

Uppdatering av behovet av protonterapi i framtiden

Bengt Glimelius, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala och Onkologiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

En nationell utredningsgrupp inom Svenskt protonterapicentrum (SPTC) rapporterade 2003 om behovet av partikelterapi, främst protoner för att förbättra strålbehandlingen. Gruppen kom fram till protonterapi potentiellt kan vara tillräckligt mycket bättre för 2 200 – 2 500 patienter årligen i Sverige, dvs 13 – 14% av de strålbehandlingar som ges. Även om osäkerheten var mycket större gjordes uppskattningen att "lättjonterapi" kunde vara tillräckligt mycket bättre för 1/5 av dessa. Gruppen föreslog att det byggdes en dedicerad anläggning, primärt dimensionerad för 1 000 patienter årligen, för rutinbehandlingar och behandlingar i kliniska prospektiva studier.

Inför ett nationellt möte i Göteborg jan 2008 gjorde gruppen ånyo en uppdatering av kunskapsläget. Bedömningen då var att det inte fanns någon anledning att revidera de ursprungliga siffrorna, vilket också var en allmän uppfattning vid mötet med diagnosansvariga läkare i landet. Uppskattat antal patienter föreföll väl högt vid enstaka diagnoser men också väl konservativt vid andra diagnoser.

Den ursprungliga utredningsgruppen gjorde på uppdrag av SPTC i maj 2008 en förnyad bedömning av antalet patienter vid den planerade Skandionkliniken med särskild tonvikt på hur snabbt antalet patienter kommer att öka vid kliniken från det att första patienten behandlats. Någon annan bedömning än den ursprungliga gjordes inte. I yttrandet berördes strålterapiens utveckling i stort och hur detta kan påverka behovet av protonterapi. Under det knappa år som gått sedan dess har ingen ny kunskap tillkommit som förändrar slutsatserna.

Då kostnaderna för en protonterapianläggning kommer att överstiga den summa som tidigare kalkylerats med önskas emellertid en förnyad bedömning av det framtida behovet av protonterapi. Denna genomgång har gjorts av undertecknad, tidigare ordförande i "klinikgruppen i SPTC-utredningen 2003". Utredningen har förankrats i tidigare utredningsgrupp.

Cancerbehandling idag och inom närmaste 10 – 20-årsperioden

Resultaten av cancerbehandling har successivt förbättrats vid flera tumördiagnoser, också sedan 2003. Förbättringarna är tydliga, men ändå i relativa termer små och behovet av ytterligare förbättringar är fortsatt mycket stort. Ett flertal nya läkemedel har tillkommit sedan 2003, främst s.k. targeted drugs. Effekterna av dessa är ännu, med enstaka lysande undantag vid mycket ovanliga tumörformer som GIST och KML, ytterst begränsade, om än kliniskt meningsfulla till vissa grupper av patienter. I de situationer dessa läkemedel hittills studerats vid de vanligast förekommande tumörsjukdomarna förlänger de medianöverlevnaden med någon till några månader. Fortsatt är bristande lokal tumörkontroll en viktig anledning till att patienten avlider av sin tumörsjukdom, dvs det är inte alltid metastaserna som patienten dör av.

Det är inte realistiskt att förvänta sig att kirurgin kan bidra till att fler tumörer kontrolleras lokalt. Kirurgins betydelse kommer dock fortsatt vara stor i framtiden. Strålbehandling är ett alternativ till kirurgi vid vissa tumörer, där den medför mindre risk för negativa konsekvenser vilket menligt påverkar patientens livskvalitet. Bättre avgränsning av stråldosen, som exempelvis kan uppnås med protoner, medför att de negativa konsekvenserna av strålningen ytterligare kan begränsas samtidigt som dosen kan höjas med bättre lokal tumörkontroll som följd. Detta är fortsatt mycket relevant vid flera tumörer med möjlighet att ytterligare minska behovet av stympande kirurgi. Alternativa strålbehandlingstekniker till protoner för att förbättra dosfördelningen beskrivs nedan.

I tillägg till kirurgi medför strålbehandling vid många tumörer förbättrad lokal kontroll. Denna strålbehandling, vilken ibland behöver ges till stora oregelbundet formade stråltargetet för att täcka mikroskopisk sjukdom har både akuta och sena biverkningar vilka kan minska om stråldosen kan begränsas endast till de kroppsvolymer som har tillräckligt hög risk för härbärgera tumörceller. De förbättrade resultaten av medicinska behandlingar riktade mot spridd sjukdom ökar behovet av denna loko-regionala strålbehandling kan ges med ökad precision och därmed med mindre risk för framför allt sena biverkningar. Denna tilläggsbestrålning ges numer vid fler och fler tumörtyper i kombination med cytostatika, eller i framtiden också med andra läkemedel (targeted drugs) därför att detta ökar chanserna till lokal tumörkontroll. Samtidigt ger dessa kombinationsbehandlingar oftast en påtaglig ökning av de akuta biverkningarna och behandlingarna tolereras inte alltid av stora patientgrupper. En minskad strålbekänning av mer sofistikerade stråltekniker som protonterapi kan minska de akuta biverkningarna och möjliggöra att fler patienter kommer att tolerera en kombinationsbehandling, alternativt att ytterligare läkemedel kan ges som tillägg med ännu bättre tumörkontroll.

Sammanfattningsvis är det fortsatt mycket viktigt att förbättra den lokala och regionala tumörkontrollen och att de negativa konsekvenserna av behandlingen ytterligare minskas. Mer avancerad strålbehandling är en viktig komponent i detta förbättringsarbete. Förbättrad systembehandling mot spridd sjukdom ökar behovet av bättre lokal tumörkontroll, varför utvecklingen inom medicinonkologin fortsatt bidrar till högre behov av exv. en precisare strålterapi som protonterapi.

Bättre strålbehandlingar

Möjligheten av att begränsa given stråldos till de relevanta kroppsvolymerna förbättras också successivt. Protonterapiens framtida roll måste ses i ljuset av förbättringar inom hela strålterapiområdet.

IMRT eller IMPT? Intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT) med fotoner har kommit användas vid alltför centra och till fler patienter under de senaste 5 åren och medför sannolikt att behandlingsresultaten förbättras samtidigt som behandlingarna blir mer komplexa att genomföra. Ny utrustning och ny mjukvara minskar komplexiteten och fler patienter kan behandlas. Jämförande dosplaneringsstudier har ytterligare visat de förbättringar som IMRT kan medföra, jämfört med en mer konventionell strålbehandling (3D-CRT), men kliniska jämförande randomiserade studier har inte genomförts. Protonernas fysikaliska egenskaper gör att de, jämfört med fotoner eller elektroner, kan åstadkomma ännu bättre dosfördelningar, om än till priset av högre kostnader, om strålbehandlingen intensitetsmoduleras. Någon systematisk genomgång av studier som jämfört IMR(X)T och IMPT, dvs intensitetsmodulerad terapi med protoner har inte gjorts som i utredningen 2003 [1]. Här kan nämnas några aktuella studier som samtliga visar att IMPT har dosfördelningsfördelar framför IMXT [2-6]. Den kliniska relevansen av dessa är som tidigare inte visad.

IGRT och annan utveckling? Eftersom protoner och fotoner har väsentligen likartad biologisk effekt är andra förbättringar inom radioterapi, exv. image-guided radiation therapy, IGRT (och varianter som Tomoterapi, Rapid Arc, VMAT, IMAT), men också kombinationsbehandlingar med läkemedel, lika relevanta för protoner som fotoner. De förändrar inte relationerna dem emellan, dvs att protoner väsentligen alltid ger en bättre dosfördelning även om kostnadseffektskvoten kan förändras då resultaten allmänt blir bättre (den relativa vinsten är lika, men den absoluta vinsten blir mindre). Kostnadseffektskvoten kan dock också öka, om exv. en kombinationsbehandling kan ges med färre, ibland mycket kostsamma biverkningar.

Också brachyterapi kan åstadkomma höga stråldoser till begränsade volymer. I den tidigare utredningen beaktades möjligheterna att med olika brachyterapi åstadkomma bättre

”konformitet” vid vissa tumörformer. Tidigare bedömning av respektive modalitets för- och nackdelar har inte ändrats vid någon tumörtyp där båda kan vara aktuella. Detta diskuterades ingående vid det ovan refererade mötet i januari 2008.

Protoner eller andra joner? Skillnaderna mellan dessa ”lätta” joner har i detalj beskrivits tidigare. Någon ny kunskap har inte tillkommit som förändrar den inställning som tidigare uttryckts. Båda modaliteterna är relevanta för framtida utveckling av strålterapi, fast på lite olika sätt. Kostnaderna för dem är också olika och mig/oss veterligt har inget nytt tillkommit som förändrar vår tidigare syn. I en kommentar i Nature av V Brower, januari 2009 (vol 457/8, sid 139) nämns att kostnaderna för en protonanläggning nära San Fransisco, Kalifornien är \$75 miljoner och för kol-jonanläggningen intill ytterligare \$121 miljoner. Kunskapen från kliniska studier, alla små sammanställningar av fas II karaktär, har ökat (exv. [7, 8]), men någon avgörande kunskapsökning baserad på hög vetenskaplig evidens har inte tillkommit för någon av modaliteterna. Behovet att väl upplagda kliniska studier är således fortsatt stort.

Behovet av och möjligheten genomföra randomiserade studier

Behovet av att samtliga åtgärder inom sjukvården skall evidensbaseras så långt som möjligt och att skillnader mellan olika interventioner bedöms beträffande kostnadseffektivitet har inte minskat, snarare ökat i takt med att kostnaderna totalt för hälso- och sjukvården ökat. En viktig anledning till ökade kostnader är nya läkemedel för cancer och andra sjukdomar. Möjligheterna genomföra randomiserade studier för att kliniskt visa hur stor fördel (bättre tumörkontroll/lägre biverkningar) protoner kan ha jämfört med fotoner har flitigt debatterats de senaste två åren, bl.a. i samband med att systematiska översikter över de kliniska studierna [3, 9-12]; och kostnadseffektstudier [13, 14] och många letters och andra kommentarer har publicerats [15-24]. Flera av inläggen ifrågasätter behovet av randomiserade studier och majoriteten är tveksamma till möjligheterna att genomföra randomiserade studier.

Sammanfattning

Kunskapsläget beträffande protoners potentiella fördelar för strålbehandling av många tumörer har inte förändrats sedan 2003. Ovan diskuteras några av de aspekter som kan vara av betydelse för direkt utökad satsning på en nationell protonterapianläggning med möjlighet att senare kombinera med andra joner.

Referenser

1. Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol* 2005; 44: 836-849.
2. Schneider U, Lomax A, Timmermann B. Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques. *Radiother Oncol* 2008; 89: 135-140.
3. Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol* 2008; 86: 154-164.
4. Hillbrand M, Georg D, Gadner H et al. Abdominal cancer during early childhood: a dosimetric comparison of proton beams to standard and advanced photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 2008; 89: 141-149.
5. Georg D, Hillbrand M, Stock M et al. Can protons improve SBRT for lung lesions? Dosimetric considerations. *Radiother Oncol* 2008; 88: 368-375.
6. Feuvret L, Noel G, Weber DC et al. A treatment planning comparison of combined photon-proton beams versus proton beams-only for the treatment of skull base tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 944-954.
7. Mizumoto M, Tokuyue K, Sugahara S et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to the porta hepatis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 462-467.
8. Habrand JL, Schneider R, Alapetite C et al. Proton therapy in pediatric skull base and cervical canal low-grade bone malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 672-675.
9. Olsen DR, Bruland OS, Frykholm G, Norderhaug IN. Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol* 2007; 83: 123-132.
10. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L et al. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 110-122.
11. Greco C. Particle therapy in prostate cancer: a review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 323-330.
12. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 79-96.
13. Pijls-Johannesma M, Pommier P, Lievens Y. Cost-effectiveness of particle therapy: current evidence and future needs. *Radiother Oncol* 2008; 89: 127-134.
14. Ploquin NP, Dunscombe PB. The cost of radiation therapy. *Radiother Oncol* 2008; 86: 217-223.
15. Glimelius B, Montelius A. Proton beam therapy - do we need the randomised trials and can we do them? *Radiother Oncol* 2007; 83: 105-109.
16. Suit H, Kooy H, Trofimov A et al. Should positive phase III clinical trial data be required before proton beam therapy is more widely adopted? No. *Radiother Oncol* 2008; 86: 148-153.
17. Bentzen SM. Randomized controlled trials in health technology assessment: overkill or overdue? *Radiother Oncol* 2008; 86: 142-147.
18. Goitein M, Cox JD. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? *J Clin Oncol* 2008; 26: 175-176.
19. Tepper JE. Protons and parachutes. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2436-2437.
20. Glatstein E, Glick J, Kaiser L, Hahn SM. Should randomized clinical trials be required for proton radiotherapy? An alternative view. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2438-2439.
21. Lewis BE. On equipoise and emerging technologies. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2590; author reply 2593-2596.

22. Macbeth FR, Williams MV. Proton therapy should be tested in randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2590-2591; author reply 2593-2596.
23. Morgan JP. A patient's perspective on randomized clinical trials for proton radiotherapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2592; author reply 2592-2593.
24. Introducing New Treatments and Technologies Into the Clinic. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2425-.