylerna har det antagits att rivningskostnaderna för UAS 81 och UAS 82 skulle hålla sig inom ca 10 MSEK, vilket möjligen kan vara i knappaste laget.

Skisserad huvudanvändning av tomten. Disponeras av Sjukhuset. UAS håller f.n. på att fastställa en ny 10-årsplan för verksamhetsinriktning och lokalbehov inom sjukhusområdet, Dispositionsplan 2000.

Grundförhållanden. Ej undersökta. En utbyggnad under jord måste göras under hänsyntagande till grundvattenförhållandena.

Kulvertförbindelse. Det borde inte vara några större problem att ansluta denna lokalisering till Sjukhusets kulvertsystem utan egentliga extrakostnader i samband med en eventuell byggnation. (Denna bedömning har dock ej närmare undersökts varken tekniskt eller ekonomiskt inom ramen för PTProjektet.)

Särskilda fördelar. Närheten till nuvarande cancerverksamhet och till den konventionella strålbehandlingsavdelningen torde vara den mest påtagliga fördelen med detta alternativ.

Särskilda förhållanden att beakta. Grundvatten-situationen (eventuellt). Ett huvudalternativ för nuvarande verksamheter i UAS 81 och UAS 82 torde säkert vara att flytta in dem i ett tilläggsvåringsplan i en eventuell protonterapi-byggnad. I ett övergångsskede under byggnadsperioden kan det finnas problem att hitta tillfälliga lokaler utan att detta medför vissa störningar i ordinarie verksamhet.

Allmän lämplighet. Mycket lämplig lokalisering. Tillfällig relokalisering av berörd personal i befintliga byggnader måste dock lösas på ett bra sätt.

#### *Alternativ 5. "Norr HPÖCancer"*

Lokalisering. På sjukhusområdet alldeles norr om nuvarande HPÖCancer-centrum, delvis på befintlig besöksparkeringsplats och söder om personalmatsalen.

Fastighetsbeteckning och (tomtägare). 32:1, Sjukhusområdet  
(Uppsala Läns Landstingskommun)

Nuvarande byggnadsstatus. På detta läge finns idag en besöksparkeringsplats samt HPÖ-avdelningarna inom UAS 79. Enligt nuvarande dispositionsplaner förefaller dock HPÖ byggnadskropparna att vara predestinerade för att helt eller delvis rivas eller byggas om under de närmaste åren. I detta sammanhang kunde det därför mycket väl vara motiverat att undersöka hur en PT-anläggning skulle kunna passa in i ett mer övergripande byggnadsplaneringssammanhang.

Skisserad huvudanvändning av tomten. Disponeras av Sjukhuset. UAS håller f.n. på att fastställa en ny 10-årsplan för verksamhetsinriktning och lokalbehov inom sjukhusområdet, Dispositionsplan 2000. Det angivna läget i Alternativ 5 kan komma att överlappa med Sjukhusets nya framtida huvudinfarter från Sjukhusvägen.

Grundförhållanden. Ej undersökta.

Kulvertförbindelse. Det borde inte vara några större problem att ansluta denna lokalisering till Sjukhusets kulvertsystem utan egentliga extrakostnader i samband med en eventuell byggnation. (Denna bedömning har dock ej närmare undersökts varken tekniskt eller ekonomiskt inom ramen för PTProjektet.)

Särskilda fördelar. Närheten till nuvarande cancerverksamhet och till den konventionella strålbehandlingsavdelningen torde vara den mest påtagliga fördelen med detta alternativ.

Särskilda förhållanden att beakta. Detta alternativ torde vara det mest komplicerade byggnadstekniskt och torde förutsätta att en samordning kan ske med de planerade ombyggnaderna av HPÖ-centrum. Alternativet ligger mer centralt inom sjukhusområdet än övriga alternativ och påverkas därför mest av den övergripande långsiktiga planeringen för sjukhusområdet.

Allmän lämplighet. Lämplig lokalisering. Måste på ett mycket eftertänkt sätt samordnas med övrig långsiktig dispositionsplanering för Sjukhuset.

### **C. Nästa utredningssteg**

Förutsatt att man väljer att fördjupat utreda och förbereda ett nationellt Protonterapi-centrum och förutsatt att Uppsala i så fall är aktuellt som lokaliseringsort torde det vara nödvändigt och angeläget att UAS relativt omgående tar ställning till och säkrar ett fast lokaliseringsalternativ i Uppsala. Detta skulle kunna ske i tre-fyra steg.

1. UAS gör en översiktlig preferensbedömning och sorterar fram två eller max tre huvudalternativ bl.a. med utgångspunkt från:
  - fysisk närhet till de kliniker och enheter som skulle ha mest kontakter med ett PT-centrum (strålbehandlingsavdelningen, cancerklinikerna, onkologisk endokrinologi, nuklearmedicin, Akademiska barnsjukhuset, röntgen, PET-centrum, neurocentrum, Rudbecklaboratoriet, cytologi, osv)
  - alternativ användning för andra ändamål av angiven lokalisering
  - Sjukhusets övergripande dispositionsplaner
  - översiktlig byggnadsteknisk och -ekonomisk bedömning av föreslagna alternativ
  - eventuellt sjätte alternativ för en lokalisering
2. Kvarvarande alternativ bör preliminärklareras med respektive tomtägare och därefter göras till föremål för en detaljerad byggnadsteknisk och -ekonomisk utredning genom Landstingsservice i samverkan med UAS. Därvid bör man säkert bl.a. också utreda exakt lokalisering, markförhållanden, kulvertsituationen, optimal byggnadshöjd, eventuella rivningskostnader, flyttmöjligheter för befintlig verksamhet.
3. Med utgångspunkt från byggnadsutredningarna kan man säkert därefter välja ett förstahandsalternativ och sedan säkerställa erforderliga långsiktiga åtaganden från berörd tomtägare eller -förvaltare. Ett sådant formaliserat fast åtagande torde vara erforderligt innan berörda beslutsinstanser kan ta ett eventuellt beslut om att investera i ett nationellt protonterapi-centrum förlagt till Uppsala.

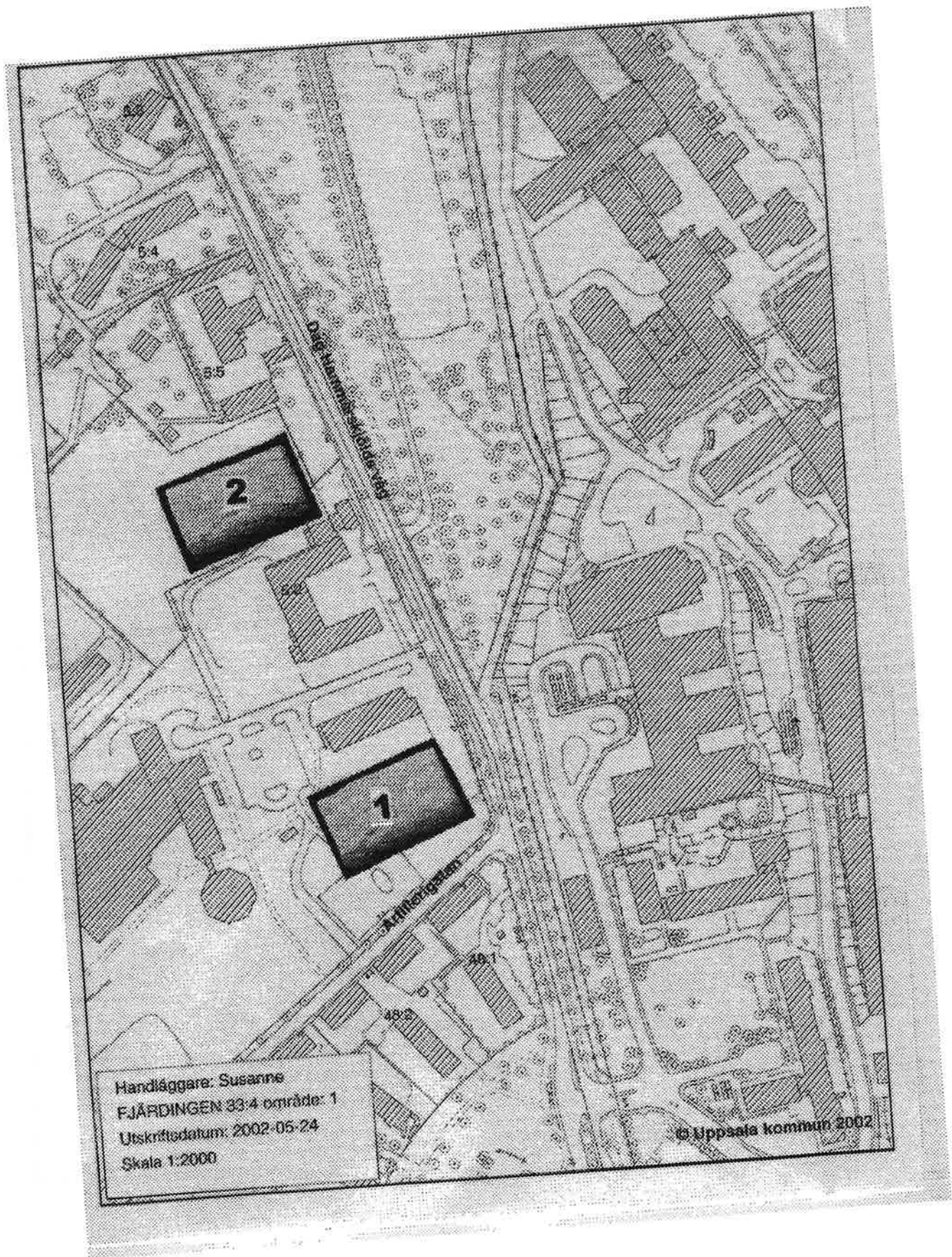
## **D. Slutsatser**

Det har av naturliga skäl legat helt utanför PTProjektet att utvärdera andra lokaliseringalternativ än Uppsala för ett nationellt protonterapi-centrum.

Det har inom projektets ram inte framkommit något som indikerar att det skulle finnas avgörande tekniska svårigheter att finna en godtagbar lokalisering i Uppsala för en PT-anläggning. Tvärtom indikerar den preliminära analysen att det finns flera mycket lämpliga och attraktiva lokaliseringalternativ på eller i mycket nära anslutning till sjukhusområdet. De föreslagna preliminäralternativen måste dock utredas mer i detalj innan man kan ta ställning till vad som vore den optimala lokaliseringen.

## **E. Kartor**

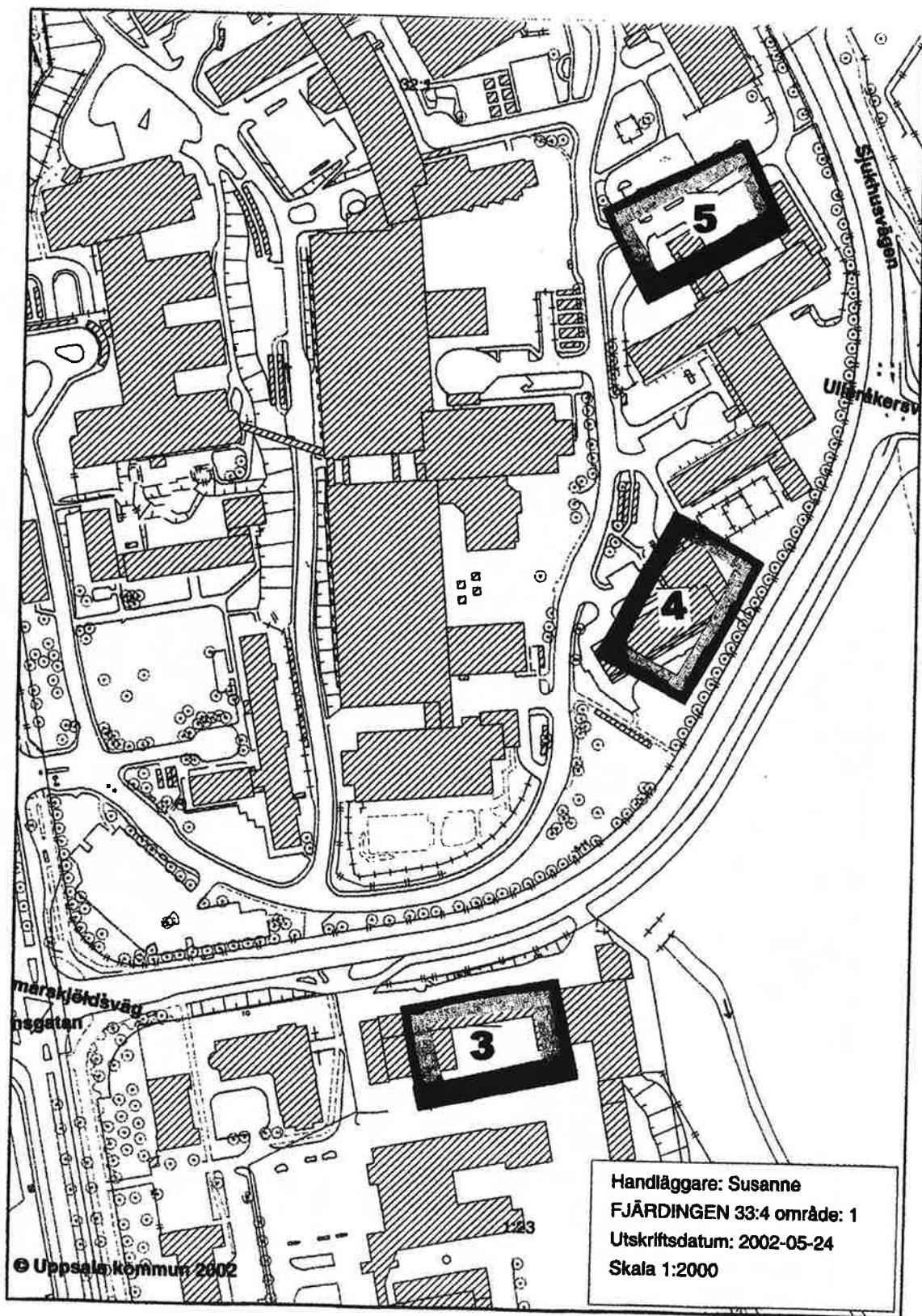
Se nästa sida.



Handläggare: Susanne  
FJÅRDINGEN 33:4 område: 1  
Utskriftedatum: 2002-05-24  
Skala 1:2000

© Uppsala kommun 2002







## **Kalkylunderlag och investeringskalkyl**

- A. Kalkylförutsättningar**
- B. Investeringen**
- C. Patientvolym och intäkter**
- D. Bemanning och driftskostnader**
- F. Investeringskalkyl**

**Hans Malmberg**  
**020524**

## A. Kalkylförutsättningar

En översiktlig finansiell kalkyl för en nationell protonstrålningsanläggning har gjorts med utgångspunkt från anläggningsbeskrivningen i Avsnitt 6 och i Bilaga 4. Den finansiella kalkylen inkluderar ej behandlingskostnader utanför strålningsavdelningen ej heller förhöjda rese- och inkvarteringskostnader etc som följd av ett nationellt upptagningsområde. Följande grundantaganden har gjorts:

- Total investering 560 MSEK. Kostnader för eventuell markanskaffning ingår ej i investeringsbeloppet. Se även specificeringen nedan under "B. Investeringen"
- Ekonomisk livslängd 20 år. 5% kalkylränta.
- Alla beräkningar har gjorts med utgångspunkt från kostnadsläge och debiteringsnivåer vid UAS år 2002.
- Alla nuvärdeberäkningar har förenklat gjorts som om alla investeringsutgifter (både före och efter driftsstart) har gjorts vid driftsstarten, vilken i räkneexemplet satts till år 2002.
- Som intäkter per patient i basantagandet har satts de avgifter som UAS debiterar utomregionpatienter år 2002 (exklusive eventuella volymrabatter) för motsvarande behandling med konventionell bestrålning.
- Anläggningens kapacitet när den är fullt intrimmad antages vara 3 patienter per gantryförsedd behandlingsrum och timma (samt 2 patienter per timma i behandlingsrummet med rak stråle), 8 timmars effektiv strålbehandlingstid per dag. Detta motsvarar sammanlagt drygt 15.000 flerfältfraktioner per år.
- Anläggningens 1-skiftskapacitet har satts till 960 patienter per år utgående från de fraktionsfördelningsantaganden som gjorts vid patientunderlagsberäkningarna. Full kapacitet antages uppnådd efter 2 års intrimningstid. Se även nedan under "C. Patientvolym och intäkter". Bemanningen för en anläggning vid full kapacitet är 36 helårsbefattningar.  
(Dessutom tillkommer ett antal tjänster eller delar av tjänster som är FoU-inriktade men dessa skall ej belasta kalkylen utan antages på normalt sätt finansierade inom universitetssystemet.) Se även nedan under "D. Bemanning och driftskostnader".
- Icke medicinsk användning av protonstrålningsanläggningen har sannolikt endast en marginellt positiv ekonomisk inverkan och har därför ej tagits med i investeringskalkylen.
- Alla beräkningar och sifferexempel i Bilaga 6 är gjorda med utgångspunkt från preliminäroffert och från verkliga kostnader och intäkter inom UAS nuvarande strålbehandlingsavdelning. Det bör dock understrykas att någon detaljerad byggnads- och utrustningsprojektering ej gjorts som underlag för kalkylerna. Detta har legat utanför uppdraget för PTProjektet.

## B. Investeringen

I kalkylexemplet har vi utgått från ungefär samma utrustningskonfiguration som den som använts för Northeast Proton Therapy Centers i Boston (se Bilaga 4). I kalkylexemplet antages att anläggningen inryms i en 3-våningsbyggnad med en basyta på 45m x 70m och byggd med fyra behandlingsrum, varav två är gantryförsedda med dynamisk strålleverans och ett är försett med en rak stråle och ett är ett (inledningsvis ej inrett) reservrum. Dessutom ingår en strålriktning för rent experimentell användning. Antagen totalinvestering är 560 MSEK fördelat enligt följande:

+ Kompletta strålutrustning enligt spec 1)	310 MSEK
+ Övrig utrustning 2)	40 MSEK
+ Byggnad 45x70, 3 vån 3)	155 MSEK
+ Förprojekteringskostnader 4)	10 MSEK
+ Oförutsett	45 MSEK
= Total investering	<hr/> 560 MSEK

- 1) Protoninjektor, cyklotron, energivalsenhet, stråltransportsystem inklusive all erforderlig utrustning för stråltransporten, två gantries och behandlingsbord inklusive patientpositioneringssystem och strålpositioneringssystem samt två pencil beam scanning nozzles, behandlingsbord/patientpositioneringssystem/strålpositioneringssystem/ /pencil beam nozzle för behandlingsrummet med rak strålgång, ett fullutrustat experimentellt stråluttag, anläggningsstyrprogram, anläggningssäkerhetssystem, mm.
- 2) Kompletta normalutrustad anläggning: dedicerad PET-CT, dosimetrisystem, dosplaneringssystem, datanätverkssystem, pc och datorutrustning, standard verkstadsutrustning, kontorsmaskiner, standard kontorsmöblering, utrustning för patientförberedelser, osv
- 3) Inkluderar eventuella kostnader för rivning av befintliga byggnader samt för kulvertanslutning till UAS kulvertsystem. Inkluderar ej eventuell markanskaffning. Inkluderar ej eventuella tilläggs våningar, vilka ej erfordras för själva protonterapi-anläggningen.
- 4) Dedicerade anläggnings- och byggnadsprojekteringskostnader vilka redovisningsmässigt kan inkluderas i investeringssumman.

### C. Patientvolym och intäkter

Med utgångspunkt dels från utredningen enligt Bilaga 3 av antalet patienter som är lämpliga för protonterapi dels från UAS erfarenheter av protonterapi-behandling och av behandling med IMRT och med konventionell radioterapi har en översiktsberäkning gjorts av antalet behandlade patienter (vid fullt kapacitetsutnyttjande) i den angivna PT-anläggningen. Baserat på denna beräknade patientfördelning har sedan en total intäktsberäkning gjorts, varvid UAS Prislista 2002 (för utomregionpatienter) har applicerats på respektive tumörtyppfallsgrupp. Beräkningarna, som redovisas nedan, avser fullt kapacitetsutnyttjande i anläggningen (3 patienter per gantrybehandlingsrum och timma, 8 behandlingstimmar per dag, 5 dagar per vecka, up-time = 48 veckor per år). Intäkterna inkluderar ej patientdebiteringar för läkarutredningar, initialdiagnos och behandlingsplanering etc vilka ej ingår i strålbehandlingskostnaderna. På motsvarande sätt har resurser för läkarutredningar, initialdiagnos och behandlingsplanering etc ej inkluderats i kalkylen för anläggningens driftskostnader.

Fraktioner (dagar), genomsnitt per patient	30	20	10	5	5*	3	3*	Pall	Summa
Patienter, antal per år	240	108	148	204	142	50	58	10	960
Pris per full behandling, TSEK	71	48	32	29	86	29	71	14	
Intäkter totalt, MSEK									52.6**

\* Patienter med behandling motsvarande den som f.n. ges vid TSL med rak stråle (debiterade efter 86 TSEK/vecka) respektive patienter vilka erhåller motsvarande stereotaktisk behandling (71 TSEK).

\*\* Inkluderar ca 2 MSEK i (utan påslag) vidaredebiterade laboratoriekostnader under strålbehandlingen vilka ingår i de totala driftskostnaderna för anläggningen

## D. Bemanning och driftskostnader

Ur operativ synvinkel skiljer sig inte en protonbestrålningseenhet särskilt mycket från en konventionell strålbehandlingsavdelning (annat än möjligen vad avser underhållsbehov och antalet driftsingenjörer). Inom PTProjektet har en bedömning gjorts av en normal driftsorganisation för en PT-anläggning med utgångspunkt från erfarenheter inom UAS och inom andra sjukhus i Sverige av resursbehoven för en strålbehandlingsavdelning. Vid fullt kapacitetsutnyttjande har följande bemanning i helårsbefattningar antagits vara rimlig:

+ Ledning och administration	1+3
+ Läkare	4
+ Ssk (strålbehandlingssköterskor, dosplanering, etc)	16
+ Sjukhusfysiker	1+3
+ Sjukhusingenjörer	4
+ Tekniker, uh-personal	4
= Totalt	<hr/> 36

Med utgångspunkt från den antagna bemanningen i driftsorganisationen, de särskilda resurskraven (främst energi- och underhållskostnader) för en protonterapi-anläggning samt övriga driftskostnader enligt UAS erfarenheter från den traditionella strålbehandlingen har en årlig drifts kostnad räknats fram:

+ Personalomkostnader (lön, sociala avgifter, utbildning, etc)	17.6 MSEK
+ Driftsomkostnader (inklusive lokalkostnader)	10.2 MSEK
+ Servicekontrakt	8.8 MSEK
= Totalt	<hr/> 36.6 MSEK

**Obs. De beräknade driftskostnaderna enligt ovan inkluderar ej avskrivningar, kapitalkostnader eller amorteringar.**

Strålbehandlingsavdelningen vid UAS behandlade 1047 patienter år 2001. Protonterapi-anläggningen i kalkylexemplet har ungefär samma patientgenomflöde. Driftskostnaderna (exklusive avskrivningar och räntekostnader) för en protonstrålningsanläggning torde inte skilja sig väsentligt från motsvarande kostnader för en konventionell strålbehandlingsverksamhet med undantag av ingenjör- och underhållskostnaderna. En mycket grov överslagsberäkning tyder på att driftskostnaderna (exklusive kapitalkostnaderna) för UAS strålterapi-verksamhet utgör runt 30 MSEK. Motsvarande kostnader (för ungefär samma patientvolym) i kalkylexemplet är 37 MSEK, dvs en ökning med ca 20%.

## E. Investeringskalkyl

Baserat på beräknade intäkter och kostnader enligt föregående avsnitt kan följande driftöverskott (exklusive kapitalkostnader) räknas fram:  
 $52.6 - 36.6 = 16.0$  MSEK per år. Om man vidare gör det förenklade antagandet att intäkter och kostnader ökar lika mycket över kalkylperioden, dvs att driftöverskottet är konstant, får man följande (förenklade) investeringskalkyl - utgående från de inledningsvis redovisade antagandena:

□ Total investeringsutgift	560 MSEK
□ Nuvärdet av framtida överskott	175 MSEK
□ Break-even analys 1)	
- ökning av <b>pris</b> per patient 2)	+71%
- prisökning 35% samt ökning av <b>antal patienter</b> 3)	+54%
- prisökning 35 % samt minskning av <b>driftskostnaderna</b> 4)	-50%

1) I break-even analysen anges hur stor förändring i respektive kalkylparameter som krävs för att nuvärdet av de framtida överskotten skall öka så mycket att det blir lika stort som investeringsutgiften, 560 MSEK. I praktiken måste man naturligtvis ofta kombinera åtgärder med avseende på flera parametrar för att nå acceptabel avkastning på en investering.

2) En genomsnittlig **prishöjning på 71%** i förhållande till nuvarande debiteringsnormer skulle, under i övrigt oförändrade förhållanden, leda till break-even

3) Break-even kan realistiskt räknat inte uppnås enbart genom ökning av patientvolymen. Om priset höjs enbart 35% krävs dessutom en ökning av antalet patienter med 54 % för att nå break-even

4) Break-even kan realistiskt räknat inte uppnås enbart genom minskning av driftskostnaderna. Om priset höjs enbart 35% krävs dessutom en minskning av driftskostnaderna med 50 % för att nå break-even

Om investeringsutgiften blir väsentligt högre än vad som antagits i kalkylen, t.ex. vid investering i en synchrotronbaserad PT-anläggning, påverkas break-even-analysen signifikant. Skulle totalinvesteringen t.ex. uppgå till 760 MSEK krävs en prishöjning på 108% för att nå break-even.

## F. Känslighetsanalys

De antaganden som utgör basen för investeringskalkylen kan bedömas vara någorlunda rimliga. Fullständig säkerhet att de stämmer finns naturligtvis inte. För att kunna bedöma investeringskalkylens känslighet för förändringar i de olika kalkylantagandena redovisas nedan en enkel känslighetsanalys. Analysen har för tydlighets skull gjorts med utgångspunkt från att man nått break-even genom att genomsnittligt höja debiterade priser med 71 %, dvs så att nuvärdet av framtida överskott uppgår till 560 MSEK.

□ Grundkalkyl, nuvärde	560 MSEK		
□ Kalkylens känslighet för förändringar i kalkylantagandena, nuvärde och %			
- ett års inkörmingsförsening 1)	515 MSEK,	-8%	
- kostnader = +1% p.a. 2)	518 MSEK,	- 8%	
- intäkter = -1% p.a.	470 MSEK,	-16%	
- kalkylräntan = 10% 3)	361 MSEK,	-36%	
- intäkter = +1% p.a.	661 MSEK,	+18%	

- 1) Om anläggningen når full kapacitet tre år efter driftsstart i stället för två år efter driftsstart leder detta till 8% lägre totalt nuvärde av de framtida överskotten
- 2) Om kostnaderna varje år under kalkylperioden ökar med en procent-enhet mer än vad intäkterna gör leder detta också till 8% lägre totalt nuvärde av de framtida överskotten
- 3) Om kalkylräntan sätts till 10% i stället för 5% leder detta till 36% lägre totalt nuvärde av de framtida överskotten

### Referenser

1. Amaldi Ugo. University of Milano Bicocca and TERA Foundation, Italy 2000. Hadrontherapy in the World.
2. Arthur D Little. Evaluation of the MD Anderson Proton Beam Project with PTCA, Sept 20<sup>th</sup> 2000.
3. Cancerfondens nationella ad hoc-kommitté. Proton och Neutronterapi i Sverige; Delbetänkande. April 1994.
4. Cancerfondens nationella ad hoc-kommitté. Proton och Neutronterapi i Sverige; Delbetänkande II. March 1995.
5. Cancerfondens utredning beträffande långsiktiga satsningar inom strålbehandlingområdet . Bakgrund och direktiv. March 2002.
6. Castellucci Laurent. Journal of the Cancer Institute 1998, (90) 23: 1768-1769
7. GSI Darmstadt 1998. Proposal for a dedicated ion beam facility for cancer therapy.
8. IBA 2002. Quotation no 2002.
9. IBA 2001?. Interface Building Document for the Proton Therapy System.
10. IBA. Proton Therapy Center Munich; June 2000. Cost estimates.
11. Kraft G et al. Heidelberg. 2000. Proton and Heavy Ion Beam Therapy.
12. Proton Therapy Corporation of America, Inc. January 2000 Update. Discussion paper concerning the issuance of a local medical Review Policy for Proton Beam Therapy.
13. Proton Therapy Corporation of America, Inc. October 27<sup>th</sup> 1999. Discussion paper Concerning the Cost of providing Proton Beam Therapy Philadelphia, PA.
14. Proton Therapy Corporation of America, Inc. October 28<sup>th</sup> 1999. Discussion paper Concerning the Cost-Effectiveness of Proton Beam Therapy.
15. Proton Therapy Corporation of America, Inc September 18<sup>th</sup> 2000. Proposed Proton Beam Facility, Jacksonville FL.
16. Pro Health AG. 10<sup>th</sup> August 2000, Proton Therapy Center Munich. Executive Summary Cash Flow Model.
17. Pro Health AG. Protonenbestrahlungs-Center Munchen. June 7<sup>th</sup> 2000. Grundlagen
18. Pro Health AG. Protonenbestrahlungs-Center Munchen. July 3<sup>rd</sup> 2000. Struktur.
19. Sisterson J. M. American Institute of Physics 2000. Ion beam therapy: Overview of the world experience.
20. Sisterson J. M. Particles 2000; 29. A Newsletter for those interested in Proton light ion and heavy charged particle radiotherapy.
21. UAS. Prislita 2002.
22. UAS. Strategisk Plan 2000 för den högspecialiserade vården vid Akademiska Sjukhuset. 2000-04-25.



## **Bilaga 8**

# **Tankar kring organisationsfrågor**

**Hans Malmberg  
020619**

## Tankar kring organisationsfrågor

Utgångspunkt: Som uppföljning av PTProjektet har utredaren sammanfattat några preliminära tankar beträffande den fortsatta organisationen.

Utgångspunkten har varit att processen drivs vidare efter ett positivt beslut enligt förslagspunkt 1 i PTProjektets Huvudrapport.

Reservation: De tankar kring organisationen som redovisas nedan torde inte på något sätt vara uttömmande eller ange enda tänkbara lösningar. *Det viktiga är att berörda intressenter själva finner den modell som passar bäst in i sjukvårdens organisation och beslutsmiljöer.* Kanske kan dock något element i tankarna nedan tjäna som inspiration eller input i den fortsatta beslutsprocessen.

Fortsättningen av projektet: Grovt sett kan det fortsatta arbetet med ett nationellt PT-centrum delas upp i tre faser:

1. *Besluts- och förankringsfas.* (Startpunkt: Beslut av berörda intressenter att gå vidare. Fas-slut: Förankring, legal organisation och finansiella åtaganden är klara samt formella beslut har tagits att bygga en nationell protonstrålningsterapianläggning. Trolig projekttid: 0209 – 0309)

2. *Upphandlings- och förberedelsefas.* (Startpunkt: Beslut enligt fas 1. Fas-slut: Upphandling, detaljprojektering, organisationsuppbyggnad, patientrekrytering och anläggningsbyggnation är klara samt anläggningen är leveranstestad, driftsklar och godkänd för patientbehandling.

Trolig projekttid : 0310- 0612)

3. *Operativ drift.* (Startpunkt: Godkänd och färdigbemannad anläggning. Möjlig starttidpunkt:0701).

Organisation allmänt: Uppgifterna för och kraven på organisationen skiljer sig naturligtvis åt en hel del mellan de olika faserna. *Fas 1 torde erfordra en utpräglad projektorganisation* medan driftsfasen i mycket måste organiseras som en konventionell strålningsavdelning (dock med särskilda krav till följd av det nationella upptagningsområdet och till följd av forskningsinriktningen). Samtidigt torde det vara *nödvändigt med stor kontinuitet i ledningen och drivningen genom alla tre faserna.* Att växla stafett mellan ett team för fas 1 och ett helt annat för fas 2 och ett ytterligare tredje för driftsfasen innebär risker för stora friktionsförluster och sannolikt suboptimeringar. Detta innebär inte att alla nyckelpersoner måste ha exakt samma uppgifter under alla faser. Det torde också vara så att organisationen måste kompletteras och förändras under resans gång för att anpassas till de specifika fasbehoven av kompetenser och bemanning

Organisationsdimensioner. Det förefaller finnas anledning att fundera kring organisationen (och beslut om organisationen) i varje fall i följande tre dimensioner:

A. *Organisationens uppgifter och struktur*

B. *Ledningen*

C. *Vem tar bäst beslut om organisationen? Hur?*

Synpunkterna i det följande fokuserar särskilt på den första projektfasen, vilken relativt snart kräver ställningstagande om processen skall gå vidare någorlunda spårbundet.

A. Organisationens uppgifter och struktur. *Organisationsutformningen bestäms rimligen i huvudsak med utgångspunkt från de projektmål och arbetsuppgifter som skall klaras av. I den första fasen torde viktiga uppgifter inkludera:*

- att samverka med den svenska strålningsexpertisgruppen och säkerställa gruppens fortsatta (helt avgörande) medverkan och engagemang
- att välja huvudlösning för ett framtida nationellt strålningscentrum: en protonterapi-anläggning enligt PTProjektets Huvudrapport eller en lättjonsanläggning vid KS enligt ENLIGHT-projektet eller en kombination av båda alternativen eller något tredje alternativ
- att initiera kompletterande kalkyler och finansiella riskanalyser
- att övertyga beslutsfattare och politiker inklusive centralt placerade beslutsfattare inom Socialdepartementet, Landstingsförbundet, osv om projektets ekonomiska livskraft samt att förmå beslutsfattarna att ta erforderliga svåra beslut inkluderande betydande långsiktiga ekonomiska förpliktelser
- att hitta forskningsfinansiärer som är villiga att ta på sig en del av den totala investeringen i ett nationellt strålningscentrum; här krävs god kunskap om vilka alternativ som är tillgängliga i Sverige och Europa men också stor målmedvetenhet och framställningsmässig finess; observera att även en delfinansiering på t.ex. ca 100-150 MSEK från någon stiftelse eller forskningsorgan kommer att avsevärt underlätta att få resterande del av finansieringen på plats;
- att skapa en preliminär prislista för behandlingsutbudet i ett nationellt strålbehandlingscentrum; denna aktivitet måste baseras på en genomtänkt grundkalkyl som tar hänsyn till det reella resursengagemanget för personal och utrustning för behandlingen av olika tumörsituationer i anläggningen;

det torde vara praktiskt nödvändigt att relativt tidigt i projektet ha en någorlunda realistisk uppfattning om de detaljerade avgiftssatserna , inte bara en översiktsskalkyl, för att kunna genomföra erforderliga sonderingar med potentiella intressenter i ett nationellt centrum

- att skapa en kreativ men ändå balanserad finansiell totallösning som beslutsfattarna tror på (denna uppgift innehåller i sig många deluppgifter; långt ifrån alla deluppgifter är av ekonomisk karaktär); här kan man också inkludera utvärdering av möjligheten och förutsättningarna för eventuella privata finansärer/delägare
- att skapa en överordnad formell organisation som gör det möjligt dels att säkra nationell uppbackning dels att driva och finansiera anläggningen
- att sy ihop de juridiska avtal som kommer att krävas för att få ett nationellt centrum med många inblandade intressenter på plats
- att göra en förprojektering av en anläggning (byggnader, strålningsutrustning, övrig utrustning) så långt att man har ett upphandlings- och finansieringsunderlag klart
- att utreda och få anvisat en bra geografisk lokalisering av ett nationellt centrum; denna uppgift bör drivas så långt att tomtplats säkerställts och markägare och stadsplanerare gett OK i princip
- att självständigt och engagerat driva ett antal förankringsåtgärder: lokala universitetskontakter, symposiearrangemang, förberedande kontakter med andra kliniska specialister än strålningsonkologer (såväl onkologer som andra läkare), hälsoekonomiska studier (mycket viktigt enligt min uppfattning att integrera in i projektet på ett tidigt stadium), osv osv
- att förbereda utformning , beslut och bemanning av organisationen för projektfas 2
- att .... - säkert finns ytterligare andra viktiga uppgifter om man tänker igenom projektfas 1 något närmare

På motsvarande sätt kan man gå igenom fas 2 och driftsfasen, men utrymmet här tillåter inte detta.

Av listningen ovan torde framgå dels att man för projektfas 1 behöver en väl sammansatt projektgrupp med olika fackspecialiteter inkluderade dels att man behöver avdela rejält med resurser för att klara av alla uppgifter i projektfasen, kanske 3-4 manår totalt (fördelat på flera oberoende individer inklusive sannolikt någon extern uppdragstagare)

Projektet som sådant kan säkert organiseras på ett antal olika sätt. Relativt naturligt i det här fallet vore kanske att man har en **styrgrupp** med stor

politisk tyngd samt en övertygad tro på projektet (t.ex inkluderande berörda sjukhusdirektörer), kanske en **vetenskaplig referensgrupp** (t.ex. den nationella, strålningsexpertisgruppen), en **projektledare/champion** (nästintill heltid) tillsammans med en **begränsad kärnarbetsgrupp** (både medicin och fysik måste naturligtvis finnas med här) samt några **subarbetsgrupper** för specialfrågeställningar (t.ex. lokalfrågan). Man behöver säkert en rejäl kostnadsbudget för det hela också. (Såsom angetts erfordras sannolikt en insats på i varje fall 3-4 månår plus vissa utgifter, bl.a. för resor till referensanläggningar i Japan och USA och ev Tyskland.) Man måste därvid också finna någon formel för att dela kostnaderna mellan berörda intressenter

B. Ledningen. *Det förefaller angeläget att berörda intressenter tar ställning till vilken kompetens- och erfarenhetsprofil som bör eftersträvas för en projektledare.*

I Huvudrapporten uttrycks uppfattningen att PT-ledaren borde vara ”en heltidsengagerad champion med djup klinisk strålningsonkologisk erfarenhet och sannolikt också med internationell forskarstatus kopplad med otvetydiga personliga ledaregenskaper och ett personligt engagemang för uppdraget.” Projektledaren bör vara uppfylld av en genuin entusiasm för projektet och bör med egen övertygelse och kunskap kunna påverka även eventuella tveksamma eller okunniga eller negativa influenspersoner. Projektledaren måste med överblick, beslutsamhet och entreprenörskap kunna driva projektet samtidigt som alla övriga nyckelpersoners engagemang och kunskap tas till vara och kommer med i projektet. Projektledaren måste också vara välorganiserad och målfokuserad arbetsmässigt samtidigt som vederbörande är styrbar och öppen för idéer och förslag från andra. Med andra ord: *engagerad och kunnig entusiast, demokratisk pådrivare, målfokuserad arbetsmyra samt respekterad superdiplomat.* När det gäller erfarenhetsbakgrunden talar mycket för att det bästa vore en man eller kvinna med *medicinsk skolning och egen erfarenhet av behandling av cancerpatienter.* Detta är ett sätt att se på rollen. I praktiken är det ofta svårt att hitta någon som 100% motsvarar den ideala rollbeskrivningen för en befattning.

*Det viktiga torde vara att berörda intressenter definierar rollen med utgångspunkt från sjukvårdens referensramar och förutsättningar och därefter hittar en person som motsvarar rollbeskrivningen tillräckligt väl.*

under projektfas 1, projektfas 2 och i varje fall de första åren av driftsfasen. Ett annat alternativ är att projektledaren verkar långt in i projektfas 2 men att man under projektet överlappande utser en stf ledare som har de kvaliteter som är särskilt viktiga i driftsfasen samt att denne stf projektledare tillträder som ordinarie projektledare/driftschef minst ett år före beräknad driftsstart. Driftsfasen, med sin operativa och personaltunga karaktär, torde kräva delvis andra ledaregenskaper än processen fram till beslut och färdig anläggning och det kanske är svårt att hitta någon person som är villig och lämplig både att leda en ganska krävande process fram till en anläggningsstart och sedan driva en operativ behandlingsenhet.

C. Vem tar bäst beslut om organisationen? Hur?: När, hur och av vem en projektledare utses är en svår avvägningsfråga. Någon måste säkert ta initiativ och väcka förslag. Å andra sidan torde utnämningen av projektledaren och utformningen av huvudorganisationen vara en viktig del i själva förankringsprocessen för ett nationellt strålterapi-centrum. *Det torde vara viktigt att berörda intressenter (utöver bedömningen hur ledarprofilen skall se ut och vem som eventuellt kan vara kandidat för ledarrollen) också tänker igenom hur själva processen för att ta beslut i ledarfrågan skall utformas.*

Universitetskopplingen. mm. För att inte göra framställningen alldeles för komplicerad har här egentligen inte alls berörts att ett nationellt strålnings-centrum kommer att ha en utpräglad forskningsprofil och intima kopplingar med olika medicinska fakulteter i Sverige. Det är dock naturligtvis viktigt att under projektets gång tänka också på denna koppling och utforma projekt, organisation och bemanning med vederbörliga hänsyn till forskningsprofil och universitetens spelregler. Likaså har detta memo inte alls beaktat att ledarbefattningen för ett rikscentrum kan komma att omfattas av de särskilda regler och praxis för rekrytering och utnämning av chefspersoner som gäller inom sjukvården och universitetetsväsendet.

Uppsala den 19 juni 2002

HEMAG Företagskonsult  
Hans Malmberg

