

# Uppskattning av upptrappning av verksamheten vid Skandionkliniken fyra år efter start

## Utredningsgrupp

Bengt Glimelius, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala och Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (sammankallande)

Thomas Björk-Eriksson, Onkologikliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg och Rikshospitalet, Köpenhamn

Jacob Engellau, Onkologikliniken, Universitetssjukhuset, Lund

Bengt Johansson, Onkologikliniken, Regionsjukhuset, Örebro

Michael Gubanski, Onkologiska kliniken, Karolinska Huddinge, Södersjukhuset, Stockholm

Erik Blomquist, Onkologikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Gunilla Jansson Frykholm, St Olavs Hospital, Trondheim (adjungerad)

Håkan Nyström, Skandionkliniken (observatör)

Gruppen, vilken utsågs av BG, vilken fick uppdraget från Skandionkliniken, ber att få lämna följande yttrande. Vi har haft flera kontakter per telefon och mail under den korta utredningstiden.

## Bakgrund

En grupp onkologer och sjukhusfysiker beräknade antalet patienter i Sverige lämpliga för protonterapi i en anläggning där ett av huvudsyftena är att möjliggöra randomiserade och andra studier där protonernas fördel kan visas och storleken på skillnaderna mot en optimalt given konventionell strålbehandling, också inkluderande intensitetsmodulerad strålterapi (IMRT) och brachyterapi kan bestämmas. Utredningsgruppen, vilken publicerade sitt yttrande 2003 bedömde att det i Sverige årligen finns mellan 2 200 och 2 500 patienter som är lämpliga för protonterapi och där den terapeutiska vinsten potentiellt är så stor att de ökade kostnaderna för protonterapi är motiverade. Vår bedömning var då också att det antal fraktioner patienterna i medeltal behandlas med var 15. En andel av protonbehandlingarna, olika vid olika diagnoser, gavs enbart som protoner, dvs mellan 25 – 35 fraktioner och resten som en boost tillsammans med konventionell bestrålning med cirka 4 – 10 fraktioner.

Uppfattningen var att en anläggning initialt för 1 000 patienter, dvs 15 000 fraktioner var realistiskt. Detta utgjorde 40% av de patienter som potentiellt kunde ha tillräcklig vinst av protonterapi. Ambitionen var att anläggningen skall utgöra en forskningsanläggning där 80% av patienterna deltar i studier. Vi diskuterade randomiserade studier vid olika diagnoser, dock inte i termer av att alla eller majoriteten studier jämför protoner mot inte protoner. Önskemålet om mycket hög vetenskaplig evidens för protonterapi fördelar diskuterades men gruppen tog då inte ställning till om sådana studier var möjliga genomföra.

Den bedömning som gjordes till 2003 upprepades av samma grupp inför ett möte i Göteborg januari 2008. Bedömningen var att det inte fanns någon anledning att revidera de ursprungliga siffrorna, vilket också var en allmän uppfattning vid mötet med diagnosansvariga läkare. Uppskattat antal patienter föreföll väl högt vid enskilda diagnoser men också väl konservativt vid andra diagnoser.

## Uppdraget

Att göra en uppskattning av ökningen av verksamheten vid Skandionkliniken från år 5 och cirka fem år framåt. Tidigare bedömning var att antalet patienter ökade från 400, 800, 900 och 1 000 patienter under de första fyra åren med ett genomsnittligt antal fraktioner på 15 per patient. I uppdraget innebar att också värdera uppskattningen av genomsnittligt antal fraktioner per patient. Vid uppskattningen ska hänsyn tas till Skandionklinikens ansvar för kliniska studier och vad sådana kan ha för inverkan på antalet patienter/fraktioner.

## Yttrande

Många faktorer är betydelsefulla för både antalet patienter och antalet fraktioner. Nedan följer först en kort diskussion kring några av de viktigaste faktorerna som påverkar dessa och därefter vårt ställningstagande.

### 1. Strålterapi utvecklas

Strålterapi utvecklas kontinuerligt mot bland annat allt högre grad av konformitet, dvs att dos till tumör kan ökas och stråldos till intilliggande normalvävnad minskas. IMRT som koncept har funnits under många år, men har först under de allra senaste åren börjat implementeras på allvar i Sverige. Fram till 2015 kommer sannolikt en relativt stor andel av kurativt syftande strålbehandling vid vissa diagnoser genomföras som IMRT, vilket kommer att minska riskerna för akuta och vissa sena biverkningar. Detta kan upplevas av onkologer som att behovet av ytterligare förbättringar möjliga med protoner känns mindre angeläget och att det antal patienter som erbjuds protoner blir lägre än beräknat. Alla beräkningarna som gjorts har dock kommit fram till att man med intensitetsmodulering av protoner, dvs IMPT når ytterligare förbättringar och att detta är att föredra i många fall, bl a på grund av att de volymer som får en låg stråldos minskas med mindre risk för induktion av sekundära maligniteter.

Ökade möjligheter att korrigera strålbehandlingen för andningsrörelser, gating och möjligheter att under pågående strålbehandling bedöma tumörens läge via upprepad imaging, IGRT kommer att bidra till att stråltargetet kan bli mindre, vilket också innebär att akuta och sena bieffekter av konventionell strålning minskar. Även om dessa tekniker också kan appliceras på protonterapi, kan det innebära att behovet av protoner blir mindre. Exempelvis skulle gating vid bröstcancerbehandling mot de parasternala körtlarna kunna innebära att stråldosen till hjärtat begränsas och att behovet av någon teknik, exv. protoner som bestrålar hjärtat i ännu mindre grad för enskilda och vissa grupper av patienter blir mindre.

Kombinationer av samtidig cytostatika och strålning är vid allt fler diagnoser standardbehandling då randomiserade studier visat tilläggs effekter. Dessa ökade terapeutiska vinster är än så länge förhållandevis begränsade och de har kunnat konstateras först efter det att flera stora randomiserade studier genomförts. En sådan kombinerad radiokemoterapi, framför allt om vissa nya läkemedel ges ökar ganska påtagligt riskerna för akut toxicitet, vilket innebär att denna kombinationsbehandling inte är möjlig till många patienter om inte stråldosen till riskorgan kan begränsas. Det har också visats att hyper- och accelererad radioterapi, åtminstone inom huvud-hals-området inte är möjlig att kombinera med cytostatika p g a dessa akuta biverkningar. Begränsad normalvävnadsbehandling kan innebära att sådana kombinationsbehandlingar blir möjliga, vilket kan öka antalet patienter där protoner visar sig vara tillräckligt mycket bättre.

Indikationerna för pre- och postoperativ strålning mot subklinisk sjukdom ändras beroende på studiers resultat. Förbättrade läkemedel som kan kontrollera den generella subkliniska

sjukdomen innebär att behovet att ge regional bestrålning kan öka, vilket exempelvis kan vara fallet vid flera diagnoser där prognosen idag är mycket dålig vid lokalt avancerad sjukdom som lungcancer, pankreascancer, ventrikelcancer. I dessa fall är det nödvändigt att i stråltarget inkludera samtliga närmast belägna lymfkörtelstationerna vilket idag med sedvanlig strålbehandling innebär risk för påtaglig toxicitet.

Kunskapen om tumörcellers strålkänslighet och relationen mellan fraktionsdos, totaldos och stråltid ökar. Vid åtminstone några solida tumörer har det visat sig att det så kallade  $\alpha/\beta$ -värdet för tumörkontroll är lägre än vad man tidigare uppfattat. Detta kan innebära att strålbehandlingen med fördel kan ges i ett färre antal högre fraktioner. Detta påverkar då medelantalet fraktioner vid eventuell protonterapi. Samtidigt kräver dessa höga fraktioner att bestrålning av intilliggande normalvävnad begränsas så mycket som möjligt, vilket kan innebära att fler patienter är i behov av protonterapi.

## **2. Kliniska studier**

Som kort beskrevs i bakgrunden är ett huvudsyfte med Skandionkliniken att genomföra kliniska, också randomiserade studier där protonterapi överlägsenhet bättre kan definieras. I detta avseende skiljer sig inte utvecklingen från den inom medicinonkologin, dvs utvecklingen av nya läkemedel. Inom läkemedelsområdet har många av de vinster som konstaterats inte värderats i studier där man testat ett läkemedel mot inget läkemedel, ofta därför att sådana studier av olika skäl inte visat sig möjliga genomföra. I stället har man som kontrollgrupp använt ett annat läkemedel vars effekt i sig inte bevisats med hög evidensgrad. Statistiskt signifikanta skillnader, ofta absolut mycket begränsade har då tagits som intäkt för byte av referensbehandling.

Möjligheterna att praktiskt kliniskt och även etiskt genomföra randomiserade studier där protonbehandling jämförs med icke protonbehandling har omfattande diskuterats, inte minst under senaste året. Även om önskemålet att kunna genomföra dylika studier är starkt, och detta delas av utredningsgruppen, betraktas sådana studier av vissa som omöjliga eller näst intill omöjliga att genomföra. Det är synnerligen angeläget, utifrån gruppens synpunkter ett krav att åtminstone genomföra någon sådan randomiserad studie där protonterapi testas mot icke protonterapi. Detta innebär att en andel, oftast hälften av patienterna randomiseras till icke protonterapi. Att genomföra detta vid många diagnoser ter sig helt orealistiskt. Det kommer att bli nödvändigt att utifrån dosfördelningar i modellstudier och andra resultat extrapolera från en diagnos till en annan diagnos. Sambanden mellan stråldos och tumöreffekt och påverkan på normalvävnad är förhållandevis väl kända. Således är det gruppens uppfattning att även om 80% av patienterna deltar i kliniska studier så är endast en mindre andel av dessa randomiserade där protoner inte alls ges till vissa patienter. Snarare är designer där olika protondoser, olika antal fraktioner i boosten m m testas troligare.

## **3. Mer medvetna patienter**

Utvecklingen inom sjukvården i stort talar för allt mer medvetna patienter där önskemål om att den absolut "bästa" behandlingen måste ges ökar kontinuerligt. Detta gäller självklart också avancerad strålterapi. Denna utveckling kan öka beredvilligheten hos onkologer att dosplanera också för protonterapi och om vinsterna förefaller tillräckligt stora, fler patienter blir behandlade med protoner. Detta är ett skäl som talar för att det "gap" som finns mellan 1 000 patienter och 2 200 – 2 500 patienter, om nu uppskattningen är korrekt successivt fylls.

## **4. Hur Skandionkliniken fungerar**

Många andra faktorer än de huvudsakligen medicinskt/vetenskapliga faktorer som beskrivits ovan kommer också påverka antalet patienter. Det är till och med möjligt att dessa har större

betydelse än de ovan diskuterade. En viktig sådan faktor är hur logistiken vid Skandionkliniken fungerar. Den måste vara smidig, utan väntelistor och med minimalt antal driftsavbrott. Verksamheten måste också vara, och framför allt uppfattas vara av hög kvalitet, vilket ställer krav på den distribuerade kompetensen. Denna är ett viktigt och mycket intressant koncept som måste fungera inte bara i initialskedet. Det har framförts synpunkter på att entusiasmen för detta kan svalna då nyhetens behag minskar efter ett tag.

En annan viktig faktor tror vi är hur känd Skandionkliniken och protonbehandling är utanför den radioterapeutiskt inriktade professionen, dvs också bl a annan sjukvårdspersonal och allmänhet. Om bara "onkologen" tänker på protonterapi finns det risk för att den inte kommer att utnyttjas på ett berättigat sätt. Detta innebär självklart inte att protoner skulle användas okritiskt utanför icke etablerade indikationer/definierade kliniska protokoll.

Alla beräkningar hittills och alla motiv för att bygga en klinisk protonterapianläggning i Sverige har utgått från enbart svenska patienter. Det har inte varit möjligt att på ett rimligt sätt bedöma antalet patienter utomlands ifrån, men en allmän bedömning innebär att detta antal kan bli ganska stort. I Norge görs nu ytterligare en genomgång som blir klar först efter sommaren. Flera faktorer talar för att en anläggning byggs i Danmark.

## **Sammanfattning**

Att göra en bra bedömning av det antalet patienter som kan förväntas behandlas med protoner vid Skandionkliniken fem år och därefter, dvs fr o m cirka 2015 fram t o m 2020 är mycket svårt. Enighet i gruppen föreligger heller inte. En motsvarande bedömning av medelantalet fraktioner är också svår. Med hänsyn till dessa svårigheter har flera medlemmar i gruppen bedömt att en "konservativ" slutsats är den lämpligaste, dvs att antalet patienter även fem år efter år 2015 kommer att vara cirka 1 000 och behandlade med i medeltal 15 fraktioner, dvs totalt 15 000 fraktioner. I de diskussioner som nu förts har ingen ifrågasatt denna bedömning gjord 2003 och gällande fr.o.m. 2010. Flertalet medlemmar i gruppen har pekat på flera utvecklingsfaktorer, vilka beskrivits ovan, talande för att antalet patienter successivt kommer att öka. Medelantalet fraktioner bedöms förbli cirka 15, då utvecklingen som ökar respektive minskar detta antal tar ut varandra.

Eftersom många inom professionen uppfattat att flertalet behandlingar (cirka 80%) ska ske i kliniskt randomiserade studier där ena behandlingsarmen är konventionell strålbehandling, vilket aldrig beskrivits tidigare och att siffran 1000 patienter reflekterar detta, är vår samlade bedömning att antalet svenska patienter successivt kommer att öka till kanske 1 500 år 2020. Vår bedömning är också att antalet patienter från andra länder kan bli relativt stort, kanske 1 000 patienter år 2020, under förutsättning att verksamheten blir känd och kvaliteten bedöms som hög.

I diskussionerna har framförts att Skandionkliniken ska dimensioneras för 1 000 patienter (15 000 fraktioner) och inte för en påtaglig ökning. Om det visar sig att behovet är större bör en ny anläggning på annan ort snarare byggas än utökningen ske vid Skandionkliniken. Andra har framfört att den specifika kompetens som kommer att finnas knuten till Skandionkliniken, även om den distribuerade kompetensen fungerar mycket väl, behöver utnyttjas så optimalt som möjligt, dvs att en successiv utökning upp till cirka 37 500 fraktioner bör förberedas för om inte kostnaderna för detta bedöms för höga. Blir behoven större än så, ska självklart fler anläggningar byggas.