

# Protonterapi i dag och i morgon

Kunskapsläget 15 år efter SPTC-rapporten

*Professor Björn Zackrisson, Umeå, på uppdrag av Skandionkliniken*

*Uppsala februari 2019*

## Innehållsförteckning

Bakgrund till rapporten.....	3
Sammanfattande slutsatser .....	4
Inledning .....	5
Strålkvaliteter och utveckling – kortfattad introduktion av området .....	5
Röntgenstrålning/fotoner introduktion. ....	5
Protoner introduktion.....	6
Teknisk utveckling de senaste 15 åren .....	6
Skandionkliniken i dag.....	7
Varför denna diskrepans? .....	8
Sammanfattning och slutsatser av litteraturgenomgång .....	9
Varför kommer inte patienterna?.....	10
Hur skall vi finna evidens? .....	11
Andra begränsningar.....	13
Vägen framåt .....	14
Evidensbaserings.....	15
Ansvarsfördelning .....	17
Administrativ hantering.....	18
Teknikutveckling.....	18
Appendix 1.....	19
Litteraturgenomgång - Evidensläget för protonbehandling .....	19
Sammanfattning och slutsatser av litteraturgenomgång.....	25
Referenser.....	26
Appendix 2.....	31
Tabell litteraturgenomgång.....	31

## Bakgrund till rapporten

I dagsläget finns en relativt stor samsyn om att protonbehandling är motiverad vid behandling av vissa hjärntumörer hos vuxna samt vid strålbehandling av barn.

Däremot är kunskapsläget för protonterapi vid andra diagnoser fortfarande i behov av att utvecklas, inte minst mot bakgrund av att det finns en stark och samlad uppfattning att protonterapi kan ha fördelar jämfört med vanlig strålbehandling inom ett flertal diagnoser och indikationer.

Frågan om vilka diagnoser och vid vilka indikationer dessa fördelar är störst är dock fortfarande inte klarlagt.

Denna rapport av professor Björn Zackrisson, Umeå, har tagits fram på uppdrag av Skandionkliniken med syfte att få en gemensam uppfattning av det aktuella kunskapsläget och utgöra en grund för inriktning av den framtida utvecklingen av protonterapi i Sverige.

Kjell Bergfeldt

Verksamhetschef Skandionkliniken

Uppsala i mars 2019

## Sammanfattande slutsatser

- Den kliniska evidensen för nyttan av protonstrålbehandling hos vuxna jämfört med annan behandling har i endast begränsad omfattning ökat sedan 2002.
- Bristen på stark klinisk evidens utgör en stor del av problemet med rekrytering av patienter till protonterapi.
- Det finns ett oförändrat stort behov av kliniska data från studier rörande protonterapi som designats för att besvara stringenta vetenskapliga frågeställningar.
- Den svenska sjukvårdsorganisationen ger Skandionkliniken större möjligheter för jämförande studier än vid många andra protonbehandlingsenheter.
- Trots stark utveckling inom konventionell strålbehandling kan protonstrålbehandling förväntas ge väsentliga vinster för många patienter. Detta bör särskilt utredas för indikationer där stora volymer, exempelvis i buk/bäckenområdet, ska behandlas.
- För många barntumörer är bedömningen i dag att det finns tillräcklig evidens för protonbehandling mot bakgrund av det stora material som publicerats där fördelar visats med protonstrålbehandling med minskad förekomst av vissa sena biverkningar.
- Det finns potential för teknisk utveckling av protonbehandling. Exempelvis genom att kombinationer av proton- och fotonbehandling kan optimeras i samma process där de olika strålkvaliteternas fördelar kan utnyttjas.
- Jämförande kliniska studier krävs i de flesta fall för att påvisa skillnader och vinna acceptans för resultaten. Modellbaserade studier kan lämpa sig för enstaka frågeställningar men har sannolikt i de flesta fall en låg effektgrad för tillförande av kunskap/evidens.
- Modellen med "distribuerad kompetens" och rotationspersonal bör bevaras och utvecklas då detta skapar delaktighet och intresse samt tar tillvara nationell kompetens.
- Förutsättningarna för rotationstjänstgöring vid Skandionkliniken bör förbättras, då detta arbete bör betraktas som ett stimulerande och positivt inslag i normala arbetsuppgifter.

## Inledning

Genom ett professionellt initiativ startades runt sekelskiftet en arbetsgrupp för strategiska diskussioner om strålbehandlingens framtid bestående av onkologer och sjukhusfysiker från samtliga sjukvårdsregioner i landet. Utrustning för partikelbehandling hade just börjat produceras kommersiellt och experimentell behandling med protoner hade en lång historia i Sverige. Partikelbehandling diskuterades och gruppen kom fram till att grunden för behandling med protoner var beprövad och vilade på en stabil erfarenhet både i Sverige och internationellt. Även Cancerfondsutredningen [39] hade bedömt att protonstrålning var mogen att tas in i klinisk verksamhet.

I anslutning till denna diskussion beslutade representanter för majoriteten av Sveriges universitetssjukhus att starta en arbetsgrupp för SPTC (Svenskt protonterapicentrum) med uppdrag att genom fördjupade studier precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapianläggning. Gruppen bestod av representanter för sjukhusfysik och onkologi från samtliga landsting med universitetssjukhus (inklusive Örebro som vid det tillfället ännu inte var universitetssjukhus). Med denna grupps utredning som bas skulle hälsopolitiska beslutfattare approachas med ett underlag för eventuellt beslut om sådan anläggning. Utredningen presenterades sedan i SPTC-rapporten 2003-10-15.

Den nu föreliggande rapporten avser att ur ett vetenskapligt perspektiv belysa den utveckling som protonterapi i landet gått igenom mot bakgrund av den som prognostiserades inför starten och att identifiera de områden som bör stå i fokus för att öka nyttiggörandet av Skandionkliniken.

## Strålkvaliteter och utveckling – kortfattad introduktion av området

### *Röntgenstrålning/fotoner introduktion*

Konventionell yttre strålbehandling ges i dag med högenergetisk röntgenstrålning som alstras i linjäracceleratorer. Denna typ av behandling kännetecknas av att den stråldos som absorberas i kroppen faller kontinuerligt och när strålen passerat kroppen är dosen betydligt lägre på "vid utgången" jämfört med dosen vid ingången. Dosen koncentreras till tumörområdet genom att strålningen ges från flera riktningar vilket gör att man får ett område med mycket hög dos i tumören medan vävnaderna utanför detta område ges en lägre dos. Den lägre dosen är dock inte försumbar och kan bidra till betydande bieffekter i friska organ.

## *Protoner introduktion*

Protoner är laddade partiklar som vanligen alstras i en cyklotron. Deras verkningsmekanism i kroppen liknar till största delen Röntgen men dosen avlämnas på ett annorlunda sätt. I korthet avlämnas dosen till vävnad intill ett visst djup, beroende på energin hos strålen. Därefter faller dosen under en mycket kort sträcka till noll. Detta betyder att den dos som vid röntgenbehandling avlämnas bortom tumören helt kan undvikas. En ökning av dosen sker också omedelbart innan dosen snabbt faller (Bragg peak). Vid protonbehandling blir således dosen till de områden man inte önskar bestråla betydligt lägre, vilket kan ha avsevärd betydelse för uppkomsten av speciellt sena biverkningar och risken för utveckling av strålningsinducerade tumörer.

## *Teknisk utveckling de senaste 15 åren*

För konventionell röntgenbestrålning (även benämnd fotonstrålning) har den tekniska utvecklingen varit stark inom två områden. Det gäller dels avbildning av patient/tumör före och under strålbehandling. Den tekniska utvecklingen har givit successivt bättre underlag för behandlingsplanering med stöd av datortomografi, men kanske framför allt genom magnetkameraundersökningar (MRI) och positronemissionstomografi (PET). Möjligheterna att kontrollera patientens, och i vissa fall tumörens, läge under behandling har förbättrats.

Den mest påtagliga utvecklingen som skett de senaste 15 åren är den snabba utvecklingen av intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT). Denna metod som bygger på datoroptimerad dosplanering och robotiserad styrning av strålbehandlingsmaskinen hade börjat introduceras i Sverige vid tiden för SPTC-utredningen. Men den var resurskrävande och betraktades som en omständlig metod som krävde mycket datorkraft och det tog därmed också lång tid att planera. Processen med den automatiserade behandlingen gjorde också att mycket tid togs i anspråk vid behandlingsapparaterna.

Denna nya metod innebar ökade möjligheter att forma och anpassa dosfördelningen avsevärt bättre till den volym som skulle behandlas, vilket kunde minska risken för biverkningar. Bedömningen var då att effekten av den nya tekniken inte skulle förändra behandlingen i högre grad än att protonernas dosfördelning fortfarande kunde antas innebära fördelar.

Utvecklingen från detta läge gick sedan snabbt i och med att datorerna blev mer kraftfulla. IMRT kunde utvecklas mot ännu bättre anpassning av dosfördelningen och med snabb leverans av strålbehandlingen i den automatiserade processen. Metoderna används nu utan undantag på alla moderna kliniker. Skillnaden mot protonbehandling har därmed minskat under det senaste decenniet.

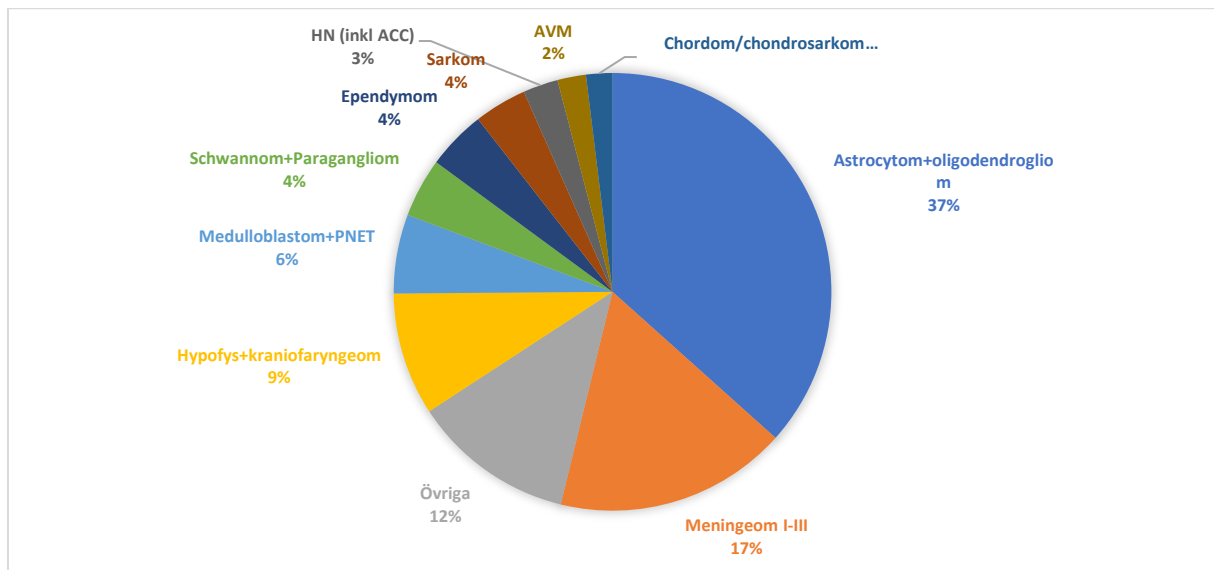
Protonanläggningen vid Skandionkliniken var vid upphandlingen en av de första anläggningarna om använde en modern metod, datorstyrd spot-scanning. Detta

innebär i korthet att en mycket smal stråle sveps i tre dimensioner genom den volym som skall bestrålas. I höjd- och sidled sker svepningen genom att magnetiska fält styr strålriktningen på djupet genom att strålen passerar olika tjocka filter som reglerar djupet för Bragg-peaken. Denna tekniska lösning möjliggör vad som kallas intensitetsmodulerad protonterapi (IMPT). Dosplaneringen sker på likartat sätt som för fotoner.

Utvecklingen inom protonterapi har framför allt inneburit att ett stort antal nya centra startats och planerats, medan teknologin kring planering och genomförande av behandling inte har utvecklats på motsvarande sätt som inom den konventionella behandlingen. Däremot har utvecklingen av imaging före och under behandling skett även på protonsidan genom att ortogonala röntgenbilder, och på senaste tid också cone beam CT (CBCT), kan erhållas som vid konventionell behandling.

## Skandionkliniken i dag

Den förväntade/prognostiserade utvecklingen av antalet patienter som behandlas vid Skandionkliniken har inte följts. Begränsningen ligger framför allt i att remissinflödet varit lägre än beräknat. De grupper av patienter som behandlats framgår av nedanstående figur.



(Källa: Skandionkliniken)

Som en historisk jämförelse kan man lista de diagnoser som i samband med SPTC-utredningens patientunderlagsskattning förväntades bli de vanligaste [18]. De 10 mest frekventa indikationerna för protonbehandling förutsågs där vara följande:

1. Lungcancer
2. Bröstcancer
3. Prostatacancer
4. Ny bestrålning i tidigare behandlat område

5. Huvud- och halscancer
6. Ändtarmscancer
7. Matstrupscancer
8. Barncancer (utom medulloblastom)
9. Levercancer
10. Maligna hjärntumörer [ $\geq$ Grad II)

Klassificeringen av diagnoser överensstämmer inte helt i jämförelsen men man kan ändå notera ett stort antal tydliga skillnader. Endast enstaka eller inga patienter tillhörande dessa grupper har behandlats vid Skandionkliniken tills dags dato. Den enda grupp som i hög grad uppfyllt förväntningarna är barntumörer, såväl medulloblastom som andra diagnoser.

Om man ser till de grupper som behandlats är det en stor andel patienter med lågradiga hjärntumörer, vilka inte förväntades i [18]. Därutöver ses ett relativt stort antal benigna förändringar som meningeom, hypofysadenom, AVM med flera. Dessa förutsågs dock i den primära utredningen och totalt sett tycks användningen av protoner ligga i närheten av den förutsedda vid dessa diagnoser.

## Varför denna diskrepans?

Den primära utredningen (sammanfattad i [18]) tog i huvudsak fasta på de studier som var publicerade där proton- och fotonstrålning jämfördes genom att man gjorde undersökningar, in silico, vilket innebär jämförelser mellan dosplaner framställda för respektive strålslag. Många var gjorda med äldre teknik för fotonstrålning och man fick ofta göra skattningar av hur eventuella skillnader skulle komma att bestå med nyare fotonbehandlingsteknik (IMRT). Denna behandlingsteknik var då ännu inte så utvecklad som den är i dag vilket gör att dessa studier kanske i dag inte kan betraktas som helt aktuella.

Ett stort problem 2005, som påpekades tydligt, var bristen på kliniska studier där man kunde jämföra effekten av olika behandlingsmodaliteter. Klinisk evidens, som vi normalt kräver vid införande av nya metoder, var mycket bristfällig. Av det skälet förordades att jämförande kliniska studier skulle ha högsta prioritet vid skapandet av en enhet för protonstrålning. Att protoner i vissa fall kan ge betydande förbättringar för de behandlade patienterna ifrågasattes inte, och att välja ut patientgrupper som kunde ha tydlig klinisk nytta av behandlingen betraktades som högprioriterat.

Dosplaneringsstudier kan bara i begränsad omfattning ersätta kliniska studier då de oftast enbart tar hänsyn till ett fåtal faktorer. De data som låg/ligger till grund för dosplaneringsjämförelser var i hög grad grundade på riskskattningar för biverkningars allvarlighet och frekvens, som i sin tur byggde på kliniska data som var insamlade efter behandling av i dag mycket omoderna tekniker. Först 2010 publicerades QUANTEC-data (bland andra av [38]) där en grupp tagit fram data och modeller för beräkningar av risk för komplikationer från normalvävnad (NTCP-



modeller), vilka var byggda på modernare tekniker med fotoner. Givetvis finns inte alla typer av situationer beskrivna och även om detta arbete varit betydelsefullt är det inte heltäckande. Protoner har exempelvis inte ingått i detta arbete.

För de organ och strukturer där QUANTEC analyserat data förefaller dock modellerna rimligt väl kunna prognostisera risken för olika typer av biverkningar, men det är oklart om modellerna även gäller protoner där fördelningen av dos i hela organismen, och i enskilda organ, kan se annorlunda ut än vid fotonbehandling.

Av denna anledning var och är kliniska data med rimliga jämförelser fortfarande det som kan skapa evidens av tillräcklig styrka för att skapa tydlighet i valet mellan fotoner eller protoner. Undantaget är de områden där det i dag råder samsyn, framför allt vid strålbehandling av växande individer där påverkan på faktorer som tillväxt och risk för sekundära tumörer är väl dokumenterade och högt prioriterade i riskbedömning.

## Sammanfattning och slutsatser av litteraturgenomgång

*Litteraturgenomgången som nu genomförts redovisas i detalj i appendix där också sök- och urvalskriterier finns angivna.*

Sammanfattningsvis har evidensläget för protonbehandling endast i liten grad förändrats sedan rapporten 2005.

Liksom vid den tidigare genomgången [18] kan man konstatera att jämförande studier med kliniska end-points som kan användas för att kvantifiera nyttan med protoner vs. fotoner fortfarande saknas. Det fåtal jämförande studier som genomförts har heller inte designats för detta ändamål.

En överväldigande majoritet av de studier som genomförts har klassificerats som fas II-studier utan jämförelser. Tydliga frågeställningar eller vetenskaplig hypotes har sällan redovisats. Som tidigare nämnts kan detta till en del förklaras av sjukvårdssystemens uppbyggnad i olika länder och att många protoncentra inte har tillgång till konventionell fotonbehandling.

Barntumörer är en viktig grupp för protonbehandling där man kan anse att man genom systematiska registerstudier kunnat göra det troligt att effekten av protoner är likvärdig med fotoner och att risken för biverkningar minskar. Särskilt avseende risken för sekundära tumörer. I denna grupp av patienter förefaller protonbehandling vara önskvärd även om direkta jämförande studier saknas.

Vissa andra tillfällen kan finnas där en effektiv dos i tumör inte kan uppnås på annat sätt än med protonbehandling.

Inom många av de diagnosgrupper som låg till grund för det tänkta underlaget för protonterapi har inte några studier rapporterats över huvud taget. Bäckentumörer är ett exempel (undantag primär behandling av prostata) där mycket lite kliniska prospektiva data rapporterats. Endast en studie rör behandling av prostata med

bäckenkörtlar [11]. Trots att bäckentumörer omfattar stora patientgrupper med skilda diagnoser, men med många gemensamma faktorer, gällande både teknik och risk för t.ex. allvarliga biverkningar, tycks mycket få studier ägnat dessa frågeställningar någon uppmärksamhet.

Lungtumörer har varit i fokus för ett visst intresse. Dels förefaller protoner ha utnyttjats som ett sätt att ge hypofraktionerad behandling i stället för stereotaktisk behandling vid lokaliserad sjukdom. Dock har även behandling av avancerad sjukdom rapporterats. Resultaten är svårbedömbara beroende på bristen av jämförelse men man kan konstatera att det tycks vara möjligt att, som vid fotonbehandling, använda protoner vid kemoradioterapi.

Intrakraniella tumörer berörs i flera studier av främst benigna eller lågmaligna tumörer. Endast en studie (50) har utvärderat patienternas neurokognitiva parametrar. Man har dessutom en base-lineundersökning genomförd på patienterna. Man rapporterar dock inte resultaten så att det går att kartlägga effekten gentemot vilka förmodade riskstrukturer som involverats i behandlingen. Någon jämförelse med fotoner finns ej heller. Det förtjänar att noteras att Sanford et al [49] rapporterar en hög frekvens allvarliga biverkningar vid behandling av meningeom.

Hepatocellulär cancer har behandlats i ett flera studier där man konstaterar att toxiciteten varit låg. Jämförelse med annan radioterapi saknas.

Partiell behandling av bröst efter bröstcancerkirurgi har rapporterats. Denna typ av behandling rekommenderas ej allmänt. I två studier rapporteras tidiga resultat av strålbehandling av thorax och lymfkörtlar efter mastektomi. Rapporterna är tidiga och utan jämförelse med konventionell behandling. Toxiciteten är svårbedömbart då studierna är små och uppföljning kort.

Övriga situationer har endast berörts av enstaka studier där få slutsatser kan dras.

## Varför kommer inte patienterna?

Av ovanstående resonemang och genomförd litteraturgenomgång, samt övriga diskussioner som skett i samband med möten i diagnosgrupper och andra konstellationer vid Skandionkliniken, kan man dra slutsatsen att bristen på stark kliniska evidens utgör en stor del av problemet med rekrytering av patienter till protonterapi. Litteraturgenomgången motsäger inte denna slutsats. Under flera års tid har arbete pågått med att ta fram protokoll för studier och registrering av patienter. Hittills har få sådana startats som kan ge en påtaglig evidens för protonbehandling. De vetenskapliga frågeställningarna i protokollen har, liksom i publicerade studier, inte varit tydliga. Detta kan också ha varit en bidragande orsak till att externa forskningsmedel inte erhållits i önskvärd utsträckning.

Skandionklinikens unika samarbets- och finansieringsmodell skapades för att stödja vetenskapligt samarbete för att ta fram klinisk evidens för protonterapi eftersom

dessa saknades. Processen har gått långsammare än beräknat och diagnosgruppernas arbete har endast i ringa grad uppfyllt dessa mål.

Frånvaron av klinisk evidens väcker naturligt frågan hos behandlingsansvariga läkare om det extra arbetet som trots allt krävs gör det värt ansträngningen att skicka patienter för protonbehandling? För patienten kan det också upplevas som komplicerande med ytterligare ett steg för att komma till behandling om man inte kan få ett tydligt motiv, varför? Å andra sidan är det svårt att avråda eller avstå från en behandling som kan erbjuda något positivt för patienten i form av t.ex. dokumenterad minskad risk för allvarliga biverkningar. Därför kan man förvänta att framläggande av evidens för protonbehandling är nyckeln till Skandionklinikens framgång.

## Hur skall vi finna evidens?

Man kan fråga sig varför inte åtminstone alla nyskapade protoncentra ägnat större ansträngning att skapa efterfrågad evidens? En förklaring torde vara att en stor del av dessa anläggningar/kliniker drivs i sjukvårdssystem som starkt avviker från det svenska. Ofta finns lönsamhetskrav inbyggda vilket kan bidra till att en långdragen process med kliniska studier kan vara svår att genomföra. Just detta förhållande var ett av de argument för ett svenskt protoncentrum som framfördes då Sveriges i sammanhanget unika sjukvårdssystem inte skulle behöva motverka klinisk forskning.

Med undantag för tidigare nämnda små grupper av patienter där tillräcklig eller åtminstone mesta möjliga evidens kan sägas föreligga (barntumörer och vissa lokaliseringar där annan behandling är omöjlig), kan man tänka sig två eller möjligen tre modeller för att värdera protonbehandling gentemot annan behandling.

### *Randomiserade kontrollerade studier*

Det är en form av studie som betraktas som "golden standard" i det medicinska vetenskapssamhället. Den ger hög trovärdighet om den är väl designad. För att åstadkomma detta krävs ett omfattande arbete med planläggning, inhämtande av diverse tillstånd samt omfattande administration och förankringsarbete.

Randomiseringsprocessen och framtagandet av patientinformation är heller inte okomplicerat.

Om man skall jämföra tumöreffekter krävs oftast ett mycket stort antal patienter, men i fråga om protoner är ofta toxicitet och biverkningar i främst fokus. Detta innebär i allmänhet att man förväntar relativt stora skillnader i utfall och antalet patienter kan därmed vara mer begränsat.

Fördelar med denna form av studier är att de har möjlighet att tydligt besvara ställda frågor. De har en hög trovärdighet inom professionen. Det finns en stor vana och villighet i Sverige att delta i randomiserade studier, vilket kan underlätta. Välskrivna protokoll har också större möjlighet att få forskningsfinansiering.

Nackdelarna är främst att det är en arbetskrävande metod. Den önskvärda snabba upprampningen av patientantalet på Skandionkliniken kan bli lägre än önskat. Detta hänger naturligtvis samman med hur många studier med hur många patienter som startas.

### *”The model based approach”*

”Model based approach” är en modell för urval till, och sekundärt även evidensbaserad, protonterapi som föreslagits [35]. Denna metod ligger till grund för de nyligen startade verksamheterna i Nederländerna och Danmark. I grunden används matematiska modeller för att förutsäga risken för vissa biverkningar, så kallade (normal tissue complication probability models) NTCP-modeller. I denna approach kommer man att använda befintliga NTCP-modeller (se sid 4). De patienter som genom att jämföra dosplaner med fotoner respektive protoner antas ha störst nytta av protonbehandling kommer att selekteras till protoner. Övriga får konventionell behandling.

Genom att kontinuerligt tillföra data rörande behandlingsresultat räknar man sedan med att kunna justera och förfinna modellerna för att bättre kunna beskriva det verkliga utfallet och skapa evidens för protoner genom att verifiera och justera modellerna.

Fördelen med denna typ av studie är att den inte ger en snabb upprampning av patientantalet vid behandlingsenheten. Man kan, åtminstone teoretiskt, starta stora mängder patienter redan från början. Inbyggd validering och förbättring av modeller har ett eget vetenskapligt värde och kommer att omfatta såväl protoner som konventionell behandling.

Nackdelarna är endast delvis kända, eftersom studiemodellen tidigare inte varit vanlig inom detta område. Som tidigare nämnts är de NTCP-modellerna vi har tillgängliga framtagna under andra betingelser och det är inte säkert att de är valida för protonbehandling. Modellerna som används i dag är ofta framtagna på begränsade underlag av patienter och osäkerheterna är stora även när ett specifikt värde för risken för en viss komplikation kan tas fram. Det saknas NTCP-modeller för ett stort antal organ och negativa effekter, vilket begränsar användbarheten av metoden. Med hänsyn till flera möjliga komplikationer är det i dag oklart hur betydelsen av var och en, liksom risken för eventuella interaktioner, skall viktas mot varandra. Dessutom återstår frågan hur paletten av komplikationer upplevs och värderas av patienterna.

Man kan dessutom ställa frågan om det är en effektiv användning av resurserna då det krävs ett mycket stort antal patienter som följs upp under lång tid med avseende på ett mycket stort antal möjliga bieffekter. Powerberäkningar som ger ledning i denna fråga har inte kunnat återfinnas i den tillgängliga litteraturen.

Jämfört med de arbetsinsatser som krävs för randomiserade studier är det därför inte sannolikt att denna modell skulle vara mindre resurskrävande. Det senare

antagandet stöds av att man nu från Nederländerna sökt/fått EU-medel för en världsomspännande datainsamling för effektivisering av datahanteringen. Det antyder att de datamängder som kan samlas i ett enda land inte räcker till.

### *Systematiska longitudinella studier*

Systematiska dos/volym-effektstudier är en typ av studier som kan lämpa sig i vissa situationer. Ett exempel är hjärntumörbehandling där Shih et al. [50] longitudinellt följt patienter som fått strålbehandling med avseende på bland annat kognitiv förmåga. Genom att definiera riskstrukturer och korrelera dos-volym-effekter mot vissa biverkningar, skulle det kunna tänkas vara möjligt att få fram rimliga modeller för NTCP för varje enskild struktur. Något som i dag endast finns fåtaliga, osäkra data om i litteraturen. Därigenom kan man på liknande, men förenklat, sätt åtminstone delvis få den typ av information som eftersöks i "the model based approach", även om mängden information totalt sett blir mindre.

Fördelarna är att det är en enkel process, men även den kräver detaljerad uppföljning där antalet parametrar begränsas.

Nackdelar är att det administrativa inslaget även här kommer att vara påtagligt. Metoden är förmodligen inte lämplig annat än vid vissa frågeställningar som exempelvis behandling av intrakraniella, lågmaligna förändringar. Relativt många patienter kommer troligen också att behöva undersökas för att dra slutsatser. Andra tillstånd och tumörprogress kan skymma bilden. Metoden är därför sannolikt inte effektivare för att besvara en enskild frågeställning än vad en randomiserad studie är.

### *Andra begränsningar*

1. Den väldefinierade räckvidden för protonstrålen är dess stora fördel men innebär också osäkerheter. Räckvidden påverkas påtagligt av exempelvis gas och material med högt atomnummer. Som ett exempel på det förra kan nämnas tarmgas i strålriktningen, vilket kan påverka räckvidden. Tandfyllningar och metaller i implantat kan försvåra behandlingsplaneringen. Även andning och förändringar i kroppscontur kan tillföra betydande osäkerheter. Med olika tekniker kan många av dessa svårigheter hanteras, men vidare utvecklingsarbete behövs för att exempelvis kunna behandla vissa lungtumörer med den spot-scanning-teknik som används vid Skandionkliniken.
2. Protonstrålens skarpa dosfall på djupet motsvaras inte av ett lika skarpt dosfall åt sidan (penumbra). Detta innebär att den så kallade penumbran på protonstrålen är bredare än den för fotoner. I fall där den skarpa penumbran vid fotonbehandling utnyttjas för att undvika närliggande riskorgan kan protonstrålen komma till korta i en jämförelse. Dessa fysikaliska egenskaper hos respektive strålkvalitet kräver ställningstagande i varje enskilt fall. Det finns ännu inte någon användbar teknisk lösning som nämnvärt kan påverka detta förhållande.

3. Den teknikutveckling som skett med fotonstrålbehandling de senare åren har inte alltid i tillämpliga delar nått protonbehandlingsområdet. Detta gäller exempelvis bildstyrd behandling som dock är på frammarsch också inom protonområdet.
4. Det är mer eller mindre vedertaget att använda faktorn 1.1 för att konvertera fysikalisk dos av protoner till fotonekvivalent dos, Gy(RBE). Det finns stor erfarenhet som stöder att detta är en rimlig konvertering av dosen för att jämföra med fotoner. Relativ biologisk effekt (RBE) är dock inte en enkel dosmodifierande faktor. RBE varierar förutom med strålkvalitet också med vävnadstyp, end-point som studeras och dos/fraktion. I protonstrålen finns också en variation av RBE som beror på vilken del av strålen som avses. RBE är lågt (kanske < 1.1?) under en lång sträcka före Braggpeaken. I Braggpeaken stiger RBE (till > 1.1). Det värde 1.1 som brukar anges fungerar alltså väl som en sorts medelvärde och har erfarenhetsmässigt visat sig fungera i kliniska sammanhang. Denna erfarenhet är dock samlad från i huvudsak passivt spridd protonstrålning som tidigare varit mest använd. Skandionkliniken använder spotscanning vilken åtminstone teoretiskt skulle kunna ha en annorlunda fördelning av olika RBE inom en volym. Detta skulle teoretiskt kunna leda till oväntade komplikationer framför allt i vävnader där RBE kan förväntas vara högre än i andra. Ett exempel på sådan vävnad är hjärnvävnad. Sanford et al [49] rapporterar, något oväntadt, bieffekter efter strålbehandling av meningeom. Denna behandling gavs dock med passivt spridda protoner. Giantsoudi et al [17] rapporterar en möjlig ökad toxicitet i en kohort av 111 patienter med medulloblastom eller ependymom. Man manar här till noggrann uppföljning. Det avslöjas inte tydligt i artikeln om det var passivt spridda protoner eller spotscanning.

## Vägen framåt

Vad krävs för att på sikt öka utnyttjandet av den nationella resurs som Skandionkliniken utgör, och hur tillvaratar vi de möjligheter som kliniken erbjuder? Vad krävs för att protonterapi ska bli en etablerad modalitet för behandling av fler indikationer? Då Skandionkliniken planerades konstaterade man att denna skulle ge ett unikt tillfälle för svensk klinisk radioterapiforskning att ta ett stort steg framåt, innan konkurrenter hunnit ikapp. Man kan i dag konstatera att i stort sett samma kunskapsluckor som fanns då, kvarstår. Därmed har inte svensk radioterapiforskning ännu försuttit sin möjlighet att i väsentlig grad bidra till kunskapsuppbyggnaden.

Det går att identifiera ett antal tänkbara faktorer som kan vara av betydelse för att bredare etablera terapiformen och protonverksamheten som helhet:

1. Evidens för att protonbehandling ökar nyttan av behandlingen för patienten för större grupper av patienter.

2. Ett decentraliserat ansvar där "hemmaklinikens" läkare ansvarar, som hittills, för valet av behandling samt leder processen för den enskilde patienten i samverkan med vårdteamet på Skandionkliniken
3. Smidig administrativ hantering och god kommunikation med Skandionkliniken
4. Kontinuerlig teknikutveckling

## *Evidensbaserings*

Uppdraget att evidensbasera protonbehandling i förhållande till fotonbehandling har inte genomförts i den takt som förväntades vid starten. Samtidigt har omvärlden inte heller visat resultat som i någon högre grad förändrat kunskapsläget som fanns redan 2005. Detta innebär att det finns goda möjligheter att genomföra värdefullt och meriterande forskningsarbete.

I uppdraget för denna rapport ingick att identifiera områden som bör övervägas för forskning vid Skandionkliniken de närmaste åren. Nedan redovisas några av de områden som mot bakgrund av tidigare utredning och genomgång av litteraturen har eller, kan ha, potential att dra nytta av egenskaperna hos protonstrålbehandling:

1. Bäckentumörer med stora behandlingsvolymerna
  - a. Gynekologiska tumörer
  - b. Preoperativ och kurativ behandling vid rektalcancer
  - c. Analcancer
  - d. Prostatacancer med lymfkörtlar i bäckenet (om indikation bedöms föreligga).

Området bäckentumörer har i mycket liten utsträckning undersökts i prospektiva studier. Potentialen för förbättrad behandling är teoretiskt stor då stora delar av bukhålan många gånger kan hållas utanför den bestrålade volymen. Det är känt att volymen av bukhåla och/eller tunntarm som bestrålas kan bidra till kroniska tarmsymptom. Det rör sig om stora patientgrupper där den sammantagna patientnyttan skulle kunna vara betydande. Studier bör initieras via nationella vårdprogram-/studiegrupper. För närvarande pågår en sådan diskussion inom den nationella analcancergruppen. Det skulle vara positivt om fler diagnoser arbetade parallellt.

2. Lungtumörer utgör en betydande andel av patienter som strålbehandlas i kurativt syfte. De studier som publicerats ger inte information om potentialen för protoner vid denna typ av behandling. Teoretiskt skulle det kunna finnas möjligheter att minska volymen normal lungvävnad och hjärta som bestrålas med protoner. Därmed skulle behandlingen bli skonsammare för patienten och potentiellt skulle fler kunna bli föremål för kurativ behandling. Man bör även beakta möjligheten av att minska volymen av bestrålad benmärg vilket kan tänkas leda till ökad fördragbarhet för radiokemoterapi. Det finns uppenbara svårigheter med behandling av lungtumörer med protoner. Studier inom detta område kräver sannolikt mer tekniska, praktiska och teoretiska förberedelser

varför det är angeläget att initiera sådant arbete redan under den förberedande diskussionen. Diskussionen bör föras med nationella tumörgrupper och ett eventuellt protokoll tas fram i deras regi. Liknande resonemang skulle kunna föras angående esofagus-cancer och andra mediastinala tumörer.

3. Potentialen och eventuell fördel för protonbehandling vid levercancer och cancer i övre gastrointestinalkanal är svår att bedöma med det underlag som finns. Vid levercancer finns en viss erfarenhet och teoretiskt kan det finnas en potential att spara frisk levervävnad. Även här finns problem besläktade med dem vid lungcancerbehandling där andningsrörelser kan orsaka osäkerheter. Det finns i dag mycket lite data som stöder strålbehandling vid kurativt syftande pancreascancerbehandling. Om detta skulle omvärderas kan protonbehandling tänkas vara ett alternativ att utvärdera. Uppkommande behov bör bevakas. Ett uppdrag lämpligt för radioterapionkolog inom den nationella vårdprogramgruppen att bevaka och rapportera.
4. Intrakraniella tumörer av benign eller lågmalign karaktär har hittills utgjort en stor del av Skandionklinikens patientunderlag så här långt. Evidensunderlag i form av jämförande studier saknas som tidigare påpekats. Besluten att behandla patienter med protoner bygger hittills i huvudsak på resonemang rörande prognos, dos-volymp effekter, ålder etc. Dessa kriterier saknar ofta kvantifiering eller en tydlig struktur. En studie har registrerats (Pro-CNS, NCT02797366) och patienter har i relativt stor omfattning, registrerats i denna studie. Av vad som framgår på officiell webbplats förefaller studien ha ett liknande upplägg som hittills redovisade studier. Någon tydlig hypotes som provas kan inte återfinnas. Specifika frågor som kan besvaras av studien tycks ej ha formulerats. En översyn av design och vetenskapliga frågeställningar inom studien bör därför genomföras i samarbete med exempelvis relevanta nationella grupper exempelvis planeringsgrupper för hjärntumörer. Det är viktigt att den verksamhet som kommit igång med dessa patientkategorier vidmakthålls och att den kliniskt vetenskapliga kvaliteten på innehållet i studien tydliggörs/förstärks genom vetenskapligt stringenta frågeställningar. I och med att verksamheten startat utan att annan evidens än den som föreligger i dosplanjämförande studier är detta kanske den grupp där nytta med protonbehandling kan tänkas valideras med hjälp av alternativ 3 (longitudinell uppföljning). En sådan åtgärd kräver mer omfattande uppföljning av effekter än den som beskrivs i tillgängligt protokoll.
5. Arbetet med barntumörer uppfattas som väl förankrat inom nationella samarbeten och strukturen för detta är väl formulerad inom befintliga grupper.
6. Bröstcancerbehandling är fortfarande en kontroversiell fråga mot bakgrund av det ringa antal patienter som redovisats i små studier med kort uppföljning. I de allra flesta fall kan i dag ganska strikta kriterier för dos-volym uppnås med modern konventionell teknik. Adjuvant behandling av lymfkörtlar vid intill bröstbenet (parasternala körtlar) har genom åren varit föremål för många



utredningar och studier. I den senaste versionen av det nationella vårdprogrammet för bröstcancer rekommenderas strålbehandling vid denna indikation i utvalda fall. Det är därför möjligt att bröstcancerpatienter i vissa fall skulle kunna få en skonsammare behandling med protoner genom gynnsammare dosfördelning. Vissa begränsningar kopplade till protonbehandling som exempelvis hudbiverkan, och problem i övergång thoraxvägg/lunga gör det angeläget att de små positiva effekterna som kan förväntas testas i jämförande kliniska studier med stringenta frågeställningar där såväl effekter som bieffekter kan värderas.

7. Huvud- och halscancerbehandling genomförs i dag med avancerad konventionell fotonbehandling. Detta har kunnat lösa flera av de problem som tidigare var förknippade med denna behandling. Mycket få studier som rör större grupper patienter har redovisats i litteraturen som stöd för protonterapi. Klinisk evidens som kan tala för protonterapi saknas för de flesta fall av huvud- och halscancer. Ett grundläggande problem vid huvud- och halscancer är att i fotonbehandling utnyttjas den ofta den skarpa penumbran för att hålla ner doser i riskorgan i omedelbar närhet till tumörområdet. Protonernas penumbra innebär i detta sammanhang ibland en nackdel. Det är ännu oklart om denna nackdel uppvägs av de lägre doser som uppnås i mer avlägsna riskstrukturer med protonbehandling. I en rapport av en liten serie patienter finns dock indikationer på att akuta biverkningar i vissa situationer kan vara lindrigare än vid konventionell behandling [48]. För att närmare studera dessa effekter har man inom ramen för det nationella studiesamarbetet inom huvud- och halstumörer (ARTSCAN-gruppen) nu initierat en jämförande studie av protoner och fotoner vid tidiga fall av tonsillcancer (ARTSCAN V). Frågeställningen primärt är att jämföra graden av biverkningar mellan de båda behandlingarna samt samla data för validering av NTCP-modeller som underlag för planering av eventuella efterföljande studier.

Övriga diagnoser och situationer som kan vara aktuella för protonbehandling kan inte inom ramen för detta arbete penetreras i detalj. Som tidigare nämnts kan det i enstaka fall inom varje diagnosområde finnas fall där protonterapi är att föredra framför konventionell behandling har. Om vinsten i det enskilda fallet är relevant är det rimligt att överväga protonbehandling. Vissa lärdomar kan sedan dras av sådana fall också även om de inte kan utgöra underlag för evidens i strikt mening. Men det är viktigt att dessa fall också följs upp och att data finns samlade och tillgängliga så att de kan utgöra en plattform för vidare utredningar och forskning.

## Ansvarsfördelning

Den modell som kallas "distribuerad kompetens" ligger till grund för arbetet för Skandionkliniken. Denna har av och till kritiserats och ifrågasatts. Det krävs stor kompetens, med såväl bredd som spets, för att genomföra det nationella forskningsuppdrag som medföljer Skandionprojektet. Det är osannolikt att en enda

klirik (vare sig Skandionkliniken eller någon enskild universitetsklirik) skulle kunna rekrytera tillräcklig mängd specialister inom flera områden som skulle krävas. Det fordras också engagemang från såväl verksamhetsledningarna som enskilda grupper och individer för att säkerställa patientrekrytering i den omfattning som kommer att krävas. Modellen distribuerad kompetens innebär är troligen den i dag enda rimliga lösningen även om också den innehåller utmaningar. Kombinerat med ett "distribuerat ansvar" för forskning och utveckling av protonterapi i Sverige skulle modellen kunna stärkas ytterligare.

## Administrativ hantering

Den administrativa och praktiska hanteringen av vårdprocessen för patienter vid Skandionkliniken måste löpa friktionsfritt för att undvika extra belastning för alla inblandade. För att säkerställa detta har mycket gjorts och det finns fortfarande detaljer som kan förbättras men det förefaller, genom vad som kan iaktas och vad som förmedlas av inblandade, som att denna process i stort sett fungerar väl och inte är påtagligt hämmande.

## *Teknikutveckling*

Protonbehandlingsutrustning är tung och komplicerad. Marknaden för kommersiella aktörer är begränsad vilket kan vara en del av förklaringen till att teknikutveckling för protonterapi inte riktigt hållit samma fart som den för fotoner. Utveckling av utrustning för bildstyrd behandling har exempelvis släpat efter. För att bli del av denna utveckling fordras att kompetenta personer bland sjukhusfysiker och ingenjörer uppmuntras och engageras i denna utveckling.

Utveckling inom ett område som dosoptimering är ett annat exempel på en väg att skapa ökad användning av protonbehandling. Det är inte otänkbart att protonernas och fotonernas respektive fördelar skulle kunna utnyttjas mer effektivt om man i dosplaneringssystemen kunde låta optimeringsrutinen välja fritt mellan protoner, fotoner och en blandning av dessa. I dag måste de optimeras var för sig eftersom det i dag inte finns kommersiella system som tillhandahåller en sådan lösning.

## Appendix 1

### Litteraturgenomgång - Evidensläget för protonbehandling

I den litteraturgenomgång för analys av evidensläget för protonbehandlingar som gjordes 2005 [18] konstaterades att evidensen var otillräcklig för de flesta då använda applikationer av protonbehandling och att i de flesta fall krävs jämförande studier för att fastställa den kliniska nyttan av protonbehandling.

Av detta skäl innehåller denna utredning en förnyad litteraturgenomgång omfattande åren 2003–2018. Syftet var att kartlägga i vilken grad det tillkommit evidens för nyttan av protonbehandling jämfört med konventionell, modern fotonbehandling. För att begränsa genomgången har urvalet gjorts bland prospektiva kliniska studier som rapporterar behandlingsresultat från patienter. Initialt var avsikten att ta med endast kliniska jämförande studier. Då detta resulterade endast i enstaka studier, där flera dessutom inte jämförde protonbehandling med konventionell utökades sökningen till att omfatta både fas II- och III-studier. Språket begränsades till engelska. För att identifiera dessa gjordes den 15 december 2018 en sökning via PubMed med följande termer:

MESH: ("radiotherapy"[MeSH Major Topic] AND ("protons"[MeSH Terms] OR "protons"[All Fields] OR "proton"[All Fields])) AND clinical trial [Publication Type] AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])

Endast studier publicerade 2003 och senare valdes. Resultatet blev 160 studier. Från dessa uteslöts studier som inte var av fas II-III karaktär; inte innehöll några uppgifter alls om protonbehandling; de som inte rapporterade behandlingsresultat; de som utgjordes av retrospektiva sammanställningar eller av andra uppenbara skäl bedömdes irrelevanta för frågeställningen. Dessutom uteslöts specifikt behandling av melanom och andra sjukdomar i ögonen då dessa för närvarande inte övervägs för behandling vid Skandionkliniken.

Genomgången resulterade i att 52 publikationer klassificerades och granskades. I vissa fall rör det sig om rapporter i olika skeden av uppföljning av samma studie. Sammanställning och kortfattad av studierna återfinns i Appendix 2. Fyra randomiserade kontrollerade studier identifierades [4,20,49,57] där två består av jämförelse mellan olika dosnivåer [49,57]. Habi et al. [20] randomiserar prostatacancerpatienter mellan protoner och koljoner. En undersöker protonbehandling vs. kemoembolisering [4]. Övriga studier är i allmänhet små och en stor andel saknar tydlig hypotes eller frågeställning som försöker besvaras. I ett fall, [13], har man genom retrospektiv case-matchning skapat en kontrollgrupp. I de flesta fall saknas redovisade jämförelser, ens med historiska material.

## *Prostatacancer*

Tolv publikationer identifierades. Två randomiserade kontrollerade studier redovisas [16,57,58]. Zietman et al [57,58] inkluderade 393 patienter som alla erhållit konventionell fotonbehandling med protonboost till två olika dosnivåer (70.2 vs. 79.2 Gy(RBE)). Bättre biokemisk kontroll med högre dos var slutsatsen. Patienter från denna randomiserade studie har använts för att jämföras med en case-matchning som hämtat retrospektivt referensmaterialet från en institutions brachyterapi-behandlade patienter [13]. Slutsatsen är att resultaten från de båda grupperna är likartade vad gäller biverkningar och effekt. Habl et al [20] jämför akutbiverkningar efter protoner vs. koljoner

En större studie [44] summerar resultaten av ett antal fas II studier där akut toxicitet studerats vid konventionell respektive hypofraktionerad protonbehandling och till vardera två olika dosnivåer. Ingen skillnad i akut toxicitet kunde ses mellan de olika behandlingarna.

Toxicitet, akut och sen, från urinvägar och tarm har varit i fokus för flera studier med såväl konventionellt som hypofraktionerad behandling. Sammanfattningsvis kan sägas att toxiciteten har varit lindrig eller måttlig men det är inte möjligt att dra slutsatser om dess allvarlighet eller frekvens i förhållande till fotonbehandling. Endast i en studie [11] har man behandlat patienter (n=85) mot såväl prostata som bäckenkörtlar. Endast akut toxicitet analyserad. Man noterade inga biverkningar över grad II.

Sammanfattningsvis har ett stort antal patienter behandlats med protoner vid prostatacancer. Man kan konstatera att ingen oväntad toxicitet rapporterats men underlaget medger inte slutsatser om för- eller nackdelar jämfört med fotoner. Det enda försök till relevant jämförelse som rapporterats antyder inte heller att någon skillnad skulle föreligga.

## *NSCLC (Icke småcellig lungcancer)*

Nio studier identifierades. Samtliga var av fas II-typ och ingen var jämförande mot fotonbehandling. De kan delas in i två huvudgrupper varav fem avhandlade lokaliserad tumör som behandlats med protoner som instrument för precisionsbehandling. Fyra andra studier har behandlat patienter med i huvudsak stadium III.

För de med lokaliserad tumör har oftast hypofraktionerad behandling använts. Resultaten omfattar totalt 243 patienter.

För de fyra studier med patienter med kliniskt stadium III som redovisas har 137 patienter rapporterats totalt. Varierande doser har använts och samtliga protokoll har innehållit konkomitant cytostatikabehandling. Betydligt fler biverkningar rapporteras men den sammantagna bedömningen är att de har en frekvens och grad som man kan förvänta sig vid en intensiv behandling.

Sammanfattningsvis har någon oväntad toxicitet inte rapporterats. Någon möjlighet att dra slutsatser om effekt eller toxicitet jämfört med konventionell eller stereotaktisk

strålbehandling finns ej. Det bör noteras att det nu kan anses finnas en erfarenhet av radio-kemoterapi vid protonbehandling om än i begränsad omfattning.

### *Esofaguscancer*

En studie [56] beskriver 13 patienter som fått preoperativ strålbehandling, 5 med pencil beam. Konkomitant kemoterapi. 12 patienter kunde genomföra planerad operation.

### *Pediatriska tumörer*

Tre studier av uteslutande pediatrika patienter identifierades. [28,34,54]. Totalt omfattade dessa studier 285 patienter.

Indelicato et al. [28] undersökte 179 barn med ependymom och medianuppföljning drygt 3 år. Frågeställningen var specifika protontoxiciteter, resultat jämförbara med fotoner och ev riskfaktorer. Man konstaterade att jämfört med historiska kontroller var tumörresultaten liknande och man noterade ingen oväntad toxicitet.

Yock et al [54] rapporterar utvärdering av tumöreffekt och biverkningar hos 59 patienter med medulloblastom med en uppföljningstid mellan ca 5–9 år. Incidens av höggradigare hörselskada var 15% vid fem år. IQ minskade med ca 1.5 poäng/år. Perception och minne påverkades inte säkert. PFS efter fem år var 80%.

En studie med 57 patienter [34] studerades med avseende på tumörkontroll vid behandling av rhabdomyosarkom. Man konstaterar att tumöreffekten var i paritet med förväntat medan såväl akut som sen toxicitet bedömdes lindrigare vid jämförelse med publicerade resultat från fotonbehandling.

Sammanfattningsvis indikerar dessa studier att liknande resultat som vid fotonbehandling förväntas vid protonbehandling beträffande tumöreffekt. Biverkningar förefaller lindrigare. Således en svag evidens talande för fördel med protoner jämfört med fotoner, men evidensen är ändå måttligt stark för att bedöma protonbehandling som säker.

## *Mb Hodgkin*

Två studier [26,27] undersöker tidiga resultat av protonbehandling vid Mb Hodgkin. De innehåller totalt 65 patienter med kort uppföljning varför inga andra slutsatser kan dras än att de akuta biverkningarna är milda och tolererbarheten god.

## *Intrakraniella tumörer*

Sex publikationer identifierade. En randomiserad kontrollerad studie av 47 patienter med benigna meningeom som randomiserades till 55.8 vs. 63 Gy(RBE) med konventionell fraktionering [49]. Medianuppföljning 17 år. Ingen skillnad i tumörkontroll mellan dosnivåerna. 7 patienter fick synförlust varav två i den högre dosgruppen. 20% cerebrovaskulära händelser efter median knappt 6 år. Man drar slutsatsen att den högre dosen inte gav bättre resultat och anmodar vaksamhet på sena biverkningar. En behandling av fem per vecka gavs med fotoner.

Ytterligare en studie av meningeom (Gr II-III) med endast sex patienter avslutades tidigt p.g.a. låg inklusion [5]. I denna noterades ingen sen grad III-V toxicitet.

Ytterligare en studie omfattande 23 patienter med låggradiga gliom och meningeom undersöktes akuta bieffekter hos 23 patienter [40]. Utvärdering en månad efter behandlingsavslut. Mild huvudvärk och fatigue noterades. I en studie av patienter med gliom grad II (50) utvärderades neurokognition, neuroendokrina deficit och QoL efter 5 år. Neurokognitionen var stabil från base line upp till 3 år. Därefter ofta tumörprogress. Hypofysinsufficiens vanlig och dosberoende. QoL stabilt. Progressionsfri överlevnad efter fem år 40%.

Mizumoto [41,42] rapporterar två studier där det förefaller åtminstone delvis röra sig om samma patienter (20 respektive 23) med glioblastom. De erhöll mycket hög dos protoner till tumören och fick samtidig nimustinebehandling. Man konstaterar att det vid MRI är svårt att skilja tumör från stråleffekt. Overall survival var i median 21 månader. Av de sex patienter som levde vid analysen hade 5 ett KPS>60. Bieffekterna var omfattande och det är omöjligt att bedöma utfallet jämfört med annan konventionell behandling.

Sammanfattningsvis är resultaten svårtolkade då många av behandlingarna avviker på flera sätt från det konventionella förutom att protoner använts i stället för fotoner. Ett observandum är den höga och kanske oväntade allvarliga sentoxiciteten som rapporteras i [49]. Den longitudinella uppföljningen hos Shih et al [50] gör det möjligt att undersöka dos-volymp effekter för uppkomst av olika bieffekter men materialet är litet och patientbortfallet stort vid uppföljning vilket indikerar att betydligt större studier krävs för att kunna dra slutsatser.

### *Hepatocellulär cancer*

Fyra studier varav en randomiserad kontrollerad studie har identifierats. I en studie [4] har 69 patienter randomiserats mellan kemoembolisering och hypofraktionerad protonbehandling. Lokal kontroll och PRF visade en icke-signifikant tendens till bättre resultat med protoner. I tre icke-kontrollerade studier [1,24,33] med totalt 198 patienter har lindriga akuta bieffekter rapporterats och i något fall god lokal kontroll rapporterats.

Sammanfattningsvis finns måttlig evidens för att protonbehandling är säker och effektiv vid hepatocellulär cancer, men det saknas evidens för att den är säkrare eller effektivare än fotonbehandling. Speciellt saknas information om modern bildstyrd behandling där erfarenheterna från protoner hittills tycks vara små.

### *Huvud-och halscancer*

I två publicerade studier beskrivs dels protonbehandling av slemhinne melanom i näsa och bihålor [55] samt avancerad tungcancer [52]. Båda studierna är små (32 respektive 33 patienter). Zenda et al [55] behandlar med hypofraktionering och konstaterar att resultat motsvarar det som förväntas efter kirurgi. PFS efter tre år är 36%. Takayama et al [52] rapporterar en serie av patienter med avancerad tungcancer ges en behandling med såväl neoadjuvant kemoterapi som fotonbehandling, följt av protonbehandling. Konkomitant cisplatin ges också. Slutsatsen är att resultaten är jämförbara med kirurgi och toxiciteten "acceptabel".

Sammanfattningsvis kan inga slutsatser rörande fördelar för protoner jämfört med fotoner dras av dessa studier.

### *Partiell bröstbestrålning*

Fyra studier [2,3,6,32] rapporterar resultaten av partiell, hypofraktionerad, postoperativ bröstcancerbehandling med protoner hos totalt 200 patienter. Bush et al [2] rapporterar att patientskattade kosmetiska utfallet som good/excellent i 90% efter fem år. I ytterligare två studier med 4-5 års uppföljning [3,6] rapporteras bättre kosmetisk outcome med två fält jämfört med ett samt 1/50 patienter som fick teleangiektasier grad III. I en liten studie av Kozak et al [32] med kort uppföljning rapporteras signifikant akut hudtoxicitet och 3/20 fall med teleangiektasier och ett fall med revbensfraktur.

Sammanfattningsvis kan noteras att kosmetiken vid partiell bröstbehandling är svårbedömd jämfört med annan behandling. Effekten är inte möjlig att bedöma då materialet är för litet och uppföljningen avseende tumörkontroll ej helt adekvat för denna diagnos. Principen med partiell bröstbestrålning är dessutom inte allmänt accepterad i Sverige.

### *Post mastektombehandling*

Två studier identifierades [14,37] som rapporterar tidiga resultat av strålbehandling av thorax och lymfkörtelstationer med konventionella doser. Studierna är små (n=42) och består av selekterade patienter. Biverkningarna rapporterade som måttliga.

Sammanfattningsvis bedöms behandlingen genomförbar med lindriga-måttliga biverkningar på kort sikt. Jämförelse saknas liksom långtidsdata.

### *Spinala och paraspinala tumörer*

DeLaney [15,16] redovisar behandlingen i en studie av patienter med huvudsakligen chordom och kondrosarkom som behandlats med kombination av fotoner och protoner. 50 patienter ingår i studien som rapporteras i två skeden. Relativt höga doser har förekommit och komplikationer grad III-IV ökar från 10% efter 5 år till 13% efter 8 år. Man finner också att neuropatier uppstår bland patienter som fått doser omkring 77 Gy(RBE).

Sammanfattningsvis ger studien information om toleransdoserna men bidrar inte nämnvärt till kunskapen om nyttan av protoner vs. fotonbehandling.

### *Pancreascancer*

Två studier behandlar protonstrålbehandling av pancreascancer. Den ena [22] använder en hypofraktionerad behandling preoperativt med konkomitant kemoterapi. 37 patienter kunde resecceras. 4% grad III toxicitet. Medianöverlevnad 17 månader.

I en annan studie av Terashima et al [53] behandlades 50 patienter definitivt med radiokemoterapi med, oftast, 67.5 Gy(RBE)/25 fraktioner. 12% fick avbryta pga hematologisk eller GI toxicitet. Fem patienter fick minst grad III ulcus eller blödning som sen komplikation. PFS vid ett år var 64%.

Sammanfattningsvis är det svårt att bedöma behandlingen i dessa studier i relation till annan behandling.

### *Rebestrålning och metastasbehandling*

Levermetastaser hos 89 patienter har i en studie [25] behandlats med hypofraktionerad protonbehandling. Dosen har styrts av volymen lever som inkluderats. Man noterade ingen grad III-V toxicitet. I en studie av Sulaiman et al [51] behandlades 47 patienter med lungmetastaser med protoner eller koljoner. Det framgår ej hur patienter selekterades till endera behandlingen. Protokollet är bristfälligt redovisat. Ingen skillnad mellan strålkvaliteterna kunde iakttagas.

En studie, [19] beskriver rebestrålning av mjukdelssarkom. Totaldosen har varierat från 50 till över 70 Gy(RBE). 23 patienter behandlades på olika lokaliseringar. Ingen grad IV-V toxicitet sågs. En signifikant andel av patienterna hade tumöreffekt.



## Sammanfattning och slutsatser av litteraturgenomgång

Liksom vid den tidigare genomgången [18] kan man konstatera att jämförande studier med kliniska end-points som kan användas för att kvantifiera nyttan med protoner vs. fotoner i stora delar saknas. Det fåtal jämförande studier som genomförts har heller inte designats för detta ändamål.

En överväldigande majoritet av de studier som genomförts har klassificerats som s.k. fas II studier utan jämförelser överhuvud taget. Tydliga frågeställningar eller vetenskaplig hypotes har sällan redovisats.

Barntumörer är en viktig grupp för protonbehandling där man kan anse att man genom systematiska registerstudier kunnat göra det troligt att effekten av protoner är likvärdig med fotoner och att risken för biverkningar minskar. Särskilt avseende risken för sekundära tumörer. I denna grupp av patienter förefaller protonbehandling att vara önskvärd även om direkta jämförande studier saknas.

Vissa andra tillfällen kan finnas där en effektiv dos i tumör inte kan uppnås på annat sätt än med protonbehandling.

Från många tumörgrupper som ansågs vara aktuella för protonbehandling och enligt patientunderlagsberäkningen har inte några studier alls rapporterats. Bäckentumörer är ett exempel (undantag prostata) där mycket lite kliniska prospektiva data rapporterats. Endast en studie rör behandling av prostata med bäckenkörtlar [11]. Sammantaget omfattar bäckentumörer en stor patientgrupp med skilda diagnoser, teoretiskt med stor potential för protonterapi.

Lungtumörer har också varit föremål för ett visst intresse. Dels förefaller protoner ha utnyttjats som ett sätt att ge hypofraktionerad behandling i stället för stereotaktisk behandling vid lokaliserad sjukdom. Dock har även behandling av avancerad sjukdom rapporterats. Resultaten är svårbedömbara beroende på bristen av jämförelse men man kan konstatera att det tycks vara möjligt att, som vid fotonbehandling, använda protoner i kemoradioterapi.

Intrakraniella tumörer berörs i flera studier av främst benigna eller lågmaligna tumörer. Endast en studie [50] har utvärderat patienternas neurokognitiva parametrar. Man har dessutom en base-lineundersökning genomförd på patienterna. Man rapporterar dock inte resultaten så att det går att kartlägga effekten i förhållande till de riskstrukturer som involverats i behandlingen. Någon jämförelse med fotoner finns ej heller. Det förtjänar att noteras att Sanford et al [49] rapporterar en hög frekvens allvarliga biverkningar vid behandling av meningeom.

Hepatocellulär cancer har behandlats i ett flera studier där man konstaterar att toxiciteten varit låg. Jämförelse med annan radioterapi saknas.

Partiell behandling av bröst efter bröstcancerkirurgi har rapporterats. Denna typ av behandling rekommenderas ej allmänt. I två studier rapporteras tidiga resultat av strålbehandling av thorax och lymfkörtlar efter mastektomi. Rapporterna är tidiga och

utan jämförelse med konventionell behandling. Toxiciteten svårbedömbär och då studierna är små och uppföljning kort.

Övriga situationer har endast berörts av enstaka studier där få slutsatser kan dras.

Sammanfattningsvis har evidensläget för protonbehandling endast i liten grad förändrats sedan rapporten 2005.

## Referenser

1. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer*. 2011;117:3053-9.
2. Bush DA, Do S, Lum S, et al. Partial breast radiation therapy with proton beam: 5-year results with cosmetic outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90:501-5.
3. Bush DA, Slater JD, Garberoglio C, Do S, Lum S, Slater JM. Partial breast irradiation delivered with proton beam: results of a phase II trial. *Clin Breast Cancer*. 2011;11:241-5.
4. Bush DA, Smith JC, Slater JD, et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of an Interim Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:477-82.
5. Chan AW, Bernstein KD, Adams JA, et al. Dose escalation with proton radiation therapy for high-grade meningiomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11:607-14.
6. Chang JH, Lee NK, Kim JY, et al. Phase II trial of proton beam accelerated partial breast irradiation in breast cancer. *Radiother Oncol*. 2013;108:209-14.
7. Chang JY, Komaki R, Lu C, et al. Phase 2 study of high-dose proton therapy with concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117:4707-13.
8. Chang JY, Komaki R, Wen HY, et al. Toxicity and patterns of failure of adaptive/ablative proton therapy for early-stage, medically inoperable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80:1350-7.
9. Chang JY, Verma V, Li M, et al. Proton beam radiotherapy and concurrent chemotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer: Final Results of a Phase 2 Study. *JAMA Oncol*. 2017;3:e172032.
10. Chang JY, Zhang W, Komaki R, et al. Long-term outcome of phase I/II prospective study of dose-escalated proton therapy for early-stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol*. 2017;122:274-80.
11. Chuong MD, Hartsell W, Larson G, et al. Minimal toxicity after proton beam therapy for prostate and pelvic nodal irradiation: results from the proton collaborative group REG001-09 trial. *Acta Oncol*. 2018;57:368-74.

12. Coen JJ, Bae K, Zietman AL, Patel B, Shipley WU, Slater JD, Rossi CJ. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:1005-9.
13. Coen JJ, Zietman AL, Rossi CJ, et al. Comparison of high-dose proton radiotherapy and brachytherapy in localized prostate cancer: a case-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:e25-31.
14. Cuaron J, Chon B, Tsai H et al. Early toxicity in patients treated with postoperative proton therapy for locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92:284-91.
15. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74:732-9.
16. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol.* 2014;110:115-22
17. Giantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY et al. Incidence of CNS injury for a cohort of 111 patients treated with proton therapy for medulloblastoma: LET and RBE associations for areas of injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:287-96
18. Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol.* 2005;44:836-49.
19. Guttman DM, Frick MA, Carmona R, et al. A prospective study of proton reirradiation for recurrent and secondary soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2017;124:271-6.
20. Habl G, Uhl M, Katayama S, et al. Acute toxicity and quality of life in patients with prostate cancer treated with protons or carbon ions in a prospective randomized Phase II Study--The IPI Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:435-43
21. Henderson RH, Hoppe BS, Marcus RB Jr, et al. Urinary functional outcomes and toxicity five years after proton therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: results of two prospective trials. *Acta Oncol.* 2013 Apr;52:463-9.
22. Hong TS, Ryan DP, Borger DR, et al. A phase 1/2 and biomarker study of preoperative short course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine followed by early surgery for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89:830-8.
23. Hong TS, Wo JY, Borger DR, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *J Natl Cancer Inst* 2017;109.
24. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-institutional phase II study of high-dose hypofractionated proton beam therapy in patients with localized, unresectable hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2016;34:460-8.

25. Hoppe BS, Henderson R, Pham D, et al. A phase 2 trial of concurrent chemotherapy and proton therapy for stage III non-small cell lung cancer: Results and reflections following early closure of a single-institution study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;95:517-22.
26. Hoppe BS, Tsai H, Larson G et al. Proton therapy patterns-of-care and early outcomes for Hodgkin lymphoma: results from the Proton Collaborative Group Registry. *Acta Oncol*. 2016;55:1378-80.
27. Hoppe BS, Flampouri S, Zaiden R, et al. Involved-node proton therapy in combined modality therapy for Hodgkin lymphoma: results of a phase 2 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89:1053-9.
28. Indelicato DJ, Bradley JA, Rotondo RL, et al. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncol*. 2018;57:644-8.
29. Iwata H, Murakami M, Demizu Y, et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116:2476-85.
30. Kil WJ, Nichols RC Jr, Hoppe BS, et al. Hypofractionated passively scattered proton radiotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer is not associated with post-treatment testosterone suppression. *Acta Oncol*. 2013;52:492-7.
31. Kim YJ, Cho KH, Pyo HR, et al. A phase II study of hypofractionated proton therapy for prostate cancer. *Acta Oncol*. 2013;52:477-85.
32. Kozak KR, Smith BL, Adams J, et al. Accelerated partial-breast irradiation using proton beams: initial clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66:691-8.
33. Kawashima M, Furuse J, Nishio T, et al. Phase II study of radiotherapy employing proton beam for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:1839-46.
34. Ladra MM, Szymonifka JD, Mahajan A, et al. Preliminary results of a phase II trial of proton radiotherapy for pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:3762-70.
35. Langendijk JA, Boersma LJ, Rasch CRN et al. Clinical trial strategies to compare protons with photons. *Semin Radiat Oncol*. 2018;28:79-87.
36. Lee SU, Moon SH, Cho KH, et al. Ablative dose proton beam therapy for stage I and recurrent non-small cell lung carcinomas : Ablative dose PBT for NSCLC. *Strahlenther Onkol*. 2016;192:649-57.
37. MacDonald SM, Patel SA, Hickey S, et al. Proton therapy for breast cancer after mastectomy: early outcomes of a prospective clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;86:484-90.
38. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S10-9.
39. Mattsson S, Brahme A, Carlsson J et al. Swedish Cancer Society radiation therapy research investigation. *Acta Oncol*. 2002;41:596-603.

40. Maquilan G, Grover S, Alonso-Basanta M, Lustig RA. Acute toxicity profile of patients with low-grade gliomas and meningiomas receiving proton therapy. *Am J Clin Oncol*. 2014;37:438-43.
41. Mizumoto M, Tsuboi K, Igaki H, et al. Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77:98-105.
42. Mizumoto M, Yamamoto T, Takano S, et al. Long-term survival after treatment of glioblastoma multiforme with hyperfractionated concomitant boost proton beam therapy. *Pract Radiat Oncol*. 2015;5:e9-16.
43. Nakajima K, Iwata H, Ogino H, et al. Clinical outcomes of image-guided proton therapy for histologically confirmed stage I non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol* 2018;13:199.
44. Nakajima K, Iwata H, Ogino H, et al. Acute toxicity of image-guided hypofractionated proton therapy for localized prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23:353-60.
45. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, et al. Phase II feasibility study of high-dose radiotherapy for prostate cancer using proton boost therapy: first clinical trial of proton beam therapy for prostate cancer in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:745-52.
46. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, et al. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:390-6.
47. Oshiro Y, Okumura T, Kurishima K, et al. High-dose concurrent chemo-proton therapy for Stage III NSCLC: preliminary results of a Phase II study. *J Radiat Res*. 2014;55:959-65
48. Romesser P, Cahlon O, Scher E et al. Proton radiation therapy results in significantly reduced toxicity compared with intensity-modulated radiation therapy for head and neck tumors that require ipsilateral radiation. *Radiother Oncol*. 2016;118:286-92.
49. Sanford NN, Yeap BY, Larvie M, et al. Prospective, randomized study of radiation dose escalation with combined proton-photon therapy for benign meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;99:787-96.
50. Shih HA, Sherman JC, Nachtigall LB, et al. Proton therapy for low-grade gliomas: Results from a prospective trial. *Cancer*. 2015;121:1712-9.
51. Sulaiman NS, Fujii O, Demizu Y, et al. Particle beam radiation therapy using carbon ions and protons for oligometastatic lung tumors. *Radiat Oncol*. 2014;9:183.
52. Takayama K, Nakamura T, Takada A, et al. Treatment results of alternating chemoradiotherapy followed by proton beam therapy boost combined with intra-arterial infusion chemotherapy for stage III-IVB tongue cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142:659-67.
53. Terashima K, Demizu Y, Hashimoto N, et al. A phase I/II study of gemcitabine-concurrent proton radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer without distant metastasis. *Radiother Oncol*. 2012;103:25-31.

54. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* 2016;17:287-98.
55. Zenda S, Akimoto T, Mizumoto M, et al. Phase II study of proton beam therapy as a nonsurgical approach for mucosal melanoma of the nasal cavity or para-nasal sinuses. *Radiother Oncol.* 2016;118:267-71.
56. Zeng YC, Vyas S, Dang Q, et al. Proton therapy posterior beam approach with pencil beam scanning for esophageal cancer : Clinical outcome, dosimetry, and feasibility. *Strahlenther Onkol.* 2016;192:913-21.
57. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010;28:1106-11.
58. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:1233-9.

Appendix 2.

Tabell litteraturgenomgång

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Prostata	526	Flera fas II studier sammanslagna för att analysera akuttox av hypofraktionerad vs. konventionellt fraktionerad protonbehandling.	Ej angivet	44	74 Gy(RBE)/37 frakt till lågrisk. 78 Gy (RBE)/39 frakt till högrisk. Motsvarande för hypofraktionerade var 60 Gy(RBE)/20 frakt resp. 63 Gy(RBE)/21 frakt.	Slutsats: Ingen signifikant skillnad i akut toxicitet.
Prostata och bäckenkörtlar	85	Akut urin- och tarmtoxicitet	14.5 m (2.8-49.2)	11	46.9 Gy(RBE)/25 frakt till bäckenkörtlar. Ytterligare 30 Gy(RBE)/16 frakt till prostata+/-vesikler.	Ingen $\geq$ gr III tox.
Prostata	92	RCT. Akut toxicitet och QoL	22 m	20	Jämförelse koljoner vs. protoner. I båda fallen 66 Gy(RBE)/20 fraktioner.	Liknande och måttliga biverkningar av båda metoderna. QoL ingen skillnad. 2 fall av rektala fistlar i protongruppen hos patienter som fått spacer-gel.
Prostata	228	Testosteronnivåer efter proton-RT	2 år	30	70/72.5 Gy(RBE), 2.5 Gy(RBE)/frakt	Ingen sänkning av testosteronnivåer
Prostata	171	Vattenkastningsbiverkningar	Min. 5 år	21	78-82 Gy(RBE) med 2 Gy(RBE)/frakt	2.8% grad III sena biverkningar vid 5 år. Pat med låg IPSS score före beh hade stabil score medan de med högre förbättrades.



Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Prostata	82	Genomförbarhet av hypofraktionerad protonbehandling. 5-armed randomiserad	42 m (11-52)	31	Fem scheman från 30 Gy(RBE)/15 frakt till 35 Gy(RBE)/5 frakt.	Ingen signifikant skillnad i tox. mellan armarna
Prostata	282	Case matchad studie med populationen från PROG 95-09 som jämförs med en matchad grupp från ett brachyterapicentrum. Endpoint: biokemisk kontroll.	8.6 år (1.2-12.3)	13	Protongruppen fick 50.4 Gy med 1.8 Gy/fraktion med <b>fotoner</b> . Protonboost 19.8/28.8 Gy(RBE) med 1.8 Gy(RBE)/frakt beroende på riskgrupp. Brachyterapi gavs med permanent teknik med I-125 eller Pd-103 till 145 repektive 115 Gy.	Liknande resultat i grupperna.
Prostata	85	Gr III sen tox >10% efter 18 m	31.6 m (1.9-51.1)	12	82 Gy(RBE), 2 Gy(RBE)/frakt	Skattad andel sentox efter 18 m var 6%.
Prostata	151	Frekvens rektaltoxicitet $\geq$ gr II efter 2 år	43.4 m (3-62)	46	74 Gy(RBE)/27 frakt.	2% (0-4.3) efter 2 år. Toxiciteten bedömdes sammanfattningsvis låg.
Prostata	393	RCT Konventionell dos vs. högdos behandling av lokaliserad prostatacancer	8.9 år (0.8-12.5)	57	Alla fick fotonbehandling med 50.4 Gy med 1.8 Gy/frakt. Randomisering till protonboost given med 1.8 Gy(RBE)/frakt till slutdos 19.8 eller 28.8 Gy(RBE)	Doseskaleringen gav signifikant ökad biokemisk kontroll. Den högre dosen gav ej ökade tidiga eller sena biverkningar av grad III eller högre.
Prostata	30	Frekvens $\geq$ gr III akuta urin- och tarmbiverkningar	30 m (20-45)	45	50 Gy/25 frakt fotoner. Därefter boost 26 Gy(RBE)/13 frakt protoner.	Inga akuta gr III biverkningar. Sena biverkningar översteg ej gr II.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Prostata				58		Första rapport av Zietman et al 2010. Se denna.
NSCLC, St Ia-b	55	Säkerhet och effektivitet	35 m (12-54)	43	66 Gy(RBE)/10 frakt (perifera tumörer). 72.6 Gy(RBE)/22 frakt (centrala)	OS vid 3 år 87% LC vid 3 år 96% Inga gIII biverkningar
NSCLC, st IIIa-b	64	Medianöverlevnad >24 m. Säkerhet och effektivitet	27.3 m (2.7-111)	9	74 Gy(RBE) (ej angivet dos/frakt). Konkomitant cyt (carboplatin-paclitaxel)	Median OS: 26.5 m. Ca 20% PFS 5 år. 12% gIII och 2 fall av gV pneumonit. Ett fall av broncho-esofageal fistel. Slutsats gällande biverkningar är att de bedöms färre än vid konventionell behandling.
NSCLC, T1-3 N0 M0	35	Toxicitet	83.1m (69.2-97.1)	10	2.5 Gy(RBE)/f, totaldos 87.5 Gy(RBE)	God lokal kontroll, mindre god perifer. Biverkningar måttliga och som förväntat. Inga biverkningar >gIII.
NSCLC, st I eller lokalrecidiv	55	Effektivitet och säkerhet	29 m (4-95)	36	50-72 Gy(RBE) med 5-12 fraktioner	Förutom en grad V biverkan ingen över grad II för lungtoxicitet. 3 revbensfrakturer. 3 års OS var 54.9% medan LCR var 85.4%

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
NSCLC, st III	14	Doseskalering med konkomitant kemoterapi	52 m	25	80 eller 74 Gy(RBE) med 2 Gy(RBE)/f. 60 Gy(RBE) gavs till lesioner <1.5 cm. Veckovis carboplatin + adjuvant kemo efter RT	Endast 14 patienter rekryterades. Stängdes pga låg inklusion. Protokollets initiala 80 Gy minskades till 74 för att öka inklusion. Sannolikt tolererades behandlingen. 2 års PFS var 25%.
NSCLC, st IIIa-b	15	Toxicitet, OS	21.7m (7-39)	47	74 Gy(RBE)/37 frakt till primärtumör och 66/33 frakt till engagerade lgll. Konkomitant cisplatin och vinorelbin.	"Tolererbart". 2 fall av esofagit G 3. OS efter två år 51%. Medel OS 26.7 m.
NSCLC (St III)	44	Toxicitet, failure patter, OS	19.7 m (6.1- 44.4)	7	70 Gy(RBE)/35 frakt. Konkomitant carboplatin och paclitaxel.	5 patienter grad IV kemoterapirelaterad tox. Grad III strålrelaterad tox inbegrep dermatit (5 Pat), esofagit (5 pat) samt en patiet med pneumonit . 5 pat fick lokoregionalt recidiv. Medianöverlevnad 21.6 m.
NLCLC (T1-3 N0 M0)	18	Toxicitet, patterns of failure	16.3 m (4.8- 36.3)	8	87.5 Gy(RBE) med 2.5 Gy(RBE)/frakt	Dermatit gr II-III vanligaste biverkan följt av fatigue. LC 89%. Lymkörtelrecidiv, 2 pat. Fjärrmetastaser 5 pat.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
NLCLC (st I)	80	Säkerhet och toxicitet	30.5 M (18-66)	29	Protoner 80 Gy(RBE)/20 frakt, eller 60 Gy(RBE)/10 frakt eller koljoner 52.8 Gy(RBE)/4 frakt. Första alternativet startade med 15 pat därefter selekterades pat till ett av de tre protokollen.	20 pat fick 20 fraktioner, 37 fick 10 och 23 koljoner. Ingen signifikant skillnad i OS, LC eller DFS. OS 75% efter 3 år, samtliga pat. 13% av patienterna fick minst gr II pneumonit.
Esofaguscancer T3-4, N1-2, M0	13	oklar	11 m (7.3-14.1)	56	Preoperativt 1.8 Gy(RBE)/f, totalt 50.4 Gy(RBE). PBS. Konkomitant kemo.	Dosimetrisk jämförelse mellan AP-PA och PA. PA gynnsammare hjärt och leverdos mm. 12/13 genomförde op. 3 i CR.
Ependymom (barn)	179	Resultat jämförbara med fotoner? Specifika toxiciteter med protonbehandling? Riskfaktorer	3.2 år	28	59.4 Gy(RBE) till barn >3 år och 54 Gy(RBE) till övriga. Medianbehandlingstid 47 resp. 43 dagar.	Tumörresultaten jämförbara med fotoner (historiskt). Ingen oväntad toxicitet. Ett dödsfall till följd av hjärnstamstox.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Medulloblastom	59	Utvärdering av biverkningar och tumörresultat. (ålder 3-21 år)	7 år (5.2-8.6)	54	Utvärdering av biverkningar (ffa hörsel, IQ, perception, arbetsminne, neuroendokrin funktion.) 18-36 Gy(RBE) givet med 1.8 Gy(RBE)/fraktion. Därutöver boost.	Incidens av gr 3-4 hörselskada var 15% vid fem år (Pediatric oncology group score 0-4). IQ ned 1,5 poäng per år till fem år. Perception och arbetsminne påverkades inte mätbart. Neuroendokrin deficit hos 55%, vanligast, tillväxt-hormon. 5 års PFS 80%.
Rhabdomyosarcom (barn)	57	Fas II: OS, EFS, LC	47 m (14-102)	34	Kombinationsbehandling på sedvanligt sätt där fotoner utbytts mot 36-50.4 Gy(RBE) protoner	End points i nivå med vad som var förväntat. Biverkningar (akuta och sena) bedömdes låga jmf med motsvarande rapporter med fotoner. Slutsats: säkert behandla med protoner.
Mb Hodgkin	50	Tidiga resultat	21 m (4-47)	26	Kombinations-behandling med cyt. Median 30 Gy(RBE) (21-36).	Prospektiv registerstudie av "early outcome". Man konstaterar att 36% var pediatrika och 90% <40 år. 65% hade bulky disease. Inga akuta biverkningar över grad 2. 2 recidiv under observationstiden. För tidigt för sena biverkningar.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Mb Hodgkin	15	Tolererbarhet	37 m (26-55)	27	Involved node behandling. 15-21 Gy(RBE) med 1.5 Gy(RBE)/frakt till pediatrika pat (5). Vuxna fick 30.6 Gy(RBE) med 1.8/fraktion.	Lägre dos i riskorgan enligt jämförande planer. För tidigt att analysera biverkningar.
Meningeom	47	RCT jämförande tumöreffekt vid två dosnivåer vid behandling av meningiom.	17.1 y	49	55.8 Gy(RBE) vs. 63.0 Gy(RBE). 4 dagar i veckan gavs behandling med protoner 1.94 Gy(RBE)/frakt och <b>1 gång i veckan med fotoner</b> 1.8 Gy/frakt av logistiska skäl.	Ingen skillnad i resultat gällande tumörrespons. 26 patienter (59%) fick gII-IV biverkningar. 7 fick sen synförlust (4 bilateral) varav 2 som fått den högre dosen. 20% fick CVS efter en mediantid på 5.6 år. Slutsats: Ingen positiv effekt av högre dos och vaksamhet på sena biverkningar anmodas
Gliom WHO gr II	20	Utvärdering av neurokognition, neuroendokrina deficit och QoL	5.1 år	50	Total dos 54 Gy(RBE). 1.8 Gy(RBE)/fraction.	Neurokognitiva parametrar stabila under uppföljning, från base-line upp till ca 3 år, därefter hade många progress av tumör. Hypofysinsuff föreföll dosberoende. QoL förändrades ej. PFS vid 1, 3 och 5 år var 100%, 85% och 40%.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Glioblastom	23	End-points: progress (MR), överlevnad	70.9 m (bland överlevande)	42	Konventionell beh 50.4 Gy/28f på förmiddag mot tumör och ödem. Efter 6 tim 46.2 Gy(RBE)/28f varav hälften av fraktionerna gavs mot tumör + 1cm och hälften mot MR-indikerad tumör. Nimustine gavs konkomitant.	OS 21 månader. Tid till progress 9 månader. 15 avled pga tumörprogress 2 av andra orsaker. 6 strålnekros och 2 leukoencefalopater. 5 av de 6 patienterna som lever har KPS>60. Oklart vilka inklusionskriterier man använt.
Låggradiga gliom och meningiom	23	Akuta bieffekter	1 m post terapi	40	54 Gy(RBE), 1.8 Gy(RBE)/frakt.	Mild fatigue, huvudvärk och sömnsvårigheter som försvann efter ca 1 månad.
Meningiom gr II-III	6	Toxicitet och outcome. Avslutades tidigt pga låg rekrytering.	145 m	5	68.4/72 Gy(RBE), 1.8 Gy(RBE)/frakt. Dock gavs i snitt 20% av behandlingen med fotoner	Ingen sen grad 3-5 tox. Två döda i sjukdomen.
Glioblastom	20	Säkerhet och effektivitet	21.6 m (3.9-47.9)	41	Protonbehandling på förmiddagen 50.4 Gy(RBE)/28 frakt. I en andra fraktion >6 h senare ytterligare 46.2 Gy(RBE)/28 fraktioner. I dessa två behandlingar minskade volymen i två steg. Maximal totaldos var 96.6 Gy(RBE).Patienterna fick konkomitant nimustine.	OS 71% efter 1 år och 45% efter 2. Svårt att skilja tumör från stråleffekt vid uppföljande MR. En pat fick leukoencefalopati.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Hepatocellulär cancer	69	RCT. Protonbehandling vs kemoembolisering	28 m	4	Interimsanalys. Primary end point är PFS. Randomisering mellan transarteriell kemoembolisering (TACE) och 70.2 Gy(RBE)/15 fraktioner under 3 veckor.	LC och PFS visar båda en icke signifikant ( $p=0.06$ ) tendens till bättre resultat av p+
Icke-resektabel hepatocellulär cancer och intrahepatiskt cholangiocarcinom	92	Uppnå >80% LC efter två år.	19.5 m (0.6-55.9)	24	67 Gy(RBE)/15 frakt. om >2cm från porta. Annars 58.05 Gy(RBE)/15 frakt.	83 evaluerbara (44 HCC, 37 ICC). Övriga kunde inte rymmas inom dos-constraints. Lokal kontroll 2 år var 94.4% (87.2-98.2). PFS var 39.9% och OS 63.2% efter två år. Ett fåtal grad III biverkningar.
Hepatocellulär cancer vid cirrhos	76	Safety and effectiveness	Ej angiven	1	63 Gy med 4.2 Gy/frakt under 3 veckor. Ej specificerat om fysikalisk eller biologisk dos avses.	Låg toxicitet. Median PFS: 36 m (30-42). 18 pat transplanerades. 6 hade ingen kvarvarande tumör, 7 hade mikroskopisk sjukdom och, 5 makroskopisk.
Hepatocellulär cancer vid cirrhos	30	Säkerhet och effektivitet	31 m (16-54)	33	76 Gy(RBE)/20 frakt.	Lindriga akuta effekter. Fyra döda av leverinsufficiens utan känd kvarvarande tumör. En patient fick lokalrecidiv under observationstiden.



Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Slemhinne- melanom i näsa och bihålor (NO M0)	32	Uppnå 75% LC efter 1 år.	36.4 m	55	60 Gy(RBE)/15 frakt.	LC efter 1 år var 75.8%. OS och PFS efter 3 år 46.1% resp. 36.4%. Majoriteten av dödsfall pga metastasering. 5 fal av grad III-IV biverkningar (mucosa och hud). Resultaten bedöms jämförbara med kirurgi.
Tungcancer, st III-IVB	33	Studie med en kombo av en rad okonventionella behandlingar av vilka en är protoner. End point: OS	43 m	52	Neoadjuvant kemo, 36 Gy/20 frakt fotoner (3D- CRT), kemo, protonstrålning (scattered beam) 28.6-39.6 Gy(RBE) med konkomitant veckovis i.a. cisplatinum.	Tre års OS var 87% (75.7- 99.9%). Slutsats: liknande resultat som kirurgi och acceptabel toxicitet.
Partiell bröstbesrålning (update av Bush, Slater et al 2011)	100	Kosmetik	5 y	2	40 Gy(RBE)/10 frakt. Behandling endast mot tumörbädd med flerfältsteknik.	Patientevaluerar resultat visade ca 90% skattade good/excellent.
Partiell bröstbeh.	30	LC, toxicitet, kosmetik	59 m (43-70)	6	30 Gy(RBE)/6 frakt. Ett eller två fält.	Inga recidiv. Bättre kosmetisk outcome med två fält (läkarskattning)
Partiell bröstbestrålning	50	Säkerhet och effekt	48 m	3	40 Gy(RBE)/10 frakt.	Mild dermatit. En pat fick teleangiektasier Grad III. Inga lokala recidiv, ny tumör i samma bröst.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Partiell bröstbestrålning	20	Kosmetik, toxicitet effektivitet	12 m (8-22)	32	32 Gy(RBE)/8 frakt givet två ggr dagligen under 4 dagar.	Signifikant akut hudtoxicitet. 3 fall av tele- angiektasier. En revbens- fraktur noterades. Alla pat nöjda vid follow-up.
Post mastektomi	12	Akut toxicitet och genomförbarhet	6 m (3.5-11)	37	50.4 Gy(RBE) till bröstkorgsvägg. 45-50.4 Gy(RBE) till Igl-stationer. Dos/fraktion ej angivet men behandlingstid 37-45 dagar.	Patienter med avancerad tumör som selekterats pga ogynnsam anatomi. Flera primärrekonstruktion med implantat. Uppföljning 4 och 8 veckor efter RT. Ingen långtidsuppföljning. Max G II biverkningar i hud. Ingen pneumonit.
Post mastektomi	30	Toxicitet	9.3 m (2.3- 18.6)	14	50.4 Gy(RBE) på 5 veckor.	20 patienter G II och 8 G III hudbiverkningar. 8 pat fick G II esofagit. G III komp rekonstruktion hos 1 pat. Ingen revbensfraktur.
Spinala och paraspinala tumörer (långtidsuppfölj ning av tidigare rapport)	50	Toxicitet	7.3 år (2.8- 14.5)	16	En del av behandlingen gavs med fotoner (oftast 20- 30Gy). Totaldos 70.2 Gy(RBE) till mikroskopisk sjukdom och 77.4 Gy(RBE) till makroskopisk!.8 Gy(RBE)/frakt.	Kumulativ incidens av CTCAE G 1-4 ökade till 19% efter 8 år. Grad III sacrala neuropatier efter doser på ca 77 Gy(RBE). Grad III-IV komp efter RT 10% efter 5 år och 13% efter 8 år.

Tumörlokal/ diagnos	Antal pat.	Hypotes/syfte	Uppföljning Median (range)	Referens	Behandling	Resultat/kommentar
Spinala och paraspinala tumörer	50		48m	15	Se DeLaney et al (14).	Tidig rapport av föregående. Se (14).
Pancreas	50	Frekvens grad III tox	Ej angivet	22	5 Gy(RBE) x 5 med capecitabine följt av kirurgi och gemcitabine.	4,1 % G 3 tox. Median PFS 10,4 m, OS 17,3 m. För de 37 som resecerades var motsvarande siffror 14.5 resp 27.0 m.
Pancreas	50	Effekt och genomförbarhet	12.5 m	53	5 pat med tarmnära tumör fick 50 Gy(RBE)/25 frakt. 5 pat utan tarmengagemang fick 70.2 Gy(RBE)/26 frakt. Övriga fick oavsett tarmeng. 67.5 Gy(RBE)/25 frakt. Konkom gemcitabin till alla .	12% fick avbryta pga hematologisk eller GI tox. 5 patienter fick minst gr III ulcus eller blödning som sen komplikation. Ett års PFS var 64.3%.
Lever- metastaser	89	Säkerhet och effektivitet	30.1 m (14.7-53.8)	23	30-50 Gy(RBE)/5 frakt, beroende på bestrålad levervolym.	Medianöverlevnad 18.1 m. LC vid 1 och 3 år 71.9 resp. 61.2%. Ingen G III-V tox.
Rebestrålning, mjukdelssarcom	23	Favourable outcome?	10-272 m	19	Rebestrålning Varierande beh. Ca 50-70 Gy(RBE).	Ingen grad 4-5 tox. Effekt sågs hos signifikant andel.
Lungmetastaser	47	Genomförbarhet, effekt och biverkningar	17 m (3.5- 79.2)	51	Koljoner eller protoner. 8 dosprotokoll 52.8-70.2 Gy(RBE) uppdelat på 4-20 fraktioner. 33 lesioner beh med koljoner och 26 med protoner.	Inga skillnader mellan strålkvaliteterna. Inga slutsatser möjliga då beskrivningen av protokollet är bristande. Oklart hur man valde behandling