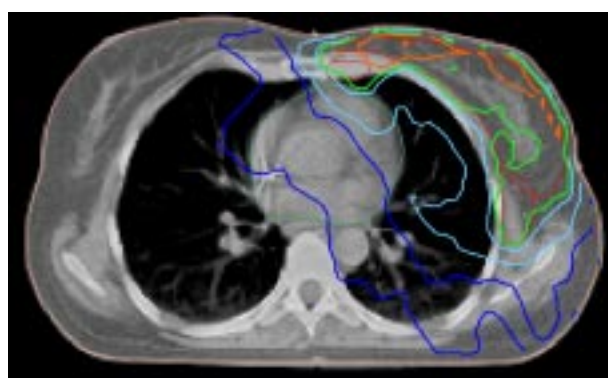


Huvudrapport 2003-10-15 från en utredning om ett NATIONELLT PROTONTERAPICENTRUM FÖR CANCERPATIENTER



Bröstcancertumör/protoner
(förklaring på insidan)



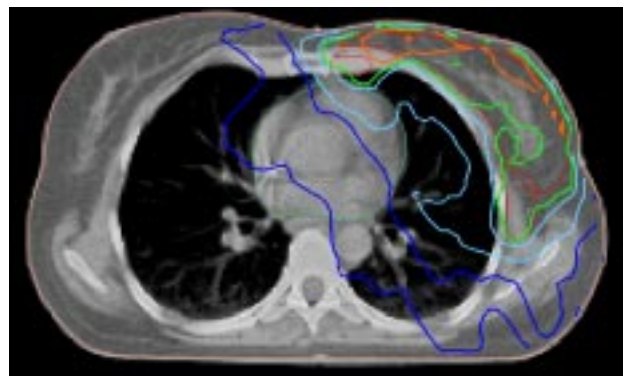
Bröstcancertumör/IMRT-fotoner
(förklaring på insidan)

Rapporten har tagits fram inom projektet Svenskt protonterapicentrum med deltagande och stöd från Norrlands universitetssjukhus, Umeå • Universitetssjukhuset i Örebro • Akademiska sjukhuset, Uppsala Huddinge universitetssjukhus, Stockholm • Universitetssjukhuset i Linköping • Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg • Universitetssjukhuset i Lund • Universitetssjukhuset MAS i Malmö Landstinget i Uppsala län • Uppsala universitet

Sammanfattningsrapport från en utredning om ett NATIONELLT PROTONTERAPICENTRUM FÖR CANCERPATIENTER



Bröstcancertumör/protoner
(förklaring på insidan)



Bröstcancertumör/IMRT-fotoner
(förklaring på insidan)

Rapporten har tagits fram inom projektet Svenskt protonterapicentrum med deltagande och stöd från Norrlands universitetssjukhus, Umeå • Universitetssjukhuset i Örebro • Akademiska sjukhuset, Uppsala Huddinge universitetssjukhus, Stockholm • Universitetssjukhuset i Linköping • Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg • Universitetssjukhuset i Lund • Universitetssjukhuset MAS i Malmö Landstinget i Uppsala län • Uppsala universitet

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapianläggning för cancerpatienter, dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I Huvudrapport 2003-10-15 redovisas SPTC-projektets sammanfattande slutsatser (Sammanfattningsrapporten) och delutredningar (Bilagorna).

Förklaring till framsidans bilder

Protoner ger en bättre behandling än konventionella strålslag vid bröstcancer. Protoner ger lägre stråldos till hjärta och lungor och därmed mindre risk för komplikationer än den mest avancerade konventionella strålbehandlingen med intensitetsmodulerad radioterapi vid vänstersidig bröstcancer då såväl kvarvarande bröst som de intilliggande lymfkörtlarna skall behandlas. Den intensitetsmodulerade behandlingen ger i det här fallet också en för låg dos till delar av målområdena. Den röda linjen markerar måltumörområdena vilka ritats ut av behandlande läkare. Övriga färglinjer är s.k. isodoslinjer, där orange anger 105 % av åsyftad dos i målområdet. Grönt markerar 95 % av åsyftad dos i tumörmålet. Ljusblått anger 90 % respektive 70 %. Mörkblått anger 50 % respektive 30 %. Partiet i mitten på bilden är lungor och hjärta som man vill ska få så liten stråldos som möjligt.

Källa: J. Johansson et al. / Radiotherapy and Oncology 65 (2002), 92.

FÖRSLAG TILL NATIONELLT PROTONTERAPICENTRUM FÖR CANCERPATIENTER

Innehållsförteckning

0. Sammanfattning
 1. Utredningsbakgrund
 2. Utvecklingen av protonterapi
 3. Det medicinska behovet
 4. Kostnadseffektivitet för protonbehandling
 5. Specifikationer för en riksanläggning
 6. Logistik och lokalisering
 7. Investeringskalkyl och finansiering
 8. Tidplan och grindbeslut
 9. Organisation och styrning
 10. Slutsatser och förslag
- Referenser
- Further information *(in English)*
- Project members
- Signatures and acknowledgements *(in English)*
- Annexe 1 SPTC General information *(in English)*
- Annexe 2 Translation of Summary *(in English)*

Sammanfattningsrapporten i Huvudrapporten har tagits fram av SPTC-projektets Projektledningsgrupp och har i sin slutversion granskats och godkänts av SPTC-projektets Styrgrupp.

SAMMANFATTNINGSRAPPORT

0. Sammanfattning

Cancerbehandlingsarsenalen i Sverige bör snarast utökas med möjligheter för strålbehandling med protoner. Denna slutsats har majoriteten av onkologer och sjukhusfysiker som är verksamma inom strålbehandlingsområdet vid landets universitetssjukhus kommit fram till efter en omfattande och fördjupad utredning, vilken presenteras i föreliggande rapport. Utredningarna har gjorts inom SPTC-projektet, vilket startats på initiativ av och med deltagande från alla universitetssjukhus i landet utom Karolinska sjukhuset.

Utredningarna inom SPTC-projektet pekar på bl.a. följande huvudskäl för att bygga upp ett nationellt centrum för protonterapi:

- **Behandlingsnyttan.** Strålbehandling med protoner har kliniska fördelar både som ökad möjlighet till bot och som minskad risk för komplikationer jämfört med även de mest avancerade formerna av konventionell strålbehandling främst vid djupt liggande tumörer nära känsliga vävnader och organ. Särskilt tydliga är dessa fördelar vid barntumörer och skallbastumörer, men klara fördelar verkar finnas också t.ex. för stora grupper prostata- och bröstcancer-patienter. Även andra tumörgrupper kan med fördel behandlas med denna terapiform.
- **Kostnadseffektiviteten.** Strålterapi är en kostnadseffektiv åtgärd vid många cancersjukdomar (6). För specifika patientgrupper är protonterapi i sin tur, enligt SPTC-projektets analyser, klart kostnadseffektiva i förhållande till konventionell strålbehandling vilket leder till samhällsekonomiska vinster vid behandling med protonstrålning.
- **Sverigeperspektivet.** Patientunderlaget i Sverige är tillräckligt för en egen nationell protonterapianläggning. Behandlingsalternativet för aktuella patienter är på sikt att läkare från våra landsting remitterar patienterna till Tyskland eller annat EU-land till en sannolikt högre behandlingskostnad och troligen med risk för kompetenserodering i landet.
- **Den högspecialiserade vårdens krav.** Uppbyggnaden av ett protonterapi-centrum enligt SPTC-förslaget ger möjlighet till att kombinera behovet av en gemensam storskalig satsning med decentraliserad utveckling av både bredd och spetskompetens inom ett medicinskt fält (strålbehandling). Ett nationellt centrum för protonterapi kan visa på en samverkansmodell som kan vara tillämpbar också i andra liknande situationer inom den högspecialiserade vården.

De kliniska bevisen att protoner är väsentligt bättre än konventionella strålslag som fotoner och elektroner är visserligen begränsade men pekar på **medicinska fördelar framför allt vid behandling av solida barntumörer, skallbastumörer, ryggradsnära tumörer, vissa bröst- och lungtumörer, tumörer i huvud- och halsregionen, prostatacancer, ögonmelanom, vissa tumörer i mjukdelar och skelett samt kärlmissbildningar i hjärnan.** Antalet nya cancerfall i Sverige som bedöms ha fördel eller stor fördel av behandling med protoner har beräknats till 2200 – 2500 per år, vilket motsvarar 11-12 % av samtliga cancerpatienter som erhåller strålbehandling.

En nationell protonterapianläggning, vilken lokaliseras till Uppsala och dimensioneras för ungefär 1000 patienter per år, kostar ca 580 MSEK (2003 års penningvärde) i total investeringsutgift och kräver ca 4½ års tid från beslut till driftsstart. Detta innebär att de första patienterna kan behandlas i anläggningen tidigast från slutet av år 2008. Anläggningens kapacitet bedöms vid framtida behov kunna i varje fall fördubblas genom en kombination av mindre tilläggsinvesteringar, bättre kapacitetsutnyttjande, effektiviseringar i det antagna interna processflödet och utökad drifttid till fullt tvåskift. Vid en sådan framtida utveckling kommer betydande minskningar av behandlingskostnaderna per patient att uppnås.

Enligt SPTC-projektets modell för ett nationellt protonterapicentrum skall detta bygga på ”shared governance – distributed competence”, dvs. styrning från deltagande landsting/sjukhus i kombination med involvering och högkvalitativ protonterapikompetens vid landets olika onkologikliniker och sjukhusfysikavdelningar. Med hjälp av avancerad informationsteknologi och telemedicin är detta fullt möjligt och realistiskt. **Ett nationellt centrum blir därför mycket mer än en fysisk resurs i Uppsala. Det blir också en virtuell organisation med förgrening i alla delar av landet som kan bidra till kompetenshöjning och ökad kvalitet i all strålbehandling och därmed i cancervården totalt.** Det blir också en organisation som kommer att bidra till att vi i Sverige behåller och utvecklar kunnande och personell kompetens inom ett medicinskt spjutspetsområde.

Prislistedebiteringen i Sverige idag för en fullständig strålbehandling av en normal prostatacancerpatient (som exempel) uppgår till ca 55 – 75 TSEK. Skulle man prissätta motsvarande behandling i en protonterapianläggning så att full täckning för alla kapitalkostnader och alla service- och driftskostnader erhålls, behöver debiteringen ökas med ca 70% till ca 128 TSEK per patient.

Resultatet av bättre behandlingseffekt för protonterapi, sannolikt bättre överlevnad och mindre biverkningar leder till totala vinster för samhället och för berörda patienter. SPTC-projektet har låtit göra en hälsoekonomisk studie av vinsterna med protonterapi baserat på fyra typfall av cancerpatienter. Resultatet av den hälsoekonomiska studien anger att den **totala hälso- och samhällsekonomiska vinsten per år vid behandling med protonterapi av 925 patienter per år skulle uppgå till 206 MSEK.** För en mindre del av de studerade typfallen skulle strålbehandling med protoner direkt leda till påtagligt sänkta totala behandlingskostnader. Studien är byggd på ett antal antaganden som i sig inte är bevisade, men som kan anses rimliga. Studien ger dock ett kraftfullt stöd för uppfattningen att det är väl värt att så fort som möjligt börja rutinbehandla cancerpatienter med ett antal definierade diagnoser med protonstrålning och att samtidigt bygga ut den praktiska behandlingsmässiga erfarenheten genom målmedveten klinisk behandlingsforskning. Tidigare utveckling inom strålterapiområdet har skett på detta sätt.

Idag finns ett tjugotal anläggningar i världen som behandlar patienter med protonterapi. Därutöver är ett drygt halvdussin (främst i Kina, Japan, USA och Tyskland) under uppförande eller beslutade för byggstart under de närmaste åren. Inom Sveriges närområde uppför kommersiella intressenter i München den första storskaliga anläggningen avsedd enbart för medicinskt bruk. Den kommer att tas i bruk senast 2006. En andra anläggning är planerad för Köln med driftsstart år 2007 och rekryteringen av patienter till anläggningarna, sannolikt även från Sverige, beräknas starta inom något år. **Alternativet till att bygga en nationell anläggning för protonstrålning i Sverige kommer på sikt inte att vara att fortsätta enbart med konventionell radioterapi utan att i stället skicka vissa utvalda patientgrupper för behandling i Tyskland eller annat EU-land.** Detta kan antas medföra högre behandlingskostnader och en svårare behandlingssocial situation för berörda patienter. Dessutom kommer under sådana omständigheter svensk radioterapi troligen att få svårigheter att bibehålla kompetens och rekrytera nya specialister.

Dilemmat i den aktuella beslutssituationen är att ett enskilt svenskt landsting knappast själv kan ta den risk och den stora investering det innebär att anlägga ett nationellt centrum. Detta är ett typiskt problem inom den högspecialiserade sjukvården. Några organ eller resurser för ett statligt engagemang finns inte heller i nuläget. **Hälso- och sjukvården i Sverige måste söka sig nya former för investeringssamverkan mellan flera landsting.** SPTC-projektet har drivit sitt

utredningsarbete i frivillig samverkan på ett sätt som förhoppningsvis kan peka på möjligheter i detta avseende för framtiden.

Som avslutning vill SPTC-projektet föreslå följande:

- **att en nationell anläggning för protonterapi, lokaliserad till Uppsala, byggs enligt den dimensionering och preliminära anläggningsspecifikation som beskrivits inom olika avsnitt av föreliggande rapport;** att man samtidigt förbereder och skapar den funktionella och logistiska struktur som krävs för ett rikscentrum byggt på principen 'shared governance – distributed competence'
- att hälsovårdshuvudmän i Sverige tar de rambeslut beträffande övergripande styrning, organisation och finansiering för ett rikscentrum för protonterapi som är nödvändiga för att starta upphandling; att nödvändiga avtal utarbetas för att formalisera rambesluten beträffande styrning, organisation och finansiering.

SPTC-projektet kommer nu att överlämna sin utredning om ett nationellt protonterapicentrum fysiskt placerat i Uppsala till uppdragsgivarna och till hälsopolitiska beslutsfattare i Sverige för bedömning och vidare analys av möjligheter och former för att gå vidare.

1. Utredningsbakgrund

En svensk nationell expertgrupp för avancerad strålbehandling av cancer-patienter med hjälp av protonterapi eller annan jonterapi diskuterade under åren 2001- 2002 förutsättningarna för en nationell anläggning för sådan terapi. Under november 2002 redovisade också Cancerfondens särskilda utredning beträffande långsiktiga satsningar på forskning inom strålbehandlingsområdet sitt slutbetänkande (3). Baserat på dessa båda genomgångar kom expertgruppen i december 2002 i stort sett i enighet fram till en gemensam uppfattning beträffande ett antal nyckelfrågor (anläggningstyp, strålslag, projektdirektiv, principerna för hur ett nationellt projekt kan drivas, lokaliseringsort, o.s.v.) avseende en nationell anläggning.

På grundval av expertgruppens uppfattning startade i januari 2003 ett nationellt projekt för ett svenskt protonterapicentrum, SPTC-projektet, med formellt mandat från samtliga universitetssjukhus i Sverige utom Karolinska sjukhuset. KS har deltagit med en observatör i projektets styrgrupp. Resurser för att i denna fas driva projektet tillhandahölls av deltagande universitetssjukhus och dessutom tillskotts medel av Landstinget i Uppsala län och Uppsala Universitet. Projektets mål fastställdes till *att* under året ta fram ett fördjupat beslutsunderlag, *att* arbeta för nödvändig förankring samt *att* försöka erhålla erforderliga beslut och investeringsmedel för att starta projektering och byggande av ett nationellt centrum för protonterapi.

I mandatet och styrdirektiven för projektet lades vissa inriktningsbeslut fast. Ett rikscentrum bör vara en nationell behandlingsresurs för **intensitetsmodulerad** protonterapi med samtidig kapacitet för väsentlig klinisk behandlingsforskning. Centret skall förläggas till Uppsala, som är den enda plats i Sverige där man har egen praktisk erfarenhet av protonterapi. Även i övrigt uppfyller Uppsala väl de krav som kan ställas för lokaliseringsorten för ett rikscentrum för avancerad protonterapi. En målsättning är att behandlingsanläggningen skall försörjas av kompetens från hela landet med hjälp av modern informationsteknologi. Detta för att säkerställa en kontinuerlig och god kompetensförsörjning och en hög grad av delaktighet inom professionen. Genom ett decentraliserat handläggande kan förberedelse och uppföljning av patienter göras på ett rationellt och effektivt sätt som också stimulerar nationell samsyn i bedömningen av behandlingsindikationer och ökar möjligheterna till effektiv klinisk forskning.

SPTC-projektet har letts av en styrgrupp med representanter från samtliga deltagande universitetssjukhus. Det har organiserats med en projektledningsgrupp och fem arbetsgrupper. Dessutom har vissa utredningsuppdrag lagts ut på extern expertis. Huvuddelen av utredningsarbetet har dock utförts av SPTC-projektets deltagare själva. Styrgruppen kommer under 2003 att ha genomfört heldagsmöten i januari (Uppsala), mars (Umeå), juni (Östra Greve, Skåne, 2-dagarsmöte), september (Linköping) och december (Göteborg). Vid några av mötena har också deltagare från övriga skandinaviska länder deltagit. Övriga grupper inom projektet har totalt genomfört ett fyrtiotal protokollförda möten samt gjort studieresor till existerande och planerade protonterapianläggningar i Europa och USA. Heldagsgenomgångar med samtliga kända leverantörer i Europa och Japan av nyckelfärdiga anläggningar för protonstrålning har genomförts. Ett tvådagars symposium, Nordic Workshop on Proton Radiotherapy, med inbjudna föreläsare med egen djup erfarenhet av protonterapi har anordnats i oktober. SPTC-projektet har tagit initiativ till eller genomfört ett tiotal fördjupade delutredningar som stöd för genomgången av förutsättningarna för en svensk nationell anläggning för protonterapi.

I Bilaga 1 till Huvudrapporten redovisas grundläggande styrdirektiv och mål för SPTC-projektet samt projektdeltagare och organisation för projektet.

SPTC-projektets fördjupade delutredningar är nu slutförda och analyserna och slutsatserna från dessa delutredningar sammanfattas i föreliggande sammanfattningsdel av Huvudrapporten och redovisas mer detaljerat i bilagorna till Huvudrapporten.

2. Utvecklingen av protonterapi

Kirurgi och strålbehandling (radioterapi) är idag de viktigaste metoderna för behandling av cancer. Strålbehandling har använts länge, men har särskilt under det senaste decenniet blivit alltmer exakt och effektiv. Detta är till stor del en följd av ökade möjligheter att lokalisera, avbilda och behandlingsplanera tumörer.

Vid konventionell radioterapi utnyttjas i dag högenergetisk röntgenstrålning för behandling av djupt liggande tumörer. Med detta strålslag är det oundvikligt att också bestråla kringliggande normalvävnad till relativt höga doser. Detta har i vissa fall en underordnad betydelse men, i flera fall påtagliga konsekvenser t.ex. när tumör och strålkänsliga normala vävnader gränsar till varandra. Ett annat sådant exempel är vid behandling av barn och yngre där en förhållandevis låg dos i en stor volym av kroppen medför ökad risk för strålningsinducerade tumörer senare i livet. Dessa problem kan minskas avsevärt genom användning av protonstrålning. Den praktiska medicinska effekten blir att man i många fall kan öka dosen till tumören utan att öka risken för biverkningar, vilket ökar möjligheten för framgångsrik behandling. Alternativt kan man behålla dosen i tumören men reducera risken för biverkningar. S.k. intensitetsmodulerad protonstrålning ger dessutom särskilt goda möjligheter att nästan helt koncentrera strålningen till tumörvolymen även om denna är mycket oregelbunden, voluminös och djupt liggande. För dessa tumörfall, vilka inte är helt ovanliga, innebär protonbehandling klara fördelar (även) jämfört med de mest avancerade formerna av konventionell radioterapi.

De fysikaliska egenskaperna hos protonstrålfält, vilka är grunden för de fördelar som beskrivs i föregående stycken, var tidigt kända. Redan 1946 föreslogs att dessa egenskaper skulle användas inom strålningsonkologin. Medicinsk behandling med protonstrålning kom att genomföras främst som ett bihang till den omfattande kärnfysikaliska forskning som efter andra världskriget drevs vid ledande universitetscentra i USA och Europa. Uppsala Universitet (nuvarande The Svedberglaboratoriet, TSL) var jämte Harvard och Berkeley i USA föregångare och behandlade

redan 1957 de första patienterna med proton-strålning. Fram till idag har totalt ca 33.000 patienter i världen behandlats med protonstrålfält, därav ca 23.000 de senaste tio åren (5).

Ett av skälen till den långsamma utvecklingen inom protonterapiområdet har varit att det tidigare inte funnits några dedicerade medicinska anläggningar för protonbehandling. Det har inte heller förrän i slutet av 1990-talet funnits kommersiellt tillgängliga och någorlunda utprövade helhetslösningar för en protonanläggning. På leverantörssidan har en kraftfull expansion skett under de senaste tre till fyra åren i samband med att de långsiktiga marknadsutsikterna blivit tydligare i takt med den kliniska acceptansen av protonbehandling. Den rent tekniska komplexiteten i ett protonterapisystem skall inte undervärderas men baserat på genomförda utredningar inom SPTC-projektet kan man göra bedömningen att det idag i världen finns minst fyra kompetenta industriella leverantörer av i stort sett nyckelfärdiga anläggningar för protonterapi. (Se Bilaga 4 'Val av utrustning för strålbehandling med protoner').

Ett annat skäl till den långsamma utvecklingen är att den diagnostiska arsenalen, dosplaneringssystemen och den detaljerade kontrollen av strålidosfördelningen inte varit tillräckligt utvecklade för att man skulle kunna helt utnyttja de teoretiska fördelarna med protonterapi. Sedan några år har situationen förändrats. Exempelvis har redan idag alla universitetssjukhus i Sverige de kringresurser (röntgen, datortomografi, nukleärmedicin, magnetresonansavbildning, osv.) som krävs för optimalt utnyttjande av en eventuell protonterapianläggning.

Idag finns ett tjugotal anläggningar i världen som behandlar patienter med protonstrålning. (5). De två största, vilka också är dedicerade medicinska anläggningar, ligger i Loma Linda, CA USA (startår 1990, 1000 patienter per år) respektive Boston, MA USA (Massachusetts General Hospital/Northeast Proton Therapy Center, startår 2001, beräknad kapacitet: 700 patienter per år). Därutöver är ett drygt halvdussin (i Kina, Japan, USA, Tyskland,) under uppförande eller beslutade för byggstart under de närmaste åren. Inom Sveriges närområde uppför kommersiella intressenter i München (ProHealth AG) den första storskaliga anläggningen avsedd enbart för medicinsk behandling. Anläggningen kommer att tas i bruk någon gång 2005-2006. En andra anläggning är planerad för Köln med driftsstart 2007 och rekryteringen av patienter till anläggningarna, sannolikt även från Sverige, beräknas starta inom något år.

Bedömningen är att vi nu står inför ett genombrott. Förmodligen kommer det dock aldrig att finnas en protonterapianläggning på varje universitetssjukhus. Därtill är patientunderlaget med den kunskap som finns idag alltför litet. Enligt SPTC-projektets patientstudie finns idag underlag för en anläggning i Sverige. (Se Bilaga 2 'Antalet patienter aktuella för protonterapi').

Forskningsanläggningar för behandling med lätta joner finns idag i Tyskland (Darmstadt) och i Japan (Chiba och Hyogo). I Heidelberg byggs f.n. en medicinskt dedicerad anläggning för behandling med protoner och lätta joner (beräknad driftsstart år 2007) och en liknande anläggning planeras i Milano. Fram till idag har cirka 2000 patienter behandlats med kol- och andra joner. I USA tycks för närvarande inga anläggningar för lätta joner planeras utan där koncentrerar man sig på uppförande av protonanläggningar på ett flertal platser.

3. Det medicinska behovet

Varje år upptäcks ca 45 000 nya fall av cancer i Sverige. Av dessa kan drygt hälften botas helt och hållet (enligt aktuell statistik från Epidemiologiskt centrum, Stockholm). För ungefär hälften av de cancerfall som botas uppnås lokal tumörkontroll och bot genom kirurgi enbart. Ungefär en fjärdedel kan botas genom enbart strålbehandling. För en stor del av återstående botade fall uppnås lokal tumörkontroll och bot genom en kombination av kirurgi och strålbehandling. En begränsad del botas av cytostatika eller en kombination av kirurgi, strålbehandling, cytostatika och annan medicinsk behandling. Samtidigt uppskattas att kostnaderna för strålbehandling endast uppgår till fem procent av den totala kostnaden för cancervården i Sverige (6) .

Protonterapi kommer under överskådlig tid troligen att vara mer kostsam än konventionell radioterapi, i varje fall om man inkluderar kapitalkostnaderna. För väl selekterade tumörmålgrupper kommer protonbehandling dock att leda till gynnsammare behandlingsutfall än konventionell strålterapi och kommer därför totalt sett att vara en förhållandevis billig behandlingsmodalitet.

Arbetsgruppen Klinik inom SPTC-projektet har genomfört en ingående analys och beräkning av antalet patienter i Sverige som är lämpliga för protonterapi. Beräkningarna har gjorts utifrån aktuell statistik om tumörförekomst, antal patienter lämpliga för strålbehandling, vetenskapligt stöd från kliniska behandlingsstudier och kunskap om olika tumörers dos-responssamband. Resultaten av utredningen redovisas i Huvudrapportens Bilaga 2 'Antal patienter aktuella för protonterapi'. Arbetsgruppen har också berört diagnostik vid tumörbehandling, frågan om strålslag i en avancerad cancerbehandlingsanläggning (protoner eller lätta joner), förutsättningarna för klinisk forskning inkl forskning inom strålningsfysik och biologi i en nationell anläggning samt dimensionering och tillgänglighet i en protonterapianläggning sett ur ett kliniskt perspektiv. De radiobiologiska förhållandena för protoner och lätta joner har behandlats i ett kapitel i Bilaga 4 'Val av utrustning för strålbehandling med protoner'. SPTC-projektets sammanfattande bedömning är att kunskapen om och patientunderlaget för behandling med lätta joner är otillräckliga för att under överskådlig tid motivera en anläggning för lättjonsterapi i Sverige. Däremot bör forskningen och kunskapsuppbyggnaden kring behandling med koljoner vid utländska anläggningar, främst DKFZ i Heidelberg, fortsatt följas noggrant av berörda specialister i Sverige.

T.o.m. år 2002 har totalt drygt 33.000 protonbehandlingar getts vid de centra för protonterapi som finns i världen (5) . Trots detta saknas nästan helt kontrollerade studier. Detta betyder inte att det inte går att dra slutsatser om protonterapiens värde. Kliniska resultat som ej skulle kunna ha nåtts med andra tekniker har nåtts vid protonterapibehandling t.ex. av uveala melanom (flera tusen patienter), skallbastumörer som chordom och kondrosarkom (några tusen patienter), solida tumörer hos barn. Arbetsgruppen har dock bildat sig en systematisk uppfattning om dessa och andra tänkbara indikationer, trots avsaknaden av formell klinisk evidens, genom litteraturgenomgångar, analys av modellstudier och bedömningar av protonterapiens fördelar för olika indikationer baserat på väl kända fakta om dosfördelning och radiobiologi för protonbestralning. Utgångspunkten har varit insikten om att strålbehandling med protoner i stället för konventionella strålslag har fördelar framför allt vid icke spridda, djupt liggande tumörer nära känsliga vävnader och organ. Klinikarbetsgruppen redovisar i Bilaga 2 sina detaljerade analyser för varje aktuell indikation.

Även om de kliniska bevisen är begränsade summerar arbetsgruppen medicinska fördelar framför allt vid solida barntumörer, skallbastumörer, ryggradsnära tumörer, vissa bröst- och lungtumörer, tumörer i huvud- och halsregionen, prostatacancer, ögonmelanom, vissa tumörer i mjukdelar och

skelett samt kärllmissbildningar i hjärnan. Jämförelserna har i varje enskilt indikationsfall gjorts i förhållande till de mest avancerade metoderna för konventionella strålslag för den aktuella indikationen. Samtidigt måste man konstatera att de mest avancerade konventionella strålbehandlingsmetoderna (t.ex. IMRT) ännu inte används regelmässigt i Sverige. Skulle jämförelsen gjorts med mer ”klassisk” radioterapi skulle fördelarna för protonterapi varit ännu större.

Arbetsgruppen beräknar att antalet nya fall cancerfall i Sverige som bedöms ha fördel eller stor fördel av bestrålning med protoner uppgår till 2200 – 2500 patienter per år, vilket motsvarar 11-12 % av samtliga cancerpatienter som erhåller strålbehandling.

Arbetsgruppen understryker vidare i sin analys att ett uttalat mål för ett rikscentrum för protonterapi bör vara att i kliniska studier visa hur stora fördelarna är med protoner jämfört med nuvarande eller framtida konventionell strålterapi. Ambitionen i en sådan anläggning bör vara att majoriteten eller minst 80 % av de svenska patienterna skall behandlas i kliniska prospektiva protokoll. Gruppen har separat för varje diagnos identifierat behovet av klinisk behandlingsforskning och också kort beskrivit mest lämplig studiedesign. Det förutsätts därvid att studierna diskuteras fram på nationell (nordisk) basis, exempelvis inom ramen för regionala/nationella vårdprogramgrupper eller Cancerfondens planeringsgrupper. Huvudman och medprövare för studierna blir de som är mest intresserade av och lämpliga för denna funktion. Ambitionen bör vara att ansvaret för studierna och deras genomförande skall ske decentraliserat i Sverige utifrån det forskningsintresse och den kompetens som föreligger.

4. Kostnadseffektivitet för protonbehandling

SPTC-projektet har uppdragit åt Stockholm Health Economics att göra en hälsoekonomisk studie av vinsterna med protonterapi (Bilaga 3 'Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness'). Studien har gjorts baserat på fyra typfall av cancerpatienter (vilka också belysts i SPTC-projektets patientunderlagsrapport): vänstersidig bröstcancer, prostatacancer, cancer i huvud- och halsregionen samt medulloblastom (barncancerpatienter). En Markov kohort simuleringsmodell användes av utredarna för att simulera levnadsutvecklingen för de studerade patientgrupperna. En omfattande litteraturgenomgång användes som bas för modellbeskrivningen och patientgruppssimuleringarna. Primära utfallsmått var kostnader och kvalitetsjusterade överlevnadsår (QALY). Investeringskostnaden för en protonterapianläggning uppskattades till 580 MSEK.

Resultatet av den hälsoekonomiska studien anger att den totala hälso- och samhällsekonomiska vinsten per år vid protonbehandling av 925 patienter/år med dessa diagnoser skulle uppgå till ca 206 MSEK. För en mindre del av de studerade typfallen skulle protonbehandling direkt leda till påtagligt sänkta totala behandlingkostnader därför att sena biverkningar, vilka medför ökade kostnader för samhället, minskar och för tidig död i senkomplikationer undviks. Studien är naturligtvis byggd på ett antal antaganden som i sig inte är bevisade, men kan anses rimliga. Samtidigt kan man emellertid hävda att flera av de 'klassiska' protonbehandlingsindikationerna – t.ex. skallbastumörer, ögonmelanom, arteriovenösa missbildningar – ej medtagits i simuleringsstudien. Om man hade haft resurser att bygga ut studien att omfatta också några av dessa patientkategorier är det rimligt att anta att simuleringsutfallet hade blivit ännu mer positivt än vad som rapporterats i studien.

Studien ger ett kraftfullt stöd för uppfattningen att det är väl värt att så fort som möjligt börja rutinbehandla vissa cancerpatienter med protonstrålning och att samtidigt bygga ut den

behandlingsmässiga erfarenheten genom målmedveten klinisk behandlingsforskning. Tidigare utveckling inom strålterapiområdet har skett på detta sätt.

Avslutningsvis vill SPTC-projektet här göra reflektionen att den genomförda studien illustrerar vikten av en noggrann och individuell selektion av de patienter som bör behandlas med protonstrålning. Strålmålen skall naturligtvis väljas för de situationer där protonterapi har särskilda fördelar (dvs nära känslig frisk vävnad). För majoriteten av prostatacancerpatienter, t.ex., finns redan väl fungerande terapimodaliteter. För en mindre grupp prostatacancerpatienter med lokalt avancerade tumörer förefaller protonbehandling överlägsen. SPTC-projektets patientunderlagsstudier ger en mycket god startgrund för en sådan patientselektering. Det är också viktigt, enligt SPTC-projektets uppfattning, med fortsatta fördjupade hälsoekonomiska studier knutna till verksamheten vid ett nationellt centrum för protonterapi. I ett internationellt perspektiv har vi i Sverige (och Skandinavien) särskilt goda förutsättningar för att bygga upp en klinisk och även behandlingsekonomisk kunskapsbas kring de patienter som kommer att behandlas med protonterapi.

5. Specifikationer för en riksanläggning

Arbetsgruppen Anläggning/Fysik inom SPTC-projektet har tagit fram ett fördjupat underlag och preliminär specifikation beträffande val av utrustning för strålbehandling med protoner. I gruppens uppdrag ingick även att bedöma möjligheten att bygga ut anläggningen för behandling med andra typer av joner än protoner. Arbetet i gruppen har bedrivits med hjälp av studiebesök hos användare och tillverkare, sammanträden, telefonmöten, diskussioner och litteraturgenomgångar. Gruppens slutrapport redovisas i Bilaga 4 'Val av utrustning för strålbehandling med protoner'.

Anläggningsgruppen har också utvärderat en ombyggnad av den anläggning vid The Svedberglaboratoriet (TSL) i Uppsala, där Akademiska sjukhuset sedan drygt fyrtio år driver en begränsad protonbehandlingsverksamhet. Det preliminära resultatet av denna utvärdering redovisas i Bilaga 5 'Ombyggnad av TSL'.

Vägledande för Anläggningsgruppens arbete har varit att utreda förutsättningarna för en utrustning som uppfyller SPTC:s krav på hög säkerhet och tillgänglighet samt minst 230 MeV protonenergi i en anläggning, vilken direkt från start är dimensionerad och organiserad för storskalig strålbehandling av cancerpatienter rutinemässigt och i kliniska behandlingsstudier.

I en rutinbehandlingsanläggning måste kraven på säkerhet och god kvalitet i behandlingen ha högsta prioritet. Som ett led i denna prioriterade strävan anser arbetsgruppen att ambitionen skall vara att från början akkreditera verksamheten inom anläggningen och inom organisationen för ett nationellt centrum för protonterapi.

Mot bakgrund av egna utredningar och övrigt arbete inom SPTC föreslås en anläggning med accelerator och strålleveranssystem som är kopplat till tre behandlingsrum varav två är utrustade med isocentriska gantryn för patientbehandlingar och ett är inrett med en horisontell fast stråle för patientbehandlingar, strålfältskontroll, dosimetri och övrig kvalitetssäkring. Protonstrålfält för strålbehandling kan produceras med såväl cyklotroner som synkrotroner. Kraven på stråltransport och kontrollsystem är lika för de två acceleratoralternativen. Servicebehoven bedöms också vara likvärdiga. Båda accelerationsprinciperna bedöms uppfylla SPTC:s behov.

Utrustning och byggnad bör dimensioneras så att det på sikt är möjligt att förse den fasta strålen med ett gantry i likhet med de andra två behandlingsrummen. Plats för ytterligare ett behandlingsrum i anläggningen bör reserveras eller förberedas för byggnadsexpansion.

Svepta strålar ger bättre dosfördelningar än passivt spridda. Med tillgång till svept stråle slipper man hantera olika filter och kollimatorer, som vid passiv spridning måste bytas för varje strålfält. Arbetsgruppen anser att strålfälten skall skapas med hjälp av en scannande smal stråle, som kan täcka en yta av upp till 30x40 cm². Det bör noteras att ingen tillverkare i dag kan uppvisa ett svepsystem i kliniskt bruk, men de flesta lovar att leverera inom SPTC:s tidsram.

Behovet av diagnostisk utrustning i Uppsala avser främst lägeskontroll före och under behandling. En första kontroll av patientens och tumörens läge sker på en mobil behandlingsbrits i lokaler utanför behandlingsrummen. Två förberedelserum per behandlingsrum ska vardera vara utrustade med en datortomograf till vilka de mobila patientbritsarna ska kunna ”dockas”. Gantryt skall vara utrustat med minst 2 direktdigitala röntgenavbildningssystem för lägeskontroll av patient och tumör i slutlig behandlingsposition. Dessa skall vara integrerade med acceleratorm och dess kontrollsystem och klara att automatiskt finjustera patientläget. Även förberedelserummen bör vara utrustade med samma bildsystem. Vidare ska system för direkt jämförelse med aktuella DRR (digitalt rekonstruerade röntgenbilder) från dosplaneringssystemet finnas i behandlingsrummen. Anläggningen bör dimensioneras för att vid behov i ett senare skede kunna installera ytterligare diagnostikutrustning.

En förutsättning för ett effektivt utnyttjande av resurserna vid ett nationellt centrum är att alla deltagande sjukhus har samma typ av dosplaneringssystem, gemensamma rutiner för patientuppläggning och ett gemensamt långtidsarkiv. En av SPTC-projektets grundförutsättningar är att all behandlingsplanering och förberedelse förutsätts ske på respektive hemortssjukhus. Detta kräver ett gemensamt dosplaneringssystem för alla sjukhus som är anknutna till SPTC-anläggningen. Detta system behöver vara i drift i god tid innan planerad start av patientbehandlingar. Dosplaneringssystemet skall kunna kommunicera med behandlingsutrustningens kontroll- och verifikationssystem. Dosplanerings-systemet skall också kunna understödja olika system för verifikation av patientuppläggning.

Säkerhetsaspekterna kring överföring av patientdata mellan hemortssjukhuset och behandlingsanläggningen är kritiska för att garantera informationsflödet mellan hemmakliniken och behandlingsenheten. Deltagande sjukhus måste ansvara för att deras olika diagnostiska enheterna kan kommunicera med IT-systemen inom SPTC-anläggningen, liksom för rondresurser och resurser för telekommunikation. Projektet behöver tillgång till ett landsomfattande, väl utbyggt och säkert datanätverk med hög kapacitet och tillgänglighet som möjliggör ett distribuerat arbetssätt. Detta högkapacitetsnät finns redan idag i form av Sjunet (sjukvårdens nät). Detta förutsätter också att deltagande sjukvårdsdistrikt etablerar fasta samverkansformer för dosplanering, rondverksamhet, etc. för protonterapipatienter.

Joner, såväl protoner som lätta joner, ger dosfördelningar som är fördelaktigare än de som kan fås med konventionella strålslag. Det ligger en stor vinst ur dosfördelningssynpunkt med att gå från fotoner/elektroner till protoner. SPTC-projektet har efter ingående överväganden av radiobiologi, strålningsfysik och idag känd klinisk erfarenhet kommit fram till att uppskattningsvis i högst 1/5 av de patientfall som bedöms ha nytta av behandling med protoner/lätta joner skulle en behandling med lätta joner (exempelvis koljoner) vara mer optimal än en behandling med protoner. I ett antal behandlingssituationer tänkbara för protonbehandling, t.ex. barncancertumörer, är behandling med lätta joner direkt olämplig. Det är svårt att ha en uppfattning om antalet cancerfall i Sverige där behandling med lätta joner skulle ge ytterligare fördelar framför protoner då de redovisade kliniska erfarenheterna är mycket begränsade. De biologiska effekterna av lätta joner är dessutom ofullständigt kända vilket gör teoretiska beräkningar osäkra. Dessutom finns det idag enligt SPTC-

projektets uppfattning inga leverantörer som kan eller är villiga att ta ansvar för en nyckelfärdig lättjonsanläggning. Kostnaden för en lättjonsanläggning är därför svår att bedöma men informella leverantörsuppskattningar anger storleksordningen 2-3 gånger dyrare än en protonterapi-anläggning om man utgår från jämförbara specifikationer avseende leveransåtagande, driftssäkerhet, svepsystem, övervakningssystem, patientgenomflöde etc. Detta beror på att accelerators, strålleveranssystem och gantries måste dimensioneras väsentligt större för att kunna accelerera ännu tyngre partiklar än protoner och leverera stråldosen exakt i målvolymen. Ett gantry för den planerade lättjonsanläggningen i Heidelberg beräknas väga ca 650 ton medan gantries för en protonanläggning väger upp till 130 ton. Även protoner kan genereras i en lättjonsanläggning men det blir ett mycket dyrt sätt att producera dem jämfört med protoner i en dedicerad protonterapi-anläggning. Anläggningsgruppen har därför kommit till slutsatsen att ett nationellt centrum för avancerad strålbehandling i utgångsläget inte skall dimensioneras för behandling med lätta joner. Möjligen kan tomtyta för en eventuell framtida utbyggnad reserveras.

6. Logistik och lokalisering

Logistik

Arbetsgruppen Logistik med medlemmar både från klinik- och fysiksidan inom SPTC-projektet har utrett logistik och arbetsflöde för ett nationellt centrum för protonterapi. I utredningsuppdraget har ingått att genomlysas patienthantering, utrustning, tekniska och patientindividuella kvalitetssäkringsåtgärder, behandlingsupplägg, dataflöden och IT-system, kommunikations- och journalöverföringssystem samt bemanning och kompetensförsörjning. Utredningen har avsett förhållandena såväl vid deltagande hemmakliniker som i själva protonterapi-anläggningen och har dokumenterats bl.a. i ett preliminärt processflödesschema för hela verksamheten. Gruppens slutrapport återges i Bilaga 6 'Logistik och processflöde i en nationell anläggning för protonterapi'.

Utgångspunkten för gruppens arbete har varit den grundläggande samverkansmodellen för SPTC-projektet och de dimensioneringsbedömningar som gjorts av arbetsgrupperna Klinik och Anläggning. Patienterna utreds och behandlingsplaneras vid respektive hemmaklinik, får strålbehandling där men om kompletterande protonterapi bedöms vara lämplig genomförs proton-behandlingen med nödvändiga kontroller av akut toxicitet vid den nationella anläggningen. Patienten kontrolleras och följs därefter vid hemmakliniken. Huvudansvaret för patientstöd och rådgivning ligger på hemmakliniken. Eventuell annan samtidig terapi samordnas med den onkologiska kliniken vid Akademiska sjukhuset i Uppsala. Onkologkliniken i Uppsala måste också ha viss beredskap för att omhänderta patienter när uppkomna akuta tillstånd kräver större sjukvårdsresurser än vad SPTC kan erbjuda. En annan bärande princip är att majoriteten av patienter skall behandlas i prospektiva protokoll, vilka skall ha genomgått forskningsetisk granskning. Information om respektive studie och informerat samtycke skall i majoriteten av fall därvid ske vid hemmakliniken.

Anläggningen skall i sitt grundutförande dimensioneras för att årligen kunna behandla 1000 patienter med i medeltal 15 fraktioner, d.v.s. totalt 15.000 fraktioner per år. För två gantries innebär detta 20 minuter per patient och behandlingsrum, 55 effektiva behandlingstimmar per vecka, 48 veckor per år, 95% genomsnittlig stråltillgänglighet. Två gantries plus ett behandlingsrum med horisontell stråle, vilket initialt ej utnyttjas för behandling, betyder ökade möjligheter att hantera driftsstörningar och att garantera att det oeftergivliga kravet på drifts- och behandlingssäkerhet uppfylls.

I Logistik-gruppens förslag utförs behandlingen vid anläggningen i två moment. I ett förberedelserum får patienten klä om sig och placeras i en fixerad position på ett behandlingsbord med flyttbar överdel. Innan patienten flyttas till själva behandlingsrummet verifieras patientens och tumörens exakta läge med t.ex. datortomografi. I fixerat läge på dockningsöverdelen transporteras sedan patienten till behandlingsrummet för ytterligare verifiering av position samt behandling. Genomsnittlig total tid för per patient i behandlingsrummet har inom SPTC-projektet uppskattats till 20 minuter.

Bemanningen av protonterapianläggningen (med personal både för behandling, driftskontroll, grundläggande teknisk service och administration/IT) har uppskattats till ca 36 årsanställda. Logistikgruppen understryker – precis som andra, generella utredningar inom strålterapiområdet (3) – att behovet av personal med rätt kompetensprofil för anläggningen och behovet av specialutbildning för olika personalkategorier är stort. Det kommer att vara helt kritiskt för funktionaliteten av ett nationellt centrum för protonstrålning att personal- och utbildningsfrågor ägnas mycket stor uppmärksamhet långt innan själva anläggningen tas i praktisk drift. Detta beräknas tidigast kunna ske i slutet av år 2008 och förberedelsetiden fram till dess kan tyckas väl tilltagen. Detta är sannolikt dock i praktiken ej alls fallet för de viktiga personal- och kompetensaspekterna för ett nationellt centrum.

Logistikgruppen konstaterar avslutningsvis i sin rapport, liksom Anläggningsgruppen, att ett nationellt centrum byggt på distribuerad samverkan kommer att som förberedelse kräva fördjupade utredningar på ett antal områden, där en nationell standardisering (eller i varje fall övergripande systemsammankoppling) sannolikt blir en förutsättning för att ett rikscentrum skall fungera friktionsfritt. Logistikgruppen framhåller särskilt följande områden:

- System för gemensamma konferenser och ronder
- Gemensamma protondosplaneringssystem
- Journal-, bild- och arkiveringssystem
- Rutiner och utrustning för patientpositionering och fixation
- Kvalitetskontrollsystem

Lokalisering

SPTC-projektet har genom externa byggnadskonsulter utrett byggnadskostnader och tidplan för nyproduktion av en nationell protonterapianläggning. Baserat på utredningen bedömer SPTC-projektet att den bästa lokaliseringen är invid Dag Hammarskjölds väg utanför men omedelbart intill och kulvertanslutet till Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Denna lokalisering uppfyller alla uppställda krav på grundstabilitet, byggnadsutformning, lokalbehov, tillgänglighet och expansionsmöjligheter. Den skisserade byggnaden mäter 41 x 61 kvm i bottenplanet och är tre våningar hög, varav en under mark. Ovanpå protonterapianläggningen planeras preliminärt ett trevåningars patienthotell på 120 rum varav Akademiska sjukhuset för generella behov skulle disponera ca 2/3 och protonterapianläggningen ca 1/3. Patienthotellet ligger dock utanför SPTC-projektets ansvar och är en separat och parallell beslutssituation för Akademiska sjukhuset. Tomten vid Dag Hammarskjölds väg disponeras av Uppsala Universitet, som gett ett icke bindande förhandslöfte att marken kan disponeras för en riksanläggning för protonbehandling. Tomten är idag obebyggd. På lång sikt bedöms det finnas tillräckliga expansionsytor för att utvidga anläggningen att omfatta också behandling med tyngre partiklar än protoner. Den totala byggnadskostnaden (exklusive hotelldelen) beräknas uppgå till 146 MSEK i 2003 års penningvärde. Kostnadsalkylen har baserats på en preliminär rumsbehovsanalys och innehåller i sig ett generellt påslagsbelopp på 20 % för oförutsedda utgifter. Förprojektering och upphandling beräknas kräva en tid av ca 18 månader samt beräknas inklusive bygglidning att kosta 18 MSEK utöver själva byggnadskostnaden. Byggnaden kan enkelt

färdigställas inom en 18-månadersperiod efter byggstart, vilket kommer att vara ett krav för att garantera att anläggningen som helhet blir driftsklar inom tre år från start. Utredningen om lokalisering och kostnader redovisas i Bilaga 7 'Lokalisering och byggnadskostnader'.

7. Investeringskalkyl och finansiering

Strategisk kalkyl eller besluts kalkyl

Det finns åtminstone två olika (kompletterande) förhållningssätt till en ekonomisk förkalkyl för en investering i en rixsanläggning för protonterapi. Det första förhållningssättet utgår från det vårdstrategiska perspektivet. Man fokuserar då på den nya teknologins (i detta fall protonterapi-centrums) bidrag till ny klinisk kunskap, kompetenshöjning och skydd mot framtida vårdfördring. Med det första besluts perspektivet tar man främst in de övergripande men svårkvantifierade medicinska och kompetensmässiga skälen för ett beslut. Man utgår då från att när investeringen väl är gjord och man skall göra kalkyler som underlag för t.ex. prissättningen på tjänster från en rixsanläggning, kan man bortse helt från kapitaldelen. Investeringen kan betraktas som genomförd och kapitalutgiften har man haft, sett ur ett nationalekonomiskt perspektiv, oavsett om/hur anläggningen utnyttjas. Man kan därmed prissätta sina tjänster helt baserat på verkliga driftskostnader i anläggningen (exklusive kapitalkostnader). Det har emellertid känts otillräckligt för SPTC-projektet att enbart utgå från detta perspektiv särskilt som en stor nationell investering inom den högspecialiserade vården kommer att kräva medverkan från många landsting med olika ekonomiska utgångspunkter och med behov av en högre grad av konkretion i kalkylsiffrorna.

Det andra förhållningssättet utgår från ett mer traditionellt industriellt perspektiv. Utgångspunkten är att man måste ta ställning till och prioritera mellan ett antal olika i sig nödvändiga investeringsalternativ med olika mönster av betalningsströmmar. Med det andra besluts perspektivet utgår man från samtliga in- och utbetalningsströmmar (d.v.s. inklusive alla kapitalkostnader) knutna till investeringsobjektet, i vårt fall ett nationellt centrum för protonterapi. I det följande beskrivs utformningen av och resultaten från den investeringskalkyl som använts inom SPTC-projektet.

Investeringskalkyl

Olika alternativ för storlek och bemanning mm för en nationell protonterapianläggning har analyserats inom SPTC-projektet med en för ändamålet särskilt byggd kalkylmodell med grunddatamoduler för investeringsutgifter, driftskostnader och intäkter. Kalkylmodellen och -resultaten beskrivs närmare i Bilaga 8 'Kalkylunderlag och investeringskalkyl'.

Grundalternativet i Investeringsutgiftsmodulen utgörs av ett komplett nationellt protonterapi centrum i enlighet med anläggningsspecificeringen ovan under avsnitten 5 och 6. Den totala investeringskostnaden (utspridd över tre byggår) för en totalinredd och driftsklar anläggning beräknas uppgå till 580 MSEK (i 2003 års penningvärde), varav de största posterna är själva strålbehandlings-anläggningen 332 MSEK, den specialinredda byggnaden 146 MSEK och all nödvändig central stödutrustning (diagnostik, IT-system, rumsinredning, o.s.v.) 63 MSEK. Investeringssumman kan bedömas vara rimligt tillförlitlig som beslutsunderlag. Schablonmässiga säkerhetsmarginaler för osäkra poster har lagts in i kalkylen. Kostnadsunderlaget för strålbehandlingsanläggningen baseras på fem genomarbetade preliminär offerter från tänkbara leverantörer. Byggnadskostnaden har framräknats av extern byggnadskonsult med utgångspunkt från en preliminär rumsbehovsanalys.

Driftskostnadsmodulen baseras på preliminär offerterna och på arbetsflöde och bemanning i anläggningen enligt analyserna av SPTC-arbetsgruppen Logistik. Totala årliga driftskostnader

(exklusive kapitalkostnader) efter en intrimnings-period på två år beräknas uppgå till 41.3 MSEK per år (i 2003 års penningvärde). Av antagna driftkostnader utgöres 18.5 MSEK (45%) av direkta personalkostnader, 13.5 MSEK (33%) av extern teknisk service och resten, 9.3 MSEK (22%), av samtliga övriga kostnader. Driftskostnadsberäkningen kan bedömas vara rimligt tillförlitlig som beslutsunderlag men torde inte innehålla samma säkerhetsmarginaler som investeringsmodulen. Självpersonaldelen (exklusive teknisk service) förefaller visa en liknande kostnadsnivå som riksgenomsnittet enligt den utredning av strålbehandlingskostnaderna i Sverige som SBU utförde för år 2000 (6).

Intäktsmodulen har varit den svåraste att precisera. I en finansiell kalkyl kan man inte ta in de reella medicinska och nationalekonomiska vinsterna av framtida behandling med protonstrålning. (Detta har vi inom SPTC-projektet sökt belysa separat i den genomförda hälsoekonomiska studien.) I investerings-kalkylen har vi i stället utgått från den officiella prislistebitering som idag gäller för strålbehandling av olika cancerfall vid ett regionsjukhus, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Man kan kanske i någon mån ifrågasätta hur representativ dessa intäktssiffror är för hela Sverige. Den stora svagheten ligger emellertid framför allt i att en sådan bedömning är till stor del beroende av antaganden om fördelning av diagnoser och antalet strålfractioner som krävs för olika patientgrupper i anläggningen efter driftsstart. Dessa faktorer är dock nästan omöjliga att förutsäga även för onkologer med många års djup klinisk erfarenhet.

Det har inte varit möjligt att i kalkylen ta in kostnader och ersättningar för resor och inkvartering av patienter som behandlas vid riksanläggningen men inte bor inom anläggningens närområdet. En sådan bedömning kommer in på geografiska och socialpolitiska överväganden som legat utanför SPTC-projektets möjligheter att utreda.

För investeringsberäkningen har antagandet gjorts att kalkylperioden är 22 år, att kalkylräntan är 5 % (vilket torde vara en "normal" kalkylräntesats inom landstingsssfären) och att anläggningen är oförändrat funktionsduglig och har ett reellt restvärde vid periodens slut. Det senare antagandet förefaller fullt realistiskt mot bakgrund av en mycket lång generell erfarenhet av acceleratorbestyckade fysikanläggningar runt om i världen och av bedömningar av existerande protonterapianläggningar. Med givna grunddata och antaganden (bl.a. om kontinuerliga underhållsinvesteringar) ger investeringskalkylen ett negativt nuvärde (vilket i praktiken innebär att kapitalkostnaderna inte täcks fullt ut.) För att erhålla ett nollvärde (d.v.s. full täckning av kapitalkostnaderna) krävs antingen en höjning av listpriserna enligt intäktsmodulen med 69 % eller t.ex. en ökning av patientgenomflödet med 78 % i kombination med en något lägre prishöjning på 30 %.

Driftseffektiviteten och patientgenomflödet i anläggningen har stor betydelse för kalkylutfallet. Det är viktigt för en riksanläggning dels att man kan arbeta med hög driftssäkerhet och rationella behandlingsrutiner så att stopptiderna minimeras dels att den nationella patientrekryteringen fungerar och ger åsyftad beläggning i anläggningen. Inte minst den senare faktorn kräver hög uppmärksamhet och omfattande arbete och förberedelser några år innan starten av ett rikscentrum för protonterapi.

Kalkylanslaget har i huvudsak legat åt det konservativa hållet. Det finns ett antal förbättringsmöjligheter av totalresultatet i förhållande till grundkalkylen. En sådan är det interna processflödet där kalkylen utgår från att man kan strålbehandla i genomsnitt tre patienter per timme per behandlingsrum. Den aktiva stråltiden i behandlingsrummet per patient beräknas variera från en till fem minuter för en enfältsbehandling och från sex till tolv-femton för en mer sällsynt flerfältsbehandling. Erfarenheter från konventionell strålbehandling och beräkningar för

andra utländska protonterapianläggningar (4) indikerar att det inte är omöjligt på viss sikt med fyra patienter per timme i själva strålbehandlingsrummet. I ett sådant kalkylalternativ minskar nuvärdesunderskottet med hälften. I grundkalkylen utgår vi vidare från att endast två av tre inredda behandlingsrum utnyttjas. Det tredje rummet används för att öka driftssäkerheten och för framtida kapacitetstillskott. Vid fullt rumsutnyttjande också av det tredje rummet minskar nuvärdesunderskottet med 45 %. En tredje förbättringsväg för att åstadkomma ett bättre kapitalutnyttjande är att driva anläggningen på fullt tvåskift, vilket skulle ge en kalkylförbättring av 41 %. Kan man kombinera samtliga dessa möjligheter när man ett läge där intäkterna räcker till att täcka kapitalkostnaderna med samma debiteringsnivå som idag används för konventionell radioterapi.

Vad vi känner till inom SPTC-projektet finns det idag inga planer att inom överskådlig tid bygga en protonterapianläggning i något av de nordiska länderna eller inom Östersjöområdet utanför Tyskland. Det borde därför kunna finnas en viss patientbas och intäktsbas även utanför Sverige, något som ej alls in-tecknats i SPTC-kalkylen. Strålonkologer och fysiker från övriga nordiska länder har varit med i utredningsarbetet och gett synpunkter på innehållet.

Riskbedömning

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

Finansiering

Frågan om finansiering av investeringsutgiften är en politisk fråga och har legat utanför det centrala utredningsuppdraget för SPTC-projektet. Här skall endast anges några olika alternativ som rent tekniskt är tänkbara.

- Finansiering över statsbudgeten. Ansvaret för drift och finansiering av hälso- och sjukvården i Sverige ligger idag helt på våra landsting. Några organ för eller resurser för ett statligt engagemang finns inte idag. Inom Socialdepartementet pågår dock f.n. en utredning av den högspecialiserade vården i Sverige vilken kommer att behandla också dessa frågor.
- Direktinvestering av ett antal landsting i samverkan där investeringsutgiften fördelas på något lämpligt sätt (efter befolkningsunderlag eller patientunderlag eller på annan grund). Ett enskilt svenskt landsting kan helt enkelt inte självt ta den risk och den stora investering det innebär att anlägga ett nationellt centrum.
- Leasingfinansiering (operationell lease) av hela anläggningen. Ett rikscentrum för protonterapi skall enligt SPTC-projektets uppfattning styras och drivas av deltagande sjukvårdshuvudmän i samverkan. Själva investeringsutgiften kan dock tas av en extern finansiär och skulle därmed ej belasta huvudmännens låneutrymme eller balansräkningar. Kapitalkostnaderna kommer att

läggas ut över anläggningens utnyttjandeperiod som en driftsutgift. SPTC-projektet har preliminärsonderat denna finansieringsform med ett mycket begränsat antal finansiella aktörer. Alternativet är fullt tekniskt genomförbart om berörda sjukvårdshuvudmän väljer att gå denna väg. Det bör nämnas att modellen har prövats inom landstingsvärlden inom transportsektorn med mycket goda erfarenheter för berörda parter. AB Transitio är ett samverkansbolag för investeringar i regionaltåg finansierade genom operationella leasar, vilket ägs och drivs av ett antal landsting i mellan- och Syd-Sverige (8).

- Forskningsanslag. Det är svårt att tänka sig att hela anläggningen eller ens en stor del av anläggningen skulle kunna finansieras på detta sätt. Även ett mindre anslag eller kombination av anslag för initialinvesteringen kan dock förbättra investeringskalkylen. Inom SPTC-arbetsgruppen Forskning kommer möjligheterna att söka forskningsanslag inom Sverige eller utom landet att försöka kartläggas. Bl.a. kommer en betydelsefull andel av de patienter som rutinmässigt behandlas vid ett nationellt centrum för protonterapi också att delta i klinisk behandlingsforskning, vilken i sig är väl värd att understödja.
- Privatfinansiering av kommersiell entreprenör. Modellen är redan idag verklighet i Tyskland. SPTC-projektet har ej närmare analyserat detta alternativ.
- En kombination av två eller flera av ovanstående finansieringsmodeller. Detta är naturligtvis också fullt tänkbart, t.ex. om staten skulle välja att ta ett djupare resursengagemang än man gör idag i den högspecialiserade vården.
- Slutligen kan man åtminstone teoretiskt tänka sig olika finansieringsformer för olika delar av totalinvesteringen. Framför allt själva byggnaden (28% av totalinvesteringen) kan tänkas finansieras fristående från övriga delar av anläggningen. Driftsbolaget för ett nationellt protonterapicentrum långtidshyr då lokalerna för anläggningen från ägaren/ägarna till fastigheten. Kapitalkostnaderna blir då lägre men sannolikt blir övriga driftskostnader ungefär motsvarande högre genom den årliga lokalhyran.

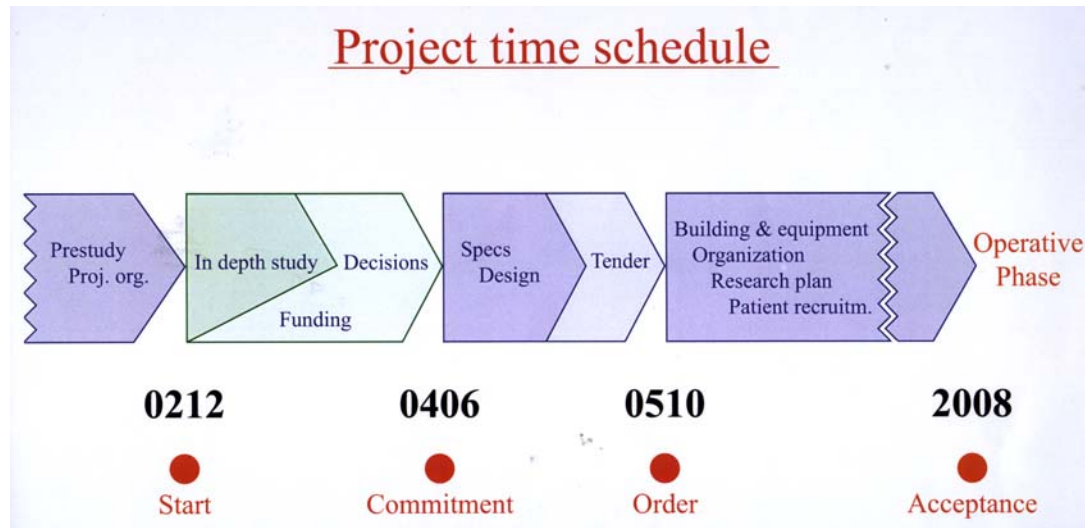
Avslutningsvis vill SPTC-projektet framföra som sin uppfattning att samtliga finansieringsalternativ enligt ovan torde kräva åtminstone två eller tre grundförutsättningar för att ett nationellt protonterapicentrum skall kunna förverkligas.

- För det första måste ett antal landsting vart och ett göra fasta, fleråriga åtaganden att till överenskomna priser remittera ett antal patienter lämpliga för protonbehandling till centret. Sådana åtaganden fyller två funktioner: dels ger det garantier om tillräckliga betalningsströmmar till anläggningen för att bekosta den löpande verksamheten dels ger det garantier för ett medicinskt motiverat tillräckligt stort patienttillflöde till anläggningen.
- För det andra måste samverkande landsting lämna solidariska garantier för den ekonomiska verksamheten vid det operativa driftsbolaget för den nationella anläggningen. Detta torde vara det mest praktiska sättet att lösa de ekonomiska garantibehoven på. (I praktiken kommer väl aldrig garantierna att behöva utlösas eftersom styrande/ägande landsting själva fastställer prissättningen vid anläggningen.) Konstruktionen med solidariska garantier har legalt prövats och därefter tillämpats inom det ovan refererade landstingsbolaget AB Transitio.
- För det tredje måste man troligen acceptera en differentierad prissättning för olika användare av anläggningen. De landsting som tar "risken" att satsa den initiala investeringen och lämna patientgarantier debiteras ett grundstyckpris per patient. En riksanläggning måste emellertid vara öppen och ta emot patienter från hela Sverige. Landsting som väljer att inte gå med i stiftargruppen ges då möjligheter att remittera patienter till ett högre pris än grundstyckpriset.

8. Tidplan och grindbeslut

Övergripande tidplan

Översiktliga tids- och aktivitetsplaner för ett svenskt protonterapicentrum framgår något mer i detalj av Bilaga 9 'Aktiviteter och tidplaner för nästa projektfas' samt översiktligt av nedanstående figur.



Tiden före och under SPTC-projektet

Fas 1 är tiden fram till december 2002 med övervägande och preliminäranalyser i den svenska nationella expertgruppen. Fasen avslutades med grindbeslutet att starta, organisera och finansiera SPTC-projektet vilket är avsett att verka under Fas2 med de uppgifter som finns beskrivna i Bilaga 1.

Första delen av Fas 2, SPTC-projektets fördjupade analyser och utredningar, är i stort sett avslutad i och med den här presenterade huvudrapporten. Den andra delen utgörs av den politiska beslutsprocessen fram till ett nytt grindbeslut till Fas 3 med beslut om att bygga och finansiera en svensk nationell protonterapianläggning inklusive erforderliga avtal för att formalisera dessa beslut. SPTC-projektet har inte försökt uppskatta erforderlig tid för denna process men har i figuren illustrerat den med perioden fram till och med juni 2004. Om processen kräver längre tid flyttas slutmålet, operativ driftsstart, motsvarande tidrymd framåt i tiden. Några större möjligheter att kompensera genom snabbare projektdrivning i senare faser finns inte.

”Fas 3”

Fas 3 har beräknats kräva ca 15 månader och är ett skede av detaljerad kravspecifikation, teknisk förprojektering och upphandling av byggnad och stråltröstning. Kostnaden för Fas 3 har uppskattats till ca 20 MSEK och har inkluderats i investeringskalkylen enligt föregående avsnitt. Gällande upphandlingsregler ger i sig vissa tidsbegränsningar men totalt kan det eventuellt vara möjligt att pressa den angivna tidramen något.

Ledning och organisation för arbetet i Fas 3 måste självklart bestämmas av de sjukvårdshuvudmän som så småningom tar ett eventuellt grindbeslut att bygga upp ett protonterapicentrum och att starta Fas 3, inte av initiativtagarna till eller deltagarna i SPTC-projektet. Det finns säkert därmed skäl att lösa upp SPTC-projektet när arbetet i Fas 2 fullgjorts. Samtidigt borde det vara av fördel även i Fas 3 att finna lämpliga former för att utnyttja det engagemang för och kompetens inom protonterapiområdet som är representerat i SPTC-projektet. Projektet har ju dessutom drivits med

ett nationellt upplägg som i mycket sökt efterlikna nödvändiga driftsformer för ett rikscentrum byggt på decentraliserad kompetens och gemensam styrning, något som rekommenderas fortsätta under Fas 3 .

”Fas 4”

Denna fas avser byggnation och installation av all nödvändig stråltrrustning och stödutrustning för en protonterapianläggning. Projektkostnaderna under denna fas har inte tagits med i SPTC-kalkylen utan måste inkluderas i det grindbeslut som leder från Fas 2 till Fas 3 och 4. Likaså måste dessa startbeslut även omfatta styrning, organisation och ledning av den verksamhet som måste drivas för att kontrollera anläggningsuppbyggnaden och för att förbereda driftsstart.

Erforderlig tid för Fas 4 uppskattas till 36 månader baserat på de (på denna punkt) ganska samstämmiga preliminäröfferter som erhållits från tillfrågade potentiella leverantörer. Det förefaller inte heller att finnas möjlighet att reducera denna tid. Arton månader krävs för byggnadens upprättande och ytterligare 18 månader för installation, intrimning och kvalitetskontroll av stråltrrustningen. Grindbeslutet till driftsfasen är en certifierad och kvalitetsgodkänd protonterapianläggning som också är adekvat organiserad och bemannad för driftsskedet.

Operativ fas

Mot bakgrund av det föregående blir en realistisk uppskattning att ett svenskt nationellt centrum för protonterapi kan ta emot sin första patient för behandling tidigast i slutet av år 2008.

9. Tankar kring organisation och styrning

SPTC-projektet har såsom beskrivits tidigare i föreliggande rapport gått igenom processflöde, arbetsuppgifter och bemanning i en rixsanläggning för protonbestrålning. Några större tidsinsatser har emellertid inte gjorts för att utreda den övergripande organisationsstrukturen och styrningen i ett nationellt protonterapicentrum. Detta ligger utanför SPTC-projektets primära utredningsuppdrag och är naturligtvis frågor som måste avgöras av hälsopolitiska beslutsfattare som en del i de grindbeslut som krävs för att sätta igång arbetet med ett protonterapicentrum. Några tankar kring organisation och styrning av ett nationellt protonterapicentrum läggs dock fram i Bilaga 9 och kommenteras kort nedan. Härvid görs en skillnad mellan Fas 3 och 4 som är tidsbestämd och mer av projektkaraktär och driftsfasen där organisationen säkert i mycket bör organiseras som en konventionell radioterapiavdelning (med viss modifiering med hänsyn till de särskilda krav som uppstår genom att enheten ingår i ett riksnätverk).

”Fas 3”

Inledningsvis bör återigen understrykas att grindbeslutet för fas 3+4 inte enbart kan innefatta den stora investeringsutgiften för den fysiska anläggningen utan måste också inkludera att beslutsfattarna/stiftarna avdelar medel och anvisar en ramorganisation för verksamheten under en ganska långa förberedelsestid för anläggningen (ca 4½ år för Fas 3 och 4). Kostnaderna för Fas 3 (inkl teknisk förprojektering) har uppskattats till i varje fall 20 MSEK. Erforderliga resurser för Fas 4 har ej kostnadsuppskattats.

Även om verksamheten under Fas 3 och 4 i mycket kommer att vara av projektkaraktär måste man redan från början skapa något slags formell organisation till vilket ägarnas/stiftarnas intressen och åtaganden kanaliseras. Det förefaller därvid naturligt att i första hand föreslå ett aktiebolag som driftbolag för ett nationellt protonterapicentrum och att detta sjösätts och kapitaliseras som en del av grindbeslutet. Man har därvid enkla och etablerade ramregelverk och färdiga styrmekanismer

för driftbolaget. Alla väsentliga grundarbeslut och överenskommelser mellan ägarna/stiftarna kan enkelt överföras till bolagets speciella kapitaliseringsupplägg, bolagsordning, aktieägaravtal, principer för styrelserepresentation, styrelseinstruktion etc. Ansvarsregler för ägare, styrelse och ledare (VD) blir tydliga. Huruvida driftbolaget skall äga själva anläggningen eller ej är en annan fråga som blir beroende på den valda finansieringslösningen och kommenteras ej närmare här. (Dock ger aktiebolagsformen för driftbolaget stor flexibilitet att välja olika finansieringslösningar och olika ägarstrukturer.)

Profilen för VD är ett viktigt ställningstagande för ägarna/stiftarna. SPTC-projektet har ej närmare reflekterat över detta. Mer allmänt kan man konstatera att speciellt för Fas 3 behövs knappt alls någon fast anställd stab i driftbolaget. En del av den erforderliga kompetensen för denna fas (t.ex. teknisk förprojektering) kan man köpa externt. Andra delar av erforderlig kompetens (t.ex. protonanläggningskompetens) kan man avdela på projektbasis från någon eller några av ägarna/stiftarna. Annan expertis (t.ex. upphandlingsexpertis) kan hyras in från landstingssfären oberoende av ägarkonstellationen. Annan kompetens som kräver lokalkännedom kanske man kan låna in t.ex. från det näraliggande Akademiska sjukhuset i Uppsala. Osv. Målet för Fas 3 är att ha fullgjort en fullständig lokalbehovsanalys och anläggningsspecifikation och därefter en komplett upphandling av byggnad och strålutrustning (men ej nödvändigtvis stödutrustningen till anläggningen) i enlighet med ägarnas intressen och intentioner.

Att fullgöra en fullständig lokalbehovsanalys och anläggningsspecifikation är inte något triviale arbete även om förhoppningen är att en god grund därför har lagts genom de olika specialutredningar som utförts inom SPTC-projektet. SPTC-projektet vill uttrycka som sin mycket tydliga uppfattning att ägarna/stiftarna, för arbetet med den fullständiga lokalbehovsanalysen och anläggningsspecifikationen, måste hitta former som gör det möjligt att brett engagera och utnyttja den radiologiska professionen och landstingen runt om i Sverige. Detta tillförsäkrar inte bara tillräcklig facklig kompetens för arbetet utan kommer också att vara ett viktigt led i uppbyggnaden av ett nationellt centrum byggt på decentraliserad kompetens och gemensam styrning.

”Fas 4”

Även arbetet under Fas 4 kommer att vara av projektkaraktär. Det kommer emellertid att krävas än mycket fastare organisationsstruktur än under Fas 3. I varje fall enligt SPTC-projektets uppfattning borde man relativt tidigt under Fas 4 utse den kommande ledningen för driftsverksamheten och låta denna vara ansvarig också för den slutliga uppbyggnaden av ett rikscentrum under Fas 4.

SPTC-projektets uppfattning är att man måste ha en ledning för det nationella protonterapicentrum som är djupt kunnig inom strålningsonkologi, strålningsfysik och radiobiologi. Exakt hur ledningen formeras kan det dock säkert finnas olika varianter för. Arbetsuppgifterna kommer emellertid inte att inskränka sig till att övervaka och styra själva byggnads- och utrustningsinköpsprocesserna. De kommer också att omfatta mer komplexa uppgifter som kräver god fakkunskap och väl utbyggda professionella nätverk. Uppgifterna kommer att inkludera: tidig inriktning på att skapa hållbara kliniska och tekniska kvalitetssäkringssystem för centret, certifieringsgranskning och ’go’-beslut, initiativ till protonstrålningsvårdprogram, kontakter och kompetensuppbyggnad för deltagande kliniker, systematiskt arbete med information till personal inom cancervården om protonterapiens möjligheter och lämpliga indikationer, initiativ till klinisk behandlingsforskning, uppbyggnad av all systemstruktur (dosplanering, fixation, IT, etc) nödvändig för ett nationellt centrum för protonterapi, leverantörskontakter, organisationsuppbyggnad, externa kompetensförsörjningsåtgärder, bemanning, försäkring om lämpliga patientstödsystem, uppbyggnad av erforderliga administrativa rutiner, deltagande i prissättningsdiskussioner,

förberedelser för aktiv patientrekrytering. Viktigt är naturligtvis också att ledningen på normalt sätt fullgör sitt operativa ledningsansvar mot ägare och styrelse genom styrelsediskussioner, beslutsföredragningar, verksamhetsuppföljning och regelbunden information. Slutligen är det också viktigt att ledningen medverkar till att de referensnätverk som utnyttjas för Fas 3 kan vidmakthållas och ytterligare förstärkas.

SPTC-projektets uppfattning är vidare att den fasta organisationen under första halvan av Fas 4 kan vara mycket liten och att man även då vid behov kan hyra in viss erforderlig extern specialistkunskap på projektbasis. Under den andra halvan måste man successivt bemanna upp organisationen för att nå upp till i varje fall $\frac{3}{4}$ av en fullbemannad personalstyrka (och med alla specialist-funktioner representerade) någon månad före planerad driftsstart. I slutfasen av Fas 4 och i inledningen av driftsskedet är det särskilt viktigt att man har en aktiv patientrekrytering men också en god följsamhet mellan patienttillflöde och bemanning.

Driftsskedet

Ledningen och dess uppgifter har kommenterats i föregående skede. Det tillkommer ytterligare uppgifter medan några av arbetselementen från Fas 4 faller bort i och med att anläggningen har godkänts och är i drift. Påtagligt viktiga tillkommande uppgifter torde inkludera bl.a.: det övergripande operativa driftsansvaret, ett medicinskt ansvar för verksamheten i anläggningen, ett ansvar för teknik och funktionalitet i anläggningen, ett mer omfattande personalansvar. Det kan därför säkert också vara nödvändigt att komplettera ledningen i detta skede och kanske även att göra vissa omstuvningar i ledningen. Mycket kommer naturligtvis att bero på vilka individer och vilka erfarenheter i ledningen som ägarna och styrelsen väljer i olika skeden.

Personalorganisationen vid full drift har beskrivits mer ingående i Bilaga 6 'Logistik och processflöde i en nationell anläggning för protonterapi'. Totalt beräknas personalstyrkan i anläggningen vid full kapacitet (15.000 fraktioner per år) uppgå till ca 36 helårsanställda. En mer noggrann analys av befattningskrav och befattningsantal måste göras under Fas 4 som förberedelse för den successiva organisationsuppbyggnaden under denna fas.

Övergripande styrning

Avslutningsvis vill SPTC-projektet lämna följande synpunkter avseende den övergripande styrningen av ett nationellt centrum för protonterapi. I grind-beslutet för starten av Fas 3 och 4 måste ägarna/stiftarna (utöver investerings- och finansieringsbeslut) lägga fast vissa principer för den övergripande styrningen. Styrelsen för driftsbolaget utses av ägarna. Rekryteringsprinciper och uppgifter för styrelsen bestäms av ägarna och kommer att vara beroende av ägarstruktur och finansieringsformer. Därjämte kommer man att behöva en medicinsk styrgrupp (medicinskt råd), utsedd av ägarna, med rollen att axla gemensamma och principiella medicinska frågor i protonterapianläggningen och mellan anläggningen och deltagande kliniker. Den måste också ha ett strategiskt ansvar för behandlingskvaliteten i anläggningen liksom för de logistikfrågor som med nödvändighet kommer att behöva hanteras i en nationell anläggning med patientrekrytering från hela Sverige och byggd på distribuerad kompetens. Den medicinska styrgruppen måste också ha ett ansvar att påverka deltagande kliniker så att adekvat protonterapi-kompetens byggs upp och utvecklas. Den måste vidare ta ett ansvar för rotationstjänstgöring från deltagande kliniker på riksanläggningen i Uppsala. Ett sådant rotationssystem kommer att vara helt nödvändigt för nätverksbildningen av radioterapeuter i landet och för att hela tiden ha möjlighet till optimering av indikationerna för protonterapi.

Styrelsen för driftsbolaget måste vara bemannad och ha mandat så att den kan ta ställning i anläggningsstrategiska frågor för driftbolaget. Styrelsen representerar ägarna med de uppgifter

som tillkommer en aktiebolagsstyrelse. Styrelsen utser (och avsätter om det skulle bli aktuellt) VD för bolaget. Styrelsen har ett övergripande ansvar för finansiering, ekonomi och effektivitet i anläggningen. Den skall också övervaka att utrustning, kompetens och metoder i anläggningen håller en hög internationell standard. Styrelsen måste också kunna ta ställning till nödvändiga underhållsinvesteringar i anläggningen och planera för nyinvesteringar och erforderlig kapacitetsexpansion. Styrelsen har ett ansvar för att ägarnas avgiftsintentioner på ett optimalt sätt genomförs i den operativa verksamheten.

10.Slutsatser och förslag

Utredningarna inom SPTC-projektet pekar på bl.a. följande huvudskäl för att bygga upp ett nationellt centrum för protonterapi:

- **Behandlingsnyttan.** Strålbehandling med protoner har kliniska fördelar både som ökad möjlighet till bot och som minskad risk för komplikationer jämfört med även de mest avancerade formerna av konventionell strålbehandling främst vid djupt liggande tumörer nära känsliga vävnader och organ. Särskilt tydliga är dessa fördelar vid barntumörer och skallbastumörer, men klara fördelar verkar att finnas också t.ex. för stora grupper prostata- och bröstcancerpatienter. Även andra tumörgrupper kan med fördel behandlas med denna terapiform.
- **Kostnadseffektiviteten.** Strålterapi är en kostnadseffektiv åtgärd vid många cancersjukdomar. För specifika patientgrupper är protonterapi i sin tur, enligt SPTC-projektets analyser, klart kostnadseffektiva i förhållande till konventionell strålbehandling vilket leder till samhällsekonomiska vinster vid behandling med protonstrålning.
- **Sverigeperspektivet.** Patientunderlaget i Sverige är tillräckligt för en egen nationell protonterapianläggning. Behandlingsalternativet för aktuella patienter är på sikt att läkare från våra landsting remitterar patienterna till Tyskland eller annat EU-land till en sannolikt högre behandlingkostnad och troligen med risk för kompetenserodering i landet.
- **Den högspecialiserade vårdens krav.** Uppbyggnaden av ett protonterapiacentrum enligt SPTC-förslaget ger möjlighet till att kombinera behovet av en gemensam storskalig satsning med decentraliserad utveckling av både bredd och spetskompetens inom ett medicinskt fält (strålbehandling). Ett nationellt centrum för protonterapi kan visa på en samverkansmodell som kan vara tillämpbar också i andra liknande kravsituationer inom den högspecialiserade vården.

SPTC-projektet föreslår följande:

- att en nationell anläggning för protonterapi, lokaliserad till Uppsala, byggs enligt den dimensionering och preliminära anläggningsspecifikation som beskrivits inom olika avsnitt av föreliggande rapport; att man samtidigt förbereder och skapar den funktionella och logistiska struktur som krävs för ett rikscentrum byggt på principen 'shared governance – distributed competence'
- att hälsovårdshuvudmän i Sverige tar de rambeslut beträffande övergripande styrning, organisation och finansiering för ett rikscentrum för protonterapi som är nödvändiga för att starta upphandling; att nödvändiga avtal utarbetas för att formalisera rambesluten beträffande styrning, organisation och finansiering

SPTC-projektet föreslår också:

- att berörda hälsovårdshuvudmän snarast efter nödvändiga rambeslut och avtal skapar en lämplig driftsvehikel (t.ex. ett aktiebolag) för att förbereda, planera och genomföra uppbyggnaden av en riksanläggning och skapandet av ett nationellt centrum för protonterapi samt att huvudmännen anslår tillräckliga medel för att driftbolaget skall kunna bemannas och driva sin verksamhet fram till anläggningens driftsstart;

- att verksamheten efter driftsstart bekostas av patientavgifter enligt taxor bestämda av huvudmännen;
- att man i lämpliga former behåller och utnyttjar den professionella kraft och engagemang som finns representerad inom SPTC-projektet också efter nödvändiga rambeslut och skapandet av ett driftbolag
- att tiden mellan beslut och driftsstart (kanske 4½ år) utnyttjas för aktiviteter och fördjupade utredningar på ett antal områden som berörs i föreliggande rapport; dessa är
 - a) en professionell upphandling av strålningsutrustning och byggnad som tillförsäkrar huvudmännen bäst möjliga pris för en högkvalitativ anläggning
 - b) förankring och information till den breda onkologiska professionen (främst inom cancerbehandlande kliniker i Sverige men också till övriga nordiska länder) om protonterapiens möjligheter och indikationer ; utarbetande av vårdprogram
 - c) utbildning av personal dels för anställning i riksanläggningen i Uppsala dels vid respektive hemmaklinik
 - d) fördjupade utredningar och beslut om nationell samordning eller standardisering av utrustning, system och arbetsrutiner direkt kopplade till verksamheten vid ett rikscentrum för protonterapi (dosplanering, fixation, journaler och arkiv, kommunikation och telemedicin, patientstöd, etc)
 - e) stimulans av och förberedelser för forskning knuten till patientbehandlingen vid ett nationellt protonterapicentrum

Referenser

Huvuddelen av referensmaterialet (omkring 600 referenser) i SPTC-projektets utredningar är kliniska referenser och återges främst i bilagorna '2 patientunderlagsrapporten' och '3 hälsoekonomistudien'. En betydande del av referensmaterialet för utredningarna är produktinformation och teknisk information från tillverkare och andra vilket ej refereras separat. I föreliggande avsnitt listas främst några övergripande utredningar och artiklar som varit av generell betydelse för SPTC-projektet.

1. Akademiska sjukhuset, Uppsala. (juni 2002) Huvudrapport om förutsättningar för ett protonterapicentrum.
2. Brahme et al. (2001) Design of a centre for biologically optimised light ion therapy in Stockholm. Nucl Instr and Meth in Phys Res B 184, 569 - 588
3. Cancerfonden. (november 2002) Strålbehandlingsutredning II – betänkande Cancerfondens utredning beträffande långsiktiga satsningar inom strålbehandlingsområdet
4. Goitein M, Jermann M. (2003) The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. Clin Oncology (R Coll Radiol) 15: S37-50
5. Sisterson J. (2003) Proposed new facilities, particle patient totals Particles 31: 9-10
6. Strålbehandling vid cancer. (2003) Rapport nr 162/2 Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)
7. Suit H. (2002) The Gray lecture 2001 : Coming technical advances in radiation oncology. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 , 4: 798 – 809
8. Transitio AB, personlig kommunikation. (2002)

Further information

The SPTC-project has from the start kept and will continue to keep a very open information policy. A number of the enclosures to the main report are available as separate prints. All of them are in Swedish except the health economy study. A few of them will have to be regarded as proprietary information which is not of general interest.

For further information please contact:

- the project leader Björn Zackrisson
Telephone +46-90-785 00 00 vx ; Mobile +46-705-53 54 03
E-mail bjorn.zackrisson@onkologi.umu.se

- the project coordinator Hans Malmberg
Telephone +46-18-30 29 25 ; Mobile +46-70-590 9470
E-mail hans.malmberg@hemag.se

Current information about the SPTC-project (primarily in Swedish) can also be found on the project web-site:

- <http://qpl.lul.se/sptc>

Projektmedlemmar

- Anders Ask, med dr, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
Styrgrupp, klinikgrupp
- Anders Montelius, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp, logistikgrupp
- Bengt Glimelius, professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Styrgrupp, projektledningsgrupp, klinikgrupp (ordförande)
- Bengt Johansson, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro
Styrgrupp, klinikgrupp
- Björn Zackrisson, docent, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Styrgrupp, projektledningsgrupp (projektledare), klinikgrupp, logistikgrupp
- Bo Littbrand, professor (em) onkologi, Umeå
Styrgrupp, expertforum (ordförande)
- Claes Klintonberg, docent, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Styrgrupp
- Erik Blomquist, docent, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Klinikgrupp
- Erik Grusell, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp (sekr)
- Freddi Lewin, docent, Onkologiska kliniken, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm
Styrgrupp (ordförande), projektledningsgrupp
- Göran Bjelkengren, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Styrgrupp, klinikgrupp
- Göran Rikner, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp, byggnadsgrupp (ordförande)
- Hans Malmberg, civilekonom, HEMAG Företagskonsult, Uppsala
Styrgrupp, projektledningsgrupp (projektkoordinator), byggnadsgrupp
- Ingela Turesson, professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Styrgrupp, anläggningsgrupp, forskningsgrupp (ordförande)
- Lars Baldetorp, centrumchef docent, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Styrgrupp
- Lars-Erik Rutquist, professor, Onkologiska kliniken, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm
Styrgrupp, forskningsgrupp
- Leif Lyttkens, docent, Biträdande sjukhusdirektör, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Styrgrupp, projektledningsgrupp, byggnadsgrupp
- Mikael Karlsson, professor, Institutionen för Strålningsvetenskap, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Styrgrupp, klinikgrupp, forskningsgrupp, logistikgrupp (ordförande)
- Olof Mattsson, fil dr, Medicinsk fysik och teknik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
Styrgrupp, anläggningsgrupp, logistikgrupp
- Per Nilsson, docent, Radiofysik, Universitetssjukhuset i Lund
Styrgrupp, anläggningsgrupp, forskningsgrupp
- Sören Mattsson, professor, Radiofysikavd, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Styrgrupp, projektledningsgrupp, anläggningsgrupp (ordförande)
- Thomas Björk-Eriksson, överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
Styrgrupp, klinikgrupp, logistikgrupp
- Ulf Isacson, fil dr, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp

Signatures and acknowledgements

The scientific references for the different SPTC studies have been listed elsewhere in this report and its enclosures. In addition we have received very valuable input and support for our work in the SPTC- project from many different persons, institutions and companies engaged in the research, diagnosis and treatment of cancer patients within and outside Sweden. In a way it is not right to mention anyone specifically. With the risk of serious omissions, please do not take offence anyone, we would however like to mention and thank a few of our informed sources:

Uppsala Universitet (rector magnificus Bo Sundqvist and colleagues) and Landstinget i Uppsala län (chairman of the board Mats O Karlsson and colleagues). Without their financial contributions and unflinching support, our studies and this report had not been done at all.

A number of institutions with own profound experience of particle therapy allowed us to visit them and share their insights: Deutsches Krebsforschungszentrum - Heidelberg Germany, Gesellschaft für Schwerionenforschung AG - Darmstadt Germany, Northeast Proton Therapy Center/ Massachusetts General Hospital - Boston MA USA, Paul Scherrer Institut - Villigen Switzerland, ProHealth AG/Rinecker Proton Therapy Center - Munich Germany.

Among potential manufacturers of a proton therapy facility we would like to mention five companies that generously provided us with advice and technical specifications of their products and that strengthened us in our assessment that it will be possible to acquire a medical facility for intensity modulated proton irradiation with turn-key features: ACCEL Instruments GmbH - Bergisch Gladbach Germany, Hitachi, Ltd. - Tokyo Japan, IBA - Louvain-la-Neuve Belgium, Mitsubishi Electric - Tokyo Japan, Siemens AG - Erlangen Germany.

We received much intellectual inspiration from several front line researchers but would here like to mention two world recognized radiation therapy authorities: Professor Herman Suit - Harvard Medical School, Boston MA USA (advocate of proton radiotherapy; strengthened our conviction of the benefits of proton therapy) and Professor Anders Brahme - Karolinska Institutet, Stockholm Sweden (advocate of light ion radiotherapy, often with quite contrary assessments than those of the SPTC project regarding different types of particle irradiation; made us sharpen our thinking and argumentation for proton therapy).

A few esteemed colleagues from the other Nordic countries made particular contributions and willingly shared their experiences and gave input especially regarding the Patient study and the Facility study: Olav Dahl, Niels Holm, Håkan Nyström, Dag Rune Olsen, Jens Overgaard.

Last but not least we have to express our thanks to hospital management and many colleagues at our respective home hospitals that supported and encouraged us, that gave us ideas and reference information and that helped keeping our normal clinical operations running as if we had not taken time for the SPTC project.

We are convinced that proton therapy will be an important and valuable addition to the future cancer therapy arsenal. We hope that our studies and reports will eventually contribute to the daily work by many in our country for the further improvement of cancer treatment.

Umeå/Uppsala/Stockholm/Linköping/Örebro/Göteborg/Lund /Malmö, in October 2003

Anders Ask, Lars Baldetorp, Göran Bjelkengren, Thomas Björk-Eriksson, Erik Blomquist, Bengt Glimelius, Erik Grusell, Ulf Isacsson, Bengt Johansson, Mikael Karlsson, Claes Klintenberg, Freddi Lewin, Bo Littbrand, Leif Lyttkens, Hans Malmberg, Olof Mattsson, Sören Mattsson, Anders Montelius, Per Nilsson, Johan Reizenstein, Göran Rikner, Lars-Erik Rutquist, Ingela Turesson, Björn Zackrisson
(members of the different working parties of the SPTC project)

Annexe 1



SPTC GENERAL INFORMATION

National Project for a dedicated medical Swedish Proton Therapy Centre

The medical, technical and financial prerequisites for an advanced radiotherapy centre in Sweden have been discussed among specialists in oncology and medical physics in Sweden for a couple of years. During 2002 a pre-study has been undertaken and reported.

In December 2002 representatives for the majority of the university hospitals in Sweden decided jointly to form a national project for a Swedish Proton Therapy Centre, the SPTC-project. The project aimed to make in-depth studies of medical, physical, technical, economic and logistical aspects of a national facility. The plan was to present the in-depth analyses to the appropriate health authorities in Sweden with the ambition to secure necessary funding decisions during the first half of 2004. If this time-schedule could be adhered to, it would be possible thereafter to start the planning, building, organizing and staffing of a national proton therapy facility to be operational late year 2008. The founding hospitals appointed a steering committee for the SPTC-project and managed to secure sufficient project funding for a planning period up to an eventual facility establishment decision by the appropriate authorities in Sweden.

The Steering Committee for the SPTC-project has in January 2003 laid down a number of guiding principles for a national facility and for the SPTC-project:

- the Centre will be a dedicated medical proton therapy centre focused on combining patient treatment **and** clinical research - the ambition will be that all patients treated will be part of some form of clinical investigation programmes
- the Centre will be organized internally and logistically with a view to optimising the care for patients and patient relatives
- a core concept for the Centre will be to draw on distributed radiation oncology and medical physics competence within all participating hospitals using cutting-edge information technology and tele-medicine
- the Centre will be equipped for intensity modulated proton radiation therapy; the possibilities to extend the facility in a long term perspective to include also treatment with heavier ions up to carbon ions will be investigated by the project
- the Centre will be located in Uppsala adjacent to the Akademiska sjukhuset, which has a long-standing experience in proton therapy; Uppsala also fulfils all communications and other site requirements for a national proton therapy facility in Sweden
- the SPTC-project shall endeavour to spread objective and fact-based information on the advantages of proton therapy and the project to specialists as well as to the cancer treatment community in Sweden in general
- the organization, targets and steering directives for the SPTC-project were decided
- the SPTC-project management and the members of the SPTC working parties (currently: Clinical/Medical, Facility/Radiation physics, Logistics, Building, Research) were appointed

The in-depths analyses by the SPTC-project are now (October 2003) completed and reported in a 300 page report in Swedish, "Huvudrapport från en utredning om ett nationellt protonterapicentrum för cancerpatienter".

Annexe 2



TRANSLATION OF SUMMARY

The cancer therapy arsenal in Sweden ought to be extended, as soon as possible, to include a dedicated medical facility for proton radiation therapy located in Uppsala. This is the main conclusion by the SPTC project which was initiated in December 2002 by specialists in radiation oncology and medical physics from all the university hospitals in Sweden except one. The project has been sponsored by the participating hospitals and by Uppsala University and the County Council of Uppsala. The SPTC project has concluded its extensive in-depth studies on the medical, physical, logistic and economic aspects of a national proton therapy facility for Sweden. The project findings and conclusions and recommendations have been made public in a report (<http://qp1.lul.se/sptc>) and will now be brought to the attention of the appropriate health care authorities in Sweden.

The main conclusions of the SPTC studies can be summarized as follows:

- Proton radiation therapy increases the probability for cure and reduces the risk for side-effects for a number of specific cancer indications compared to the most advanced modalities of conventional radiation therapy.
- For certain patient groups proton radiation therapy is clearly cost-effective in comparison with conventional radiation therapy.
- The number of cancer patients in Sweden for whom proton radiation therapy would be beneficial or very beneficial is large enough to justify the investment in a national proton therapy facility.
- A national proton therapy center should be build on the principle of ‘shared governance - distributed competence’ and should thus provide the possibility to combine a large-scale investment with decentralized development of professional radiation therapy competence.
- Uppsala is for several reasons a suitable location for a national proton therapy facility.

The clinical evidence (based on controlled prospective studies) for proton radiation therapy being significantly better than conventional radiation therapy is rather limited. Nevertheless clinical experience indicates medical advantages for proton therapy in cases of non-spread solid tumours close to sensitive healthy tissues and organs - especially for solid pediatric tumours, chordomas and chondrosarcomas and other tumours of the base of the skull, spinal tumours, certain breast and lung tumours, tumours of the head and neck region, prostate cancer, uveal melanomas, soft tissue sarcomas and arteriovenous malformations. The SPTC project has made a thorough review of the potential cancer indications and has estimated the number of patients in Sweden that would benefit from proton radiation therapy at 2200-2500. This corresponds to 11-12 % of all cancer patients being treated with radiation therapy in Sweden.

A national proton therapy facility located to Uppsala and with a treatment capacity of 1000 patients per year is estimated to require total investment expenditures of 580 million SEK (at year 2003 cost level). The preparation and construction of the facility will span a period of four and a half year from decision to certification and start of operation. The capacity of the facility can be doubled, if necessary in the future, by a combination of add-on investments, improvements in operative efficiency and extension of work-hours up to 16 hours per day. A doubling of the facility’s normal capacity will lead to significant reductions of treatment costs per patient.

A core concept for a national proton therapy center envisioned by the SPTC project has been formulated as ‘shared governance – distributed competence’. The significance of the concept is that participating hospitals and counties will jointly form the steering body of the facility where the actual proton irradiation will take place. However, the diagnosis and treatment planning will be done at the patients’ home-base hospital where adequate proton therapy competence has to be built up. With the help of advanced computer and multimedia technology and telemedicine systems this mode of operation is estimated to be technically and medically quite feasible. This will mean that the national proton therapy center will not only be a physical resource in Uppsala. It will also be the hub of a competence network with branches throughout Sweden. The center will thus serve as a driving force in developing clinical knowledge and treatment practice within cancer clinics in all parts of the country.

Total costs, including depreciations and interest on capital expenditures, will inevitably be considerably higher for proton radiation therapy than for conventional radiation therapy. A true cost comparison is however difficult to make. The price-list cost in Sweden today for, e.g., a 35 fraction prostate cancer treatment varies between different counties from 55.000 SEK to 75.000 SEK. The corresponding full treatment cost (with capital costs and all other expenditures covered) in a national proton therapy center is estimated at 128.000 SEK, an increase by at least 70 %.

Proton radiation treatment will for certain cancer indications mean better local tumour control, reduced side-effects and probably enhanced long-term survival. The aggregate effects of all these positive outcomes can be translated into clear gains for the patients treated but also into total economic gains for the society as a whole. The SPTC project has commissioned a study by Stockholm Health Economics of the cost-effectiveness of four proton radiation indications: left-sided breast cancer, prostate cancer, head and neck cancer, medulloblastoma in children. (The study is reported in English and included in the full SPTC report.) The simulations made in the study indicate a total health economic gain for Sweden of 206 million SEK per year for 925 patients per year. For certain indications proton radiation therapy would lead to direct savings in total treatment costs. The health economy study is based on a number of assumptions, many of which are not proven facts but which seem to be reasonable estimates based on the currently available clinical experience from proton radiation therapy in other countries and in Sweden. However, the results of the health economics study strongly support the idea to start proton radiation therapy as routine practice in Sweden as soon as possible for a number of specified cancer indications at the same time as the knowledge-base is gradually expanded through systematic clinical studies. As a matter of fact, all previous steps of progress in radiation therapy in Sweden (and elsewhere) have been taken in the same manner. New technologies have been introduced and subsequently refined with good results in spite of rather limited systematic clinical evidence to start with.

Today there are around twenty proton therapy facilities (most of them rather small in terms of patients treated per year) in operation around the world. A number of new ones are under construction (e.g. in China, Japan, USA and Germany) or in the late planning stages. In the immediate vicinity of Sweden, facilities are planned to open in Munich (scheduled start not later than 2006) and in Cologne in Germany (start 2007?) by ProHealth AG. According to the SPTC project, the alternative to a national proton radiation center in Sweden is not to entirely rely on the conventional radiation resources in the country. For certain patient groups the alternative will in stead be to refer them for treatment in Germany or in another EU country.

The decision dilemma for the Swedish health care authorities lies in the general organization of public health care services in the country. Public health care is the sole responsibility of the 21 local counties in Sweden, none of them being big enough to take on the responsibility for the total investment expenditure for a national facility. At the state level, there are no funds allocated for the highly specialized health care investments and no central entity with the responsibility for such investments. The SPTC project is of the opinion that public health service in Sweden has to find new ways for cooperation in and financing of large scale national investments. The SPTC project has been organized and run in a fashion that may indicate one alternative for solving this dilemma in the future.

In conclusion the SPTC project recommends the following (in summary):

- that a national facility for proton radiation therapy, located to Uppsala, is built in accordance with the preliminary specifications proposed by the SPTC project,
- that the appropriate health care authorities in Sweden jointly take the decision and make the formal agreements to organize and finance a national center for proton radiation therapy in order to start the tendering process for such facility,
- that decisions are taken to build up the organizational and logistics structure necessary to serve a national center based on the principle of 'shared governance - distributed competence'.

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras bakgrund och startbeslut för projektet.

HUVUDRAPPORT 031015 / Bilaga 1

PROJEKTBAKGRUND

Bil 1.1 Uppdragshandling

SPTC-projektets konstituerades på mandat från majoriteten av Sveriges universitetssjukhus och med finansiellt stöd från Landstinget i Uppsala län och Uppsala Universitet vid ett möte i Uppsala den 15 januari 2003. Vid detta tillfälle fastställde styrgruppen för projektet de bärande principerna, organisationen och utredningsmålen för projektet.

Bil 1.2 Projektmedlemmar

Projektets huvudorganisation och arbetsplan lades fast vid det konstituerande mötet den 15 januari. I Bil 1.2 listas deltagarna i projektets olika arbetsgrupper.

Bil 1.3 Startinformation

I samband med att SPTC-projektet startades lämnades en allmän information om bakgrund för och uppläggning av projektet. Informationen spreds till cancerbehandlingsintressenter och alla strålbehandlande kliniker i Sverige och till de övriga skandinaviska länderna.

SPTC 030916

SPTC

UPPDRAGSHANDLING

(Fastställd av styrgruppen för SPTC-projektet vid möte den 15 januari 2003)

En svensk nationell expertgrupp för avancerad strålbehandling av cancerpatienter med jonterapi har under år 2002 diskuterat förutsättningarna för en nationell anläggning för sådan terapi. Expertgruppen har under december i stort sett i enighet kommit fram till vägledningsbeslut beträffande avgörande frågor (lokaliseringsort, anläggningstyp, strålslag, projektdirektiv, etc). Samtidigt har expertgruppen också lagt fast huvudprinciperna för projektorganisationen och har säkrat projektfinansiering för att i nästa utredningsfas driva ett nationellt projekt, **SPTC-projektet**. Målet för projektet är att under 2003 ta fram ett fördjupat beslutsunderlag, att arbeta för nödvändig förankring samt att söka erhålla erforderliga beslut för att starta projektering och byggande av ett nationellt centrum för protonterapi.

Preliminära bedömningar anger att en fullutrustad medicinskt dedicerad protonterapianläggning kräver en total investeringsutgift i storleksordningen 600 MSEK. Patientunderlaget för en sådan anläggning måste sökas i hela Sverige. Totalt finns det årligen kanske 2-3000 patienter i landet som är kandidater för protonterapi, vilket skall ses som komplement till till konventionell radioterapi för vissa svårbehandlade tumörer. Patientmassan och investeringens storlek gör det inte troligt att det finns behov av mer än en anläggning i Sverige.

Majoriteten av universitetssjukhus i Sverige har ställt sig bakom SPTC-projektet och har utsett representanter i styrgruppen för SPTC-projektet. Den nationella expertgruppens roll som projekt- och ide´drivare har därmed slutförts. Föreliggande **uppdragshandling** har fastställts av styrgruppen den 15 januari 2003 vid möte i Uppsala och är avsedd att tjäna som övergripande styrdirektiv och mål för SPTC-projektet under nästa projektfas.

SPTC

Preliminära styrdirektiv för en nationell protonterapianläggning

Inriktningen för ett nationellt centrum är att skapa en nationell vårdproduktionsanläggning/behandlingsresurs (med kapacitet för väsentlig klinisk behandlingsforskning) för *intensitetsmodulerad* protonterapi (IMPT).

Den övergripande målsättningen blir att bygga ett gemensamt nationellt centrum för protonterapi där alla parter förutsätts delta aktivt t.ex. genom att parterna har egen reserverad tid vid centret. Behandlingsanläggningen skall kunna försörjas av kompetens från hela landet med hjälp av modern informationsteknologi. Det ska då t.ex. vara möjligt att planera behandling vid hemmakliniken för att sedan få behandlingen genomförd vid centret.

Centret skall lokaliseras till Uppsala. Uppsala uppfyller kriterierna som lokaliseringsort för ett rikscentrum för avancerad strålbehandling främst på grund av relativ geografisk närhet och kommunikationer för patienter från hela Sverige (vilket i praktiken innebär att centret måste vara lättillgängligt från Arlanda flygplats) men även på grund av att kompetens och erfarenheter av klinisk protonterapi redan finns i Uppsala.

Förutsättningarna för att en klinik skall kunna vara aktiv deltagare i centret liksom kompetens- och resursförsörjningen mer allmänt för en behandlingsanläggning skall utredas närmare inom SPTC-projektet.

Centret bör i princip bestå av lokaler, utrustning och personal för drift, service och patientomhändertagande. Behovet av ”experter” vid centret bör utredas inom ramen för en logistikstudie där även behoven av telemedicinska applikationer måste finnas med. Likaså måste även eventuellt behov av följdinvesteringar i deltagande kliniker belysas.

En viktig frågeställning som måste utredas inom ramen för SPTC-projektet är huruvida nyttjandet av centret kan göras kostnadsekvivalent för alla brukare. Dvs. att t.ex. eventuella transporter och övernattningar ingår i det pris som debiteras respektive brukare och att priset inkl transporter etc sätts lika för varje behandlingskategori oavsett patientens geografiska hemort.

Anläggningen ska ha en tydlig klinisk inriktning och redan från början vara kontinuerligt tillgänglig för klinisk patientbehandling. För att säkerställa god klinisk kvalitet måste arrangemanget dessutom omfatta en ”funktionsgaranti” (dvs garanti för klinisk tillgänglighet) i någon form.

Centret skall dimensioneras för en behandlingsvolym som säkerställer krav på sund ekonomi och målsättningen att kunna genomföra kliniska studier. Preliminära bedömningar tyder på att i varje fall 800-1000 patienter per år måste behandlas när centret är i full drift för att båda dessa mål skall kunna tillgodoses.

Forskning vid centret bör vara kliniskt inriktad. En tydlig målsättning bör vara att alla patienter som behandlas vid centret ska ingå i kliniska studier eller vara del i metodutvecklingsprojekt.

Valet av acceleratortyp, anläggningsutformning och utrustning skall inom SPTC-projektet utredas av särskilda arbetsgrupper som skall presentera kliniska möjligheter/begränsningar, tekniska lösningar och preliminära upphandlingsunderlag. SPTC-projektet måste ta ställning i dessa frågor när man anser att tillräckligt underlag finns. En avgörande fråga som arbetsgruppen måste detaljutreda är huruvida önskemålet att tekniskt utforma anläggningen så att den i framtiden, kanske 5-10 år efter idrifttagande, kan utvidgas (genom rimliga tilläggsinvesteringar) till att omfatta också behandling med lätta joner går att tillgodose *samtidigt* som huvudkraven på ekonomi, säkerhet och patientgenomflöde i en vårdproduktionsanläggning för protonterapi tillgodoses.

SPTC-projektet skall också detaljutreda tänkbara leverantörer och avtalstecknare för erforderliga tjänster inför den upphandlingsprocess som följer om/när berörda beslutsfattare avtalar om att bygga och driva ett nationellt centrum för protonterapi.

SPTC-projektet skall också obundet detaljutreda tänkbara finansieringslösningar för ett nationellt protonterapicentrum. I princip måste centret i någon form finansieras av köpare av tid vid anläggningen (dvs. sjukvården, forskningsprojekt, utländska patienter). Man måste också undersöka förutsättningarna att erhålla en (mindre) del av erforderliga investerings- och projekteringskostnader täckta av forskningsanslag, donationer och eventuellt sponsormedel. Dessutom bör SPTC-projektet verka för en nationell och/eller EU-baserad strategisk satsning i denna anläggning.

Projektmålet för SPTC-projektet under år 2003 kan uttryckas enligt bilagda målbeskrivning ”Projekt mål Fas 2.”.

SPTC

Projektmål Fas 2.

- A. **Beslut** av ett antal landsting och regioner att **gemensamt** göra åtaganden och tillföra resurser för att bygga och driva en nationell **vårdproduktions-anläggning*** för **protonterapi** (IMPT) i Uppsala med avsikten att första patient skall behandlas senast 2008.
*inkl klinisk **behandlingsforskning**
- B. **Beslut** **beträffande** budgetmedel och projekt-organisation för **anbuds- och uppbyggnadsfasen** för ett nationellt protonterapicentrum (Fas 3-4).
- C. **Principbeslut** **avseende** huvudformer för finansiering, styrning, organisation, patienthantering och kliniskt forskningsprogram för **driftsfasen** (Fas 5) för ett svenskt protonterapicentrum.
- D. Erforderliga **avtal** för att formalisera besluten enligt A – C
- E. Beslut och avtal realiserade i tillräcklig omfattning för att kunna **starta upphandlingsfasen** **2004-07-01**
- F. Den svenska cancerprofessionen och relevanta sjukvårdsintressenter är adekvat **informerade** om planerna på ett svenskt nationellt protonterapicentrum

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 1.2

Projektmedlemmar

- Anders Ask, med dr, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund
Styrgrupp, klinikgrupp
- Anders Montelius, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp, logistikgrupp
- Bengt Glimelius, professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Styrgrupp, projektledningsgrupp, klinikgrupp (ordförande)
- Bengt Johansson, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Örebro
Styrgrupp, klinikgrupp
- Björn Zackrisson, docent, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Styrgrupp, projektledningsgrupp (projektledare), klinikgrupp, logistikgrupp
- Bo Littbrand, professor (em) onkologi, Umeå
Styrgrupp, expertforum (ordförande)
- Claes Klintonberg, docent, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping
Styrgrupp
- Erik Blomquist, docent, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Klinikgrupp
- Erik Grusell, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp (sekr)
- Freddi Lewin, docent, Onkologiska kliniken, Huddinge universitetssjukhus, Stockholm
Styrgrupp (ordförande), projektledningsgrupp
- Göran Bjelkengren, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Styrgrupp, klinikgrupp
- Göran Rikner, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp, byggnadsgrupp (ordförande)
- Hans Malmberg, civilekonom, HEMAG Företagskonsult, Uppsala
Styrgrupp, projektledningsgrupp (projektkoordinator), byggnadsgrupp
- Ingela Turesson, professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Styrgrupp, anläggningsgrupp, forskningsgrupp (ordförande)
- Lars Baldetorp, centrumchef docent, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset
i Linköping
Styrgrupp
- Lars-Erik Rutquist, professor, Onkologiska kliniken, Huddinge universitetssjukhus,
Stockholm
Styrgrupp, forskningsgrupp
- Leif Lyttkens, docent, Biträdande sjukhusdirektör, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Styrgrupp, projektledningsgrupp, byggnadsgrupp
- Mikael Karlsson, professor, Institutionen för Strålningsvetenskap,
Norrlands universitetssjukhus, Umeå
Styrgrupp, klinikgrupp, forskningsgrupp, logistikgrupp (ordförande)
- Olof Mattsson, fil dr, Medicinsk fysik och teknik, Sahlgrenska universitetssjukhuset,
Göteborg
Styrgrupp, anläggningsgrupp, logistikgrupp
- Per Nilsson, docent, Radiofysik, Universitetssjukhuset i Lund
Styrgrupp, anläggningsgrupp, forskningsgrupp
- Sören Mattsson, professor, Radiofysikavd, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
Styrgrupp, projektledningsgrupp, anläggningsgrupp (ordförande)
- Thomas Björk-Eriksson, överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska universitets-
sjukhuset, Göteborg
Styrgrupp, klinikgrupp, logistikgrupp
- Ulf Isacson, fil dr, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala
Anläggningsgrupp

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

Projekt för detaljutredning av en svensk protonterapianläggning

En svensk nationell expertgrupp för avancerad strålbehandling av cancerpatienter med hjälp av jonterapi har under år 2002 diskuterat förutsättningarna för en nationell anläggning för sådan terapi. Expertgruppen har under december i stort sett i enighet kommit fram till vägledningsbeslut beträffande avgörande frågor (lokaliseringsort, anläggningstyp, strålslag, projektdirektiv, o.s.v.). Expertgruppen har därvid också lagt fast huvudprinciperna för projektorganisationen och har säkrat projektfinansiering för att i nästa fas driva ett nationellt projektet för ett svenskt protonterapicentrum. Projektets mål är att under 2003 ta fram ett fördjupat beslutsunderlag, att arbeta för nödvändig förankring samt att söka erhålla erforderliga beslut och investeringsmedel för att starta projektering och byggande av ett nationellt centrum för protonterapi.

Preliminära bedömningar anger att en fullutrustad medicinskt dedicerad protonterapi-anläggning kräver en total investeringsutgift i storleksordningen 600 MSEK. Patientunderlaget för en sådan anläggning måste sökas i hela Sverige. Kanske finns det årligen totalt 2-3000 patienter i landet som är kandidater för protonterapi, vilket skall ses som komplement till konventionell radioterapi för vissa svårbehandlade tumörer. Patientmassan och investeringens storlek gör det inte troligt att det finns behov av mer än en anläggning i Sverige.

Majoriteten av universitetssjukhus i Sverige har ställt sig bakom projektet och har utsett representanter i styrgruppen för projektet. Inriktningen för ett rikscentrum kommer att vara en nationell behandlingsresurs (med kapacitet för väsentlig klinisk behandlingsforskning) för intensitetsmodulerad protonterapi. Centret skall förläggas till Uppsala, som är det enda sjukhus i Sverige som har egen praktisk erfarenhet av protonterapi. Även i övrigt uppfyller Uppsala väl de krav som uppställts för lokaliseringsorten för ett rikscentrum för avancerad protonterapi.

En målsättning är att behandlingsanläggningen skall försörjas av kompetens från hela landet med hjälp av modern informationsteknologi. Detta för att tillförsäkra kompetensförsörjning och en hög grad av delaktighet inom professionen. Genom ett decentraliserat handläggande kan förberedelse och uppföljning av patienter göras på ett rationellt och effektivt sätt som också stimulerar nationell samsyn i bedömningen av behandlingsindikationer och ökar möjligheterna till effektiv klinisk forskning.

Projektets organisation och arbete

Ordförande i projektets styrgrupp:

Freddi Lewin, docent, Södersjukhuset, Stockholm

Projektledare:

Björn Zackrisson, docent, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Projektkoordinator:

Hans Malmberg, civ.ekon., Uppsala

Ordförande i arbetsgruppen Klinik/Medicin:

Bengt Glimelius, professor, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ordförande i arbetsgruppen Anläggning/Fysik:

Sören Mattsson, professor, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Ordförande i projektets rådgivande expertforum:

Bo Littbrand, professor, Umeå

Projektet kommer under 2003 att i olika delutredningar och arbetsgrupper göra fördjupade utredningar inom ett antal områden: patientunderlagsberäkningar, plan för behandlingsforskning, kompetensförsörjningskonsekvenser, anläggnings- och byggnadsspecifikation, hälsoekonomi, anläggningsekonomi, finansieringslösningar, samverkansmodell för ett rikscentrum, preliminär driftorganisation, etc.

I detta arbete kommer projektets medlemmar att ta kontakter med olika beslutsfattare, intressenter och erfarenhetsresurser inom cancervården i Sverige och utomlands liksom med potentiella leverantörer och teknikgrupper. SPTC-projektet kommer också att vinnlägga sig om att diskutera och informera om erfarenheterna av och förutsättningarna för protonterapi både med experterna inom området och med annan medicinalpersonal. I slutändan kommer projektets framgång att bestämmas av hur väl projektet lyckas förankra och finna gehör för tanken på ett rikscentrum för avancerad protonterapi hos berörda politiska beslutsfattare.

Kontakter, information

För ytterligare information kontakta:

- Projektledaren Björn Zackrisson
Tel 090 – 785 00 00 vx , 0705 – 53 54 03
E-post bjorn.zackrisson@onkologi.umu.se

- Projektkoordinatorn Hans Malmberg
Tel 018 – 30 29 25 , 070 – 590 9470
E-post hans.malmberg@hemag.se

Löpande information om projektet kommer att ges på en egen webbplats. Platsen är nyskapad och kommer att vara tillgänglig för informationshämtning från mitten av februari.

- <http://qp1.lul.se/sptc>

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 2

**ANTALET PATIENTER AKTUELLA
FÖR PROTONTERAPI**

Rapporten har disponerats i följande avsnitt:

- Innehållsförteckning, sid. 3 ▫ Sammanfattning, sid. 4-7
- Inledning, sid. 8-13 ▫ Genomgång vid olika diagnoser, sid. 13- 69
- Sammanfattningstabell, sid. 70 ▫ Referenser, efter varje diagnosavsnitt

Utredare:

Bengt Glimelius (sammankallande), professor

Onkologi Akademiska sjukhuset, Uppsala

Anders Ask, med dr Onkologiska kliniken

Universitetssjukhuset Lund

Göran Bjelkengren, överläkare Onkologiska kliniken

Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Thomas Björk-Eriksson, överläkare Onkologiska

kliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Erik Blomquist, docent Onkologiska kliniken

Akademiska sjukhuset, Uppsala

Bengt Johansson, överläkare Onkologiska kliniken

Universitetssjukhuset i Örebro

Mikael Karlsson, professor Institutionen för strålnings-

vetenskap Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Björn Zackrisson, docent Onkologiska kliniken

Norrlands universitetssjukhus, Umeå

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Utredningen i Bilaga 2 har utförts av arbetsgruppen Klinik/Medicin som ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten.

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapianläggning dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Antal patienter aktuella för protonterapi

Utredningen har utförts av arbetsgruppen Klinik/Medicin som ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten. Rapporten har disponerats i följande avsnitt:

- Innehållsförteckning, sid 2
- Sammanfattning, sid 3 – 6
- Inledning, sid 7 – 10
- Genomgång vid olika diagnoser, sid 12 – 67
- Sammanfattningstabell, sid 68
- Referenser, efter varje diagnosavsnitt

Utredare:

- Bengt Glimelius (sammankallande), professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
- Anders Ask, med dr, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Lund
- Göran Bjelkengren, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Malmö
- Thomas Björk-Eriksson, överläkare, Onkologiska kliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
- Erik Blomquist, docent, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
- Bengt Johansson, överläkare, Onkologiska kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro
- Mikael Karlsson, professor, Institutionen för Strålningsvetenskap, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
- Björn Zackrisson, docent, Onkologiska kliniken, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

Innehållsförteckning

Antal patienter aktuella för protonterapi	1
Innehållsförteckning	2
Sammanfattning	3
Inledning	7
Genomgång vid olika diagnoser	12
Maligna gliom	12
Ögonmelanom	15
Skallbaskördom och kondrosarkom	17
Hypofysadenom	18
Meningeom	20
Arteriovenösa missbildningar (AVM)	21
Barncancer (exklusive medulloblastom)	23
Medulloblastom	28
ÖNH-cancer	31
Esofaguscancer	34
Ventrikelcancer	35
Pankreascancer	37
Cancer i levern	38
Rektalcancer	40
Bröstcancer	42
Lungcancer	49
Mesoteliom	51
Prostatacancer	52
Blåscancer	56
Gynekologisk cancer	58
Maligna lymfom	59
Sarkom	60
Thymom	62
Palliationer	64
Rebestrålning	67
Makuladegenerationer	68
Tabell	69

Sammanfattning

En grupp onkologer och sjukhusfysiker har gjort en beräkning av antalet patienter i Sverige lämpliga för protonterapi i en anläggning där ett av huvudsyftena är att ge möjlighet till 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 visas. Beräkningarna har gjorts utifrån aktuell statistik om tumörförekomst, antal patienter aktuella för strålbehandling, vetenskapligt stöd från kliniska behandlingsstudier och dosplaneringsstudier och kunskap om olika tumörers dos-responssamband. De är grupperade utifrån det stöd som finns för protonernas överlägsenhet. Resultaten framgår av tabell 1. För var och en av diagnoserna följer nedan en kort motivering. En uppskattning har också gjorts av det antal patienter som potentiellt kan ha nytta av jonterapi.

Ögonmelanom

Protoner är en etablerad terapi vid ögonmelanom, främst större melanom och melanom som är belägna intill eller på n. opticus och på iris. Cirka 15 patienter kan bli aktuella per år. Det är möjligt att joner kan ge liknande behandlingsresultat.

Skallbaskardom och kondrosarkom

Bättre dosfördelning innebär högre tumörkontroll och mindre risk för senbiverkningar hos majoriteten av dessa patienter, vilket innebär 20 – 25 patienter per år. Dessa tumörer behandlas rutinmässigt med protoner där detta är möjligt. Joner kan innebära ytterligare fördel, och positiva erfarenheter finns rapporterade.

Meningeom

Bättre dosfördelning med mindre risk för sena bieffekter kan innebära klara fördelar för 30 – 40 patienter per år. God erfarenhet finns av att ge protonterapi på en vecka jämfört med konventionellt cirka 5 veckor. Det är troligt att joner kan ge liknande effekt.

Arteriovenösa missbildningar

Vid AVM större än 10 cm³ ger protoner bättre möjlighet än någon annan teknik åstadkomma komplett obliteration. Cirka 20 – 25 patienter är aktuella per år. Inga fördelar kan erhållas med joner.

Medulloblastom

Patienter med medulloblastom och besläktade tumörer, vilka främst förekommer hos barn, har nytta av protonernas bättre dosfördelning. Viss osäkerhet föreligger om antalet fall, men minst 20 patienter beräknas årligen kunna behandlas. Joner är direkt olämpliga använda.

Rebestrålning

Det uppskattas att 150 - 400 patienter med behov av rebestrålning är aktuella för strålbehandling med protoner varje år då den vävnadsvolym som strålbehandlas måste begränsas med hänsyn till tidigare given strålbehandling. Chanserna till lokal tumörkontroll och därmed bot bör härigenom öka. Samtidigt bör biverkningarna minska.

Barncancer

Cirka 80 – 100 av de cirka 120 barn som årligen bestrålas för någon malignitet är mycket lämpliga för protonterapi då risken för allvarliga senkomplikationer kan minska. Teoretiskt finns möjlighet att höja stråldosen vid resistenta barntumörer och åstadkomma bättre

tumörkontroll. Joner är direkt olämpliga använda vid barntumörer med hänsyn till ökad risk för senkomplikationer.

Hyposfysadenom

Cirka 10 – 15 patienter med endokrint aktiva adenom som trots medicinsk behandling inte adekvat kontrolleras är lämpliga för protonterapi som rutinbehandling. Joner kan sannolikt åstadkomma liknande effekter.

Cancer inom öron-näsa-halsområdet

Cirka 30% eller ungefär 300 av de nära 1 000 nya fall av ÖNH-cancer som årligen diagnosticeras i Sverige bedöms ha nytta av högre stråldos för bättre tumörkontroll samtidigt som stråldosen till kritiska organ kan reduceras med mindre risk för senbiverkningar. Tumörer växande i och nära skallbasen som nasopharynxcancer och paranasala sinustumörer behandlas som del i rutinsjukvården medan övriga behandlingar bör ges i studier där det är möjligt visa antingen högre tumörkontroll eller färre senbiverkningar. Frånsett ovanliga lokalisationer som spottkörtelcancer och skallbasen innebär joner inga extra fördelar.

Sarkom

Protonterapi vid sarkom har stor betydelse vid tumörer invid kritiska riskorgan, som vid tumörer i skallbas, orbita och ryggrad. Det är möjligt att protonterapi också kan ha fördelar vid utbredda inexistirpabla retroperitoneala sakrom. Antalet patienter är emellertid litet, totalt ca 40 fall per år. Beroende på lokalisering är det möjligt att joner kan ha fördel framför protoner vid vissa sarkom.

Esofaguscancer

Ökad stråldos till tumören samtidigt som dosen till intilliggande känsliga strukturer kan minskas innebär bättre behandlingsresultat. Ungefär 80 patienter bedöms lämpliga för inklusion i klinisk studie. Joner innebär inga fördelar.

Rektalcancer

Det uppskattas att i första hand kan 150 patienter med primärt inexistirpabel rektalcancer växande över på intilliggande organ årligen vara lämpliga för protonterapi. Sådan behandling kan då ge ökad tumörkontroll samtidigt som de akuta och sena biverkningarna kan begränsas. Eftersom bestrålningen ges mot primärtumören i tarmen är hög-LET-bestrålning inget alternativ till protoner med hänsyn till ökad risk för skada på normalvävnaden i primärtumörområdet. Däremot är det tänkbart med joner vid ett lokalt recidiv efter en rektumamputation om all tarm kan exkluderas.

Bröstcancer

Det uppskattas att i första hand kan 300 patienter med risk för hjärt- och lungpåverkan i Sverige årligen vara lämpliga för protonterapi om möjligheten för sådan finns. Riskerna för hjärt/lungkomplikationer och risk för sekundär malignitet bör då reduceras till mycket låga nivåer. Behandlingen bör ske i en prospektiv studie där risken för komplikationer med avancerad 3D-CRT/IMRT kan kvantifieras utifrån dosbelastningen till dessa organ och där utfallet hos protonbehandlade patienter kan följas efter lång uppföljning.

Thymom

Det uppskattas att drygt hälften av de i Sverige diagnostiserade fallen av thymom, motsvarande 20 patienter, är lämplig för protonterapi inom ramen för kliniska studier om sådan behandling var tillgänglig i Sverige. Potentiella vinster vid sådan behandling är framför

allt reduktion av akuta och sena biverkningar som är framträdande vid de stora behandlingsvolymerna och de stråldoser som idag används.

Lungcancer

Cirka 350 patienter med lungcancer beräknas årligen bli aktuella för protonterapi. De flesta bör ingå i kliniska studier. Protonbehandlingen bedöms i de flesta fall ge fördelar i form av lägre belastning av omgivande riskorgan och möjlighet till doseskalation vilket kan ge bättre långtidsöverlevnad. Vid små, företrädesvis perifert belägna tumörer kan joner potentiellt innebära fördelar.

Gynekologisk cancer

Brachyterapi spelar stor roll i behandlingen vid gynekologisk cancer för att åstadkomma lokal tumörkontroll. Osäkerheten om protoners värde är mycket stor, men dess användning torde inte bli omfattande. I de fall brachyterapi av någon orsak inte är tekniskt möjlig kan protoner ge möjlighet till ökad lokal kontroll framför konventionell extern radioterapi. Med dagens kunskap torde antalet knappast överstiga 100.

Maligna gliom

Osäkerheten om protoners värde vid maligna gliom är stor. Bättre dosfördelning med lägre dos till intilliggande till synes normala hjärna och högre dos till synlig tumör med marginal kan innebära bättre livskvalitet och eventuellt förlängd överlevnad hos 20 – 25% av patienterna. Detta gäller framför allt yngre patienter med astrocytom gr III där överlevnaden ibland kan vara lång. Årligen kan mellan 50 – 75 patienter bli aktuella för behandling, samtliga i prospektiva studier. Antalet patienter som potentiellt kan inkluderas i en randomiserad studie där protoner jämförs med bestrålning utan protoner är 100 – 150. Det är tveksamt om joner innebär någon fördel framför protoner.

Ventrikelcancer

Stor osäkerhet föreligger om strålningens värde vid ventrikelcancer även om en stor amerikansk studie visat en sådan överlevnadsvinst att postoperativ strålbehandling till stora volymer rutinmässigt ges på många centra i världen. Potentiellt kan protonterapi (men inte jonterapi) visa sig vara bättre än annan strålterapi då dosbelastningen sannolikt kan minska med bättre tolerans. Med hänsyn till stor osäkerhet har inte någon uppskattning gjorts av antalet patienter. Den postoperativa strålbehandlingen har heller ännu inte accepterats som rutinbehandling i Sverige.

Pankreascancer

Potentiellt kan upp till 240 patienter årligen komma ifråga för klinisk studie värderande protonterapi. Realistiskt är sannolikt denna siffra för hög utifrån nuvarande kunskap och terapitradition. Pankreascancer är dock en diagnos där en klinisk anläggning i Sverige kan innebära att randomiserade studier kan genomföras med syfte att bedöma om långtidsöverlevnaden kan öka vid en av de diagnoser som har sämst prognos av all cancer. Om jonterapi innebär några fördelar är omöjligt att bedöma idag.

Cancer i levern

Det uppskattas att i första hand 65 patienter med primär cancer i levern i Sverige årligen kan vara lämpliga för protonterapi om möjligheten för sådan finns. Chanserna till lokal tumörkontroll och därmed förutsättningar för överlevnad bör då kunna öka. Behandlingarna bör ske i randomiserade studier. Här finns en framtida potential av betydligt fler patienter, framför allt då med metastaser från colorectal cancer än vad som ovan angivits. Joner kan

innebära en fördel, också jämfört med protoner, men detta måste i så fall visas i randomiserade studier.

Mesoteliom

Dyster sjukdom med dyster prognos och små möjligheter till behandling för närvarande. Endast ca 20 patienter per år kan bedömas vara aktuella för protonterapi, vilket bör ge möjlighet till högre dos utan ökad risk för komplikationer. Om joner ger någon fördel är inte känt.

Prostatacancer

Det uppskattas att i första hand cirka 300 patienter i Sverige årligen är lämpliga för protonterapi om möjligheten för sådan finns. Denna terapi kan ge ökad sannolikhet för tumörkontroll utan att biverkningarna ökar jämfört med nuvarande terapi. Cirka 200 av de 300 patienterna är primärt i stadium T3N0 och resterande har opererats icke radikalt. Ju större tumören lokalt är, desto större roll kan protoner spela. Emellertid är då också risken för fjärrmetastasering större och påverkan på totalöverlevnad är inte möjlig att bedöma. Förutsättning för långtidsöverlevnad är dock lokal tumörkontroll.

Urinblåsecancer

Det uppskattas att 100 till 150 patienter med blåscancer per år i Sverige blir föremål för kurativt syftande radioterapi. Det är inte möjligt att bedöma vilken fraktion av dessa som kan ha nytta av protonterapi. Jonterapi är knappast aktuell då blåsväggen inte säkert tål de högre biologiska doser som då ges mot primärtumören belägen i blåsväggen. Den osäkerhet som idag finns om RBE och om detta skapar ökad terapeutiskt bred gör att joner inte bedöms intressanta.

Maligna lymfom

Uppskattningsvis kan cirka 20 patienter med Hodgkin's lymfom (HL) årligen behandlas för att minimera risken för sena komplikationer ytterligare. Finns en anläggning tillgänglig kan dock betydligt fler patienter komma ifråga, dvs också vissa patienter med andra lymfom än HL, om extrakostnaderna för behandling bedöms rimliga. Kunskap från randomiserade studier torde vara omöjliga att uppnå då konklusiva resultat angående minskade senkomplikationer först kan förväntas efter 10 – 20 års uppföljning.

Palliationer

Det uppskattas att cirka 90 patienter i behov av palliation p g a spridd elakartad tumörsjukdom skulle kunna erbjudas symptomlindring med protonterapi inom ramen för kliniska studier om sådan behandling fanns tillgänglig i Sverige. Potentiella vinster med sådan behandling är en reduktion av den akuta biverkan med möjlighet till förbättrad livskvalitet.

Samtliga diagnoser

Vår bedömning är sammanfattningsvis att det i Sverige årligen finns mellan 2 200 och 2 500 patienter som är lämpliga för protonterapi och där den terapeutiska vinsten är potentiellt så stor att de ökade kostnaderna för protonterapi är motiverade. Kostnadseffektanalyser vid bröstcancer, prostatacancer, medulloblastom och head-neckcancer antyder att protoner kan vara en konstandseffektiv behandling vilken också kan ge samhällsekonomiska vinster (se bilaga).

Inledning

Antalet patienter för en ny terapi, i detta fall protonterapi bestäms av antalet patienter med sjukdomar där den nya behandlingen ha visat sig vara den bästa terapin. I Sverige och i övriga Norden finns god statistik över hur vanlig olika cancerformer är och åldersfördelning. Däremot saknas stadiefördelning i svenska cancerregistret. Vissa vårdprogram eller andra register innehåller denna information. SBU har gjort en kartläggning av all strålbehandling under 12 veckor 2001 och därför finns vid flera diagnoser en rimligt god uppfattning om antalet patienter i vissa stadier aktuella för viss typ av strålbehandling. Dessa registerdata har använts för att bedöma antalet potentiella patienter.

Den andra viktiga faktorn för hur många patienter som kan vara aktuella är de vetenskapliga evidens som finns av när i detta fall protonterapi är en tillräckligt mycket bättre terapi än konkurrerande alternativ. Det bästa underlaget för att bedöma en behandlings överlägsenhet är randomiserade kliniska studier, även om andra studiedesigner också kan ge relevant information. Det finns flera internationella system som graderat den vetenskapliga evidensen och de kliniska rekommendationer som kan göras. Vi har använt oss av det system som används av SBU i cytostatika- och strålbehandlingsrapporterna (1).

Trots att idag drygt 33 000 protonbehandlingar (2) givits saknas nästan helt kontrollerande studier. Detta betyder inte att det inte går att dra slutsatser om protonterapiens värde. De många tusen patienter som behandlats med uveala melanom har givit 95 procents lokal tumörkontroll efter 15 år och ett bevarat öga i 84% av fallen (3). Dessa resultat torde inte kunna uppnås med någon annan teknik, åtminstone inte vid större tumörer och tumörer belägna nära synnerven. Likaledes har resultaten från de tusentals patienter med tumörer i skallbasen, som behandlats med protonstrålbehandling visat tydliga fördelar i form av bättre tumörkontroll med oförändrad risk för komplikationer jämfört med de som kan uppnås med konventionella strålslag (4). Liknande erfarenheter har man i flera studier uppnått vid behandling av solida tumörer hos barn. Någon större sammanställning av dessa resultat har dock inte gjorts. Beträffande referenser till dessa studier hänvisas till kapitlet om barntumörer och CNS-tumörer. Då ett av huvudsyftena med nu föreslagen protonanläggning är att ge möjlighet till randomiserade och andra studier där protonernas fördel kan visas och storleken på skillnaden mot konventionell strålbehandling kvantifieras, krävs annat underlag för att motivera anläggningen och bedöma antalet patienter. I detta sammanhang har expertuttalanden tidigare varit mest betydelsefullt för om en viss terapi skall prövas. Det är rimligt tro att många experters bedömningar kan vara korrekta men expertutlåtanden har lägst evidens i olika graderingar (1, 5). Historiskt har expertutlåtanden, grundade på fysikaliska och andra fördelar sannolikt varit enda motiv för införandet av en ny strålbehandlingsteknik. Den nu pågående satsningen på intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT) är ett exempel på detta. Argumentationen för att satsa på joner med hög-LET baseras också enbart på expertutlåtanden.

Modellstudier

Det är möjligt att på en och samma patient göra dosplanering med olika tekniker och jämföra de dosfördelningar som kan uppnås fysikaliskt och med hjälp av så kallade biologiska modeller för att uppskatta sannolikhet för tumörkontroll (TCP) och normalvävnads-komplikation (NTCP). Med dylika modeller finns också möjlighet att bedöma sannolikhet för komplikationsfri tumörkontroll (exempelvis p+). Då kunskapen om storleken på koefficienterna i de olika biologiska modellerna ännu är begränsad, måste dessa

uppskattningar bedömas med försiktighet. Relativa skillnader mellan olika tekniker är betydligt säkrare än absoluta skillnader. På samma sätt som olika kliniska studier har olika bevisvärde, kan dessa modellstudier också genomföras med olika kvalitet. Detta har framför allt diskuterats av Glimelius et al (6).

Under senare år har allt fler modellstudier där protoner jämförts med konventionell behandling genomförts. Dessa studier finns angivna under respektive diagnos. I avsaknad av kliniska behandlingsstudier utgör dessa modellstudier det största stödet för hur mycket bättre protoner kan vara än dagens och morgondagens konventionella behandling. Att protoner är bättre eller åtminstone minst lika bra som den konventionella behandlingen vet vi, dels utifrån de fysikaliska fördelarna och dels vid de diagnoser där hittills många patienter behandlats och studieresultat rapporterats (7).

Modellstudierna kan också ge en grov uppfattning om vilka skillnader som kan förväntas och därigenom utgöra underlag för beräkning av antalet patienter i randomiserade studier.

Kostnadseffektivitet

Eftersom protoner interagerar med vävnader på ett sätt som är mycket lika fotoner och elektroner men med bättre dosfördelning kan man hävda att protoner alltid är minst lika bra som konventionell strålbehandling. Om vävnaden runt tumören är mycket heterogen och risk finns att denna varierar, exempelvis olika mängd luft, finns en viss risk för att protoner kan ge en osäkrare och därmed sämre dosfördelning i enstaka fall. Eftersom protoner nästan aldrig är sämre utan enbart kan vara bättre kan man å ena sidan hävda att om tillgången och kostnaderna vore lika, skulle protoner generellt användas i stället för fotoner och elektroner. Det potentiella antalet patienter är således majoriteten patienter som behandlas med extern strålbehandling.

Eftersom investeringarna i protonanläggning alltid kommer att vara högre och kostnaderna för att driva behandlingarna sannolikt något högre (fortfarande osäkert hur mycket, framför allt jämfört med IMRT), måste kostnaderna i förhållande till de potentiella vinsterna, dvs kostnadseffektiviteten alltid avgöra för vilka patienter protoner är indicerade. Då vår kunskap om kostnadseffektivitet är mycket begränsad, blir alla uppskattningar av hur stor andel av patienterna som potentiellt kan komma ifråga mycket osäkra. Det finns ingen god kunskap om vad som är kostnadseffektivt och alla bedömningar kan därför alltid kritiseras. Våra utgångspunkter utgår från när vi bedömer att den medicinska professionen kommer att anse att de potentiella fördelarna är tillräckligt stora för att motivera de extra besvär och extra kostnader som det innebär att ”skicka patienterna till protonterapi i en nationell anläggning”.

Protoner eller joner?

Protoners och joners möjligheter att förbättra cancerbehandlingen har omfattande diskuterats i Sverige och på andra håll under senare år. Dessa diskussioner har också förts inom Klinikgruppen. Vi gör inte här någon ytterligare beskrivning av argumenten för och emot det ena eller andra strålslaget utan hänvisar till den nyligen publicerade utredningen genomförd av Cancerfonden (8).

Då vårt primära intresse är att i kliniska studier kunna visa om partikelbestralning medför så stora terapeutiska fördelar att detta skall vara en del av rutinomhändertagandet för cancerpatienter, är valet av protoner självklart. Protonterapi är redan idag en klinisk praktisk behandling vid ett antal tumörindikationer och den kliniska erfarenheten av protonterapi är betydligt större än för lättjonterapi. En protonterapiplanläggning bygger vidare i större

utsträckning på beprövad teknologi och systemsamordnade enskilda huvudkomponenter. Den stora skillnaden idag mellan protonstrålning och lättjonstrålning ligger kanske i anläggningskonstruktionen och driftsäkerheten. Nödvändiga kliniska studier, bl a betingade av den stora kunskapsexplosionen inom avbildande tekniker (imaging), cell-, tumör- och molekylärbiologi, kan rimligen påbörjas och genomföras betydligt snabbare med protoner än med joner.

Joner har med sin hög-LET-komponent potentiellt fördelar i behandling av hypoxiska och långsamväxande strålresistenta tumörer. Det är därför vetenskapligt intressant att öka kunskapen om joners möjlighet förbättra behandlingsresultaten. Långsiktigt är det därför mycket intressant att kunna genomföra jämförande kliniska studier mellan protoner och joner. Det är därför nödvändigt att utreda vilka extra kostnader det innebär att redan primärt bygga en protonterapianläggning så att den senare också kan användas för jonterapi. Av avgörande betydelse är då dels kostnadsskillnaden mellan en proton- och en jonanläggning och dels när teknologin för jonterapi förväntas vara lika välutbyggd som den för protoner, dvs kunna drivas med samma höga driftssäkerhet. Dessa frågor utreds av Anläggningsgruppen.

Vid varje diagnos har vi bedömt antalet potentiella patienter för såväl protonterapi som jonterapi. Våra bedömningar (kriterier för när jonterapi (dvs hög-LET-bestrålning) kan ge fördelar framgår nedan, se också (9)) antyder att joner är potentiellt lämpliga vid knappt 300 fall jämfört med drygt 2 000 fall för protoner. De fysikaliska fördelarna av joner jämfört med protoner är dåligt studerade men är sannolikt mycket begränsade (10). Med hänsyn till stor okunskap om den relativa biologiska effekten i olika delar av jonstrålen är det mycket svårt bedöma antalet fall där joner potentiellt kan ge bättre behandlingsresultat än protoner. Andelen kan utgöra mellan 5 – 20% av antalet lämpliga för protonterapi. Om enbart joner finns tillgängliga är det sannolikt att fler patienter har nytta av jonterapi jämfört med IMRT/annan avancerad konventionell strålterapi.

Utveckling av metoder för diagnostik och tumörkaraktärisering

Adekvat diagnostik av tumörutbredning är fundamental vid all strålbehandling. I detta avseende skiljer sig i princip inte kraven från dem vid annan avancerad strålbehandling i (lokalt) kurativt syfte. Eftersom protoner (och joner) medför mycket goda möjligheter spara intilliggande normalvävnad, måste dock kraven på diagnostiken vara mycket höga och minst i paritet med de som anges på de främsta centra i världen. Cancerfonden har i sin utredning om strålbehandlingsforskning i Sverige påtalat problemen med ”tumour imaging” i Sverige. Oberoende av om en protonterapianläggning byggs i Sverige behöver tumördiagnostiken lokalt ses över och nödvändiga förbättringar införas. En nationell protonterapianläggning kommer att utgöra ett kraftfullt incitament för att samordna detta på nationell basis. Då syftet är att flertalet patienter utreds och planeras färdigt på respektive (universitet) hemmaklinik, kräver detta att i princip all utrustning och kompetens finns allmänt tillgänglig. Om denna saknas, måste kompetensen på annat håll utnyttjas.

För närvarande diskuteras PET's möjligheter för staging och target-definition, och det förefaller rimligt förmoda att PET åtminstone är överlägset andra stagingmetoder vid flera diagnoser. Även om vissa studier hävdar att target kan ritas bättre, antingen mindre eller större, med PET vid exempelvis öron-, näs- och halstumörer och lungcancer, är det fortfarande oklart om detta medför bättre behandlingsresultat. PET's betydelse i targetritning måste studeras ytterligare, företrädesvis i prospektiva studier. PET's och andra teknikers möjligheter avslöja områden i tumören som kräver annan dos än den gängse medeldosen

måste också utredas mer. Här finns behov av mer forskning i Sverige och protonterapi-satsningen kan innebära en acceleration av sådan forskning.

Klinisk behandlingsforskning

Ett uttalat syfte med anläggningen är att i kliniska studier visa hur stora fördelarna är med protoner jämfört med konventionell bestrålning. Ambitionen skall vara att majoriteten eller minst 80% av de svenska patienterna skall behandlas i kliniska prospektiva protokoll. Gruppen har separat för varje diagnos identifierat behov av klinisk behandlingsforskning och också kort beskrivit mest lämplig studiedesign. I vissa fall är det önskvärt och nödvändigt med randomiserade studier där protoner, helt eller delvis, är experimentell-arm, vilket jämförs med en kontrollarm utan protoner. I andra fall kan randomisering ske mellan protoner enbart eller som en boost-behandling, alternativt olika dosnivåer av protoner m m. I många fall är det inte nödvändigt eller möjligt med randomiserade studier. I dessa fall skall prospektiva protokoll där stadieindelning, behandlingens genomförande och uppföljning definieras och underkastas forskningsetisk granskning. Sådana protokoll skall upprättas för majoriteten av de kliniska situationer som kan komma ifråga för protonterapi. Det kommer alltid att finnas speciella och ovanliga fall där det inte är möjligt att genomföra en klinisk studie. Det kan röra sig om extremt ovanliga tumörformer, rebestrålningar och speciella fall beroende på anatomiska särdrag.

Det förutsätts att studierna diskuteras fram på nationell (nordisk) basis, exempelvis inom ramen för regionala/nationella vårdprogramgrupper eller de planeringsgrupper som har stöd från Cancerfonden. Huvudman och medprövare för studierna är de som är mest intresserade av och lämpliga för denna funktion. Förhoppningen är att ansvaret för studierna och deras genomförande skall ske decentraliserat i Sverige utifrån det forskningsintresse och kompetens som föreligger.

Fysik- och radiobiologiforskning

Det är önskvärt att ha möjlighet att göra fysikalisk och radiobiologisk forskning vid centrat, exempelvis att testa och utvärdera dosimetriska system eller bestråla cellprover. Tiden måste då delas mellan experiment och sjukvårdsbehandling. Ett alternativ vilket måste diskuteras ytterligare är att ha ett dedicerat stråluttag för forskningsändamål. Marginalkostnaden för detta är sannolikt relativt begränsad. En fördel är att patientbehandlingar och experimentell forskning kan pågå samtidigt.

Dimensionering och tillgänglighet

Utifrån patientunderlagsberäkningen vill vi ge följande övergripande synpunkter på anläggningens dimensionering och tillgänglighet.

- Öppettider

Många aspekter talar för att ju längre tid under veckans timmar patientbehandlingar kan ske desto bättre är detta ur flera synvinklar. Det är möjligt att tillgänglighet dygnet runt, 7 dagar i veckan, med avbrott för nödvändig service och andra tekniska och dosimetrikontroller är mest ändamålsenligt. Med konventionell bestrålning vet vi dock att det sällan är kostnadseffektivt och praktiskt att använda apparaterna mer än 8 – 10 timmar per dygn 5 dagar i veckan då

investeringar och avskrivningar för en normal behandling endast uppgår till cirka 4 000 kr. Med hänsyn till ökade investeringskostnader är det sannolikt att denna "brake-even"-tid är längre, kanske också betydligt längre än 12 – 14 timmar 6 dagar i veckan. Detta måste utredas i högre grad.

- Fraktionering

För närvarande ges nästan all strålbehandling som 5 behandlingar per vecka under 6 till 8 veckor. Drift alla dagar i veckan utan uppehåll för helger ger automatiskt möjlighet att behandla patienter sju dagar per vecka. Ett regelmässigt byte av fraktioneringsmönster på detta sätt kan dock inte generellt genomföras utan föregående studier. Det betyder att flera patientkategorier troligen kommer att få två dagars behandlingspaus per vecka tills effekterna av andra fraktioneringsmönster har utvärderats. Vid öron-näsa-halscancer finns en studie som visat att behandling 6 dagar per vecka förbättrar behandlingsresultaten utan att öka den akuta toxiciteten alltför mycket. Eftersom protoner ger lägre dosbidrag till normalvävnad utanför tumörtarget kan man förvänta att ev. akut toxicitet blir än mindre av att öka från 5 till 6 eller 7 behandlingar per vecka (eller fler om mer än en fraktion ges per dag). Tills vidare går det inte planera för fler än 5 behandlingar per vecka för flertalet patienter. Dessa ledigheter måste då planeras så att man erhåller kontinuerlig jämn beläggning över veckan.

- Patientflöde

Vi har bedömt att anläggningen måste dimensioneras för minst 15 000 fraktioner per år. Med 3 behandlade patienter per timme innebär detta att 1 gantry måste kontinuerligt arbeta i medeltal 16 timmar per dygn. Det är inte rimligt att verksamheten kan fungera med enbart 1 gantry även om det också finns ett rum med en fast bestrålning för vissa patienter. Det är troligt att gantryt kommer att krångla oftare än andra detaljer vilket talar för att 2 gantryn är fördelaktigt. Endast 1 gantry kommer att vara alldeles för sårbart. Detta medför också möjlighet för framtida expansion om vi bedömt antalet behandlade patienter för lågt.

- Patienttillgång över dygnet

Vi kan förvänta oss att flertalet patienter är gående och primärt i ett gott allmäntillstånd. Om behandling skall ske under många av dygnets timmar, eventuellt två gånger per dygn är det nödvändigt att ett patienthotell är beläget mycket nära. Samtidigt är det viktigt att det finns en god struktur på anläggningen med närhet till vårdavdelningar för att ta hand om patienterna, inte minst om svåra komplikationer mot slutet av behandlingen uppkommer. Rimlig närhet till polikliniska behandlingsavdelningar där samtidigt cytostatika eller annan medicinsk behandling kan ges är också nödvändig. Med rimlig närhet avses att patienten kan gå/transporteras inomhus med en transporttid understigande 15 – 20 minuter.

Referenser

1. Goodman C. Literature searching and evidence interpretation for assessing health care practices. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Norstedts, Stockholm 1993: pp 81.

2. Sisterson J. World-wide charged particle patient totals January 2003. *Particles* 2003; 31: 10.
3. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 867-880.
4. Noel G, Habrand JL, Mammar H, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 392-398.
5. Desch CE, Benson III AB, Smith TJ, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1312-1321.
6. Glimelius B, Isacson U, Blomquist E, et al. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol* 1999; 38: 137-145.
7. Fowler JF. What can we expect from dose escalation using proton beams? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15: S10-15.
8. Turesson I, Johansson K-A, Mattsson M. The potential of proton and light ion beams in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003; 42: 107-114.
9. Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:S23-28.
10. Oelfke U, Bortfeld T. Intensity modulated radiotherapy with charged particle beams: studies of inverse treatment planning for rotation therapy. *Med Phys* 2000; 27: 1246-1257.

Genomgång vid olika diagnoser

Maligna gliom

Tumörer i hjärna och övriga nervsystemet diagnostiseras årligen hos totalt 1 300 fall i Sverige. En del av dessa är histologiskt benigna men med hänsyn till lokaliseringen har de en allvarlig innebörd om de inte radikalt kan avlägsnas. Radioterapi har en etablerad roll vid såväl maligna som benigna CNS-tumörer.

I kartläggningen av SBU under 12 veckor hösten 2001 gavs 288 strålbehandlingar till patienter med tumör i hjärnan (1). Av dessa var 98 primära hjärntumörer. Dessutom gavs bestrålning till hjärnmetastaser vid 179 tillfällen. På årsbasis betyder detta att cirka 400 patienter bestrålades mot primärtumör i hjärnan varav drygt hälften hade malignt gliom.

Extern strålbehandling har en omfattande användning vid fall av **högmaligna gliom** därför att det påverkar överlevnad och förbättrar patientens symtom (2-9). Däremot är det inte troligt att bestrålning mot maligna gliom kan "bota" patienter. Efter det att strålbehandling införts och nu genomförs på flertalet patienter med högmaligna gliom, har en viss förbättring skett under de sista decennierna vad avser tid till progress, överlevnad och förbättring av livskvaliteten. Medelöverlevnaden för material med oselektade patienter är vanligen mellan 7 – 10 månader. Försök till doshöjning över 60 Gy, givet med 1,8 - 2 Gy fraktioner av fotoner och med behandlingsvolymmer som motsvarar mellan hälften och hela hjärnan har inte visats kunna ge förlängd överlevnad (10, 11).

Vad avser patienter med **lågmaligna gliom** har inte stråldosens storlek (!) eller tidpunkten för dess genomförande, i förhållande till diagnostillfälle och operation, visats kunna påverka

patienternas överlevnad. Konsensus råder inte vad avser strålbehandling av patienter med lågmaligna gliom. Dessa patienter är inte förstahandskandidater för protonstrålterapi. En markerad avgränsning av stråldosen, som är möjligt med protonstrålbehandling, skulle dock ge mindre långtidspåverkan av kognitiva funktioner. Detta är också viktigt hos yngre patienter med astrocytom grad III där den förväntade överlevnaden ibland kan vara lång (12).

Studier med syfte att höja stråldosen har gjorts vid högmaligna gliom med implantation eller injektion av radioaktiva nuklider (13-16). Dessa visar i selekterade fall en påtaglig överlevnadsförändring som kan innebära medelöverlevnad 3 – 4 ggr den som uppnås med konventionell strålbehandling.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling

Protoner har använts vid behandling av maligna gliom för att försöka förbättra den dystra prognosen (17). En studie vid HCL/MGH med en höjning av totaldosen av protoner till 90 Gy med minskande fält visade en medelöverlevnad på 20 månader för 23 patienter (18). Behandling med Helium-joner vid Berkeley Univ. har inte kunnat visas ge bättre överlevnad (19, 20). Inte heller synes behandling med neutroner kunna förlänga överlevnaden. Detta innefattar såväl högenergetiska neutroner som epitermiska, vilka brukas vid bor-neutron-infångningsterapi (21). I Uppsala har 80 patienter hittills behandlats. Resultaten antyder att överlevnaden kan ha förlängts med 3 – 5 månader jämfört med ”konventionell behandling” (22). Eftersom studien inte varit randomiserad går det dock inte närmare bedöma eventuell överlevnadsförlängning.

Modellstudier

De dosfördelningar som kan åstadkommas med protoner, framför allt svepta protoner innebär en mindre dosbelastning till intilliggande till synes friska hjärna. Det är sannolikt att detta medför mindre akuta och långsiktiga biverkningar av bestrålning. Eftersom dosresponsbanden vid bestrålning av maligna gliom är osäkra är det inte möjligt att bedöma om den dosförhöjning som kan åstadkommas medför ökad långtidsöverlevnad.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Eftersom prognosen vid maligna gliom är dyster finns behov av olika nya behandlingskoncept. Det förefaller inte sannolikt att behandling med protoner medför radikalt förbättrade behandlingsresultat. Däremot är det fullt möjligt att överlevnad och livskvalitet kan förbättras, vilket kan vara kliniskt meningsfullt, fr a hos yngre patienter och vid mer gynnsam histologi, exv astrocytom grad III. En grov uppskattning innebär att 100 eller möjligen 150 av de sammanlagt 350 – 400 nya fall per år med malignt gliom kan bli föremål för inklusion i klinisk behandlingsstudie. SBU-kartläggningen angav att cirka 150 patienter med högmalignt gliom och cirka 50 patienter med lågmalignt gliom behandlas årligen med en ”optimal” strålning.

Behov av forskning

Omfattande forskning är nödvändig för att identifiera radikalt förbättrad behandling vid maligna gliom. Dessa studier måste också inkludera bättre möjligheter till avgränsning av tumörcellsinnehållande volymer (23-26). Då en anläggning är i klinisk drift bör prospektiva studier initieras. Eftersom resultaten är starkt beroende av patientselektionen är det önskvärt

att dessa genomförs på ett randomiserat sätt. Det synes mindre sannolikt att bestrålning med joner skulle medföra någon påtalig förbättring av behandlingsresultaten. Protonstrålbehandling måste sannolikt kombineras med andra modaliteter såsom kemoterapi och injektion i hjärnan av substanser med selektivitet för vissa receptorer märkta med radioaktiva nuklider.

Sammanfattande bedömning

En rimlig uppskattning av antalet patienter med maligna gliom vilka kan bli föremål för protonterapi i en klinisk studie är 50 – 75. Om en randomiserad studie görs, är antalet potentiellt inkluderbara patienter högre. Det är tveksamt om joner medför någon terapeutisk fördel. Mot detta talar bl a misonidazoles begränsade strålsensibiliserande effekt (27).

Referenser

1. Möller TR, Einhorn N, Lindholm C, et al. Radiotherapy techniques in current use in Sweden. *Acta Oncol* 2003; 42:376-386.
2. Andersen AP: Postoperative irradiation of glioblastoma. Results in a randomized series. *Acta Radiol Oncol Radiat Phys Biol* 1978;17: 475 – 484.
3. Burger PC: Malignant astrocytic neoplasms: classification, pathologic anatomy and response to treatment. *Sem. Oncol.* 1986;13: 16 - 26.
4. Curran WJ, Scott CB, Horton JC et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J Natl Ca Inst* 1993;85:704 – 710.
5. Hochberg, FH and Pruitt A. Assumptions in the radiotherapy of glioblastoma. *Neurology* 1980;30: 907- 911.
6. Kristiansen K, Hagen S, Kollevold et al. Combined modality therapy of operated astrocytomas grade III and IV. Confirmation of the value of postoperative irradiation and lack of bleomycin on survival time. *Cancer* 1981;47: 649 – 652.
7. Salazar, O.M., Rubin, P., M.L., and Pizzutiello, R.: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1979;5:1733 - 1740.
8. Sandberg-Wollheim MS, Malmström P, Strömblad L-G, et al. A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4. *Cancer* 1991;68:22 – 29.
9. Walker, M.D., Strike, T.A. and Sheline, G.E.: An analysis of dose-effect relation ship in the radiotherapy of malignant gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1979;5:1725- 1731.
10. Hess C.F., Schaaf J.C., Kortmann R.D. et al. Malignant glioma: patterns of failure following individual tailored limited volume irradiation. *RadiotherOncol* 1994;30:146 – 149.
11. Liang BC and Weil M: Locoregional approaches to therapy with gliomas as the paradigm. *Curr Opin Oncol* 1998;10:201 – 206.
12. Berg G, Blomquist E, Cavallin-Ståhl E. A systemic overview of radiation therapy effects in brain tumours. *Acta Oncol* 2003;42:582-588.
13. Bigner DD, Brown MT, Freidman AH, et al: Iodine-131-labeled antitenascin monoclonal antibody 81C6 treatment of patients with recurrent malignant gliomas: phase I trial result. *J. Clin. Oncol* 1998;16: 2202-2212.

14. Gutin, P.H., Leibel, S.A., Wara, W.M., et al. Recurrent malignant gliomas: survival following interstitial brachytherapy with high-activity iodine-125 sources. *J. Neurosurg* 1987;67:864 – 873.
15. Riva P, Franceschi G, Arista A, et al: Local application of antibodies in the treatment of high grade malignant gliomas. A six-year clinical experience. *Cancer Supplement* 1997;80: 2733 – 2742.
16. Scharfen, C.O., Sneed, P.K., Wara, W.M. et al.: High activity Iodine-125 Interstitial implant for gliomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 1992;24:583-591.
17. Blomquist E. and Carlsson J.: Strategy for planned radiotherapy of malignant gliomas. Postoperative treatments with high dose proton irradiation and tumor seeking radionuclides. *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys* 1991;22:259-263.
18. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, et al. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt ray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999;91: 251 – 260.
19. Castro JR, Saunders WM, Austin-Seymour MM, et al. A phase I-II trial of heavy charged particle irradiation of malignant glioma of the brain: a Northern California Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1795-800.
20. Castro JR, Phillips TL, Prados M, et al. Neon heavy charged particle radiotherapy of glioblastoma of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:257-61.
21. Morris GM, Micca PL, Rezvani M, et al. Boron neutron capture therapy: effects of split dose and overall treatment time. *J Neurooncol* 2001;52:101-10.
22. Blomquist E., Åström G et al.: The effect of radiotherapy with a combination of photons and protons in patients with malignant gliomas. A study at the The Svedberg Laboratory. In manuscript 2003.
23. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ et al. Mapping of brain tumor metabolism with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185: 675 – 686.
24. Kjaer L, Thomsen C, Gjerris F, Mosdal B and Henriksen O.. Tissue characterization of intracranial tumours by MR imaging. *Acta Radiol* 1991;32:498 – 504.
25. Tovi M, Lilja A, Bergström M, et al. Delineation of gliomas with magnetic resonance Gd-DTPA in comparison with computed tomography and positron emission tomography. *Acta Radiol* 1990;31:417 – 429.
26. Negendank W. Studies of human brain tumors by MRS: a review. *Nucl. Magn. Reson Biomed* 1992;5:305 – 324.
27. Huncharek M. Meta-analytic re-evaluation of misonidazole in the treatment of high grade astrocytoma. *Anticancer Res* 1998,18:1935-1939.

Ögonmelanom

I Sverige insjuknar varje år c:a 70 – 75 patienter med melanom i ögat. Detta innefattar både uveala melanom och melanom i ögats främre del. Beroende på tumörens storlek och lokalisation kan olika behandlingsmetoder komma till användning:

1. Kirurgisk excision ev. enukleation
2. Fotokoagulation med laser av ögonbotten
3. Brachyterapi med lämplig nuklid (Rh-106 eller I-125) med platta som sys fast mot tumörens bas under några dagar.
4. Protonstrålbehandling
5. Aktiv exspektans med regelbunden observation och registrering av den pigmenterade förändringen.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling

En omfattande erfarenhet från många centra föreligger vad avser protonstrålbehandling av ögonmelanom. Åtminstone 8000 patienter har behandlats. De längsta behandlingsserierna föreligger från Boston (Harvard Cyclotron Laboratory och nu Northeastern Proton Therapy Center) samt Paul Scherrer Institut i Villigen, Schweiz. Protonstrålbehandling bedrivs i Europa också i Berlin, Orsay, Nice och Clatterbridge (1-6).

Man har tillämpat följande doser: 4 fraktioner till 60 CGE (PSI); 5 fraktioner till 70 CGE (HCL/MGH). Efter 5 års uppföljning kan en lokal kontroll på upp till 99% uppnås. Bland resultaten noteras också att patienterna lever 10 år efter behandlingen med ögonen kvar i mellan 80 och 90% av fallen.

Vid TSL behandlades 1989 – 1991 20 patienter med ögonmelanom med 72 MeV protonstråle. Dessa patienter erhöll fyra fraktioner med 13,5 Gy till en totaldos på 54 Gy. Under 2002 och 2003 har fyra patienter med irismelanom behandlats.

Behov av forskning

Förfining av metoder för kartläggning av utbredningen främst i ögonbotten är nödvändig för att ytterligare begränsa strålbekstrålningen. Studier av om den totala stråldosen kan reduceras eller fraktionerna på annat sätt minska biverkningarna ytterligare är också önskvärda.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Ett protokoll är under utveckling i samarbete med S:t Eriks ögonsjukhus. Främst planeras behandling av patienter med maligna melanom som är belägna intill eller på n. opticus och melanom som är lokaliserade i iris. Vid dessa lokaliseringar är resultaten med brachyterapi otillfredsställande (7). Detta torde innebära cirka 15 patienter per år. Det är möjligt att joner kan åstadkomma liknande behandlingsresultat, men då resultaten redan är utomordentligt goda finns inget egentligt utrymme för förbättringar.

Referenser

1. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 Mar 15;55(4):867-80.
2. Egger E, Zografos L, Munkel G: Proton beam irradiation of Choroidal melanoma: Technique and Results. In: Brady LW, Heilmann H-P, Molls M (eds) *Radiation therapy of Intraocular and Orbital Tumors*. Second revised edition, Springer Verlag, Berlin, 67 – 80. 2002.
3. Goitein M and Miller T: Planning proton therapy of the eye. *Med Phys* 10: 275 – 283, 1983.
4. Gragoudas ES, Lane AM, Munzenrider J, Egan KM, Li W. Long-term risk of local failure after proton therapy for choroidal/ciliary body melanoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2002;100:43-8; discussion 48-9.
5. Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM et al: Conservative treatment of uveal melanoma: probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 553 – 558, 1988.

6. Naeser P, Blomquist E, Montelius A, Thoumas K.Å. Proton irradiation of malignant uveal melanoma. A five year follow-up of patients treated in Uppsala, Sweden. Uppsala J Med Sci 1998;103:203 - 210.
7. Nag S, Quivey JM, Early JD, et al. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:544-55.

Skallbaskordom och kondrosarkom

Helt tillförlitlig statistik vad avser incidensen föreligger inte – troligen insjuknar i Sverige varje år 20 – 30 patienter med kordom eller kondrosarkom i skallbasen. Antalet fall anges i litteraturen utgöra 3 – 11 % av de patienter som utvecklar sarkom från benvävnad.

En kurativt syftande behandling är svår att genomföra av tre skäl:

1. Radikal kirurgi är nästan omöjlig att genomföra i skallbasen utan bestående men (1)
2. Relativt höga stråldoser är nödvändiga för lokal kontroll, fr a vid kordomen (2).
3. Närheten till medulla oblongata och hjärnstammen, vilka har lägre stråltolerans och begränsar möjligheten till konventionell strålbehandling med höga doser.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling

Eftersom det är möjligt att med protoner inom väl avgränsat område höja den totala stråldosen, jämfört med annan extern strålbehandling; från cirka 60 Gy till 70 – 76 CGE (Cobalt Gray Equivalents) har protonstrålbehandling funnit särskild användning vid skallbastumörer (3-6). Viss erfarenhet föreligger också med bestrålning med koljoner av dessa patienter (GSI Darmstadt) (7, 8) och heliumjoner vid den nu nedlagda acceleratorm vid Berkeley universitetet (Bevalac) (9).

Vid Harvard Cyclotron Laboratory (HCL) och Massachusetts General Hospital (MGH) har ett protokoll för doshöjning tillämpats. Detta har resulterat i en ökning av antalet patienter med lokal kontroll från 36% (konventionell behandling) till 62% vid 5 års uppföljning. Långtidsresultaten är bättre vid kondrosarkom än vid kordom.

I Uppsala har 14 patienter med kordom/kondrosarkom i skallbasen behandlats med ett schema som modifierats utifrån erfarenheten vid HCL/MGH. Extern strålbehandling har givits med 2 Gy-fraktioner till 50 Gy följt av 4 protonfraktioner på 3 – 5 Gy beroende på utbredning och lokalisering. Våra begränsade erfarenheter överensstämmer med dem som rapporterats från HCL/MGH, dvs majoriteten av patienterna uppnår lokal tumörkontroll och behandlingarna tolereras väl även på lång sikt.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Samtliga patienter, dvs cirka 25 patienter per år.

Behov av forskning

Här finns främst behov av kliniska studier där så många patienter som möjligt kan behandlas enhetligt och med lång uppföljning. Det är av värde studera protonterapi som boostbehandling t.ex 40 – 50 Gy fotoner följt av protonstrålterapi med 2 – 5 Gy fraktioner liksom protonterapi med konventionell fraktionering till totaldoser motsvarande 70 – 72 Gy. Undersökning med

sofistikerade MR- och PET-tekniker för en förbättrad avgränsning av strålmålet för dosplanering är också önskvärt.

Sammanfattande bedömning

Under förutsättning att alla patienter som opereras eller åtminstone biopseras kan medverka i ett nationellt protokoll torde 20 – 25 patienter per år kunna behandlas. Dessa patienter kan också behandlas med joner. Vid kordomen är det möjligt att joner kan ge bättre antitumoral effekt.

Referenser

1. al Mefty O, Berby LA: Skull base chordomas: a management challenge. J Neurosurg 1997;86: 287 – 295.
2. Kondziolka D, Lunsford LD and Flickinger JC. The Role of Radiosurgery in the Management of Chordoma and Chondrosarcoma of the Cranial Base. Neurosurg 1991;29: 38 – 46.
3. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1017-24.
4. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. Strahlenther Onkol 1999 ;175, Suppl 2:57-63.
8. Schulz-Ertner D, Haberer T, Jakel O, et al. Radiotherapy for chordomas and low-grade chondrosarcomas of the skull base with carbon ions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:36-42.
5. Suit HD, Goitein M, Munzenrider J, et al: Definitive radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of base of skull and cervical spine. J. Neurosurg 1992;56:377 – 385.
6. Austin JP, Urie MM, Cardena G and Munzenrider JE. Probable causes of recurrence in patients with chordoma and chondrosarcoma of the base of the skull and cervical spine. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;25:439 – 565.
7. Debus J, Haberer H, Schult-Ertner D, et al. Bestrahlung von Schädelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI. Erste klinische Ergebnisse und zukünftige Perspektiven. Strahlenther Onkol 2000;176:211 – 216.
9. Berson AM, Castro JR, Petti P et al. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of the skull and cervical spine: The Lawrence Berkeley Laboratory Experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:559 – 565.

Hypofysadenom

Tumörer i hypofysen utgörs hos flertalet patienter av benigna adenom. Dessa hypofysadenom utgör ca 15 % av alla intrakraniella tumörer. Flertalet adenom kan med moderna immunfärgningstekniker visas vara hormonellt aktiva. De hormonella effekterna till följd av ökad hormonproduktion kan vara mångfacetterade; dessa innefattar hypertoni, amenoré, galaktoré, minskat libido, tillväxt av akrala kroppsdelar vid akromegali, ändring av kroppshabitus vid Cushings syndrom och utveckling av diabetes. Masseffekten, dvs direkt tryckpåverkan på omgivande hjärnvävnad kan ge upphov till nedgång och bortfall av visus och synfält, dvs blindhet. Detta är ofta förenat med stark huvudvärk.

Behandlingen är ofta multidisciplinär med såväl medicinsk-endokrin behandling som kirurgi.

Strålbehandling rekommenderas idag i första hand till de patienter som redan har utvecklat hypofysinsufficiens (1-3). Vanligen ges ”konventionell strålbehandling” med en trefältsteknik till doser mellan 45 – 50 Gy i 1,8 – 2,0 Gy fraktioner. Avsikten är då att förhindra ytterligare adenomtillväxt och erhålla en viss storleksminskning på sikt. Kontroll vad avser överproduktion av tillväxthormon och ACTH kan inte alltid uppnås. Vid högre doser ökar komplikationsrisken vad avser synförmågan då chiasma opticum är belägen några mm ovanför hypofysen och vid vissa fall kan vara ”upplyft” av hypofysadenomet. Vid fall av mikroadenom belägna inom sella turcica kan stereotaktisk strålbehandling med Larsson/Leksells gammakniv vara framgångsrik vad avser kontroll av hormonproduktionen och förhindrandet av tillväxt (1).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid hypofysadenom

De i litteraturen redovisade resultaten hänför sig i huvudsak till tidigare erfarenheter vid Harvard (R Kjellberg, mestadels opublicerade data) (4). Tidiga resultat har också rapporterats från Moskva (5). Även joner har använts (6).

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Patienter med endokrin överproduktion kan vara lämpliga för protonterapi. Med hänsyn till närheten till chiasma opticum är det möjligt att protoner om den måste ges med höga fraktioner inte erbjuder nämnvärda fördelar över fotoner vid supracellulär växt. Patienter med mikroadenom torde bäst behandlas med Larssons/Leksells gammakniv.

Behov av forskning

Kunskapen om effekten av **fraktionerad** behandling med skarpt avgränsad dos är liten. I första hand föreligger behov av kontrollerade studier hos patienter med akromegali och hypofysärt Cushings syndrom där andra behandlingsmetoder inte är tillräckliga. Tiden för klinisk utvärdering efter behandling är lång.

Sammanfattande bedömning

10 – 15 patienter per år med endokrint aktiv tumör kan bli aktuella för behandling i kliniska protokoll med eskalerad dos.

Referenser

1. Loeffler JS, Larsson DA, Shrieve DC et al. Radiosurgery for the treatment of intracranial lesions. In: De Vita V, Hellman S, Rosenberg A (eds) Important advances in oncology. Lippincott, Philadelphia 141 – 156. 1995.
2. McCord MW, Buatti J, Fennel EM et al. Radiotherapy for pituitary adenoma: longterm outcome and sequelae. Int J Radiat Oncol Biol Phys 39: 437 – 444, 1997.
3. Grigsby PW, Stokes S, Marks JE et al. Prognostic factors and results of radiotherapy alone in the management of pituitary adenomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 1103 – 1110, 1988.
4. Kjellberg RN, Shintani A, Franzt AG. Proton beam therapy for acromegaly. N Engl J Med 278: 689 – 895, 1968.

5. Minakova Y, Kerpatorskaya LY, Lyass FM. Proton beam therapy for pituitary adenomas. *Med Radial (Moscow)* 1983; 28: 7 – 13.
6. Levy RP; Fabricant JL, Lyman JT et al Clinical results of stereotactic heavy-charged particle radiosurgery of the pituitary gland. In: Steiner et al (ed.) *Radiosurgery: baseline and trends*. Raven Press, New York. 1992.

Meningeom

Meningeom utgör c:a en fjärdedel av alla intrakraniella tumörer, dvs årligen diagnosticeras drygt 300 nya fall (1). Den dominerande andelen är benigna, WHO grad I. Kirurgi är nästan alltid förstahandsalternativet vid behandling (2-5). I de fall där tumören recidiverar inom några år efter det primära ingreppet och patienten reopereras, eller operatören av tekniska skäl tvingas att lämna en rest torde strålbehandling vara indicerad (6-14). Historiska kontroller och fas II studier ger stöd för att en stor andel av dessa patienter då kan undvika en ny operation. Effekten av strålbehandlingen blir vanligen att resten av meningeomet inte på nytt tillväxer under en observationstid av många år. Kontrollerade fas III studier saknas dock.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling

I Uppsala har hittills 104 patienter behandlats med kvarvarande skullbasmeningeom WHO grad 1. Behandlingen har givits med 4 fraktioner på 5 eller 6 Gy under en behandlingsvecka. Resultaten med en uppföljningstid på upp till 8 år visar att 85 – 90% av tumörerna inte progredierar efter bestrålning (15, 16).

Vid konventionell strålbehandling med fotoner har liknande resultat redovisats. Behandlingstiden för protoner inskränker sig till en vecka. Detta skall jämföras med de 5 – 6 veckor som konventionell teknik kräver. Behandlingsvolymerna blir också mindre med protonstrålterapi. Förväntan vad avser detta är lägre komplikationsrisk särskilt vad avser kognitiv påverkan på sikt.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Någon säker statistik över antalet strålbehandlade patienter med meningeom finns inte. Vår bedömning är att strålning är indicerad hos 20 – 25% av patienterna, primärt eller vid recidiv, och att minst hälften av dessa är lämpliga för protonterapi. I SBU-kartläggningen strålbehandlades 9 patienter till lokalt ”adekvata” doser (50 – 60 Gy), vilket på årsbasis i Sverige betyder cirka 40 patienter.

Behov av forskning

Randomiserade studier saknas inom området. Ingen fas III studie är känd där postoperativ radioterapi jämförts med exspektans. Ett försök att göra sådan studie i Sverige har tidigare inte kunnat genomföras då intresset för postoperativ radioterapi varit varierande. Ytterligare studier med PET-teknik för uppföljning av behandlingseffekt och avgränsning av strålmålet är nödvändiga. Utvecklande av teknik för behandling av meningeom med tunn meningeal utbredning, s k ”mattliknande växt” är också nödvändig.

Sammanfattande bedömning

30 – 40 patienter per år i Sverige är lämpliga för behandling.

Referenser

1. Rachlin JR, Etiology and biology of meningiomas, in Al-Mefty O (ed):. Meningiomas. New York: Raven Press, 1991: 27-35.
2. Becks JWF, The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. Acta Neurochir, 1988. 95: 3-5.
3. Jääskeläinen J, Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningiomas: late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. Surg Neurol, 1986. 26: 461-469.
4. Mirimanoff RO, Meningiomas: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. J Neurosurgery, 1985. 62: 18-24.
5. Sepehrnia A, Management of intracavernous tumors : a 11-year experience. Acta Neurochir Suppl, 1991. 53: 122-126.
6. Bakay RA, Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain tumors. Clin Neurosurg, 1992. 39: 292-313.
7. Duma CM, Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. Neurosurgery, 1993. 32(5): 699-704.
8. Ganz JC, The results of the Gamma knife surgery of meningiomas related to size of tumor and dose. Stereotact Funct Neurosurg, 1993. 61(Suppl 1): 23-29.
9. Goldsmith BJ, Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas - a retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. J Neurosurg, 1994. 80: 195-201.
10. Helenowski TK, Role of the Gamma knife in the treatment of large lesions. Stereotact Funct Neurosurg, 1993. 61(Suppl 1): 103-115.
11. Kondziolka D, Stereotactic radiosurgery of meningiomas. J Neurosurg, 1991. 74: 552-559.
12. Lunsford LD, Contemporary management of meningiomas: radiation therapy as an adjuvant and radiosurgery as an alternative to surgical removal? J Neurosurg, 1994. 80: 187-190.
13. Miralbell, R., et al., The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. J-Neurooncol, 1992. 13:157-64.
14. Valentino V, The results of radiosurgical management of 72 middle fossa meningioma. Acta Neurochir (Wien), 1993. 122(1-2): p. 60-70.
15. Gudjonsson O, Blomquist E, Nyberg G, et al. Stereotactic irradiation of skull base meningeomas with high-energy protons, Acta Neurochir (Wien) 1999. 141: 933 – 940.
16. Gudjonsson O, Blomquist E, Lilja A., Ericson H., Bergström M, and Nyberg G. Evaluation of the effect of high-energy proton irradiation on meningeomas by means of ¹¹C- L- methionine PET. Eur J Nucl Med 200. 27: 1793 – 1799.

Arteriovenösa missbildningar (AVM)

I Sverige diagnosticeras varje år mellan 50 – 75 nya fall av arteriovenös missbildning (AVM) i hjärnan. En databas för detta är under uppbyggnad.

Patienter med AVM i hjärnan löper risk att få hjärnblödning som kan ge bestående handikapp och i värsta fall leda till döden (1, 2). Detta drabbar ofta relativt unga eller medelålders patienter. Diagnosen ställs bäst med hjälp av angiografi. Operation med avlägsnandet av missbildningen är vanligen det första behandlingsalternativet (3). Detta kan dock bara genomföras på mellan en fjärdedel och en tredjedel av patienterna (preliminär databasinformation). Om det inte är möjligt att operera patienten undersöker man om AVM:et

är möjligt att embolisera och/eller kan fås att obliterera med radioterapi. Embolisering resulterar inte alltid i fullständig obliteration. I en del fall kan emboliseringen av tekniska skäl inte alltid genomföras, vilket kan bero på att de tillförande kärlen till missbildningen är för små eller har knickbildningar som gör kateterisering omöjlig. För dessa patienter är strålbehandling ofta ett behandlingsalternativ (4, 5).

Vid fall av strålmål som är mindre än 10 cm^3 används för en del patienter Larssons/Leksells gammakniv (6, 7) och för en del linjäraccelerator med stereotaktisk utrustning (8). Vid större strålmål ger dessa modaliteter inte samma obliterationsfrekvens som med protonstrålbehandling (9, 10). Tiden från behandling till obliteration är oftast flera år för AVM med volymer mellan $10 - 30 \text{ cm}^3$. I Uppsala har majoriteten av de 70 patienter som hittills behandlats visat total eller nästan total regress efter behandlingen (11). För större strålmål behöver tekniken utvecklas mera, särskilt vad avser embolisering före bestrålning.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

20 - 25 patienter per år, särskilt då patienter med AVM större än 10 cm^3 . Vid mindre tumörer nås sannolikt samma resultat med andra stereotaktiska strålmeter.

Behov av forskning

Samspelet mellan embolisering och strålbehandling behöver utredas ytterligare.

Kan ytterligare volymreduktion med embolisering nås före strålbehandling?

Relationen mellan fraktionsdos, totaldos och möjlighet till obliteration behöver kartläggas i kontrollerade studier (12, 13).

Sammanfattande bedömning

Arteriovenösa missbildningar lämpar sig väl för protonstrålterapi – särskilt de som är större än 10 cm^3 . Dessa utgör 20 – 25 patienter per år.

Referenser

1. Crawford PM, West CR, Chadwick DM: Arteriovenous malformations of the brain: Natural history in inoperable patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1986;49:1 - 10.
2. Spetzler RF, Hargraves RW, Mc Cormick PW, et al: Relationship of perfusion pressure and size to risk of haemorrhage from arterio-venous malformations. *J Neurosurg* 1992; 76: 918 - 923.
3. Pellettieri L, Carlsson CA, Grevsten S., et al: Surgical versus Conservative treatment of Intracranial Arteriovenous malformations. A study in surgical decision-making. *Acta Neurochirurgica. Suppl 29. Springer-Verlag, Wien, New York, 1980.*
4. Ogilvy CS: Radiation therapy for arteriovenous malformations: A review. *Neurosurg* 1990; 26: 725 - 735.
5. Wolkov HB, Bagshaw M: Conventional radiation therapy in the management of arteriovenous malformations of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15: 1461 – 1464.
6. Guo WY, Wikholm G., Karlsson B., et al. Combined embolization and gamma knife radiosurgery for central venous arteriovenous malformations. *Acta Radiol* 1993;34:600 - 606.
7. Karlsson B, Lindquist B and Steiner L.: Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1997;40:425 – 430.

8. Colombo F, Benedetti A, Pozza F, et al. Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1989;24:833 - 840.
9. Levy RP, Schulte RW, Slater JD, et al. Stereotactic radiosurgery--the role of charged particles. *Acta Oncol* 1999;38:165-9.
10. Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, et al: Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arterio-venous malformations of the brain. *N Engl J Med* 1990; 323: 96 – 101.
11. Silander H, C:son, L, Pellettieri, P. et al: Fractionated, stereotactic proton beam treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurokir* 2003, in press.
12. Wigg DR: A radiobiological basis for the treatment of arteriovenous malformations. *Acta Oncol* 38: Suppl. 14, 1999.
13. Wigg DR: Is there a role for fractionated radiotherapy in the treatment of arteriovenous malformations? *Acta Oncol* 1999;38,9: 979 – 986.

Barncancer (exklusive medulloblastom)

Årligen insjuknar i Sverige cirka 300 barn i maligna tumörsjukdomar (1). Den procentuella andelen av de 12 vanligaste cancerformerna hos barn (< 15 år) i de nordiska länderna under tiden 1985-1994 är leukemier 30%, lymfom 11%, tumörer utgående från centrala nervsystemet 28%, tumörer utgående från sympatiska nervsystemet 6 %, retinoblastom 3%, njurtumörer 6%, levertumörer 1%, skelettumörer 3%, mjukdelstumörer 6%, germinalcellstumörer 3%, carcinom 2% och övriga 0.5% (1). Noteras bör att leukemier utgör ca 1/3 av barncancersjukdomarna medan de solida tumörsjukdomarna representerar ca 2/3 av fallen varav hjärntumörer i sig utgör ca 50%. Incidensen av barncancer i Sverige ökar något (2, 3). Detta beror i huvudsak på en ökande incidens av hjärntumörer (4, 5)

Överlevnaden vid behandling av barncancer har under de senaste 40 åren förbättrats väsentligt världen över (6, 7). I de nordiska länderna är sannolikheten att överleva efter behandling p g a barncancer ca 70% efter 12 år (1).

Kemoterapi är den behandlingsform som är vanligast vid barncancer, den har dessutom lett till en dramatisk förbättring av överlevnaden (8).

Vid behandling av solida tumörsjukdomar hos barn liksom hos vuxna är kirurgi en viktig behandlingsform. Syftet med kirurgisk behandling är att radikalt avlägsna tumören utan funktionell eller kosmetisk påverkan. För att kunna nå detta mål föregås ofta det kirurgiska ingreppet av kemoterapi .

Strålbehandling vid barncancer

Även strålbehandling har en etablerad plats i behandlingen av barncancer. Redan i slutet av 1940-talet beskrev Ralston Paterson kraniospinal strålbehandling vid medulloblastom hos barn . Vid en genomgång av användandet av strålbehandling vid barncancer fann Donaldson 1988 att ca 70-80% av barn med cancer någon gång under sin sjukdomsbehandling erhöll strålbehandling. Vid en senare genomgång i mitten av 1990-talet angav Taylor att ca 40-50% av barn med cancer erhöll strålbehandling (9). Strålbehandling kan ges antingen som enda behandling ex vid retinoblastom *men vanligen* postoperativt efter kemoterapi och kirurgi ex vid medulloblastom, mjukdelssarkom och vid avancerade stadier av Wilmstumör, profylaktisk ex vid vissa former av leukemier och lymfom, som helkroppsbestrålning inför benmärgstransplantation *eller* som en palliativ behandling vid lokala besvär p g a metastaserande sjukdom. Vid strålbehandling efter kemoterapi och eller kirurgi är vanligen mängden kvarvarande tumör liten varför man möjligen kan anta att tumör hypoxi relativt sett är ett mindre problem hos barn än vid strålbehandling av tumörer hos vuxna. Då barn oftare

drabbas av tumörer med högre strålkänslighet än vad vuxna gör är vanligen den totala stråldosen lägre vid strålbehandling av barn än hos vuxna (10).

Biverkningar av strålbehandling vid barncancer

Effekten av joniserande strålning på tillväxande vävnad noterades redan i början av förra seklet (11). Kort efter introduktionen av strålbehandling vid barncancer noterades irreversibla sen-effekter av strålbehandlingen hos tillväxande barn (12, 13). Idag är kunskapen bredare och djupare och inkluderar exempelvis kännedom om sen-effekter mot centrala nervsystemet, njurar (14, 15), endokrina körtlar såsom hypofys (16, 17) och thyroidea (18, 19), hjärta (20, 21, 22) och gonader (23, 24). Särskilt väl studerade är neuropsykologiska effekter efter strålbehandling mot hjärnorna p g a CNS-tumörer hos barn i olika åldrar och olika stråldoser (25, 26).

En annan mycket allvarlig och specifik biverkan är behandlingsorsakad sekundär malignitet hos långtidsöverlevare efter framgångsrik cancerbehandling i barndomen (27, 28, 29). En nyligen publicerad studie visar en mer än 20%-ig årlig relativ risk för insjuknande i sekundär solid tumör 25 år efter framgångsrik behandling av Hodgkin´s sjukdom (30). Faktorer som kan påverka risken för utveckling av sekundär cancer är bl a ålder vid strålbehandling, stråldos, anatomiskt område som bestrålas och organvarierande känslighet för strålbehandling samt den volym som bestrålas (31). Också genetiska rubbningar predisponerande för primärtumörutveckling, exv retinoblastom, predisponerar också för sekundär tumörutveckling (7).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid barncancer

Liksom hos vuxna används protonradioterapi (PRT) för att behandla barn med tumörer där en doseskalering inom tumörområdet är önskvärd utan åtföljande ökning an intergraldoserna. Användande av PRT vid behandlingen av skallbas- och halsryggradschordom hos 18 barn i åldrarna 4-18 år har rapporterats från Massachusetts General Hospital och Harvard Medical School. Vid en median uppföljningstid av 72 månader var aktuarieöverlevnaden vid 5 år 68% och den sjukdomsfria överlevnad 63%. Långtidseffekterna rapporterades vara ”acceptabla” (32). En senare rapport från Boston av 29 barn i åldrarna 1-19 år med mesenkymala skallbas tumörer behandlade med PRT visade en högst ansenlig grad av lokal tumörkontroll och överlevnad (33). Ytterligare en rapport från Boston inkluderar sju barn som behandlats med PRT p g a opticusgliom (34). Dessutom har från samma center rapporterats om ytterligare 27 barn i åldrarna 2-18 år behandlade med PRT för lågggradiga gliom. Vid en medeluppföljningstid av 3,3 år förelåg lokal kontroll hos 21/27 barn och behandlingen ansågs ”tolereras väl generellt” (35). Från Kalifornien har rapporterats behandling med PRT till en fyraårig gosse med paraspinalt neuroblastom med god dos homogenitet med besparande av dos till kritiska organ såsom lever, njurar och medulla (36).

Modellstudier

Mot bakgrund av de ovan beskrivna biverkningarna, inte minst risken för senare utveckling av sekundära maligniteter, ter sig PRT tilltalande att studera i relation till dels 3D CRT (och IMRT). I en svensk studie publicerad 1997 visade Isacson och medarbetare fördel med PRT vid boost-behandling av Ewings' sarkom jämfört med 3D CRT (37). En modellstudie jämförande PRT och 3D-CRT vid bestrålning av bakre skallgropen hos nio barn visade att PRT innebar mindre stråldos till normalvävnad och därmed minskad risk för sen-effekter i

form av hörselpåverkan (38). PRT har också visat fördelar jämfört med 3D-CRT vid modellstudier av opticusgliom hos barn (39).

En modellstudie av barn med parameningealt lokaliserat embryonalt rhabdomyosarcom och medulloblastom har visat möjligheten att med PRT istället för fotonterapi minska incidensen av strålinducerade sekundära cancrar hos barn (40).

Sammanfattningsvis har de ovan angivna studierna visat på väsentliga fördelar med PRT jämfört med 3D-CRT med avseende på att minska risken för allvarliga sen-effekter vid strålbehandling av barn genom att med PRT minimera dosen till normalvävnaden.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

I Sverige erhåller cirka 40% av barn med maligna sjukdomar strålbehandling någon gång under deras sjukdomsperiod. Detta motsvara cirka 120 barn. Uppskattningsvis kan PRT vara av fördel jämfört med 3D-CRT för cirka 80-100 av dessa barn. Fördelen består främst i reduktion av allvarliga seneffekter nämnda ovan men också en teoretisk möjlighet att eskalera dosen till strålresistenta tumörer såsom exempelvis gliom. Dessutom kan PRT möjliggöra behandling av vissa hjärnstamstumörer som idag ibland inte går att behandla överhuvudtaget p g a av deras kritiska lokalisation.

Behov av forskning

Behovet av klinisk forskning vid PRT hos barn har nyligen sammanfattats av R E Taylor (41) enligt följande;

1. Skallbastumörer
2. CNS-tumörer som behandlas med lokal strålbehandling (gliom, ependymom, kraniofaryngeom)
3. Sådana studier skall då inkludera DVH för hela hjärnan, beräkningar av NTCP, doser till OAR:s samt neuropsykologisk- och endokrinologisk uppföljning.
4. Värdet av PRT vid boost behandling av bakre skallgropen hos barn med PNET, samt betydelsen av PRT vid behandling av kraniospinal axeln m a p doshomogenitet och dos till OAR:s (hjärta, benmärgen i sternum, ovarier)
5. Värdet av PRT jämfört med 3D-CRT m a p dosen till CNS vid behandling av mjukdelssarkom vanligen embryonala rhabdomyosarkom med parameningeal eller orbital lokalisation.
6. Möjligheten till linsbesparing och minskning totalt strålad volym vid PRT av retinoblastom.
7. Betydelsen av PRT vid bestrålning av tumörer belägna i anslutning till OAR:s exempelvis vid paraspinal tumörlokalisering

Sammanfattningsvis bör PRT studeras i relation till de idag använda teknikerna vid strålbehandling av tumörer hos barn, 3D-CRT, brachyterapi och stereotaxi, m a p möjligheten att koncentrera och i vissa situationer eskalera dosen till tumörområdet och samtidigt reducera dosen till den normala vävnaden för att reducera seneffekter.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att i första hand 80 till 100 barn med elakartade tumörsjukdomar per år i Sverige kan bli aktuella för PRT om en sådan anläggning finns. Väsentliga fördelar kan ses

med PRT jämfört med fotonterapi m a p dels ökad lokal tumörläkning och dels en viktig reduktion av seneffekter. Information om modellstudier, kliniska studier eller användandet av lätta joner vid behandling av barn med elakartad tumörsjukdom saknas.

Referenser

1. Gustavsson G, Langmark F, Pihkala U et al. Childhood Cancer in the Nordic Countries. Report on Epidemiologic and Therapeutic Results from Registries and Working Groups. NOPHO Annual Meeting Gothenburg, May 1999.
2. Ericsson JI, Karnstrom L, Mattsson B. Childhood cancer in Sweden, 1958-1974. Incidence and mortality. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:425-432.
3. Hakulinen T, Andersen A, Malker B et al. Trends in cancer incidence in the Nordic countries. A collaborative study of the five Nordic Cancer Registries. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand Suppl* 1986;288:1-151.
4. Hjalmar U, Gustavsson G. Higher risk for acute lymphoblastic leukemia in Swedish population centres 1973-94. Swedish Child Leukaemia. *Br J Cancer* 1999;79:30-33.
5. Smith MA, Freidlin B, Ries LA et al. Increased incidence rates but no space-time clustering of childhood astrocytoma in Sweden, 1973-1992: a population-based study of pediatric brain tumors. *Cancer* 1999;88:2077-2090.
6. Adami HO, Glimelius B, Soren P et al. Trends in childhood and adolescent cancer survival in Sweden 1960 through 1984. *Acta Oncol* 1992;31:1-10.
7. Voûte PA, Kalifa C, Baret A. Cancer in Children. Clinical Management Oxford, Textbook of Oncology, 4th Ed, (year?) pp10-12.
8. Hammond GD: Keynote address: The cure of childhood cancers. *Cancer* 1986;58(suppl):407-413, 1986.
9. Taylor RE. Cancer in children: radiotherapeutic approaches. *Br Med Bull* 1996;52:873-876.
10. Deacon J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the cell survival curve. *Radiother Oncol* 1984;2:317-323.
11. Perthes G: Über den Einfluss der Roentgen strahlen auf epitheliale gewebe, insbesondere auf das Carcinom. *Archiv für Klinische Chirurgie* 1903;79:955-1000.
12. Desjardins AU. Osteogenic tumor: Growth injury of bone and muscular atrophy following therapeutic irradiation. *Radiology* 1930;14:296-308.
13. Stevens RH. Retardation of bone growth following roentgen irradiation of an extensive nevocarcinoma of the skin in a infant four months of age. *Radiology* 1935;25:538-554.
14. Miralbell R, Bieri S, Mermillod B et al. Renal toxicity after allogenic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 1996;14:579-585.
15. Paulino AC, Wen BC, Brown CK et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat oncol Biol Phys* 2000;15;46:1239-1246.
16. Adan L, trivin C and Sainte-Rose C et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood-factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5245-51.
17. Spoudeas HA, Chamandari E, Brook CG. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis integrity after cranial irradiation for childhood posterior fossa tumours. *Med pediatr Oncol* 2003;40:224-229.
18. Hancock S, Cox R, McDougall I. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
19. Bhatia S, Ramsay N, Bantle J, et al. Thyroid abnormalities after therapy for Hodgkin's disease in childhood. *Oncologist* 1996;1:62-67.

20. Hancock SL, Donaldson S, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol* 1993;11:1208-1215.
21. Constine L, Schwartz R, Savage D et al. Cardiac function, perfusion and morbidity in irradiated long-term survivors of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:897-906.
22. Jakachi R, Goldwein J, Larsen R et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:1033-1038.
23. Muller HL, Klinkhammer-Schalke M, Seelbach-Gobel B et al. Gonadal function of young adults after therapy of malignancies during childhood or adolescence. *Eur J Pediatr* 1996;155:763-769.
24. Relander T, Cavallin-Ståhl E, Garwics S et al. Gonadal and sexual function in men treated for childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:52-63.
25. Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J et al. Decline in IQ score and cognitive dysfunction in children with ALL treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;1015-1018.
26. Jannoun L, Bloom HJG. Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:747-753.
27. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:431-435.
28. Metaayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000;18:2435-2443.
29. Kaldor JM, Day NE, Band P et al. Second malignancies following testicular cancer ovarian cancer and Hodgkin's disease: An international collaborative study among cancer registries. *Int J Cancer* 1987;39:571-585.
30. Dores GM, Metayer C, Curtis RE et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's Disease: A population-based evaluation over 25 Years. *J Clin Oncol* 2002;20:3484-3494.
31. Moppet J, Oakhill A och Duncan A. Second malignancies in children: the usual suspects? *Eur J Rad* 2001;38:235-248.
32. Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE et al. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:577-581.
33. Hug EB, Sweeney RA, Nurre Pm et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Biol Phys* 2002;15;52:1017-1024.
34. Fuss M, Hug EB, Schaefer RA et al. Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:1117-1126.
35. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO et al. Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 2002;178:10-17.
36. Hug EB, Nevinny-Stickel M och Fuss M. Conformal proton radiation treatment for retroperitoneal neuroblastoma: introduction of a novel technique. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:36-41.
37. Isacson U, Hagberg H, Johansson K-A. Potential advantages of protons over conventional radiation beams for paraspinal tumours. *Radiother Oncol* 1997;45:63-70.
38. Lin R, Hug E, Schaefer R et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 200;48:1219-1226.
39. Fuss M, Poljanc K, Miller DW et al. Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values. *Int J Cancer* 2000;90:351-358.

40. Mirabell R, Lomax A Cella L et al. Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:824-829.
41. Taylor R E. Proton radiotherapy for paediatric tumours: potential areas for clinical research. *Clin Oncol* 2003;15:32-36.

Medulloblastom

Årligen diagnostiseras i Sverige ca 10-15 patienter med medulloblastom (WHO 94703, primitiv neuroektodermal tumör, PNET, i bakre skallgroten). Dessutom diagnostiseras ytterligare cirka 5-10 patienter med supratentoriella PNET(WHO 94733) (1). Sjukdomen är valigast hos barn och utgör cirka 20% av hjärntumörer hos barn. Till skillnad från de flesta andra typer av hjärntumörer karakteriseras medulloblastom av en relativt hög frekvens av subarahnoidal metastasering (10 – 30%) vid diagnostillfället (2, 3). Metastasering utanför centrala nervsystemet är mycket ovanligt (<5%) men kan förekomma sent i sjukdomsförloppet.

Kända prognostiska faktorer vid sjukdomen är ålder vid insjuknandet, kvarvarande tumör efter kirurgi och metastasering vid diagnos. På basen av dessa faktorer indelas patienterna vanligen i standard- och högrisk patienter.

Standard behandling av sjukdomen för vuxna och barn över 3-4 år är numera kirurgi, strålbehandling (kraniospinalt och boost mot tumörområdet) och kemoterapi (4).

Prognosen för tumörgruppen i sin helhet uttryckt som sjukdomsfri överlevnad efter fem år varierar mellan 48-80% (5, 6, 7).

Strålbehandling vid medulloblastom

Den kände engelske strålnekologen Sir Ralston Paterson beskrev 1948 från Christie Hospital and Holt Radium Institute i Withington, Manchester sin metod att behandla hela CNS med 200-250 kV röntgen (8). Idag är standard strålbehandlingen vid medulloblastom 3D-CRT till en dos av 23 – 35 Gy kraniospinalt och därefter en boost mot bakre skallgroten till en slutdos om ca 55 Gy (6). Dosen per fraktion är vanligen ca 1.6 – 1.8 Gy. Det finns ett ökande intresse att vid sjukdomen studera effekten av hyperfraktionerad strålbehandling m a p lokal sjukdomskontroll och frekvensen av sena biverkningar.

Biverkningar av strålbehandling vid medulloblastom

Barn som erhållit strålbehandling (kraniospinalt och boost mot tumörområdet) p g a medulloblastom visar en hög grad av *seneffekter*. Särskilt välstuderade är de *neuropsykologiska seneffekterna* med påvisbar IQ-sänkning efter strålbehandling mot hjärnorna hos barn i olika åldrar (9, 10, 11, 12). Andra kända allvarliga seneffekter efter strålbehandling av medulloblastom är *endokrin och kardiovaskulär påverkan* (13, 14, 15). En annan mycket allvarlig seneffekt hos barn vid den aktuella behandlingen är en hög frekvens av uttalad *hörselpåverkan* med åtföljande effekt på inlärning och språkutveckling (16, 17, 18). Man har även noterat en signifikant ökad risk för behandlingsorsakad *sekundär malignitet* hos långtidsöverlevande barn efter behandling av medulloblastom (19). Under mitten av nittonhundrasjuttioalet rapporterades om ålders och dosberoende *reduktion av sitt- och stålängd* hos långtidsöverlevande barn som erhållit strålbehandling mot kotpelaren p g a medulloblastom (20).

En *akut biverkan* vid kraniospinal strålbehandling, särskilt om denna kombineras med kemoterapi vilket numera anses som standard behandling vid medulloblastom, är *benmärgstoxicitet* eftersom stora delar av benmärgsrummet bestrålas (kotpelare, bäcken och

sternum). Detta tillstånd kan påverka resultatet av behandlingen dels p g a hypoxi (anemi) men dels också p g a risken för oplanerat behandlingsuppehåll till följd av både septikemier (leukopeni) och blödningar (trombocytopeni).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid medulloblastom

Erfarenhet av protonradioterapi (PRT) mot såväl infra- som supratentoriella tumörer föreligger. I en studie från Loma Linda, Kalifornien, rapporteras om nio barn som erhållit PRT p g a tumörer i bl a bakre skallgropen men också tumörer med andra lokalisationer i CNS (21). Studien visade en signifikant reduktion av stråldosen till cochlea och temporallob vid PRT jämfört med 3D-CRT vilket skapar förutsättningar för en möjlig reduktion av en del av nämnda sen effekter. Ett möjligt värde av lätta joner vid behandling av långsamväxande och väldifferentierade hjärntumörer hos barn framfördes redan 1992 av Wambersie och medarbetare (22). Ytterligare publikationer om forskning eller användning av behandling med lätta joner vid barnhjärntumörer föreligger ej.

Modellstudier

Flera modellstudier jämförande PRT och 3D-CRT har samtliga visat full möjlighet att leverera föreskriven targetdos med såväl PRT som 3D-CRT och en möjlighet att med PRT väsentligt reducera dosen till kritiska organ (OAR). För barn skulle detta kunna innebära en förutsättning för reduktion av allvarliga sen effekter (21, 23, 24, 25). För vuxna skulle de minskade integraldoserna till normalvävnaden möjliggöra en doseskalering till strålresistenta tumörer utan ökade biverkningar jämfört med 3D-CRT.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Det bedöms att cirka 20 patienter med medulloblastom är betjänta av protonterapi årligen i Sverige om sådan behandling var tillgänglig. I SBU-kartläggningen gavs 10 strålbehandlingar till patienter med medulloblastom och PNET-tumörer till doser mellan 34 – 56 Gy på 19 – 31 fraktioner. På årsbasis betyder detta cirka 40 patienter (!).

Kostnadseffektberäkningar

En studie avseende kostnadseffektiviteten av att behandla ett 5-årigt barn med medulloblastom med protoner i stället för med fotoner eller elektroner har gjorts (se bilaga). Då ökade kostnader för behandlingen sammanvägs med reducerande kostnader för sen komplikationer framkommer att protonterapi är både billigare och ger fler vunna kvalitetsjusterade levnadsår (QALY). Denna besparing är drygt 200 000 SEK per behandlat barn i grundfallet, men kostnadsbesparing ses även i alla andra antaganden i sensitivitetsanalyserna.

Behov av forskning

Klinisk forskning kan ge svar på frågan hur stora fördelar protonterapi innebär främst m a p sen effekter jämfört med 3-D CRT. Även studier m a p akut biverkan exempelvis benmärgstoxicitet (anemi, leukopeni och trombocytopeni) är av värde då en reduktion av denna biverkan kan leda till en intensifiering av kemoterapi. I övrigt v g se avsnitt Barncancer – behov av forskning.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att ca 20 patienter, i huvudsak barn, med medulloblastom per år i Sverige kan bli aktuella för strålbehandlingen (hela behandlingen eller del därutav) med protoner om sådan anläggning finns. Väsentliga fördelar kan ses med PRT jämfört med tillgänglig

fotonbehandling m a p reducerad stråldos till OAR:s samt möjlighet till intensifierad behandling dels med doseskalering av strålbehandlingen men också intensifierad kemoterapi.

Referenser

1. Personlig kommunikation med Mats Talbäck, Epidemiologiskt centrum, Cancerregistret, Socialstyrelsen, 106 30 Stockholm.
2. Deuttsch M. Medulloblastoma: staging and treatment outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:1103-1107.
3. Boyett J, Seltzer P, Finlay J et al. Progression free survival (PFS) and risk factors for primitive neuroectodermal tumours (PNET) of the posterior fossa (PF) Medulloblastoma in children: report of the children's Cancer group (CCG) randomized trial CCG-921. *Proc ASCO* 1995;14:147.
4. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg* 1994;81(5):690-698.
5. Magnani C, Aareleid T, Viscomi S et al. Variation in survival of children with central nervous system (CNS) malignancies diagnosed in Europe between 1978 and 1992: the EUROCARE study. *Eur J Cancer* 2001;37(6):711-721.
6. Packer RJ, Cogen P, Vezina G et al. Medulloblastoma: clinical and biologic aspects. *Neuro-oncol* 1999;1(3):232-50.
7. Merchant T, Ming-Hsien W, Haida T et al. Medulloblastoma: long-term results for patients treated with definitive radiation therapy during the computed tomography era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(1):29-35.
8. Paterson R. The treatment of malignant disease by radium and x-rays being a practice of radiotherapy. London: Edward Arnold & Co., 1948.
9. Mulhern RK, Hancock J, Fairclough D et al. Neuropsychological status of children treated for brain tumors: a critical review and integrative analysis. *Med Pediatr Oncol*. 1992;20(3):181-91.
10. Lannering B, Marky I, Lundberg A. Long term sequelae after pediatric brain tumors, their effect on disability and quality of life. *Med Pediatr Oncol*. 1990;18:304-310.
11. Meadows AT, Massari DJ, Fergusson J et al. Decline in IQ score and cognitive dysfunction in children with ALL treated with cranial irradiation. *Lancet* 1981;1015-1018.
12. Jannoun L, Bloom HJG. Long-term psychological effects in children treated for intracranial tumours. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:747-753.
13. Adan L, trivin C and Sainte-Rose C et al. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood-factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(11):5245-51.
14. Gurney J, kadan-Lottick N, Packer R et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors. *Cancer*. 2003;97(3):663-67.
15. Jakachi R, Goldwein J, Larsen R et al. Cardiac dysfunction following spinal irradiation during childhood. *J Clin Oncol* 1993;11:1033-1038.
16. McHaney V, Kovnar E, Meyer W et al Effects of radiation therapy and chemotherapy on hearing. In: Green, D. M., Dàngio G.J. eds. Late effects of treatment for childhood cancer. 1st ed. New york, NY: Wiley Liss; 1992:7-10.
17. Schell M, McHaney V, green A et al. Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989;7:754-760.
18. Fukunaga-Johnson N, Sandler H, Marsh R et al. The use of 3D conformal radiotherapy (3D-CRT) to spare the cochlea in patients with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(1):77-82.

19. Stavrou T, Bromley CM, Nicholson HS et al. Prognostic factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):431-435.
20. Probert J, Parker B. The effects on radiationtherapy on bone growth. *Radiol* 1975;114:155-162.
21. Lin R, Hug E, Schafer R et al. Conformal proton radiation therapy of the posterior fossa: a study comparing protons with three-dimensional planned photons in limiting dose to auditory structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(4):1219-1226.
22. Wambersie A, Gregorie V och Brucher J-M. Potential clinical gain of proton (and heavy ion) beams for brain tumors in children. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):275-286.
23. Miralbell R, Lomax A och Russo M. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38(4):805-811.
24. Miralbell R, Lomax A, Bortfeld T, Rouzaud M, Carrie C. Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: Reduction of the supratentorial target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 477-484.
25. Archambeau J, Slater JD, Slater JM. Role for proton beam irradiation in treatment of pediatric CNS malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2)287-294

ÖNH-cancer

Varje år diagnostiseras i Sverige c:a 1 000 patienter med cancer i öron-näs-halsområdet.

Majoriteten är män och medianåldern vid diagnos är 70 år (1).

De flesta får strålbehandling, antingen radikalt eller i kombination med operation. Ett fåtal avancerade nasofarynxcancer och thyroideacancer får strålbehandling i kombination med kemoterapi.

Strålbehandling

Principen för strålbehandling i ÖNH-området är att bestråla känd tumör med 2 cm marginal till fulldos, vilket brukar betyda 68-70 Gy på 34-43 fraktioner. Detta inbegriper också påvisade lymfkörtelmetastaser. Samtidigt ges profylaktisk strålbehandling mot de närmast intilliggande körtelstationerna till 46 Gy på 23 fraktioner. De flesta diagnoser behandlas ad modum ARTSCAN, innebärande randomisering mellan konventionell fraktionering med en fraktion per dag och accelererad superfraktionering med två fraktioner per dag. Hittills har mer än 350 patienter tagits med i denna studie.

Strålbehandlingen av ÖNH-cancer är mycket teknisk avancerad och resurskrävande med behov av mycket god fixation och hög precision i tillverkningen av avskärningsbly för medulla. Strålbehandlingen ges antingen som 3D-CRT (konform radioterapi) eller som IMRT (intensitetsmodulerad radioterapi). Oftast görs ett flertal olika dosplaner med efterföljande optimering för att undvika hög dos i kritiska organ såsom medulla, spottkörtlar och ögon. Med IMRT kan olika dosbegränsningar för de känsliga strukturerna programmeras in i dosplaneringssystemet, som sedan ger förslag till hur fält och avskärningar skall utformas (kräver accelerator med MLC (mångbladskollimator) och dedicerad mjukvara) (2).

Biverkningar

De akuta biverkningarna består fr.a. av mucosit med uttalade, ofta morfinkrävande smärtor och sväljningsbesvär. De senare kan kräva naso-gastrisk sond eller PEG, för att säkerställa nutritionen.

De kroniska biverkningarna består fr.a. av xerostomi med åtföljande nutritionsproblematik och försämrad livskvalitet. Enligt litteraturen uppkommer mjukvävnadsnekros och/eller osteoredionekros i c:a 0.4% till 56% av fallen vid doser runt 70 Gy (3). I enstaka fall uppkommer symptom på hypothyreos (även om det i litteraturen rapporteras om labmässig hypothyreos i 48% efter 5 år) (4) och av och till ses postradiologisk trismus och ibland stenoser av svalget.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid ÖNH-cancer

Totalt har över 33 000 patienter över hela världen erhållit protonbehandling sedan den första patienten behandlades 1954 i Berkley. Hur många av dessa som är ÖNH-cancrar går ej att få fram. Vid sökning på MEDLINE har inga randomiserade kontrollerade studier företagits vid behandling av ÖNH-cancrar. Enstaka fallbeskrivningar finns (5, 6).

Modellstudier

En artikel, vid sökning klassificerad som meta-analys från 1992, visar sig vid genomläsning istället vara en modellstudie över tonsillcancrar, i vilken man vid simulerad dosplanering kan visa att man kan ge högre tumördos med protoner jämfört med fotoner, med förmodad förbättrad lokal kontroll och överlevnad, samtidigt som lägre dos ges till medulla, mandibel och kontralaterala parotis med förbättrad livskvalitet och mindre risk för komplikationer (7). En artikel, som vid sökning faller ut som randomiserad kontrollerad studie, visar sig vara en större översiktsartikel om alla former av behandling, som kan förbättra loko-regional kontroll, och protonbehandling nämns bara som ett av många sätt att öka tumördosen (8). Det finns publicerat ett flertal modellstudier fr.a. från Lomaxgruppen i Schweiz, som alla talar till fördel för protoner jmf med fotoner (9-13). Protonstrålarnas fysikaliska egenskaper med bl.a. Bragg-peaken gör denna bestrålning särskilt gynnsam vid orbitala-, periorbitala och paranasala tumörer, då man lättare kan undvika dos till kritiska organ såsom ögon, synnerver och chiasma. Även lägre strålbekastning av spottkörtlarna med mindre problem med xerostomi framhålls som en fördel med protonbehandlingen (14-17). Någon fördel vid bestrålning av larynxcancer kan dock inte påräknas.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

SBU-rapporten anger att uppskattningsvis 30% av de c:a 1 000 fallen med ÖNH-cancer per år är i behov av högre stråldos för bättre tumörkontroll (18). I den pågående ARTSCAN-studien får en stor andel av patienterna 46 Gy eller mer till spottkörtlarna. Samtliga dessa patienter torde vara betjänta av protonbehandling.

Kostnad/effekt-beräkning

En bedömning av kostnadseffektiviteten av protonterapi vid öron-näsa-halscancer har gjorts i en särskild studie (se bilaga). En 65-årig man med hypofarynxcancer har behandlats med antingen "state-of-the-art" protoner eller fotoner/elektroner. Beroende på stora osäkerheter om ökande antitumöreffekter och reducerade biverkningar liksom kostnaderna, har en rad

antaganden gjorts i en sensitivitetsanalys. I grundfallet, där risken för tumördöd minskat med 23% och antalet tandläkarbesök reducerats p g a mindre muntorrhet, blir kostnaden per vunnet QALY cirka 35 000 SEK. Även vid en rad andra antaganden, t ex om minskningen av tumördöd endast är 2%, är denna behandling kostnadseffektiv enligt de allmänna riktlinjer som används i denna typ av studier.

Behov av forskning

Eftersom det finns utomordentligt lite jämförande studier belysande protonbehandlingens värde jmf.m. fotonbehandling finns det utrymme för kontrollerade randomiserade studier. När den pågående ARTSCAN-studien avslutas om några år torde alla ÖNH-patienterna (utom larynxcancerpatienterna) kunna fortsätta att randomiseras till foton- alternativt protonbehandling. Det skulle med nuvarande inklusionstakt innebära c:a 100 randomiserade patienter per år (kanske många fler om patienterna kan förmås att resa till Uppsala för behandling).

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att drygt 300 patienter med ÖNH-cancer kan bli aktuella för strålbehandling med protoner varje år. Chanserna till lokal tumörkontroll och därmed bot bör härigenom öka. Samtidigt bör biverkningar fr.a. i form av xerostomi minska. Så många som möjligt av behandlingarna bör ske inom ramen för randomiserade studier.

1. Cancer Incidence in Sweden 2001. Epidemiologiskt Centrum, Stockholm 2003.
2. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol* 2002;12(3):238-49.
3. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications. *Cancer Treat Rev* 2002;28(1):65-74.
4. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92(11):2892-7.
5. Suit H, Goitein M, Munzenrider J, Verhey L, Blitzer P, Gragoudas E, et al. Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8(12):2199-205.
6. Bhattacharyya N, Thornton AF, Joseph MP, Goodman ML, Amrein PC. Successful treatment of esthesioneuroblastoma and neuroendocrine carcinoma with combined chemotherapy and proton radiation. Results in 9 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123(1):34-40.
7. Slater JM, Slater JD, Archambeau JO. Carcinoma of the tonsillar region: potential for use of proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;22(2):311-9.
8. Brady LW, Markoe AM, Micaily B, Fisher SA, Lamm FR. Innovative techniques in radiation oncology. Clinical research programs to improve local and regional control in cancer. *Cancer* 1990;65(3 Suppl):610-24.
9. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, et al. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51(3):257-71.
10. Lomax AJ, Goitein M, Adams J. Intensity modulation in radiotherapy: photons versus protons in the paranasal sinus. *Radiother Oncol* 2003;66(1):11-8.

11. Cozzi L, Fogliata A. IMRT in the treatment of head and neck cancer: is the present already the future? *Expert Rev Anticancer Ther* 2002;2(3):297-308.
12. Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A. A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 2001;61(3):287-97.
13. Miralbell R, Cella L, Weber D, Lomax A. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(4):1111-9.
14. Brown AP, Urie MM, Chisin R, Suit HD. Proton therapy for carcinoma of the nasopharynx: a study in comparative treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(6):1607-14.
15. Suit HD, Becht J, Leong J, Stracher M, Wood WC, Verhey L, et al. Potential for improvement in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(4):777-86.
16. Krengli M, Liebsch NJ, Hug EB, Orecchia R. Review of current protocols for protontherapy in USA. *Tumori* 1998;84(2):209-16.
17. Suit HD. Protons to replace photons in external beam radiation therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(1):S29-31.
18. Svensson H, Möller TR. Developments in radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42:430-442.

Esofaguscancer

Varje år diagnostiseras i Sverige knappt 400 patienter med esofaguscancer (1). Majoriteten är män och medianåldern är 72 år. De tidigt upptäckta fallen opereras under det att de mer avancerade strålbehandlas ev. i kombination med kemoterapi. Ofta är sjukdomen så avancerad vid diagnos att endast palliativa åtgärder är indicerade. Överlevnaden i västvärlden ligger under 10% efter 5 år. I Japan där man genomför screening i form av skopier av esofagusventrikel på symptomlösa, ”friska” personer leder tidigupptäckt av esofagus-cancer, som kan opereras, till att 45% kan botas.

Strålbehandling

Strålbehandlingen ges med 3D-CRT (konform radioterapi) mot primärtumören med ofta 5 cm marginal cranialt och caudalt samt mot lymfkörtlar i mediastinum. För tumörer i övre tredjedelen av esofagus inkluderas fossae supraclavicularis. För tumörer i nedre tredjedelen av esofagus inkluderas coeliacusområdet. Vid optimeringen begränsas dosen till medulla, lungor, hjärta, lever och njurar. Ibland ges intraluminal brachyterapi, ex-vis vid dålig lungkapacitet eller som ett komplement till laserbehandling eller stentning. I Japan nyttjas brachyterapin som boost till den externa strålbehandlingen av små esofagus-cancer, med förbättrad överlevnad som följd (2).

Biverkningar

Esofagitretning drabbar alla i mer eller mindre grad. Pneumonit och/eller lungfibros kan teoretiskt uppkomma, men är sällan ett kliniskt problem, då de flesta patienter hinner avlida i sin cancer innan dessa biverkningar uppträder.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid esofaguscancer

Enstaka fallbeskrivningar finns från Japan men inga randomiserade studier. Doser runt 80-88 Gy har givits med en hel del ulcerationer i esofagus som följd (3, 4). Heterogena

tumörmanifestationer och heterogena behandlingar gör att man inte kan uttala sig om den ev. nyttan av protoner jämfört med fotoner.

Modellstudier

Modellstudie finns, som visar att fördelen med protonbehandling jmf. m. fotonbehandling torde vara hög p.g.a. att esofagus är omgiven av ett flertal riskorgan (5), (6).

Bedömning av antalet fall för protonterapi

I senaste SBU-rapporten (7) beräknas att c:a 20 % de strålbehandlade patienterna med esofagus cancer skulle ha potentiell nytta av högre dos. Härvid vill man samtidigt minimera belastningen till omkringliggande kritiska organ och därför torde protonbehandling vara att föredra. Rimligt antal patienter per år blir sålunda 80-100.

Behov av forskning

Eftersom det finns utomordentligt lite studier belysande protonbehandlingens värde jmf.m. fotonbehandling vid esofagus cancer finns det utrymme för kontrollerade randomiserade studier.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att ungefär 100 patienter med esofagus cancer kan bli aktuella för strålbehandling med protoner varje år. Chanserna till lokal tumörkontroll och därmed bot bör härigenom öka. Samtidigt bör biverkningar fr.a. i form av lungtoxicitet minska. Så många som möjligt av behandlingarna bör ske inom ramen för randomiserade studier.

Referenser

1. Cancer Incidence in Sweden 2001. Epidemiologiskt Centrum, Stockholm 2003.
2. Okawa T, Dokiya T, Nishio M, Hishikawa Y, Morita K. Multi-institutional randomized trial of external radiotherapy with and without intraluminal brachytherapy for esophageal cancer in Japan. Japanese Society of Therapeutic Radiology and Oncology (JASTRO) Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999;45(3):623-8.
3. Koyama S, Tsujii H, Yokota H, Hotta S, Miyo Y, Fukutomi H, et al. Proton beam therapy for patients with esophageal carcinoma. Jpn J Clin Oncol 1994;24(3):144-53.
4. Tsunemoto H, Ishikawa T, Morita S, Kitagawa T, Tsujii H. Indications of particle radiation therapy in the treatment of carcinoma of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992;22(2):321-4.
5. Isacson U, Lennernas B, Grusell E, Jung B, Montelius A, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in esophageal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41(2):441-50.
6. Graffman S, Jung B. Clinical trials in radiotherapy and the merits of high energy protons. Acta Radiol Ther Phys Biol 1970;9(1):1-23.
7. Svensson H, Möller TR. Developments in radiotherapy. Acta Oncol 2003;42:430-442.

Ventrikelcancer

Förekomsten av ventrikelcancer har minskat i Sverige och senaste år diagnostiserades cirka 1 100 patienter. Kirurgi är enda etablerade behandling och medför långtidsbot hos cirka 20% av patienterna. I de fall radikal kirurgi kan göras är långtidsöverlevnaden cirka 40% (1).

En randomiserad studie (2) har visat bättre överlevnad efter tillägg av radiokemoterapi till radikal kirurgi i stadium IB – IV (M0).

Strålbehandling vid ventrikelcancer

Frånsett den amerikanska randomiserade studien (2) har strålbehandling använts mycket begränsat vid ventrikelcancer. I den amerikanska studien ökade överlevnaden med 10 procentenheter efter 5 års uppföljning. Den postoperativa strålbehandlingen gavs till operationsbädd och samtliga närliggande lymfkörtlar med risk för tumörinnehållande vävnad. Targetvolymen är stor och belägen nära flera riskorgan, nedre delar av hjärta och lungor, lever, njurar och tunntarm. I studien sågs ganska påtaglig akut morbiditet av radiokemoterapin. Studiens resultat har framför allt kritiserats avseende dålig kirurgi kvalitet. Det är inte möjligt att bedöma om den ökade överlevnaden beror på kompensation för dålig kirurgi eller om samma eller möjligen bättre effekt skulle ses med god kirurgi omfattande mer adekvat körteldissektion (3).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling, modellstudier vid ventrikelcancer

Saknas.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Radiokemoterapi efter kirurgi av ventrikelcancer är inte klinisk rutin i Sverige. Denna behandling har blivit rutin på många centra i USA (4) och diskuteras omfattande i Europa. Även om jämförande modellstudier saknas är det dock rimligt förmoda att protoner ger bättre dosfördelning och därigenom mindre normalvävnadspåverkan än fotoner. Detta är sannolikt fallet även om varierande mängd luft i kvarvarande ventrikel/ventrikelsubstitut påverkar protonosfördelningen i större grad än fotonerna.

Om protoner skall ges vid primär ventrikelcancer måste detta ske inom ramen för en kontrollerad klinisk prövning. Årligen resecceras cirka ? patienter radikalt för en ventrikelcancer. Av dessa är drygt hälften under 75 år och kan potentiellt bli föremål för deltagande i en kontrollerad studie.

Behov av forskning

Eftersom modellstudier helt saknas är det angeläget att göra dessa för att få bättre underlag för den potentiella fördelen med protoner mot tumörbädd och kvarvarande lymfkörtlar med risk för tumörcellsengagemang.

Då en klinisk anläggning finns tillgänglig bör ventrikelcancer vara en lämplig diagnos för en kontrollerad studie.

Sammanfattande bedömning

Radioterapi används inte rutinmässigt vid ventrikelcancer i Sverige. Därför är det svårt att göra någon adekvat bedömning av antalet potentiella patienter. Potentiellt kan dock många patienter bli föremål för deltagande i randomiserad studie om behandlingsrutinerna ändras. Dessutom är det möjligt att ett mycket begränsat antal patienter med lokala recidiv utan känd annan spridning kan behandlas med hänsyn till bättre dosfördelning. Bestrålning med joner

torde knappast vara aktuellt med hänsyn till normalvävnadspåverkan i tumörinnehållande bestrålade vävnader.

Referenser

1. Janunger K, Hafström Lo, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 309-326.
2. MacDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
3. Glimelius B. Has progress been made in gastrointestinal cancer treatment? *Acta Oncol* 2002; 41: 115-117.
4. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J, et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 283-293.

Pankreascancer

Förekomst av pankreascancer minskar och senast diagnostiserades drygt 800 nya fall. Vid upptäckt är 10 – 15% av dessa operabla och cirka 30% har lokalt inexistierbara tumörer men utan känd fjärrspridning. Även i de fall tumören går att reseccera radikalt återkommer den hos majoriteten och långtidsbot kan uppnås endast hos enstaka procent av de som diagnostiseras med pankreascancer.

Pankreascancerbehandling

Radioterapi vid pankreascancer har använts pre- och postoperativt och som enda behandling, då i regel med kemoterapi vid inexistierbar tumör. Postoperativt har radiokemoterapi givits i enstaka randomiserade studier. Resultaten är sammantaget inte konklusiva då positiv effekt setts i några studier men inte i andra (1, 2). Som enda behandling har radiokemoterapi åstadkommit långtidsbot hos enstaka patienter med morfologiskt verifierad pankreascancer och det är möjligt att resultaten med radiokemoterapi vid lokalt avancerad cancer inte är sämre än dem med kirurgi vid operabel cancer (2, 3).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid pankreascancer

Saknas.

Modellstudier

Eftersom det är svårt och komplicerat med hänsyn till intilliggande riskorgan som medulla, lever, duodenum och tunntarmar och njurar åstadkomma adekvat täckning av primärtumör och de närmaste lymfkörtlarna, finns behov av någon modalitet som kan ge högre stråldos mot tumörtarget. Protonterapi har i en studie av Zurlo et al (4) givit en bättre fysikalisk dosfördelning.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Eftersom strålbehandlingens värde vid prostatacancer inte visats är det omöjligt göra någon säkrare bedömning av antalet fall för protonterapi. Det är dock inte möjligt att med rimlig morbiditet ge adekvat stråldos med fotoner till pankreas och intilliggande vävnader med hög risk för tumörfiltration. För att adekvat bedöma strålterapiens värde krävs exempelvis protonterapi. Potentiellt kan då högst 240 patienter, dvs de under cirka 70 år med icke

metastaserad sjukdom vara möjliga inkludera i en klinisk studie, vilken för att bli konklusiv sannolikt måste vara randomiserad. I SBU-kartläggningen gavs 12 behandlingar, motsvarande cirka 50 patienter under ett år i Sverige.

Sammanfattande bedömning

Potentiellt kan upp till 240 patienter årligen komma ifråga för klinisk studie värderande protonterapi. Realistiskt är sannolikt dock denna siffra alldeles för hög utifrån nuvarande kunskap och terapitradition. Pankreascancer är dock en diagnos där en klinisk anläggning i Sverige kan innebära att randomiserade studier kan genomföras med syfte att bedöma om långtidsöverlevnaden kan öka vid en av de diagnoser som har sämst prognos av all cancer.

Referenser

1. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358: 1576-1585.
2. Glimelius B. Pancreatic and hepatobiliary cancers: adjuvant therapy and management of inoperable disease. *Ann Oncol* 2000; 11: 153-159.
3. Snady H, Bruckner H, Cooperman A, Paradiso J, Kiefer L. Survival advantage of combined chemoradiotherapy compared with resection as the initial treatment of patients with regional pancreatic carcinoma. An outcomes trial. *Cancer* 2000; 89: 314-327.
4. Zurlo A, Lomax A, Hoess A, et al. The role of proton therapy in the treatment of large irradiation volumes: a comparative planning study of pancreatic and biliary tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 277-288.

Cancer i levern

Flertalet fall av cancer i levern är i Sverige sekundära. Med undantag för colorektalcancer och kanske någon annan tumör är därför kirurgi, strålbehandling eller annan lokal behandlingsmetod sällan aktuell. Förbättrad systemisk behandling som skett vid colorektal cancer (1) under senare år, kan därför i framtiden drastiskt påverka förutsättningarna för lokalbehandling, som ”konsolidering”, exempelvis vid relativt begränsad tumörutbredning efter god effekt av den systemiska behandlingen.

Vid primär levercancer, huvudsakligen hepatocellulär och cholangiocellulär cancer är kirurgi enda etablerade kurativa behandlingen. Kirurgi är dock sällan möjligt (kanske hos 30 – 60 av de 320 nya fall som årligen diagnosticeras i Sverige), antingen p g a att kvarvarande leverns funktion är otillräcklig, exempelvis vid levercirrhos, för borttagande av tumörinnehållande delar eller p g a läget nära stora kärl. I dessa fall har olika lokala metoder som radiofrekvensbehandling, cryobehandling, interstitiell laserbehandling, etanolbehandling och strålbehandling prövats (2,3). Långtidsöverlevnad har rapporterats i mestadels små serier, men dessa metoders värde är ännu obevisade. En anledning till detta kan vara att utövarna av någon teknik inte haft förmåga till, kunskap om eller intresse av att genomföra en konklusiv studie.

Levercancerbestrålning

Levern är ett relativt strålkänsligt organ som inte tål någon högre dos mot stora volymer (4). Därför har det inte varit möjligt att ge någon högre dos mot eventuell tumör varför strålbehandling huvudsakligen haft palliativa effekter (5). Med en stereotaktisk ram och

många strålfält har det varit möjligt att ge relativt höga doser i ett fåtal fraktioner till enstaka tumörer upp till 6 – 7 cm i storlek. Erfarenheterna av denna stereotaktiska bestrålning är begränsad. Störst erfarenhet har rapporterats från Radiumhemmet (6). Som ovan nämnts finns rapporterat långtidsöverlevande, såväl med primär hepatocellulär, cholangiocellulär cancer som sekundär colorektal cancer.

Protoner har använts med hävdad framgång, främst i japanska eller asiatiska serier men några goda rapporter existerar inte. Vid Tsukuba Cancer Center har 236 medicinskt och tekniskt inoperabla patienter med hepatocellulär cancer behandlats med protoner (5 CGEx16). Flera patienter hade multipla tumörer. Lokal kontroll erhöles hos 85% av patienterna (K Tokunye, pers meddel 2003). Flertalet patienter recidiverade inom andra delar av levern. Kliniska behandlingsstudier kan således inte utgöra god evidens för att behandla många patienter med cancer i levern med protoner.

Modellstudier

För att nå någon högre dos mot tumör i levern krävs avancerad strålteknik. Protoner har förutsättningar att med färre fält åstadkomma bättre dosfördelningar än man exempelvis kan med stereotaktisk teknik, även om detta inte närmare studerats. I abstrakt, framför allt från Asien har man beskrivit att man sett fysikaliska dosfördelar. Kravet på god fixering och kontroll över andningsrörelserna är sannolikt större med protoner än då fotoner används. Inte heller dosplaneringsstudier kan utgöra god evidens för att behandla många patienter med protoner i levern.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Trots avsaknaden av god evidens från såväl kliniska behandlingsstudier som modellstudier är levercancer en intressant tumörgrupp vilken bör bli föremål för kliniska studier med protoner. Protoner kan utgöra ett intressant alternativ till kirurgi i de fall tveksamhet om kvarvarande leverfunktion eller om närhet till stora kärl föreligger. Protoner kan också vara ett alternativ till andra lokala behandlingsmetoder som radiofrekvensbehandling, interstitiell laserbehandling eller stereotaktisk strålbehandling med fotoner. Här pågår en relativt snabb teknikutveckling, dock ännu i avsaknad av goda evidens. Det är rimligt att förmoda att protoner kan åstadkomma jämförbar effekt som ovanstående metoder samtidigt som större tumörer troligtvis kan behandlas än de som idag är möjliga att behandla med dessa tekniker. Ett mycket konservativt estimat av antalet potentiella patienter är 50 fall årligen i Sverige, jämnt fördelade på primära och sekundära fall. Joner kan vara ett alternativ i samtliga dessa fall då hög-LET-komponenten kan placeras i tumören utan att riskerna för normalvävnadsskada behöver öka.

Behov av forskning

Det är önskvärt att göra adekvata jämförande dosplaneringsstudier med många patienter och optimala algoritmer. Sådana studier bör kunna genomföras relativt snart.

Den kliniska erfarenhet av protonbestrålning som finns av levercancer bör systematiskt efterfrågas. Under tiden fram till 2008 är det möjligt att rapporter från studier kan rapporteras även om oss veterligt ingen av pågående studier är randomiserad.

Då en anläggning finns tillgänglig är det nödvändigt att initiera kliniska studier. I västvärlden krävs sannolikt randomiserade studier för att bevisa protoners värde. Beroende på tumörtyper, förekomst av samtidig levercirrhos m m kan jämförelsearmarna vara kirurgi, annan lokal

tumördestruerande metod eller stereotaktisk bestrålning med fotoner. Endpoint bör då vara lokal tumörkontroll och överlevnad. Om 20% av levercancerpatienterna i Sverige är inkluderingsbara, innebär detta potentiellt 65 patienter årligen för studier.

Vid sekundär colorektal cancer i levern bör liknande studier kunna genomföras. Dessa fall är betydligt fler än primär levercancer och det bedöms att årligen upp till åtminstone 200 patienter kan vara inkluderingsbara i randomiserade studier. I dessa studier måste överlevnad vara primär endpoint.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att i första hand 65 patienter i Sverige årligen kan vara lämpliga för protonterapi om möjligheten för sådan finns. Chanserna till lokal tumörkontroll och därmed förutsättningar för överlevnad bör då kunna öka. Behandlingarna bör ske i randomiserade studier. Här finns en framtida potential av betydligt fler patienter än vad som ovan angivits. Enligt SBU-rapporten gavs strålbehandling till cirka 75 patienter årligen i Sverige med primär cancer i lever och gallvägar. Hur många som gavs mot colorektalcancermetastaser i levern är inte känt.

Referenser

1. Ragnhammar P, Hafström Lo, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 282-308.
2. Johnson PJ. Primary liver tumours. In: RL Souhami IT, P Hohenberger and J-C, Horiot, editor. *Oxford Textbook of Oncology*. 2 ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1627-1640.
3. Glimelius B. Liver metastases. In: RL Souhami IT, P Hohenberger and J-C Horiot, editor. *Oxford Textbook of Oncology*. Second ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. p. 1663-1680.
4. Ingold JA, Reed GS, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1965; 93: 200.
5. Mohiuddin M, Chen E, Ahmad N. Combined liver radiation and chemotherapy for palliation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 722-728.
6. Blomgren H, Lax I, Göranson H, et al. Radiosurgery for tumors in the body: Clinical experience using a new method. *J Radiosurg* 1998; 1: 63-75.

Rektalcancer

Strålbehandling används omfattande vid rektalcancer, vilket diagnosticeras hos cirka 1 800 nya patienter årligen i Sverige. Vid primärt operabel rektalcancer används strålbehandling för att minska risken för lokalrecidiv och något påverka överlevnaden. Vid primärt inoperabel rektalcancer eller vid lokalt recidiv utan tidigare strålning ges strålbehandling med eller utan cytostatika för att åstadkomma en tumörminskning så att operation och långtidsbot därigenom möjliggörs.

Vid operabel rektalcancer ger en veckas bestrålning i kombination med god kirurgi utomordentligt goda resultat där endast några enstaka patienter får ett symptomgivande lokalrecidiv. Även om långtidsbif effekter finns beskrivna efter rektalcancerbestrålning och risken för dessa sannolikt kan minskas med protoner i stället för fotoner, är det inte rimligt att

förmoda att protoner kommer att ersätta konventionell bestrålning vid primärt operabel rektalcancer.

Bestrålning vid inexistirpabel eller lokalt recidiverande rektalcancer

En kombination av preoperativ strålning med cytostatika kan möjliggöra kirurgi hos 60 – 70% av patienterna och långtidsbot uppnås hos var tredje patient (1,2). En del av de patienter som kan opereras till synes radikalt recidiverar dock lokalt och ökad tumörkontroll är önskvärd. Dagens bestrålning som täcker primärtumörområdet och de regionala lymfkörtlarna ger, framför allt då den kombineras med cytostatika relativt mycket akut morbiditet och kan strålbekastningen till intilliggande organ, framför allt tunntarm och urinblåsa minskas, är detta av fördel. Då borde också dosen mot primärtumörtarget kunna höjas.

Även om risken för lokalrecidiv efter primärt kombinerad strålning och god kirurgi vid en primärt operabel rektalcancer är mycket liten, utgör de lokala recidiv som inträffar ett stort kliniskt problem. I dessa fall är det nästan omöjligt att med konventionell strålbehandling ge ytterligare adekvat tilläggsbestrålning för att i kombination med kirurgi möjliggöra bot. IORT, brachyterapi har prövats utan att dess värde kunnat bevisas (3,4). Försök görs i regel också med extern strålbehandling men då till begränsade doser.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid rektalcancer

Oss veterligt har ingen bestrålning med protoner givits mot en primär rektalcancer. I Boston planeras dock en jämförande studie mellan IMXT och IMPT.

Modellstudier

Strålning vid rektalcancer har mestadels varit ganska schablonmässig, länge utan tredimensionell dosplanering. Eftersom både akuta och sena biverkningar noterats har kraven på bättre definierad target och mer adekvat strålbehandling ökat. Det är sannolikt att dessa krav kommer att ökas, inte minst då trenden går mot att kombinera med allt mer intensiv cytostatisk behandling för att uppnå bättre antitumöreffekt. Enstaka jämförande dosplaneringsstudier mellan olika konventionella tekniker har gjorts (5). IMRT's betydelse är inte studerad. En studie har jämfört protoner med konventionell bestrålning vid lokalt inexistirpabel rektalcancer och fann tydliga fysikaliska fördelar och minskad risk för komplikationer från tarmar (6). Dessa skillnader var som störst vid högt belägna rektalcancer där tunntarmsvolymen är större. Emellertid är det väsentligt att även vid lågt belägna tumörer ge en adekvat stråldos mot de laterala lymfkörtlarna upp mot iliaca interna, varför tunntarmen är ett riskorgan också vid lågt belägna tumörer.

Potentiellt antal patienter

Cirka 15% av rektalcancerarna är primärt inexistirpabel och hälften av dessa har inga metastaser vid diagnos. Således är dessa patienter, cirka 150 st årligen potentiella kandidater för radioterapi. I SBU's kartläggning gavs en lång strålbehandling till cirka 50 Gy till 21 patienter, på årsbasis 91 patienter. Där tillkommer ett antal fall med lokalrecidiv som också är i behov av mer avancerad strålbehandling för att uppnå bättre resultat. Cirka 50 sådana patienter bedöms lämpliga för radioterapi. Eftersom medianåldern vid rektalcancer är relativt hög bedöms inte alla dessa 200 patienter komma ifråga för protoner, en mer försiktig uppskattning är 150 patienter årligen.

Behov av ytterligare forskning

De verktyg som fanns tillgängliga för planering då den jämförande modellstudien gjordes 1995 (6) var begränsade och det finns behov av ytterligare modellstudier som också fortsatt inkluderar många patienter. Självklart skall då också IMRT ingå i jämförelsen.

Frånsett ovanstående modellstudier är det tveksamt om ytterligare kunskap kan nå innan en anläggning finns tillgänglig. Patienter kan bestrålas vid de centra som idag har tillgång till protoner med gantry och akut toxicitet registreras. Då en klinisk anläggning finns tillgänglig är det önskvärt med en kontrollerad studie där preoperativ strålbehandling på konventionellt sätt jämförs med protoner, båda i kombination med cytostatika. Endpoint i studien bör vara lokal tumörkontroll, akut toxicitet och långtidsöverlevnad.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att i första hand kan 150 patienter i Sverige årligen vara lämpliga för protonterapi. Sådan behandling kan då ge ökad tumörkontroll samtidigt som de akuta och sena biverkningarna kan begränsas. Eftersom bestrålningen ges mot primärtumören i tarmen är hög-LET-bestrålning inget alternativ till protoner med hänsyn till ökad risk för skada på normalvävnaden i primärtumörområdet. Däremot är det tänkbart med joner vid ett lokalt recidiv efter en rektumamputation om all tarm kan exkluderas.

Referenser

1. Jansson-Frykholm G, Pählman L, Glimelius B. Combined chemo- and radiotherapy vs radiotherapy alone in the treatment of primary, nonresectable adenocarcinoma of the rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 427-434.
2. Glimelius B. Chemoradiotherapy for rectal cancer - is there an optimal combination? *Ann Oncol* 2001; 12: 1039-1045.
3. Wiig JN, Poulsen JP, Tveit KM, Olsen DR, Giercksky KE. Intra-operative irradiation (IORT) for primary advanced and recurrent rectal cancer. a need for randomised studies. *Eur J Cancer* 2000; 36: 868-874.
4. Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 219-226.
5. Frykholm-Jansson G, Isacson U, Sintorn K, et al. Preoperative radiotherapy in rectal carcinoma - aspects of adverse effects and radiation technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 1039-1048.
6. Isacson U, Montelius A, Jung B, Glimelius B. Comparative treatment planning between proton and x-ray therapy in locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol* 1996; 41: 263-272.

Bröstcancer

Bröstcancer är med 6 300 nya fall årligen den näst vanligaste cancerdiagnosen i Sverige. Medianåldern är relativt låg eller 62 år. Strålbehandling har en etablerad roll i primärbehandlingen, dels för att minska risken för recidiv efter bröstbevarande kirurgi vid tidig cancer, dels för att minska risken för lokoregionala recidiv och öka överlevnaden i tillägg till en generell cytostatisk eller hormonell behandling vid körtelpositiv eller lokalt avancerad bröstcancer.

Den överväldigande majoriteten av kvinnor med bröstcancer opereras, i regel primärt eller vid lokalt avancerad sjukdom efter en förbehandling. Efter operationen ges ofta kompletterande behandling med strålning, cytostatika eller hormoner. I en kartläggning av SBU under 12 veckor hösten 2001 gavs strålbehandling till 822 patienter med bröstcancer mot primärtumörområdet. På årsbasis betyder detta att cirka 3 425 patienter bestrålas, i regel postoperativt.

Bröstcancerbestrålning

De volymer som bestrålas utgör antingen kvarvarande bröstet, operationsområdet efter borttagande av bröstet, en eller flera regionala lymfkörtelstationer, dvs axill, supra- och infraklavikulära körtlar och parasternala körtlar eller en kombination av bröst/opområde och lymfkörtelstationer. Den bestrålade volymen är av mycket varierande storlek och form beroende på patientens utseende och tumörläge. Det kan vara tekniskt svårt att få god homogen täckning av de volymer där tumörceller kan finnas samtidigt som dosen till intilliggande organ blir så låg att biverkningar inte uppkommer.

En mycket vanlig stråldos är 25 fraktioner av 2 Gy, totaldos 50 Gy. Ibland ges något högre fraktionsdos under en kortare tid än 5 veckor till en slutdos som motsvarar totaldosen 50 Gy under 5 veckor. Boostbehandling mot operationsområdet kan också förekomma.

Biverkningar av bröstcancerbestrålning

De biverkningar som främst ses efter bröstcancerbestrålning är pneumonit, hjärtpåverkan, armsvullnad, hudpåverkan och sekundära maligniteter, främst kontralateral bröstcancer. Även nervpåverkan kan ses.

Många studier har påvisat en ökad hjärtdödlighet efter bröstcancerbestrålning (1-6). Riskökningen är begränsad till huvudsakligen vänstersidig bröstcancer och är klart teknikberoende. Behandlingar där en större del av hjärtat får stråldos, vilket förekom i en del äldre studier, har högre risk än då bestrålad hjärtvolym kan begränsas. Det finns moderna studier där man upp till 10 år ännu inte kunnat konstatera någon ökad risk för hjärtdöd (7). Den absoluta risken är dock relativt begränsad varför stora studier krävs, och överdödligheten märks främst efter 10 år (6).

I den meta-analys som gjorts av överlevnad efter bestrålning för tidig bröstcancer (5) noteras en total överlevnadsvinst av strålbehandling efter 20 år på 1,2 procentenheter (från 35,9 till 37,1%), efter 10 år är motsvarande siffror 2,1% (från 54,5 till 56,6%). Efter 20 år har andelen bröstcancerdödsfall minskat från 51,4% till 46,6%, dvs en absolut skillnad på 4,8 procentenheter samtidigt som antalet dödsfall i icke bröstcancer ökat från 26,2% till 30,5%, absolut 4,3 procentenheter. Många av dessa studier gav en strålbehandling som onödigt belastade hjärtat och det är rimligt förmoda att dagens konventionella strålbehandling medför mindre risker för död i andra orsaker. Hur stor överrisken är med modern konventionell bestrålning kan inte med säkerhet besvaras men eftersom den absoluta reduktionen av bröstcancerdödsfall med postoperativ strålbehandling är begränsad, om än kliniskt meningsfull, måste ökad mortalitet av andra orsaker vara mycket låg eller nära noll.

Lungkomplikationer i form av en akut strålpneumonit och sen lungfibros har också rapporterats från flera studier (8-10). Riskerna för lungkomplikationer är också beroende av strålbekastningen på underliggande lungparenkym och därmed strålbehandlingsteknik. Här

skiljer sig riskerna inte nämnvärt mellan vänster- och högersidig lungcancer. Lungkomplikationerna kan vara besvärande för patienterna men har inte samma allvarliga valör som hjärtkomplikationer.

Hudbiverkningar i form av missfärgning, telangiektasier och i grava fall nekroser har också noterats efter bröstcancerbestrålning. Även dessa är beroende av strålbekastning och därmed teknikberoende. Fotoner jämfört med elektroner ger en lägre hudbelastning (samtidigt som fotonerna ger ett större dosbidrag på djupet). Det har beräknats att en dos av 50 Gy till hudytan på ett område som är 150 cm² stort leder till en 2-procentig risk för nekros (11). Även om hudbiverkningar sällan är allvarliga bör de undvikas då de medför ett kosmetiskt sämre resultat (12). Dagens konventionella tekniker ger i allmänhet ett gott kosmetiskt resultat.

Problem med armlymfödem, reducerad rörlighet i axeln och nervpåverkan från plexus brachialis är vanliga efter kirurgi mot armhålan och postoperativ strålbehandling (13). God kirurgisk teknik och homogen dosfördelning är viktiga för att begränsa dessa komplikationer. Analyser har visat att överdosering inte bara medför ökad komplikationsrisk utan också bättre tumörkontroll (14). Det sistnämnda indikerar att en homogen, tillräckligt hög stråldos är nödvändig i hela target.

Efter all bestrålning finns risk för ökad induktion av sekundära maligniteter (15). Vid bröstcancerbehandling är det särskilt risken för kontralateral bröstcancer som uppmärksammas (16). Det är inte möjligt att säkert kvantifiera risken för sekundära maligniteter, men onödig bestrålning av icke tumörinnehållande vävnad bör undvikas. Beträffande sekundära maligniteter gäller detta också bestrålning till låga doser vilka inte kan förväntas ha andra negativa effekter. Om den hyposensitivitet för låga doser som beskrivits för andra effekter också gäller för induktion av maligniteter är dåligt känt (17). Risken för sekundära maligniteter har särskild betydelse vid intensitetsmodulerad strålbehandling (IMRT) då oftast många fält ges med ökad lågdosbelastning till större vävnadsvolymer (18).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid bröstcancer

Oss veterligt har sannolikt ingen bestrålning med protoner givits mot en primär bröstcancer. Anledningen till detta är att klassiskt har små targets nära riskorgan ansetts som mest lämpliga protonstrålmål. Denna uppfattning håller emellertid nu på att revideras och flera författare har också föreslagit att vinsten med protoner också existerar vid större oregelbundna mål där möjligheter finns för att minska dosbelastningen till andra organ (19, 20), se också nedan.

Modellstudier

Eftersom det har varit svårt att adekvat täcka tumörinnehållande volymer med en homogen stråldos samtidigt som dosen till andra organ begränsas, har under åren en rad olika modellstudier genomförts där olika tekniker värderats på patienter. Dessa har i takt med utvecklingen blivit allt mer sofistikerade. En behandling baserad på tredimensionell dosplanering ger i allmänhet bättre resultat än då "fälten läggs in för hand". Eftersom 3D dosplanering dock är mer arbetskrävande har olika riktlinjer definierats när en mer sofistikerad teknik bedömts nödvändig också i stadium I med bestrålning enbart av kvarvarande bröst (exempelvis (21)). I de fall lymfkörtelstationerna också inkluderas har det länge rått konsensus om behovet av 3D dosplanering. Under senare år har flera studier visat att IMRT ger bättre dosfördelning såväl då enbart bröstet bestrålas (22, 23) som då också

lymfkörtelstationer inkluderas (24, 25).

Två nyligen rapporterade studier har jämfört protoner med IMRT och en konventionell bestrålning mot körtelpositiv bröstcancer (26, 27). Båda studierna visar att IMRT ger bättre dosfördelning och mindre risk för komplikationer än en 3D-planerad foton/elektronplan gör.

Johansson et al (26) studerade 11 patienter med vänstersidig körtelpositiv bröstcancer. Target inkluderade kvarvarande bröst och samtliga lymfkörtelstationer. Jämförelser av fysikalisk dosfördelning visar att protoner ger en bättre och homogenare dosfördelning till target samtidigt som belastningen till intilliggande vävnad minskar. Vid en dos av 50 Gy minskar risken för hjärtmortalitet enligt en normalvävnadskomplikationssannolikhetsmodell (NTCP) från 6,7% med en tangentiell teknik, 2,2% respektive 2,1% för IMRT och en konventionell foton/elektron teknik till 0,5% med protoner. Risken för pneumonit minskade från cirka 15% med den bästa konventionella stråltekniken till 0,6% för protoner. Protonbehandlingen gavs som passivt spridda strålar med ett enda fält utan någon form av försök till ytterligare optimering.

I det andra arbetet av Lomax och medarbetare (28) studerades en patient. Target var likvärdigt med det i den andra studien liksom stråldos, 50 Gy. Enbart fysikalisk jämförelse gjordes. Två IMRT-planer genomfördes varav försök till maximal optimering gjordes i den ena. Protonerna gavs med 2 fält, konventionell ”forward” planering men med spot scanning-teknik. Således var protonplaneringen betydligt mer sofistikerad än i arbetet av Johansson et al. Jämfört med IMRT-planerna ger protoner bättre täckning av target, jämförbar dos till den vänstra lungan men reducerad dos till hjärta, andra lungan och andra bröstet. De ytterligare försök till optimering av IMRT-planerna som gjordes medförde att det antingen är möjligt att uppnå samma doshomogenitet som med protoner eller samma besparing av dos till lunga och hjärta men inte bådadera. Eftersom endast ett fall inkluderades och inga försök till beräkning av biologiska effekter gjordes, är det inte möjligt att på basen av den studien kvantifiera en riskminskning av komplikationer.

Sammanfattningsvis visar båda dessa studier att det med protoner är möjligt att ge en bättre täckning av hela target samtidigt som dosbelastningen till andra riskorgan minskar. Detta borde medföra minskad risk för såväl hjärtdöd som pneumonit och sekundär malignitetsinduktion. Tumörkontrollen borde också vara högre även om den skillnaden sannolikt inte är kliniskt meningsfull. Även risken för problem nerv-axelpåverkan kan teoretiskt också vara lägre med protoner p g a ökad homogenitet i target.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Om protoner var allmänt förekommande och inte betingade ett högre pris än konventionell bestrålning skulle i princip alla bröstcancerpatienter primärt kunna behandlas med protoner. Jämfört med fotoner/elektroner, konventionellt eller som IMRT skulle detta medföra minskad risk för allvarliga komplikationer samtidigt som risken för hudbiverkan blir oförändrad eller möjligen något ökad då protoner inte sparar huddosen på samma sätt som fotoner gör.

Nedanstående beräkning av antalet fall baseras på att protoner enbart används då bestrålning ges mot både kvarvarande bröstparenkym och samtliga lymfkörtelstationer vid vänstersidig bröstcancer. En sådan behandling är för närvarande rutin på många håll då den i många

kliniska studier och meta-analyser av dessa visats påtagligt minska lokalrecidivrisken och något öka totalöverlevnaden.

Enligt SBU-rapporten, där bröstcancerbehandlingarna svarar för 24% av samtliga strålbehandlingar i undersökningen, erhöll 822 patienter behandling mot primärtumören vilket på årsbasis som ovan angivits ger 3 425 patienter i Sverige. Av de bestrålningar som gavs hade 49% stadium II, 6% stadium III och resterande stadium I. I första hand är protoner indicerat endast till vänstersidig bröstcancer i stadium II och III, även om risken för pneumonit reduceras också vid högersidig bröstcancer. Med 1 640 vänstersidiga bröstcancrar uppskattas att 900 ha stadium II och III. Cirka 600 av dessa är under 70 år och av dessa har cirka 300 opererats med ett bröstbevarande ingrepp. Således är vår bedömning att potentiellt 300 patienter bör vara lämpliga för protonterapi i första hand. Utifrån de modellstudier som gjorts där protoner jämförts med IMRT, IMRT med konventionella tekniker och olika konventionella tekniker med varandra (21-27, 29) kan man grovt uppskatta att risken för allvarlig hjärtskomplikation minskar från cirka 2 – 3% med IMRT till under 0,5% med protoner. Eftersom dessa estimat baseras på modeller är de absoluta nivåerna osäkra. Risken tycks korrelera till det ”maximala hjärtavståndet”, dvs det maximala avståndet från hjärtkonturen till fält/blockkant i en beams-eye-view (21, 23). Om MHD understiger 10 mm beräknas risken för NTCP i hjärtat understiga 1%, om den är 20 mm cirka 3%, 30 mm cirka 5% för att sedan raskt stiga med ökat avstånd (23).

Det är möjligt att ett framtida val mellan konventionell teknik inklusive IMRT eller protoner inte skall standardmässigt göras utifrån vilket target som skall ges utan efter varje enskild patients plan där mått som MHD, maximalt lungavstånd eller volym av riskorgan tas hänsyn till. Hur många bröstcancerpatienter som då är lämpliga för en viss teknik, exv med protoner är idag inte känd. Klinisk erfarenhet antyder att siffran 300 patienter fortfarande är relevant (beräknad utifrån uppskattning att protoner är indicerat om NTCP hjärta uppskattas till 3% eller mer). Om också lungtoxicitet tas med kan antalet fall aktuella för protoner öka än mer.

Kostnadseffektberäkningar

I en särskild studie (se bilaga) har kostnadseffektiviteten för protonterapi jämfört med konventionell terapi beräknats. I grundantagandet har 55-åriga kvinnor med vänstersidig bröstcancer bestrålats postoperativt till 50 Gy. Tumörkontrollen påverkas inte, men risken för allvarlig hjärttoxicitet reduceras med 76% och risken för pneumonit med 96%. Om risken för hjärttoxicitet efter konventionell bestrålning är 1,5% och risken för pneumonit 14% blir kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) 550 000 SEK. För den grupp av patienter där risken för hjärttoxicitet är högre än 3%, i medeltal 3,5% blir kostnaden per QALY 202 000 SEK. Antalet fall som bedömts lämpliga för protonterapi baseras på denna sistnämnda grupp.

Behov av forskning

Innan beslut om en utbyggnad för protoner tas är det önskvärt med fler jämförande dosbehandlingsstudier med många patienter. Det är också önskvärt med planering för intensitetsmodulerade protoner (IMPT). Det är dock inte rimligt att ytterligare ny väsentlig kunskap kommer under 2003.

Innan start av behandling (2008?) behövs, förutom jämförande dosplaneringsstudier, bättre kunskap om absoluta risker för olika toxicitet, främst hjärt/lungtoxicitet och risk för sekundära maligniteter från olika dosbelastningar. Det är möjligt att ytterligare långtidsuppföljning av olika kliniska studier bidrar till sådan ökad kunskap under de närmaste fem åren. Pågående kliniska studier kommer också att ge bättre kunskap om vilka targetvolymmer och targetdoser

som är nödvändiga i olika stadier och tumörkaraktäristika. Studier med olika cytostatika-kombinationer och andra tumörmediciner, exempelvis trastuzumab (30) kan också påverka framtida strålbehandling. Eftersom en del av dessa mediciner är hjärttoxiska kan ökad användning av dessa i primärbehandlingen innebära större krav att minska strålbelastningen mot hjärtat. Pilotstudier på patienter för att främst studera akut toxicitet, exempelvis i huden, vid befintliga protonanläggningar i världen bör också kunna påbörjas.

Då en anläggning är i klinisk drift måste alla patienter behandlas i prospektiva protokoll med krav på noggrann långtidsuppföljning. NTCP för olika biverkningar jämfört med den bästa konventionella tekniken måste beräknas. Det är inte möjligt att genomföra en randomiserad studie för finna eventuellt ökad tumörkontroll då denna redan är mycket hög och skillnaderna mellan protoner och andra tekniker sannolikt små. Det är heller inte rimligt starta en randomiserad studie för att studera om hjärttoxiciteten efter exempelvis 15 år kan minskas. Snarare krävs olika intermediära mått för att värdera risk för senare allvarlig toxicitet. Olika hjärtundersökningar, exempelvis scintigrafi med ^{99m}Tc -sestamibi (31, 32) kan reflektera strålbelastning men deras relevans för att bedöma risk för allvarlig hjärttoxicitet är begränsad.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att i första hand kan 300 patienter i Sverige årligen vara lämpliga för protonterapi om möjligheten för sådan finns. Riskerna för hjärt/lungkomplikationer och risk för sekundär malignitet bör då reduceras till mycket låga nivåer. Det uppskattas att kostnaderna per behandlad patient är cirka 200 000 SEK. Eftersom bröstcancerbestrålning innebär bestrålning mot subklinisk sjukdom är joner, dvs hög-LET inte aktuellt.

Referenser

1. Host H, Brennhovd IO, Loeb M. Postoperative radiotherapy in breast cancer--long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 727-732.
2. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H. Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 887-896.
3. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T. Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 185-190.
4. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 755-762.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1757-1770.

6. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *BMJ* 2003; 326: 256-257.
7. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J. Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Lancet* 1999; 354: 1425-1430.
8. Gagliardi G, Bjohle J, Lax I, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 373-381.
9. Hardman PD, Tweeddale PM, Kerr GR, Anderson ED, Rodger A. The effect of pulmonary function of local and loco-regional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol* 1994; 30: 33-42.
10. Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B, Fornander T. A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer. *Acta Oncol* 1997; 36: 509-515.
11. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 123-135.
12. Gray JR, McCormick B, Cox L, Yahalom J. Primary breast irradiation in large-breasted or heavy women: analysis of cosmetic outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 347-354.
13. Johansson S, Svensson H, Larsson LG, Denekamp J. Brachial plexopathy after postoperative radiotherapy of breast cancer patients--a long-term follow-up. *Acta Oncol* 2000; 39: 373-382.
14. Johansson S. Late side-effects following radiotherapy after mastectomy in breast cancer patients. A long-term follow-up: Thesis, Umeå University; 2000.
15. Travis L. Therapy-associated secondary solid cancer. *Acta Oncol* 2002; 41: 323-333.
16. Boice JD, Jr., Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 781-785.
17. Turesson I, Stenerlöv B, Carlsson J. and the Swedish Cancer Society Investigation Group. Radiobiological response to radiation. *Acta Oncol* 2003; 42: in press.
18. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: Current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 880-914.
19. Glimelius B, Isacson U, Blomquist E, Grusell E, Jung B, Montelius A. Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol* 1999; 38: 137-145.
20. Lomax A. Intensity modulation methods for proton radiotherapy. *Phys Med Biol* 1999; 44: 185-205.
21. Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O. Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 2002; 62: 173-183.
22. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, et al. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 2000; 55: 145-151.
23. Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zipp L, Mijnheer BJ. Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 2002; 62: 163-171.

24. Cho BC, Hurkmans CW, Damen EM, Zijp LJ, Mijnheer BJ. Intensity modulated versus non-intensity modulated radiotherapy in the treatment of the left breast and upper internal mammary lymph node chain: a comparative planning study. *Radiother Oncol* 2002; 62: 127-136.
25. Hurkmans CW, Saarnak AE, Pieters BR, Borger JH, Bruinvis IA. An improved technique for breast cancer irradiation including the locoregional lymph nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 1421-1429.
26. Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B. Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol* 2002; 65: 89-98.
27. Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Miralbell R. Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 785-792.
28. Lomax A, Boehringer T, Coray A, et al. Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 2001; 28: 317-324.
29. Severin D, Connors S, Thompson H, Rathee S, Stavrev P, Hanson J. Breast radiotherapy with inclusion of internal mammary nodes: a comparison of techniques with three-dimensional planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 633-644.
30. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1215-1221.
31. Gyenes G, Fornander T, Carlens P, Glas U, Rutqvist LE. Detection of radiation-induced myocardial damage by technetium-99m sestamibi scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 286-292.
32. Hardenbergh PH, Munley MT, Bentel GC, et al. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 1023-1028.
39. Eriksson F, Gagliardi G, Liedberg A, et al. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol* 2000; 55: 153-162.

Lungcancer

Lungcancer diagnosticerades år 2000 hos 2846 personer (1). Småcellig lungcancer uppgick till 550 st, dvs 19 % (2). Övriga 81 % utgjordes således av icke småcellig lungcancer. 68 % av lungcancerfallen erhåller strålbehandling och av dessa är det 25 % som får kurativt syftande strålbehandling, dvs ca 485 per år (3). Långtidsresultaten är tyvärr dåliga och tillägg av kemoterapi respektive försök med kontinuerlig, hyperfraktionerad, accelererad strålbehandling har därför gjorts med viss resultatförbättring som följd. Doseskalationsstudier visar att för att få tillfredsställande utläkningsfrekvens vid icke småcellig lungcancer krävs stråldoser på ca 90 Gy (4). Detta är naturligtvis mycket svårt att uppnå då behandlingsvolymerna ofta måste innefatta regionala lymfkörtelstationer och patienterna ofta har reducerad lungfunktion samt hjärt-kärlsjukdom som resultat av långvarigt tobaksbruk. Små perifera lungcancer utan spridning har däremot framgångsrikt kunnat behandlas med höga stråldoser via stereotaktisk strålbehandlingsteknik. Småcellig lungcancer behandlas vid begränsad sjukdom i första hand med kemoterapi i kombination med strålbehandling. Stråldoserna som behövs är lägre, men volymerna blir ofta stora varför komplikationsrisken från framför allt lungvävnaden måste beaktas.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid lungcancer

Kliniska studier har visat att det går att ge högre stråldoser med en kombination av fotonterapi 45 Gy och protonboost 28,8 Gy, totalt 73,8 Gy utan att någon högre grad av toxicitet uppstår (5, 6, 7). En studie av lungreaktioner mätta via CT har också visat att konform protonterapi ger mindre grad av lungskada jämfört med en kombination av foton- och protonterapi (8).

Modellstudier

Dosplaneringsstudier har visat att protonterapi ger lägre grad av lungbelastning och dos till övriga riskorgan än vad som i regel kan uppnås med fotonterapi. En doseskalation till 90 Gy är således oftare möjlig med protonterapi än med fotonterapi (9).

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Sannolikt kommer en majoritet av patienterna som är aktuella för kurativt syftande strålbehandling att erbjudas protonterapi. En rimlig uppskattning är 350 patienter årligen. Det är möjligt att lätta joner kan vara ett alternativ till protoner vid små tumörer där endast primärtumören behandlas.

Vad gäller palliativ strålbehandling bör denna kunna ges med fotoner eller elektroner i första hand och protonterapi kan endast bli aktuell i enstaka fall.

I SBU-kartläggningen gavs 202 behandlingar mot primärtumören, liktydigt med cirka 840 per år. Drygt hälften av dessa fick ”optimala” stråldoser, oftast med kemoterapi, dvs cirka 485 patienter per år.

Behov av forskning

Lungcancer bör vara ett angeläget område för jämförande studier mellan foton- och protonterapi. Vad gäller små perifera tumörer bör kliniska studier jämföra stereotaktisk fotonterapi med protonterapi. Behandling med lätta joner är också intressant i denna situation. Vid goda resultat kan kanske studier göras som också jämför strålbehandling med kirurgi. Det är möjligt att strålbehandlingens indikationsområde här kan ökas på sikt.

För icke småcellig lungcancer gäller att vid större och centralt belägna tumörer samt tumörer med lymfkörtelspridning bör dosplaneringsstudier göras som jämför fotonterapi med protonterapi och avsikten måste vara att öka dosnivån till om möjligt 90 Gy. Troligen kommer i de flesta fall protonterapi eller protontillägg i form av boost att visa sig vara fördelaktigt och dessa patienter bör då erbjudas möjligheten till protonterapi.

För småcellig lungcancer bör protonterapi studeras i första hand som boost mot primärt engagerade områden och eventuellt även vid stora behandlingsvolymmer hos patienter med nedsatt lungfunktion.

Sammanfattande bedömning

Cirka 350 patienter med lungcancer beräknas årligen bli aktuella för protonterapi. De flesta bör ingå i kliniska studier. Protonbehandlingen bedöms i de flesta fall ge fördelar i form av lägre belastning av omgivande riskorgan och möjlighet till doseskalation vilket kan ge bättre långtidsöverlevnad. Vid små, företrädesvis perifert belägna tumörer kan joner potentiellt innebära fördelar.

Referenser

1. Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2001
2. Cancer incidence in Sweden 2000
3. Möller TR, Brorsson B, Ceberg J et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* 2003;42:387-410.
4. Fowler JF. What can we expect from dose escalation using proton beams. *Clin Oncol* 2003;15:S10-S15
5. Bush D, Slater JD, Bonnet R, et al. Proton beam radiotherapy for early-stage lung cancer. *Chest* 1999;116:1313-19.
6. Bonnet RB, et al. Effects of proton and combined proton/photon beam radiation on pulmonary function in patients with resectable but medically inoperable non-small cell lung cancer. *Chest* 2001;120:1803-10
7. Moyers MF, et al. Methodologies and tools for proton beam design for lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:1429-38
8. Bush DA, et al. Pulmonary injury from proton and conventional radiotherapy as revealed by CT. *Am J Roentgenol* 1999;172:735-9
9. Lee CH, et al. Comparison of proton therapy and conformal X-ray therapy in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Br J Radiol* 1999;72:1078-84.

Mesoteliom

Antalet nyinsjuknade patienter i pleuralt mesoteliom år 2000 var 100 st (1). Mesoteliom är en sjukdom med dyster långtidsprognos även om enstaka patienter kan överleva länge. Ofta är sjukdomen utbredd då den diagnosticeras och någon kurativt syftande behandling är inte möjlig. Kirurgi begränsas till enstaka tidiga fall och cytostatikaterapi är av begränsat värde. Strålbehandling ges således huvudsakligen i palliativt syfte (2). Tumören är belägen invid lunga som begränsar möjligheterna till strålbehandling i högre doser och för de tumörer som engagerar bukhålan råder motsvarande förhållande beträffande tarmen. Då tumören oftast är utbredd blir det ju fråga om stora bestrålade volymer.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid mesoteliom

Ingen känd.

Modellstudier

Inga kända.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Protonterapi kan för närvarande bara bli aktuellt för enstaka patienter med begränsad sjukdom där protonterapi innebär en fördel genom en bättre begränsning mot lungan. Protonterapi kan således ge möjlighet till högre dos än vad som varit möjligt med fotoner. Antalet fall per år kan nog bara uppgå till ca 20. Skulle i framtiden bättre cytostatikaterapi komma fram, kan situationen ändras och fler patienter bli aktuella för strålbehandling efter inledande cytostatikabehandling.

Behov av forskning

För närvarande inget behov av protonterapi forskning.

Sammanfattande bedömning

Dyster sjukdom med dyster prognos och små möjligheter till behandling för närvarande. Endast ca 20 patienter per år kan bedömas vara aktuella för protonterapi.

Referenser

1. Cancer incidence in Sweden 2001.
2. Lungcancer. Nationellt vårdprogram 2001.

Prostatacancer

Antalet nydiagnostiserade fall med prostatacancer har ökat markant senaste åren beroende på ökad PSA-testning. Enligt senast tillgängliga statistik diagnostiserades 7 800 nya fall. Allmän PSA-screening har inte införts, varför åtminstone tillfälligtvis fler fall kommer att diagnostiseras. Med ökat antal fall har medianåldern sjunkit något till cirka 70 år.

Optimalt omhändertagande av patienter med prostatacancer, framför allt de tidigaste stadierna (T1-2N0M0) är kontroversiellt i avsaknad av konklusiva kliniska studier. Möjliga alternativ är exspektans tills tumörrelaterade symptom, radikal prostatektomi eller radikal strålbehandling. Det sistnämnda kan ges med extern radioterapi, brachyterapi eller kombination av dessa. Flera studier pågår. Det är dock möjligt att patienter med en förväntad överlevnad på mer än 10 år i allt större utsträckning kommer att aktivt behandlas då en svensk randomiserad studie (SPCG 4 (1)) visade att radikal prostatektomi påverkar naturalförloppet och reducerar risk för död i prostatacancer. Vidare har långtidsuppföljning av kohorter där en exspekterande hållning dominerat visat ökad risk för död i prostatacancer (J-E Johansson, prel data).

I något mer avancerade fall, T3N0M0 ges strålbehandling för att kontrollera tumörtillväxt lokalt och påverka risken för metastasering och död (2). Enligt tillgängliga data kräver denna grupp hög targetdos (≥ 78 Gy) för lokal kontroll (3). Patienter med generaliserad prostatacancer behandlas med olika hormonella behandlingar.

Utmärkande för all extern radioterapi av prostata är att körteln är rörlig mellan behandlingarna så att en säkerhetsmarginal på 1,5-2 cm måste adderas för att få säker täckning. De mest kritiska riskorganen har en mycket nära relation till målorganet nämligen uretra som passerar rakt genom körteln och främre rektalväggen angränsar prostatas bakre omfång.

I SBU-rapporten gavs 469 behandlingar mot primärtumören. I 49 fall gavs en kombination kirurgi och strålning. I de 426 fall där fraktionering angavs fick alla utom 36 "kurativa" stråldoser. På årsbasis betyder detta att minst 1 625 patienter årligen får "kurativt syftande" strålning mot en prostatacancer.

Biverkningar av prostatacancerbestrålning

Bestrålning mot prostata kan medföra risk för akuta och sena biverkningar från främst rektum och uretra men potentiellt också påverkan på sexuell funktion. Dessa biverkningar finns beskrivna i olika publikationer (4-22). Högre stråldoser resulterar i mer biverkningar och mer sofistikerade tekniker, där normalvävnaden kan sparas i större utsträckning, ger lägre risk. I avsaknad av randomiserade studier är det omöjligt avgöra hur stora skillnaderna är.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid prostatacancer

Prostatacancer har omfattande bestrålats med protoner, dels i Boston och dels i Loma Linda, Kalifornien. En genomgång av 911 patienter med T1-T2 tumörer behandlade vid Loma Linda 1991-1996 med protoner (74 Gy) visar bNED=82 % vid 5 år. Grad 2 toxicitet var 3,5% för rektum och 5,4% för blåsa. Man bedömer att protonbehandlingen kan förbättra bNED och toxicitet med ca 10% jämfört med fotonbehandling (23). I en randomiserad studie från

Boston 1982-1992 fick 202 pat först fotoner 50,4 Gy med 4 fält box-teknik varefter halva gruppen fick fotonboost 17,2 Gy och andra gruppen protonboost 25,2 Gy. Efter 8 år fann man en antydd bättre lokal kontroll i protongruppen 80% mot 60%, dock ej signifikant ($p=0,09$). I subgruppen med låg differentiering var skillnad i lokal kontroll statistiskt signifikant (24). Man fann högre förekomst av rektala blödningar i protongruppen. En del av urinvägs och gastrointestinal toxicitet blev bestående (9). Ett problem i tolkningen av resultaten är att fotongruppen har fått en biologiskt mindre effektiv dos.

Modellstudier

En tidig jämförande dosplaneringsstudie av Lee och medarbetare (25) visade med dåtidens dosplaneringssystem en viss fysikalisk fördel ledande till högre TCP och lägre NTCP med protoner. Då utvecklingen gått framåt har den studien huvudsakligen historiskt intresse. Senare studier (26) har bekräftat protonernas dosfördelar. Protoner gav en liten fördel även vid samma targetdos då en homogenare dosfördelning uppnåddes. Endast ett begränsat antal patienter har planerats, biologiska modeller har inte använts för utvärdering och det går inte på basen av dessa studier avgöra hur mycket bättre protoner är jämfört med IMRT med fotoner.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Om protoner var allmänt tillgängliga skulle sannolikt alla prostatacancerpatienter där man bedömt att extern radioterapi är indicerad behandlas med protoner. Jämfört med fotoner, konventionellt eller som IMRT skulle detta medföra minskad risk för allvarliga komplikationer och sannolikt även ökad tumörkontroll vid doseskalering. Av praktiska och ekonomiska skäl är detta för närvarande inte rimligt.

T1 – T2: Även om jämförande studier inte genomförts, är det rimligt förmoda att dessa patienter, där behandling bedöms indicerad, kan behandlas såväl med radikal prostatektomi, brachyterapi enbart, extern radioterapi eller en kombination av extern och brachyterapi. Lokal tumörkontroll kan förväntas i 80 – 85% av patienterna. Det finns visst stöd, dock inte i randomiserade studier, för att en högre stråldos (> 75 Gy) ger högre sannolikhet för tumörkontroll än lägre doser (3). Biverkningspanoramata mellan dessa behandlingar skiljer sig åt. Begränsad kunskap föreligger dock om omfattningen av dessa biverkningar på lång sikt och om en eller annan strategi är att föredra. Vi har i första hand inte bedömt att någon av dessa patienter omedelbart bör bli föremål för protonterapi. Brachyterapi har praktiska fördelar och ger unik möjlighet att i dosplan spara ut urethra och rektums framvägg. En dos av 70 Gy, vilket kan ges med rimlig morbiditet ger god tumörkontroll (80 – 85%), även om en högre dos kan vara mer effektiv (90 – 95%). Prostatektomi ger också god tumörkontroll (80 – 85%). Cirka en tredjedel av dessa primärt är dock inte radikala. Enligt senast tillgängliga statistik genomgick i Sverige föregående år 900 patienter prostatektomi. För en fraktion av de icke radikalt opererade torde protonterapi ge bättre dosfördelning än annan extern radioterapi. Om var tredje patient bedöms lämplig för protonterapi utgör detta 100 patienter per år.

T3: Cirka 30% av patienterna har primärt stadium T3NX och efter lymfkörtelutrymning är 60% av dessa i stadium T3N0M0. Denna grupp av tumörer är sällan lämpliga för primär kirurgi. Data antyder att konventionell stråldos à 70 Gy är sämre än en högre stråldos (78 Gy) (3) och brachyterapi kan vara tekniskt svår att genomföra p g a bäckenkants interferens och prostatas storlek. Cirka 40 – 50% av dessa patienter är i en ålder att de har en förväntad överlevnad överstigande 10 år. Av olika skäl bedöms 60% av dessa primärt behandlas med

endokrin behandling enbart, medan resten får primär radioterapi. Sammantaget kan 200 patienter vara lämplig för protonterapi.

Kostnadseffektberäkningar

I en separat studie (se bilaga) har en kostnadseffektstudie genomförts. 65-åriga män har behandlats med antingen fotoner eller protoner. I grundantagandet har risken för tumördöd minskat med 20% och risken för biverkningar med 40%. Dessa antaganden bygger på extrapoleringar av olika studiedata och är mycket osäkra. Om den absoluta risken för tumördöd är 2,5% per år leder detta till en kostnad per QALY som är 239 000 SEK. Eftersom protonterapi knappast kommer ifråga för patienter med relativt god prognos, har i sensitivitetsanalyser andra antaganden också gjorts. Om risken för död är 5% per år sjunker kostnaden per vunnet QALY till 151 000 SEK. Beräkningarna antyder att protonterapi vid prostatacancer är kostnadseffektiv, särskilt i en grupp av patienter med något sämre prognos.

Behov av forskning

Innan beslut om hur framtida studier skall designas är det önskvärt med fler jämförande dosplaneringsstudier mellan IMRT och bästa tillgängliga protonterapi. P g a svårigheterna att värdera brachyterapiens tumörkontrollerande effekt i modellstudier, är det inte rimligt att ytterligare ny, väsentlig kunskap kommer fram under 2003. Däremot kan fler dosplaneringsstudier ge bättre kunskap om möjligheter till tumörkontroll och risker för olika biverkningar inför planerandet av kliniska studier.

Radiobiologiska studier talar för att α/β för prostata är låg (=1,5-2) (27, 28). Om detta är fallet skulle hypofraktionerad strikt conformal radiotherapy såsom brachyterapi eller protoner både vara starkt kostnadseffektiva och medför både ökad effekt och mindre akut toxicitet. Detta skulle kunna värderas i randomiserade studier.

Då en anläggning är i klinisk drift måste alla patienter behandlas i prospektiva protokoll med krav på noggrann långtidsuppföljning. En del av dessa studier måste rimligen vara randomiserade för att kunna ge konklusiva resultat. Lämpliga grupper för sådana studier kan vara icke radikalt prostatektomerade patienter och patienter med vissa högriskkriterier.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att i första hand cirka 300 patienter i Sverige årligen är lämpliga för protonterapi om möjligheten för sådan finns. Denna terapi kan ge ökad sannolikhet för tumörkontroll utan att biverkningarna ökar jämfört med nuvarande terapi. Cirka 200 av de 300 patienterna är primärt i stadium T3N0 och resterande har opererats icke radikalt. Det uppskattas att kostnaderna per behandlad patient är cirka 150 000 SEK. Ju större tumören lokalt är, desto större roll kan protoner spela. Emellertid är då också risken för fjärrmetastasering större och påverkan på totalöverlevnad är inte möjlig att bedöma. Förutsättning för långtidsöverlevnad är dock lokal tumörkontroll.

Referenser

1. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 781-789.
2. Foroudi F, Tyldesley S, Barbera L, Huang J, Mackillop WJ. Evidence-based estimate of appropriate radiotherapy utilization rate for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 51-63.
3. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105.
4. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE. Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49: 51-9.
5. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1999;17: 517-22.
6. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 1111-6.
7. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Willoughby TR. Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: absolute or relative rectal volume? *Cancer J* 2002;8: 62-6.
8. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, et al. Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53: 904-12.
9. Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, et al. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;167: 123-6.
10. al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, et al. Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol* 2002;41: 532-42.
11. Adolfsson J, Helgason AR, Dickman P, Steineck G. Urinary and bowel symptoms in men with and without prostate cancer: results from an observational study in the Stockholm area. *Eur Urol* 2002;33: 11-6.
12. Widmark A, Fransson P, Tavelin B. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer* 1994;74: 2520-32.
13. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353: 267-72.
14. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR. Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43: 735-43.

15. Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, et al. Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55: 71-7.
16. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54: 1314-21.
17. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37: 3-11.
18. Crook J, Esche B, Futter N. Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 1996;47: 387-94.
19. Cho KH, Lee CK, Levitt SH. Proctitis after conventional external radiation therapy for prostate cancer: importance of minimizing posterior rectal dose. *Radiology* 1995;195: 699-703.
20. Albertsen PC, Nease RF, Jr., Potosky AL. Assessment of patient preferences among men with prostate cancer. *J Urol* 1998;159: 158-63.
21. Saigal CS, Gornbein J, Reid K, Litwin MS. Stability of time trade-off utilities for health states associated with the treatment of prostate cancer. *Qual Life Res* 2002;11: 405-14.
22. Krahn M, Ritvo P, Irvine J, et al. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. *Med Care* 2003;41: 153-64.
23. Schulte RW, Slater JD, Rossi CJ, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2000;176:3-8
24. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32: 3-12.
25. Lee M, Wynne C, Webb S, et al. A comparison of proton and megavoltage X-ray treatment planning for prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 33: 239-253.
26. Cella L, Lomax A, Miralbell R. Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 217-223.
27. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1095-1101.
28. Brenner DJ et al Direct evidence that prostate tumour show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio) similar to late responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:6-13.

Blåscancer

Blåscancer diagnostiseras årligen hos cirka 2 300 individer. Sjuttio procent av dessa är ytliga och behandlas med fördel med någon intravesikal behandling. Patienter med muskelinfiltrativ blåscancer behandlas med operation, strålbehandling och cytostatika eller kombinationer av dessa.

Strålbehandlingens roll vid primär blåscancer är oklar (1). Den har använts som preoperativ behandling för att öka sannolikheten till tumörkontroll och som definitiv behandling, enbart eller i kombination med cytostatika i de fall kirurgi inte är möjlig eller lämplig. Enligt den litteraturgenomgång som nyligen genomförts av SBU framgår att litteraturen är begränsad

med mestadels små och icke-konklusiva standardbehandlingen fram till cirka 1990 men har sedan tagits bort till fördel för enbart cystectomi utan god vetenskaplig evidens (1). I en kartläggning av SBU under 12 veckor 2001 gavs strålbehandling till cirka 50 patienter med urinblåsecancer mot primärtumörområdet. På årsbasis betyder detta att drygt 200 patienter bestrålas. Drygt 60% av dessa fick ”kurativa” stråldoser.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid urinblåsecancer

Det finns inga studier rapporterade som använt protoner vid blåscancer. Däremot har 4 randomiserade studier jämfört neutroner med fotoner. Dessa studier (2-5) visar att neutronstrålning inte ökar tumörkontroll eller överlevnad och att den medför ökad risk för

allvarliga biverkningar (1).

Modellstudier

Inga studier har rapporterats. Eftersom tunntarm och rektum är intilliggande riskorgan är det möjligt att bättre dosfördelning kan åstadkommas med protoner. Om detta betyder ökad tumörkontroll genom att dosen kan höjas eller minskad senmorbidity är inte studerat.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Eftersom strålbehandlingens roll vid blåscancer är dåligt definierad och inga erfarenheter finns av varken modellstudier eller protonbehandlingar på patienter är någon bedömning av antalet fall för protonterapi inte möjligt göra. Om behandling kommer att ges kommer den sannolikt endast tillämpas inom ram för klinisk prövning annat än hos någon exceptionell patient där det inte är möjligt åstadkomma god dosfördelning med konventionell bestrålning.

Behov av forskning

Modellstudier kan ge en uppfattning om eventuell potential för protoner jämfört med 3D-CRT och IMRT.

Det finns ett stort behov av kliniska studier av strålbehandling vid blåscancer.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att 100 till 150 patienter med blåscancer per år i Sverige blir föremål för kurativt syftande radioterapi. Det är inte möjligt att bedöma vilken fraktion av dessa som kan ha nytta av protonterapi. Jonterapi är knappast aktuell då blåsväggen inte säkert tål de högre biologiska doser som då ges mot primärtumören belägen i blåsväggen. Den osäkerhet som idag finns om RBE och om detta skapar ökad terapeutisk bred gör att joner inte bedöms intressanta.

Referenser

1. Widmark A, Flodgren P, Damber J, et al. A systemic overview of radiation therapy effects in urinary bladder cancer. *Acta Oncol* 2003;42:567-581.
2. Battermann JJ. Results of d + T fast neutron irradiation on advanced tumors of bladder and rectum. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:2159-64.
3. Duncan W, Williams JR, Kerr GR, Arnott SJ, Quilty PM, Rodger A, et al. An analysis of the radiation related morbidity observed in a randomized trial of neutron therapy for bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12:2085-92.

4. Errington RD, Ashby D, Gore SM, Abrams KR, Myint S, Bonnett DE, et al. High energy neutron treatment for pelvic cancers: study stopped because of increased mortality. *BMJ* 1991;302:1045-51.
5. Pointon RS, Read G, Greene D. A randomised comparison of photons and 15 MeV neutrons for the treatment of carcinoma of the bladder. *Br J Radiol.* 1985;58:219-24.

Gynekologisk cancer

Årligen diagnostiseras cirka 2 700 fall av gynekologisk cancer i Sverige. Av dessa är cirka 1 300 corpuscancer, cirka 825 ovarialcancer, cirka 450 cervixcancer. Vaginalcancer och vulvacancer är mer ovanliga med tillsammans cirka 160 fall.

Strålbehandling vid gynekologisk cancer

Strålbehandling spelar stor roll i behandlingen av cancer från corpus och cervix uteri, vagina och vulva. Däremot används strålning alltmer sällan vid ovarialcancer. Fortfarande har strålning en framskjuten roll vid cervix- och vaginalcancer, både primärt och vid recidiv. I SBU-utredningen gavs 359 strålbehandlingar, varav 158 (44%) gavs som extern strålbehandling mot primärtumören. På årsbasis betyder detta cirka 1 500 behandlingar, varav 660 externa i huvudsakligen kurativt syfte. Uppdelat per diagnos var de senaste 8 ovarialcancer, 133 vulva- + vaginalcancer, 190 cervixcancer och 310 corpuscancer.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid gynekologisk cancer

Protoner har använts vid bestrålning mot gynekologisk cancer och bl a var den först behandlade cancerpatienten i världen en kvinna med recidiv av en cervixcancer (1). Sedan dess har ett par mindre studier från Japan rapporterats (2-4). De patienter som behandlats har inte bedömts möjliga behandla med intrakavitär strålning p g a mycket stora tumörer, anatomiska avvikelser eller andra svåra medicinska tillstånd. Resultaten bedöms som gynnsamma, bättre än de som extern fotonbehandling kan ge och i paritet med de som intrakavitär strålbehandling ger vid motsvarande stadium (om detta hade varit möjligt ge) (4).

Modellstudier

Oss veterligt saknas studier.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Svårbedömt. Enstaka specialfall kan komma ifråga, exv primärt avancerad cervixcancer där brachyterapi inte är möjlig på grund av anatomiska förhållanden eller inte ger adekvat tumörtäckning (t ex stadium IIIB med bilateral parametrie-utbredning (cirka 10 – 20 fall per år) eller i isolerade lokala/regionala recidiv (cirka 20 fall per år). I enstaka fall av cancer från vulva och vagina där tumörtäckning inte kan åstadkommas med interstitiell, intrakavitär eller konventionell extern terapi (cirka 5 fall per år). Maximalt 50 fall per år kan komma ifråga.

Referenser

1. Sténson S. Effects of high-energy protons on healthy organs and malignant tumours. Including a study of radiation protection by local hypoxia.: Thesis. Uppsala University; 1969.
2. Arimoto T, Kitagawa TG, Tsujii H, et al. High-energy proton beam radiation therapy for gynecologic malignancies. Potential of proton beam as an alternative to brachytherapy. *Cancer* 1991;68:79-83.

3. Tsujii H, Tsuji H, Inada T, et al. Clinical results of fractionated proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;145:49-60.
4. Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, et al. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1265-1271.

Maligna lymfom

Maligna lymfom är en heterogen grupp av sjukdomar som alla visar stor känslighet för cytostatika och strålning. Tillsammans utgör de cirka 2 000 nya fall årligen i Sverige. Strålbehandling är en väl etablerad behandling vid olika lymfom, både i lokala och avancerade stadier, det sistnämnda efter cytostatisk behandling mot kvarvarande lymfom (1, 2). De doser som krävs för att lokalt slå ut ett lymfom är betydligt lägre än vid solida tumörer,

30 – 40 Gy mot 60 Gy eller mer. Protoners eventuella betydelse som behandling rör unga patienter med lång förväntad överlevnad med risk för strålinducerad malignitet eller hjärtpåverkan.

Biverkningar med strålbehandling vid lymfom

De största erfarenheterna av långtidsbif effekter av strålning finns vid Hodgkins lymfom (HL) då strålbehandling omfattande givits och överlevnaden mycket god. Vidare är mediastinalt engagemang mycket vanligt vid HL. Ökad överrisk för såväl ökad hjärtdöd efter bestrålning mot mediastinum som olika sekundära maligniteter finns beskrivna (1). Senare års rapporter har angivit ökad risk för bl a bröstcancer framför allt då patienten varit under 30 år vid bestrålningen, och lungcancer. Strålning vid HL ges sannolikt lika ofta nu som förr men idag allt mer sällan som enda behandling, till lägre dos (snarare 30 – 35 Gy i stället för 36 – 40 Gy) och till mindre volym just för att minska risken för dessa allvarliga sena biverkningar.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid maligna lymfom

Denna saknas helt. Lymfom har inte betraktats som ett typiskt protontarget, dels därför att det inte är små välvgränsade tumörer och dels därför att stråldosen har varit begränsad. Syftet med protonbehandling är inte att öka sannolikheten för tumörkontroll utan enbart minska dosbelastningen till andra organ.

Modellplanering

Denna erfarenhet saknas av samma skäl som angivits ovan. En studie vid mediastinal HL pågår för närvarande i Umeå.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Med hänsyn till avsaknaden av erfarenhet är det mycket svårt att bedöma antalet fall. HL hos unga patienter diagnosticeras hos cirka 120 patienter årligen varav strålning mot mediastinum sannolikt ges till cirka 60 patienter. I SBU's kartläggning gavs 20 behandlingar, vilket på årsbasis blir cirka 85 behandlingar, troligen likvärdigt med lika många patienter. En grov uppskattning är att det med konventionell bestrålning innebär en dosbelastning mot antingen bröstet eller mot hjärtat hos vart tredje fall under 30 – 40 år. Således kan potentiellt 20 patienter årligen komma ifråga för protonterapi med syfte att mer eller mindre eliminera risken för hjärt-, lung- och bröstparenkymbestrålning. Joner är inget alternativ till protoner vid maligna lymfom.

Behov av ytterligare forskning

Jämförande dosplaneringsstudier vid olika lymfomlokaliseringar i mediastinum kan ge en bedömning av hur låg strålbekstrålningen kan bli mot riskorganen lunga, hjärta och bröstparenkym. I övrigt torde det vara omöjligt att åstadkomma ytterligare kunskap innan en anläggning för kliniskt bruk finns. Patienter kan behandlas på existerande anläggningar där möjlighet till avancerad protonbehandling med gantry och eventuellt scannade protoner finns och därmed kan erfarenhet av det praktiska genomförandet uppnås.

Sammanfattande bedömning

Uppskattningsvis kan cirka 20 patienter med lymfom årligen behandlas för att minimera risken för sena komplikationer ytterligare. Finns en anläggning tillgänglig kan dock betydligt fler patienter komma ifråga, dvs också vissa patienter med andra lymfom än HL, om extrakostnaderna för behandling bedöms rimliga. Kunskap från randomiserade studier torde vara omöjliga att uppnå då resultat först kan förväntas efter 10 – 20 års uppföljning.

Referenser

1. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:589-604.
2. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:604-619.

Sarkom

Antalet nyinsjuknade i mjukdelssarkom 2000 var 290 varav 13 barn och ungdomar. Antalet insjuknade i primära skelettumörer var 84 varav 18 barn och ungdomar (1). Strålbehandling är av betydelse som tillägg till kirurgi. Vid mjukdelssarkom fick de flesta patienterna strålbehandling, hälften i samband med primärbehandlingen (2). Speciellt viktig är strålbehandling vid tumörer i omedelbar närhet av viktiga riskorgan som vid tumörer i skallbas, orbitaregion och tumörer i ryggraden invid ryggmärgen. Kirurgisk resektion i dessa områden blir många gånger inkomplett och strålbehandling har därför betydelse (3-8). Dessa tumörer är emellertid sällsynta, exempelvis uppgår antalet chordom i Sverige endast till ca 5-6 patienter per år (9). Retrospektiva studier har visat att stråldosen är av betydelse för tumörkontroll (10). Nära riskorgan är önskvärda doser inte alltid möjliga uppnå.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid sarkom

Protonterapi har använts, antingen ensamt eller som boost till fotonterapi, vid tumörer i skallbas, chordom och chondrosarkom, och har visat sig ge bättre resultat än fotonterapi (11-17). Likaså har protonterapi i kombination med fotonterapi använts vid tumörer i ryggraden med gott resultat (18). Orbitala rhabdomyosarkom har behandlats med protonterapi med framgång och med lägre stråldoser till närliggande riskorgan än vad som varit möjligt med fotonterapi (19).

Modellstudier

Dosplaneringsstudier har visat fördelar för protonterapi vid tumörer invid orbita och vid paraspinala tumörer (20,21).

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Protonterapi vid sarkom har en klar betydelse i ett mindre antal fall där tumörerna ligger i närhet av viktiga riskorgan. Vid tillgång till protonterapi bör patienterna erbjudas sådan. Antalet fall är emellertid litet och kan uppskattas till ca 10% av antalet patienter, vilket skulle innebära ca 40 patienter per år. Vid tumörer i bakre skallgrop och skallbas vore det också av intresse att studera behandling med lätta joner.

Behov av forskning

Protonterapiens eventuella betydelse vid andra typer av sarkom kan bli föremål för studier. Den mindre strålbekstrålningen på omgivande vävnader kan vara av betydelse även om inte något kritiskt riskorgan befinner sig i närheten, detta på grund av att volymerna ofta är stora. Detta kan studeras i dosplaneringsstudier och vid vinster i kliniska studier.

Sammanfattande bedömning

Protonterapi vid sarkom har en betydelse vid tumörer invid kritiska riskorgan, som vid tumörer i skallbas, orbita och ryggrad. Antalet patienter är emellertid litet, ca 40 fall per år. Det är möjligt att protonterapi också kan ha fördelar vid utbredda inexträpbara retroperitoneala sakrom. Beroende på lokalisation är det möjligt att joner kan ha fördel framför protoner.

Referenser

1. Cancer incidence in Sweden 2001.
2. Möller T, Brorsson B, Ceberg J, et al. A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* 2003;42:387-410.
3. Austin-Seymour M, et al. Fractionated proton radiation therapy of chordoma and low grade chondrosarcoma of the base of the skull. *J Neurosurg* 1989;70:13-7
4. Austin-Seymour M, et al. Considerations in fractionated proton radiation therapy: clinical potential and results. *Radiother Oncol* 1990;17:29-35
5. Austin-Seymour M, et al. Fractionated proton radiation therapy of cranial and intracranial tumors. *Am J Clin Oncol* 1990;13:327-30
6. Suit H, Urie M. Proton beams in radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:155-64
7. Slater JM, et al. Proton therapy for cranial base tumors. *J Craniofac Surg* 1995;6:24-6
8. Suit H. Regaud Lecture, Granada 1994. Tumors of the connective and supporting tissues. *Radiother Oncol* 1995;334:93-104
9. Information från regionalt tumörregister, Lund.
10. Zagars GK, Ballo MT. Significance of dose in postoperative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:473-481.
11. Munzenrider JE, Liebsch NJ. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol* 1999;175 Suppl 2:57-63
12. Hug EB, et al. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91:432-9
13. Rosenberg AE, et al. Chondrosarcoma of the base of the skull: a clinicopathological study of 200 cases with emphasis on its distinction from chordoma. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1370-8
14. Hug EB, Slater JD. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *Neurosurg Clin N Am* 2000;11:627-38

15. Noel G, et al. Combination of photon and proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base: the Centre de Protontherapie D'Orsay experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:392-8
16. Colli B, Al-Mefty O. Chordomas of the craniocervical junction: follow-up review and prognostic factors. *J Neurosurg* 2001;95:933-43
17. Hug EB, et al. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1017-24
18. Hug EB, et al. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:467-76
19. Hug EB, et al. Fractionated, three-dimensional, planning-assisted proton-radiation therapy for orbital rhabdomyosarcoma: a novel technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:979-84
20. Mirabell R, et al. Optimizing radiotherapy of orbital and paraorbital tumors: intensity-modulated X-ray beams vs. intensity-modulated proton beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1111-9
21. Isacson U, et al. Potential advantages of protons over conventional radiation beams for paraspinal tumours. *Radiother Oncol* 1997;45:63-70.

Thymom

Årligen diagnostiseras i Sverige ca 30 patienter med thymom. Thymom är en epitelial tumör som vanligen är långsamt växande. Ungefär hälften av tumörerna är vid diagnostillfället kapselförsedda och infiltrerar ej omkringgivande vävnad. Noteras bör dock att thymom skall betraktas som en potentiellt invasiv tumör och behandlas som sådan (1). En vanligt förekommande stadiindelning av thymom är den enligt Masoka som bygger på fem stadier (stadie I-IVB) (2). Etiologin är okänd men Epstein-barr virus-associerat kärnantigen har påvisats i celler från thymuscarcinom (3).

Tre fjärdedelar av thymomen rapporteras vara belägna i främre delen av mediastinum i närhet av de stora kärlen, hjärtat, lungorna och ryggmärgen (1). Behandlingen av thymom syftar till avlägsnande av alla thymomceller. Behandlingsalternativen vid thymom är varierande (4). Som riktlinje anges dock kirurgi vid stadie I-II, strålbehandling vid stadie II-III, kemoterapi vid stadie III-IV och symptomatisk behandling (stadie IV). Radikal kirurgi är förstahandsalternativet vid mindre, välavgränsade thymom (stadie I-II) (5). Cirka 30-60% har en så avancerad sjukdom vid diagnostillfället att strål- och/eller cytostatikabehandling är aktuell (4, 6, 7, 8).

Strålbehandling vid thymom

Thymom (samtliga histologiska subtyper) är en strålkänslig tumör. Extern strålbehandling kan användas vid botande behandling av thymom antingen som enda behandling (stadie III) eller i kombination med kirurgi (pre- eller postoperativ behandling, stadie II-III) eller kemoterapi (9, 4). De dosnivåer som använts historiskt av icke-resecerbart invasivt thymom varierar mellan 40 – 60 Gy. Sammanfattande genomgångar av behandling av thymom förespråkar stora strålbehandlingsvolymer inkluderande fossae supraklavikularis och hela mediastinum ned till crura diafragmatica (4,10,11,12). 5- och 10 års överlevnaden efter strålbehandling av tidigare biopsrat eller icke-radikalt opererat thymom stadium III är cirka 40-60% och 30-40% (13).

Biverkningar av strålbehandling vid thymom

Det är viktigt att beakta riskerna för såväl akuta som sena biverkningar vid strålbehandling av thymom till dosnivån 40-60 Gy (9). Risk för allvarlig biverkan föreligger redan vid den lägsta angivna dosnivån, 40Gy. Kända akuta biverkningar vid strålbehandling mot mediastinum är bl a pneumonit (14), pericardit (15) och esofagit samt epitelit. Sena biverkningar är bl a lungfibros, klaffstenos (16), retledningshinder (17) samt förändringar i hjärtats kranskärl (18).

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid thymom

Det saknas stöd i litteratur och vetenskapliga publikationer för klinisk erfarenhet av protonbehandling vid thymom.

Modellstudier

Det saknas stöd i litteratur och vetenskapliga publikationer för modellstudier vid protonbehandling vid thymom.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Cirka 20 patienter med thymom skulle vara betjänta av protonterapi årligen i Sverige om sådan behandling var tillgänglig. Den främsta vinsten skulle vara en reduktion av dosen till riskorgan med bibehållande av ovan angivna dosnivåer och targetvolymen.

Behov av forskning

Klinisk forskning och modellstudier ger svar på frågan om protonterapi kan innebära fördelar främst m a p akuta och sena biverkningar jämfört med 3-D CRT.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att drygt hälften av de i Sverige diagnostiserade fallen av thymom, motsvarande 20 patienter, är lämplig för protonterapi inom ramen för kliniska studier om sådan behandling var tillgänglig i Sverige. Potentiella vinster vid sådan behandling är framför allt reduktion av akuta och sena biverkningar som är framträdande vid de stora behandlingsvolymen och de stråldoser som idag används vid 3D-CRT av thymom.

Referenser

1. Rosenberg SA. Thymic neoplasms. In deVita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds) *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincott, Philadelphia. 1992:763-770.
2. Masoka A, Monden Y, Nakahara K. Follow-up study of thymomas with special reference to their clinical stages. *Cancer* 1981;48:2485-2492.
3. Leyvraz S, Henle W, Chahinian AP et al. Association of Epstein-Barr virus with thymic carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1296-1299.
4. Hejna M, Haberl I, Raderer M. Nonsurgical management of malignant thymoma. *Cancer*1999;85(9):1871-1884.
5. Whooley BP, Urschel JD, Antkowiak JG et al. A 25-year thymoma treatment review. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:3-5.
6. Batata MA, Martini N, Huvos AG et al. Thymomas: clinicopathologic features, therapy and prognosis. *Cancer* 1974;34:389-396.
7. Legg MA, Brady WJ. Pathology and clinical behaviour of thymomas: a survey of 51 cases. *Cancer* 1965;18:1131-1144.

8. Maggi G, Giaccone G, Donadio M et al. Thymomas. A review of 169 cases, with particular reference to results of surgical treatment. *Cancer* 1986;58:765-776.
9. Schmidt-Wolf I, Rockstroh J, Schüller H. Malignant thymoma: current status of classification and multimodality treatment. *Ann Hematol* 2003;82:69-76.
10. Urgesi A, Monetti U, Rossi G et al. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. *Radiother Oncol* 1990;19:273-280.
11. Uematsu M, Kondo M. A proposal for treatment of invasive thymoma. *Cancer* 1986;58:1978-1984.
12. Uematsu M, Yoshida H, Kondo M et al. Entire hemithorax irradiation following complete resection in patients with Stage II-III invasive thymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:357-360.
13. Mornex F, Resbeut M, Richard P. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymoma: a multicentric retrospective review of 90 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:651-659.
14. Yorke ED, Jackson A and Rosenzweig KE et al. Dose-volume factors to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(2):329-339.
15. Applefeld M, Slawson R, Hall-Craigs M et al. Delayed pericardial disease after radiotherapy. *Am J Cardiol* 1981;47:210-213.
16. Veeragandham RS, Goldin MD. Surgical management of radiation-induced heart disease. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1014-1019.
17. Knight CJ, Sutton GC. Complete heart block and severe tricuspid regurgitation after radiotherapy. *Chest* 1995;108:1748-1751.
18. McEnery PT, Dorosti K, Schiavone WA, et al. Clinical and angiographic features of coronary artery disease after chest irradiation. *Am J Cardiol* 1987;60:1020-1024

Palliationer

Enligt sammanfattning och slutsatser av den kommande SBU-rapporten om strålbehandling vid cancer (1) inrapporterades i Sverige år 2000 cirka 45 500 nya cancerfall. Av samma rapport framkommer att ca 45% av den strålbehandling som ges i Sverige ges i palliativt syfte d v s med intentionen att lindra patienten från sjukdomsorsakade symptom utan att orsaka behandlingsbetingade symptom och därmed förbättra patientens livskvalitet. Detta åstadkommes vanligen genom att patienten erhåller strålbehandling till en dos lägre än den vid vilken akutreaktionen i den normala vävnaden blir symptomgivande. Detta medför att dosen till tumörvävnaden blir relativt låg och därmed tumörmasseminskningen mindre än om en högre dos kunde ha givits helt lokalt. Vid tumörsjukdomar där specifik underhållande behandling finns, exempelvis hormonell behandling av bröst- och prostatacancer, är överlevanden även vid generaliserad sjukdom relativt lång (2-6). Vid sådana sjukdomar kan det ibland vara önskvärt att åstadkomma en uttalad tumörreduktion med en hög stråldos för att få fullgod symptomkontroll och undvika lokal progress så länge som patienten svarar på hormonell eller annan underhållande behandling. Även vid andra tumörer har överlevnaden vid metastatisk sjukdom förlängts av medicinsk tumörbehandling med ökande krav på bättre möjligheter till lokala behandlingar. Ett exempel är colorektal cancer (7). En annan situation där palliativ strålbehandling till en hög dos kan krävas är snabbväxande tumörer (8). Det finns olika sätt att koncentrera en hög stråldos till ett tumörområde utan att framkalla uttalade normalvävnads symptom såsom exempelvis smärta eller diarré är bl a PRT.

Palliativ strålbehandling

Palliativ strålbehandling är en välstuderad och evidensbaserad behandlingsform vid de flesta av de symptom som förekommer vid inkurabel metastaserad malign tumörsjukdom. En vanlig indikation är

- **smärta p g a skelettmetastaser.** Rapporterad respons för strålbehandling vid denna indikation är ca 75 – 100% (9).

Andra specifika och vanligt förekommande symptom vid spridd tumörsjukdom där lindring kan erhållas med palliativ strålbehandling är

- **spinal kompression** (10)
- **dyspné** (11)
- **neurologiska symptom p g a hjärnmetastaser** (12)
- **blödningar** (13)
- **kompression av de stora kärlen i bröstkorgshålan** (14).

Biverkningar vid palliativ strålbehandling

De biverkningar som förekommer, eller som snarast ej bör förekomma, är de vanligen förekommande symptomen på en akut strålreaktion i den normala vävnaden exempelvis hud

och slemhinnor. Andra symptom som kan ses är trötthet, illamående och håravfall. Som redan har nämnts i inledningen är de särskilt viktigt att vid palliativ strålbehandling minimera biverkningarna av behandlingen så att nettoeffekten blir en förbättring av patientens livskvalitet.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid palliativ strålbehandling

Någon större klinisk erfarenhet av protonbehandling vid palliation av symptom vid spridd elakartad tumörsjukdom finns inte rapporterat i medicinska vetenskapliga tidskrifter. Detta är dock *inte* entydigt med att sådan erfarenhet inte finns. Vid Harvard har ögonbottenmetastaser med framgång behandlats med protonterapi (ref?).

Modellstudier

Det saknas rapporter om modellstudier i medicinska vetenskapliga tidskrifter.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Bedömning av antalet patienter per år i Sverige där protonterapi är bättre än 3D-CRT (också inkluderande stereotaktisk radioterapi) är svårbedömt och påverkas av faktorer såsom

- förväntad överlevnad
- patientens totala tumörbörda
- patientens funktionstillstånd
- möjligheten att åstadkomma effektiv symptomlindring med annan behandlingsmetod
- vistelse under tiden för protonterapi bort från hemmet.

I den kommande SBU rapporten anges att cirka 18 000 behandlingsserier gavs med extern strålbehandling år 2000 i Sverige. Andelen palliativ behandlingar anges till 46% vilket motsvarar cirka 8 300 palliativa behandlingsserier. Om uppskattningsvis 1% av palliativ strålbehandling kan åstadkommas med väsentlig fördel för patienten med protonterapi jämfört

med 3D-CRT innebär detta att nästan 100 patienter per år i Sverige kan bli aktuella för protonterapi om sådan fanns tillgänglig.

Behov av forskning

Behovet av forskning är stort framförallt med avseende på eventuell livskvalitet förbättring men också med avseende på graden av symptomkontroll vs behandlingsbiverkan vid protonterapi jämfört med 3D-CRT.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att cirka 100 patienter i behov av palliation på grund av spridd elakartad tumörsjukdom skulle kunna erbjudas symptomlindring med protonterapi inom ramen för kliniska studier om sådan behandling fanns tillgänglig i Sverige. Potentiella vinster med sådan behandling är en reduktion av den akuta biverkan jämfört med 3D-CRT med möjlighet till förbättrad livskvalitet samt en gynnsam påverkan av behandlingstidens längd.

Referenser

1. SBU-rapport 2003. Strålbehandling vid cancer.
2. Chang J, Clark GM, Allred DC et al. Survival of patients with metastatic breast carcinoma: importance of prognostic markers of the primary tumor. *Cancer* 2003;97(3):545-553.
3. Insa A, Lluch A, Prosper F et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breastcancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56(1):67-78.
4. Clark GM, Sledge GW, Osborne CK et al. Survival from first recurrence: relative importance of prognostic factors in 1015 breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5(1):55-61.
5. Trachtenberg J. A review of hormonal treatment in advanced prostatecancer. *Can J Urol* 1997;4(2 suppl 1):61-64.
6. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.
7. Glimelius B. Palliative treatment of patients with colorectal cancer. *Scand J Surg* 2003; 92: 74-83.
8. Jones B, Cominos M, Dale RG. Application of biological effective dose (BED) to estimate the duration of symptomatic relief and repopulation dose equivalent in palliative radiotherapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(3):736-742.
9. Palliative Care. Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS. *Chest*. 2003;123:284-311.
10. Jenis LG, Dunn EJ, An HS. Metastatic disease of the cervical spine: a review. *Clin Orthop*. 1999;359:89-103.
11. Langendijk H, de Jong J, Tjwa M et al. External irradiation vs external irradiation plus endoronical brachytherapy in inoperable non-small cell lung cancer: a prospective randomized study. *Radiother Oncol* 2001;58:257-268.
12. Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL et al. Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:669-673.
13. Knott-Criag CJ, Oostuizen JG, Rossouw G et al. Management and prognosis of massive hemoptysis: recent experience with 120 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:394-397.
14. Kawanami S, Imada H, Terashima H et al. Radiotherapy of superior vena cava syndrome. *Jpn J Lung Cancer* 1996;36:77-82.

Rebestrålning

Recidivrisken efter fulldos, kurativt syftande strålbehandling av en cancer är beroende på cancers histologi, stadium och lokalisation. Ett ogynnsamt läge har kanske omöjliggjort en tillräckligt hög stråldos. För ex-vis ÖNH-cancrar beskrivs i litteraturen sambandet mellan stadium och recidivfrekvens så att för små cancrar (T1) är risken för recidiv i storleksordningen 5-10%. För T2-tumörer c:a 20% och för T3-4 ungefär 40-50%.

Strålbehandling

Den möjliga rebestrålningen är alltid begränsad av den tidigare dosen, aktuella kritiska organ, normalvävnadstoleransen och av den tid som förflutit sedan den tidigare behandlingen. Oftast ges extern rebestrålning med minsta möjliga marginaler. Ibland ges rebestrålningen med intrakavitär eller interstitiell brachyterapi, för att begränsa strålbehandlingsvolymen så mycket som möjligt.

Biverkningar

Biverkningarna är relaterade till de aktuella normalvävnaderna och kritiska organen och begränsar ofta den önskade dosen.

Klinisk erfarenhet av protonbehandling vid rebestrålning

En enstaka fallbeskrivning finns från Loma Linda om rebestrålning av 16 patienter med nasofarynxcancer men inga randomiserade studier. Doser runt 60-70 Gy gavs med protoner utan allvarligare biverkningar och med 50% 24-månaders överlevnad (1).

Modellstudier

Specifika modellstudier angående rebestrålning finns inte, men man kan extrapolera resultaten från alla andra modellstudier, som visar att man kan erhålla högre tumördos och samtidigt lägre dos i normalvävnader och kritiska organ.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Alla patienter med behov av rebestrålning torde ha nytta av protonbehandling. Men att uppskatta antalet är svårt. 100-150 patienter per år förefaller rimligt.

Behov av forskning

Eftersom det inte finns några studier belysande protoners värde jmf.m. fotoner vid rebestrålning är det angeläget med kontrollerade studier. Det torde knappast gå att genomföra randomiserade studier vid en så heterogen grupp som här.

Sammanfattande bedömning

Det uppskattas att ungefär 150 patienter med behov av rebestrålning kan bli aktuella för strålbehandling med protoner varje år. Chanserna till lokal tumörkontroll och därmed bot bör härigenom öka. Samtidigt bör biverkningar minska. Så många som möjligt av behandlingarna bör ske inom ramen för studier.

Referens

1. Lin R, Slater JD, Yonemoto LT, Grove RI, Teichman SL, Watt DK, et al. Nasopharyngeal carcinoma: repeat treatment with conformal proton therapy--dose-volume histogram analysis. *Radiology* 1999;213(2):489-94.

Makuladegenerationer

Makuladegeneration är den i Sverige vanligaste anledningen till blindhet hos äldre patienter. En rad olika behandlingar har prövats, dock med relativt måttlig framgång.

Strålbehandling vid makuladegenerationer

En systematisk genomgång av strålbehandlingens roll vid makuladegenerationer har gjorts av Björn Zackrisson (1). Enligt sammanställningen framgår att sju randomiserade studier genomförts, totalt inkluderande 891 patienter. I fyra av studierna finns det en viss nytta konstaterad men i återstående studier kunde detta inte noteras. I de två multicenterstudierna kunde inte någon skillnad mellan behandlat och icke behandlat öga upptäckas.

Bedömning av antalet fall för protonterapi

Med hänsyn till att strålbehandlingens värde vid makuladegenerationer inte är bevisat, är det inte meningsfullt att ange lämpligt antal patienter även om den dosfördelning protoner ger är överlägsen den vid andra strålbehandlingsalternativ.

Behov av forskning

Nya behandlingskoncept behöver utvecklas för denna vanliga orsak till blindhet hos äldre individer.

Sammanfattande bedömning

Protonterapi är med dagens kunskap inte indicerad vid makuladegenerationer.

Referenser

1. Zackrisson B. Does radiotherapy have a role in the treatment of neovascular choroidal membranes in age-related macular degeneration? Manuscript 2003.

Tabell

Klinikgruppens bedömning av antalet fall från Sverige lämpliga för proton- och jonterapi

Evidens-grad ¹⁾	Tumörtyp	Antalet nya fall per år i Sverige	Antalet strålbeh per år i Sverige ²⁾	Lämpligt antal patienter
				Protonterapi
1	Ögonmelanom	75	?	15
1	Skallbaskordom /kondrosarkom	30	?	20 – 25
1	Meningeom	300	40	30 – 40
1	AVM	70	?	20 – 25
1	Medulloblastom	30	40	20
1-2	Rebestrålningar		?	150 - 400
1-2	Barncancer (exkl medulloblastom)	300	?	80 – 100
2	Hypofysadenom	?	?	10 – 15
2	ÖNH-cancer - nasopharynx/sinus	80	80	60
2-4	Sarkom	375	175	40
2-3	ÖNH-cancer - övriga	920	480	240
3	Esophaguscancer	400	150	80
3	Rektalcancer	1 800	830	150
3	Bröstcancer	6 300	3 370	300
3	Thymom	30	?	20
3-4	Lungcancer	2 850	485	350
3-4	Gynekologisk cancer	2 700	650	50
4	Maligna gliom	375	200	50 – 75
4	Ventrikelcancer	1 100	70?	?
4	Pankreascancer	800	50	50?
4	Cancer i levern	400	70?	65+
4	Mesoteliom	100	?	20
4	Prostatacancer	7 800	1 420	300
4	Urinblåsecancer	2 300	180	?
4	Maligna lymfom	2 000	460	20
4	Palliationer			90
		31 050	7 650 ³⁾	2 240 – 2 495+

¹⁾ Evidensgrad 1 och 2 innebär mycket högt respektive högt stöd för att dessa behandlingar bör ges med protoner i rutinsjukvård, 3 och 4 att det finns mycket goda respektive goda förutsättningar för att kliniska studier kan visa kliniskt relevanta och "kostnadseffektiva" vinster.

²⁾ Antalet patienter som utifrån SBU's kartläggning erhöll en kurativt syftande extern strålbehandling.

³⁾ 9 100 behandling hos 7 650 patienter.

PROTON THERAPY OF CANCER:
POTENTIAL CLINICAL ADVANTAGES AND
COST EFFECTIVENESS

Utredare:

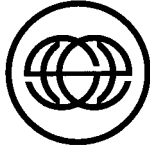
Jonas Lundkvist, apotekare
Stockholm Health Economics AB
Mattias Ekman, Ekon dr
Stockholm Health Economics AB
Bengt Jönsson, professor
Handelshögskolan i Stockholm

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.



Utredningen i Bilaga 3 har utförts av Stockholm Health Economics under ledning av professor Bengt Jönsson på uppdrag av SPTC-projektet. Uppdragsgivare har varit Bengt Glimelius. Stockholm Health Economics ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten.



STOCKHOLM
HEALTH
ECONOMICS

Proton therapy of cancer: Potential clinical advantages and cost-effectiveness

Report 2003-10-09

Jonas Lundkvist
Mattias Ekman

Table of contents

<u><i>Executive summary</i></u>	3
<u><i>Introduction</i></u>	4
<u>Medical and physical background</u>	5
<u><i>Choice of tumour types</i></u>	8
<u><i>Literature review</i></u>	10
<u>Breast cancer</u>	10
<u>Prostate cancer</u>	14
<u>Head and neck cancer</u>	19
<u>Medulloblastoma</u>	21
<u><i>Cost of radiation therapies</i></u>	27
<u><i>Models for estimating cost-effectiveness</i></u>	30
<u>Breast cancer</u>	32
<u>Prostate cancer</u>	36
<u>Head and neck cancer</u>	41
<u>Medulloblastoma</u>	48
<u><i>Cost-effectiveness of proton therapy</i></u>	53
<u><i>Discussion</i></u>	55
<u><i>Appendix A</i></u>	56
<u><i>Appendix B</i></u>	57
<u><i>Appendix C</i></u>	58
<u><i>Appendix D</i></u>	59
<u><i>Appendix E</i></u>	60
<u><i>Appendix F</i></u>	61
<u><i>References</i></u>	62

Executive summary

Proton beam therapy offers potential clinical advantages compared with traditional radiation therapy with photons or electrons for many cancer patients. The benefits are mainly a result of a more favourable dose distribution of the radiation. The treatment cost with proton radiation is higher than with traditional radiation, and the investment cost for building a proton therapy facility is also large. It is therefore important to evaluate whether the medical benefits of proton therapy are large enough to motivate the higher costs compared with traditional radiation therapy.

In this report, we review the literature on potential clinical advantages of proton therapy, and assess the costs and benefits of a proton therapy facility. Patients diagnosed with the following four types of tumour were chosen as target for radiation therapy: left-sided breast cancer, prostate cancer, head and neck cancer, and medulloblastoma. It was assumed that 960 patients per year would receive proton therapy in the planned proton therapy center.

Markov cohort simulation models were developed to simulate the life of patients diagnosed with the four types of cancers. Cost and quality adjusted life years (QALYs) were used as primary outcome measures. The models were populated with findings from the literature review. The one-time investment cost of a proton facility, estimated to 580 million SEK, was distributed over an assumed life time for the facility of 30 years.

The results showed that proton therapy was cost-effective if appropriate risk groups were chosen as target for proton therapy. The average cost per QALY gained for the four types of cancers assessed in the present study was 89,500 SEK. If the value of a QALY was set to 500,000 SEK, the total yearly net benefit of treating 925 cancer patients with the four types of cancer will be about 206 million SEK. This thus indicates that investment in a proton facility could be cost-effective. The results must, however, be interpreted with great care, since there are large uncertainties in the different assumptions used in the assessment. Also a proton therapy facility is not aimed at treating only these four tumour sites. Since classical proton therapy targets, reasonably having better cost-effectiveness, were not included, with the exception of prostate cancer, it is likely that a more plausible patient mix would result in even greater net benefit. Further, due to lack of data on treatment effects, risks and costs, not all relevant factors influencing the cost-effectiveness were included in the estimates.

Introduction

Economic evaluations in health care provide important information for medical decision-making. Health care expenditures in many countries have increased during the past decades. The main reasons for this increase are the growing share of elderly people in the population and the ability to improve health care. The expenditures increase when older and cheaper technologies are replaced by newer and better therapies and procedures.

Information about cost-effectiveness of new medical technologies is important for rational choices between different therapies and also to follow up if potential benefits are realised. Economic evaluations are also used more often today in reimbursement, pricing and formulary decisions, and in decisions about investments in new technologies. Several countries are also introducing mandatory requirements to submit economic evaluations in connection to reimbursement applications for pharmaceuticals. The number of published economic evaluations has increased dramatically during the past decades, but the number of studies performed for different drugs and in different therapeutic areas varies substantially.

It is of increasing importance to demonstrate clinical utility and cost-effectiveness associated with new medical technologies in particularly for those that are very expensive. An economic assessment does that through the avoided cost or increased effectiveness that the use of a new technology might result in.

Proton beam therapy offers distinct clinical advantages compared with traditional radiation therapy with X-rays (photons) or electrons for many cancer patients, mainly as a result of a more favourable distribution of the radiation dose². It is much harder to tell, however, for which types of cancer the medical advantages are large enough to motivate the higher investment and treatment costs. The major problem with evaluating proton therapy is the small number of controlled clinical studies. In practice, an economic evaluation of proton therapy will have to be based on models and more or less well-founded assumptions rather than hard evidence from randomised clinical trials. This is certainly not a problem that is unique for proton therapy. Every novel medical technology faces us with the same dilemma. Without strong evidence in favour of a new medical technology it is difficult to motivate investments in it, but without those investments it is hard to gather enough evidence to reach definitive conclusions about how worthwhile those investments really are. In any case, the data at hand show that proton therapy is a promising medical technology with potential to improve survival and quality of life for many patients with cancer.

If the treatment effect in the patients who receive radiation against cancer was the only concern, proton therapy would have much to recommend it, since either a higher curative dose with the same side-effects, or the same curative dose with lower side-effects, can generally be achieved compared with traditional radiation therapy. However, since scarce health care resources have alternative uses, we have to evaluate whether the medical benefits of proton therapy are large enough to motivate the higher costs. Proton therapy is expensive, since large investments are required for building accelerators, beam transport systems and gantries.

In this report, we will start with a literature review of the clinical advantages of proton therapy compared with traditional therapy. The clinical advantages are measured both in terms of survival (or risk reductions), and, when possible, in terms of increased quality of life. Thereafter, the costs of proton therapy will be considered. Once again we will focus on the

difference between proton therapy and therapy with X-rays or electrons. In economic evaluations, a comparison should always be made with the most relevant alternative to the treatment that is being evaluated. Finally, we will put everything together and discuss what the literature has to say about the costs-effectiveness. This will then serve as a building block for evaluating the expected health economic gains of the proposed national proton therapy centre in Uppsala.

Medical and physical background

Proton therapy of cancer is nothing new. It has a history that goes back about 50 years in time. First proposed by Harvard physicist Robert R. Wilson in 1946, therapeutic treatment with protons was performed in Lawrence Berkeley Laboratory in California as early as in 1954³. Cyclotron laboratories in Uppsala, Sweden, Harvard, MA, and Dubna and Moscow in Russia soon followed. These laboratories were all primarily designed for physics research. It was not until 1990 that the first hospital-based treatment centre opened at Loma Linda University Medical Center in California. At the Massachusetts General Hospital in Boston another hospital-based proton therapy centre opened in 2001.

The advantages of radiation with protons compared with radiation with high-energy photons mainly arise as a consequence of a different dose distribution. Photons have an exponentially shaped dose distribution, which reaches the maximum at a relatively shallow depth and then decreases gradually, as shown in figure 1. The much heavier protons have an entrance region of slowly increasing dose, the plateau, which is followed by a rapid increase of dose leading to a sharp peak. This peak is called the Bragg peak after the distinguished physicist William Bragg. Beyond the Bragg peak the dose rapidly decreases to zero.

At what depth the Bragg peak will occur depends on the energy of the protons. In order to treat a larger volume, multiple Bragg peaks of different energies are added together to create a region of constant dose, conventionally called the “spread out Bragg peak”, SOBP². Thanks to the plateau and the relatively sharp Bragg peak, the region of highest dose can be confined to the targeted tumour-cell-containing volume, which reduces treatment-related side effects of radiation on normal tissue. Radiation therapies with photon beams affect both healthy and cancerous tissues with less discrimination, as is illustrated in figure 1.

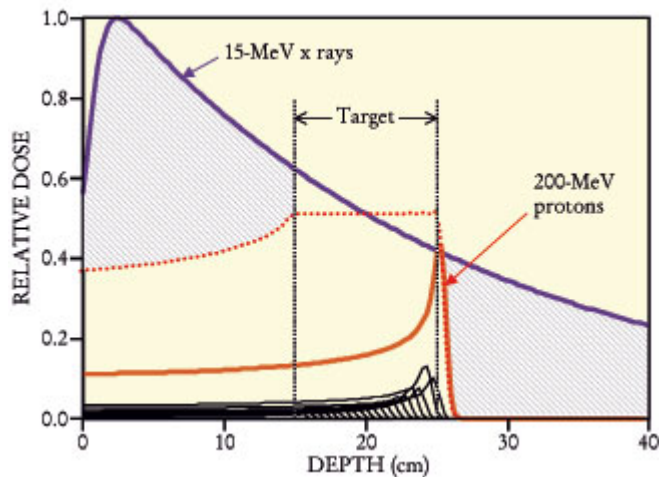


Figure 1. Because of a dose distribution that has its maximum confined to the target volume, high-energy protons generally have more favourable side-effect characteristics than conventional therapy with X-rays.

Source: Boyer A, et al., *Radiation in the Treatment of Cancer* (www.physicstoday.org/pt/vol-55/iss-9/). Accessed 20/2 2003.

The development of effective imaging techniques such as Computed Tomography (CT) scanning and Magnetic Resonance Imaging (MRI) is very important for radiotherapy, since it is necessary to have a good three-dimensional knowledge of the tumour extension to plan the best possible dose distribution.

The advantages of proton beams in obtaining a dose distribution that is closer to target volumes, and thereby reducing the dose to surrounding tissues, make it possible to increase the radiation dosage for some tumours that otherwise would be difficult to control, and a possibility to decrease damages to normal tissues in cases where the dosage does not need to be increased for therapeutic reasons. The biological effect on the tumour per unit dose is about the same for protons as for photons or electrons. The coefficient of relative biological effect (RBE) is 1.1 for protons.

Two central concepts in evaluating the effectiveness of radiation therapy are the Tumour Control Probability (TCP) and the Normal Tissue Complication Probability (NTCP). The former term refers to the probability of local control of the tumour given the planned dose distribution, and the latter term refers to the probability of some defined undesirable side-effect on the patient as a result of the radiation.

A complicating factor is that the advantages of proton therapy are depending on many variables, e.g. the anatomic site of the tumour, the magnitude of the decrease in high dose volume, the sensitivity of the normal tissues or structures that are excluded from the high dose volume and the slope of the dose response-curves for normal tissue damage⁴. In other words, nothing can be said in general about the magnitude of the benefits of proton therapy. The advantages will vary between cancer types and between individual patients. Since proton therapy is almost always at least as good as photon therapy, the issue is largely one of cost-effectiveness. For what tumour types and patient populations will proton therapy be cost-effective?

The currently most advanced photon radiation technique is Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Beam intensity modulation means that the radiation fluence varies across the beam⁵. IMRT is a form of conformation therapy that combines several intensity modulated beams. This gives clinical advantages, e.g. by reducing the dose to sensitive tissues. IMRT can also be applied to proton therapy.

Choice of tumour types

One of the selected forms, prostate cancer, is commonly referred to as an interesting target for proton therapy since both the TCP can increase and the NTCP decrease and patients are treated at existing proton facilities. The three other selected forms are diagnoses where model studies indicate that the NTCP can decrease, i.e. the long-term risk of complications of survivors can diminish. We have deliberately not focused on cancers that traditionally are treated with protons, with clear gains since the purpose of this study is to get an idea of cost-effectiveness of new indications, motivating a proton facility for clinical research.

The tumour types that we have chosen to study are:

- 1) Left-sided breast cancer.
- 2) Prostate cancer.
- 3) Head and neck cancer.
- 4) Medulloblastoma.

In the case of *breast cancer*, the advantages of proton therapy are mainly that we can achieve a lower risk for cardiac mortality and radiation pneumonitis^{6,7}. The effect on the tumour is the same with proton therapy as with photons or electrons since only microscopic disease is treated, but the dose in sensitive tissues in the heart and the lung is reduced considerably, so that very low toxicity is likely to develop later on.

Traditional radiation therapy of the *prostate* often causes damage to the rectum, the urinary bladder, and the urethra. The damage to the rectum often manifests itself as rectal bleeding, increased bowel movements, difficulties to defer defecation and incontinence, and damage to the urinary bladder as increased urinary frequency and urgency. Stricture of the urethra is also common. By using proton therapy the tumour dose could be increased without exceeding the tolerance of the surrounding tissue^{8,9,10}. The population of greatest interest for protons is those who have a locally advanced tumour, but no evidence of distant metastases^{11,12}.

Head and neck cancer is a diverse set of cancers, which makes it necessary to distinguish between those that would be of primary interest for proton therapy and those that would not. Cancer in the larynx would not be of interest, for example, since it is frequently treated with small radiation volumes and the prognosis is generally favourable. Cancer in the hypofarynx, by contrast, has a much poorer prognosis since it can not be surgically removed and is often treated with radiation to larger volumes. Since higher doses are often needed than is currently possible to achieve given the side-effects, proton therapy could be a better alternative than traditional radiation therapy. Traditional radiation therapy and proton therapy could also be used as complements in order to achieve improved local tumour control. In general, radiation in the head and neck region affects the salivary glands (dry mouth), the facial skin, the mucous membranes, the spinal cord, and the temporal lobes of the brain. Neurological problems are not uncommon, and this risk often sets a limit on the dosages that can be used in radiation of head and neck cancers. With proton therapy, higher curative doses could be obtained with the same risks for side-effect as with photons or electrons, or alternatively with lower risk of adverse effects.

Medulloblastoma is a rare form of cancer. However, it mainly affects children, who are particularly sensitive to radiation of the brain and other tissues. As a result, they carry a substantial risk of developing neurological side-effects after radiation. There is also a risk for

thyroid dysfunction, cardiac problems and radiation-induced secondary tumours, e.g. sarcomas and breast cancer. Proton therapy would probably not improve local tumour control, but it would decrease the risk of complications as a result of late radiation toxicity in vital organs¹³.

Literature review

A literature review was conducted to estimate the potential clinical advantages of proton therapy. The literature on the four types of cancers evaluated in the present study is large, although there is a lack of relevant studies estimating the effect of proton therapy. In general there is also a lack of randomised studies of radiation therapies, and the number of studies performed on Swedish patients is also small.

Breast cancer

Breast cancer is the most common form of cancer in women, about 6300 cases of breast cancer were reported in Sweden during 2000¹⁴. The average age of women at diagnosis of breast cancer is about 63 years in Sweden. Relative 5- and 10-year survivals have been estimated to about 85% and 75%, respectively¹⁵.

Radiation therapy is an established therapy for breast cancer. Radiation reduces the risk of recurrence after breast conserving surgery and the risk for loco-regional recurrences in node-positive patients. It also slightly improves survival¹⁶. The majority of women with breast cancer undergo surgery. Surgery is often complemented with radiation, chemo- or hormone therapy. A Swedish study showed that 822 patients with breast cancer received radiation therapy during 12 weeks in 2001^{16,17}. This means that about 3400 patients receive radiation therapy each year, i.e about half of the patients with breast cancer.

The remaining breast after surgery or the surgical scar after removal of the breast, and lymph nodes are common targets for the radiation. Dose planning is an important tool for delivering a homogenous radiation dose to the tumour-containing tissues, at the same time as the dose to surrounding tissues should be as low as possible.

Complications from radiation therapy

It is widely acknowledged that postmastectomy radiation reduces the rate of cancer recurrences. However, several long-term studies of breast cancer treatment have failed to show any benefit on overall survival of postmastectomy radiation^{18,19}. Increased risk for heart disease after radiation is believed to be the main reason for the absence of effect on long-term survival^{20,21,22}. Radiation-induced complications after radiation of the breast are important problems in the treatment of breast cancer^{7,23,24,25}. Pneumonitis and cardiac diseases are the most important problems from radiation. Experimental data show that radiation cause acute and chronic changes in the cardiac tissue²⁶. The acute effects occur within a few days after radiation and involves neutrophilic infiltration of the heart^{27,28}. The chronic effects involve pericardial and myocardial fibrosis. The morbidity and cost from the acute effect on the heart are assumed to be small, although the acute effects may play a role in the later effects. By late cardiac complication is meant the excess morbidity and mortality that appears many years after radiation therapy, typically 10 to 15 years later.

The long time lag before heart complications appear makes it difficult to find good risk estimates. Studies published recently investigate the effects of radiation performed some 15-20 years ago. The radiation technique is improving and adverse cardiac reactions from radiation therapies given 15 years ago may not be representative of the radiation therapies available today.

Radiation induced pulmonary complications are mainly acute adverse reactions, usually occurring within a few months after radiation. There is, however, also a risk of long-term pulmonary fibrosis with reduced lung function, but these risks have been less studied. They may, however, be potentially clinically important in smoking women, at risk for chronic obstructive lung disease. The morbidity is however less severe than cardiac complications. The risk of lung complication is dependant on the radiation dose to the lung and thus on the configuration of the chest and the radiation technique²⁹. The risk of lung complication is about the same for left and right sided breast cancers.

It has also been seen that there is an increased risk for secondary tumours from radiation therapy. The magnitude and consequences of the risk for secondary tumours after breast cancer radiation is, however, still unclear.

Proton therapy could reduce the risk of complications from breast cancer radiation, and if we can estimate the excess cardiac and lung morbidity with conventional therapy, we also have a measure of the potential gains in health by treating these patients with protons instead of X-rays (photons) or electrons^{30,31,32}.

Incidence of heart and lung complications

Darby et al studied mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiation therapy for breast cancer in Sweden³³. The incidence of cardiovascular mortality in about 90,000 women with left and right sided breast cancer was compared. Based on this study, the overall relative risk of radiation induced cardiovascular death for left sided cancer can be calculated to about 1.13. This calculation was based on the assumption presented in the Darby et al study that about 30% of the women in the study had received radiation therapy. The total risk of cardiovascular death was about 10%. The increased absolute risk of death due to ischemic heart disease (ICD-9 code 410-414) can be calculated to about 1.0% and the increased absolute risk of death due to other cardiovascular diseases can be estimated to about 0.50%. About 56% of women with myocardial infarct (MI) between 1987 and 1996 died within one year, i.e. about half of the women who have MI survive³⁴. We assumed that half of the patients with heart diseases would die and half would have non-fatal events. The increased absolute risk of non-fatal ischemic heart disease and other cardiovascular diseases for a patient treated with a left-sided breast cancer was estimated to about 0.82% and 0.39% respectively.

Gagliardi et al studied 68 patients with stage II breast cancer and estimated the risk for radiation pneumonitis⁶. A total dose of 50 Gy to the breast parenchyma was given. 18 of the patients had received chemotherapy prior to the radiation. Lung complications were identified based on clinical diagnosis together with radiological findings. Symptoms underlying the clinical diagnosis included cough, dyspnea and fever. The clinical incidence rate of lung complications was 29% in the study. The clinical results from the 68 patients were also used in a model to calculate NTCP. The rate of lung complications, based on the NTCP model, was 32.9%. The data were also used to estimate model parameters, which then also were applied to four other patient populations receiving different radiation therapies. The clinical incidence rates of lung complications in these studies were 1.8, 5.4 and 12.0%.

Taghian et al studied the incidence of radiation pneumonitis in patients receiving radiation with or without paclitaxel³⁵. 41 patients with a median age of 49 years were studied. The incidence of pneumonitis without paclitaxel was about 1%, while the incidence in patients

receiving paclitaxel was about 15%. Radiation pneumonitis was in this study diagnosed and graded as stage 2-3 according to the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) acute morbidity scoring criteria.

Hernberg et al studied pulmonary toxicity after radiation in 34 breast cancer patients with high risk of recurrence. All patients received chemotherapy and locoregional radiation (50Gy/5 weeks)²³. Clinical signs of pneumonitis were seen in 29% of the patients, while only 1 (3%) needed symptomatic therapy. Pneumonitis was identified using clinical assessment, radiological imaging and lung function studies. Respiratory symptoms, such as dyspnea or non-productive cough were interpreted as therapy-induced pneumonitis.

Lind et al described pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer³⁶. 177 patients having either modified radical or partial mastectomy were studied. 14% of the patients had severe reaction and were treated with corticosteroids and 12% had slight reaction without treatment with corticosteroids. 57% of the patients had undertaken a chest radiograph, but it was unclear how many of these that were due to the pneumonitis and how many that were performed to evaluate whether metastatic disease was present or not.

Skoczylas et al studied long-term pulmonary consequences of radiation³⁷. They distinguished two phases of lung problems: early lung changes, peaking around 6 months after radiation, and late reactions, reaching a plateau after one year but that may progress for five or more years.

Several NTCP models have attempted to predict the incidence of radiation cardiac or lung toxicity for different techniques based on dose distributions^{6,38,39,40,41}. One problem with the NTCP models is that they are usually based on limited clinical evidence and the definitions of cardiac and lung toxicities are in many cases unclear.

Johansson et al studied the benefits of proton therapy and IMRT over conventional radiation in reducing the risk of cardiac and lung complications³⁰. 11 patients with left-sided stage II breast cancer were studied. All radiation therapies were given to the same dose (50Gy). Radiation target included remaining breast and all regional lymph nodes. The average NTCP for the heart was calculated to 0.5, 2.2, 2.1 and 6.7% for proton, IMRT, patched and tangential radiation therapies respectively. The average NTCP for the left lung was calculated to 0.6, 28.2, 14.7 and 28.3% for proton, IMRT, patched and tangential therapies respectively. Based on these estimates, the risk reduction of proton therapy can be calculated to between 76% and 93% for heart complications and between 96% and 98% for lung complications. The proton radiation was given as passively spread beams with one single field without further optimisation.

Lomax et al studied CT data from one breast cancer patient. Treatment planes were calculated using standard photon/electrons, IMRT or protons. The proton radiation was given with a more sophisticated method than in the study by Johansson. The study showed that protons gave a better coverage of the target, equal dose to left lung, but reduced dose to heart and right lung. No TCP/NTCP calculations were done.

Hurkmans calculated NTCPs for cardiac mortality and radiation pneumonitis in locoregionally irradiated breast cancer patients, using three-dimensional treatment planning²⁴. Three radiation techniques with doses of 50 Gy were evaluated on 30 patients. The average

calculated NTCPs for cardiac mortality were 2.3, 1.6 and 0.6% for the three groups and the corresponding NTCPs for radiation pneumonitis were 0.2, 0.4 and 0.2%. In a later study, Hurkman et al calculated NTCP for radiation pneumonitis and late cardiac mortality for three different tangential beam techniques: optimized wedges without block, optimized wedges with conformal block and intensity modulation²⁵. The calculated NTCPs for cardiac mortality were 5.9, 4.0 and 2.0% for the three techniques, and the corresponding NTCPs for radiation pneumonitis were 0.5, 0.4 and 0.3%.

Muren et al calculated cardiac and pulmonary complication risks in standard and conformal tangential (CT) radiation without any lymph node irradiation, using probit and relative seriality models⁴². The excess cardiac mortality varied between 0.4% and 0.7% using standard radiation and between 0.2% and 0.3% using CT. The risk of pneumonitis was low, between 0 and 0.15% using standard radiation and between 0 and 0.1% using CT.

Consequences of heart and lung complications from breast cancer radiation

Zethraeus et al estimated the cost of coronary heart disease and stroke in Sweden⁴³. The mean direct cost of acute MI, angina pectoris, unstable angina, congestive heart failure (CHF) and stroke were estimated to 46781, 45405, 91221, 35741 and 90074 SEK (in 1994 value). The indirect cost of acute MI, angina pectoris, unstable angina, congestive heart failure and stroke were estimated to 102292, 72453, 92018, 23716 and 71731 SEK (in 1994 value).

In Sweden during 2001, about 11,500 women had hospital diagnosis for cardiac disease, 10,600 had diagnosis for CHF, 10,600 had diagnosis for MI and 11,800 had diagnosis for angina pectoris⁴⁴. Based on these figures, an average cost for ischemic heart disease was estimated to 50,560 SEK and an average cost of other cardiovascular disease to 39,236 SEK (in 2002 value).

Capomolla et al studied utility after CHF in Italy, using a time trade-off method⁴⁵. The average age was 56 years and the mean utility weights one year after discharge from hospital were 0.72 and 0.63 in two study groups. Cohen et al studied utility after acute MI using EuroQoL questionnaire⁴⁶. Two groups with mean ages of 59 and 61 years were studied and mean utility weights were 0.85 and 0.83 during one year follow-up. Nicholson et al studied the change in quality of life one year after Q-wave and non Q-wave MI⁴⁷. Q-wave and non Q-wave MI were estimated to reduce the utility with 0.16 and 0.088 respectively. The general population utility in Swedish women aged 50-59 years has been estimated to about 0.91. Based on the findings above, the utility reduction after CHF can be estimated to 15% and the reduction after MI to about 10%.

Very few studies investigating the cost and quality of life in patients with radiation induced pneumonitis were found in the literature search. Lind et al found that 14% of the patients in a study had severe reactions and received daily oral corticosteroids³⁶. Many patients also undertook chest radiographs. The consequences of pneumonitis on lung function is still unclear, although studies have shown correlation between radiation-induced regional function and global pulmonary function⁴⁸.

Prostate cancer

Prostate cancer is the most common form of cancer in men. About 7400 new cases were reported in Sweden 1999^{14,15}. The overall 5- and 10-year survivals have been estimated to about 75 and 50%, respectively^{14,15,49,10}. There are indications that radiation therapy against some stages of prostate cancer is effective in reducing the risk of recurrences, but radiation is also associated with adverse reactions due to radiation damage to normal tissues. Complications in the rectal and urinary tracts are the most common problems after radiation^{50,51,52,53,54}. Most of the problems are short term but the morbidity may also be sustained a long time after radiation. The toxicity from radiation limits the radiation dose that can be delivered to the tumours. Proton therapy reduces the dose to surrounding tissues and may therefore offer a way to treat patients with a higher radiation dose to the tumour.

The evidence of an effect of radiation or surgery in reducing mortality from prostate cancer is still not certain, at least in patients with localized low-risk cancer. There is in general a lack of randomised studies analysing the effect of any therapy for primary prostate cancer.

A recent report by the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care concluded that there is documentation showing that external radiation have similar outcome as brachytherapy and surgery for patients with localized low-risk cancer. The report also concluded that there is evidence that patients with localized, intermediate and high risk cancer may benefit from higher radiation doses, at least in terms of freedom from failure or metastases. There is, however, less evidence for benefit on overall survival.

The relation between biochemical failure and overall survival is not yet clear, although some studies have shown a relation between biochemical failure and overall survival^{55,56}. A recent study by Pollack et al investigated biochemical failure as a determinant of distant metastasis, prostate cancer death and overall death⁵⁷. They concluded that biochemical failure was an early surrogate for distant metastasis and prostate cancer death, but the relation with overall death was not significantly. The nadir PSA level was, however, significantly related to overall death. There are however also studies that have not found such a relation. A recent study by Kupelian et al, for example, did not show any significant relation between biochemical failure and overall survival, although the two survival curves diverge with longer follow-up and the authors concluded in a later editorial that a significant relation probably would be found with longer follow-up⁵⁸. A

There is a discussion about the effects of radical prostatectomy versus radical radiation therapy^{59,60}. A recent study by D'Amico et al, for example, indicated that surgery would offer a better chance for freedom from recurrence⁶¹. Other studies have also indicated similar findings^{62,63}, but some studies have also indicated that the effects of the two treatments are similar^{64,65,66,67,68}. Studies have also analysed the effect of postoperative radiation therapy versus surgery alone and concluded that radiation reduced the risk of local recurrence⁶⁹.

Studies have also shown that a higher radiation dose is associated with a better outcome. Zelefsky et al, for example, compared 5-year PSA relapse-free survival in patients receiving 64.8-70.2 Gy or 75.6-86.4 Gy. The 5-year relapse-free survival rates were 77% and 90% in the two groups⁷⁰. Studies by Valicenti et al and Lyons et al have found similar results^{71,72}.

Between December 1991 and December 1995, 643 patients diagnosed with adenocarcinoma of the prostate were treated at Loma Linda University Medical Center (LLUMC)¹⁰. 326 of

these patients received protons alone, and the rest received a combination of photons and protons. Radiation doses of 74-75 Cobalt Gray Equivalents were given. The patients were followed after initial treatment with radiation, and their disease-free survival was calculated by the Kaplan-Meier method. The patients were considered to be biochemically disease-free if, in addition to no clinical signs of disease according to physical examination, radionuclide scans or symptoms, their post-treatment PSA levels were low and stable. The follow-up time varied from 4 to 78 months, with mean of 43 months. Most of the patients were in stage T1 (18%) and T2 (76%), and only 6% in T3. The actuarial biochemical disease-free survival at 5 years was 79% on average. Sub-group analysis showed that the higher the pretreatment PSA level, the lower the biochemical disease-free survival rate. The rate of biochemical disease-free survival at 4.5 years was 100% for a pre-treatment PSA level of < 4.0, and 89%, 72%, and 53% for PSA levels of 4.1-10.0, 10.1-20.0, and >20.0. There was no difference in survival between those who received protons alone and those who received a combination of photons and protons.

The rates of biochemical disease-free survival above can be compared to other studies where standard radiation therapy was used. For example, for a sample of 461 (T1 44%, T2 56%) men treated with conventional radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate, Zagars and Pollack reported 5 year disease-free survival rates of 91% for pretreatment PSA level <4.0, 69% for 4.1-10.0, 62% for 10.1-20.0, and 38% for >20.0¹¹. It seems that these results are worse than those with proton therapy, but it is not possible to say if the patient groups are comparable.

In a larger patient record, including 938 patients with stages T1-T4, the 5 year disease-free survival rate has been estimated to 84% for pretreatment PSA level <4.0, 65% for 4.1-10.0, 48% for 10.1-20.0, and 16% for >20.0¹². The figures after 4.5 years, obtained from Figure 3 in Zagars et al., were only slightly higher¹².

One of the few clinical trials comparing irradiation using photons (67.2 Gy) alone with a higher dose combination of first photons and then protons (75.6 Gy) did not show increased disease-free survival with the more intensive treatment for patients with advanced (T3 and T4) prostate cancer⁹. The toxicity was also observed to be slightly higher with the combination therapy. However, these results should not be interpreted as implying a higher toxicity for protons as compared to photons¹⁰, since irradiation with a photon dose of 75.6 Gy probably would lead to even higher toxicity.

In general, there is a lack of studies comparing photon therapy with proton therapy only and there are very few studies analysing the effects of radiation therapy in Swedish patients. Sandblom et al. report data on long-term survival in Sweden, but in the survival figures no distinction was made between different sorts of treatment, e.g. radiotherapy, radical prostatectomy, or neoadjuvant therapy⁷³. In fact, predominant strategies for treatment of prostate cancer in Sweden have been watchful waiting and palliative hormonal treatment, and only a minority of the patients have undergone curative treatment⁸.

Incidence of toxicity from radiation

The incidences of different toxic events after radiation therapy of prostate cancer have been estimated in several studies. It is however difficult to compare results from studies since there are large differences in definition of toxic events, patient populations and treatments. The

toxicities can be acute or long-term and the severity range from mild to severe morbidity, requiring surgery.

Cella compared intensity modulated (IM) proton and X-rays and calculated rectal NTCP. The same target dose of 81 Gy was used. The rectal NTCP for IM protons and X-rays were estimated to 3.0 and 3.6% respectively⁷⁴. Fransson measured quality of life and symptoms in patients receiving radiotherapy or deferred treatment of localized prostate cancer⁵². Several different urinary and intestinal problems were measured. The absolute difference in incidence of reported problems between patients receiving radiotherapy and deferred treatment was: 0.9% for incontinence, 0.2% for limitations in daily activities caused by urinary problems, 0.2% for hematuria, 1.0% for limitations in daily activities caused by intestinal problems, 1.1% for intestinal blood, 0.5% for stool leakage.

Cho studied cost and effects of 3D and 2.5D conformal radiation therapy at doses between 63 and 79 Gy in prostate cancer⁵¹. Morbidity scoring in the GI tract and the genitourinary tract were estimated. In the 3D group, 0-24% had grade 1-2 GI problems and 0.9-6% had grade 3-4 GI problems. 0-18% had grade 1-2 urinary problems and 1-4% had grade 3-4 GI problems.

Verellen estimated NTCP for rectum and bladder after different conformal radiation therapy techniques at target doses of 70 Gy for prostate cancer⁷⁵. The NTCP for bladder was estimated to between 0.3-1.5% and the NTCP for rectum to between 0.2-4.7% for the different techniques.

Altwein estimated the quality of life and incidence of persistent adverse outcome of radical prostatectomy and external beam radiation⁵⁰. The incidences of incontinence, any bowel injury, serious bowel injury, stricture requiring were estimated to 6.1%, 11.4%, 2.3% and 4.5% after external beam radiation.

Egawa studied toxicity and quality of life in patients receiving brachytherapy followed by external beam radiation⁷⁶. 17.2% had lower urinary tract symptoms aggravation, 22.4% had rectal bleeding and 6.9% had diarrhea. Most of the toxicity occurred in patients receiving conventional radiation.

Kupelian measured the acute and late toxicity after short-course IMRT⁷⁷. The acute bladder toxicity scores were: 0 in 8%, 1 in 72% and 2 in 20%. The acute rectal toxicity scores were: 0 in 19%, 1 in 67% and 2 in 14%. The incidence of late rectal bleedings were 13% and 9% for conformal radiotherapy and IMRT, respectively.

Hamilton studied the health outcomes after external beam radiation⁷⁸. Outcomes were measured before diagnosis and at 6, 12 and 24 months after diagnosis. The proportion of patients with bowel problems was 30.1% before diagnosis and 54.3%, 43.2% and 41.5% after 6, 12 and 24 months. No increase in problems with incontinence after diagnosis compared to before diagnosis could be found.

Schapira estimated that 8% of patients receiving radiation therapy for prostate cancer had incontinence after 12 months, compared to 4% in patients receiving expectant management.

Hanlon presented estimates on risks of incontinence, diarrhoea and rectal bleeding after radiation therapy, based on several studies⁷⁹. Incidences between 10 and 23% for

incontinence, between 10 and 64% for diarrhoea and between 10 and 41% for rectal bleedings were reported.

Zeleftsky reported in one study that 42% of patients receiving 3D conformal radiation had acute gastrointestinal (GI) and urogenital (UG) toxicity that required medication⁸⁰. 14% of the patients required medication for rectal toxicity. Another study by Zeleftsky analysed early and late toxicity after high-dose IMRT, and found incidences of grade 2-3 late GI and UG toxicity of 2% and 10%⁸¹.

Kupelian et al studied dose/volume relationship of late rectal bleeding after external radiation at doses of 70 and 78 Gy. The rate of bleeding at 25 months was 8%⁸². The volume of rectum receiving the prescribed radiation dose was a predictor of risk of bleeding. Another study by Kupelian et al estimated the rate of grade 2-3 late GI toxicity to 5% for SCIM-RT (70 Gy) and 12% for 3D-CRT (78 Gy) at 30 months⁸³.

Gardner et al studied late toxicity after high dose radiation for locally advanced prostate cancer⁸⁴. 50 Gy photon radiation with a 27 Gy proton boost was given. The results showed that the rate of grade ≥ 2 genitourinary morbidity was 59% at 15 years. Toxicity continued to emerge during all 15 years. The problem persisted to the time of interview in 18% of the cases. The incidence of GI morbidity was 13% and all GI cases emerged within the first years.

A Swedish study by Al-Abany et al reported incidence of defecation urgency between 6 and 28%, and diarrhoea or loose stools in between 5 and 24%. Patients in this study reported that faecal leakage was the most distressful bowel symptom⁸⁵. Another Swedish study by Adolfsson et al found that 8% of the patients with prostate cancer had faecal leakage and 22% had defecation urgency problems⁸⁶. The corresponding proportions in med without prostate cancer were 4 and 10%.

Widmark et al studied late side effects 24-56 months after radiation in men with prostate cancer and an age-matched control group⁸⁷. The incidences of bowel leakage were 2 and 27% in control and patient groups, respectively. The incidences of intestinal blood were 2 and 36%.

Dearnaley et al compared conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer and found that conformal techniques significantly lowered the risk of late radiation-induced proctitis⁸⁸. The incidences of \geq RTOG grad 2 symptoms were 5 vs 15%. A study by Lilleby et al reported an incidence of blood per rectum of 13%⁸⁹.

Chism et al studied late morbidity after prostate cancer radiation with 79-84 Gy⁹⁰. The rate of grade 2 GI complications at 3 years was 9% and 38% for patients with and without rectal blocking, respectively. Of 9 patients with rectal bleeding, 6 were managed with steroids, 2 with laser fulguration and 1 with blood transfusion.

Huang et al studied late rectal toxicity after prostate cancer radiation with 74-78 Gy⁹¹. At 6 years, the rate of grade 2 or higher rectal toxicity was 25%.

Schultheiss et al studied late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. 25% and 28% had acute grade 2 or higher GI and GU side effects, respectively. 2% expressed grade 3 or 4 GI injuries 3 to 32 months after treatment⁹². Crook et al studied the effects of pelvic radiation for prostate cancer in a questionnaire study. 25% of the patients reported

moderate change in bowel function and 11% reported severe changes. Transfusions or laser surgery was required for 4%⁹³. Cho et al found radiation proctitis incidence of 19% and also showed that proctitis was related to the radiation dose⁹⁴.

Utility after radiation toxicity

Albertsen assessed preferences and utility in patients with prostate cancer using time trade-off technique⁹⁵. The average overall health utility was estimated to 0.91, and the relative utilities for patients with urinary trouble and bowel trouble were estimated to 0.892 and 0.978 compared to patients with no such troubles.

Saigal measured the time trade-off utilities for health states associated with prostate cancer⁹⁶. Patients scheduled for biopsy were interviewed. The utility score for urinary incontinence and radiation proctitis were estimated to between 0.92-0.98 and 0.75-0.83 in patients with positive and negative biopsy.

Krahn measured preferences for outcomes in prostate cancer⁹⁷. Mean utility scores using standard gamble technique were estimated. The mean scores for all patients were 0.80-0.86 for HUI and Popus-Usg methods. The utility for patients with urinary and bowel problems was estimated. Patients with worst urinary problem score had 0.05-0.06 lower utility than patient with best urinary problem score. Patients with worst bowel problem score had 0.03-0.09 lower utility than patient with best bowel problem score.

Lee studied the quality of life after radiation and showed that the QoL was reduced after treatment but had returned to baseline values after 12 months⁹⁸.

Cost of prostate cancer and radiation toxicity

Most prostate cancer patients with radiation induced toxicity and morbidity are treated as outpatients with pharmaceuticals, e.g. drugs against diarrhoea, cortisone or anti-inflammatory drugs. More severe problems may require other treatments, e.g. blood transfusion, laser coagulation therapy or surgery. There are also several other potential methods for treating radiation damage. Short-chain fatty acids, hyperbaric oxygen, Aragon plasma coagulation laser treatment are examples of some treatments that have been used⁹⁹. There may also be an increased risk of rectal cancer from radiation therapy⁹⁹.

Grover studied the economic burden of prostate cancer in Canada^{100,101}. Cost and resource use were estimated for radiation-related complications. Mean lengths of stay, hospital costs and physician fee were estimated to: 3.3 days, 2018 Can\$ and 246 Can\$ for hematuria, 4 days, 2627 Can\$ and 200 Can\$ for diarrhea and 1.0 days, 695 Can\$ and 271 Can\$ for proctitis or rectal stricture.

Helgesson estimated the average yearly cost of prostate cancer in Sweden during the first 5 years after diagnosis¹⁰². The yearly cost per patient was between 34,000 and 39,000 SEK, depending on the follow-up program (1993 price index). Holmberg estimated the mean accumulated cost of prostate cancer from diagnosis to death^{103,104}. The estimated cost was between 76,800 and 217,300 SEK in advanced cancer and between 65,000 and 138,400 SEK in localized cancer (1996 prices).

Beemsterboer estimated the average total cost of advanced prostate cancer disease in the Netherlands to \$11,182 per patient¹⁰⁵.

Head and neck cancer

Prevalence and incidence

Head and neck cancer is a relatively common form of cancer, accounting for about 2-3% of all cancers in Sweden^{14,106,107}. It can occur as lesions of the skin, the face, enlarged lymph nodes in the neck, the nasal cavity, the mouth (oral cavity), the throat (pharynx), the voice box (larynx), and the salivary glands. Tumours of the eyes and the brain are not included. Since the cancer affects vital organs it can often be difficult to treat it effectively. The probability of recurrence is substantial, and the prognosis is relatively poor, the five-year survival is only about 50%. In Sweden, the incidence is 9 per 100 000¹⁰⁸.

Risk factors

Apart from genetic predispositions, tobacco and alcohol are known to be risk factors^{109,110}. A heavy drinker increases his risk two- to sixfold, while a smoker increases his risk 5- to 25-fold depending on the amount of smoking, and sex and racial differences. As with many forms of cancer, the incidence is increasing with age¹¹¹. A majority of the patients are over 65 years of age. Men seem to be at a higher risk of getting head and neck cancer than women, perhaps because of a higher exposure to certain risk factors such as tobacco and alcohol. About two thirds of cases concern males.

Treatment

The treatment involves surgery, radiation therapy and/or chemotherapy. The treatment option varies depending on tumour size, location, and stage. For small head and neck cancers, surgery and radiation are equally effective, though combination therapy is frequently necessary. Standard therapy for advanced head and neck cancer is preoperative radiation therapy, often followed by surgery, chemotherapy or both.

Treatment side effects

Head and neck surgery may affect the patient's ability to chew, swallow, or talk. Chemotherapy generally affects rapidly growing cells, including blood cells that fight infection, cells that line the mouth and the digestive tract, and cells in hair follicles. As a result, patients may have side effects such as lower resistance to infection, sores in the mouth and on the lips, loss of appetite, nausea, vomiting, diarrhoea, and hair loss. Unusual fatigue is very common.

Radiation therapy often also causes unwanted side effects in addition to its desired effect on the tumour. Patients who receive radiation to the head and neck may experience irritation and sores in the mouth, dry mouth or thickened saliva, difficulty in swallowing, changes in taste, or nausea. Loss of taste may decrease appetite and affect nutrition. Skin problems are also common as there may be swelling or changes in the texture of the skin.

Previous costing studies

There are few available studies of the costs attributable to head and neck cancer¹¹². Some of the factors that complicate economic and outcome evaluations in this area are discussed by Pfister et al¹¹³. Head and neck tumours constitute a heterogeneous group of malignancies. Thus it may be difficult to acquire a sufficiently homogenous study population. This means, in turn, that the relative effectiveness of many interventions is based on lower quality evidence compared with the large randomized controlled trials possible in more common cancer types. Another major problem is that head and neck cancer is associated with risk

factors (tobacco and alcohol) that are common for many diseases. This means that there may often be comorbidities that can affect treatment, prognosis and resource consumption independent of the index cancer¹¹⁴.

Previous studies on economic aspects of head and neck cancer include Funk et al¹¹⁵, who performed a cost-identification analysis based on 73 patients with oral cavity cancer, Tan et al., who investigated the role of screening chest tomography in patients with advanced head and neck cancer based on 20 patients¹¹⁶, and van Agthoven et al, who calculated the costs of head and neck based on 854 patients in two major Dutch university hospitals¹¹⁷. The costs of head and neck oncology: primary tumours, recurrent tumours and long-term follow-up. Selke et al, and Pfister et al. list some other studies^{113,112}.

Medulloblastoma

Medulloblastoma in children is a severe form of cancer associated with a substantial mortality risk. Medulloblastoma accounts for about 20-25% of all central nervous system tumours in children¹¹⁸. Sun et al estimated 5- and 10-year overall survivals of 63% and 40%¹¹⁹. Kiltie et al estimated a 10-year overall survival to 44%¹²⁰. Several other studies have reported 5-year event-free survival rates between 30 and 80% depending on the treatments used^{121,118}. It is difficult to assess long time survival since treatment methods are improving and therapies given 20 or 30 years ago may not have been as effective as therapies today. Radiation therapy and chemotherapy are commonly used, but are associated with risk of several adverse events^{118,120}. The severity of treatment related adverse events are related to the age of the children. Young children are more vulnerable and have higher risks¹²⁰. The radiation dose has an important effect on the tumour. Thomas et al, for example, compared the effect of two doses, 23.4 Gy and 36 Gy¹²². The event-free survival rates at 5 years were 52% and 67% in the two groups. Children treated with higher radiation doses (36 Gy) have more severe neuropsychologic toxicity than patients treated with lower doses (23.4Gy). The dose related adverse events from radiation treatment of brain tumours are a substantial problem.

Secondary tumours are one adverse event and children surviving brain cancers have an elevated risk of new tumours compared to the general population¹²³. The type of treatment used for the primary brain tumour influences the risk of secondary tumours. Children with medulloblastoma treated with craniospinal radiation therapy have increased risks of several types of cancers, e.g. in stomach, colon, breast and lungs. Garwicz, for example, studied the risk of second malignant neoplasm after cancer in childhood and adolescence¹²⁴. The relative risk of developing second malignancy for patients receiving radiation therapy was estimated to 4.3.

Children surviving brain cancers have an increased mortality compared to the general population. Some of this increased mortality is due to the increased risk of secondary tumours and some is due to an increased risk of other fatal diseases. Mertens et al studied late mortality in survivors of childhood and adolescent cancer¹²⁵. The study showed an overall excess mortality risk of 10.8. Patients receiving radiation therapy had 2.5, 2.2 and 2.1 times higher risk of death from subsequent cancer, cardiac and other death, compared to patients not receiving radiation therapy. The risk of death due to subsequent cancer was 12.7%, which was 19.4 times the risk for the general population. The risk of cardiac death was 4.5% (8.2 times the risk for the general population) and the risk of other deaths was 1.6% (3.3 times the risk for the general population). A similar study in the Nordic countries also found an excess mortality risk of 10.8 compared to the general population¹²⁶.

Surviving children with brain tumours also have high risk for a variety of other late adverse events. Gurney et al studied children with brain tumours surviving more than 5 years¹²⁷ and found that the children had significantly higher risk of several events compared to controls. Relative risks were 14.3 for hypothyroidism, 277.8 for growth hormone deficiency, 24.7 for osteoporosis, 42.8 for stroke and 2.0 for angina like symptoms. The risk increases were most apparent in patients receiving a combination of radiation and surgery. The absolute difference in incidence between the group with surgery only and the group with surgery/radiation was 13.4% for hypothyroidism, 18.7% for growth hormone deficiency and 1.7% for osteoporosis. The values were derived from all types of brain tumours and not only medulloblastoma. However, the incidences of the three adverse events in the patients with medulloblastoma

(receiving all different types of treatment) were 29%, 38% and 3.5%, which shows that these adverse events are common in patients with medulloblastoma.

Oberfield et al studied long term endocrine function after treatment of medulloblastoma¹²⁸. 10 of 22 (45%) patients experienced growth hormone deficiency. Darendeliler et al studied growth of children with brain tumours. 86% of the children in the study had clinical and biochemical evidence of growth hormone insufficiency¹²⁹. Helseth et al studied long-term outcome for children with medulloblastoma¹³⁰ and showed that 17 of 34 patients were or had been hormone substituted. 11 (32%) of the patients received thyroxine and 15 (44%) received growth hormone.

Ricardi et al studied thyroid dysfunction as a late effect in children with medulloblastoma¹³¹. Two groups of patients, receiving hyperfractionated or conventional radiotherapy, were compared. There was a significant difference in hyperthyroidism-free survival at 6 years between the groups, 30% in conventional versus 64% in hyperfractionated group, respectively. Paulino et al studied hypothyroidism in children with medulloblastoma receiving either 36 or 23.4 Gy radiation¹³². 18 patients (56%) developed hypothyroidism at a median time of 41 months after radiation. Livesey et al found that 23% of children with brain tumours treated with craniospinal radiation developed primary thyroid dysfunction¹³³. Chin et al compared thyroid dysfunction in children with medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumours receiving hyperfractionated or conventional radiotherapy¹³⁴. The rates of primary hypothyroidism were 14% and 62% after 3.2 and 3.0 years for hyperfractionated and conventional therapy, respectively.

Hypothalamic obesity is another problem potentially induced by radiation. Lustig et al studied risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumours¹³⁴ and found that radiation dose to the hypothalamus was a significant risk factor.

Radiation therapy is also assumed to cause significant ototoxicity in children with medulloblastoma. Radiation induced hearing loss usually occurs within 6-12 months after radiation¹³⁵. Chemotherapy is however also associated with a high risk of ototoxicity, and since many children receive radiation in combination with chemotherapy, it is complicated to assess the ototoxic effect of radiation. It has been suggested that there may be a potentiation of the ototoxicity when radiation- and chemotherapies are used together¹³⁶. Huang et al compared conventional radiotherapy with IMRT to see if a reduction in radiation dose to the cochlea and eighth cranial nerve could reduce hearing loss¹³⁷. The study showed that IMRT was associated with reduction in incidence of ototoxicity (13% grade 3 or 4 hearing loss in IMRT group, compared to 64% in conventional radiation group). Grade 3 or 4 hearing loss corresponded to >40dB loss at <4 kHz.

Radiation may also cause later neuropsychological deficits, especially in young children. There is an increased risk of lower IQ as a result of radiation. Ris et al showed that children with medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumours treated with radiotherapy and chemotherapy had a reduction in intellectual development¹³⁷. The predicted full scale IQ had dropped from 96.2 at baseline to 78.8 after 4 years. A study by Palmer et al indicated that the radiation induced intellectual loss in children with medulloblastoma was caused by an inability to acquire new skills and information¹³⁸. The rate of acquiring new skills was about half of the rate for healthy children. Walter et al studied 29 children with medulloblastoma and found a reduction in IQ of 26 points after a median follow-up of 4.8 years¹³⁹. Copeland et al studied the neurocognitive outcome in 27 infants with posterior fossa tumours¹⁴⁰.

Irradiated children had a reduction of 23, 15 and 8 points for verbal IQ, performance IS and academic score, compared to nonirradiated children.

A long-term study by Jenkin et al followed children less than 4 years with radiation treated brain tumours¹⁴¹. The results showed that 24% had major visual defects, 14% had moderate or severe hearing loss and 52% required special or blind school. 12% of survivors above 21 years became institutionalized during their adult life. No information of the share of these events that were caused by radiation was available.

Miralbell et al have studied the potential reduction in the incidence of radiation induced adverse events by using proton beams^{142,13}. In a dose-response study they estimated the potential of proton therapy of reducing the risk of late neuropsychological deficits in children receiving radiation therapy against medulloblastoma (or other primitive neuroectodermal tumours). The study showed that the best X-ray plans were almost as good as the proton plan in minimizing the irradiation to the non-target volumes in the brain¹³. However, it seemed that the proton plan was considerably better at lowering the doses to the eyes, thereby decreasing the risk of cataracts. Another study calculated the risk of secondary cancer using a model based on the guidelines from the International Commissions on Radiologic Protection. A hypothetical 3-year-old boy with medulloblastoma treated with a total dose of 36 Gy was studied. Absolute yearly rates for different types of cancer were estimated. The absolute difference in risk between proton therapy and IM X-rays were 0.11% for stomach and esophagus, 0.07% for colon, 0.06% for lung, 0.06% for thyroid and 0.02 for leukaemia. The total risk of any secondary cancer was reduced by 0.37%, corresponding to a relative risk of about 0.12. The authors compared the calculated risk with the risks observed in clinical data published by Goldstein et al¹⁴³. Goldstein et al followed children with medulloblastoma in Sweden and in the US for 5 years and observed the number of secondary tumours. They found an almost 3 times lower risk than Mirabell et al. The major factor for the discrepancy was believed to be that Mirabell et al calculated the average yearly risk, while Goldstein et al only followed patients for 5 years.

The risk of mortality from secondary cancer can be estimated to about 0.11% per year, based on a study by Mertens et al¹²⁵. It is however plausible that radiation also is associated with non-fatal secondary cancers. Miralbell estimated the yearly risk of different cancer to 0.43% for IM X-rays and 0.05% for protons. If the risk of fatal cancers is 0.11, we may estimate that the risk of non-fatal cancers is about 0.32% (i.e. 0.43% - 0.11%).

In a study of 27 paediatric patients with low-grade intracranial astrocytomas, a favourable result was obtained with respect to safety and efficacy of proton therapy¹⁴⁴. The survival seemed to be at least as high as for similar patients treated with photon radiation in previous studies. The proton therapy was generally well tolerated. No patient reported a quality-of-life decrease of more than 10%.

Proton radiation also has a potential advantage over conventional photons in children with optic pathway gliomas. Fuss et al showed that proton therapy lead to reduced radiation dose to normal tissue, which indicates that long-term toxicity can be decreased^{145,146}.

Consequences of radiation induced adverse reactions

Hypothyroidism

There were few studies estimating the cost of hypothyroidism. The Ontario ministry of health estimated that hospital treatment for hypothyroidism cost on average \$591,000 per year and the cost of doctors visits were estimated to \$8.1 million per year during 1996-1998¹⁴⁷, which means that the total annual cost was \$8.691 million. No information on the incidence of hypothyroidism was however available.

A cost-effectiveness study of screening for subclinical hypothyroidism by Bona et al estimated utility for elderly with hypothyroidism¹⁴⁸. The study estimated the utility reduction for subclinical and overt hypothyroidism to 90% and 74% of the utility of well persons. It was however not clear how the utility values were estimated. Cost for hypothyroidism included cost for testing and thyroxine treatment.

The drug cost for a common thyroxine treatment (Levaxin) in Sweden is about 260 SEK per year¹⁴⁹.

IQ reduction

The methodology for estimating economic consequences of changes in IQ have been developed in environmental economics, e.g. for studies on consequences of lead exposure¹⁴⁷. Lowering of IQ in the population has several individual and social consequences. A lower population average IQ will shift the distribution and increase the number of persons who have low IQ and also reduce the number of person with very high IQ. A very low IQ will incur costs due to reduced ability to work at all or due to a reduction in the ability of performing work for those who are working. A reduced number of persons with very high IQ may incur costs due to reduction in technology improvements, research etc. Schwartz developed a method for calculating earning loss due to lower IQ¹⁵⁰. The method was based on long term follow-up studies of lead exposure and on studies of schooling results, work performance etc. The estimated cost was based on two percentage changes: the decreased earnings for people who work and the probability of not working at all. The cost was estimated to an earning loss of 1.763% per IQ point decrease. A later study by Salkever estimated a slightly higher percentage earning loss per IQ point, using a similar methodology as Schwartz¹⁵¹.

The yearly labour cost in Sweden during 2002 was about 1,280,000 million SEK¹⁵². The number of working persons in 2002 was about 4,200,000¹⁵². This means that the average yearly labour cost was about 302,000 SEK per working person. If we assume a reduction in earnings of 1.763%, the annual cost for this reduction in life time earnings would be about 5,300 SEK. In addition to the cost of lost production, reduction in IQ also probably leads to cost to problems during education (e.g. due to special teaching needs).

The quality of life of a decreased IQ is a difficult issue. Since it has not been shown that persons with lower IQ have less quality of life, we do not assume any utility loss due to reduction in IQ. There may be a reduction in utility for relatives, but there are no data on this available.

Hearing loss

Most economic evaluations of hearing loss have focused on the consequences of cochlea implantation. Bichey et al assessed changes in quality of life for cochlear implantation in patients with large vestibule syndrome¹⁵³. The study found health utility index values of 0.82

and 0.62 for patients with and without cochlea implantation. The cost of cochlear implantation was in the study estimated to \$27,320.

Summerfield analysed the cost-utility of cochlear implantation and estimated utility values for different degrees of hearing impairment^{154,155}. The estimated utilities varied from 0.765 in patients with profoundly hearing impairment to 0.965 in patients who would benefit from bilateral cochlear implantation.

A meta-analysis of Cheng et al estimated the utility in profoundly deaf adults without cochlear implantation to 0.54^{154,155}.

Mohr et al estimated the societal cost of severe to profound hearing loss in the US¹⁵⁶. For patients with hearing loss onset between the age of 3 and 17 years, the total discounted life time cost was estimated to \$919,000. However, this included cost for lost productivity, which also is included in the cost of IQ reduction described above. Including lost productivity in more than one adverse event may lead to double counting of these costs. The total discounted life time cost of hearing loss from Mohr study, excluding lost productivity, can be estimated to about \$475,000. Most of these costs occur during childhood and adolescent due to need for special education. If the cost from the Mohr et al study is distributed between the age of 5 and age of 18, the annual cost becomes about \$41,000 (about 410,000 SEK in 2002 year value). The cost was calculated for the US and these costs may therefore not be representative for Sweden. Also, children with radiation induced hearing loss probably have less severe hearing problem than the children studied by Mohr et al.

A Swedish study estimated the cost of hearing aid to about 10,000 SEK per patient¹⁵⁷.

Growth hormone deficiency

Patients with growth hormone deficiency (GHD) have several symptoms affecting their lives. Compared to normal individual, patients with GHD have increased body fat mass, reduced skeletal muscle mass and strength, reduced bone mass and possibly also increased mortality rate, mainly related to cardiovascular diseases. Treatment with growth hormone is common and has been found to increase the well-being of GHD patients.

Several studies have shown that the quality of life is reduced in patients with GHD^{158,159,160,161,162,163,164}, but information about utility measured as preference based cardinal values was missing.

It has also been showed that GHD is associated with substantial cost. Patients with GHD have higher risk of being incapacitated for paid employment, have more sick-leave days and more medical care visits than the general population. A study by Hakkaart-van Roijen in Belgium estimated the cost of patients with hypopituitary patients who had received pituitary surgery¹⁶⁵. The annual direct and indirect costs were estimated to \$4340 (1995 value) compared to \$2204 in the general Belgium population. The present value of the difference would be about \$2287 (19,400 SEK).

It is estimated that children with GHD needs daily injections of growth hormone up to an age of 18. It is then estimated that about 10% of the patients need life long growth hormone substitute¹⁶⁶. The yearly cost of growth hormone (Genotropin) is estimated to 124,000 SEK¹⁴⁹.

Osteoporosis

Several studies have shown the economic burden and health loss of osteoporosis. Models have been developed that simulates the life of osteoporotic men and women^{167,168,169,170}, although osteoporosis mainly affects women. The definition of osteoporosis is, according to WHO criteria, a bone mineral density T-score reduction of 2.5 standard deviations. This can be translated to a relative risk increase for fractures. Osteoporosis mainly affects postmenopausal women¹⁷¹ and was assumed to start to give symptoms at the age of 50. Using these assumptions, the life of an osteoporotic woman was simulated from the age of 50 until death. The results showed that the yearly increased cost was about 3340 SEK and the total number of QALYs was about 2% less than the general aged matched population.

Secondary cancers

The main types of secondary cancers analysed in the study by Miralbell et al were stomach and esophagus, lung, thyroid and leukaemia. The cost of non-fatal cases of these diseases is estimated to the cost of treatment only. Rosenthal estimated the cost of small cell lung cancer in Australia to 14,400 AU\$ (about 74,000 SEK) in 1990 value¹⁷². Kennedy et al estimated the cost of non-small cell lung cancer to between 4,639 and 9,985 CAN\$ (26,000 and 57,000 SEK)¹⁷³. A Swedish study compared primary chemotherapy for GI cancer with best supportive care¹⁷⁴. The average costs in the two groups were 143,000 and 96,500 SEK. Whynes et al estimated the cost of coleractal cancer in the UK to between £2432 and £2771, depending on the severity of disease¹⁷⁵. The cost of acute myeloid leukaemia in Sweden has been estimated to between 366,000 and 900,500 SEK¹⁷⁶. Rahiala et al estimated the cost of acute childhood lymphocytic leukaemia in Finland to 103,250 USD¹⁷⁷. The studies above show that the cost of cancer treatment varies substantially between different form of cancers and between different cancer treatments.

The total health care cost for cancer treatment in Sweden has been estimated to about 6790 million SEK (7236 million SEK in 2002 value)¹⁷⁶. The incidence of new cancer cases in Sweden has been estimated to about 40,000 per year¹⁷⁸. If the total health care cost for cancer is divided among the new cases, an average cost of about 180,000 SEK per cancer case can be estimated. This figure could correspond fairly well with the cost estimates presented above. The average hospitalisation cost for treating the 4 types of cancer can be estimated to 23,000 SEK, based on the weighted DRG cost for the different types of secondary cancers. A total cost of 180,000 SEK would thus correspond to about 7-8 hospitalisation episodes per cancer case. The cost may be an underestimation, since treatment cost probably is higher for younger persons than for elderly. There are probably also substantial costs for cancer outside the health care perspective, e.g. indirect cost for lost productivity.

Benefit of proton therapy

The benefit of proton therapy for medulloblastoma is difficult to estimate since there is a lack of studies comparing proton therapy with conventional radiation for these patients. Even if it was possible to find estimates of the cost and health loss for all the adverse effects, it would not be possible to find a reliable estimate for the total cost and health loss since it is not plausible that the cost and health loss for the individual events are additive.

Proton therapy may also have the advantage of improving tumour control due to the possibility of give a higher radiation dose¹²¹. This effect was, however, not included in these analyses.

Cost of radiation therapies

The cost of radiation therapies depends heavily on the investment cost for the radiation equipment. This study compares the cost and effects of conventional and proton radiation. We are thus interested in the difference in cost between these two techniques.

The investment cost for a proton therapy facility has been calculated to about 62.5 million EUR (about 580 million SEK)¹⁷⁹. The estimate includes costs for radiation equipment, other equipment costs, cost of buildings, cost of planning and other costs.

A Swedish study based on an inquiry sent to 16 units of radiotherapy during 2001 estimated the cost of radiation therapy¹⁸⁰. The inquiry concerned year 2000 and the questions were related to employees, staffing, building and statistics on the production volume. The total cost of radiation therapy in Sweden during 2000 was estimated to 427.2 MSEK, corresponding to an average cost of 530.45 SEK per field, 1379 SEK per fraction or 23,800 SEK per patient. These estimates were based on costs for personnel, other direct costs, capital cost and other costs. The operating cost is thus a bit lower than this, since capital cost for the facilities was included. The operating cost per patient, excluding capital costs, was estimated to 17,600 SEK.

A recent study by Goitein and Jermann in Switzerland estimated the costs of proton and X-ray radiation therapy¹⁷⁹. They estimated the total operation cost per patient, including fixed business costs, to 25,600 EUR and 10,600 EUR for proton and X-ray radiation, respectively. This means that the cost of proton radiation was about 2.6 times the cost of X-ray radiation. Excluding business costs give costs per patients of 14,700 and 7,600 EUR, i.e. a difference of 7,100 EUR (about 64,000 SEK) or a 93% increase in costs.

A US study by Hayman et al estimated the cost of four different radiation therapies, using two different calculation methods¹⁸¹. The cost per patient varied between \$1,195 and \$9,453 (about 10,000 SEK to 80,000 SEK). However, cost for health care in Sweden compared to other countries, in particularly the US, is often very different which makes it difficult to use estimates from other countries in a Swedish setting.

The cost of radiation therapy for the patients included in this assessment is higher than the average radiation cost since we focus on patients with more severe diseases than the average patient, but in the absence of more accurate information we used the average operation cost per fraction for all radiation treatments in Sweden. In the base case we assume an operation cost of 1,140 SEK per fraction for conventional radiation¹⁸⁰. The operation cost for proton therapy is about twice as large as the operation cost for conventional therapy, according to the study by Goitein et al¹⁷⁹. We used an operation cost per fraction of 2,300 SEK, which is also in line with cost estimations by the SPTC (Swedish Proton Therapy Centre) project group (Hans Malmberg, personal communication).

The investment cost for a proton facility has, as mentioned above, been estimated to about 580 million SEK¹⁷⁹. The cost of an IMRT facility has been estimated to 16.8 million EUR (about 155 million SEK)¹⁷⁹. Facilities for conventional radiation therapies are already available and the immediate construction cost is thus zero for these facilities. However, the conventional radiation facilities will at some time need to be replaced. A proton therapy facility will reduce the need for conventional radiation in oncological clinics around Sweden, since some patients will receive protons instead of conventional therapy. The total effect

would, in theory, mean that one less conventional facility would need to be built in Sweden. When conventional radiation facilities would be replaced is however not known. In base case we assume that we have to compare the capital cost of the proton facility with the capital costs of a state-of-the-art IMRT facility, since IMRT is the most relevant alternative to investing in proton therapy.

To be able to distribute the investment cost to each patient, we need to translate the one-time investment to a yearly cost during the life time of the proton facility. One way of calculating the cost of the investment is by estimating an annuity cost. This means that we distribute the capital cost, which consists of interest and amortization payments, equally over the life time of the investment. The calculation is based on the following formula: $\text{annuity factor} = r / (1 - 1/(1+r)^n)$. If the proton facility has a lifetime of 30 years, and the interest rate is 5%, then for an investment of 580 MSEK, the annuity is $580 \cdot 0.065 = 37.4$ MSEK.

Our basecase assumption is that 960 patients per year will be treated with proton therapy, which means that the capital cost per patient is equal to $37.4 \text{ MSEK} / 960 \text{ patients} = 39,000$ SEK per patient.

A majority of the patients treated at a national proton therapy facility in Uppsala will be living outside the Uppsala region. This means that many of the patients will need transportation and hotel while they are undergoing radiation therapy. This is thus an additional cost for proton therapy that should be included in the calculations. Based on population statistics and the treatment of the cancer types considered here, we assume that between 0-70% of the patients would have extra travel and transportation costs during the treatment period. A daily cost of 480 SEK¹⁸² for on average 20 days per patient was assumed. A travel cost of 2,000 SEK was also added. We assumed that most patients with medulloblastoma would be treated outside of their home region in any case. No extra costs for travel and accommodation are added for them. For prostate and breast cancer we assume that 70% of the patients would have extra travel and hotel costs, while the corresponding figure for head and neck cancer is 35%.

The total cost of proton therapy per patient was estimated as the sum of operation cost, capital cost, and travel/hotel cost. The total cost of radiation depends on the number of fractions and thus varies with the type of tumour. For breast cancer and medulloblastoma patients we assumed 25 fractions, which means that the total radiation cost is 39,000 SEK for both with conventional therapy, and 96,500 SEK for medulloblastoma and 104,600 SEK for breast cancer with proton therapy as a result of different costs for travel and accommodation.

For prostate and head & neck cancer patients we assumed 35 fractions, which means that the total radiation cost is 44,700 SEK for both with conventional therapy, and 116,100 SEK for prostate cancer and 112,000 SEK for head & neck cancer with proton therapy as a result of different costs for travel and accommodation.

In the sensitivity analysis we tested several different assumptions regarding key economic parameters such as the size of the investment cost, the lifetime of the facility, the operation cost per fraction, the number of patients treated per year, and the interest rate. For example, it is plausible that the cost of radiation facilities will decrease in the future due to increased knowledge and experiences of the treatments¹⁷⁹.

Since there are many uncertain factors, and even more ways in which these can be combined, we only calculate the cost-effectiveness results based on three scenarios: the basecase with an

initial investment of 580 MSEK, and a lifetime of 30 years; a high cost estimate with an initial investment of 610 MSEK, a 20-year lifetime, and an assumption that no investments in new state-of-the-art conventional facilities would be made in the absence of a proton therapy facility; a low cost estimate with an initial investment of 535 MSEK, and a lifetime of 40 years. The results of the three different scenarios we consider in our cost-effectiveness analysis, and some further sensitivity analyses, are shown in appendix F.

Models for estimating cost-effectiveness

Methods for economic evaluations

Economic evaluation can be defined as a comparison between the costs and outcomes of two or more different alternatives. In health economic evaluations there are different way to assess the clinical outcomes, but similar techniques are almost always used for assessing the costs. There are four commonly used methods of economic evaluation in health care: cost-analysis, cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility.¹⁸³ Costs in economic evaluations are usually divided into direct and indirect. Direct costs are costs for treatment, detection, prevention and care of an illness, and are often further separated into medical cost, occurring in the health care sector, and non-medical costs occurring in other parts of the public sector. Indirect costs are productivity losses due to illness, death or treatment of an illness.

In cost-effectiveness (or cost-utility) analysis, the clinical consequences (i.e. effectiveness) of an intervention are related to the costs. This measure of effectiveness can be general in its nature, such as life years gained, cases successfully treated or quality adjusted life years, or it can be disease-specific, such as adverse event avoided or asthma attacks avoided. By taking the ratio of the difference in costs to the difference in effectiveness between the programs, an incremental cost-effectiveness ratio can be obtained. The incremental cost-effectiveness ratio can be interpreted as the cost for one unit of the measure of effectiveness gained, e.g. cost per life year gained or costs per quality adjusted life years gained.

Models for radiation therapy of cancer

Simulation models were developed for the four different types of cancers to estimate costs and effects of proton versus conventional therapy. The models were populated with findings in the literature. Appropriate studies from the literature were chosen based on a subjective evaluation of the available studies. More detailed explanations of the assumptions used in the models are described in the literature review section of the report. The selections were made based on different characteristics of the studies, e.g. quality, methodology, size of patient population, applicable country, time of study etc. In general, the lower incidence of the estimate found in the literature were used in the models since we wanted to compare with the best alternative treatment and also since it is plausible that alternative treatments will be improved in the future.

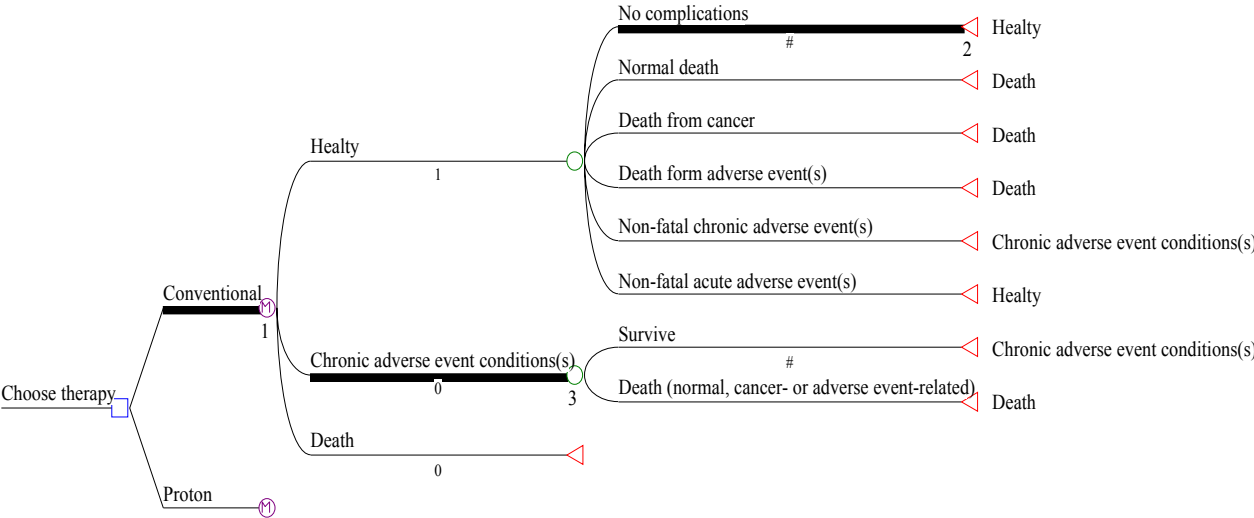
Three outcomes measures were used in the models: cost, life years and quality adjusted life years (QALYs). QALY was the primary effect outcome since many of the advantages of proton therapy are assumed to increase the quality of life of the patients rather than the life expectancy. QALYs, calculated from preference based cardinal utility values, were used to measure quality of life since this measure allows comparison between different disease areas and have a solid methodological foundation in expected utility theory. The valuation of QALYs has also been discussed quite extensively, and there are indications available about society's willingness to pay (WTP) for a QALY.

Markov cohort models were developed to simulate the life of patients diagnosed with the four types of cancers. Appendix A presents a general overview of Markov models. The models simulate the course of events in individual patients from diagnosis until death or 100 years of age.

The basic structure of the Markov models was similar and is presented in figure 2. The simulations were conducted in 1-year cycles. During each cycle patients were at risk of

different events or to die. Total accumulated life time costs, life years and QALYs were estimated. Costs and effects were discounted with 3% annually.

Figure 2. Basic structure of simulation models



Breast cancer

A population of 55-year old women with breast cancer was followed in base case. The average age of breast cancer diagnosis in Sweden is 63 years, but we assumed that we will treat a younger population, e.g. only patients under 70 years, which means that the average age of the target population is lower than the average age of breast cancer patient. The model structure is presented in appendix B.

Cardiac and pulmonary adverse events were included in the model. We did thus not include other adverse effects, like the risk of secondary malignancies, also potentially differing between treatment techniques. Risks of death were divided into normal death, cardiac death and death due to breast cancer.

Estimate of mortality risk

The normal mortality rates were based on mortality risks for Swedish women, obtained from Swedish life tables. Some of the women diagnosed with breast cancer will die as a consequence of the cancer. We based this mortality risk on studies that have estimated the 10-year relative survival rate for breast cancer patients to about 74%¹⁵. This was used to calculate a yearly increased mortality risk of 2.5%, which was applied during the first 10 year after diagnosis. Since it is likely that the patients referred to proton therapy have more advanced disease than the average breast cancer patient, we also modelled using a 10-year survival of 65%.

The risk of cardiac mortality was estimated from the study by Darby et al, which studied the incidence of cardiac disease in about 90,000 Swedish women with breast cancer. The increased absolute risk of death due to ischemic heart disease could, based on this study, be calculated to about 1.0% and the increased absolute risk of death due to other cardiovascular diseases can be estimated to about 0.50%. These estimates were based on the assumption that 30% of the patients in the study by Darby et al had received radiation therapy³³. This means that the total risk of cardiac death was estimated to 1.5%. However, protons will likely only be used for a subgroup of patients having greater risk of cardiac mortality than others. Based upon the distance of the heart within the radiation field, the individual risks can be estimated. Thus, it is for example possible to treat only patients with an estimated risk exceeding 3% using the best available conventional technique.

We assumed that all cardiac deaths occur between 5 and 15 years after radiation.

Estimation of adverse event risks

The absolute risks of radiation induced non-fatal ischemic heart disease and other non-fatal cardiovascular diseases were estimated to 0.82% and 0.39%, respectively, based on the Darby et al study and on estimates of the share of patient that survive cardiac diseases. The risk of non-fatal cardiac disease was increased in a population at high risk for cardiac disease in the same way as fatal cardiac diseases. We assumed that the cardiac non-fatal diseases also occurred between 5 and 15 years after radiation.

The risk of pneumonitis was mainly based on a Swedish retrospective record study by Lind et al, in which the incidence of severe pulmonary complications, i.e. leading to medical treatment, was estimated to 14%³⁶. It is, however, plausible that some patients may develop chronic pulmonary problems. Skoczylas et al found that 7.7% of the patients had progression

of lung infiltration after five or more years³⁷. The consequences of these late problems are, however, not known and chronic pulmonary problems were therefore not included in the model, although this could be highly relevant.

Estimation of cost from adverse events

The costs of non-fatal ischemic heart disease and non-fatal other cardiovascular diseases were estimated to 50,560 SEK and 39,236 SEK respectively⁴³. No costs were assumed for fatal cardiovascular events.

The cost of pneumonitis was estimated to 15,691 SEK. The cost was based on an assumed treatment with corticosteroid during 2 months and a chest radiograph. The cost of corticosteroids was estimated to 273 SEK and the cost of chest radiograph was estimated to 293 SEK^{184,149}. An additional cost for sick-leave due to pneumonitis was added. It was assumed that 75% of the patients with pneumonitis would be working and have sick-leave days due to the pneumonitis. One month sick-leave was assumed for these patients at a daily cost of 1100 SEK. The cost of sick-leave was based on the average labour cost in Sweden for the year 2002, i.e. including salary, taxes etc.

Estimation of utility loss from adverse events

The baseline utility for healthy women in Sweden was based on a study by Lundberg et al¹⁸⁵. Patients with different types of adverse events were assumed to have a percentage reduction in utility compared to the general population. Non-fatal ischemic heart disease was assumed to be associated with a reduced utility of 15% and non-fatal other cardiovascular disease was associated with a utility reduction of 10%^{45,47}. Since we do not have any good data on long-term pulmonary dysfunction, we have not been able to give any utility reduction for this. In sensitivity analyses we assume 5% and 10% reduction in utility for all subsequent years after pneumonitis.

Risk reduction with proton therapy

The risk reduction of cardiac events for proton radiation was estimated from the study of Johansson et al³⁰. The risk reduction compared to the best alternative photon/electrons radiation was in this study estimated to 76%. This risk reduction was applied to the risk of cardiac disease estimated from the study of Darby et al, which means that the risk of cardiac death was estimated to 0.35% for proton therapy. We assumed that the risk of cardiac disease for proton therapy was constant, i.e. the risk of cardiac disease was the same in high risk population as in normal risk population. This means that the relative risk reduction increases in a high risk population, since the risk increases in the conventional patients while it was constant in proton patients.

The risk reduction of pneumonitis for proton therapy was in base case estimated to 96%, similarly based on the study by Johansson et al³⁰.

Results from simulation

Base case results are presented for a cohort of 55-year old women with breast cancer, treated with either conventional or proton radiation. Figure 3 shows a survival curve for the patients treated with conventional therapy, starting from the age of 55 year (the year of breast cancer diagnosis).

Figure 3. Survival curve, breast cancer cohort

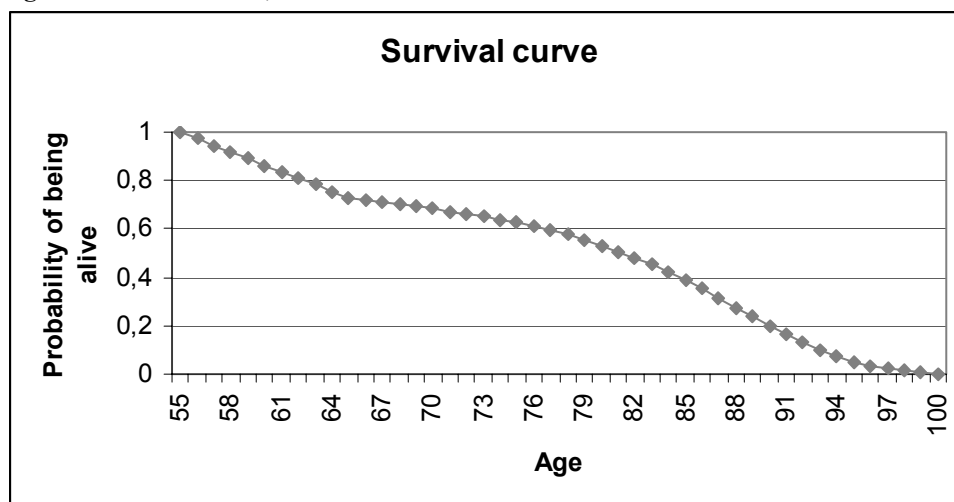


Table 1 shows the average simulation results per patient.

Table 1. Results from base case breast cancer model, per patient

	Conventional	Proton	Difference
Radiation cost	39000	104600	65600
Cost from adverse events	2593	210	-2383
Total cost	41593	104810	63217
LYG ¹	15,177	15,321	0,143
QALYs	12,226	12,341	0,115

¹ LYG = Life years gained

Table 2 shows the number of events per 100 patients.

Table 2. Event outcome, per 100 patients

	Non-fatal IHD ¹	Non-fatal other HD ²	Pneumonitis	Cardiac deaths	Breast cancer deaths
Conventional	1,05	0,51	13,4	1,81	22
Proton	0,26	0,13	0,54	0,44	22
<i>Difference</i>	0,79	0,38	12,86	1,37	0,0

¹ IHD = Ischemic heart disease

² HD = Heart disease

Sensitivity analyses were performed where the parameters in the model were varied. The results are presented in table 3.

Table 3. Results from sensitivity analyses, per patient

Sensitivity scenario	Δ Cost¹	Δ LYG²	Δ QALY²	Cost per QALY
<i>Base case results</i>	63217	0,143	0,115	549713
<i>Start age 63 years (base case 55 years)</i>	63250	0,099	0,0718	880919
<i>10-year survival rate 65% (base case 74%)</i>	63091	0,130	0,104	606644
<i>Lower radiation cost (98,098 and 37,887 SEK)*</i>	57630	0,143	0,115	501130
<i>Higher radiation cost (116,607 and 28,504 SEK)*</i>	85522	0,143	0,115	743670
<i>Risk reduction of cardiac events (base case 76%)</i>				
50%	63353	0,094	0,075	844707
70%	63248	0,132	0,106	596679
90%	63143	0,170	0,137	460898
<i>Risk reduction of pneumonitis (base case 96%)</i>				
50%	63755	0,143	0,115	554391
70%	64169	0,143	0,115	557991
90%	63341	0,143	0,115	550791
<i>Utility reduction after pneumonitis (base case 0%)</i>				
5% all subsequent years	63217	0,143	0,205	308376
10% all subsequent years	63217	0,143	0,278	227399
<i>Risk of cardiac events with conventional therapy (base case 1.5% risk for cardiac death)**</i>				
2.5% risk of cardiac death	62879	0,266	0,213	295207
3.5% risk of cardiac death	62551	0,385	0,309	202430
4.5% risk of cardiac death	62231	0,502	0,403	154419
<i>Risk of pneumonitis (base case 14%)</i>				
7%	64211	0,143	0,115	558357
21%	62222	0,143	0,115	541061
<i>Cost of pneumonitis</i>				
50% of base case	64211	0,143	0,115	558357
150% of base case	62222	0,143	0,115	541061
<i>Cost of cardiac event</i>				
50% of base case	63414	0,143	0,115	551426
150% of base case	63019	0,143	0,115	547991

*For further explanation of the radiation costs, see appendix F.

** The risk of non-fatal cardiac diseases was increase by the same factor as the risk of cardiac death

¹ Cost of proton radiation – cost of conventional radiation

² Outcome for proton radiation – outcome for conventional radiation

The results from the sensitivity analyses show that the results were fairly stable, and that the risk of cardiac events was the most important parameter. Higher risk of cardiac events reduced the cost per QALY gained below 500,000 SEK. The results indicate that the target population should be breast cancer patients with high risk of cardiac diseases.

Prostate cancer

A population of 65-year old men with prostate cancer was followed in base case. The average age of prostate cancer diagnosis in Sweden is 73 years, but we assume that we will treat a younger population, which means that the average age of the target population is lower than the average age of prostate cancer patients. The model structure is presented in appendix C.

Adverse events in two areas were included in the model: gastrointestinal (GI) and urogenital (UG) events. They were further divided into mild or severe events, which mean that there were totally four different types of adverse events. Patients with GI events were also at risk of life long chronic morbidity. Risks of death were divided into normal death and death due to tumour progression.

Estimate of mortality risk

The normal mortality rates were based on Swedish life tables for men. Death due to tumour progression was based on long-term survival studies of men with prostate cancer. Sandblom et al estimated the prostate cancer-specific survival in a population based study in Linköping⁷³. The survival rates at 5, 10, 15 and 20 years were 92, 76, 66 and 66% for patients with definitive treatment. Valicenti et al estimated the 10-year disease specific survival in patients with different Gleason scores. The 10-year survivals ranged from 43% to 85%. A yearly excess mortality rate for prostate cancer was estimated to 2.5% per year, based on findings in the study by Sandblom. We apply this mortality rate for the first 15 years after diagnosis since the mortality increased during the first 15 years in the Sandblom study. This assumption is also supported by another study by Adolfsson et al, which found an increased mortality up to about 18 years after diagnosis¹⁸⁶.

Estimation of adverse event risks

The incidence of mild and severe (grade 2 and 3) GI adverse events were estimated to 14% and 4%, based on findings in studies by Dernaley, Lilleby, Widmark, Zelefsky and Kupelian^{88,83,89,87,81}. The incidence of mild and severe (grade 2 and 3) UG adverse events were estimated to 9% and 0.5%, based on a study by Zelefsky et al⁸¹.

It was further assumed that 18% of the patients with GI adverse events (i.e. 3.2% of all patients) would develop chronic morbidity. The assumption was based on the finding in the study by Gardner et al⁸⁴.

Estimation of cost from adverse events

Mortality was not assumed to incur any costs, only a reduction in life years and QALYs. Very little information is available on the cost of treating GI and UG adverse events from radiation. It is not clear what treatment that is most appropriate for these diseases and the long-term consequences is also not known. The cost therefore had to be based on various assumptions. The costs for treating adverse events were varied extensively in sensitivity analyses to test the effect of these variables on the results.

Acute mild GI events were assumed to be managed with pharmacologic treatment. A total cost of 968 SEK, based on a cost of 728 SEK for a physician visit¹⁸⁷ and a cost of 240 SEK for standard 2-weeks treatment with corticosteroid and 5-months anti-diarrhoea treatment. Acute mild GI events were assumed to only incur cost during one year after radiation.

Acute severe GI events were treated with laser coagulation and blood transfusions^{93,188} at an assumed total cost of 16,329 SEK. The cost of laser coagulation was estimated to 12,773 SEK, based on the cost of laser coagulation in intravesical anaesthesia obtained from the hospital price list at the university hospital in Linköping. It was further assumed that 10% of the patients would require a blood transfusion at a cost of 628 SEK for a nurse visit and 616 SEK for blood products. The cost for blood products was based on the pricelist at the blood central in Göteborg. It was further assumed that all patients would require 3 additional physician visits and that 50% of the patients would have on average 2 rectoscopies. The cost of a rectoscopy was estimated to 1,248 SEK, based on 520 SEK for the rectoscopy and 728 SEK for a physician visit.

Mild UG events were assumed to be managed with pharmacologic treatment. A cost of 2,228 SEK was assumed, based on a cost of 728 SEK for a physician visit and 1,500 SEK for standard alfuzolin (Xatral[®]) treatment during 5 months.

Severe UG events were also treated with alfuzolin (Xatral[®]) treatment during 5 months. Patients were also assumed to need catheters. The total cost of severe GU events was estimated to 5,256 SEK. The cost of catheter insertion was estimated to 2,300 SEK, which is the cost of an extended physical visit to a urology department at the university hospital in Linköping. Cost for, on average, 2 additional physician visits was added, due to control/changes of catheters and possible infections.

Chronic GI morbidity was assumed to incur a yearly cost of 1,696 SEK, based on two yearly physician visits and anti-diarrhoea treatment.

Estimation of utility loss from adverse events

The baseline utility for healthy men in Sweden was based on a study by Lundberg et al¹⁸⁵. Patients with different types of side effects were assumed to have a percentage reduction in utility compared to the general population.

The average utility reduction for patients having GI and UG adverse events was estimated to 7%, based on studies by Albertsen, Saigal and Krahn^{95,97,96}. The duration of the reduction in utility was estimated to one year, based on a study by Lee et al⁹⁸. Patients with chronic GI morbidity were assumed to have a life-long reduction in utility of 7%.

Risk reduction with proton therapy

Very little information on the relative risks/effects of proton therapy was available. It was assumed that proton therapy can be delivered at a higher target radiation dose than conventional radiation and thereby increase the tumour control. Cella et al calculated tumour control probability to 92.9% for conventional and 94.7% for proton therapy using the same dose target (81 Gy)⁷⁴. The better tumour control for proton therapy, despite the same radiation dose, was explained by improved dose homogeneity. These estimates would correspond to a relative risk of 75% for proton therapy at the same dose. A study by Slater et al found the 5 year disease-free survival to be 72% for proton treated patients (74-75 Cobalt Gray Equivalents, with or without photons) with PSA level between 10 and 20. Several other studies have estimated the 5-year PSA free survival in average risk patients treated with radiation at doses of 70 Gy or less. These survival rates have been estimated to about 60%^{189,190,191}. Hanks estimated 5-year PSA free survival in patients with PSA level between 10 and 20 at different radiation doses¹⁸⁹. The relative risk for patients treated with doses ≥ 76

Gy or < 76 Gy was estimated to 0.5 and 0.37 in favourable and non-favourable patient groups respectively. Valicenti et al estimated that a higher radiation dose (≥ 66 Gy versus < 66 Gy) was associated with a 29% lower relative risk of death from prostate cancer. In base case we assumed a 20% reduction in cancer recurrence for proton therapy. We assumed a direct relation between cancer recurrences and cancer mortality, which means that we assumed a 20% reduction in mortality from prostate cancer with protons. This assumption was supported by a recent study by Pollack et al, in which biochemical failure was found to be an early surrogate for distant metastasis and prostate cancer death⁵⁷.

Proton therapy was assumed to be associated with a lower risk of adverse events. The relative risk of adverse events was estimated to 0.6, based on the study by Cella et al⁷⁴. As mentioned above, equal radiation dose (81 Gy) was assumed in this study. If proton therapy is assumed to be given at a higher dose, the risk of adverse events may be higher. It is, however, unclear how much the risk of adverse events increases with increased dose of proton therapy.

Results from simulation

Base case results are presented for a cohort of 65-year old men with prostate cancer, treated with either conventional or proton radiation. Figure 4 shows a survival curve for the cohort, starting at 65 years.

Figure 4. Survival curve, prostate cancer cohort

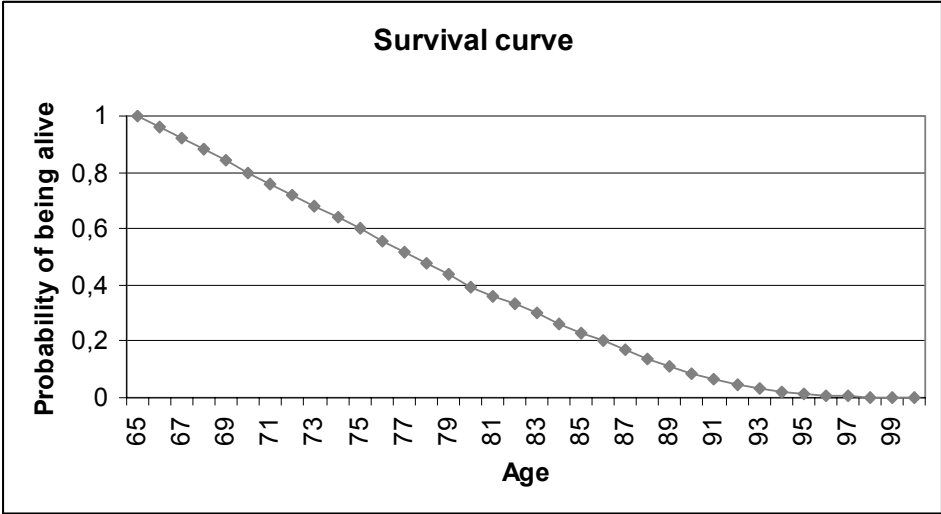


Table 4 shows the average results per patient.

Table 4. Results from base case prostate cancer model, per patient

	Conventional	Proton	Difference
Radiation cost	44700	116100	71400
Cost from adverse events	1453	888	-565
Total cost	46153	116988	70835
LYG ¹	10,1489	10,5431	0,3942
QALYs	7,5674	7,8639	0,2965

¹LYG = Life years gained

Table 5 shows the number of events per 100 patients.

Table 5. Event outcome, per 100 patients

	Mild GI ¹ events	Severe GI events	Mild UG ² events	Severe UG events	Chronic GI morbidity	Tumour deaths
Conventional	13,48	3,79	8,53	0,48	3,09	26,79
Proton	8,27	2,26	5,05	0,32	1,84	21,97
<i>Difference</i>	5,21	1,53	3,48	0,16	1,25	4,82

¹ GI = Gastrointestinal

² UG = Urogenital

Sensitivity analyses were performed where the parameters in the model were varied. The results are presented in table 6.

Table 6. Results from sensitivity analyses, per patient

Sensitivity scenario	Δ Cost ¹	Δ LYG ²	Δ QALY ²	Cost per QALY
<i>Base case results</i>	70835	0,3942	0,2965	238904
<i>Lower radiation cost (109,598 and 43,588 SEK)*</i>	65445	0,3942	0,2965	220725
<i>Higher radiation cost (128,107 and 34,205 SEK)*</i>	93337	0,3942	0,2965	314796
<i>Relative risk of tumour death (base case 0.8)</i>				
0.4	70868	1,2462	0,9111	77783
0.6	70851	0,8093	0,5961	118858
1.0	70819	0,0000	0,0115	6158174
<i>Relative risk of adverse events (base case 0.6)</i>				
0.4	70539	0,3942	0,3024	233264
0.8	71131	0,3942	0,2906	244773
1.0	71426	0,3942	0,2848	250794
<i>Risk of adverse events (base case 100%)</i>				
50% of base case	71117	0,3942	0,2910	244388
75% of base case	70976	0,3942	0,2938	241579
125% of base case	70693	0,3942	0,2993	236194
150% of base case	70552	0,3942	0,3020	233616
<i>Risk of tumour death (base case 2.5% per year)</i>				
5% per year	70892	0,6283	0,4674	151673
7.5% per year	70938	0,7553	0,5625	126112
<i>Cost of adverse events</i>				
50% of base case	71117	0,3942	0,2965	239855
150% of base case	70552	0,3942	0,2965	237949
200% of base case	70269	0,3942	0,2965	236995
<i>Utility loss of adverse events</i>				
50% of base case	70835	0,3942	0,2910	243419
150% of base case	70835	0,3942	0,3020	234553
200% of base case	70835	0,3942	0,3076	230283
<i>No chronic GI morbidity</i>	71013	0,3942	0,2918	243362

* For further explanation of the radiation costs, see appendix F.

¹ Cost of proton radiation – cost of conventional radiation

² Outcome for proton radiation – Outcome for conventional radiation

The results from the sensitivity analyses show that that the results were fairly stable, and that the risk reduction of tumour death was the most important parameter. Assuming no effect of proton therapy on tumour death increased the cost per QALY gained to over 6 million SEK. Higher risk of tumour death also lowered the cost-effectiveness ratio. This again indicates that proton therapy is only indicated in groups of patients with higher risk of recurrence and death

after conventional radiotherapy. The cost and utility loss of adverse events from radiation are uncertain since there is a lack of data on this. However, the results show that cost and utility loss from adverse events had very little impact on the cost-effectiveness, which means that the uncertainty around the assumed consequences of different adverse events do not affect the conclusion of the analyses.

Head and neck cancer

In head and neck cancer, only dose planning studies are available for direct comparisons of proton therapy and conventional therapy. For example, Cozzi et al. showed that the mean radiation to the spinal cord was reduced by half by using proton therapy compared to traditional photon radiation¹⁹². The advantage is less pronounced compared with intensity modulated techniques, but the radiation to the spinal cord is still about 20% lower for proton therapy.

The problem with these numbers is that one would expect that the dose plan would in practice often be adjusted so that the probability of adverse effects stays about the same, i.e. the radiation dose to normal tissues will be about the same for protons as with photons, but the radiation to the tumour will be higher, which in turn implies a higher TCP.

Controlled randomized trials where all other factors except the type of radiation are controlled for are completely lacking. Even the trials for conventional therapy are difficult to compare. Combination therapies are common. Surgery, chemotherapy, or both, are used in addition to radiotherapy. If the treatment results for the patients in one study are better than for the patients in another, it is therefore hard to say to what extent the total radiation dose or the fractionation scheme accounts for the difference. In addition, localization, staging, dose planning and delivery techniques may affect the results, making comparisons between different studies even more difficult.

A further problem is that the follow-up times in clinical trials often are too short to give an account of late radiation side effects. Studies concerning late serious side effects are almost non-existent¹⁶, and available quality of life measures are hard to use directly for health economic evaluations.

In light of the problems mentioned above, it is difficult to say exactly how large the advantages of proton therapy can be in the treatment of head and neck cancer. An evaluation will have to be based on dose planning studies, long-term survival studies for alternative fractionation schedules for conventional radiation, and modelling.

Gain in survival and life expectancy

We have taken studies concerning accelerated fractionation and above all hyperfractionation into account as a basis for the effects of the radiation dose on survival. Hyperfractionation and accelerated fractionation are two different ways of increasing the tumour control compared with conventional fractionation without causing more severe adverse effects. Hyperfractionation means an increased total dose, an increased number of fractions, a lower dose per fraction, and the same overall treatment time as for conventional fractionation. Accelerated fractionation means the same total dose and number of fractions, and the same dose per fraction, but a shorter overall time. Combinations of accelerated and hyperfractionated radiation therapy are also common, since there is a trade-off between tumour control and acute and late side effects. The likelihood of tumour control and acute toxicity increases with increasing total dose and decreasing overall treatment time, but is relatively unrelated to dose per fraction. The likelihood of late side effects is related to total dose and dose per fraction, but is relatively unrelated to overall treatment time¹⁹³.

Hyperfractionated radiation therapy yields a higher control rate than standard fractionated radiation therapy for patients with stage III cancer of the tongue¹⁹⁴. Horiot et al. compared

standard fractionated radiation therapy, i.e. once daily fractionation of 70 Gy in 35-40 fractions in 7-8 weeks, to hyperfractionation of 80.5 Gy in 70 fractions in 7 weeks using 2 fractions of 1.15 Gy per day. The patients (N=356) had oropharyngeal carcinoma (excluding base of tongue) in stages T2 and T3.

The local control was significantly higher ($p = 0.02$ log-rank) after hyperfractionation compared with standard fractionated radiation therapy. After 5 years, 59% of the patients were local disease-free in the hyperfractionation arm compared to 40% in the standard fractionated arm. The improvement of local control also led to improved survival ($p = 0.08$ log-rank), 40% vs. 30%, in patients treated with hyperfractionation. In terms of late normal tissue damage there was no significant difference between the two treatment arms.

In a relatively extensive study (N=1113), four different fractionation schedules were compared, one conventional, one hyperfractionated, and two accelerated ones¹⁹⁵. Patients with locally advanced head and neck cancer were randomly assigned to receive radiotherapy delivered with: 1) standard fractionation (70 Gy in 35 fractions over 7 weeks); 2) hyperfractionation (81.6 Gy in 68 fractions over 7 weeks); 3) accelerated fractionation with split (67.2 Gy in 42 fractions over 6 weeks including a 2-week rest after 38.4 Gy); or 4) accelerated fractionation with concomitant boost (72 Gy at 1.8-1.5 Gy per fraction over a 6-week period with twice daily fractions during the last 12 treatment days).

Patients treated with hyperfractionation and accelerated fractionation with concomitant boost had significantly better 2-year rates of local control, 54% and 55% vs. 46% ($p = 0.045$ and $p = 0.050$ respectively), than those treated with standard fractionation. The point estimates of overall survival were also higher, 55% and 51% vs. 46% ($p = 0.13$ and $p = 0.40$ respectively), although the difference in overall survival was not significantly improved in any of the experimental arms. Patients treated with accelerated fractionation with split had about the same outcomes as those treated with standard fractionation. The acute side effects were greater in all three altered fractionation schedules, while there was no significant increase of late effects.

The studies of hyperfractionation may perhaps provide the best available evidence of the advantages of a higher total dose. The problem is that while it is possible to show that hyperfractionation leads to improved tumour control, it is more difficult to show that long term overall survival is significantly higher. The extent to which improved tumour control leads to improved survival is a much debated issue¹⁹⁶. However, since many studies report better long term survival with hyperfractionated schedules, it seems likely that this is largely due to the higher total dose.

The hazard rate is defined as the probability per time unit that a patient that has survived to the beginning of the respective time interval will fail in that interval. Assuming an exponential survival function, the hazard rate is about 23-24% lower for hyperfractionation than for standard radiation therapy [$\log(0.4)/\log(0.3) = 0.76$, and $\log(0.55)/\log(0.46) = 0.77$] (based on data from Horiot et al. and Fu et al.^{195,194}). Judging from the relationship between dose and improvement in long-term survival, it is reasonable to assume that improvements in survival that are at least as good as for hyperfractionation could be achieved with proton therapy even if a standard schedule is used, and we compare with IMRT.

Quality of life and expected gain in QALYs

Two of the most bothersome side effects arising from irradiation of the head and neck region are acute mucositis and acute and chronic xerostomia. Radiation treatment that is focused near the salivary glands may inflict temporary or permanent damage to them. Xerostomia, which leads to dry mouth, can produce serious negative effects on the patient's quality of life, causing difficulties in tasting, chewing, swallowing, and speaking. It also increases susceptibility to dental caries and tooth loss with osteonecrosis as a secondary risk^{197,198}.

Dry mouth is a chronic side effect with serious long term consequences for the quality of life of the patients. In fact, it is one of the few side effects that seem to persist over the long term in patients who have received irradiation in the head and neck region. Much interest has therefore been directed towards a treatment that spares the salivary glands. IMRT, in particular, has been applied to head and neck tumours in order to reduce irradiation of the salivary glands¹⁹⁹. Proton therapy may be an even better alternative for many patients with head and neck cancer, for example those with tumours in the nasopharynx or the hypopharynx.

The oral side-effects (sequelae) in head and neck cancer patients can be reduced significantly by initiating oral care before radiation treatment begins. A dental examination allows the dentist to determine the status of the oral cavity before radiation therapy, and to initiate necessary interventions that may reduce oral complications during and after therapy. This examination should be performed several weeks before the beginning of cancer treatment to permit healing from any oral procedures performed, for example dental extractions, or dental scaling and polishing. Preventive measures, such as avoiding foods with a high sugar content, careful oral hygiene (tooth brushing and rinsing), and early detection of oral infections, fractured teeth, and lesions, are important.

In order to detect and treat complications as quickly as possible, careful monitoring of oral health is especially important during cancer therapy. The soft tissues are examined for inflammation or infection and the teeth are evaluated for plaque levels and dental caries. Once the patient has completed radiation therapy and acute oral complications are no longer present, the patient is seen regularly by a dentist, e.g. every 4 to 8 weeks, for the first 6 months. Thereafter, the frequency of dental visits can be based on the patient's needs; perhaps once or twice a year. However, high-dose radiation treatment carries a lifelong risk of osteonecrosis, xerostomia, and dental caries. Oral complications can continue long after radiation therapy has ended.

There are many studies measuring the quality of life after radiation therapy in head and neck cancer, but few, if any, which can be used directly in health economic calculations. An economic assessment requires a single utility index, not a multifactor index that includes a wide range of factors contributing to the quality of life.

Available studies almost always report multifactor indices. There are also some global indices, but then it is hard to discern the effect of different factors to the total quality of life score. Ideally, we would like to see exactly how much the quality of life would be enhanced by alleviating those side effects that are caused by irradiation to non-tumour tissues. In the absence of accurate information about this, we will have to make some assumptions in order to make an economic evaluation of the potential gains in using proton therapy for head and neck cancer.

In general, the quality of life decreases during the first months after diagnosis, mainly as a result of treatment side effects, and then increases gradually as the acute side effects of the treatment are no longer present (see e.g. Hammerlid et al^{106,107}). Judging from available studies, and by using linear regression to translate SF-36 general health scores to EQ-5D indexes,¹ the quality of life score of head and neck patients two to three years after diagnosis is about 0.75 on a scale from 0 to 1^{200,201,106,107}. This is somewhat lower than for the general population. The long-term quality of life for former head and neck patients is comparable to patients suffering from mental distress, angina pectoris and pain in the neck or in the back. In a population with average health, the QoL index value for the age group 60-69 in Sweden based on EQ-5D is 0.80, or rather 0.81 if we take the male predominance among head and neck cancer patients into account¹⁵⁸. Men generally score slightly higher than women on quality-of-life questionnaires.

If we assume that former head and neck patients could obtain an average quality of life of 0.78 in the long run if the late side effects are alleviated, it is possible to calculate an estimate of the quality-of-life gains of proton therapy. Since by far the most persisting and irritating long-term side effect seems to be the mouth problems caused by the damage made to the salivary glands, the assumption that the quality-of-life gap between a normal population and head and neck patients can be reduced by 50% is not unrealistic. However, it should be noted that the evidence in the literature is somewhat inconclusive when it comes to the difference in quality of life between a normal population and head and neck patients^{202,203,204,205,106,107,199,206,207,208,209}. In the study of Hammerlid and co-workers, there was no significant difference in functional health and well-being between head and neck cancer patients and an age- and sex-matched sample from the Swedish population. This is surprising, since head and neck cancer patients suffer from disease-related long-term problems with local pain and dry mouth that are significantly worse than for the general population norm. Öhrn and co-workers found a lower quality of life for head and neck patients, but these investigations were based on fewer patients and a shorter follow-up time.

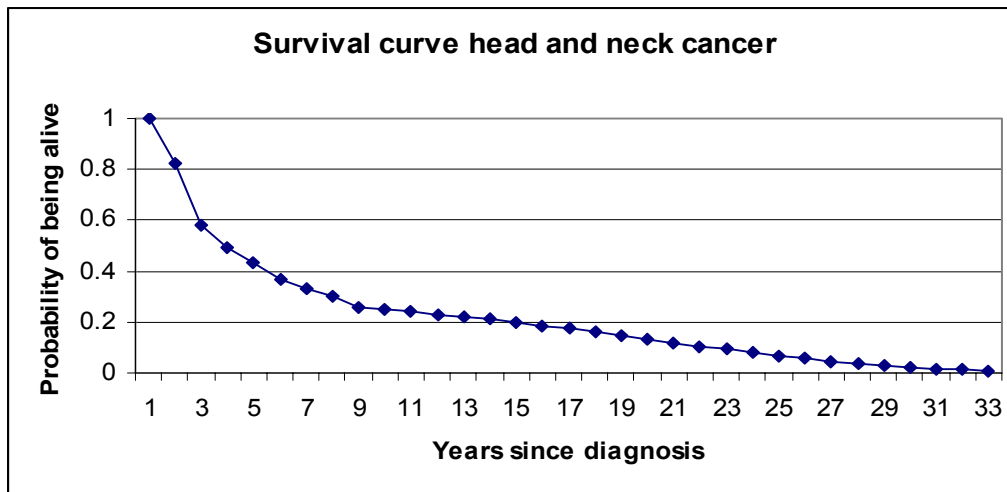
The follow-up time is important for the quality of life in two respects. Firstly, patients who recover from the disease gradually increase their quality of life up to the level at diagnosis, and secondly, the patients with the lowest quality of life scores tend to be those with the most advanced disease and the highest mortality. As a result of the higher mortality for those with the lowest quality of life scores, patients who at diagnosis had less severe symptoms and a higher quality of life represent an increasing proportion of the study population with time.

A second caveat is that the quality-of-life figures above concern all tumour sites and stages, while only certain sites in higher stages would actually be candidates for proton therapy. For example, according to Hammerlid and Taft¹⁰⁷, the quality of life scores are higher for laryngeal cancer than for oral cancer. While oral cancer patients would be candidates for proton therapy, laryngeal cancer patients would normally not.

Apart from an estimate of the gain in quality of life by using proton therapy, we also need an estimate of the remaining lifetime. The survival curve describes a cohort aged 65 years at diagnosis. The mortality during the first 9 years was based on data from the Swedish cancer registry between 1986 and 1995. Not all head and neck cases in Sweden during this period of time were included, only those who had hospitalisations. Patients who have survived more than 9 years after diagnosis are assumed to have a normal age specific mortality rate²¹⁰.

¹ SF-36 and EQ-5D are two standardized health related quality-of-life questionnaires.

Figure 5. The survival curve for head and neck cancer.



By combining the above survival curve with quality of life scores, and disregarding improved survival, we get an expected gain in health effects per patient of 0.18 quality adjusted life years (QALYs). By improving the hazard rate the survival curve above can also be used as a basis for estimating the survival benefits of proton therapy. The model structure is presented in appendix D.

Estimation of costs

As described earlier in this report, we have assumed a mean cost per treatment of 44,700 SEK for conventional radiation therapy in head and neck cancer, and 112,000 SEK for proton therapy. While proton therapy is a costlier treatment than conventional therapy it also leads to cost savings, since the side-effects are less costly. An important saving is reduced costs for dentistry, since patients undergoing radiation therapy normally are referred to dentistry before the start of treatment and are seen regularly during treatment. Estimating costs for dentistry is difficult, since patients vary widely in their needs.

As the base-case, we have assumed that with proton therapy 5 dental visits during the first year and 1 per year thereafter will be saved. Normally, head and neck patients would have 2-3 dental visit before the beginning of treatment, then 6-7 visits during treatment, and then perhaps 3-4 visits in the 6-month period after treatment. Thereafter, they may have about 1-2 dental visits per year (hospital dentist Marta Röing, personal communication).

Thanks to less oral sequelae it is reasonable to assume that 5 dental visits would be avoided during the first year after diagnosis, and that during the first year one prosthetic treatment would be avoided. Thereafter, it is assumed that on average one dental visit per year and one prosthetic treatment every five years would be avoided for the entire lifetime of the patient. A normal examination costs 1,024 SEK and the average cost for a prosthetic procedure is 9,733 SEK²¹¹. These costs can then be combined with yearly survival probabilities (as in Figure 5) in order to obtain an estimate of about 30,000 SEK for the expected lifetime savings in dental care costs.

In order to protect the oral cavity against acute and late xerostomia during radiation therapy, the head and neck cancer patients may be given Ethyol¹⁹⁷. Ethyol (amifostine) is a radio-protector approved in many countries, including Sweden, in head and neck cancer patients

who receive radiotherapy that includes the salivary glands. Ethyol is administered daily as an intravenous infusion 15-30 minutes before radiotherapy to reduce the incidence of xerostomia. The cost of Ethyol for a typical patient (75 kg, 175 cm) is 42,190 SEK for a 7-week treatment (see FASS, www.fass.se, for dosages and prices).

Ethyol also requires a nurse to give the injection, and preventive action to reduce the nausea and vomiting (5HT₃-receptor antagonists) and the risk of hypotension. The entire costs for Ethyol administration in a 35-fraction head and neck radiation treatment amount to 30,000 SEK, based on a cost for nursing of 638 SEK per fraction and a cost for antiemetics of 230 SEK per fraction (Zofran, 8mg, 2-3 times daily). The costs for saliva substitutes would probably be reduced by using Ethyol, but these costs are relatively insignificant compared to the costs for Ethyol and its administration. Since the use of Ethyol is not part of standard head and neck radiation therapy in Sweden, we will not include it in the cost-effectiveness analysis. However, it is possible that protons would reduce the xerostomia, relative to conventional radiotherapy, to the same extent and for about the same costs and in addition have other beneficial effects and no risk of protecting tumour cells.

Cost-effectiveness

If we add together the increased costs for proton therapy and the savings due to less bothersome side effects, we get the difference in cost between proton therapy and conventional therapy. In the base-case analysis the cost difference (Δ Cost) between protons and conventional therapy was 33,400 SEK. The difference in effect (Δ QALY) was 1.02 QALYs. The cost-effectiveness ratio was 32,700 SEK per QALY.

In the base case we did not assume any quality-of-life gains from proton therapy, since proton therapy could potentially achieve better survival with the same risk for adverse events by increasing the local dose and hold the irradiation to surrounding tissue constant. The difference in QALYs is thus entirely due to differences in life expectancy.

Sensitivity analyses were performed where key parameters in the model were varied. The results are presented in Table 7. The high and low radiation cost scenarios are presented in more detail in Appendix F. Since it is uncertain how large the gains in survival are, the difference in hazard rate has also been varied. In the base-case, the hazard rate is 24% lower with proton therapy. A 50% less favourable hazard rate, for example, means a hazard rate that is 12% lower with proton therapy. A 90% less favourable hazard rate, for example, means a hazard rate that is 2.4% lower with proton therapy.

The assumption of using the same dose to the tumour with protons as with conventional therapy was also explored. If the curative dose to the tumour remains the same, the side effects on surrounding tissues will be lower with protons. This in turn means fewer and less severe side effects, and presumably a higher quality of life. The estimate of the gains in quality of life is perhaps bold in the sense that we have assumed that about half of the quality of life effects of the radiation sequelae can be alleviated with proton therapy. On the other hand, the calculations indicate that the potential gains in survival mean more for the cost effectiveness than the potential gains in quality of life, as result of potential gains in long-term quality of life that, according to the literature, are not as large as one would perhaps expect. One explanation for this has already been offered: Long-term follow-up of the quality of life is tricky, since those who have the severest symptoms also have a higher mortality and represent less and less of the patient population over time. Another possible explanation is that people to some extent learn to live with their disease. This, of course, does not mean the

long-term side effects are not worth alleviating, since the pain is there even if you learn to live with it.

Table 7. Results from sensitivity analyses, per patient.

Sensitivity scenario	ΔCost¹ (SEK)	ΔQALY²	Cost per QALY
Base-case	33,400	1.02	32,700
High radiation cost*	55,600	1.02	54,500
Low radiation cost*	28,000	1.02	27,500
50% less favourable hazard rate	35,000	0.61	57,400
75% less favourable hazard rate	36,200	0.30	120,700
90% less favourable hazard rate	36,700	0.16	229,400
25% more favourable hazard rate	31,800	1.43	22,200
50% more favourable hazard rate	30,600	1.73	17,700
No dentistry cost savings	66,700	1.02	65,400
Gain in utility, but no survival advantage	37,400	0.18	208,800
Gain in utility, and base-case survival advantage	33,400	1.24	27,000

*For further explanation of the radiation costs, see appendix F.

¹ Cost of proton radiation – cost of conventional radiation

² Outcome for proton radiation – Outcome for conventional radiation

The values of the cost-effectiveness ratios in Table 7 are all well below a reasonable threshold for the cost-effectiveness ratio of about 500 000 SEK/QALY²¹². This means that even if the gain in survival would be smaller than estimated here, proton therapy would still be a cost-effective treatment option. For example, if the hazard rate with proton therapy improves by only 2.4% compared to conventional therapy (i.e. a 90% less favourable hazard rate than in the base case), proton therapy would still be a cost-effective option.

Medulloblastoma

The analyses were conducted for a cohort of 5-year old children in Sweden diagnosed with medulloblastoma. The model structure is presented in appendix E.

Six types of adverse events were included in the model: hearing loss, IQ loss, hypothyroidism, growth hormone deficiency, osteoporosis, cardiac disease and subsequent cancers. Risks of death were divided into normal death, death due to tumour recurrence, treatment related cardiac death, treatment related subsequent tumour death or treatment related other death.

Estimation of mortality risks

The normal mortality rates were based on Swedish life tables. Increased mortality risks for children with medulloblastoma were estimated from a study by Mertens et al¹²⁵. The study analysed long-term risk of disease in survivors of childhood and adolescent cancer. 20,227 patients were analysed and the study included 208,947 person-year follow-up. This means that the average follow-up time was 10.3 years. The yearly absolute risks of death due to recurrence, subsequent cancer, cardiac disease and other deaths were 0.60, 0.11, 0.040 and 0.014. Patients in the Mertens study included 5-year survivors. It is assumed that radiation induced deaths appear after about 10 to 20 years after radiation and the calculated risks were therefore applied in the model from 10 to 20 years after the primary tumour. It should be noted however that the risks in the study by Mertens et al were average risks of all patients, i.e. both patients receiving and not receiving radiation. No information on the number of patients receiving radiation was available. The relative risks for death in patients receiving radiation were 2.1 for subsequent cancer, 1.3 for cardiac death and 1.3 for other deaths.

The mortality risk the first 5 years after the primary tumour was based on several studies that have estimated the 5-year survival rate in children with medulloblastoma to between 40% and 80%. We assumed a yearly mortality risk of 10% during the first 5 years in base case.

Beyond 20 years after the tumour we apply normal age-specific mortality rates for the Swedish population, which is a conservative estimate. Experience in other tumours reveal that the risk of secondary cancers continue beyond 20 years^{213,214}.

Estimation of adverse event risks

The risk of hearing loss was estimated to 13%, based on the incidence for patients receiving IMRT in a study by Huang et al¹³⁷. The average IQ loss was estimated to 17 points based on several studies estimating predicted IQ losses to be between 17 and 26 points^{140,138,215,139}. It was however assumed that only 50% of the hearing loss and 25% of the IQ loss could be related to radiation therapy.

The risk of hypothyroidism was estimated to 14%, based on the incidence in two studies by Gurney et al and by Ricardi et al^{127,131}. It was assumed that hypothyroidism occurred after 4 years, based on a study by Paulino et al, which found an average time to hypothyroidism of 41 months. The risk of growth hormone deficiency and osteoporosis were estimated to 18.7% and 1.7%, respectively, based on the incidences in a study by Gurney et al¹²⁷.

The risk of non-fatal cancers was estimated to 0.32%, based on studies by Miralbell and Mertens^{125,142,13}, and was applied between 10 and 20 years post treatment, i.e. the same time period as the risk of fatal secondary cancers.

Estimation of cost of adverse events

Mortality was not assumed to incur any costs, only reduction in life years and QALYs. It was assumed that some costs for the different adverse events were additive. However, costs for lost productivity were only assumed for IQ loss. This assumption was made to avoid double counting of the cost of lost productivity.

The yearly cost of severe hearing loss was estimated to 410,000 SEK and was applied between age of 5 and age of 18, based on the study by Mohr et al¹⁵⁶. The cost of hearing aid in Sweden was estimated to 10,000 SEK per patient¹⁵⁷. It was assumed in base case that 25% of the patient with hearing loss would have a hearing loss as severe as those assumed in the Mohr study, and the rest would only have costs for hearing aid. These assumptions were varied in sensitivity analyses.

The yearly cost of IQ loss was estimated to 5,300 SEK per IQ point, based on the study by Schwartz (1.763% of average labour cost of 302,000 SEK)¹⁵⁰. Since the cost was based on reduced earnings, we only applied the cost from the age of 20 until the age of 65 years. In sensitivity analyses we applied the same cost for IQ-loss from the age of 5 years and thereby assumed that the cost before the age of 20 was due to costs for personal assistant and personal school training, instead of for lost production.

The yearly cost of hypothyroidism was estimated to 1,049 SEK, based on a cost of 260 SEK for thyroxin substitution¹⁴⁹, a cost of 61 SEK for a yearly test for TSH²¹⁶ and a cost of 728 for a yearly physician visit¹⁸⁷.

The average yearly cost of growth hormone deficiency was estimated to 124,000 SEK up to the age of 19 and 12,400 SEK for older patients^{166,149}. The cost was based on the assumption that all children need growth hormone substitute up to the age of 19 and after this only 10% of the patients will need life long substitution. No cost of lost production for GHD was estimate, although studies have indicated that GHD is associated with lost productivity.

The yearly cost for osteoporosis was estimated to 3,340 SEK, based on a simulation model of osteoporosis²¹⁷. Osteoporosis mainly affects postmenopausal women¹⁷¹ and was assumed to start to give symptoms at the age of 50.

The cost of non-fatal secondary cancers was estimated to 180,000 SEK, based on the total health care cost for cancer treatments in Sweden. There are no specific costs available for cancers occurring in teen-agers and young adults.

Estimation of utility loss of adverse events

The baseline utility for healthy persons in Sweden was based on a study by Lundberg et al¹⁸⁵. Patients with different types of side effects were assumed to have a percentage reduction in utility.

The utility reduction for patients with hearing loss was estimated to 18%, based on a study by Bichey et al¹⁵³. No utility reduction for patients with IQ was assumed in base case, although it

is plausible that parents to children with IQ-loss may have reduced utility. In sensitivity analyses we tested assumptions where the IQ loss was associated with 5% or 10% reduction in utility. The utility reduction for patients with hypothyroidism was estimated to 10%, based on a study by Bona et al¹⁴⁸. The utility reduction was, however, only applied during the first year after hypothyroidism diagnosis.

The utility reduction for patients with growth hormone deficiency was estimated to 20%, based on an assumption of the health loss. The utility reduction for patients with osteoporosis was estimated to 2%, based on a simulation model of osteoporosis²¹⁷. Patients with osteoporosis only had a reduction in utility from the age of 50.

Risk reduction with proton therapy

The relative risks for death in patients receiving radiation were estimated to 0.48 for treatment-related subsequent cancer and to 0.77 for treatment-related cardiac and other death¹²⁵.

The risk reduction for hearing loss, hypothyroidism, growth hormone deficiency, IQ loss and osteoporosis was estimated to 88%, based on a study by Miralbell et al^{142,13}.

Results from simulation

Results are presented for a cohort of 5-year old children with medulloblastoma, treated with either conventional or proton radiation. Figure 6 shows a survival curve for the cohort, starting at 5 years.

Figure 6. Survival curve, medulloblastoma cohort

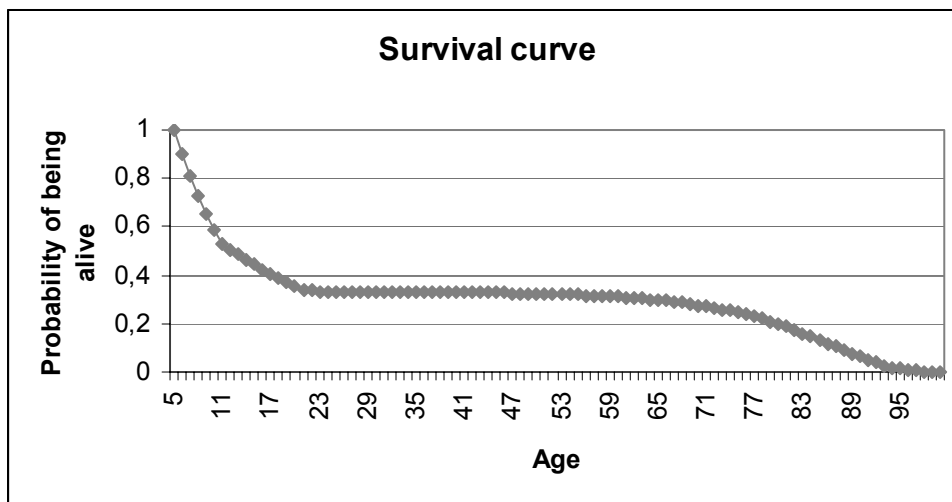


Table 8 shows the average results per patient.

Table 8. Results from medulloblastoma model, per patient

	Conventional	Proton	Difference
Radiation cost	39000	96500	57500
Cost from adverse events	299506	36759	-262747
Total cost	338506	133259	-205247
LYG ¹	12,842	12,948	0,106
QALYs	11,377	11,932	0,555

¹ LYG = Life years gained

Table 9 shows the number of events per 100 patients.

Table 9. Event outcome, per 100 patients

	Hearing loss	Hypothyroidism	Osteoporosis	GHD ¹	Non-fatal secondary cancer	Radiation induced deaths ²
Conventional	5,85	6,95	0,33	16,99	1,10	2,15
Proton	0,75	1,11	0,05	1,96	0,50	1,49
<i>Difference</i>	5,10	5,84	0,28	15,03	0,60	0,66

¹ GHD = Growth hormone deficiency

² Due to cardiac disease, secondary tumour or other diseases

Table 10 shows the cost for conventional radiation divided into the different sources. The result shows that IQ loss and GHD contribute to the largest part of the cost difference.

Table 10. Distribution of cost difference (proton – conventional radiation)

Cost source	Cost difference (SEK)
<i>Total difference</i>	-205247
Radiation	57500
IQ loss	-104964
Hearing loss	-31349
GHD	-124832
Hypothyroidism	-875
Secondary cancers	-232
Osteoporosis	-48

Sensitivity analyses were performed where the parameters in the model were varied. The results are presented in table 11.

Table 11. Results from sensitivity analyses, per patient

Sensitivity scenario	Δ Cost¹	Δ LYG²	Δ QALY²
<i>Base case results</i>	-205247	0,106	0,555
<i>Radiation induced death and cancers applied for 20 years (base case 10 years)</i>	-201084	0,170	0,603
<i>Lower radiation cost (89,978 and 37,887 SEK)*</i>	-210656	0,106	0,555
<i>Higher radiation cost (108,487 and 28,504 SEK)*</i>	-182764	0,106	0,555
<i>Relative risk of subsequent cancers (base case 0.48)</i>			
0,65	-205047	0,095	0,545
0,83	-204848	0,084	0,535
1	-204648	0,073	0,525
<i>Relative risk of adverse events (base case 0.12)</i>			
0,41	-117003	0,106	0,401
0,71	-28825	0,106	0,247
1	59287	0,106	0,093
<i>IQ loss (base case 4,25 points)</i>			
<i>3 points</i>	-174375	0,106	0,555
<i>10 points</i>	-347257	0,106	0,555
<i>Utility reduction from IQ loss</i>			
<i>5% all years</i>	-205247	0,106	1,100
<i>10% all years</i>	-205247	0,106	1,646
<i>Cost of IQ loss from the age of 5</i>	-341978	0,106	0,555
<i>Risk of GHD (base case 100%)</i>			
<i>50% of base case</i>	-142966	0,106	0,381
<i>Cost of hearing loss (base case 100%)</i>			
<i>0% of base case</i>	-173898	0,106	0,555
<i>25% of base case</i>	-181735	0,106	0,555
<i>75% of base case</i>	-197410	0,106	0,555
<i>Cost of GHD (base case 100%)</i>			
<i>0% of base case</i>	-80415	0,106	0,555
<i>25% of base case</i>	-111623	0,106	0,555
<i>75% of base case</i>	-174039	0,106	0,555
<i>Cost of IQ loss (base case 100%)</i>			
<i>0% of base case</i>	-100283	0,106	0,555
<i>25% of base case</i>	-126524	0,106	0,555
<i>75% of base case</i>	-179006	0,106	0,555

*For further explanation of the radiation costs, see appendix F.

¹ Cost of proton radiation – cost of conventional radiation

² Outcome for proton radiation – Outcome for conventional radiation

The results from the sensitivity analyses show that the results were fairly stable. The adverse events contributing to the largest part of the costs, i.e. IQ reduction and GHD, were the most important parameters. A life long reduction in utility for IQ loss, results in a large increase in gained QALYs.

Cost-effectiveness of proton therapy

The four models presented above were used to calculate the total costs and effects of using conventional versus proton radiation therapy. The number of patients undergoing the two therapies was based on estimation of the patient population targeted for proton therapy.

Breast cancer

Of all breast cancer receiving radiation in Sweden, about 49% is in stage II, 6% in stage III and the remaining 55% in stadium I. Proton therapy is primarily indicated for left sided breast cancer in stages II and III, although the risk of lung complication is also reduced in right sided breast cancer. It is estimated that about 900 patients in Sweden each years has a left sided breast cancer in stages II or III. Of these about 600 are under 70 years and 300 of these have undergone breast conservative surgery. We assumed that 300 breast cancer patients per year would be target for proton therapy. We also assumed that a population with higher risk of cardiac event (corresponding to a total risk of radiation induced cardiac death of 3.5%) would be the target for proton therapy. The increased total cost for this patient population was calculated to about 62,600 SEK per patient, based on the results from the simulation model. The total numbers of gained QALYs were calculated to 0.31 per patient, corresponding to a cost per QALY of about 202,000 SEK.

Prostate cancer

Prostate cancer patients who have a locally advanced tumour with no evidence of metastatic disease (T3N0, PSA 10-20) were assumed to be the target population. We assumed that 300 prostate cancer patients per year would be treated with proton therapy. It is however possible that more patients could be target for proton therapy, e.g. all patients with Gleason sum>7.

The increased total cost for these patients was in base case calculated to about 70,800 SEK per patient, based on the results from the simulation model. The total numbers of gained QALYs were calculated to 0.30 per patient, corresponding to a cost per QALY of about 239,000 SEK.

Head and neck cancer

We assumed that 300 head and neck cancer patients would be target for proton therapy.

The increased total cost for these patients was in base case calculated to about 33,400 SEK per patient, based on the results from the simulation model. The total numbers of gained QALYs were calculated to 1.02 per patient, corresponding to a cost per QALY of about 33,000 SEK.

Medulloblastoma

We assumed that 25 medulloblastoma patients would be target for proton therapy.

The reduced total cost for these patients was in base calculated to about 205,000 SEK per patient, based on the results from the simulation model. The total numbers of gained QALYs were calculated to 0.555 per patient. Proton therapy thus dominated (i.e. had both lower cost and better effect) conventional therapy.

Table 12. Proton vs. conventional therapy outcome in base case^{*}, per year**

	Breast cancer	Prostate cancer	Head & neck cancer	Medulloblastoma	Total
Number of patients per year	300	300	300	25	925
Δ Cost [*]	62551	70835	33400	-205247	
Δ QALY [*]	0,309	0,2965	1,02	0,555	
Cost per QALY	202430	238904	32745	Cost saving	
Total cost difference (MSEK) ^{**}	18,8	21,3	10,0	-5,1	44,9
Total difference in QALYs ^{**}	92,7	89,0	306,0	13,9	502

^{*} Per patient, proton – conventional radiation

^{**} For all treated patient during one year

^{***} For breast cancer, the risk of cardiac death averaged 3.5%. Approximately 300 such patients receive radiotherapy per year in Sweden

Table 12 shows the total cost and benefit of a proton therapy facility. The table shows that the proton therapy increases the cost with about 45 MSEK per year, and leads to about 502 gained QALYs per year. This corresponds to an average cost-effectiveness ratio of 89,500 SEK per QALY gained.

If the value of a gained QALY is estimated to 500,000 SEK²¹², the total yearly net benefit can be calculated to about 206 MSEK. This thus indicates that investment in a proton facility may be considered cost-effective under the assumptions presented above. It should be noted that this result is based on the assumption that the four types of cancers were the only ones treated. This will not be the case.

Discussion

This study presents an assessment of the potential benefit and cost-effectiveness of proton therapy compared to conventional radiation. Four types of cancers were selected as targets for proton therapy.

The literature on the four different forms of cancers is large, but the information about benefits of proton therapy is virtually lacking. There is also a lack of information on health economics data, i.e. on costs and utilities from radiation. This means that the estimates used in the assessment had to be based on more or less uncertain assumptions.

Another complicating issue is that the assessment was based on an assumed life time of 30 years for the proton therapy facility. It is not known how the development of new treatment technologies in the field of cancer will be. New effective treatments could affect the assumptions used in the assessment. However, it is likely that a proton therapy facility may last for well beyond 30 years. Improvements may also be seen using protons. It is thus unknown whether further developments in cancer therapy will change the cost-effectiveness relations in either direction.

The results from this study indicate that proton therapy is a cost-effective treatment, if appropriate risk groups are chosen as target for proton therapy, and that an investment in a proton therapy facility may be cost-effective compared to using conventional radiation. It is plausible that patients targeted for proton therapy would be even more selected and thus be at high risk of adverse reactions, which would mean that the benefit from proton therapy would increase.

The large uncertainty around the variables included in the assessment makes it necessary to perform extensive sensitivity analyses to see how different assumptions could affect the results. It is, however, complicated to analyse the total uncertainty for a large number of variables. We presented the results of a selection of different sensitivity assumptions and the results showed that the results were fairly stable. A couple of key assumptions could be distinguished, e.g. the importance of the risk of cardiac events in breast cancer patients and the effect of proton therapy on prostate and head & neck cancer death.

Of the four cancer sites selected for this investigation, only one, prostate cancer, is by tradition considered suitable target for proton therapy. The three other sites, all have a potential to be better treated with protons, but clinical documentation of favourable effects are not documented, only assumed. Classical proton therapy targets, like tumours in the base of the skull, were not included. Although not known, it may be possible that the cost-effectiveness is better in these tumours than in the ones studied here.

Appendix A

Markov models

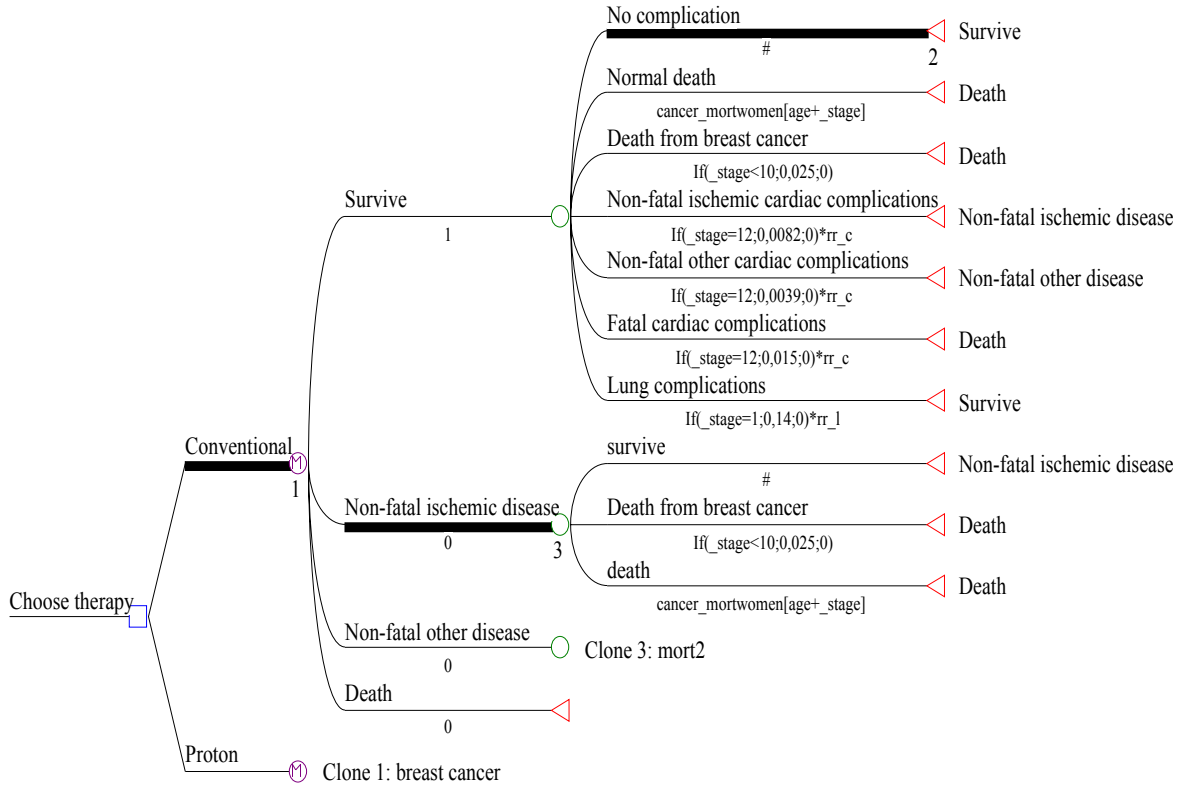
Markov models are a certain type of state-transition simulation models. The models are divided into different states based on, for example, the current health status of the patient. The states are mutually exclusive and collectively exhaustive. The most important assumption of the Markov model is that future events only depend on the current state the patient is in, and not on prior events^{218,219}. Markov models are particularly suitable for modelling disease progression in chronic diseases. The models can be analysed with cohort or Monte Carlo simulations.

The cohort simulation approach considers a hypothetical cohort of persons which all begins the process with some determined distribution among the states. In the following cycle the cohort will be divided among the states according to transition probabilities, which gives a new distribution of the cohort among the states. This will continue in the subsequent cycles until the process has reached its cycle limit.

Monte Carlo simulation technique is method sometimes used in modelling. There are two types of Monte-Carlo simulations: first-order and second-order simulation. In a first-order simulation it is possible to retain memory of previous events by evaluating one patient at a time. This can be useful when for example costs and effects depend on occurrence of, or time since, previous events. By evaluating one patient at a time, instead of the whole group as in Markov cohort simulation, there will be random variation in individual outcomes (called first-order uncertainty). To achieve stable results a number of iterations have to be carried out. Second-order Monte-Carlo simulations take the uncertainty in the underlying parameters of the model into account by allowing some or preferably all of them to vary over a given range with a given distribution. By simulating a patient sample from the selected distributions a number of times distributions of costs and effects are obtained, which makes it possible produce acceptability curves and cost-effectiveness planes. In order to produce accurate results in Monte Carlo simulations it is important to have good estimates of the mean and variances of the underlying parameters.

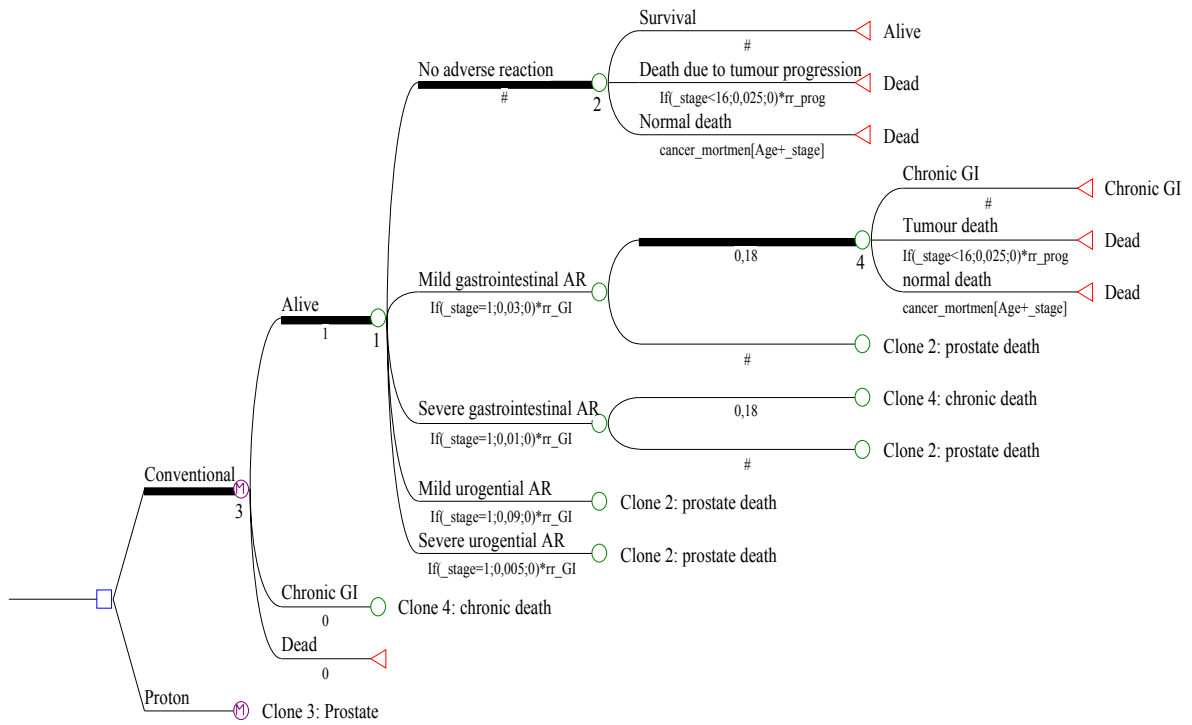
Appendix B

Breast cancer model structure



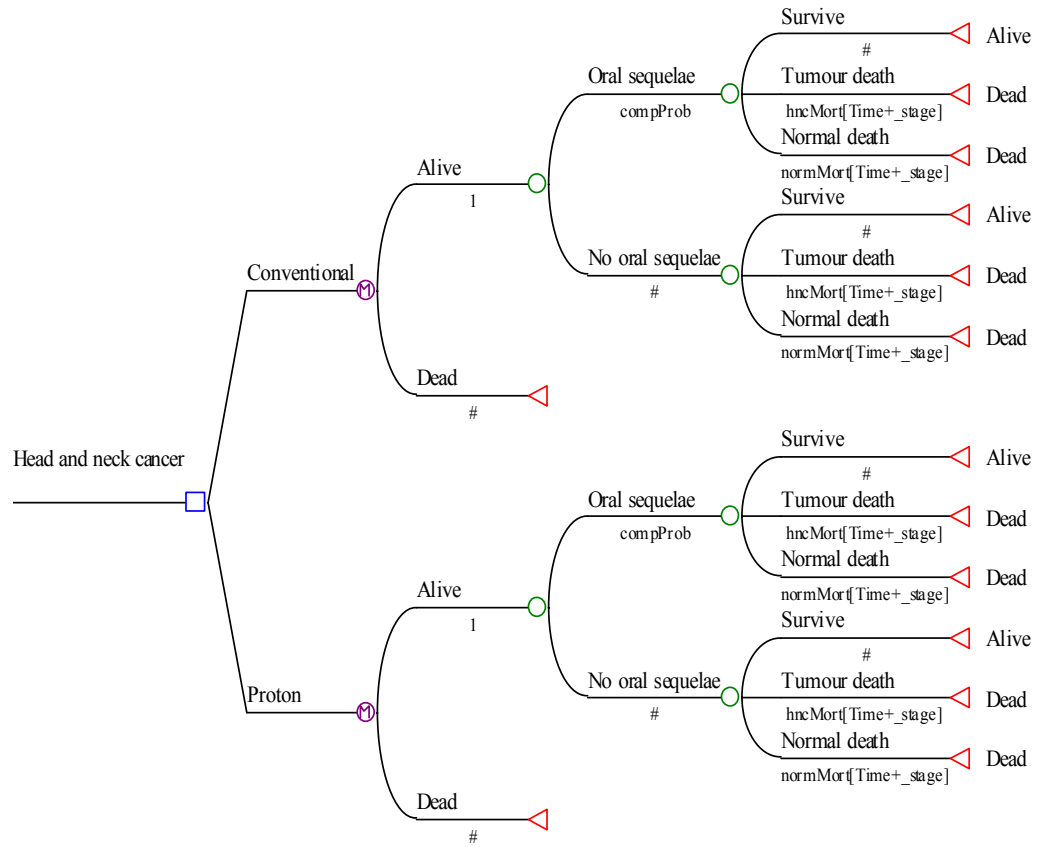
Appendix C

Prostate cancer model structure



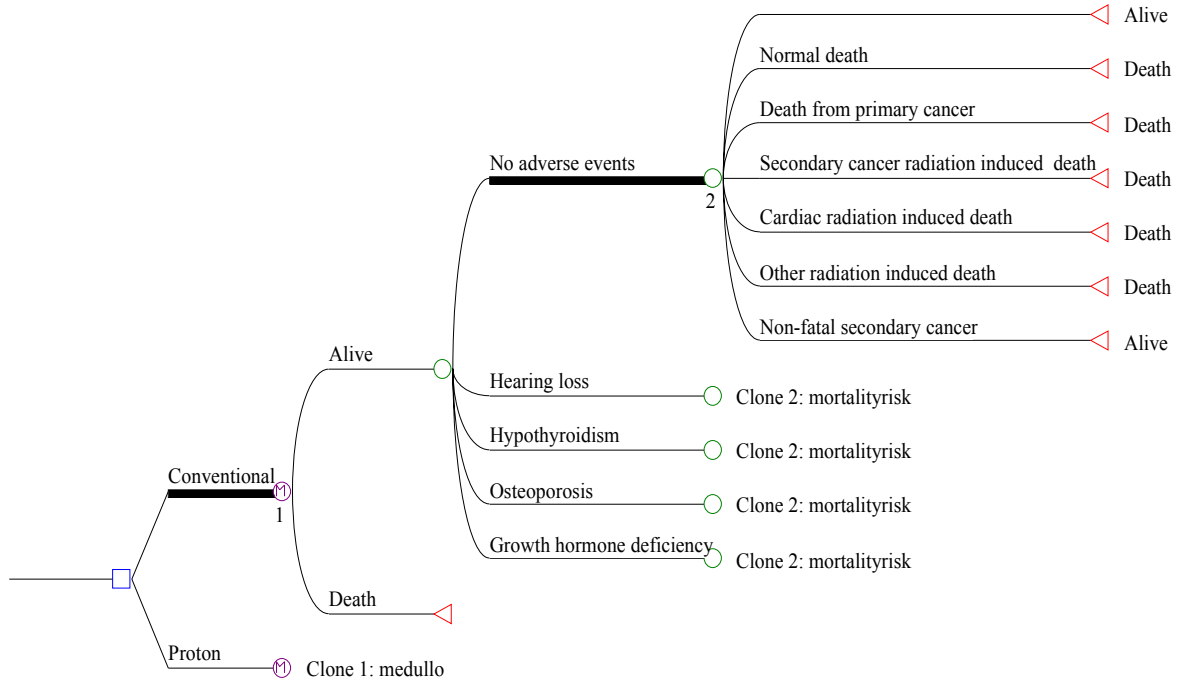
Appendix D

Head and neck cancer model structure



Appendix E

Simplified description of medulloblastoma model structure



Appendix F

Appendix F presents some sensitivity calculations for the cost of the radiation therapies. Only the base case, and the high and low estimates were included in the analyses above.

Table F1. The difference in costs between proton and conventional radiation therapy:

<i>Basecase</i>	<i>30 year lifetime</i>		
	Proton	Conventional	Difference
Medulloblastoma	96,463	38,978	57,485
Breast	104,583	38,978	65,605
Prostate	116,083	44,679	71,404
Head & Neck	112,023	44,679	67,344

<i>High estimate</i>	<i>20 year lifetime + High investment cost</i>		
	<i>No investments in state-of-the-art conventional capacity</i>		
	Proton	Conventional	Difference
Medulloblastoma	108,487	28,504	79,983
Breast	116,607	28,504	88,103
Prostate	128,107	34,205	93,902
Head & Neck	124,047	34,205	89,842

<i>Low estimate</i>	<i>40 year lifetime + Low investment cost</i>		
	Proton	Conventional	Difference
Medulloblastoma	89,978	37,887	52,091
Breast	98,098	37,887	60,211
Prostate	109,598	43,588	66,010
Head & Neck	105,538	43,588	61,950

Table F2. Further sensitivity analyses of the difference in costs:

<i>Basecase</i>	Interest rate		Number of patients		Cost per fraction	
	3%	7%	1100	900	2100	2600
Medulloblastoma	51,340	64,289	53,859	59,385	52,485	64,985
Breast	59,460	72,409	61,979	67,505	60,605	73,105
Prostate	65,259	78,208	67,778	73,304	65,404	80,404
Head & Neck	61,199	74,148	63,718	69,244	61,344	76,344

<i>High estimate</i>						
Medulloblastoma	71,706	88,974	73,494	83,382	74,983	87,483
Breast	79,826	97,094	81,614	91,502	83,103	95,603
Prostate	85,625	102,893	87,413	97,301	87,902	102,902
Head & Neck	81,565	98,833	83,353	93,241	83,842	98,842

<i>Low estimate</i>						
Medulloblastoma	46,140	58,721	49,151	53,630	47,091	59,591
Breast	54,260	66,841	57,271	61,750	55,211	67,711
Prostate	60,059	72,640	63,070	67,549	60,010	75,010
Head & Neck	55,999	68,580	59,010	63,489	55,950	70,950

References

1. Hjelmgren J, Berggren F, Andersson F (2001) Health economic guidelines--similarities, differences and some implications. *Value Health* 4: 225-50.
2. Glimelius B, Isacson U, Blomquist E, Grusell E, Jung B, Montelius A (1999) Potential gains using high-energy protons for therapy of malignant tumours. *Acta Oncol* 38: 137-45.
3. Wilson R (1946) Radiological use of fast protons. *Radiology* 47: 487-91.
4. Suit HD (2003) Protons to replace photons in external beam radiation therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15: S29-31.
5. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S (2000) Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. *Br J Radiol* 73: 459-69.
6. Gagliardi G, Bjohle J, Lax I, Ottolenghi A, Eriksson F, Liedberg A, et al. (2000) Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 373-81.
7. Gagliardi G, Lax I, Ottolenghi A, Rutqvist LE (1996) Long-term cardiac mortality after radiotherapy of breast cancer--application of the relative seriality model. *Br J Radiol* 69: 839-46.
8. Helgesen F, Holmberg L, Johansson JE, Bergstrom R, Adami HO (1996) Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988: evidence of increasing diagnosis of nonlethal tumors. *J Natl Cancer Inst* 88: 1216-21.
9. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. (1995) Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 3-12.
10. Slater JD, Yonemoto LT, Rossi CJ, Jr., Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, et al. (1998) Conformal proton therapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 299-304.
11. Zagars GK, Pollack A (1995) Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate-specific antigen and disease outcome. *Urology* 45: 476-83.
12. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC (1997) Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 79: 1370-80.
13. Miralbell R, Lomax A, Russo M (1997) Potential role of proton therapy in the treatment of pediatric medulloblastoma/primitive neuro-ectodermal tumors: spinal theca irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 805-11.
14. Cancer incidence in Sweden 2000 (2000) National Board of Health and Welfare: Stockholm
15. Cancer numbers (2001) National Board of Health and Welfare: Stockholm
16. Strålbehandling vid cancer. Rapport nr 162/2 (2003) The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU): Linköping
17. Möller T, Brorsson B, Ceberg J (2003) A prospective survey of radiotherapy practice 2001 in Sweden. *Acta Oncol* (in press).
18. Host H, Brennhovd IO, Loeb M (1986) Postoperative radiotherapy in breast cancer--long-term results from the Oslo study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 727-32.
19. Rutqvist LE, Pettersson D, Johansson H (1993) Adjuvant radiation therapy versus surgery alone in operable breast cancer: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Radiother Oncol* 26: 104-10.

20. Hojris I, Overgaard M, Christensen JJ, Overgaard J (1999) Morbidity and mortality of ischaemic heart disease in high-risk breast-cancer patients after adjuvant postmastectomy systemic treatment with or without radiotherapy: analysis of DBCG 82b and 82c randomised trials. *Radiotherapy Committee of the Danish Breast Cancer Cooperative Group. Lancet* 354: 1425-30.
21. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Schulze K, Holowaty E (1999) Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 755-62.
22. Rutqvist LE, Lax I, Fornander T, Johansson H (1992) Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 887-96.
23. Hernberg M, Virkkunen P, Maasilta P, Keyrilainen J, Blomqvist C, Bergh J, et al. (2002) Pulmonary toxicity after radiotherapy in primary breast cancer patients: results from a randomized chemotherapy study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 128-36.
24. Hurkmans CW, Borger JH, Bos LJ, van der Horst A, Pieters BR, Lebesque JV, et al. (2000) Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. *Radiother Oncol* 55: 145-51.
25. Hurkmans CW, Cho BC, Damen E, Zijp L, Mijnheer BJ (2002) Reduction of cardiac and lung complication probabilities after breast irradiation using conformal radiotherapy with or without intensity modulation. *Radiother Oncol* 62: 163-71.
26. Lind PA, Pagnanelli R, Marks LB, Borges-Neto S, Hu C, Zhou SM, et al. (2003) Myocardial perfusion changes in patients irradiated for left-sided breast cancer and correlation with coronary artery distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 914-20.
27. Gyenes G (1998) Radiation-induced ischemic heart disease in breast cancer--a review. *Acta Oncol* 37: 241-6.
28. Gyenes G, Rutqvist LE, Liedberg A, Fornander T (1998) Long-term cardiac morbidity and mortality in a randomized trial of pre- and postoperative radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Radiother Oncol* 48: 185-90.
29. Lind PA, Rosfors S, Wennberg B, Glas U, Bevegard S, Fornander T (1998) Pulmonary function following adjuvant chemotherapy and radiotherapy for breast cancer and the issue of three-dimensional treatment planning. *Radiother Oncol* 49: 245-54.
30. Johansson J, Isacson U, Lindman H, Montelius A, Glimelius B (2002) Node-positive left-sided breast cancer patients after breast-conserving surgery: potential outcomes of radiotherapy modalities and techniques. *Radiother Oncol* 65: 89-98.
31. Lomax AJ, Boehringer T, Coray A, Egger E, Goitein G, Grossmann M, et al. (2001) Intensity modulated proton therapy: a clinical example. *Med Phys* 28: 317-24.
32. Lomax AJ, Cella L, Weber D, Kurtz JM, Miralbell R (2003) Potential role of intensity-modulated photons and protons in the treatment of the breast and regional nodes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 785-92.
33. Darby S, McGale P, Peto R, Granath F, Hall P, Ekbom A (2003) Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. *Bmj* 326: 256-7.
34. Myocardial infarctions in Sweden 1987-1996 (1998) The National Board of Health and Welfare: Stockholm
35. Taghian AG, Assaad SI, Niemierko A, Kuter I, Younger J, Schoenthaler R, et al. (2001) Risk of pneumonitis in breast cancer patients treated with radiation therapy and combination chemotherapy with paclitaxel. *J Natl Cancer Inst* 93: 1806-11.

36. Lind PA, Gagliardi G, Wennberg B, Fornander T (1997) A descriptive study of pulmonary complications after postoperative radiation therapy in node-positive stage II breast cancer. *Acta Oncol* 36: 509-15.
37. Skoczylas JZ, Bentzen SM, Overgaard M, Overgaard J (2000) Time course of radiological lung density changes after postmastectomy radiotherapy. *Acta Oncol* 39: 181-7.
38. Jackson A, Kutcher GJ, Yorke ED (1993) Probability of radiation-induced complications for normal tissues with parallel architecture subject to non-uniform irradiation. *Med Phys* 20: 613-25.
39. Kutcher GJ, Burman C (1989) Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1623-30.
40. Lyman JT (1985) Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res Suppl* 8: S13-9.
41. Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, Belderbos JS, Boersma LJ, Schilstra C, et al. (2003) Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 724-35.
42. Muren LP, Maurstad G, Hafslund R, Anker G, Dahl O (2002) Cardiac and pulmonary doses and complication probabilities in standard and conformal tangential irradiation in conservative management of breast cancer. *Radiother Oncol* 62: 173-83.
43. Zethraeus N, Molin T, Henriksson P, Jonsson B (1999) Costs of coronary heart disease and stroke: the case of Sweden. *J Intern Med* 246: 151-9.
44. National inpatient care statistics (2002) National Board of Health and Welfare (Socialstyrelsen, EpC): Stockholm
45. Capomolla S, Febo O, Ceresa M, Caporotondi A, Guazzotti G, La Rovere M, et al. (2002) Cost/utility ratio in chronic heart failure: comparison between heart failure management program delivered by day-hospital and usual care. *J Am Coll Cardiol* 40: 1259-66.
46. Cohen DJ, Taira DA, Berezin R, Cox DA, Morice MC, Stone GW, et al. (2001) Cost-effectiveness of coronary stenting in acute myocardial infarction: results from the stent primary angioplasty in myocardial infarction (stent-PAMI) trial. *Circulation* 104: 3039-45.
47. Nicholson T, McGuire A, Milne R (2001) Cost-utility of enoxaparin compared with unfractionated heparin in unstable coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord* 1: 2.
48. Fan M, Marks LB, Lind P, Hollis D, Woel RT, Bentel GG, et al. (2001) Relating radiation-induced regional lung injury to changes in pulmonary function tests. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 311-7.
49. Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Reyes-Molyneux NJ, Bush DA, Antoine JE, et al. (1999) Conformal proton therapy for early-stage prostate cancer. *Urology* 53: 978-84; discussion 84-5.
50. Altwein J, Ekman P, Barry M, Biermann C, Carlsson P, Fossa S, et al. (1997) How is quality of life in prostate cancer patients influenced by modern treatment? The Wallenberg Symposium. *Urology* 49: 66-76.
51. Cho KH, Khan FM, Levitt SH (1999) Cost-benefit analysis of 3D conformal radiation therapy--treatment of prostate cancer as a model. *Acta Oncol* 38: 603-11.
52. Fransson P, Damber JE, Tomic R, Modig H, Nyberg G, Widmark A (2001) Quality of life and symptoms in a randomized trial of radiotherapy versus deferred treatment of localized prostate carcinoma. *Cancer* 92: 3111-9.

53. Tralins K, Wallner K (1999) Follow-up costs after external radiation for low risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 323-6.
54. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A, et al. (1999) Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 85: 2460-8.
55. Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmuchowski CF, Stromberg JS, Martinez AA (1998) The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. American Society of Therapeutic Radiology and Oncology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 267-72.
56. Kwan W, Pickles T (2002) In regard to Kupelian et al.: impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. *IJROBP* 2002;52:704-711. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1577-9; author reply 9.
57. Pollack A, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE, Uzzo R, Horwitz EM (2003) Biochemical failure as a determinant of distant metastasis and death in prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 19-23.
58. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Patel C, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, et al. (2002) Impact of biochemical failure on overall survival after radiation therapy for localized prostate cancer in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 704-11.
59. Moul JW (2002) Radical prostatectomy versus radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma: the butcher and the baker selling their wares. *Cancer* 95: 211-4.
60. Roach M, 3rd (2002) Radical prostatectomy or external beam radiotherapy: one step forward or two steps back? *Cancer* 95: 215-8.
61. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, et al. (2002) Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era. *Cancer* 95: 281-6.
62. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, Blute ML, Cox R, Middleton RG, et al. (2001) Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 91: 2302-14.
63. Lu-Yao GL, Yao SL (1997) Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet* 349: 906-10.
64. Keyser D, Kupelian PA, Zippe CD, Levin HS, Klein EA (1997) Stage T1-2 prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level ≤ 10 ng/ml: radiation therapy or surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 723-9.
65. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA (2002) Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer* 95: 2302-7.
66. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA (2002) Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 20: 3376-85.
67. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, Kestin LL, Balasubramaniam M, Diokno AC, et al. (2000) A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution. *Cancer* 88: 425-32.

68. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, et al. (1999) Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis. *Jama* 281: 1598-604.
69. Petrovich Z, Lieskovsky G, Stein JP, Huberman M, Skinner DG (2002) Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. *BJU Int* 89: 604-11.
70. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. (2001) High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 166: 876-81.
71. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA (2000) Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 55: 85-90.
72. Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D (2000) Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 18: 2740-6.
73. Sandblom G, Dufmats M, Varenhorst E (2000) Long-term survival in a Swedish population-based cohort of men with prostate cancer. *Urology* 56: 442-7.
74. Cella L, Lomax A, Miralbell R (2001) Potential role of intensity modulated proton beams in prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 217-23.
75. Verellen D, Linthout N, Soete G, Van Acker S, De Roover P, Storme G (2002) Considerations on treatment efficiency of different conformal radiation therapy techniques for prostate cancer. *Radiother Oncol* 63: 27-36.
76. Egawa S, Shimura S, Irie A, Kitano M, Nishiguchi I, Kuwao S, et al. (2001) Toxicity and health-related quality of life during and after high dose rate brachytherapy followed by external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 31: 541-7.
77. Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR (2001) Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 988-93.
78. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, et al. (2001) Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 19: 2517-26.
79. Hanlon AL, Watkins Bruner D, Peter R, Hanks GE (2001) Quality of life study in prostate cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy: comparing late bowel and bladder quality of life symptoms to that of the normal population. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 51-9.
80. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, et al. (1999) Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 17: 517-22.
81. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, et al. (2002) High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 1111-6.
82. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Willoughby TR (2002) Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: absolute or relative rectal volume? *Cancer J* 8: 62-6.

83. Kupelian PA, Reddy CA, Carlson TP, Altsman KA, Willoughby TR (2002) Preliminary observations on biochemical relapse-free survival rates after short-course intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 904-12.
84. Gardner BG, Zietman AL, Shipley WU, Skowronski UE, McManus P (2002) Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 167: 123-6.
85. al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, Svensson C, Wersall P, Steineck G (2002) Long-term symptoms after external beam radiation therapy for prostate cancer with three or four fields. *Acta Oncol* 41: 532-42.
86. Adolfsson J, Helgason AR, Dickman P, Steineck G (1998) Urinary and bowel symptoms in men with and without prostate cancer: results from an observational study in the Stockholm area. *Eur Urol* 33: 11-6.
87. Widmark A, Fransson P, Tavelin B (1994) Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer* 74: 2520-32.
88. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, et al. (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 353: 267-72.
89. Lilleby W, Fossa SD, Waehre HR, Olsen DR (1999) Long-term morbidity and quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing definitive radiotherapy or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 735-43.
90. Chism DB, Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Mitra RK, Hanks GE (2003) Late morbidity profiles in prostate cancer patients treated to 79-84 Gy by a simple four-field coplanar beam arrangement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 71-7.
91. Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, et al. (2002) Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 1314-21.
92. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, Hanlon AL, Peter RS, Hanks GE (1997) Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 3-11.
93. Crook J, Esche B, Futter N (1996) Effect of pelvic radiotherapy for prostate cancer on bowel, bladder, and sexual function: the patient's perspective. *Urology* 47: 387-94.
94. Cho KH, Lee CK, Levitt SH (1995) Proctitis after conventional external radiation therapy for prostate cancer: importance of minimizing posterior rectal dose. *Radiology* 195: 699-703.
95. Albertsen PC, Nease RF, Jr., Potosky AL (1998) Assessment of patient preferences among men with prostate cancer. *J Urol* 159: 158-63.
96. Saigal CS, Gornbein J, Reid K, Litwin MS (2002) Stability of time trade-off utilities for health states associated with the treatment of prostate cancer. *Qual Life Res* 11: 405-14.
97. Krahn M, Ritvo P, Irvine J, Tomlinson G, Bremner KE, Bezjak A, et al. (2003) Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. *Med Care* 41: 153-64.
98. Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL (2001) A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with

- radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 614-23.
99. Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA (2003) Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. *Dis Colon Rectum* 46: 247-59.
 100. Grover SA, Coupal L, Zowall H, Rajan R, Trachtenberg J, Elhilali M, et al. (2000) The economic burden of prostate cancer in Canada: forecasts from the Montreal Prostate Cancer Model. *Cmaj* 162: 987-92.
 101. Grover SA, Zowall H, Coupal L, Krahn MD (1999) Prostate cancer: 12. The economic burden. *Cmaj* 160: 685-90.
 102. Helgesen F, Andersson SO, Gustafsson O, Varenhorst E, Goben B, Carnock S, et al. (2000) Follow-up of prostate cancer patients by on-demand contacts with a specialist nurse: a randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 34: 55-61.
 103. Holmberg H, Carlsson P, Kalman D, Varenhorst E (1998) Impact on health service costs of medical technologies used in management of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 32: 195-9.
 104. Holmberg H, Carlsson P, Lofman O, Varenhorst E (1998) Economic evaluation of screening for prostate cancer: a randomized population based programme during a 10-year period in Sweden. *Health Policy* 45: 133-47.
 105. Beemsterboer PM, de Koning HJ, Birnie E, van der Maas PJ, Schroder FH (1999) Advanced prostate cancer: course, care, and cost implications. *Prostate* 40: 97-104.
 106. Hammerlid E, Silander E, Hornestam L, Sullivan M (2001) Health-related quality of life three years after diagnosis of head and neck cancer--a longitudinal study. *Head Neck* 23: 113-25.
 107. Hammerlid E, Taft C (2001) Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer* 84: 149-56.
 108. Berrino F, Gatta G (1998) Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *Eur J Cancer* 34: 2154-61.
 109. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, et al. (1998) Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 82: 1367-75.
 110. Stupp R, Chung T, Collins S, Dougherty M, Weichselbaum R, Vokes E (2000) *Head and neck. Clinical Oncology*, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone.
 111. Lacy PD, Piccirillo JF, Merritt MG, Zequeira MR (2000) Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 253-8.
 112. Selke B, Allenet B, Berceze C, Bogillot O, Lebrun T, Lefebvre JL (2001) [Economic assessments of head and neck cancers: a review]. *Bull Cancer* 88: 759-64.
 113. Pfister DG, Ruchlin HS, Elkin EB (1997) Economic considerations in the care of patients with head and neck malignancies. *Curr Opin Oncol* 9: 241-6.
 114. Piccirillo JF (2000) Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope* 110: 593-602.
 115. Funk GF, Hoffman HT, Karnell LH, Ricks JM, Zimmerman MB, Corbae DP, et al. (1998) Cost-identification analysis in oral cavity cancer management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 118: 211-20.
 116. Tan L, Greener CC, Seikaly H, Rassekh CH, Calhoun KH (1999) Role of screening chest computed tomography in patients with advanced head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 120: 689-92.

117. van Agthoven M, van Ineveld BM, de Boer MF, Leemans CR, Knegt PP, Snow GB, et al. (2001) The costs of head and neck oncology: primary tumours, recurrent tumours and long-term follow-up. *Eur J Cancer* 37: 2204-11.
118. Freeman CR, Taylor RE, Kortmann RD, Carrie C (2002) Radiotherapy for medulloblastoma in children: a perspective on current international clinical research efforts. *Med Pediatr Oncol* 39: 99-108.
119. Sun LM, Yeh SA, Wang CJ, Huang EY, Chen HC, Hsu HC, et al. (2002) Postoperative radiation therapy for medulloblastoma--high recurrence rate in the subfrontal region. *J Neurooncol* 58: 77-85.
120. Kiltie AE, Lashford LS, Gattamaneni HR (1997) Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old. *Med Pediatr Oncol* 28: 348-54.
121. Archambeau JO, Slater JD, Slater JM, Tangeman R (1992) Role for proton beam irradiation in treatment of pediatric CNS malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 287-94.
122. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. (2000) Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol* 18: 3004-11.
123. Hall EJ, Wu CS (2003) Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56: 83-8.
124. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Jonmundsson G, et al. (2000) Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 88: 672-8.
125. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Jr., Ruccione K, et al. (2001) Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19: 3163-72.
126. Moller TR, Garwicz S, Barlow L, Falck Winther J, Glatte E, Olafsdottir G, et al. (2001) Decreasing late mortality among five-year survivors of cancer in childhood and adolescence: a population-based study in the Nordic countries. *J Clin Oncol* 19: 3173-81.
127. Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, et al. (2003) Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 97: 663-73.
128. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS (1986) Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr* 108: 219-23.
129. Darendeliler F, Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG (1990) Growth and growth hormone secretion in children following treatment of brain tumours with radiotherapy. *Acta Paediatr Scand* 79: 950-6.
130. Helseth E, Due-Tonnessen B, Wesenberg F, Lote K, Lundar T (1999) Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0-19 years): survival and performance. *Childs Nerv Syst* 15: 451-5; discussion 6.
131. Ricardi U, Corrias A, Einaudi S, Genitori L, Sandri A, di Montezemolo LC, et al. (2001) Thyroid dysfunction as a late effect in childhood medulloblastoma: a comparison of hyperfractionated versus conventionally fractionated craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1287-94.

132. Paulino AC (2002) Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53: 543-7.
133. Livesey EA, Hindmarsh PC, Brook CG, Whitton AC, Bloom HJ, Tobias JS, et al. (1990) Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *Br J Cancer* 61: 622-5.
134. Chin D, Sklar C, Donahue B, Uli N, Geneiser N, Allen J, et al. (1997) Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 80: 798-804.
135. Grau C, Overgaard J (1996) Postirradiation sensorineural hearing loss: a common but ignored late radiation complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36: 515-7.
136. Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, et al. (1989) Hearing loss in children and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 7: 754-60.
137. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. (2002) Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 599-605.
138. Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. (2001) Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 19: 2302-8.
139. Walter AW, Mulhern RK, Gajjar A, Heideman RL, Reardon D, Sanford RA, et al. (1999) Survival and neurodevelopmental outcome of young children with medulloblastoma at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 17: 3720-8.
140. Copeland DR, deMoor C, Moore BD, 3rd, Ater JL (1999) Neurocognitive development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 17: 3476-86.
141. Jenkin D, Danjoux C, Greenberg M (1998) Subsequent quality of life for children irradiated for a brain tumor before age four years. *Med Pediatr Oncol* 31: 506-11.
142. Miralbell R, Lomax A, Cella L, Schneider U (2002) Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 824-9.
143. Goldstein AM, Yuen J, Tucker MA (1997) Second cancers after medulloblastoma: population-based results from the United States and Sweden. *Cancer Causes Control* 8: 865-71.
144. Hug EB, Muentner MW, Archambeau JO, DeVries A, Liwnicz B, Loredon LN, et al. (2002) Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol* 178: 10-7.
145. Fuss M, Hug EB, Schaefer RA, Nevinny-Stickel M, Miller DW, Slater JM, et al. (1999) Proton radiation therapy (PRT) for pediatric optic pathway gliomas: comparison with 3D planned conventional photons and a standard photon technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 1117-26.
146. Fuss M, Poljanc K, Miller DW, Archambeau JO, Slater JM, Slater JD, et al. (2000) Normal tissue complication probability (NTCP) calculations as a means to compare proton and photon plans and evaluation of clinical appropriateness of calculated values. *Int J Cancer* 90: 351-8.
147. Muir T, Zegarac M (2001) Societal costs of exposure to toxic substances: economic and health costs of four case studies that are candidates for environmental causation. *Environ Health Perspect* 109 Suppl 6: 885-903.

148. Bona M, Santini F, Rivolta G, Grossi E, Grilli R (1998) Cost effectiveness of screening for subclinical hypothyroidism in the elderly. A decision-analytical model. *Pharmacoeconomics* 14: 209-16.
149. LINFO (2001) FASS Läkemedel i Sverige. Oslo, Läkemedelsinformation AB.
150. Schwartz J (1994) Societal benefits of reducing lead exposure. *Environ Res* 66: 105-24.
151. Salkever DS (1995) Updated estimates of earnings benefits from reduced exposure of children to environmental lead. *Environ Res* 70: 1-6.
152. National statistics (2003) *Statistic Sweden*: Stockholm
153. Bichey BG, Hoversland JM, Wynne MK, Miyamoto RT (2002) Changes in quality of life and the cost-utility associated with cochlear implantation in patients with large vestibular aqueduct syndrome. *Otol Neurotol* 23: 323-7.
154. Summerfield AQ, Marshall DH, Archbold S (1997) Cost-effectiveness considerations in pediatric cochlear implantation. *Am J Otol* 18: S166-8.
155. Summerfield AQ, Marshall DH, Barton GR, Bloor KE (2002) A cost-utility scenario analysis of bilateral cochlear implantation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128: 1255-62.
156. Mohr PE, Feldman JJ, Dunbar JL (2000) The societal costs of severe to profound hearing loss in the United States. *Policy Anal Brief H Ser 2*: 1-4.
157. Hörapparat för vuxna – nytta och kostnader (2003) *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*: Linköping
158. Burman P, Broman JE, Hetta J, Wiklund I, Erfurth EM, Hagg E, et al. (1995) Quality of life in adults with growth hormone (GH) deficiency: response to treatment with recombinant human GH in a placebo-controlled 21-month trial. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3585-90.
159. Lagrou K, Xhrouet-Heinrichs D, Massa G, Vandeweghe M, Bourguignon JP, De Schepper J, et al. (2001) Quality of life and retrospective perception of the effect of growth hormone treatment in adult patients with childhood growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14 Suppl 5: 1249-60; discussion 61-2.
160. Li Voon Chong JS, Groves T, Foy P, Wallymahmed ME, MacFarlane IA (2002) Elderly people with hypothalamic-pituitary disease and untreated GH deficiency: clinical outcome, body composition, lipid profiles and quality of life after 2 years compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56: 175-81.
161. Rosen T, Wiren L, Wilhelmsen L, Wiklund I, Bengtsson BA (1994) Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40: 111-6.
162. Wallymahmed ME, Foy P, MacFarlane IA (1999) The quality of life of adults with growth hormone deficiency: comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51: 333-8.
163. Wallymahmed ME, Foy P, Shaw D, Hutcheon R, Edwards RH, MacFarlane IA (1997) Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 47: 439-46.
164. Wiren L, Whalley D, McKenna S, Wilhelmsen L (2000) Application of a disease-specific, quality-of-life measure (QoL-AGHDA) in growth hormone-deficient adults and a random population sample in Sweden: validation of the measure by rasch analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52: 143-52.

165. Hakkaart-van Roijen L, Beckers A, Stevenaert A, Rutten FF (1998) The burden of illness of hypopituitary adults with growth hormone deficiency. *Pharmacoeconomics* 14: 395-403.
166. Läkemedelsboken (2001) Apoteket AB: Lund
167. Johnell O, Jönsson L, Jönsson B, Black D (2002) Cost-effectiveness of alendronate. Manuscript for publication, in press.
168. Jonsson B, Christiansen C, Johnell O, Hedbrandt J (1995) Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporos Int* 5: 136-42.
169. Zethraeus N, Ben Sedrine W, Caulin F, Corcaud S, Gathon HJ, Haim M, et al. (2002) Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. *Osteoporos Int* 13: 841-57.
170. Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B (1999) A computer model to analyze the cost-effectiveness of hormone replacement therapy. *Int J Technol Assess Health Care* 15: 352-65.
171. Kanis J, Brazier J, Stevenson M, Calvert N, Lloyd Jones M (2002) Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technology Assessment, NHS R&D HTA programm* 6.
172. Rosenthal MA, Webster PJ, Gebiski VJ, Stuart-Harris RC, Langlands AO, Boyages J (1992) The cost of treating small cell lung cancer. *Med J Aust* 156: 605-10.
173. Kennedy W, Reinhartz D, Tessier G, Contandriopoulos AP, Trabut I, Champagne F, et al. (1995) Cost utility of chemotherapy and best supportive care in non-small cell lung cancer. *Pharmacoeconomics* 8: 316-23.
174. Glimelius B, Hoffman K, Graf W, Haglund U, Nyren O, Pahlman L, et al. (1995) Cost-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 6: 267-74.
175. Whynes DK, Walker AR, Chamberlain JO, Hardcastle JD (1993) Screening and the costs of treating colorectal cancer. *Br J Cancer* 68: 965-8.
176. Cytostatika behandling vid cancer. Rapport nr 155/1 (2001) The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU): Linköping
177. Rahiala J, Riikonen P, Kekalainen L, Perkkio M (2000) Cost analysis of the treatment of acute childhood lymphocytic leukaemia according to Nordic protocols. *Acta Paediatr* 89: 482-7.
178. (1989) Atlas of Cancer Incidence in Sweden.
179. Goitein M, Jermann M (2003) The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 15: S37-50.
180. Strålbehandling vid cancer (2003) The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU): Linköping
181. Hayman JA, Lash KA, Tao ML, Halman MA (2000) A comparison of two methods for estimating the technical costs of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 461-7.
182. (2003) Prislista, patienthotellet vid Akademiska sjukhuset, Uppsala.
183. Drummond M, O'Brien B (1997) *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press. Oxford.
184. (2002) Price list, Lund University hospital, Lund, Sweden.
185. Lundberg L (1999) Health-Related Quality of Life in Sweden. Dissertation, Faculty of Pharmacy, Uppsala University, Uppsala.
186. Adolfsson J, Rutqvist LE, Steineck G (1997) Prostate carcinoma and long term survival. *Cancer* 80: 748-52.

187. (2003) Stockholm County Council, 1999.
188. Johnstone PA, Gray C, Powell CR (2000) Quality of life in T1-3N0 prostate cancer patients treated with radiation therapy with minimum 10-year follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 833-8.
189. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Price RA, Schultheiss T (2000) Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 823-32.
190. Perez CA, Michalski J, Lockett MA (1995) Radiation therapy in the treatment of localized prostate cancer: an alternative to an emerging consensus. *Mo Med* 92: 696-704.
191. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. (1998) Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 491-500.
192. Cozzi L, Fogliata A, Lomax A, Bolsi A (2001) A treatment planning comparison of 3D conformal therapy, intensity modulated photon therapy and proton therapy for treatment of advanced head and neck tumours. *Radiother Oncol* 61: 287-97.
193. Mendenhall WM, Riggs CE, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB (2003) Altered fractionation and/or adjuvant chemotherapy in definitive irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 113: 546-51.
194. Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, et al. (1992) Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25: 231-41.
195. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. (2000) A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 7-16.
196. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, Nikolic N, Dagovic A, Aleksandrovic J, et al. (2000) Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 18: 1458-64.
197. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A, et al. (2000) Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18: 3339-45.
198. Henson BS, Inglehart MR, Eisbruch A, Ship JA (2001) Preserved salivary output and xerostomia-related quality of life in head and neck cancer patients receiving parotid-sparing radiotherapy. *Oral Oncol* 37: 84-93.
199. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A (2003) Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: a prospective longitudinal study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 61-70.
200. Epstein JB, Emerton S, Kolbinson DA, Le ND, Phillips N, Stevenson-Moore P, et al. (1999) Quality of life and oral function following radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 21: 1-11.
201. Epstein JB, Robertson M, Emerton S, Phillips N, Stevenson-Moore P (2001) Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer. *Head Neck* 23: 389-98.

202. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, et al. (2001) A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope* 111: 1440-52.
203. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D, et al. (2000) A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer* 36: 1796-807.
204. Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, Bjordal K, Biorklund A, Evensen J, Boysen M, et al. (1999) A prospective multicentre study in Sweden and Norway of mental distress and psychiatric morbidity in head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 80: 766-74.
205. Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, et al. (2001) A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part I: at diagnosis. *Laryngoscope* 111: 669-80.
206. Ohrn K (2002) The role of oral sequelae in health-related quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer* 10: 656-8.
207. Ohrn KE, Sjoden PO, Wahlin YB, Elf M (2001) Oral health and quality of life among patients with head and neck cancer or haematological malignancies. *Support Care Cancer* 9: 528-38.
208. Ohrn KE, Wahlin YB, Sjoden PO (2001) Oral status during radiotherapy and chemotherapy: a descriptive study of patient experiences and the occurrence of oral complications. *Support Care Cancer* 9: 247-57.
209. Westin T, Tjellstrom A, Hammerlid E, Bergstrom K, Rangert B (1999) Long-term study of quality and safety of osseointegration for the retention of auricular prostheses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 133-43.
210. (2001) Statistical Yearbook of Sweden. Statistics Sweden.
211. (2002) Statistical Yearbook of Health and Medical Care. National Board of Health and Welfare.
212. Ekman M (2002) Studies in Health Economics. Stockholm: EFI, Stockholm School of Economics.
213. Travis LB (2002) Therapy-associated solid tumors. *Acta Oncol* 41: 323-33.
214. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Clarke EA, Andersson M, Glimelius B, et al. (2002) Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 94: 182-92.
215. Ris MD, Packer R, Goldwein J, Jones-Wallace D, Boyett JM (2001) Intellectual outcome after reduced-dose radiation therapy plus adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 19: 3470-6.
216. (2003) Price list, Labmedicin, Huddinge hospital, Stockholm.
217. Lundkvist J, Johnell O, Sykes D, Jönsson L (2003) Cost-effectiveness of parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Work in progress.
218. Briggs A, Sculpher M (1998) An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 13: 397-409.
219. Sonnenberg FA, Beck JR (1993) Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 13: 322-38.

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 4**VAL AV UTRUSTNING FÖR
STRÅLBEHANDLING MED PROTONER**

Utredare:

Sören Mattsson (sammankallande), professor

Radiofysikavd Universitetssjukhuset MAS Malmö

Erik Grusell, docent Avd för sjukhusfysik

Akademiska sjukhuset Uppsala

Ulf Isacson, fil dr Avd för sjukhusfysik

Akademiska sjukhuset Uppsala

Olof Mattson, fil dr Medicinsk fysik och teknik

Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg

Anders Montelius, docent Avd för sjukhusfysik

Akademiska sjukhuset Uppsala

Per Nilsson, docent Radiofysik

Universitetssjukhuset i Lund

Dag Reistad (adjungerad), civ ing The Svedberglaboratoriet

Uppsala Universitet Uppsala

Göran Rikner, docent Avd för sjukhusfysik

Akademiska sjukhuset Uppsala

Ingela Turesson, professor Onkologiska kliniken

Akademiska sjukhuset Uppsala

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Utredningen i Bilaga 4 har utförts av arbetsgruppen Anläggning/Fysik. SPTC-projektet ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten.

SPTC Swedish Proton Therapy Center

Val av utrustning för strålbehandling med protoner

Slutrapport 2003-010-05

Arbetsgruppen Anläggning – Fysik/Teknik

Deltagare:

Erik Grusell, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ulf Isacson, fil dr, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Hans Malmberg (adjungerad), företagskonsult, HEMAG, Uppsala

Olof Mattsson, fil dr, Medicinsk fysik och teknik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Sören Mattsson (ordförande), professor, Radiofysikavdelningen, Universitetssjukhuset MAS, Malmö

Anders Montelius, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Per Nilsson, docent, Radiofysik, Universitetssjukhuset i Lund

Dag Reistad (adjungerad), civ ing, The Svedberglaboratoriet, Uppsala

Göran Rikner, docent, Avd för sjukhusfysik, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Ingela Turesson, professor, Onkologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Björn Zackrisson (adjungerad), docent, Onkologiska kliniken, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Med bidrag från

Magnus Gustafsson (adjungerad), sjukhusfysiker, Medicinsk fysik och teknik, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Mikael Karlsson (adjungerad), professor, Avd för radiofysik, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

<u>Val av utrustning för strålbehandling med protoner</u>	1
<u>Sammanfattning</u>	3
<u>1. Inledning</u>	4
<u>2. Förutsättningar och uppdrag</u>	4
<u>3. Kontakter med användare och tillverkare</u>	5
<u>4. Fysikalisk bakgrund: Egenskaper hos protoner och andra lätta joner</u>	5
<u>5. Strålningsbiologisk bakgrund: Betydelsen av LET och RBE</u>	10
<u>6. Utrustning</u>	15
<u>Accelerator: Cyklotron eller synkrotron</u>	15
<u>Stråltransportsystem</u>	16
<u>Gantry och behandlingsrum</u>	17
<u>Spridd stråle kontra svept stråle</u>	19
<u>Andningssynkronisering</u>	22
<u>Kontroll och säkerhetssystem</u>	22
<u>Servicebehov</u>	22
<u>Framtida utbyggnadsmöjligheter</u>	22
<u>7. Patientuppläggning, positionering och fixering</u>	23
<u>8. Dosplanering</u>	26
<u>9. Strålskydd</u>	27
<u>10. Diagnostikutrustning</u>	29
<u>Slutsatser och rekommendationer</u>	30

Sammanfattning

En arbetsgrupp inom Swedish Proton Therapy Center (SPTC) har tagit fram ett fördjupat underlag beträffande val av utrustning för strålbehandling med protoner.

Vägledande för arbetet har varit att föreslå en utrustning som uppfyller SPTC:s krav på hög säkerhet och tillgänglighet samt minst 230 MeV protonenergi i en anläggning avsedd för patientbehandlingar.

Mot bakgrund av egna utredningar och övrigt arbete inom SPTC föreslås en accelerator med två isocentriska gantryn för patientbehandlingar, och en horisontell fast stråle för patientbehandlingar, strålfältskontroll, dosimetri och övrig kvalitetssäkring. Utrustning och byggnad bör dimensioneras så att det på sikt är möjligt att förse den fasta strålen med ett gantry i likhet med de andra två behandlingsrummen. Plats för ytterligare ett behandlingsrum bör reserveras. Arbetsgruppen anser att strålfälten skall skapas med hjälp av en scannande smal stråle, som kan täcka en yta av upp till 30x40 cm². Arbetsgruppen rekommenderar vidare att behandlingsutrustningarna förses med direktdigitala röntgenutrustningar för anatomisk verifikation av patientpositionering. Vidare föreslår arbetsgruppen uppbyggnad av två CT-försedda förberedelserum per gantry. En förutsättning för ett effektivt utnyttjande av resurserna är att alla deltagande sjukhus har samma typ av dosplaneringssystem, gemensamma rutiner för patientuppläggning och ett gemensamt långtidsarkiv. Arbetsgruppen anser att ambitionen skall vara att från början ackreditera verksamheten inom SPTC.

1. Inledning

Strålbehandling med protoner blir en allt viktigare behandlingsmetod för patienter med tumörer som är svåra att behandla med konventionella strålslag. Det är angeläget att snarast kunna utnyttja tekniken för kompletterande behandling av solida, icke spridda, djupt liggande tumörer som är belägna nära strålningskänslig frisk vävnad. Medicinska studier visar att protonterapi för denna typ av tumörer är överlägsen de idag tillgängliga behandlingsalternativen. Uppskattningsvis finns mellan 2000 och 3000 nya cancerfall i Sverige varje år där protonterapi som tillskott till den konventionella strålbehandlingen är medicinskt motiverat (se Bilaga 3).

Idag finns ett 20-tal anläggningar i världen som behandlar patienter med protonstrålning, främst i USA, Japan, Sydafrika och Europa. En av dessa finns vid The Svedberglaboratoriet (TSL) i Uppsala.

Även andra typer av joner är av framtida potentiellt intresse för strålbehandling. Utrustningar för lättjonterapi finns i dag i Japan och Tyskland.

2. Förutsättningar och uppdrag

Avsikten är att bygga ett nationellt protonterapicentrum – Swedish Proton Therapy Center (SPTC) - med själva strålbehandlingsdelen förlagd till Uppsala. Enligt planerna skall anläggningen stå färdig senast 2008 och ha kapacitet att behandla omkring 1000 patienter årligen.

Alla parter inom SPTC förutsätts delta aktivt i verksamheten vid centret. Behandlingsanläggningen skall försörjas med kompetens från hela landet i kombination med lokal SPTC-kompetens och kräver tillgång till informationsteknologi. Alla förberedelser inför behandlingen skall ske vid hemmakliniken medan behandlingen skall genomföras vid SPTC-centret.

Under 2003 har ett antal fördjupade utredningar gjorts bl a beträffande patientunderlag, kompetensförsörjning, anläggnings- och byggnadsspecifikation, hälsoekonomi, anläggningsekonomi, finansieringslösningar, samverkansmodeller för ett rikscentrum, preliminär driftsorganisation, planer för behandlingsforskning, etc.

Uppdraget för denna arbetsgrupp har varit att ta fram underlag beträffande val av utrustning för strålbehandling med protoner; acceleratortyp, andra tekniska lösningar, övrig utrustning, anläggningsutformning, att utarbeta preliminära upphandlingsunderlag, samt att detaljutreda tänkbara leverantörer och avtalstecknare för erforderliga tjänster inför den upphandlingsprocess som följer om berörda beslutsfattare avtalar om att bygga och driva ett nationellt centrum för protonterapi. I uppdraget ingick även att bedöma möjligheten att bygga ut anläggningen för behandling med andra typer av joner än protoner.

Anläggningen ska ha en tydlig klinisk inriktning och redan från början vara kontinuerligt tillgänglig för patientbehandling. För att säkerställa god klinisk kvalitet måste anläggningen omfattas av en

”funktionsgaranti”, dvs garanti för klinisk tillgänglighet, i någon form. Hög driftsäkerhet och tillgänglighet är grundläggande krav. Det är också viktigt att utreda säkerhetsaspekterna kring överföring av patientdata mellan hemortssjukhuset och behandlingsanläggningen. Målet är att från början ackreditera verksamheten.

3. Kontakter med användare och tillverkare

Arbetet påbörjades vid årsskiftet 2002/2003. Det har bedrivits med hjälp av studiebesök hos användare och tillverkare, sammanträden, diskussioner och litteraturgenomgångar. Kontinuerliga telefonmöten har hållits.

Gruppen har gjort studiebesök hos tillverkare och användare av proton- och jonterapi i Europa enligt följande:

The PSI Proton Therapy Facility, Paul Sherrer Institute, Villigen, Schweiz,
Deutsches Krebsforschungszentrum (dkfz), Heidelberg, Tyskland,
Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH (GSI), Darmstadt, Tyskland,
ACCEL, Bergisch Gladbach, Tyskland,
IBA, Louvain-la-Neuve, Belgien och
Rinecker Proton Therapy Center, München, Tyskland.

Andra tillverkares representanter har haft föredragningar för gruppen:

Hitachi Europe Ltd, London, UK och
Mitsubishi Electric Corporation, Tokyo, Japan

Tillsammans med klinikgruppen gjordes en studieresa till:

Northeast Proton Therapy Center, Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

Gruppen har haft kontakt med fem leverantörer av utrustning för protonterapi (i bokstavsordning):
Accel-Siemens, Hitachi, IBA, Mitsubishi och Optivus.

Icke-bindande offerter har lämnats av Accel-Siemens, Hitachi, IBA och Mitsubishi.

4. Fysikalisk bakgrund: Egenskaper hos protoner och andra lätta joner

Gemensamt för joner som används för strålbehandling är att de är mycket tunga jämfört med de inom strålbehandling vanligt förekommande elektronerna. Benämningarna på dessa joner har varierat genom tiden, och för att förenkla nomenklaturen delar vi här in jonerna i tre grupper efter atomnummer, Z :

- Protoner (vätejoner) ($Z = 1$)
- Lätta joner (andra än protoner) ($Z = 2-6$)
- Tungas joner ($Z \geq 7$)

Lätta joner av intresse för strålbehandling är helium ($Z = 2$), litium ($Z = 3$) och kol ($Z = 6$). Exempel på tyngre joner som använts för strålbehandling är neon ($Z = 10$), kisel ($Z = 14$) och argon ($Z = 18$) /Ref 4:1/.

En gemensam egenskap för samtliga joner är att de avger sin energi via Coulombväxelverkan med atomära elektroner i det material som de passerar samt i mindre grad genom kärnreaktioner. Energiavgivningen längs spåret sker i många steg där små energimängder avges i varje växelverkan. Eftersom jonerna är mycket tyngre än de atomära elektroner som de växelverkar med, blir riktningsförändringarna i sidled mycket små och jonerna går praktiskt taget längs ett rakt spår. Detta ger skarp avgränsning av strålen i sidled, dvs en liten penumbra (halvskugga) hos strålfältet.

En annan konsekvens av de många små energideponeringarna längs spåret är att den statistiska variationen i storleken på dessa energideponeringar blir liten, vilket ger upphov till en liten energispridning (straggling). Följaktligen kommer alla joner som med samma energi går in i ett material att gå ungefär lika långt. Joner har således en väldefinierad räckvidd. Högre energi hos jonerna ger längre räckvidd. Energiavgivningen per spårlängdenhet (Linear Energy Transfer, LET) varierar dock starkt med energin. Höga energier ger låg energiavgivning och låga energier hög energiavgivning per spårlängdenhet. Mycket förenklat kan man säga att den absorberade dosen från jonstrålen är proportionell mot energiavgivningen per spårlängdenhet. Eftersom jonerna har hög energi när de går in i ett material och förlorar energi allteftersom de tränger in i materialet, stiger den absorberade dosen med inträngningsdjupet för att slutligen nå ett maximum, den sk Bragg-toppen (se Figur 4.1). Bragg-toppen kan, genom att man sätter in absorbatörer av varierade tjocklek i strålgången, spridas ut i djupled (moduleras) så att en homogen dos kan ges inom en större volym (Figur 4.1). Ju mer Bragg-toppen sprids ut i djupled, desto högre blir dock dosen, relativt sett, nära ytan.

Växelverkan sker mest med atomära elektroner men också med atomkärnorna i det material som jonerna passerar. Det senare får två viktiga konsekvenser. 1) Materialet genomgår kärnomvandlingar och blir radioaktivt, och 2) sammansatta joner med $Z > 2$ fragmenteras, dvs slås sönder i mindre delar. Aktiveringen ger bland annat upphov till radionuklider som är positronstrålande, vilket i sin tur ger vissa möjligheter till avbildning av aktivitetsfördelningen med positronemissionstomografi (PET). Fragmenteringen innebär att exempelvis kol-joner ($Z = 6$) i ett infallande strålfält delvis slås sönder i lättare fragment: protoner, neutroner och heliumjoner. Dessa partiklar har andra egenskaper än kol-jonerna, vilket framförallt påverkar djupdosfördelningen. Djupdosfördelningen får en typisk svans bortom Bragg-toppen (Figur 4.1). Fragmenteringen påverkar i någon mån också halvskuggans utbredning. Om man jämför joner med olika Z , ger ökande Z :

- mindre lateral spridning och mindre penumbra
- mindre straggling och skarpare Bragg-topp
- större sannolikhet för fragmentering ($Z \geq 3$)
- högre LET
- större och dyrare utrustning för acceleration och stråltransport

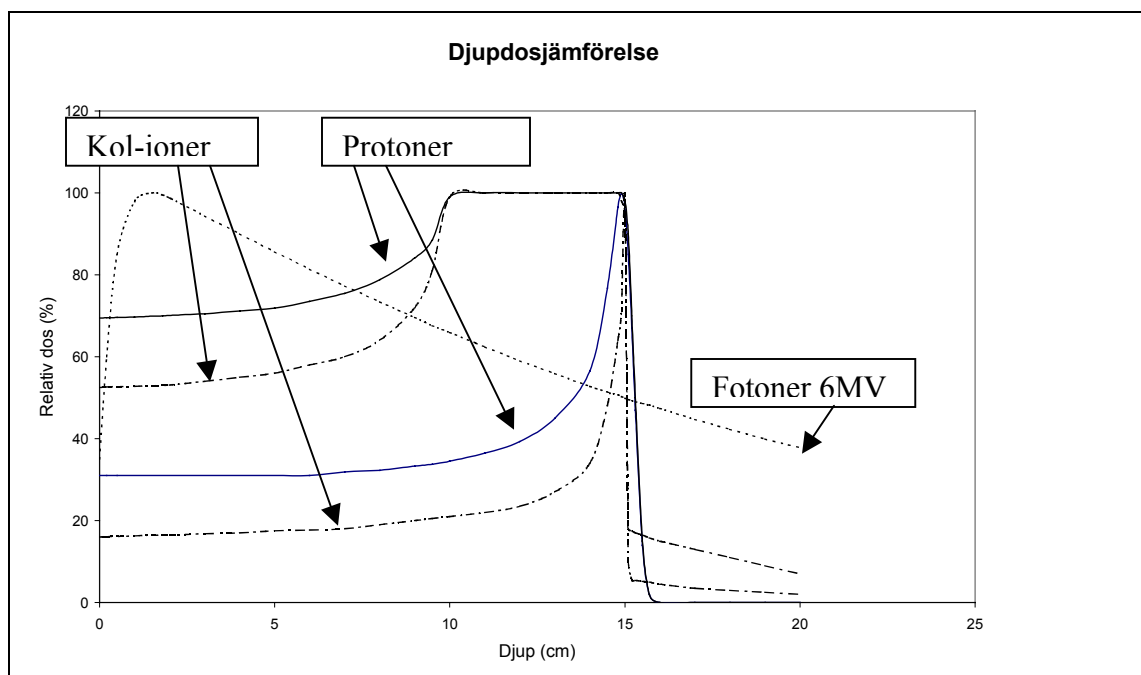
Jämfört med de konventionella strålslagen - fotoner och elektroner - som används för strålbehandling, ger jonerna speciella möjligheter att avgränsa och koncentrera dosen till målvolymer och minska dosen till omkringliggande frisk vävnad. Detta kan illustreras i några

enkla dosfördelningsjämförelser. I figur 4.1 visas centrala djupdosfördelningar för fotoner, protoner och kol-joner. Figur 4.2 och 4.3 visar motsvarande dosfördelningar för motstående fält och en fyrfältsteknik med parvis motstående fält (s k fyrfältsbox) för en centralt belägen målvolym i ett 25x25 cm² vattenfantom. Det är uppenbart att jonerna ger fysikaliskt bättre dosfördelningar än fotonerna. Fotoner och protoner har ungefär samma relativa biologiska effektivitet (RBE), medan lätta och tunga joner har högre RBE. För jämförelser av behandlingseffekter blir det nödvändigt att ta hänsyn till dessa egenskaper, vilket gjorts för kol-joner i figurerna 4.1-4.3. RBE är olika för olika joner och varierar på ett komplext sätt med jonernas energi och den vävnad det gäller. Detta beskrivs närmare i Kapitel 5.

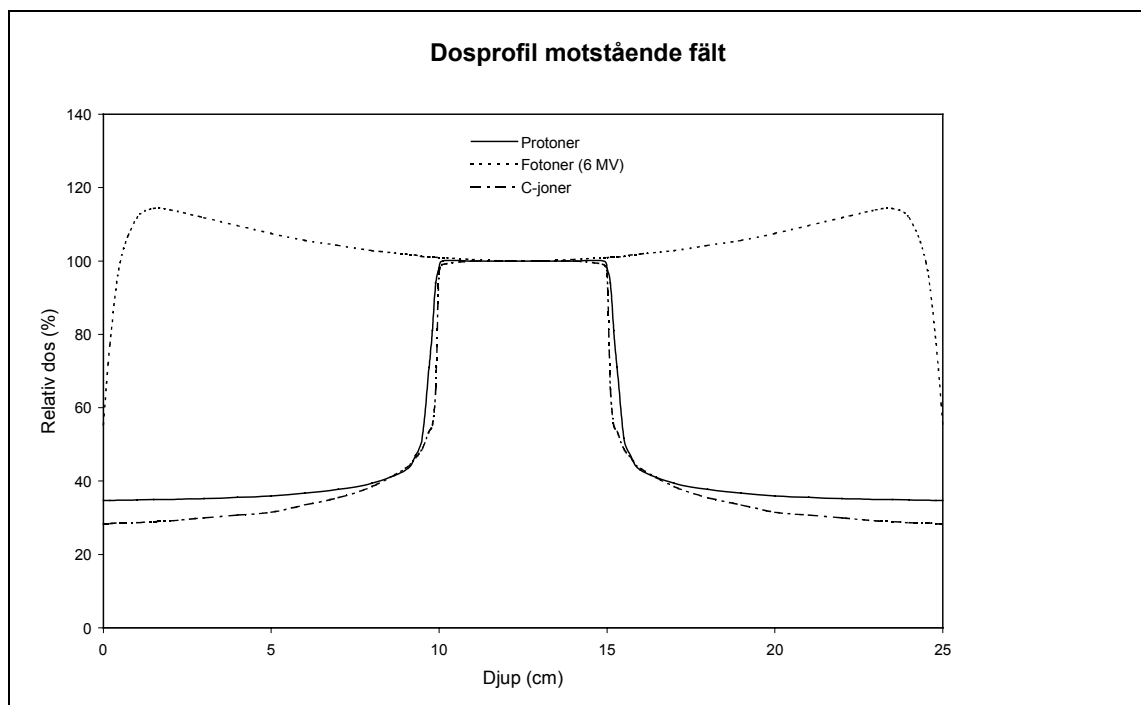
Figur 4.2 visar dosfördelningen vid behandling med två motstående fält. Det framgår att kol-jonerna ger ett brantare dosfall runt målvolymen. Detta beror på att dosfallet efter Bragg-toppen är brantare för kol-jonerna än för protonerna. Det måste påpekas att i figuren är dosfördelningen för kol-jonerna inte fysikalisk dos, utan en RBE-korrigerad dos. Just i området kring det distala dosfallet är korrektionen som störst, vilket gör att fördelningen här är betydligt osäkrare än för protoner. Att skillnaden i dos på större avstånd från målvolymen inte är så stor mellan protoner och kol-joner beror på att de senare där ger ett signifikant bidrag genom fragmenten som når bortom Bragg-toppen.

För fyrfältsboxen i figur 4.3 beror dosfallet utanför target både på Bragg-toppen och penumbran. På djup i vävnad på 10-15 cm har högenergetiska protoner och fotoner ungefär samma penumbrastorlek ($P_{80-20} \approx 5$ mm), medan kol-jonerna har klart mindre ($P_{80-20} \approx 2,5$ mm)/Ref 4:2/. Närmare ytan har dock protoner klart mindre penumbra än fotoner, eftersom multipelspridningen av protonerna här inte uppnått samma effekt som på större djup.

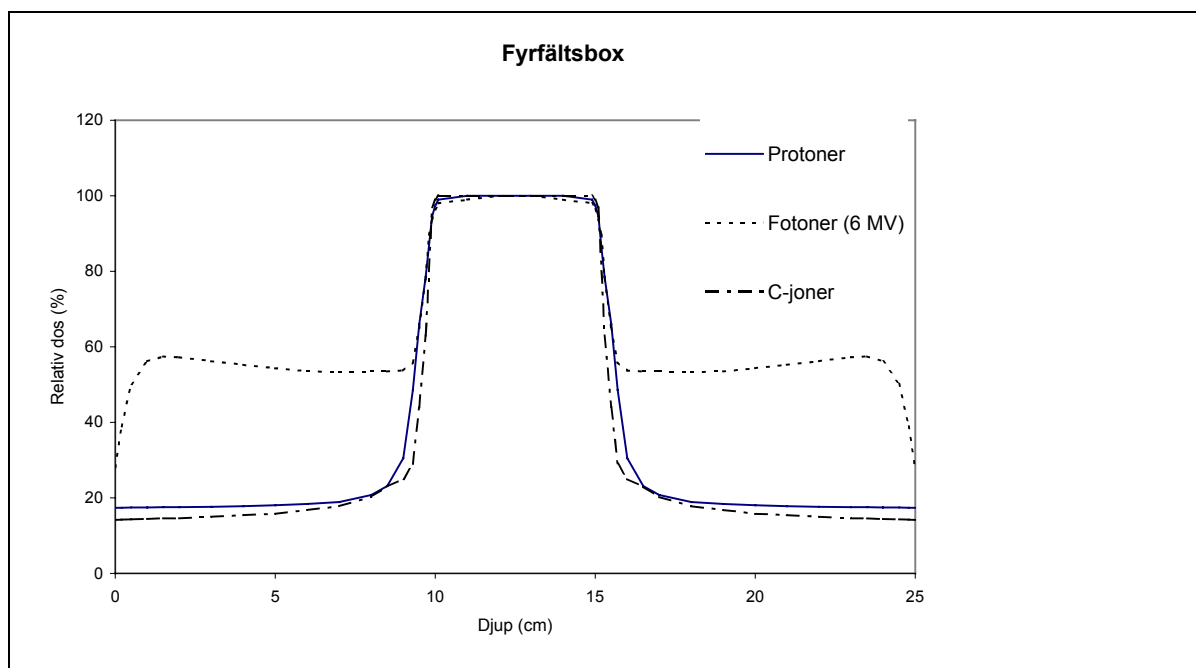
En viktig skillnad mellan fotoner och alla laddade partiklar, elektroner och joner, är att dosfördelningarna från de laddade partiklarna är mycket mera känsliga för påverkan från inhomogeniteter i de material som de passerar genom. I människokroppen gäller detta framför allt områden med luftkaviteter och komplexa benstrukturer. Detta ställer krav på goda dosberäkningsalgoritmer som noggrant kan beskriva dosfördelningarna inom dessa områden.



Figur 4.1 Centrala djupdosfördelningar för protoner (omodulerade och modulerade), 6 MV fotoner och kol-joner (omodulerade och modulerade). Den modulerade kol-jon-fördelningen har korrigerats med ett energiberende RBE /Ref 4:2/.



Figur 4.2 Dosfördelningar för två motstående fält för fotoner, modulerade protoner och kol-joner.



Figur 4.3 Dosfördelning för två par av motstående fält (fyrfältsbox).

Figurerna ovan visar att det är en stor vinst ur dosfördelningssynpunkt att gå från fotoner till protoner. En ytterligare förbättring är tänkbar med t ex koljoner i de fall då det högre RBE-värdet kan utnyttjas på ett kliniskt fördelaktigt sätt.

Sammanfattning av kapitel 4: Fysikalisk bakgrund: Egenskaper hos protoner och andra lätta joner

Joner, både protoner och lätta joner, har egenskaper som ger dosfördelningar vilka är fördelaktigare än de som kan fås med konventionella strålslag. Detta gör det möjligt att höja den absorberade dosen till målvolymen och samtidigt minska dosen till omkringliggande frisk vävnad.

Referenser till kapitel 4.

Ref 4:1. Alonso J R: Review of Ion Beam Therapy: Present and Future. Proc of EPAC 2000, Vienna, 235-239.

Ref 4:2. Kanai T, Endo M, Minohara S et al: Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy. Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 1999; 44 (1) 201-210.

5. Strålningsbiologisk bakgrund: Betydelsen av LET och RBE

Partikelstrålning har en annan biologisk effektivitet än foton- och elektronstrålning. Den biologiska effektiviteten beror på jonslag och energi, och ökar långsamt i ingångskanalen (platåregionen) och kraftigt i Braggtoppen, särskilt inom dess mest distala del. Den linjära energiöverföringen (LET) är ett mått på energideponeringen per längdenhet i det absorberande materialet eller vävnaden. Det finns även skillnader i den radiella energideponeringen för olika partikelstrålar med samma LET p g a skillnader i elektrisk laddning och hastighet. Skillnader i spårstrukturen ger olika svårighetsgrader av dubbelsträngbrott på DNA, vilket påverkar den biologiska effektiviteten på cell och vävnadsnivå. Partikelspårstrukturen varierar för joner med olika atomnummer vid samma LET.

RBE-LET samband

Biologiska effektskillnader beskrivs med RBE (Relativ Biologisk Effektivitet), vilket är 1.0 för konventionell strålterapi med fotoner och elektroner. RBE avgörs av strålningsfysikaliska och biologiska egenskaper. För många relevanta effekter i mammala system ökar RBE med ökande LET upp till ett maximum som ligger mellan 70 och 200 keV/ μ följt av ett minskande RBE vid mycket höga LET. Den mikroskopiska spatiala fördelningen av jonisationerna anses ha störst betydelse för skillnaden i biologisk effektivitet mellan låg och hög-LET strålning. I motsats till fotonstrålning, där energideponeringen är tämligen homogen, är vid tyngre joner energideponeringen starkt koncentrerad till partikelspåret och därmed mera heterogen.

Letala DNA-skador utgörs av enkla dubbelsträngbrott och mer komplexa dubbelsträngsbrott orsakade av "clusters" av jonisationer. Vid låg-LET bestrålning är cirka 30% av dubbelsträngbrotten komplexa. Andelen komplexa dubbelsträngbrott ökar kraftigt med LET och antas ligga bakom RBE-LET sambandet /Ref 5:7/.

Typen av jon bestämmer hur RBE varierar med LET. RBE maximum förskjuts mot successivt högre LET med ökande atomnummer. För högenergetiska protoner föreligger ett RBE, som är större än 1 endast i den distala delen av Braggtoppen. För koljoner överlappar RBE maximum med Braggtoppen, medan partikelsträckan framför har ett avsevärt lägre RBE. För ännu tyngre joner är RBE högt även på ingångssträckan.

När det gäller RBE-LET sambandet bestäms positionen för RBE maximum av partikeltyp. Detta gäller oavsett vilken biologisk effekt som avses. Höjd och form för RBE maximum bestäms av reparationsförmågan för DNA-skadorna.

RBE och reparationsförmåga

Celler och vävnaders förmåga att reparera DNA-skador kan beskrivas med α/β -värdet i den linjär-kvadratiska (LQ) modellen både vid låg och hög LET bestrålning. Strålbehandling med fotoner och elektroner, dvs lågt LET, orsakar till stor del varierande grad reparerbara DNA-skador och utgör referensbestrålning.

Cellernas reparationsförmåga varierar med cellcykelfas vid låg-LET bestrålning. Generellt har icke-delande celler, G_0 -celler, större reparationsförmåga än celler i cellcykeln. Detta återspeglas i lågt α/β -värde för långsamt växande tumörer med låg tillväxtfraktion, och likaså för vävnader som visar upp sena, ofta bestående eller progredierande biverkningar. Avsevärt högre α/β -värde ses för tumörer och normala vävnader med hög celledelningshastighet. Variationerna i strålkänslighet mellan olika faser i cellcykeln - även inkluderande G_0 celler - avtar vid hög LET bestrålning /Ref 5:8/.

Reparationsförmågan för olika cell-linjer varierar med LET för jontypen ifråga. Andelen icke-reparerbara DNA-skador, ofta komplexa dubbelsträngbrott, ökar med ökande LET. Generellt återspeglas detta i att skuldran på cellöverlevnadskurvan minskar successivt med stigande LET. Detta leder till att RBE för hög-LET strålning varierar med dos per fraktion. RBE är lägst vid mycket låga doser för att successivt öka med dosstorlek i området för kliniskt relevanta dosfraktioner. RBE maximum bestäms genom kvoten $\alpha_{part}/\alpha_{foton}$.

Givet en viss strålkvalitet med högt LET, gäller generellt att RBE är högre för celler och vävnader med stor reparationskapacitet (lågt α/β -värde) jämfört de med liten förmåga till reparation (högt α/β -värde). Vidare har man funnit att "overkill" nås vid lägre LET för celler med mindre reparationsförmåga /Ref 5:3/.

Det föreligger en stark korrelation mellan strålkänslighet och reparationsförmåga. α/β -värdet är därför en prediktiv indikator för vilka tumörer som är lämpliga för terapi med tyngre joner avseende lågt respektive högt LET.

Klinisk indikation för låg och hög LET strålning

Skillnader i reparationsförmåga mellan tumören och omgivande normala vävnader avgör i hög grad vilken typ av partikelstrålning som ger störst terapeutisk vinst. En jämförelse mellan protoner och koljoner (Fig. 5.1) kan illustrera fördelen med respektive strålkvalitet utifrån RBE och strålkänslighet / reparationskapacitet för tumören och dess näraliggande normala vävnader /Ref 5:4/, /Ref 5:8/, /Ref 5:1/. Det bör dock noteras att dessa exempel (Fig.5.1) utgår från en enkel behandlingsteknik med motstående strålfält (Se Fig. 4.2). Skillnader i den fysikaliska dosfördelningen mellan protoner och lätta joner kan dock vara större då mera komplicerade behandlingstekniker användes.

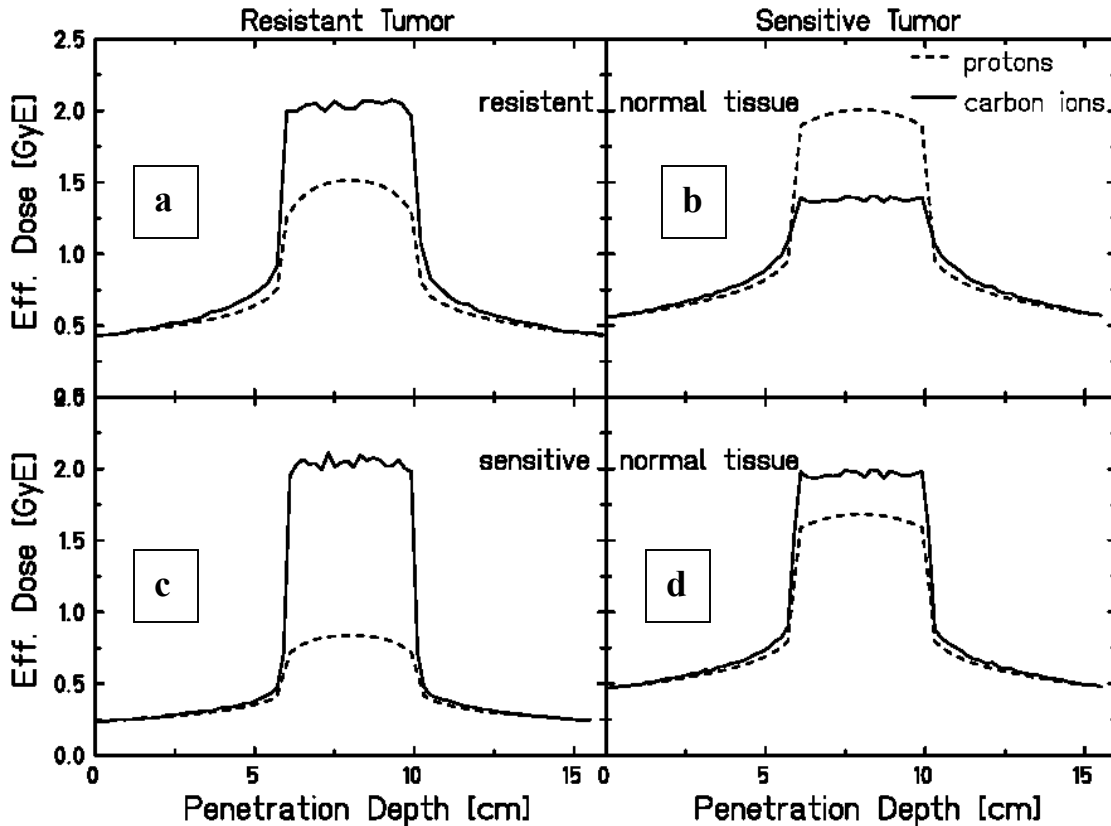


Fig. 5.1. Jämförelse mellan profiler för ”biologiskt effektiv dos” för proton- och koljonstrålning i fall med olika typer av strålkänslighet hos tumör- och normalvävnad (vänstra sidan, a och c: resistent tumör; högra sidan, b och d: känslig tumör; överst, a och b: resistent normalvävnad; underst, c och d: känslig normalvävnad) Tumören antas ligga på 6-10 cm djup och behandlas med två motstående strålfält /Ref 5:4/.

En stor andel tumörer, företrädesvis lymfom, seminom, skivepitelcancer och adenocarcinom är tillräckligt strålkänsliga och har relativt högt α/β -värde för att i varierande grad kunna botas med konventionell strålbehandling, det vill säga låg-LET strålning. Den begränsande faktorn för botbarhet är stråltoleransen för normala cellstrukturer inom tumörbädden och i tumörens närmaste omgivning med vanligen lågt α/β -värde, Fig 5.1 b. I denna situation, ger protoner (låg-LET strålning) ett högre terapeutiskt index än vad hög-LET strålning gör, exempelvis koljoner. Detta kan anses gälla för uppskattningsvis 80% eller mer av de patienter som bedöms ha nytta av behandling med protoner/lätta joner enbart på grund av en fördelaktig fysikalisk dosfördelning.

I fallet där tumören är resistent och har lågt α/β -värde i en omgivning med lågt α/β -värde, är behandlig med koljoner mer effektivt än behandling med protoner. (Fig 5.1 a). Denna kategori kan grovt uppskattas utgöra 15% av de patienter som bedöms ha nytta av behandling med protoner/lätta joner.

Vinsten med koljoner är högst för resistenta tumörer (lågt α/β -värde) i en omgivning med strålkänslig vävnad eller kritiska organ (Fig 5.1 c). Denna kategori utgör mindre än 5% av de patienter som bedöms ha nytta av behandling med protoner/lätta joner. Det bästa exemplet är skallbastumörerna, vilka omges av kritiska organ som bl a hjärnstam och kranialnerver. En viss vinst med koljoner jämfört med protoner kan även erhållas i situationer med strålkänslig tumör (høgt α/β) och strålkänslig omgivning (høgt α/β). Detta gäller sannolikt för mindre än 5% av patienterna (Fig 5.1 d).

Sammanfattningsvis gäller att för koljoner, men ej för protoner, fås en ökad ”biologisk dos” pga RBE. Den eventuella vinsten med detta avgörs av biologiska egenskaper hos tumören och dosbegränsande normal vävnad, illustrerad i Fig 5.1. Uppskattningsvis har högst 1/5 av de patienter som bedöms ha nytta av behandling med protoner/lätta joner (på grund av den bättre fysikaliska dosfördelningen) en sådan situation att behandling med lätta joner (exempelvis koljoner) skulle vara mer optimal än protoner. För hög-LET strålning är den biologiska effekten, t ex cellöverlevnad, mindre beroende av fraktioneringen. Vid klinisk användning är det ännu ej klarlagt om konventionella fraktioneringsmönster kan förändras mot färre fraktioner.

Bestämning av RBE

Den fysikaliska djupdosfördelningen av hög-LET strålning åtföljs av förändringar i relativ biologisk effektivitet (RBE). RBE kan moduleras genom valet av jonotyp och dess energi. En förutsättning för strålterapi med tunga joner, t ex protoner och koljoner, är en tillförlitlig bestämning av RBE såväl i tumörvävnad som i normala strukturer i tumörbädden och dess omgivning.

Vid partikelbestrålning moduleras strålen på ett mycket komplext sätt för att resultera i en homogen tumördos. Dosen erhålles genom att varje volymentelement byggs upp av en blandning av primära och sekundära partiklar med olika energier. Detta ger i sin tur ett komplext RBE i varje sådant volymentelement. Experimentella studier in vitro och in vivo är nödvändiga för varje strålslag och energi vid den aktuella behandlingsenheten. Det har också etablerats modeller för att beräkna RBE för varje enskilt volymentelement. Detta möjliggör kartläggning av RBE-variationen över hela bestrålningsvolymen.

Matematiska modeller för RBE-bestämning är viktiga verktyg för optimering av den fysikaliska dosfördelningen. En sådan modell har tagits fram och validerats i en rad in vitro situationer /Ref 5:6/. Modellen för RBE-bestämning baseras på cellöverlevnadskurvan för fotonstrålning, vilken beskrivs med α och β parametrarna i LQ modellen i skuldraregionen, och rent exponentiellt vid större doser (större än D_t). Vidare tar modellen hänsyn till den radiella dosfördelningen inom partikelspåret. Till sist inbegripes även cellkärnans storlek.

Experimentell validering har visat att LQ modellen även är tillämpbar för bestrålning med tunga joner. α_{part} och β_{part} kan beräknas för varje partikeltyp och energi med utgångspunkt från fotonstrålningens α_{foton} och β_{foton} och D_t i rådande situation. Kvoten mellan de initiala lutningarna på överlevnadskurvorna för partikelstrålning och fotoner, $\alpha_{part}/\alpha_{foton}$ motsvarar RBE-maximum vid kliniskt relevanta låga doser runt 1 till 2 Gy.

I behandlingssituationen innehåller partikelstrålen en blandning av laddade partiklar pga fragmenteringsprocessen. De lättare fragmenten har lägre LET och större räckvidd än de primära

partiklarna och orsakar störst effekt bortom Braggtoppen. Modellen beskriver även i denna situation väl experimentella data. Man finner, t.ex. för koljoner med hög energi att fragmenten bidrar med 10-20% av den biologiska effekten.

Validering av denna modell för RBE-beräkning i plåtåregionen har gjorts i en djurexperimentell studie på hud hos gris för olika doser per fraktion givet med koljoner vid GSI. Olika kliniskt relevanta effektmått på akuta reaktioner evaluerades. Modellen visade god tillförlitlighet. Vidare visades att det föreligger ett RBE-beroende för dos per fraktion i intervallet 4 till 9 Gy /Ref 5:5/, även för partikelenergierna på ingångssträckan för högenergetiska koljoner.

Den beskrivna RBE-modellen bygger på kunskap om den spatiala mikroskopiska dosfördelningen inom varje partikelspår och utgår ifrån α_{foton} och β_{foton} för de specifika vävnaderna i partikelspåret. Genom att RBE för tumören och olika normala vävnader beräknas på samma sätt blir modellen ett flexibelt verktyg för dosplanering av strålbehandling med tunga joner.

LET och syreeffekten

Hypoxi orsakar strålresistens vid låg-LET bestrålning. Syreeffekten OER (oxygen enhancement ratio) varierar runt 2.5 till 3. Experimentella studier har visat att syreberoendet avtar med ökande LET. OER-LET sambandet beror även på typ av joner. Man har kunnat visa att OER är kopplad till den spatiala jonisationsfördelningen i partikelspåret.

För t.ex. koljoner blir en reducerad syreeffekt först märkbar runt 50 keV/ μ . Vid 100 keV/ μ reduceras OER till strax under 2. För de energier som används för koljoner kliniskt är syreeffekten således tämligen blygsamt reducerad. Först vid mycket höga LET närmar sig OER 1 /Ref 5:2/. Hypoxi är ett svagt motiv för hög-LET kvaliteter vid strålbehandling av cancer. Detta bör särskilt bedömmas i ljuset av nyligen introducerade strålsensibiliserande substanser som är specifika för hypoxiska celler vid låg-LET bestrålning.

Sammanfattning av kapitel 5: Strålningsbiologisk bakgrund: Betydelsen av LET och RBE

Partikelstrålning har en annan relativ biologisk effektivitet (RBE) än foton- och elektronstrålning. I fallet med protonstrålning är skillnaderna små. I fallet med lätta joner är RBE högre och varierar på ett komplicerat sätt med jonslag, energi och därmed tumörens läge i patienten samt vävnadens (såväl tumör- som normalvävnad) strålkänslighet och reparationsförmåga. Vid klinisk användning är det ej klarlagt om konventionella fraktioneringsmönster kan förändras mot färre fraktioner. Uppskattningsvis har högst 1/5 av de patienter som bedöms ha nytta av behandling med protoner/lätta joner en sådan situation att behandling med lätta joner (exempelvis koljoner) skulle vara mer optimal än protoner.

Referenser till kapitel 5.

- Ref. 5:1. Suzuki, M., Kase, Y. et al. Relative biological effectiveness for cell-killing effect on various human cell lines irradiated with heavy-ion medical accelerator in Chiba (HIMAC) carbon-ion beams. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):241-250.
- Ref. 5:2. Furusawa, Y., Fukutsu, K. et al. Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -Ion beams. *Radiat Res* 2000;154:485-496.
- Ref. 5:3. Weyrather, W.K., Ritter, S. et al. RBE for carbon track-segment irradiation in cell lines of differing repair capacity. *Int J Radiat Biol* 1999;75(11):1357-1364.
- Ref. 5:4. Weyrather, W.K., Debus, J. Particle beams for cancer therapy. *Clin Oncol* 2003;15:S23-S28.
- Ref. 5:5. Zacharias, T., Dörr, W. et al. Acute response of pig skin to irradiation with ^{12}C -ions or 200 kV X-rays. *Acta Oncol* 1997;36(6):637-642.
- Ref. 5:6. Scholz, M., Kellerer, A.M. et al. Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy. The model and its approximation. *Radiat Environ Biophys* 1997;36:59-66.
- Ref. 5:7. Goodhead, D.T. Mechanisms for the biological effectiveness of high-LET radiations. *J Radiat Res* 1999;40(suppl):1-13.
- Ref. 5:8. Joiner, M. Particle beams in Radiotherapy. Gordon Steel, Textbook 2002.
- Ref. 5:9. Paganetti, H., Niemierko, A. et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *Int j Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):407-421.

6. Utrustning

Accelerator: Cyklotron eller synkrotron

Två grundkonstruktioner används för att accelerera protoner för strålbehandling: cyklotron och synkrotron.

Av de fem leverantörer vi har haft kontakt med erbjuder två cyklotroner (IBA och Accel-Siemens), tre erbjuder synkrotroner (Mitsubishi, Hitachi och Optivus). De här aktuella synkrotronerna kan endast accelerera protoner. För acceleration av koljoner krävs en mera avancerad synkrotron. En sådan är betydligt större och dyrare än en som bara klarar protoner.

De viktigaste skillnaderna mellan en cyklotron och en synkrotron för strålbehandling är:

Strålningens tidsförlopp och strömstyrkan i acceleratoren. En cyklotron ger en kontinuerlig ström av protoner. Strömstyrkan kan varieras snabbt och är mer än tillräcklig för strålbehandling. Från en synkrotron kommer protonerna i pulser. För de synkrotroner som utformats för strålbehandling är repetitionsfrekvensen högst ca 0,5 Hz, dvs en puls varannan sekund, och högsta antalet protoner är cirka 10^{11} per puls. Vid svepning av strålen extraherar man dessa protoner under en längre tid, upp till flera sekunder. Accelerationsfasen utan stråle är ca en sekund. Ur klinisk synpunkt har dessa skillnader troligtvis ingen avgörande betydelse.

Möjlighet att variera energin i den extraherade strålen. Energin måste kunna varieras med hänsyn till hur djupt i patienten som målvolymer ligger. En cyklotron för strålbehandling ger en konstant

energi, som är den maximalt tillgängliga energin. All vidare energiförändring måste göras utanför acceleratoren i en enhet för energidegradering. Denna ger oönskad produktion av neutroner och radioaktiva aktiveringsprodukter. Energin kan på detta sätt ändras i så fina steg att ingen ytterligare energijustering behöver göras. I de protonsynkrotroner som används för strålbehandling kan energin hos protonerna som lämnar acceleratoren varieras från puls till puls, dock endast i relativt grova steg. Energin finjusteras senare i gantryt. Denna skillnad har inte någon avgörande klinisk betydelse.

Extraktionsförluster. I en cyklotron kan en stor andel (20 – 30 %) av de accelererade protonerna kollidera med interna strukturer i acceleratoren vilket ger oönskad aktivering och neutronproduktion. En synkrotron har nästan inga interna strålförluster. Denna skillnad påverkar strålningsnivån kring acceleratorena. Med en cyklotron begränsas möjligheten att arbeta i acceleratorutrymmet omedelbart efter att acceleratoren varit i drift.

Utrymmeskrav. En synkrotron är större än en cyklotron. Med system för energidegradering blir dock utrymmesbehovet för de två alternativen jämförbara, ca 150 m². Olika tekniska lösningar kan dock påverka detta.

Stråltransportsystem

I motsats till vad som är fallet vid elektronacceleratorer för strålbehandling, där acceleratoren vanligen är inbyggd i gantryt, är det ett relativt stort avstånd mellan protonaccelerator och behandlingsrum (några tiotals meter). Strålen skall alltså transporteras denna sträcka vilket kräver magnetiska linser och böjmagneter. Om en synkrotron används extraheras protoner av olika energier efter behov, och om en cyklotron används placeras en enhet för energidegradering (inbromsning av partiklarna till lämplig energi) nära acceleratoren. Därför måste de magnetiska elementen i stråltransporten i båda fallen snabbt kunna anpassas efter för tillfället använd protonenergi. Strålen måste komma in rätt i gantryt oberoende av gantryvinkel, vilket kräver automatisk upplinjering av strålen.

Eftersom samma accelerator betjänar flera behandlingsrum måste strålen i varje ögonblick kunna styras till rätt rum, vilket också ställer krav på stråltransportsystemet.

Stråltransportsystemets utformning är väsentligen oberoende av acceleratortyp.

Gantry och behandlingsrum

Under de första årtiondena av jonterapi användes endast fasta strålriktningar, huvudsakligen horisontella. När man strålbehandlar en patient med flera fält från olika riktningar måste man ändra patientens läge, vilket kan vara både svårt, tidsödande och förändra targetvolymens läge i förhållande till kringliggande vävnader. Konventionella strålbehandlingsapparater har sedan 1950-talet haft isocentriska gantryn, som kunnat riktas fritt i 360° mot en liggande patient. Man insåg snart att denna frihet i val av strålriktning också var viktig för att kunna utnyttja jonernas egenskaper fullt ut.

I de konventionella behandlingsapparaterna (linjäracceleratorer) är det möjligt att bygga in hela acceleratoren i det roterande gantryt. Att sedan avböja och rikta in en elektronstråle från en linjäraccelerator är relativt enkelt, eftersom elektronerna är lätta laddade partiklar som kan böjas av med relativt sett små magneter. För joner är det betydligt svårare. Acceleratoren är mycket större och tyngre och kan inte byggas in i ett gantry. Därför måste man leda in den extraherade strålen i ett gantry som innehåller magneter som roterar med gantryrörelsen. Eftersom jonerna är mycket tyngre än elektroner krävs det betydligt större och kraftigare magneter för att kunna böja av och rikta in dem. Dessa problem gjorde att det dröjde relativt lång tid innan man kunde bygga det första gantryt för protoner, som togs i drift 1990 i Loma Linda, USA. Idag finns fungerande protogantryn vid sex olika anläggningar i världen: Loma Linda och Boston i USA, PSI i Schweiz samt Kashiwa, Hyogo och Tsukuba i Japan. Eftersom joner med $Z \geq 2$ har ännu större problem när det gäller acceleratorstorlek och magnetisk avböjning har något gantry för dessa joner ännu inte byggts.

Ett antal förslag till gantryn för protoner och lätta joner har presenterats under årens lopp. Figur 6.1 visar några av dessa. De flesta är isocentriska, dvs roterar kring ett stillaliggande strålmål. Några är exocentriska där patient och gantry roterar synkroniserat. De flesta konstruktionerna är mycket stora och har en diameter på cirka 10 meter. Det finns dock mera kompakta konstruktioner, och då förutsätts att strålen breddas ut i sidled med magnetisk scanning-teknik, eventuellt i kombination med exocentricitet. Stora diametrar krävs om man vill åstadkomma breda strålar med passiv spridningsteknik, eftersom det då krävs en relativt lång sträcka för att erhålla tillräcklig fältstorlek utan att förlora alltför mycket energi i spridningsfolierna. Alla utom ett av de gantryn som byggts använder passiv spridning för fältutjämning. Endast gantryt vid PSI i Schweiz använder scanning i kombination med exocentricitet.

För kol-joner har två förslag till konstruktioner presenterats: ett isocentriskt (HICAT-Heidelberg) och ett helt exocentriskt s. k. pariserhjuls-gantry (Riesenrad) där patienten roterar längst ut i periferin av en cirkelbana med en diameter på drygt 12 meter.

De gantryn för protoner som är kommersiellt tillgängliga är av typ C-D eller A (Optivus), (se figur nedan /Ref 6:1/). De är uppbyggda kring en skal- eller fackverkskonstruktion som ger hög styvhet och stabilitet. Max rotationshastighet kan vara ca 1 varv per minut och isocenterstabiliteten en sfär med radie ca 1 mm. Ingen tillverkare kan för närvarande presentera ett svepsystem i kliniskt bruk. Flera har dock sagt sig kunna leverera ett sådant inom SPTC:s tidsram. Det är viktigt att kontinuerligt följa utvecklingen inom detta område.

Figur 6.1. Olika gantrykonstruktioner /Ref 6:1/

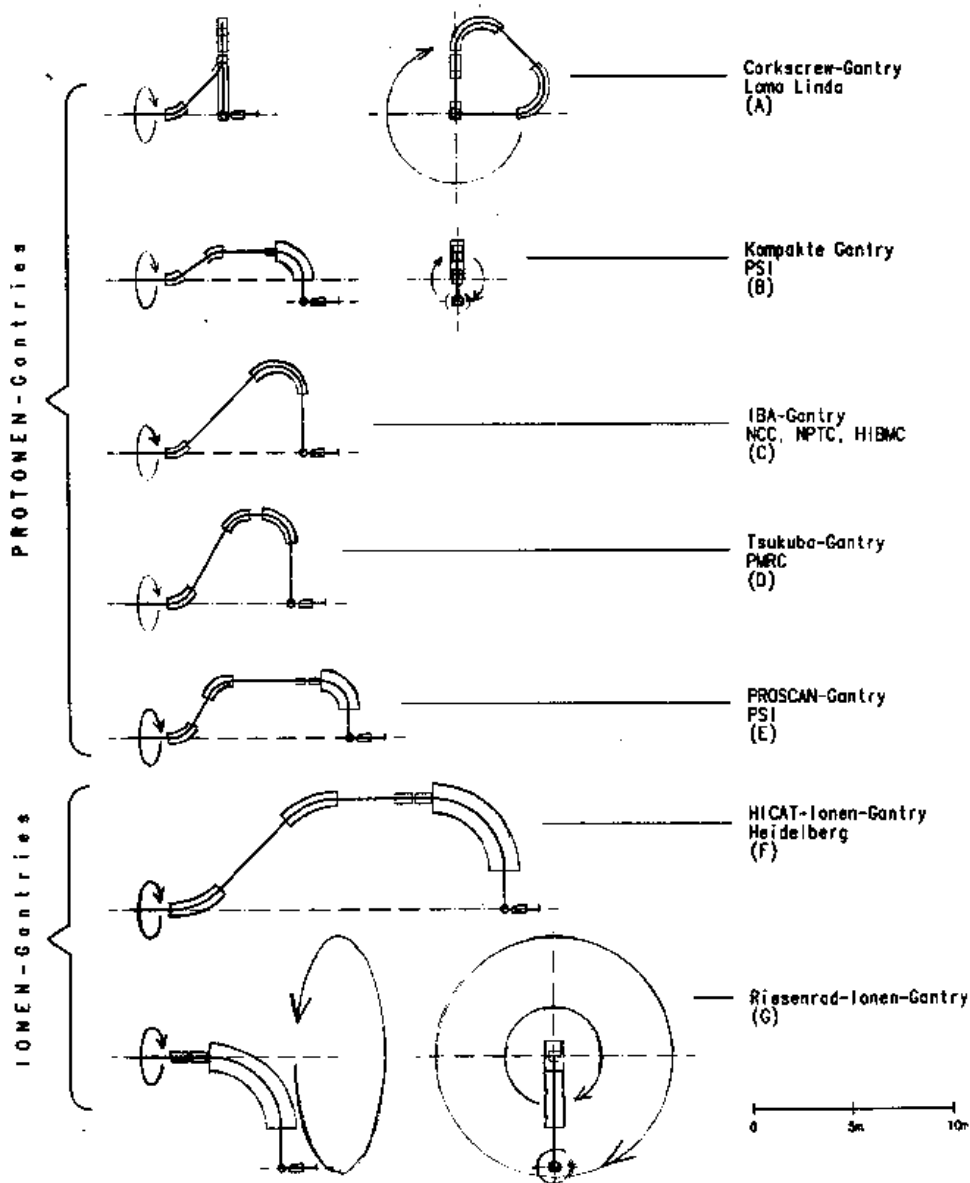
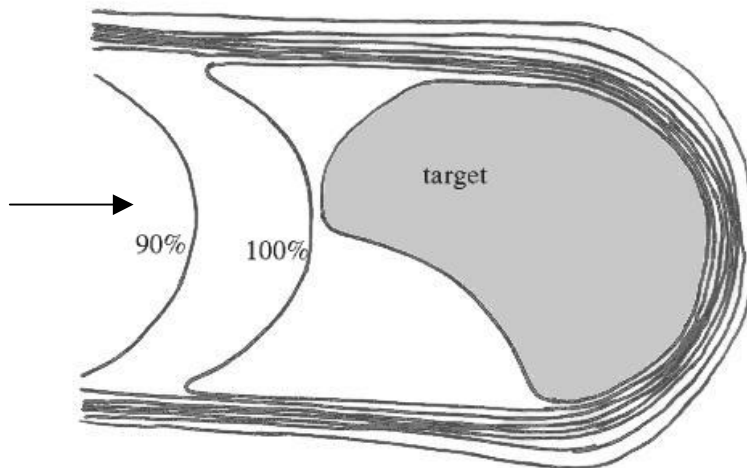


Abbildung 1: Grafische Darstellung verschiedener Protonen- und Ionen-Gantries.

Spridd stråle kontra svept stråle

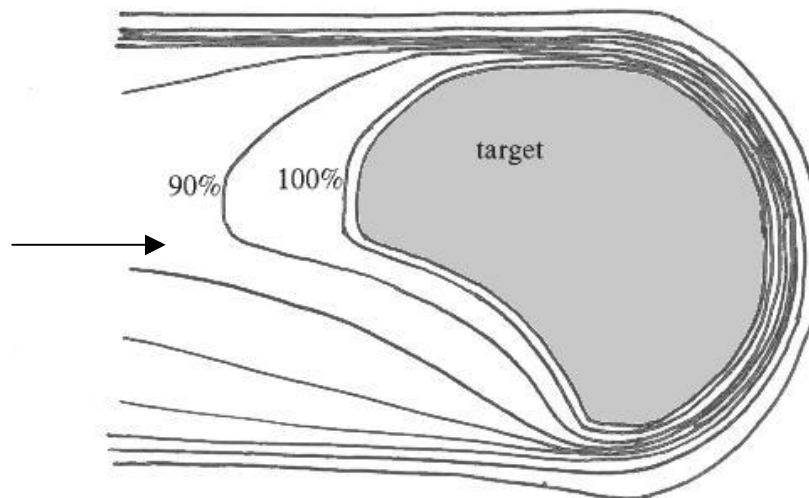
Hittills har målet vid strålbehandling varit att åstadkomma en homogen dosfördelning inom målvolymen. Den stråle som kommer ut ur acceleratoren är mycket smal och kan inte täcka ett utsträckt strålmål. För att få doshomogenitet i sidled har den dominerande tekniken varit att låta strålen passera genom metallfolier där multipelspridning avlänkar protonerna, s.k. passiv spridning. För att skärma av områden utanför strålmålet har man använt kollimatorer på samma sätt som för konventionella strålfält. I djupled har man modulerat Bragg-toppen så som visas i Figur 4.1 med hjälp av variabla absorbatörer, som på ett kontrollerat sätt kunnat modulera djupdosen över olika djupintervall. Den vanligaste tekniken för cyklotronproducerade protonstrålfält har varit att låta strålen passera genom en roterande propellerliknande absorbator med blad av varierande tjocklek. Då propellern roterat snabbt under strålbehandlingen har Bragg-toppen svept många gånger och åstadkommit en jämn dos inom målvolymen.

Denna teknik har flera nackdelar. För att åstadkomma breda strålfält krävs tjocka spridare och/eller långa avstånd från spridarna till patienten. Detta gör att man förlorar en hel del av protonernas energi både i folierna och i luften på väg till patienten. Det innebär också att många protoner förloras på vägen i uppbromsande material. Energi- och partikelförlusterna medför också strålskyddsproblem, dels i form av neutroner som bildas under bestrålningen och av gammastrålning från aktiverade material. En annan nackdel ligger i dosfördelningarna. Över hela den yta som man bestrålar får man samma djupmodulering, även om målvolymen har olika utsträckning i djupled. Effekten illustreras i Figur 6.1.

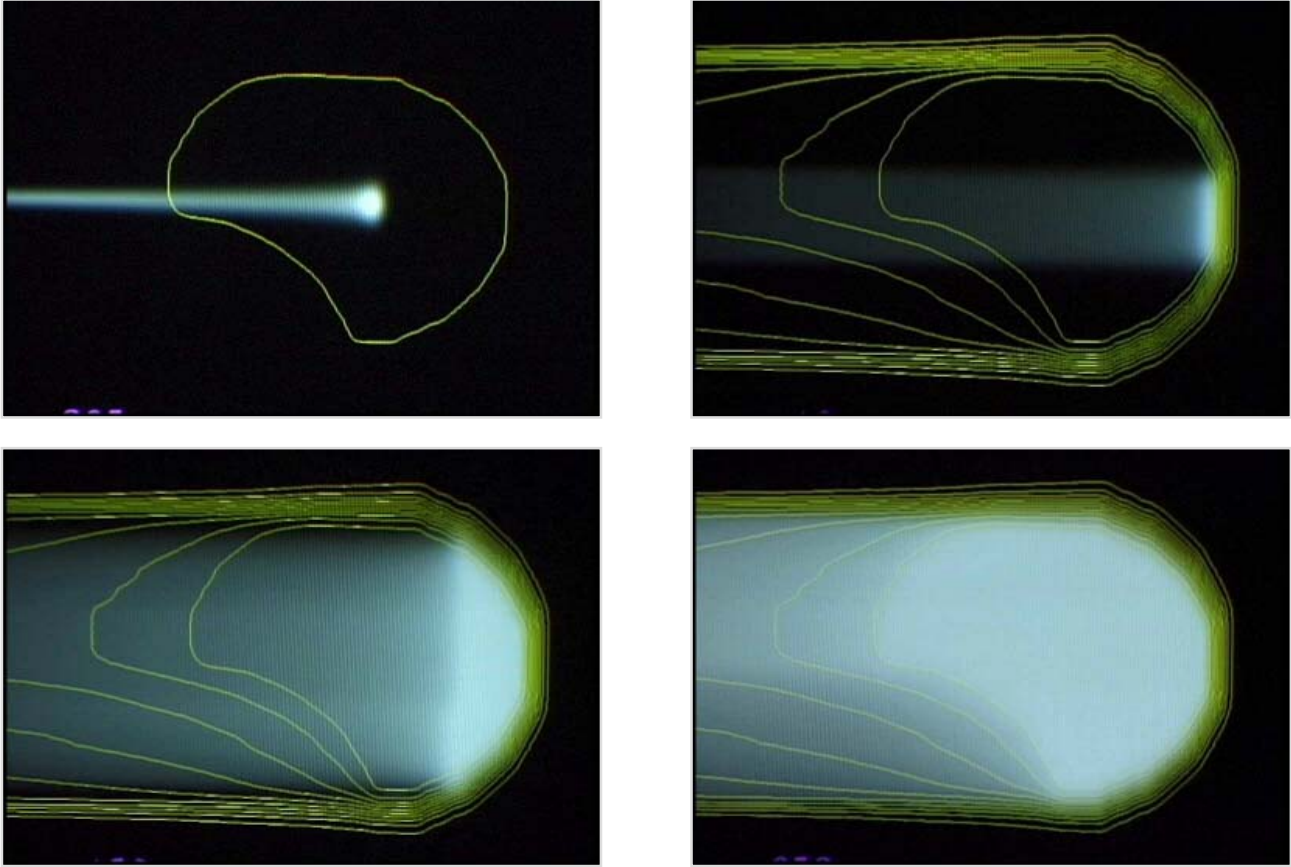


Figur 6.1 Dosfördelning med passivt spridd stråle. Räckvidden har anpassats till targetvolymens borte kurvatur. Med konstant räckviddsmodulering över hela strålfältet får man de karakteristiska ”öronen” av hög dos uppströms target.

Protoner kan också avlänkas magnetiskt för att breddas ut i sidled. Om målsättningen enbart är att få en homogen dos kan man göra relativt enkla svepmönster, exempelvis i cirklar, s. k. wobbling. Wobblingtekniken har oftast kombinerats med tunna spridarfolier och då kan svepmönstret bli en enkel cirkel. Om man wobblar strålen med hög frekvens kan man kombinera denna spridarteknik med samma djupmodulering som för passivt spridda protonstrålar. Sveptechniken öppnar dock helt andra möjligheter att bestämma dosfördelningar än vad som kan fås med enkel wobbling. Man kan styra en smal penselstråle med önskad energi till förutbestämda positioner inom targetvolymen för att åstadkomma både homogena och inhomogena dosfördelningar. Detta är en parallell till strålbehandling med intensitetsmodulerad fotonstrålning, IMRT eller IMXT. För protoner och andra joner kallas tekniken ofta IMPT (intensitetsmodulerad protonterapi eller partikelterapi). Fördelarna med dosfördelningarna från svepta protonstrålar jämfört med passivt spridda illustreras i Figur 6.1 och 6.2. Figur 6.3 (från PSI, Schweiz) illustrerar hur en svept stråle kan bygga upp en homogen dosfördelning genom att scanna med den smala penselstrålen över målvolymen.



Figur 6.2 Dosfördelning med svept stråle. Med varierande räckviddsmodulering som anpassas till targetvolymens utsträckning i djupled kan man minska dosen uppströms target.



Figur 6.3 Illustration av spot scanning-tekniken från Paul Scherrer Institutet (PSI), i Villingen, Schweiz. /Ref 6:2/

I princip kan man identifiera två tekniker för att svepa protonstrålar. Den ena kallas 'spot scanning', vilket innebär att strålen ger dos i en punkt i taget. Man ställer in magneter och energi för en viss position innan man slår på strålen. När man uppnått önskad dos slås strålen av och man ställer in magneter och energi för nästa position. Proceduren upprepas tills hela targetvolymen fått önskad absorberad dos. Den andra tekniken kallas raster scanning. Här flyttas strålpositionen kontinuerligt i ett rastermönster. Under resans gång ges dosen kontrollerat så att strålintensiteten synkroniseras med svephastigheten i mönstret. Man ger dosen i skikt efter skikt i djupled med båda teknikerna.

Fördelarna med svepta protonstrålar är att man slipper absorberande spridare och även kollimatorer. Man får praktiskt taget inga energiförluster och mycket små partikelförluster. En stor fördel i hanteringen är att man också slipper att manuellt byta ut en rad patient- och strålfältsspecifika kollimatorer och modulatorer mellan de olika strålfält som ges. Strålskyddsproblemen i behandlingsrummet kan därmed minimeras.

Andningssynkronisering

Vid strålbehandling med protoner i områden där organen rör sig med andningen kan det vara önskvärt att stänga av strålen under delar av andningscykeln och endast stråla under väldefinierade förhållanden. Detta är möjligt med båda typerna av accelerator, även vid svept stråle. Närmare specifikationer måste lämnas av varje tillverkare, då egenskaperna i detta avseende kan påverkas av valda tekniska lösningar.

Kontroll och säkerhetssystem

Samma krav måste ställas på kontroll- och säkerhetssystem som vid konventionell strålbehandling, och som de är utformade av internationella organisationer. Utrustningen skall vara CE-märkt samt uppfylla nationella och internationella krav beträffande elektrisk säkerhet, mekanisk säkerhet och strålskydd. Utrustningen skall uppfylla arbetsmiljölagens föreskrifter.

Då protonstrålbehandling, och då speciellt med en svept stråle, hittills använts kliniskt i jämförelsevis liten utsträckning måste mycket noggranna tester och utvärderingar göras, varvid existerande erfarenheter både från Uppsala och från protonterapicentra i andra länder bör utnyttjas.

Servicebehov

Servicebehovet måste specificeras av varje enskild leverantör. Generellt kan sägas att en protonaccelerator är en större och mer komplicerad maskin än de elektronacceleratorer vi är vana vid på sjukhusen, och kräver mer underhåll. En upphandling bör alltså också omfatta ett servicekontrakt.

Framtida utbyggnadsmöjligheter

Som nämnts ovan kan inte en protonsynkrotron för strålbehandling accelerera några andra partiklar. En framtida utbyggnad som innebär att även joner med atomnummer från 2 till 6 kan användas för strålbehandling innebär alltså med denna lösning att en ny separat jonaccelerator, ett separat stråltransportsystem och separata behandlingsrum och gantry anpassade för tyngre joner måste anskaffas. Alternativet att från början istället anskaffa en accelerator som klarar att accelerera även tyngre joner men som från början enbart skulle användas för protonacceleration rekommenderas inte. En sådan anläggning bedöms i nuläget inte ge optimala driftsegenskaper för protonbehandling och den fördyring detta skulle ge anses inte vara försvarlig med tanke på rådande osäkerheter i en framtida användning av tyngre joner för strålbehandling och i teknikutvecklingen. Däremot är det viktigt att reservera plats för en sådan framtida utbyggnad om man förutser att den skall placeras i omedelbar närhet av den nu tänkta anläggningen.

Sammanfattning av kapitel 6: Utrustning

Cyklotronen ger kontinuerlig strålström, vilket förenklar tekniken med svepta strålar. Extraktionsförlusterna i cyklotronen och energidegraderingen ger oönskade strålskyddsproblem (neutroner och gammastrålning).

Synkrotronen ger en stråle i pulser, vilket kräver en annan teknik för svepning av strålen. Man förlänger varje puls (långsam extraktion) och sveper strålen under pulsen. Möjligheten att variera energin från puls till puls, samt den goda strålextraktionen ger en mycket ren strålmiljö.

Svepta strålar ger bättre dosfördelningar än passivt spridda. Detta är t ex en fördel vid genomförandet av IMPT. De svepta strålarna ger dessutom lägre nivåer av oönskad strålning (neutroner och gamma) i behandlingsrummet. Ytterligare en fördel ligger i att man slipper hantera olika filter och kollimatorer, som vid passiv spridning måste bytas för varje strålfält. Inverkan av patientrörelser på dosfördelningen under behandlingen blir större för svepta strålar än för passivt spridda. Ett sätt att lösa detta är att använda synkronisering av strålbehandlingen med rörelser (gating), vilket dock ökar bestrålningstiden.

Kraven på stråltransport och kontrollsystem är lika för de två acceleratoralternativen. Servicebehoven bedöms också vara likvärdiga. En nackdel för cyklotronen är dock att produktionen av radioaktiva aktiveringsprodukter i accelerator och stråltransport (energidegradering) medför att man kan tvingas att vänta på avklingning innan service kan utföras.

Båda acceleratoralternativen bedöms uppfylla SPTC:s behov.

Referenser till kapitel 6 Utrustning

Ref 6:1 R. Seemann, T. Schreiner und E. Griesmayer. Wr. Neustadt Überblick existierender und geplanter Gantry Konstruktionen. MedAustron Note Nr. 2, 23. Dezember 2002 (http://www.medaustron.at/pdf_files/gantries.pdf)

Ref 6:2 <http://radmed.web.psi.ch>

7. Patientuppläggning, positionering och fixering

För strålterapi med protoner/joner är det avgörande med hög noggrannhet och reproducerbarhet i positioneringen av patienten om man skall kunna utnyttja de egenskaper som dessa strålfält har. När man använder svepta strålar blir betydelsen av en precis fixation ännu större, eftersom patientrörelser under strålbehandlingen påverkar dosfördelningen betydligt mera, än då man har passivt spridda strålar. Både för protonterapi och fotonterapi har det utvecklats en rad olika positionerings- och fixeringsmetoder som syftar till hög precision. Det är också viktigt ur kvalitetssynpunkt att kunna verifiera att man verkligen har behandlat patienten i rätt läge.

Processen vid konventionell strålbehandling med fotoner idag är att man först gör en fixation av något slag: individuell mask av termoplast över huvud-hals-axlar eller olika arm-, ben- och fotstöd. Man indikerar eventuellt någon eller några yttre referenspunkter. CT-undersökningen görs med patienten i sin fixation, och laserpositioner och fältgångar markeras på patienten. Sedan kommer den 3-dimensionella dosplaneringen, som producerar digitalt rekonstruerade röntgenbilder (DRR) av strålfälten. Oftast görs sedan en röntgensimulering där fälten markeras på patienten. Om man tillämpar virtuell simulering går patienten direkt till behandling och man använder då de markeringar som gjordes vid CT-undersökningen. Vid behandlingen positionerar man med hjälp av referenspunkter, lasermärken och fältgångsmärken. Positionen verifieras med fältverifikationsbilder (oftast från elektroniska portal-image-system) och kan vid behov justeras vid jämförelse med DRR eller röntgensimulatorbilder av strålfälten.

Mer avancerade positioneringssystem för fotonterapi bygger på koordinatorienterade metoder, ofta kallade stereotaktiska system. Sådana finns framför allt för precisionsstrålbehandling av hjärnan, men också för hela kroppen. Dessa system innehåller ett yttre koordinatsystem som kan avläsas i CT-bilder och som på så sätt möjliggör en koordinatbestämning av targetvolymen och positionen för isocentrum. Dessutom innehåller de stereotaktiska systemen stabila fixationsanordningar. Vissa system är avsedda för återpositionering, medan andra används för en enda positionering som innefattar hela processen från diagnostik och planering till behandling. För dessa system är det ofta svårt att få en oberoende positionsverifiering i behandlingsläget. Man får i stället lita till en noggrann inställning och kontroll av behandlingskoordinaterna. Fixationsanordningarna i de stereotaktiska systemen innebär att patienten omges av material som strålningen måste passera innan den kommer fram till patienten. En fördel med fotoner är att de kan stråla tvärs igenom fixationsanordningarna utan att påverkas särskilt mycket. Problem föreligger vid användning av protoner och andra joner, eftersom räckvidden påverkas kraftigt vid passage genom material, även om de är lätta, exempelvis av kolfiber.

Inom protonterapi har dessa problem ofta lösts med något annorlunda metoder. Några fältverifikationsbilder med protoner kan man inte få, eftersom man utnyttjar Bragg-toppen i målvolymen och ingen stråle kommer ut på andra sidan. Man har därför som en slags standardutrustning monterat två (eller tre) röntgenrör som visar patientens läge vid behandling. Röntgenrören har varit vinkelrätt orienterade och har kunnat visa patientens läge med god noggrannhet. Ibland har man använt skelettstrukturer (inre referenspunkter) för att positionera. Man har också använt inopererade, röntgentäta metallmarkörer för att få bättre precision. Om man har bestämt rumskoordinaterna för dessa markörer och relaterat target och isocentrum till dessa, har man fått ett internt koordinatsystem som medgivit upprepade behandlingar med hög precision.

Den senaste utvecklingen innebär att man har installerat en CT i behandlingsrummet för att kunna avbilda patienten i behandlingsläge. Det kan gälla en separat, konventionell CT intill behandlingsapparaten eller en cone-beam-CT som är integrerad med behandlingsapparatus gantry. Här får man möjlighet, inte bara att positionera med hög precision, utan också att se om anatomin har förändrats sedan dosplaneringsunderlaget gjordes. Om det är nödvändigt kan man planera om, för att kompensera för dessa förändringar.

Som nämnts ovan kan man med joner inte göra fältverifiering på samma sätt som med fotoner. Det har gjorts försök att verifiera var strålningsenergin deponerats genom att med en PET-kamera

avbilda den aktivitetsfördelning av positronstrålande radionuklider som jonbestrålningen gett upphov till. Det finns dock flera problem med dessa tekniker. Halveringstiden hos nukliderna är kort och PET-bilderna måste samlas in så snabbt som möjligt efter strålbehandling. Dels svarar inte aktivitetsfördelningen direkt mot dosfördelningen, eftersom flera olika positronstrålare bildas med energiberoende tvärsnitt. Dels sker en transport av aktiviteten på grund av blodflödet, så att aktivitetsfördelningen relativt snabbt diffunderar bort från energideponeringsfördelningen. Det finns också stora skillnader mellan de olika jonslagen. De mest användbara aktivitetsfördelningarna har man fått vid strålbehandling med kol-joner (Ref. 7:1).

För SPTC gäller att förberedelsearbetet inför strålbehandlingen skall ske på alla de kliniker som samarbetar i projektet. Samma fixationssystem och positioneringsmetod måste användas på alla deltagande kliniker. Grundutrustningen i behandlingsrummen blir lasersystem motsvarande de som finns i konventionella behandlingsrum, samt ortogonalt placerade röntgenrör. Dessutom förordar arbetsgruppen att förberedelserummen utrustas med CT för positionering och verifiering. Sedan flyttar man över patienten till behandlingsrummet utan att förändra läget. Att placera CT:n i behandlingsrummet skulle ockupera detta under alltför lång tid.

Använda positioneringsmetoder ska specificeras i respektive vårdprogram. För de delar av kroppen där andningsrörelser starkt påverkar positionen måste system med ”gating” användas. Det kan också bli aktuellt med fixationer som begränsar rörelser i bröstorg och buk.

Sammanfattning av kapitel 7: Patientuppläggning, positionering och fixering

Förberedelsearbetet inför protonbehandling skall kunna utföras på alla de sjukhus som samarbetar i projektet. Samma typ av system för patientuppläggning, positionering och fixering måste användas på alla deltagande sjukhus och på sikt inarbetas i respektive sjukhus vårdprogram. Patientuppläggnings och fixationen vid behandlingarna i Uppsala kommer att ske i speciella förberedelserum, där patient och organpositioner kontrolleras via CT. Patienter skall kunna flyttas över från CT-utrustningen i förberedelserummet till behandlingsrummet utan att ändra läge. Grundutrustningen för noggrann positionering i behandlingsrummen är lasersystem av den typ som användes vid konventionell behandling. Till detta kommer vinkelrät placerade röntgenrör med digitala bildskärmar. Vid behandling av de delar av kroppen där andningsrörelser påverkar läget av tumör och kritiska organ kan det bli nödvändigt att använda system för andnings”gating” av strålningen.

Referenser till kapitel 7 Patientuppläggning, positionering och fixering

Ref 7:1 Enghardt W, Debus J, Haberer T et al: Positron emissin tomography for quality assurance of cancer therapy with light ion beams. Nuclear Physics 1999; A654, 1047-1050.

8. Dosplanering

I flertalet kommersiellt tillgängliga dosplaneringssystem för konventionell strålbehandling med foton- och elektronstrålning finns också algoritmer för dosplanering med protonstrålning baserad på passiv spridningsteknik.

För att uppfylla målsättningen att hemmakliniken skall utföra samtliga förberedelser inför protonbehandlingen krävs ett gemensamt dosplaneringssystem för SPTC:s sjukhus.

Dosplaneringssystemet bör vara uppbyggt i form av en klient-server baserad lösning med antingen en gemensam server (lämpligen placerad i Uppsala) och databas eller med lokala servrar på hemmaklinikerna med replikerade databaser.

Eftersom protoner i många fall kommer att användas i kombination med konventionell strålterapi med foton- och/eller elektronstrålning krävs att systemet uppfyller alla de krav som idag ställs på ett konventionellt dosplaneringssystem. Det måste dessutom kunna kommunicera med klinikernas befintliga dosplaneringssystem och övrig diagnostisk utrustning. På grund av behovet av att göra kombinationsbehandlingar med fotoner/elektroner och protoner är det viktigt att systemet på ett smidigt sätt kan hantera och visa summerade dosfördelningar för individuella dosplaner.

Dosplaneringssystemet måste vara kompatibelt med vald protonutrustning (protonenergiintervall, strålhuvud (nozzle), scanningmetod, räckviddsmodulering, kompensatorer, kollimatorer m.m.). Systemet skall kunna hantera både ”passivt spridd” och scannande protonstråle även om det sistnämnda ska användas på SPTC-anläggningens gantry. För scannad stråle bör såväl wobbling som spot- och rasterscanning kunna hanteras.

Optimeringsalgoritmer för både foton-IMRT (IMXT) och proton-IMRT (IMPT) skall ingå i systemet. Optimering ska kunna göras på grundval av både fysikaliska och biologiska parametrar. Korrektion för RBE-variationer och därmed beräkning av biologiskt ekvivalent dosfördelning samt modeller för uppskattning av TCP och NTCP skall finnas.

Systemet skall kunna kommunicera med behandlingssystemets kontroll- och verifikationssystem och direkt kunna överföra nödvändiga behandlingsparametrar.

Vid SPTC kommer patientuppläggning och patientfixation att ske i speciella förberedelserum. Härvid kommer också regelbunden kontroll av patient- och organposition att ske via CT-scanning, dvs. verifiering av såväl yttre som inre anatomiska strukturers läge för att möjliggöra adaptiv strålbehandling.

Vid avvikelser av betydelse inom relevanta anatomiska strukturer krävs att systemet snabbt skall kunna beräkna och visa dosfördelningen, med aktuella fältinställningar och svepmönster, i det nya CT-underlaget. En förutsättning för detta är att det finns effektiva verktyg för överföring av målvolym och övriga utlinjerade strukturer från ett CT-underlag till ett annat. Import och positionering av aktuella strålfält måste kunna göras på ett enkelt sätt. I de fall där modifierade fältformer och svepmönster bedöms nödvändiga, bör en ny dosplan kunna göras mycket snabbt i det nya CT-underlaget. För att uppnå fullständig adaptiv strålbehandling med protoner krävs alltså även ”adaptiv dosplanering”.

Dosplaneringssystemet skall också stödja olika metoder för verifikation av patientuppläggning i behandlingsrummet, t.ex. bör man enkelt och smidigt kunna jämföra ortogonala digitala röntgenbilder innehållande interna eller externa markörer med DRR genererade av dosplaneringssystemet. Möjlighet att hantera externa koordinatsystem från stereotaktiska fixationsystem skall finnas. Koordinater bör kunna överföras till externa laserbaserade

positioneringssystem. På grund av de sistnämnda kraven skall därför systemet innehålla verktyg för s.k. virtuell simulering.

På grund av behandlingarnas komplexitet krävs att det i systemet finns bra metoder för snabb och noggrann QA av planerad behandling.

Det kommer att krävas en mycket lång inkörningsperiod av denna relativt oprövade form av distribuerad adaptiv dosplanering. Det är därför av största vikt att vi har ett fungerande dosplanerings- och videokonferenssystem i drift i mycket god tid innan planerad patientstart på SPTC så att utbildning av berörd personal kan ske och att dosplaneringsronder kan övas samt att systemen hinner kvalitetskontrolleras.

Projektet behöver tillgång till ett landsomfattande, väl utbyggt och säkert datanätverk med hög kapacitet och tillgänglighet som möjliggör ett distribuerat arbetssätt. Detta förutsätter att deltagande sjukvårdsdistrikt etablerar en driftorganisation för detta.

Sammanfattning av kapitel 8: Dosplanering

Det krävs ett gemensamt dosplaneringssystem för alla sjukhus som ingår i SPTC. Detta system behöver vara i drift i mycket god tid innan planerad start av patientbehandlingar. Dosplaneringssystemet skall kunna kommunicera med behandlingsutrustningens kontroll- och verifikationssystem. Dosplaneringssystemet skall också kunna understödja olika system för verifikation av patientuppläggning.

9. Strålskydd

En förutsättning i projekteringen för SPTC är att leverantören av terapiutrustningen gör nödvändiga beräkningar och dimensionerar strålskärningen för den utrustning som levereras. En kort genomgång av de förutsättningar som gäller görs dock här.

Ur strålskyddssynpunkt kan man dela in SPTC i tre olika zoner. Den första utgörs av acceleratorhallen. Den andra är korridoren för det fasta, orörliga stråltransportsystemet. Den tredje utgörs av behandlingsrummen inklusive det rörliga gantryt. I dessa tre zoner får man bedöma de två acceleratoralternativ som är aktuella för SPTC: cyklotron eller synkrotron.

Enligt det som sagts i avsnitt 6 om accelerator och stråltransport framgår att jämfört med synkrotronen ger cyklotronalternativet betydligt större strålskyddsproblem i acceleratorhallen och i stråltransportkorridoren. Detta beror på av extraktionsförluster i acceleratoren och energi- och strålförluster i energidegraderingsenheten. I behandlingsrummet kan man anta att båda alternativen ger likartade strålskyddsförhållanden. Skillnaden i behandlingsrummet styrs i stället av den teknik man väljer för att forma strålen; passivt spridda eller svepta strålar. I detta projekt skall svepta strålar användas. Detta är också bäst ur strålskyddssynpunkt såväl för patienter som för personal.

Sammanfattning av kapitel 9: Strålskydd

Strålskärning kring utrustningen dimensioneras av leverantören. Synkrotroner ger mindre strålskyddsproblem än cyklotroner. Problemen för cyklotroner ligger i aktivering av accelerator

och energidegraderingsenhet. Detta påverkar mest arbetsmiljön för teknisk personal vid service. I behandlingsrummen är båda alternativen likvärdiga. Svepta strålar är där bättre ur strålskyddssynpunkt än passivt spridda.

10. Diagnostikutrustning

Behovet av diagnostisk utrustning på SPTC respektive på hemsjukhusen är beroende av den patientlogistik och av de rutiner som kommer att tillämpas. För närvarande förutsätts alla förberedelser inför behandling ske på respektive hemortssjukhus medan behovet av diagnostisk utrustning på SPTC främst avser lägeskontroll före behandling och under behandling samt diagnostiska hjälpmedel och övrig utrustning för kvalitetskontroller. Med nuvarande antaganden kommer SPTC att sakna resurser för allmän diagnostik och tillverkning av patientfixation.

Behovet av diagnostisk utrustning vid respektive deltagande sjukhus (konventionell röntgen, CT, MR, UL, PET, ...) kommer att framgå av de vårdprogram som skall styra verksamheten vid centret. Detta avser utrustning för såväl allmän diagnostik som för framtagning av underlag inför patientfixation och patientpositionering samt dosplanering. Om sjukhuset inte förfogar över egen utrustning kan avtal tecknas med annat sjukhus inom projektet.

Respektive deltagande sjukhus ansvarar för att de olika diagnostiska modaliteterna kan kommunicera med IT-systemen inom SPTC-projektet. Sjukhusen ansvarar också för att det finns adekvata rondresurser och att det finns lokala resurser för telekommunikation med SPTC och övriga medverkande sjukhus i landet.

Föreliggande studie av patientlogistik och behandlingsprocesser bygger på att positionering och lägeskontroll av patienten sker på en mobil behandlingsbrits i lokaler utanför behandlingsrummen (se bilaga 5). Detta för att ”patienttiden” inne i behandlingsrummen skall minimeras för ett effektivt utnyttjande av tillgänglig acceleratortid. Två förberedelserum per behandlingsrum ska vardera vara utrustade med en datortomograf till vilka de mobila patientbritsarna ska kunna ”dockas”. Detta kommer att kräva specialanpassning av datortomograferna. I direkt anslutning till datortomograferna ska arbetsstationer för dosplanering och CT-simulering finnas.

Inne i behandlingsrummen ska gantryt vara utrustat med direktdigitala bildsystem för lägeskontroll av patienten i slutlig behandlingsposition. Dessa skall vara integrerade med acceleratorn och dess kontrollsystem och klara att automatiskt finjustera patientläget. Systemet skall vara konstruerat för att klara strålningsmiljön inne i behandlingsrummet och de två behandlingsrummen ska vardera innehålla två (eller tre) röntgenrör, monterade på gantryt, med tillhörande direktdigitala detektorer. Även förberedelserummen bör vara utrustade med samma avbildningssystem. Vidare ska system för direkt jämförelse med aktuella DRR från dosplaneringssystemet finnas i behandlingsrummen.

Anläggningen bör dimensioneras lokalmässigt och försörjningsmässigt för att i ett senare skede kunna installera MR-utrustning samt PET-utrustning för verifiering av bland annat dosfördelningen i patienten under eller efter behandling . Dessa utrustningar skall i så fall placeras utanför behandlingsrummen.

Sammanfattning av Kapitel 10: Diagnostikutrustning

Alla förberedelser förutsättes ske på respektive hemortssjukhus. Behovet av diagnostisk utrustning i Uppsala avser främst lägeskontroll före och under behandling. Deltagande sjukhus ansvarar för att deras olika diagnostiska enheterna kan kommunicera med IT-systemen inom SPTC-projektet, för rondresurser och resurser för telekommunikation. Lägeskontroll av patienten sker på en mobil behandlingsbrits i lokaler utanför behandlingsrummen. Två förberedelserum per behandlingsrum ska vardera vara utrustade med en datortomograf till vilka de mobila patientbritsarna ska kunna "dockas". Gantryt skall vara utrustat med minst 2 direktdigitala avbildningssystem för lägeskontroll av patienten i slutlig behandlingsposition. Dessa skall vara integrerade med acceleratoren och dess kontrollsystem och klara att automatiskt finjustera patientläget. Även förberedelserummen bör vara utrustade med samma bildsystem. Vidare ska system för direkt jämförelse med aktuella DRR från dosplaneringssystemet finnas i behandlingsrummen. Anläggningen bör dimensioneras för att i ett senare skede kunna installera PET- och MR-utrustningar utanför behandlingsrummen.

Slutsatser och rekommendationer

Joner, såväl protoner som lätta joner, ger dosfördelningar som är fördelaktigare än de som kan fås med konventionella strålslag. Det ligger en stor vinst ur dosfördelningssynpunkt i att gå från fotoner/elektroner till protoner.

Protonstrålfält för strålbehandling kan produceras med såväl cyklotroner som synkrotroner. Kraven på stråltransport och kontrollsystem är lika för de två acceleratoralternativen. Servicebehoven bedöms också vara likvärdiga. Svepta strålar ger bättre dosfördelningar än passivt spridda. Cyklotroner ger kontinuerlig strålström, vilket förenklar tekniken med svepta strålar. Synkrotroner ger pulsad strålning, med möjlighet att variera energin från puls till puls. Cyklotroner är något kompaktare än synkrotroner. Synkrotroner ger mindre strålskyddsproblem än cyklotroner. Med tillgång till svept stråle slipper man hantera olika filter och kollimatorer, som vid passiv spridning måste bytas för varje strålfält.

Båda accelerationsprinciperna bedöms uppfylla SPTC:s behov.

Ingen tillverkare kan i dag uppvisa ett svepsystem i kliniskt bruk, men de flesta lovar att leverera inom SPTC:s tidsram.

Arbetsgruppen föreslår inköp av en accelerator med två isocentriska gantryn för patientbehandlingar, och en horisontell fast stråle, även den med scanningsystem, för patientbehandlingar, fysikaliska kontroller och kvalitetssäkring. Anläggningen skall från början vara kontinuerligt tillgänglig för patientbehandlingar. Kraven på "up-time" och driftssäkerhet måste därför ställas högt (jfr Tab IV:1). Utrustning och byggnad skall dimensioneras så att det på sikt är möjligt att förse den fasta strålen med ett gantry i likhet med de andra två behandlingsrummen. Plats för ytterligare ett behandlingsrum bör reserveras. Arbetsgruppen anser att strålfälten skall skapas med hjälp av en scannande smal stråle, som kan täcka en yta av upp till 30x40 cm².

Arbetsgruppen anser vidare att behandlingsutrustningarna skall förse med direktdigitala röntgenutrustningar för anatomisk verifikation av patientpositionering. Arbetsgruppen föreslår också uppbyggnad av 2 CT-försedda förberedelserum, som också är utrustade med direktdigitala röntgensystem, per gantry. En förutsättning för ett effektivt utnyttjande av resurserna är att alla deltagande sjukhus har samma typ av dosplaneringssystem, gemensamma rutiner för

patientuppläggning och ett gemensamt långtidsarkiv. Arbetsgruppen anser att ambitionen skall vara att från början ackreditera verksamheten inom SPTC. Gruppen anser att det är viktigt att reservera utrymme för en framtida utbyggnad för behandling med lätta joner om det är viktigt att den skall placeras i omedelbar närhet av den tänkta protonanläggningen.

Alla förberedelser förutsättes ske på respektive hemortssjukhus. Det krävs ett gemensamt dosplaneringssystem för alla sjukhus som ingår i SPTC. Detta system behöver vara i drift i god tid innan planerad start av patientbehandlingar. Dosplaneringssystemet skall kunna kommunicera med behandlingsutrustningens kontroll- och verifikationssystem. Dosplaneringssystemet skall också kunna understödja olika system för verifikation av patientuppläggning

Behovet av diagnostisk utrustning i Uppsala avser främst lägeskontroll före och under behandling. Lägeskontroll av patienten sker på en mobil behandlingsbräda i lokaler utanför behandlingsrummen. Två förberedelserum per behandlingsrum ska vardera vara utrustade med en datortomograf till vilka de mobila patientbrädorna ska kunna ”dockas”. Gantryt skall vara utrustat med minst 2 direktdigitala avbildningssystem för lägeskontroll av patienten i slutlig behandlingsposition. Dessa skall vara integrerade med acceleratoren och dess kontrollsystem och klara att automatiskt finjustera patientläget. Även förberedelserummen bör vara utrustade med samma bildsystem. Vidare ska system för direkt jämförelse med aktuella DRR från dosplaneringssystemet finnas i behandlingsrummen. Anläggningen bör dimensioneras för att i ett senare skede kunna installera PET- och MR-utrustningar utanför behandlingsrummen.

Deltagande sjukhus ansvarar för att deras olika diagnostiska enheterna kan kommunicera med IT-systemen inom SPTC-projektet, för rondresurser och resurser för telekommunikation. Projektet behöver tillgång till ett landsomfattande, väl utbyggt och säkert datanätverk med hög kapacitet och tillgänglighet som möjliggör ett distribuerat arbetssätt. Detta förutsätter att deltagande sjukvårdsdistrikt etablerar en driftorganisation för detta.

Tabell IV:1 Sammanfattning av krav på utrustning för strålbehandling med protoner

Skall-krav	Bör-krav	Tidsskala
”Turn-key”		
Hög “uptime”		Vid behandlingsstart
Hög säkerhet		”
Dedicerad patientanläggning	Kliniskt beprövad	”
Energiintervall 70-230 MeV		”
Svept stråle		”
2 behandl rum med gantry, 1 fast stråle (pat+QA) dimensionerat för gantry, möjl till ytterligare ett beh rum		”
	Möjl till framt utbyggnad för jonterapi	t=+10 år
4 CT-försedda förberedelserum		2 st, t=0 2 st, t=+2 år
Gemensamma ronder		Snarast efter beslut
Gemensamt dospl system		Snarast efter beslut
Gemensam patientupplägning		Snarast efter beslut
Gemensamt långtidsarkiv		Vid behandlingsstart
Verksamheten ackrediteras		Arbetet påbörjas snarast efter beslut

Preliminärt upphandlingsunderlag

SPTC Swedish Proton Therapy Center

Suggested technical specification

19 September 2003

The specifications are based on the delivery of a "turn-key" proton therapy system including all necessary sub-systems for daily clinical use. Specifically, the following items are included and considered in the proton therapy system:

- Accelerator providing a proton beam with maximum energy of at least 230 MeV.
- System for energy variation between 70 and 230 MeV with a verified and controlled energy, energy spread and emittance
- The system should produce a beam with specified beam stability, homogeneity, penumbra, dose rate etc.
- Beam transport and switching system for beam delivery in three treatment rooms and to one room for experimental purposes.
- A system including all related equipment necessary for clinical operation, such as a therapy control system and a therapy safety system.
- Two isocentric gantry systems including patient couches, allowing non-coplanar irradiations. The gantries should be equipped with beam scanning systems for delivery of intensity modulated fields (maximum field size 30x40 cm²).
 - A patient support system adapted for patient positioning and preparation in a dedicated room outside the gantry area. In addition to linear movements, 3

linear and 3 angular movements (6 degrees of freedom)

- One horizontal fixed beam line equipped with the same beam scanning system as above. Optionally, a treatment chair with the same degrees of freedom as above.
- All IT-equipment should be able to handle Dicom RT information. Digital X-ray imaging equipment for verification of patient-set up in three treatment rooms and four preparation rooms.
- Four CT-scanners with a patient couch adopted for the same accelerator table top as used in the treatment room.
- All equipment shall comply with applicable safety standards according to the IEC and other organizations as imposed by relevant EU or Swedish regulations. This includes CE-marking of the facility as a whole.
- Facility requirements (electricity requirements, cooling water requirements, etc.).
- Treatment planning and oncology information system(s) supported by (compatible with) the proton therapy system
- delivery time schedule from date of firm contract. (To be specified by the supplier.)
- Long term archive and storage system (Dicom RT)

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 5

OMBYGGNAD AV TSL

Rapporten har disponerats i följande avsnitt:

- α 1. Ombyggnad av TSL 3
- α 2. Alternativa TSL-lösningar 4
- α 3. Sammanfattning 5

Utredare:

Sören Mattsson (sammanställande), professor
Radiofysikavd Universitetssjukhuset MAS Malmö
Erik Grusell, docent Avd för sjukhusfysik
Akademiska sjukhuset Uppsala
Ulf Isacson, fil dr Avd för sjukhusfysik
Akademiska sjukhuset Uppsala
Olof Mattson, fil dr Medicinsk fysik och teknik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Anders Montelius, docent Avd för sjukhusfysik
Akademiska sjukhuset Uppsala
Per Nilsson, docent Radiofysik
Universitetssjukhuset i Lund
Dag Reistad (adjungerad), civ ing
The Svedberg laboratoriet Uppsala
Göran Rikner, docent Avd för sjukhusfysik
Akademiska sjukhuset Uppsala
Ingela Turesson, professor Onkologiska kliniken
Akademiska sjukhuset Uppsala

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Utredningen i Bilaga 5 har utförts av arbetsgruppen Anläggning/Fysik. SPTC-projektet ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten.

OMBYGGNAD AV TSL

1. Ombyggnad av TSL

Strålbehandling med protoner i Uppsala har utvecklats vid The Svedberg Laboratoriet och dess föregångare, Gustaf Werner Institutet. Det är angeläget att fortsätta och om möjligt utvidga denna verksamhet tills dess att en fullskalig anläggning tas i bruk.

Akademiska Sjukhuset utför för närvarande protonstrålbehandling med utnyttjande av strålfält från Gustaf Werner-cyklotronen vid The Svedberg-laboratoriet i Uppsala. Denna synkro-cyklotron kan ge protoner med energi upp till 175 MeV. Där finns två strållinjer, som är avsedda för protonterapi. Den ena utnyttjar passiv spridningsteknik för att skapa strålfält med upp till 95 mm i diameter. Den andra, som fortfarande är under utveckling, innehåller ett svepsystem för att ge strålfält upp till $25 \times 30 \text{ cm}^2$.

Efter att The Svedberglaboratoriet från 1994 till 1 juli i år varit en nationell anläggning med driftskostnadsanslag, först från Naturvetenskapliga Forskningsrådet (NFR) och senare från Vetenskapsrådet (VR) har nu Uppsala Universitet övertagit hela ansvaret för drift och verksamhet. Under en övergångsperiod t.o.m. 2006 kommer VR att ge gradvis minskande bidrag till driftskostnaderna. Under denna tid kommer flera pågående forskningsprogram, speciellt vid CELSIUS-ringen, att avslutas. Samtidigt kommer ny verksamhet kring Gustaf Werner-cyklotronen att byggas upp. I detta perspektiv ligger det nära till hands att undersöka möjligheten att låta protonstrålbehandling vara huvudverksamheten vid TSL i framtiden. Detta skulle kräva en ombyggnad så att två behandlingsrum med gantryn byggdes.

Följande aspekter kan läggas på en ombyggnad/utbyggnad av TSL relativt de krav, som SPTC-utredningen enats om.

Nyckelfärdighet. SPTC har specificerat en nyckelfärdig anläggning från en leverantör som tar ett totalansvar och garanterar funktionen vid leveransen till användaren inom noggrant specificerade tidsramar. Det måste konkretiseras hur detta skulle kunna uppfyllas för en anläggning vid TSL.

Maximal energi. SPTC har bedömt att 230 MeV är den protonenergi som krävs. Den nuvarande acceleratoren vid TSL ger 175 MeV. Detta skulle kunna lösas genom att installera en ny accelerator med tillräcklig energi. Förutsättningarna för detta är under utredning.

Svepsystem. SPTC kräver en svept protonstråle. Att använda TSL:s accelerator förutsätter ett egenutvecklat svepsystem, vilket är ett omfattande projekt, eftersom det skall uppfylla alla krav på ett kliniskt fullskaleprojekt. Det kräver också modifieringar av tänkbara kommersiellt tillgängliga gantrykonstruktioner.

Kontrollsystem. Detta system blir helt egenutvecklat. Ett kontrollsystem för klinisk drift i full skala ställer helt andra krav än experimentell användning i relativt liten skala. Utvecklingsprojekt för mjukvara i denna storleksordning är svåröverblickbara.

Närhet till sjukhus och patienthotell. Avståndet till Akademiska Sjukhuset blir större, och en kulvertförbindelse är inte möjlig. Möjligheten att kombinera anläggningen med ett patienthotell måste utredas.

För att få en klar uppfattning om exakt vad dessa begränsningar innebär och vilka kostnadsvinster som kan göras pågår en mer detaljerad utredning.

Nedan ges en sammanfattning av tänkbara alternativa lösningar vid en förläggning av en klinisk anläggning för protonstrålbehandling till TSL.

2. Alternativa TSL-lösningar

1. Med befintlig accelerator kan två behandlingsrum med gantryn byggas upp i den nuvarande CELSIUS-hallen. Man blir då begränsad till protonenergin 175 MeV. Detta är en avvikelse från SPTC:s specifikation. De svepsystem som utvecklas kommersiellt är anpassade till respektive tillverkarens accelerator, och kan inte utan vidare användas med en annan acceleratortyp. Befintligt stråltransportsystem kan användas efter viss modifiering och kompletteringar. Befintlig horisontell stråle kan bevaras.
2. Att TSL som alternativ till ovanstående bygger en ny accelerator som uppfyller SPTC:s krav.
3. Att i TSL:s lokaler installera en kommersiellt tillgänglig ny accelerator

De olika alternativen sammanfattas också i Tabell V:1.

För alla fyra alternativen måste två gantryn upphandlas. Gantrykostnaden utgör en stor del av investeringskostnaderna. Ett gantry kostar i dag mellan hälften och lika mycket som en accelerator. En horisontell stråle kostar ca hälften av vad ett gantry kostar. Kostnadsbilden när det gäller lokalanpassningar är i dag oklar. Inga TSL alternativ uppfyller troligen SPTC:s krav på "turn-key" anläggning. Driftskostnaderna för en ombyggd äldre anläggning jämfört med en nybyggd anläggning måste utredas.

Att bygga upp gantryn med svepta protonstrålar vid Svedberglaboratoriet enligt alternativen 1 ovan måste betraktas som ett utvecklingsprojekt. Det är möjligt att köpa gantryn kommersiellt, men TSL får ta på sig ansvaret för installation och funktion i den miljö där det skall användas. Ett egenutvecklat styr- och kontrollsystem för storskalig klinisk drift är också ett omfattande utvecklingsprojekt.

Lokalförsörjningsfrågan med avseende på förberedelserum, patienthotell och tillgång till vårdplatser och framtida utbyggnadsmöjligheter utreds för närvarande. Behovet av kulvertförbindelse med sjukhuset behöver också utredas.

Tabell V:1 Översikt över TSL-alternativ

Accelerator	Pulsstruktur	E (MeV)	Stråltransport	Behandl rum
TSL synkrocyclotron	Ej kompatibelt med kommersiella svepsystem	175	Befintlig med modifieringar och kompletteringar	Två nya gantryn+befintlig horisontell stråle, Ytterligare beh rum möjliga??
Ny accelerator (TSL)	OK	230	Modifierad/ny	Två nya kommersiella gantryn
Ny accelerator (kommersiell)	OK	230	Ny/kommersiell	-''-

3. Sammanfattning

En lokalisering av SPTC till TSL kan innebära en rad olika alternativ vad gäller accelerator och stråltransportsystem. Vissa av dessa kan innebära att avkall måste göras på vissa av SPTC:s grundläggande krav. Under alla förhållanden måste två nya gantryn köpas in och behandlingsrum för dessa inredas. Eventuella besparingar jämfört med en helt ny anläggning grundar sig på möjligheten att använda befintlig byggnad samt om nuvarande accelerator och delar av stråltransportsystem kan användas. Detta måste vägas mot de nackdelar i begränsad energi, mindre ändamålsenliga lokaler och andra frågeställningar om tillgänglighet, teknik och service som följer med egenutvecklade utrustning. En noggrannare utredning av detta pågår och beräknas vara klar under slutet av 2003.

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 6

LOGISTIK OCH PROCESSFLÖDE I EN NATIONELL ANLÄGGNING FÖR PROTONTERAPI

Rapporten har disponerats i följande avsnitt:

- ⌘ Grundförutsättningar ⌘ Dimensionering ⌘ Deltagande kliniker
- ⌘ Kompetensförsörjning ⌘ Patienthantering ⌘ Dataflöden och utrustning
- ⌘ Bemanning/kompetens i olika delar av processen ⌘ Behandlingsprocess
- ⌘ Frågor för vidare utredning ⌘ Appendix: Detaljerad flödesbeskrivning

Utredare:

Mikael Karlsson (sammankallande), professor
Radiofysik Norrlands universitetssjukhus Umeå
Thomas Björk-Eriksson, docent Onkologiska kliniken
Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Olle Mattson, docent Medicinsk fysik och teknik
Sahlgrenska Universitetssjukhuset Göteborg
Anders Montelius, docent Sjukhusfysik
Akademiska sjukhuset i Uppsala
Björn Zackrisson, docent Onkologiska kliniken
Norrlands universitetssjukhus Umeå

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Utredningen i Bilaga 6 har utförts av arbetsgruppen Logistik med bidrag och synpunkter från arbetsgrupperna Klinik/Medicin och Anläggning/Fysik. SPTC-projektet ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten.

LOGISTIK OCH PROCESSFLÖDE I EN NATIONELL ANLÄGGNING FÖR PROTONTERAPI

Direktiven för en nationell protonterapianläggning finns angivna i uppdragshandling från den 15 januari 2003 (bil 1.1). Det framgår där att den övergripande målsättningen blir att bygga ett gemensamt nationellt centrum för protonterapi där alla parter förutsätts delta aktivt t ex genom att parterna har egen reserverad tid vid centret. Behandlingsanläggningen skall kunna försörjas av kompetens från hela landet med hjälp av modern informationsteknologi. Det skall då t ex vara möjligt att planera en behandling vid hemmakliniken för att sedan få behandlingen genomförd vid centret.

Den relativt detaljerade beskrivning av logistiken kring ett centra av denna typ baserar sig på de övergripande intentionerna i ovanstående uppdragshandling samt utredning av patientunderlaget där detaljerade kliniska behov och övergripande tankar kring hur dessa ska tillfredställas finns beskrivet (bil 2).

Grundförutsättningar

Ett grundläggande antagande är att majoriteten patienterna kommer från olika svenska onkologiska centra, primärt universitetskliniker, inklusive Uppsala, men också övriga strålbehandlingskliniker i förhållande till populationen och, i mån av utrymme, från strålbehandlingskliniker i övriga nordiska länder. Principen är att patienterna utreds och planeras klart vid hemmakliniken, får eventuell annan behandling där men, om protoner bedöms ge bättre behandlingsresultat än den behandling som kan ges på hemmakliniken, alternativt patienter deltar i en klinisk studie, genomförs protonbehandlingen med nödvändiga kontroller av eventuell akut toxicitet vid SPTC. Patienten kontrolleras och följs därefter vid hemmakliniken. Eventuell samtidigt medicinsk-onkologisk terapi måste då samordnas med onkologiska kliniken i Uppsala. Avsteg från denna grundprincip kan komma ifråga men bedöms bli ovanligt från övriga svenska universitetscentra. Utländska patienter som remitteras eller söker sig till SPTC hanteras under fullt ekonomiskt och medicinskt ansvar av något av sjukhusen som är intressenter i centrat och där den främsta kompetensen finns för den patientens diagnos.

En annan princip är att majoriteten patienter skall behandlas i prospektiva protokoll, vilka skall ha genomgått forskningsetisk granskning. Information om studien och inhämtande av informerat samtycke skall i majoriteten fall ske vid hemmakliniken.

För att denna samverkan skall ske krävs regelbundna, sannolikt varje vecka, IT-baserade ronder med utbyte av information från det att patienten först kan bli aktuell för protonterapi tills den är avslutad.

Dimensionering

Klinikgruppen har särskilt utrett det antal patienter som kan komma ifråga för protonterapi utifrån den kunskap som för närvarande föreligger. Baserad på den svenska populationen uppgår detta antal till mellan 2 200 och 2 500 fall. Det är sannolikt att det kommer att behandlas patienter också från andra nordiska och övriga länder men någon beräkning av detta antal har inte genomförts. Då det inte är realistiskt att alla potentiella patienter kommer ifråga för protonterapi är vår bedömning att anläggningen bör dimensioneras för att årligen kunna behandla 1 000 patienter huvudsakligen från Sverige med i medeltal 15 fraktioner, dvs 15 000 fraktioner per år. Om nyttjandetiden per dygn utökas kan antalet patienter ökas i motsvarande grad. Denna tillkommande resurs kan i så fall erbjudas till grannländer där man redan visat intresse för detta. Skulle det i framtiden visa sig att behovet av protonterapi blir betydligt större, bör fler anläggningar byggas i Sverige/Norden.

Dimensioneringsberäkningarna bygger som ovan diskuterats på klinisk verksamhet under 48 veckor per år, 8 timmar per dygn med 95 % tillgänglighet och 3 patienter per timme utan helguppehåll. Detta ger 15 321 fraktioner vid två gantries vilket väl motsvarar vårt planeringsmål på 15 000 fraktioner. Två gantries betyder ökade möjligheter att hantera driftstörningar. Effektivitet och tillgänglighet för klinisk verksamhet har dock kalkylerats med försiktighet. Efter en inkörningsperiod kan det mycket väl visa sig att nyttjandetiden per dygn kan utökas väsentligt.

Deltagande kliniker

Vi har inte fastställt några formella krav för deltagande kliniker men en förutsättning är att alla kliniker i centrat bygger upp den infrastruktur och kompetens som krävs. Vi förmodar att man inom regionerna kommer att samarbeta och därmed remittera sina patienter via huvudsakligen en klinik per region.

Kompetensförsörjning

Det är uppenbart att ett stort behov av extra utbildning kommer att krävas. För läkare är det möjligt att separata kurser i protonterapi behöver anordnas. I radiofysikkurser är det viktigt lägga in utbildningsmoment om protoner. Beträffande radiobiologi är det sannolikt bäst hänvisa till ESTRO's kursutbud.

Det är möjligt att den personal som idag finns på strålbehandlingsrummen inte är den som i framtiden är mest lämpad att driva en protonterapianläggning. Kanske radioterapi-assistenterna/onkologisjuksköterskorna behöver vara ”mer tekniskt intresserade” och ”mindre omvårdnadsintresserade”. Detta måste i så fall påverka utbildning och rekrytering relativt snart. Det ena utesluter dock inte det andra.

Det är möjligt att separata utbildningstjänster vid SPTC för läkare, fysiker och sjuksköterskor kommer att visa sig nödvändig. Samtidigt har vi i Sverige en bristande utbildning i strålbehandling, vilket inte minst Cancerfonden nyligen pekat på i utredning. De utbildningsinsatser som kommer att krävas stärker svensk radioterapi i allmänhet även om utbildningen ordnas för protonterapi. När en anläggning är igång kommer det sannolikt att vara bra med en rotationstjänstgöring i Uppsala.

Patienthantering

Förberedelser på hemmakliniken

- Diagnostik och utredning
- Beredningskonferens för att diskutera om inkomna remisser. Endast fall som inte tydligt faller inom gällande vårdprogram/behandlingsprotokoll diskuteras. Ca: 1 ggr per vecka.
- Remiss till strålbehandling. Före definitiv remiss förutsätts fullständig utredning av patienten vara klar. Principerna för hur omfattande denna ska vara bör diskuteras i gruppen eftersom de flesta patienterna kommer att ingå i studier. Gemensamma protokoll eller vårdprogram upprättas.
- Fixering enligt standardiserade metoder.
- Behandlingsplanering inkl. CT och övriga tekniker som krävs för att korrekt definiera targets. Beslut om enbart protonbehandling eller kombinationsbehandlingar. Planering/optimering av kombinationsbehandlingar bör helst ske på samma planeringssystem.
- Presentation och diskussion om föreslagen behandlingsplanering i gemensam planeringskonferens. Det ideala, både för konsekvent kvalitetsuppföljning och för vidareutbildning, är att alla aktiva centra samtidigt deltar i dessa konferenser. Behandlingspersonalen vid SPTC bör också vara uppkopplade för att på så sätt få information om sina patienter. Hur dessa konferenser verkligen ska genomföras måste dock utredas vidare. 1000 patienter med tio patienter per rond betyder två ronder per vecka. Tiden per patient uppskattas i genomsnitt bli 4 minuter. Om vi kan hålla dessa korta tider skulle den totala rondtiden för protonpatienter bli ca 2x40 minuter per vecka. Om vi däremot tvingas dela "rondgruppen" i två för att göra det hela mera hanterbart kommer varje klinik att ronda protonpatienter max 40 minuter per vecka, förslagsvis 2 x 20 minuter. Initialt kommer sannolikt rondtiden per patient vara mer än 4 minuter. Det är också möjligt att ronderna behöver ha en specifik inriktning mot några specifika tumörgrupper. På åtminstone vissa universitetskliniker sköts strålbehandlingen av personer tillhörande olika tumörgrupper.

Resa/logi

Ca 20 % av patienterna kommer dagligen att resa mellan hemmet och behandlingscentrat. Övriga patienter kommer att övernatta alla eller flertalet nätter i Uppsala. Majoriteten antas resa med allmänna kommunikationer även om de som bor i närheten kan resa med egen bil.

Logi arrangeras i patienthotell i direkt anslutning till behandlingsanläggningen, gärna med gemensam reception. Boendet dimensioneras till anläggningens kapacitet, dvs ca 80 % av antalet tillgängliga behandlingstider per dygn. Med antagandet 2 x 8 tim/dygn och 20 minuter per behandling betyder detta $0.8 \times 3 \times 16 = 38$ patienter inneboende.

- *Behandling*

En nyligen publicerad artikel av Goetin och medarbetare (2003) antyder att medeltiden för en protonbehandling idag är 22 minuter medan den för IMRT är cirka 14 minuter. Långsiktigt kan sannolikt båda dessa tider reduceras något. Det är osäkert om detta är relevant också för arbetsförhållandena i Sverige. Kortare tider kräver att patienter tas emot, görs i ordning och

läggs upp i separata rum och att det enda som görs i själva behandlingsrummet är slutkontroll av patientläge och behandlingen. Självklart är en sådan ”stordrift” mer kostnadseffektivt men kanske svår att genomföra. Gruppen har studerat förhållandena på den kliniska anläggningen i Boston där dock all kontroll av behandlingsläge skedde i behandlingsrummet. Detta föreföll inte vara optimalt utnyttjande av investeringarna, varför vi föreslår en annan modell.

Vi föreslår att behandlingen utförs i två moment för majoriteten av patienter. Det är dock fullt möjligt att det för många patienter, framför allt en bit in i behandlingen visar sig vara väl så bra göra alla moment i behandlingsrummet utan att detta förlänger tiden där. I ett förberedelserum får patienten klä om och placeras i en fixerad position på ett behandlingsbord med flyttbar överdel. Innan patienten flyttas till själva behandlingsrummet verifieras patientens och tumörens exakta läge med till exempel datortomografi. Tiden i förberedelserummet planeras till ca 15 minuter före behandling samt omklädning efter behandling. I fixerat läge transporteras patienten sedan till behandlingsrummet för ytterligare verifiering av position samt behandling. Totala tiden i behandlingsrummet har i vår utredning uppskattats till i medeltal 20 minuter.

- Rutinmässig behandling utförs av ett team av 2+2 behandlingspersonal per behandlingsenhet.
- Patientförberedelserna sker i två förberedelserum med CT i nära anslutning till varje behandlingsenhet. Patienten transporteras i fixering till behandlingsenheten.
- Före behandling sker verifikation av position med enklare och snabbare metoder. I vissa fall under hela behandlingen, i andra fall endast vid angivet antal tillfällen.
- Behandling – behandlingstiden är metod- och teknologiberoende men kan i ett helt automatiserat system bli 5-10 minuter.
- Patientomhändertagande med tillgång till sjukvårdspersonal: Behandlingsrummen är mycket dyra och i dessa bör endast sådan vård som inte kan göras i angränsande lokaler utföras. För mer allmänt omhändertagande bör denna verksamhet kunna administreras i hotellmiljö.

Patientindividuella kvalitetsäkringskontroller

Allmänt gäller att ett team med åtminstone läkare och fysiker måste verifiera att behandling sker enligt godkänd behandlingsplan. Det förutsätts att läkare (2 st), fysiker (1 st) och -behandlingspersonal/dosplanerare (1-2) från medverkande onkologkliniker ”bemannar” protoncentrat, inte bara för att bedöma enstaka patienter utan för att ha ett praktiskt ansvar för patientgruppen.

Denna kvalitetskontroll sker enligt fastställda protokoll som innehåller bland annat:

- Verifiering av överförda data till behandlingsanläggningen.
- Rutiner för patientpositionering med PVI eller CT. Här måste till exempel ansvarsfördelning mellan behandlingspersonal och patientansvarig läkare utredas.
- Patientindividuella dosimetriska kontroller före eller i anslutning till behandlingsstart.
- Rutiner för uppföljning av ordination och ändrad ordination.

Bland övriga patientrelaterade händelser som hanteras av detta team är t.ex.:

- En patient blir akut sjuk eller får en oväntad reaktion på behandling. Trots att patientgruppen vid denna anläggning måste antas vara i betydligt bättre allmäntillstånd än vid våra övriga strålbehandlingskliniker måste beredskap finnas för att lösa dessa händelser på smidigt sätt. *Ytterst är det den patientansvarige läkaren (på hemmakliniken) som har ansvaret, och som måste informeras om alla avvikelser av betydelse. I praktiken kommer dock många av dessa problem att lösas av den närmast ansvarige personen, oftast en läkare, eller annan person vid centrat i Uppsala. Med väl utbyggda nätkommunikationer skall detta inte vara annorlunda mellan sjukhus i Sverige än mellan olika våningsplan på nuvarande kliniker.*
- Personal saknas tillfälligt av någon anledning.
- Dosplan går ej att genomföra, fel i behandlingsplanering som passerat gemensam rond utan upptäckt. Huvudansvaret ligger tydligt på hemmakliniken. Beroende på grad av problem och möjlighet till lösning får detta åtgärdas antingen av personal på SPTC (i samråd med hemmakliniken) eller får hemmakliniken helt ta ansvar för detta.

Tekniska och dosimetriska kontroller av utrustning

Rutinmässiga kontroller med avseende på utrustningens generella funktion sker på icke behandlingstid.

Individuell dosimetrisk verifikation kan också innefatta mätning i varje ordinerat strålfält före behandlingsstart. Detta kan mycket väl bli nödvändigt under en inledande period. Sådana kontroller beräknas ta ca 30 minuter per ny patient d v s minst 10 timmar per vecka.

Tekniskt underhåll och service

Vi räknar med att det under drift alltid måste finnas minst en tekniker på plats. I övrigt måste tid och resurser avsättas för förebyggande service och underhåll.

Dataflöden och utrustning

Utrustning vid centret

- 2 Gantries med röntgenbaserad bildtagningsfunktion.
- 4 Fixerings/förberedelserum i nära anslutning till behandlingsrummen. Alla utrustade med CT-funktion.
- Direktlänk till centralt arkiv för godkända behandlingsplaneringar.
- Databokning tillgänglig för alla deltagande sjukhus.
- Datoriserat journalsystem för hantering av specifik stråljournal.

Utrustning vid varje deltagande klinik

- Patientfixering enligt gemensam standard.
- CT/MR och ev. PET
- Gemensamt dosplaneringssystem som kopplas till gemensam databas. Det betyder att vem som helst i gruppen kan planera patienter åt varandra vid behov. Detta system bör också kunna hantera optimerade kombinationsbehandlingar.
- Direktlänk till ett centralt journal-, bild- och dosplaneringsarkiv.
- Koppling till SPTC:s bokningssystem.
- Koppling mellan eget och SPTC:s journalsystem. SPTC:s journalsystem hanterar endast ett utdrag ur patientens journal samt övriga behandlingsspecifika uppgifter varav en sammanställning bör överföras till sjukhusets eget journalsystem.
 - Behandlingsintentioner enligt beslut
 - Godkänd behandlingsplan
 - Givna behandlingar
 - Utförda kontroller
 - Läkargesök vid SPTC

Allmänt bör påpekas att interface mot sjukhusystem är komplicerade varför vi bör vara vaksamma på att inte hantera mer data vid SPTC än vad som är helt nödvändigt.

Utrustning för gemensamma ronder

- Videokonferenssystem
- Applikationsdelning för visning av diagnostiska bilder och journaldata
- Applikationsdelning för visning av dosplaner

Bemanning/kompetens i olika delar av processen

- 6 st teknisk servicepersonal (*ingår ev. i serviceavtal*)
- 8 st behandlingsspersonal anställda vid SPTC
- 1-2 st behandlingsspersonal från deltagande kliniker med tillfällig placering vid SPTC.
- 2 st fysiker anställda vid SPTC som ansvarar för dosimetri och anläggningens tekniska funktion.
- 1 st fysiker från deltagande kliniker med tillfällig placering.
- 2 st läkare från deltagande kliniker med tillfällig placering vid centralt
- 2 sjuksköterskor anställda vid SPTC
- 2 st sekreterare/receptionist/
- 1 st chef

Behandlingsprocess (övergripande) beskrivning, detaljerad flödesbeskrivning återfinns i appendix

Händelse	Tids- följd	Plats
Diagnostik	↓	Hemmaklinik
Remiss till strålbehandling	↓	Hemmaklinik
Fixation, markörer etc	↓	Hemmaklinik
CT, MR för dosplanering	↓	Hemmaklinik
Dosplanering	↓	Hemmaklinik
Planeringskonferens med godkännande av beh-plan	↓	Hemmaklinik + SPTC
Överföring av patientdata	↓	Hemmaklinik → SPTC
Transport av patient + fixation	↓	Hemmaklinik → SPTC
Verifiering av överförda data	↓	SPTC
Dosimetrikontroller (f v patient)	↓	SPTC
Ev. simulering (positionsverifiering) Före 1:a behandling	↓	SPTC
Ev. modifiering av plan pga ändrad position etc	↓	Hemmaklinik ev med stöd av SPTC
Bokning av annan samtidigt Behandling	↓	SPTC + Onkologiska kliniken, Uppsala
Behandling X ggr	↓	SPTC
Återkommande positionsverifiering	↓	SPTC
Återkommande ronder	↓	Hemmaklinik + SPTC
Utskrivning av patient	↓	Hemmaklinik + SPTC

Frågor för vidare utredning

Denna modell för distribuerad samverkan bygger i huvudsak på nu kända förhållanden och alla uppskattningar utöver detta har gjorts med försiktighet. Det finns dock ett antal områden som kräver fortsatt utredning. Vissa av dessa ”delprojekt” kommer dessutom att ge förbättringar i våra ”vanliga” rutiner för strålbehandling.

Förutsättningarna för gemensamma konferenser inför behandlingsstart kräver utarbetande av rutiner och anpassning av programvara. Eventuellt krävs också viss utveckling av programvara. En logistikgrupp kommer att arbeta vidare med detta.

Gemensam dosplanering där man dessutom kan optimera kombinerade foton-, elektron- och scannade protonbestrålningar krävs för att protonanläggningen ska kunna nyttjas optimalt. All tillgänglig information om patienten måste på ett smidigt sätt överföras mellan hemmakliniken och SPTC. Detta måste också omfatta information om eventuell konventionellt given behandling då protonboostbehandlingar sannolikt kommer att bli vanliga. Det förefaller likaledes uppenbart att protondosplaneringssystemet skall vara detsamma på deltagande centra i Sverige (och Norden). Olika konventionella dosplaneringssystem existerar idag, även om majoriteten sjukhus använder TMS/OTP. Protondosplaneringssystemet måste på ett smidigt sätt kunna kommunicera med de befintliga och framtida konventionella dosplaneringssystemen. En särskild grupp är tillsatt för att utreda denna fråga ytterligare.

Tillgång till journaldata, koppling mot de olika klinikernas journal- och arkiveringssystem måste utredas lokalt. En gemensam arbetsgrupp bör tillsättas för att fastställa vilka data som måste göras tillgängliga för SPTC och vilka data SPTC kommer att producera.

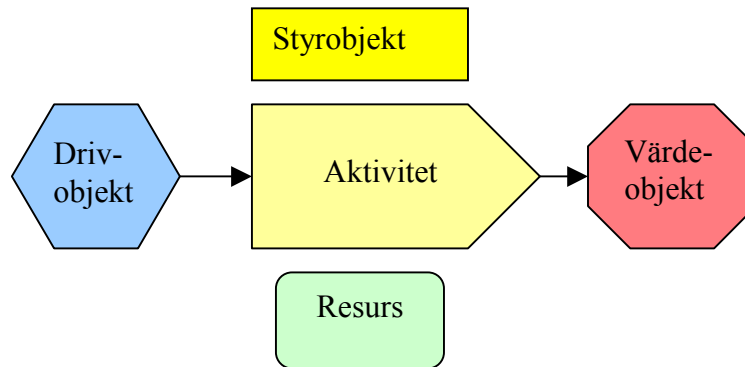
Inför varje behandling måste patienten positioneras på ett reproducerbart och säkert sätt. Här finns behov av standardisering så att så mycket som möjligt av fixeringen kan göras i ordning på hemorten. Det är önskvärt att mycket av fixationen är sådan att patienten kan behandlas såväl med konventionella strålar på hemorten som under en eventuell boostbehandlingen vis SPTC. Det är nödvändigt att senare definiera en liten arbetsgrupp som arbetar specifikt med denna fråga. Ett sådant arbete innebär också en inventering av befintlig fixationsutrustning. Utredningsgruppen välkomnar en standardisering oberoende av om protonanläggningen blir av eller inte.

Patientpositionering i speciella förberedelserum har utretts av andra men den aktuella tillämpningen måste utarbetas och utrustningen optimeras.

För närvarande ges majoriteten strålbehandlingar som kommer i fråga för protoner utan samtidig administration av något läkemedel som kräver injektion eller särskild observans. Emellertid ökar antalet kombinationsbehandlingar. Nuvarande mycket begränsade behov av annan samtidig behandling kan säkert täckas av den polikliniska behandlingsenheten vid onkologiska kliniken i Uppsala. Om behovet i framtiden ökar betydligt kan det finnas behov av att ordna för dessa behandlingar vid SPTC.

Tänkbar behandlingsprocess vid hemmakliniken respektive SPTC

Flödesdiagrammet visar en tänkbar behandlingsprocess vid hemmaklinikerna respektive vid SPTC. Det första stora gulfärgade fältet avser processen på hemmakliniken medan det andra fältet den på SPTC. Följande symbolmodell har använts:



Processbeskrivningen är översiktligt gjord och de flesta delaktiviteterna bör i ett senare skede bli föremål för egna processbeskrivningar. I resursrutorna har ett antal förkortningar använts, varav de flesta är självförklarande (Onk. = onkolog, Fys. = sjukhusfysiker, koord. =koordinator, acc. =accelerator, SSK =sjuksköterska). I schemat finns ett antal röda cirklar med frågeställningar som behöver utredas vidare. Processen bygger på att ”distribuerad” strålbehandling tillämpas, vilket innebär att all diagnostik och alla övriga förberedelse inför behandlingarna (patientfixation, dosplanering, etc.) sker på patientens respektive hemmaklinik medan själva behandlingen sker på SPTC. I antagandet ligger således att SPTC inte har budgeterade resurser för patientfixation eller dosplanering annat än för mindre anpassningar och korrigeringar. Om man under processen på SPTC behöver göra betydande modifieringar av fixationen på grund av förändringar i patientens anatomi eller att tekniska problem uppstår och därför eller av annan anledning behöver göra ny fixation och/eller dosplan måste patienten tillbaka till hemmakliniken för dessa åtgärder. Detta illustreras i flödesschemat av pilarna från höger till vänster i övergången mellan SPTC och hemmakliniken. Hur detta skall handläggas i praktiken behöver utredas ytterligare.

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 7**LOKALISERING OCH
BYGGNADSKOSTNADER**

Utredare:

Göran Rikner (sammankallande), avdelningschef Radiofysik
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Sonja Ekström-Boström, avdelningschef Lokal och utrustning
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Per Olov Haller, arkitekt SAR



Arkitektgruppen i Gävle AB, Gävle
Leif Lyttkens, biträdande sjukhusdirektör
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Hans Malmberg, civilekonom
Projektkoordinator för SPTC-projektet, Uppsala
Per Arne Näsström, civilingenjör
Knut Jönsson Ingenjörbyrå AB, Uppsala
Susanne Özmete, kundansvarig Fastighetsavdelningen
Landstingsservice, Landstinget i Uppsala län, Uppsala

SPTC **Svenskt protonterapicentrum**

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Utredningen har utförts av Arkitektgruppen i Gävle AB under ledning av arkitekt Per Olov Haller och Knut Jönsson Ingenjörbyrå AB under ledning av civilingenjör Per Arne Näsström på uppdrag av SPTC-projektet. Uppdragsgivare har varit projektets arbetsgrupp Byggnation. Arkitektgruppen i Gävle AB och Knut Jönsson Ingenjörbyrå AB ansvarar för alla analyser och beräkningar i utredningen. Rapportdelen har skrivits av Hans Malmberg och granskats av Göran Rikner.

LOKALISERING OCH BYGGNADSKOSTNADER



Innehåll

- Sammanfattning
 - Utredningsbakgrund
 - Lokaliseringsalternativ för en protonterapianläggning
 - Beskrivning av lokaliseringsalternativet vid Dag Hammarskjölds väg
 - Patienthotell
 - Kostnadsberäkning
 - Tidplaner och förprojektering
 - Expansionsmöjligheter
 - Slutkommentarer
 - Referenser
- Annex

Sammanfattning

SPTC-projektet har genom externa byggnadskonsulter utrett byggnadskostnader och tidplan för en nationell protonterapianläggning. Baserat på utredningen bedömer SPTC-projektet att den bästa lokaliseringen är invid Dag Hammarskjöldsväg utanför men omedelbart intill och kulvertanslutet till Akademiska sjukhuset.

Denna lokalisering uppfyller alla uppställda krav på grundstabilitet, byggnadsutformning, lokalbehov, tillgänglighet och expansionsmöjligheter. Den skisserade byggnaden mäter motsvarande 41 x 61 m i bottenplanet och är tre våningar hög, varav en under mark. Ovanpå protonterapianläggningen planeras preliminärt ett trevåningars patienthotell på 120 rum varav Akademiska sjukhuset för generella behov skulle disponera ca 2/3 och protonterapianläggningen ca 1/3. Patienthotellet ligger dock utanför SPTC-projektets ansvar och är en separat och parallell beslutssituation för Akademiska sjukhuset. Tomten vid Dag Hammarskjölds väg disponeras av Uppsala Universitet, som gett ett icke bindande förhandslöfte att marken kan disponeras för en riksanläggning för protonbehandling. Tomten är idag obebyggd. På lång sikt bedöms det finnas tillräckliga expansionsytor för att utvidga anläggningen att omfatta också behandling med tyngre partiklar än protoner om detta skulle visa sig medicinskt motiverat i framtiden och expansionen i så fall skall förläggas till Uppsala.

Den totala byggnadskostnaden (exklusive hotelldelen) beräknas uppgå till 146 MSEK i 2003 års penningvärde. Kostnadskalkylen har baserats på en preliminär rums- behovsanalys och innehåller i sig ett generellt påslagsbelopp på 20% för

oförutsedda utgifter. Förprojektering och upphandling beräknas kräva en tid av ca 18 månader samt beräknas inklusive byggledning att kosta 18 MSEK utöver själva byggnadskostnaden. Byggnaden kan enkelt färdigställas inom en 18-månadersperiod efter byggstart, vilket kommer att vara ett krav för att garantera att anläggningen som helhet blir driftsklar inom tre år från start. I annex till denna bilaga redovisas detaljerna i den tekniska byggnadsutredningen och översiktliga preliminära byggnadsritningar.

Utredningsbakgrund

I den förstudie för SPTC-projektet som utfördes våren 2002 av Akademiska sjukhuset i Uppsala identifierades och grovanalyserades fem tänkbara lokaliseringar för en riks-anläggning för protonterapi inom eller i nära anslutning till sjukhusområdet (7.1). I april 2003 startades en subarbetsgrupp Byggnation inom SPTC-projektet med uppdraget att detaljutreda de fem angivna lokaliseringsslägena och att göra en kostnadskalkyl och en grov tidplan för byggnation. Subarbetsgruppen har bestått av Göran Rikner, Sonja Ekström-Boström, Leif Lyttkens, Hans Malmberg och Susanne Özmete. Den tekniska utredningen och har utförts av Arkitektgruppen i Gävle AB med Per Olov Haller som ansvarig och Knut Jönsson Ingenjörbyrå AB med Per Arne Näsström som huvudansvarig.

Utgångspunkten för gruppens arbete var den anläggningsprecisering som fastställts av SPTC-arbetsgruppen Anläggning/Fysik som underlag för infordrade preliminäroffertter från tänkbara leverantörer av stråltrustningen i en riks-anläggning.

Lokaliseringalternativ för en protonterapi-anläggning

Utredningen fokuserades relativt snart på de två huvudlokaliseringar som bedömdes som mest lämpliga. Båda alternativen är belägna utanför men i nära anslutning till sjukhusområdet:

- a) på andra sidan Sjukhusvägen intill Rudbecklaboratoriet inom Glunten Science Park där det idag finns vissa verkstäder och en telefonväxel som betjänar Akademiska sjukhuset
- b) väster om Dag Hammarskjölds väg och söder om f.d. Wallenberg-laboratoriet på en idag obebyggd tomt (se Annex 1)

Dessa båda lokaliseringar detaljutreddes med utgångspunkt från uppställda anläggningskrav. Som en del i det övergripande projektuppdraget har SPTC-projektet också övervägt en lokalmässig utbyggnad av nuvarande protonterapienhet vid fysikforskningsanläggningen The Svedberglaboratoriet. Dessa överväganden redovisas i Bilaga 5.

Den tekniska utredningen för de båda alternativen slutredovisades i augusti 2003 varvid SPTC-projektet gjorde bedömningen att alternativ b) ”Dag Hammarskjölds väg” är det lämpligaste. Denna lokalisering uppfyller alla uppställda krav på grundstabilitet,

byggnadsutformning, lokalbehov, tillgänglighet och expansionsmöjligheter. I föreliggande Bilaga 7 redovisas endast detta alternativ.

Beskrivning av lokaliseringalternativet vid Dag Hammarskjölds väg

En protonterapianläggning består av komplicerad och tung strålutrustning inhytt i en specialinredd byggnad delvis med tre meter tjocka betongväggar. SPTC-projektets arbetsgrupp Anläggning/Fysik har i den utredning som redovisas i Bilaga 4 angett dimensionerna för en protonterapianläggning för ett svenskt protonterapicentrum. Anläggningsgruppen föreslår en anläggning med utrymme för accelerator, strålgång, två behandlingsrum med isocentriska gantryn för patientbehandlingar, ett behandlingsrum med horisontell fast stråle, ett experimentellt stråluttag samt rum för patientmottagning- och förberedelser, diagnostik, kommunikation, kontor och all personal som erfordras för drift och skötsel av anläggningen. Utrustning och byggnad skall dimensioneras så att det på sikt är möjligt att förse den fasta strålen med ett gantry i likhet med de andra två behandlingsrummen. Denna specificering från Anläggningsgruppen har varit grunden för de beräkningar och kalkyler som gjorts inom arbetsgruppen Byggnation. Som grund för det övriga beräknings- och ritningsarbetet gjordes inledningsvis en grov lokalbehovsanalys varvid även information från utländska anläggningar utnyttjats.

Den skisserade byggnaden är svagt kilformad och mäter (33 – 53) x 67 m i bottenplanet och är tre våningar hög, varav en under mark. (Ett ritningsalternativ med samma rumsdimensionering och byggnadskostnader utgår från en helt rektangulär byggnad, 41 x 61 m, om man skulle föredra detta. Detta alternativ redovisas ej här.) Källarvåningen innehåller kontroll- och teknikutrymmen. På bottenvåningen finns själva behandlingsrummen samt rum för reception och patientförberedelser. Det översta planet rymmer alla övriga rum för läkare, dosplanering, klinikkonferens, verkstäder, teknikpersonal, administration. Byggnadens fasader utföres med en beklädnad av tegel och anpassas till befintlig bebyggelse intill den angivna tomten. Tomten är en hörntomt i det mycket stora kvarteret Blåsenhus som disponeras av Uppsala Universitetet och är avsett för universitets fortsatta institutions- och campusutbyggnad från Botaniska trädgården och söderut. Närmaste grannar är Arkivcentrum, f.d. Wallenberglaboratoriet och Avdelning Mikrobiologi vid Akademiska sjukhuset. Tomten ägs av Statliga Akademiska Hus i Uppsala AB. Ett preliminärt, icke bindande förhandslöfte har lämnats av Uppsala Universitet att tomtytan kan få disponeras för en riksanläggning för protonterapi.

Marken för det aktuella området täcks av ett 10-12 meter tjockt lerlager och under detta finns friktionsmaterial och längre ned fast berg. En grundläggning som ger en helstabil grundplatta för en tung byggnad, som ju en protonstrålningsanläggning är, kräver

pålning ner till 25 meter. Det kan bedömas att stadsplanen tillåter erforderlig byggnadshöjd (5 våningar) för anläggningen. Fri tomtyta för erforderlig närparkering ovan mark finns. Anläggningen kommer att anslutas till Akademiska sjukhusets centrala kulvertsystem alldeles intill Akademiska barnsjukhuset. Behovet av allmänna tillfarter och entre´er till anläggningen kan lätt tillgodoses från en tvärgata till Dag Hammarskjölds väg.

Beträffande detaljerna i den preliminära byggnadsskissen hänvisas till annexet till föreliggande bilaga.

Patienthotell

Ett av huvudkraven för en nationell protonterapianläggning är, att det finns tillräckliga inkvarteringsmöjligheter för rikspatienter inom ett inte alltför stort avstånd från anläggningen. Patienterna i en riksbehandlingsanläggning kommer till övervägande del att vara polikliniska utan behov av sjukhusinläggning samtidigt som ca 80% av patienterna ej kan nå hemmet under pågående strålbehandling, vilken kan sträcka sig över så mycket som 35 dagar. Några av de medicinskt dedicerade protonterapi-anläggningar som för närvarande byggs utanför Sverige har patienthotell som del av anläggningskomplexet.

Uppsala erbjuder i sig goda hotellmöjligheter inom acceptabelt avstånd från en tänkt nationell anläggning för protonterapi. Samtidigt saknar Akademiska sjukhuset idag ett generellt patienthotell inom närområdet. Ett sådant hotell med platser för ammande mödrar, barn och föräldrar vid Akademiska barnsjukhuset, närstående till patienter, utomregionpatienter under utredning, osv har sedan något år utretts av ledningen för Akademiska sjukhuset. Tanken har därför väckts att sammanföra sjukhusets och SPTC-anläggningens hotellbehov till ett gemensamt patienthotell och lägga hotellet i tre våningar (plus en fläktrumsvåning) ovanpå den planerade protonterapianläggningen. Byggnadstekniskt och arkitektoniskt är detta lätt genomförbart. Byggnadsekonomiskt gör man vissa vinster genom att kostnaderna för kulvertanslutning, schaktning och markplanering mm kan fördelas på två enheter.

Hotelldelen och protonterapicentrum förses med skilda ingångar men med enkla förbindelser inomhus från hotellet till behandlingsreceptionen. Ur SPTC-projektets synvinkel har en patientförläggning i omedelbar anslutning till själva protonterapianläggningen klara fördelar. Man kan t.o.m. tänka sig att det leder till mätbara fördelar i patientbehandling och logistikflöde i anläggningen om man i princip har möjlighet att flexibelt inplanera strålbehandling och patientförberedelser större delen av dygnet.

I den här redovisade byggnadsutredningen har SPTC-projektet valt att utgå från en byggnad inklusive en trevåningars överbyggnad för ett patienthotell. Hotelldelen är därvid skisserad som ett självförsörjande hotell av normal

patienthotellstandard med ca 120 rum. Av dessa beräknas 40-50 rum att konstant beläggas av strålpatienter från SPTC-anläggningen.

Det bör här särskilt påpekas att patienthotelldelen ligger utanför SPTC-projektets ansvar och är en separat och parallell beslutssituation för Akademiska sjukhuset. SPTC har dock tydligt angett att det finns fördelar i att en nationell protonterapianläggning har tillgång till hotellfaciliteter inom ett inte alltför långt avstånd.

Kostnadsberäkning

Den totala byggnadskostnaden (exklusive hotelldelen) beräknas uppgå till 146 MSEK i 2003 års penningvärde baserat på den preliminära rumsbehovsanalysen. Den största delposten är byggkostnaden (inklusive markarbete, pålning och utsmyckning) som beräknas till 78 MSEK. VVS-kostnaderna är förhållandevis höga beroende på det höga kylbehovet i anläggningen och uppskattas till 37 MSEK. El och anslutningsavgifter anges till 20 MSEK. Förprojektering och upphandling beräknas inklusive byggleddning att kosta 18 MSEK utöver själva byggnadskostnaden. Kulvertanslutningen kommer att kosta ca 9 MSEK. Kalkylposterna innehåller ett generellt påslagsbelopp på 20% för oförutsedda utgifter. Totalbeloppet 146 MSEK förefaller uppskattat med godtagbar säkerhetsmarginal enligt arbetsgruppen Byggnation.

Kostnaden för patienthotellet har uppskattats till totalt 78 MSEK.

I kostnadskalkylen för SPTC-anläggningen har alla gemensamma byggnadskostnader, vilka är lika stora oavsett om huset byggs i två eller fem våningar (kulvert osv), allokerats till protonterapianläggningen för att på så sätt få en tydlig bild av totalkostnaderna för byggnaden oavsett hur och var den lokaliseras. Skulle patienthotelldelen förverkligas borde detta därför innebära en viss mindre reducering av beloppet för byggnadsinvesteringen i SPTC-anläggningen.

Tidplaner och förprojektering

Förprojektering och upphandling beräknas kräva en tid av 15 - 18 månader från det att ett aktivt startbeslut att bygga anläggningen har tagits.

Upphandlingsprocessens legala krav ger vissa tidsramar som ej kan kortas, men möjligen kan den totala tiden för denna fas med rätt planering och något förhöjd resursinsats minskas ner mot tolv månader.

Byggnadstiden för en protonterapianläggning beräknas uppgå till 18 månader utan större möjligheter att komprimera denna tidsperiod. Denna uppskattning förefaller stämma relativt väl med verklig byggtid för de protonterapi-anläggningar som för närvarande är under uppförande i Tyskland, USA

och Kina.

Expansionsmöjligheter

Till den föreslagna protonterapianläggningen finns expansionsmöjligheter i tre riktningar:

- a) SPTC-projektets Anläggningsgrupp anger som ett lokalönskemål att i framtiden, om patientbehovet kräver detta och en utbyggnad är ekonomiskt motiverad, skall anläggningen kunna byggas till med ett fjärde gantryförsedd behandlingsrum. Ytmässigt kan en sådan expansion ske direkt väster om den planerade byggnaden, varvid man dock måste ordna med nya parkeringsutrymmen för den ytparkering som i så fall måste flyttas. Med en lämplig planering av acceleratorplacering och strålgång kan en sådan expansion förberedas redan från början och vid behov förhållandevis enkelt genomföras rent byggnadstekniskt. Arbetsgruppen Byggnation har ej försökt att närmare utreda tilläggskostnader och driftseffektivitet för en sådan expansion. Vid ökat patientantal i det nationella protonterapicentrum kommer anläggningens kapacitet i första hand att utvidgas genom utökad skiftesgång och genom installation av ett tredje gantry i befintlig anläggning.
- b) SPTC-projektets Anläggningsgrupp har vidare angett att på lång sikt bör det finnas möjlighet att utvidga anläggningen att omfatta också behandling med tyngre partiklar än protoner om detta skulle vissa sig medicinskt motiverat i framtiden och expansionen i så fall skall förläggas till Uppsala. För detta kommer det enda tekniskt och ekonomiskt försvarbara alternativet vara att bygga en ny anläggning med en större accelerator och ett dedicerat lättjonsgantry. För detta krävs en markyta på ungefär 40 x 50 m. En sådan expansionsyta finns i nuläget på andra sidan Mikrobiologen, ca 150m från den planerade protonterapi-anläggningen. Arbetsgruppen Byggnation har ej sökt att närmare utreda tillgänglighet och tilläggskostnader för en sådan expansion.
- c) Den tredje expansionsdimensionen avser hotellbyggnaden. Denna är planerad som vinkelställd byggnad ovanpå protonterapianläggningen. Denna överbyggnad täcker dock i det skisserade förslaget endast ca hälften av protonterapibyggnaden. Genom ytterligare ett hotellben i tre våningar skulle man kunna erhålla ett tillskott på 1800 kvm bruttogolvyta, vilket skulle motsvara kanske ytterligare ca 50 hotellrum eller rum för andra ändamål. Byggnadstekniskt kan en sådan utvidgning av hotelldelen göras relativt enkelt och sannolikt till en byggnadskostnad per rum som inte är högre (snarare något lägre) än i den övriga hotelldelen. Det är naturligtvis en fördel om en sådan utökning kan inkluderas i ett eventuellt hotellbeslut och helst även genomförs redan från start som en del i den planerade byggnaden.

Slutkommentarer

Avslutningsvis skall det påpekas att den genomförda byggnadsutredningens resultat, kostnadsberäkningar och ritningar i stort är användbara och tillämpliga även vid andra lokaliseringslägen än de båda som detaljstuderats.

Samtidigt måste det understrykas att man måste uppfatta den genomförda utredningen som ett första utkast till anläggningskiss. Det kommer så småningom att vara nödvändigt att göra en mycket mer djuplodande analys av lokalbehov och byggnadsdesign för att ta fram ett tillräckligt omfattande underlag för upphandling och förprojektering av en byggnad. Man kommer då att överväga t.ex. om det är mer byggnadsoptimalt att spegelvända den inritade behandlingsrumskonfigurationen eller om man skall göra en annan rumsfördelning mellan våningsplanen än i det framlagda preliminärförslaget, o.s.v. På det här stadiet fyller dock byggnadsutredningen mycket väl åsyftad funktion, nämligen att med god säkerhet ge underlag för en bedömning av kostnader och tidsåtgång för att bygga ett nationellt centrum för protonterapi.

Referenser

7.1. Huvudrapport om förutsättningar för ett protonterapicentrum, Bilaga 5 (2002-06-28) Akademiska sjukhuset i Uppsala

Annex

- Förstudie från Knut Jönsson Ingenjorsbyrå AB
- Preliminära byggnadsritningar från Arkitektgruppen i Gävle AB

PROJEKT SPTC

Svenskt Proton Terapi Centrum

1 Förutsättningar

1.1 Ritningsunderlag

Ritningar som använts som underlag för kostnadsuppskattning har varit:

- ? **Skisser** från Arkitektgruppen i Gävle AB, samt Planritningar från Landstingsfastigheter. Fullständiga arkitektritningar samt konstruktionsritningar fanns vid beräkningstillfället inte framtaget.

1.2 Kostnadsuppgift

- ? Den totala kostnadsuppskattningen bygger på kostnadsuppgifter från arkitekt, Landsting och konsulter.

2 Innehåll

- ? Rivningskostnad
- ? Byggekostnad
- ? Installationskostnader El/Tele/IT och VVS
- ? Projekteringskostnader, bygglösning och kvalitetsansvarig
- ? Återanskaffning av befintliga lokaler, verkstad m.m (* enligt uppgift från Landstinget)

Ingår ej:

- ? Besiktningar
- ? Lös inredning, möbler motsv.
- ? Utrustning Protonanläggning
- ? Diverse sjukhusutrustning, MR-magnetrontgen m.m.
- ? Eventuell sprängning
- ? Ev. asbestsanering, freoner
- ? Pålning ingår ej, metod för grundarbeten bedöms ske med platta på mark

3 Sammanställning

Kostnadsuppskattning	Delkostnad	Kostnad
SPTC Källarvåning, Bottenvåning, Våning 1		
<i>Bygg:</i>		
Rivning byggnad C2, C3	9 000 000 kr	
Byggkostnad inkl. hissar	72 650 000 kr	
Utvändig Mark	1 350 000 kr	
Konst	2 000 000 kr	
<i>El:</i>		
Kraft, belysning	7 000 000 kr	
Elservis	10 000 000 kr	
Inkoppling befintlig reservkraft	500 000 kr	
Tele/IT	1 500 000 kr	
Larm, lås	1 000 000 kr	
<i>VVS:</i>		
VS	9 200 000 kr	
Kyla	20 000 000 kr	
Luft	7 800 000 kr	
<i>Projektering:</i>		
Projekteringskostnader	18 000 000 kr	
Summa inkl oförutsedda kostnader 20%		160 000 000 kr
PATIENTHOTELL Våning 2, 3, 4 och Fläktrum		
<i>Bygg:</i>		

Byggkostnad inkl hissar	47 000 000 kr	
<i>El:</i>		
Kraft, belysning	6 600 000 kr	
Tele/IT	1 000 000 kr	
Larm, lås	1 400 000 kr	
<i>VVS:</i>		
VS	8 100 000 kr	
Luft	3 900 000 kr	
<i>Projektering:</i>		
Projekteringskostnader	10 000 000 kr	
Summa inkl oförutsedda kostnader 15%		78 000 000 kr

GARAGE*Bygg:*

Byggkostnad 29 200 000 kr

El:

Kraft, belysning 2 400 000 kr

Larm, lås 800 000 kr

VVS:

VS 1 600 000 kr

Luft 1 000 000 kr

Projektering:

Projekteringskostnader 5 000 000 kr

Summa**40 000 000 kr****ÅTERANSKAFFNING AV BEF LOKALER**

Verkstad m.m. ca 1700 kvm 36 000 000 kr

Projektering:

Projekteringskostnader 5 000 000 kr

Summa**41 000 000 kr**Magnus Karlsson, 070-5610 013
Knut Jönson Byggadministration AB

Akademiska Sjukhuset, Uppsala

**Projekt "Svenskt protonterapicentrum" - SPTC, patienthotell
och parkeringsanläggning**

Alternativ: "Dag Hammarskjölds väg"

Förstudien avser:

- lokalisering
- teknisk granskning
- projekttidplan
- kostnadsredovisning

Uppsala 1 sept 2003

Knut Jönson Ingenjörbyrå AB

Per Arne Näsström

Uppdragsomfattning

- A** Redovisa lämplig lokalisering av projektet "Svenskt protonterapi-centrum" - SPTC - inom området för Uppsala Akademiska Sjukhuset

Att i anslutning till SPTC-anläggningen placera ett patienthotell för 125 patienter

- B** Att utföra en översiktlig byggnadsteknisk granskning av de olika anläggningsdelarna

- C** Redovisa en genomförandetidplan för hela projektet

- D** Utföra en kostnadsuppskattning i 2003 års kostnadsläge inkl projektering

A Lokalisering

.1 Områdesplacering

Byggnaden placeras väster om sjukhusområdet i hörnet av Dag Hammarskjölds väg - Arillerigatan intill Wallenberglaboratoriet

.2 Beräknat nybyggnadsbehov

Följande bruttoytor beräknas för de olika anläggningsdelarna:

Byggnadsyta, (41 x 61 m)	2500 m ²
Protonterapicentrum - SPTC	6000 m ²
Patienthotell för 125 patienter	4000 m ²

.3 Detaljplanebestämmelser

Nu gällande detaljplan tillåter byggnader för allmänt ändamål.

.4 Expansionsmöjligheter

Eventuellt ytterligare utbyggnadsmöjlighet kan tillgodoses väster om nuvarande föreslagna placering av SPTC-byggnaden och patienthotellet.

I detta skede måste dock tillkomma en parkeringsanläggning som ersätter befintliga markparkeringar.

.5 Byggnadsutformning

Av bilagda A-planer och sektioner framgår att SPTC-byggnaden är planerad som en 2-våningsbyggnad med källarvåning.

Patienthotellet placeras som en 3-våningsbyggnad plus en fläktrumsvåning ovan protonterapibygnaden

En ny kulvertförbindelse som korsar Dag Hammarskjölds väg och förbinder SPTC-byggnaden/patienthotellet med sjukhusets kulvertsystem.

.6 Lokalprogram

Programytan för SPTC-anläggningen är exkl tekniska utrymmen beräknad till LOA 2251 m².

Lokalprogrammet bilägges ej utredningen.

Patienthotellet är dimensionerat för 125 patienter.

.7 Byggnadsangöring

Byggnaden kommer att kunna angöras från Artillerigatan där separata entréer skapas för både SPTC-delen och patienthotellet. Tillfart till markparkeringen kommer även den att ske från Artillerigatan.

Genom den nya kulverten erhålles en direkt förbindelse med sjukhusets interna kulvertsystem för försörjning och transporter

B Byggnadstekniska synpunkter

.1 Markförhållanden

I en genomförd geoteknisk förstudie inom det aktuella området framgår marken täcks av ett ca 10 - 12 m tjockt lerlager som överlagrar ett underliggande lager av friktionsmaterial. Djupare ned återfinns berg.

Grundvattenytan ligger ca 20 m under markytan

.2 Grundläggning

Den tunga byggnaden föreslås grundlagd på nivå +18.8, ca 5-6 m under nuvarande marknivå. Grundläggningen kommer att utföras med ca 25 m långa spetsburna pålar, som slås ned till underliggande bergnivå.

.3 Byggnadsutformning

Byggnaden kommer att behöva anpassas till den aktuella tomten och kommande detaljplan för området - framgår endast översiktligt i denna redovisning.

Fasaderna anpassas till befintlig bebyggelse och utföres med en beklädnad av tegel. I övrigt utföres byggnaden som en tung byggnad med en stomme av betong

.4 Energiförsörjning

Byggnadens beräknade effektbehov beräknas vara > 1.15 MW

.5 Kylbehov

Anläggningens kylbehov uppskattas till ca 1,0 MW

C Projekttidplan

Projektet har en beräknad genomförandetid på drygt 5 år och beräknas fullt färdigställd 1 sept 2008.

Projekttidplan för perioden 2003 - 2008 bilägges

D Kostnadsredovisning

Nedan redovisade kostnader avser färdiga byggnader inkl. installationer och fast inredning.

Kostnaderna redovisas exkl mervärdeskatt och i kostnadsläge maj 2003

Följande kostnader ingår ej i nedanstående kostnadsredovisning:

- utrustning
- lös inredning
- finansieringskostnader

Kostnad SPTC- byggnad inkl kulvertförbindelse

Bygg	75 milj kr	
Grundförstärkn. med pålar	3 milj kr	
Kulvertförbindelse UAS	9 milj kr	
El inkl anslutn.avgifter	20 milj.kr	
VVS inkl kyla	37 milj.kr	
Projekterings- och byggledningskostnader	18 milj kr	
Konst	2 milj.kr	164 milj.kr

Kostnad patienthotell - 125 patienter

Bygg	47 milj kr	
El	9 milj.kr	
VVS	12 milj.kr	
Projekterings- och byggledningskostnader	10 milj kr	78 milj.kr

Bilageförteckning:

- A Översiktsplan UAS
Lokalprogram för SPTC-anläggning

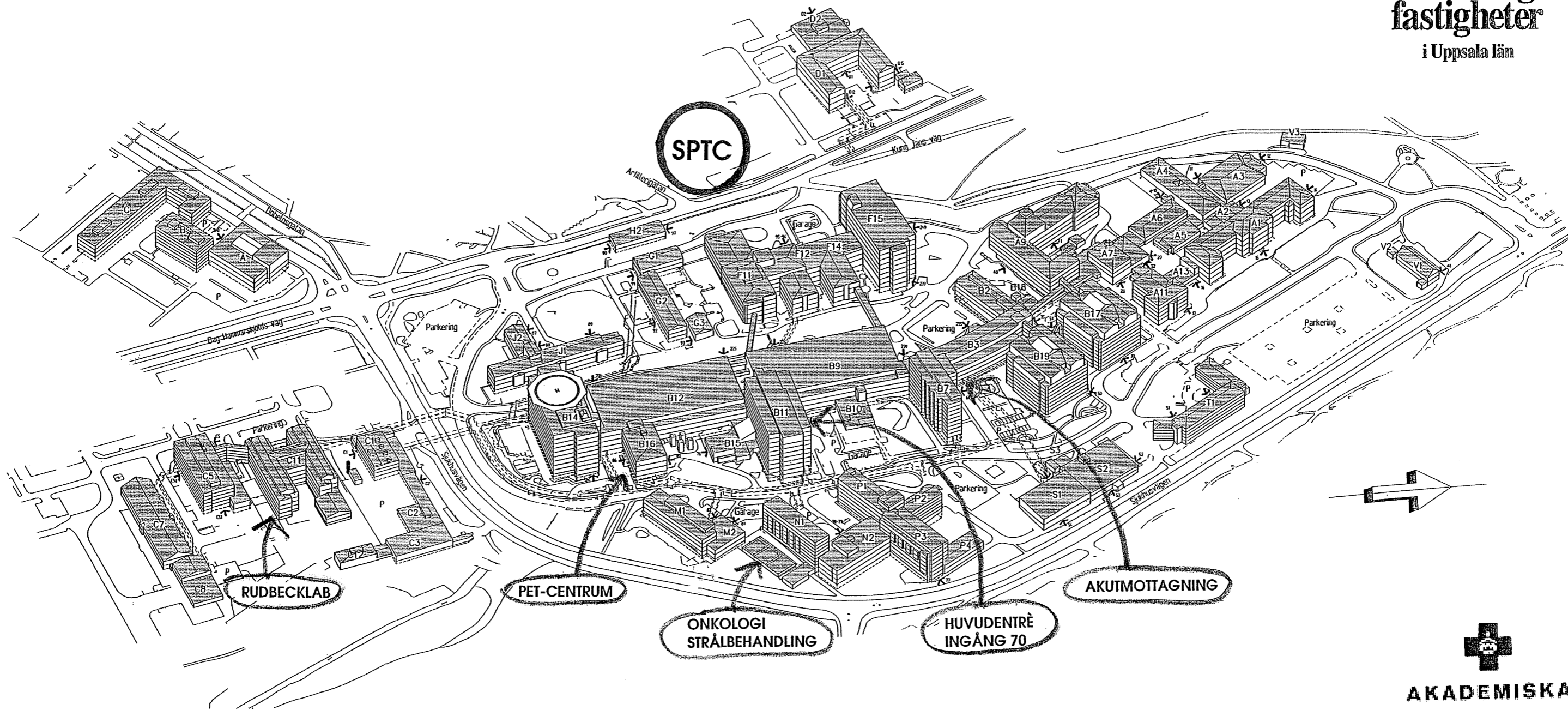
Ritningar för STPC-byggnad, patienthotell:

- situationsplan
- expansionsmöjligheter och parkering
- sektion genom kulvert
- anslutning till sjukhusets kulvertsystem
- tvärsektion
- plan källarvån
- plan bottenvån
- plan vån 1 tr
- plan vån 2 tr
- plan vån 3 tr
- plan vån 4 tr

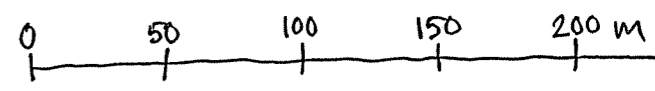
- C Projekttidplan dat. 2003.08.20

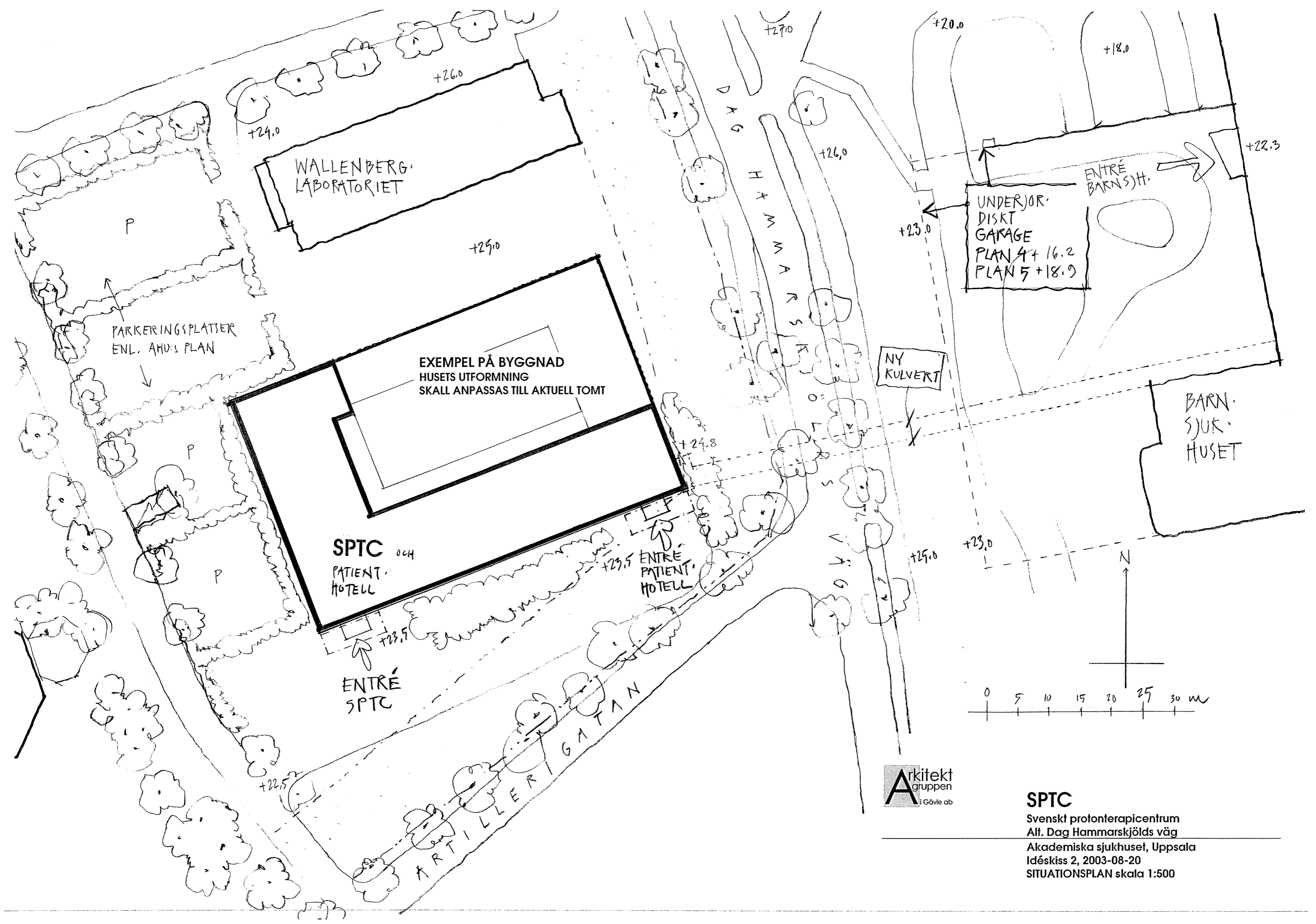
- D Kostnadsberäkning dat 2003.08.20

SPTC




**AKADEMISKA
SJUKHUSET**



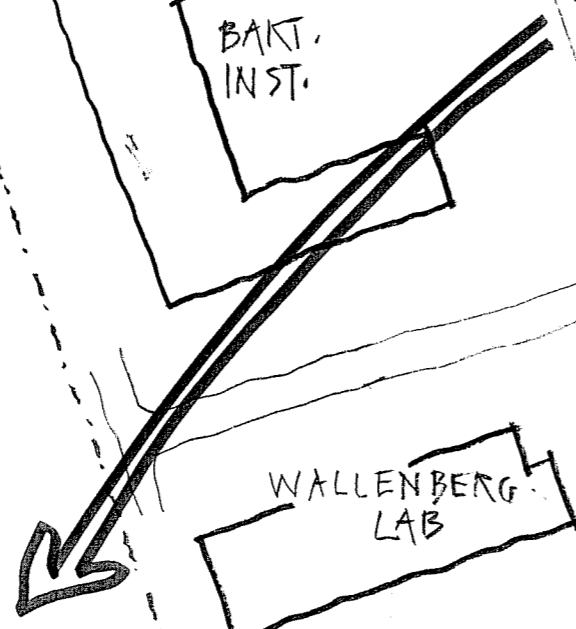


Arkitektgruppen
i Gävle ab

SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alf. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Idéskiss 2, 2003-08-20
SITUATIONSPLAN skala 1:500

OMRÅDE
FÖR
INSTITUTIONS-
BYGGNADER

PARKERINGSOMRÅDE OCH MÖJLIG
EXPANSIONS YTA.
OM DELAR AV OMRÅDET BEBYGGS KAN
PARKERINGEN KOMPLETTERAS
MED PARKERINGSÄCK



BAKT.
INST.

WALLENBERG
LAB

LÄGE FÖR
SPTC OCH
PATIENT-
HOTELL

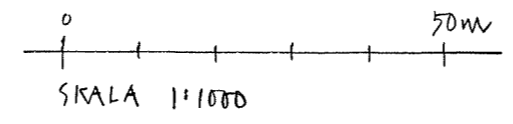
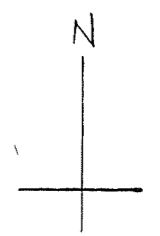
BARN-
SJUKHUSET

ARKIV
CENTRUM

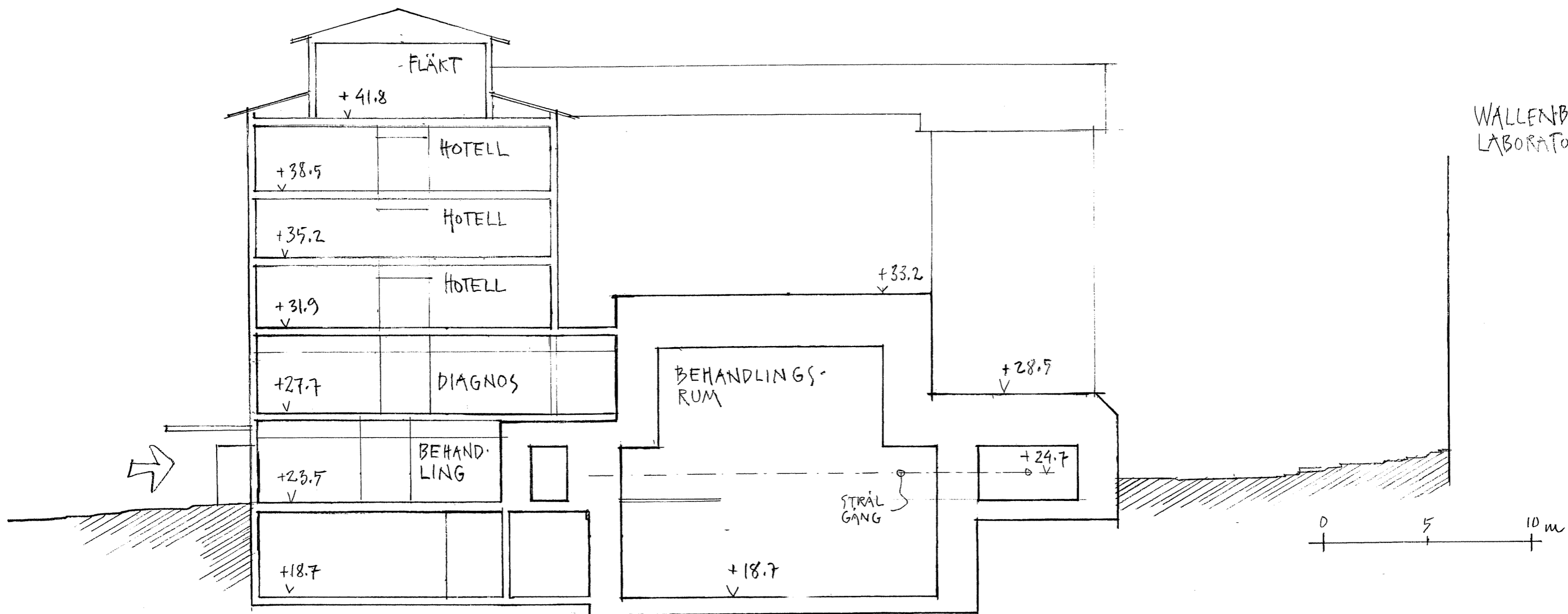
PLANERAD
UTBYGGNAD

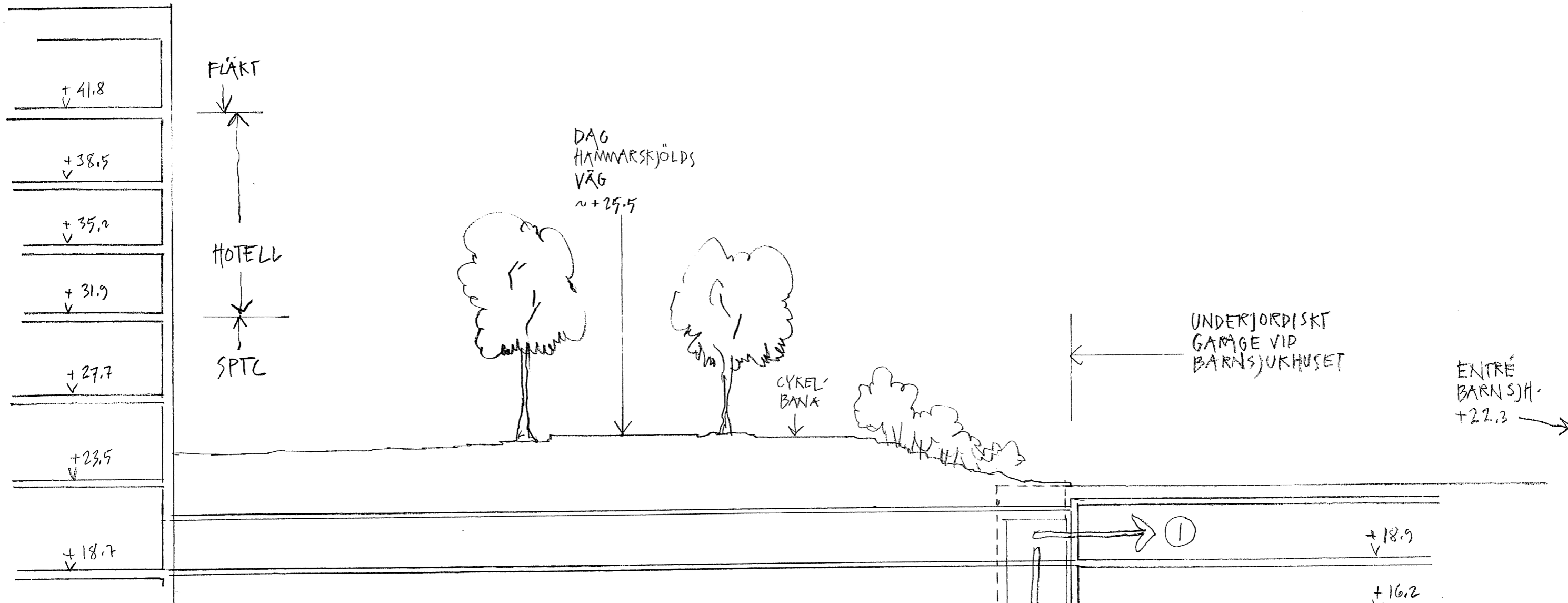
DAG
HAMMARSKJÖLDS
VÄG

ARTILLERIGATAN

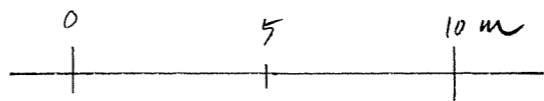


SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Idéskiss 2, 2003-08-20
EXPANSIONSMÖJLIGHETER OCH PARKERING

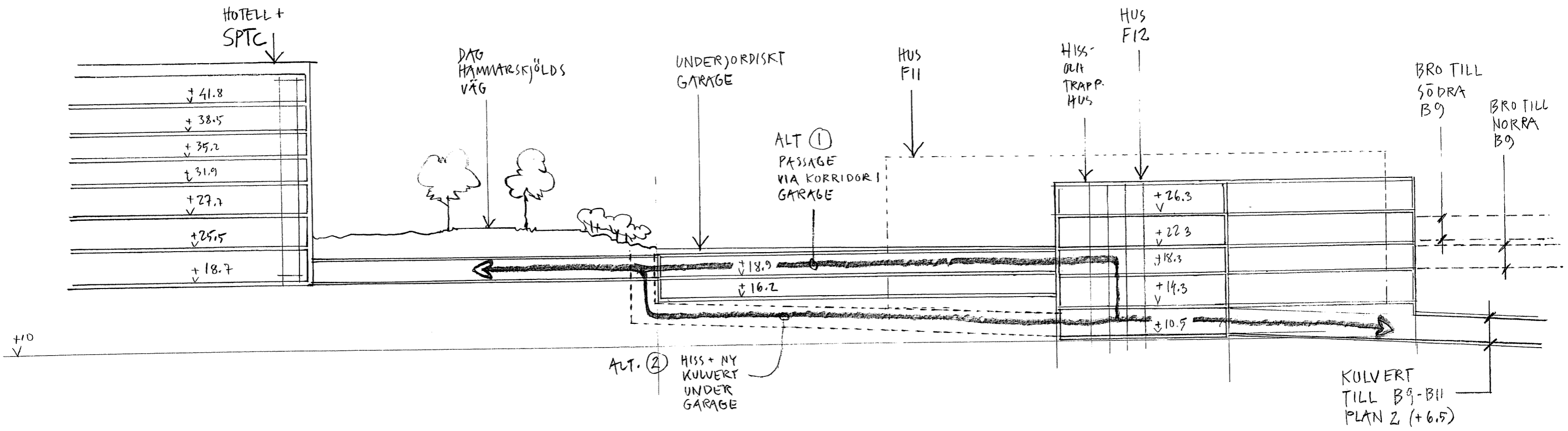




- ALT. ① PASSAGE GENOM GARAGE TILL HISS O TRAPPHUS I FIZ.
- ALT. ② NY HISS NED TILL NY KULVERT UNDER GARAGE, ANSLUTANDE TILL BEF. KULVERT PÅ +10.5

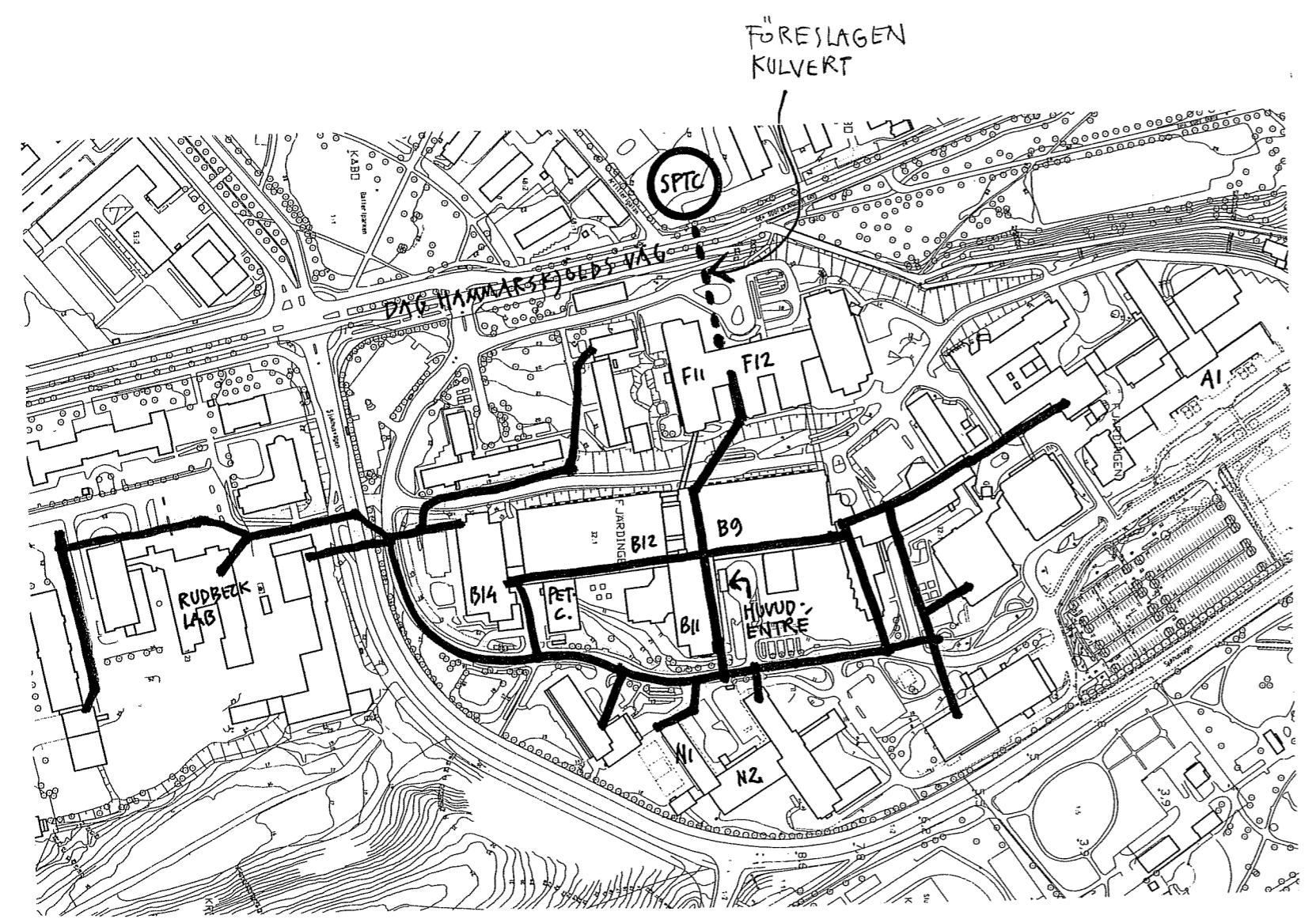


SPTC
 Svenskt protonterapicentrum
 Alt. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 SEKTION GENOM KULVERT skala 1:200



SEKTION SPTC-F11-12

SKALA 1:500

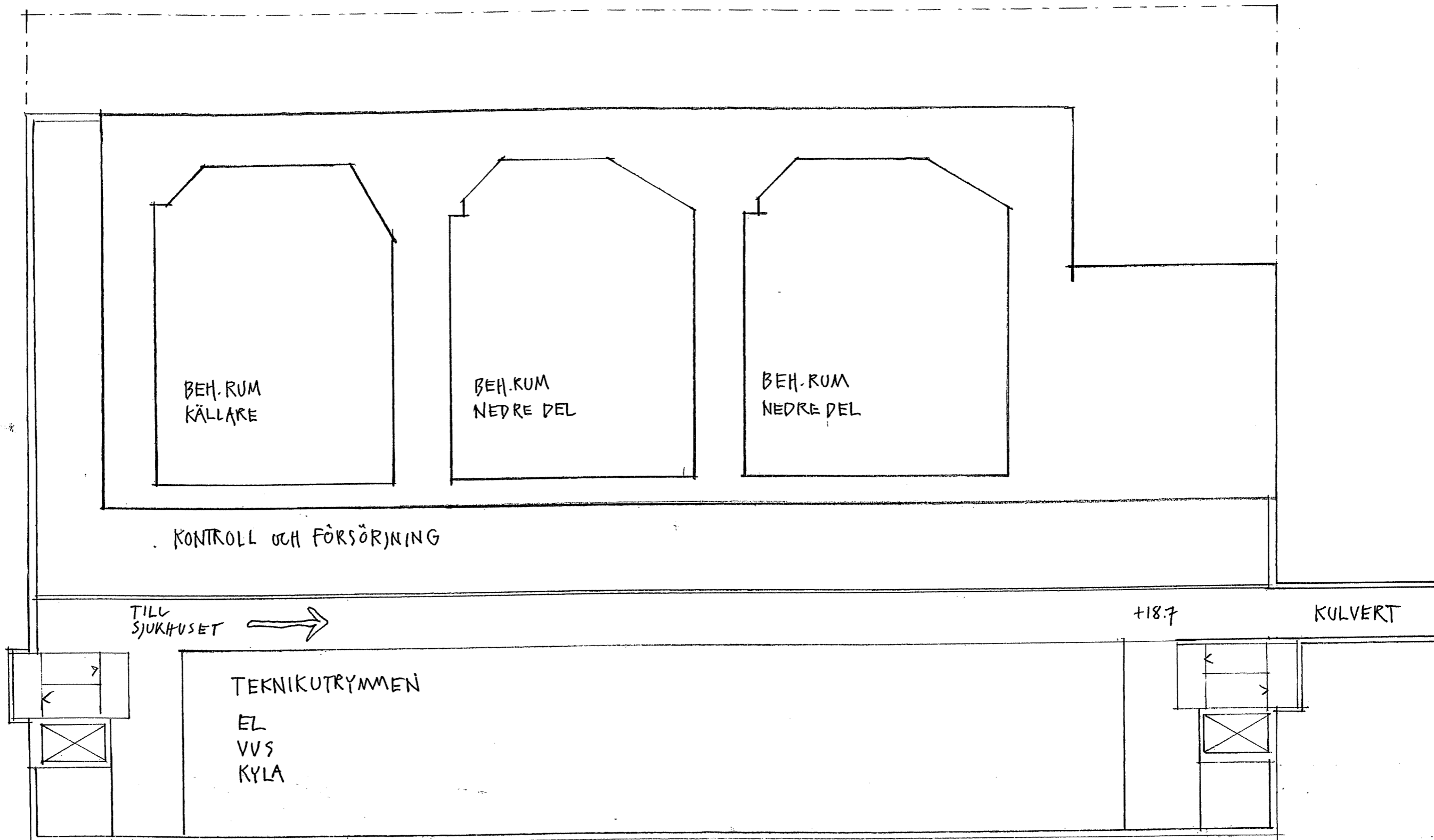


SJUKHUSETS
KULVERT-
SYSTEM

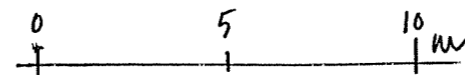
SKALA 1:4000



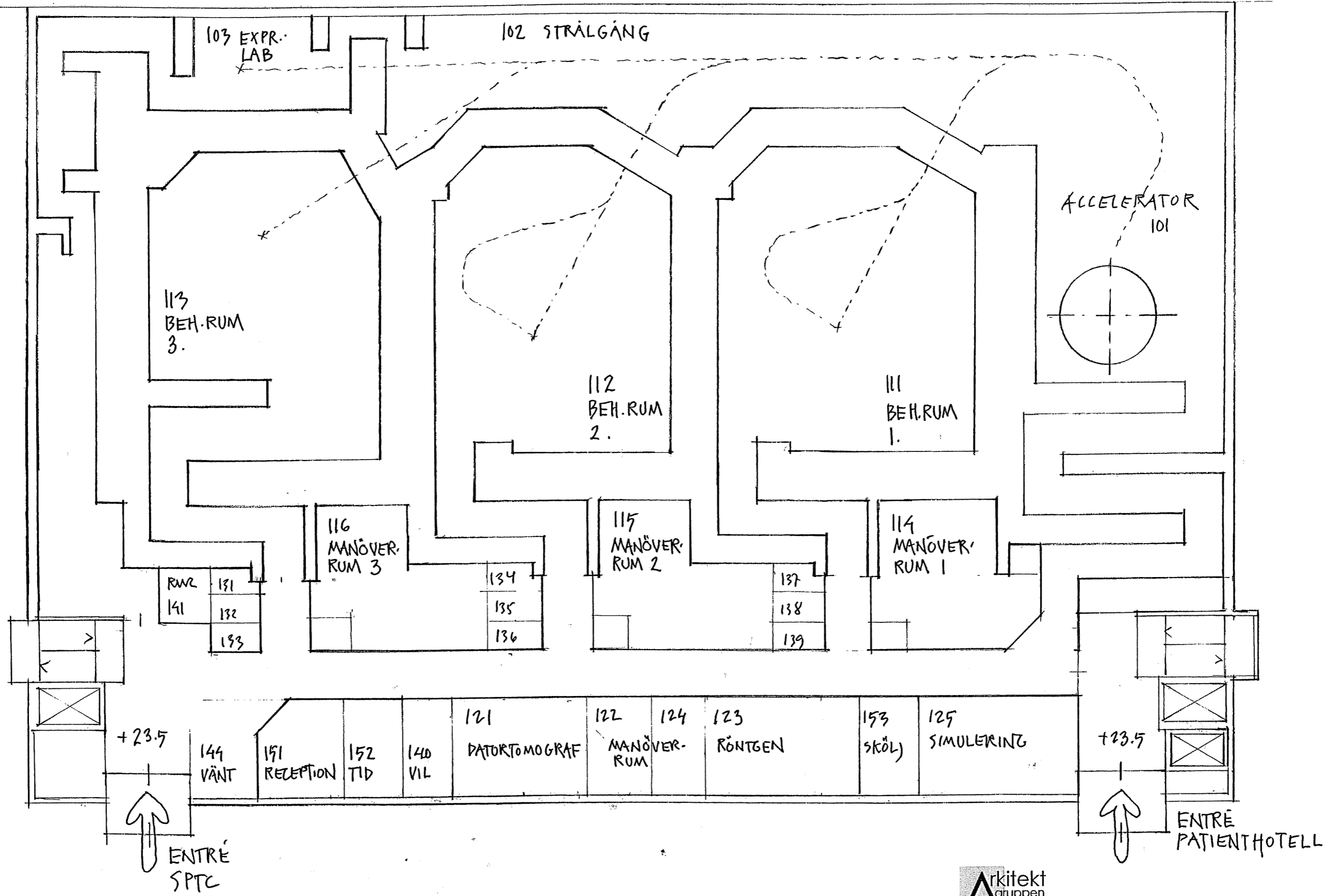
SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Idéskiss 2, 2003-08-20
ANSLUTNING TILL SJUKHUSETS KULVERTSYSTEM



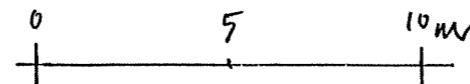
PLANLÖSNINGSEXEMPEL
 HUSETS UTFORMNING
 SKALL ANPASSAS TILL AKTUELL TOMT



SPTC
 Svenskt protonterapicentrum
 Alf. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 PLAN KÄLLARVÅNING skala 1:200



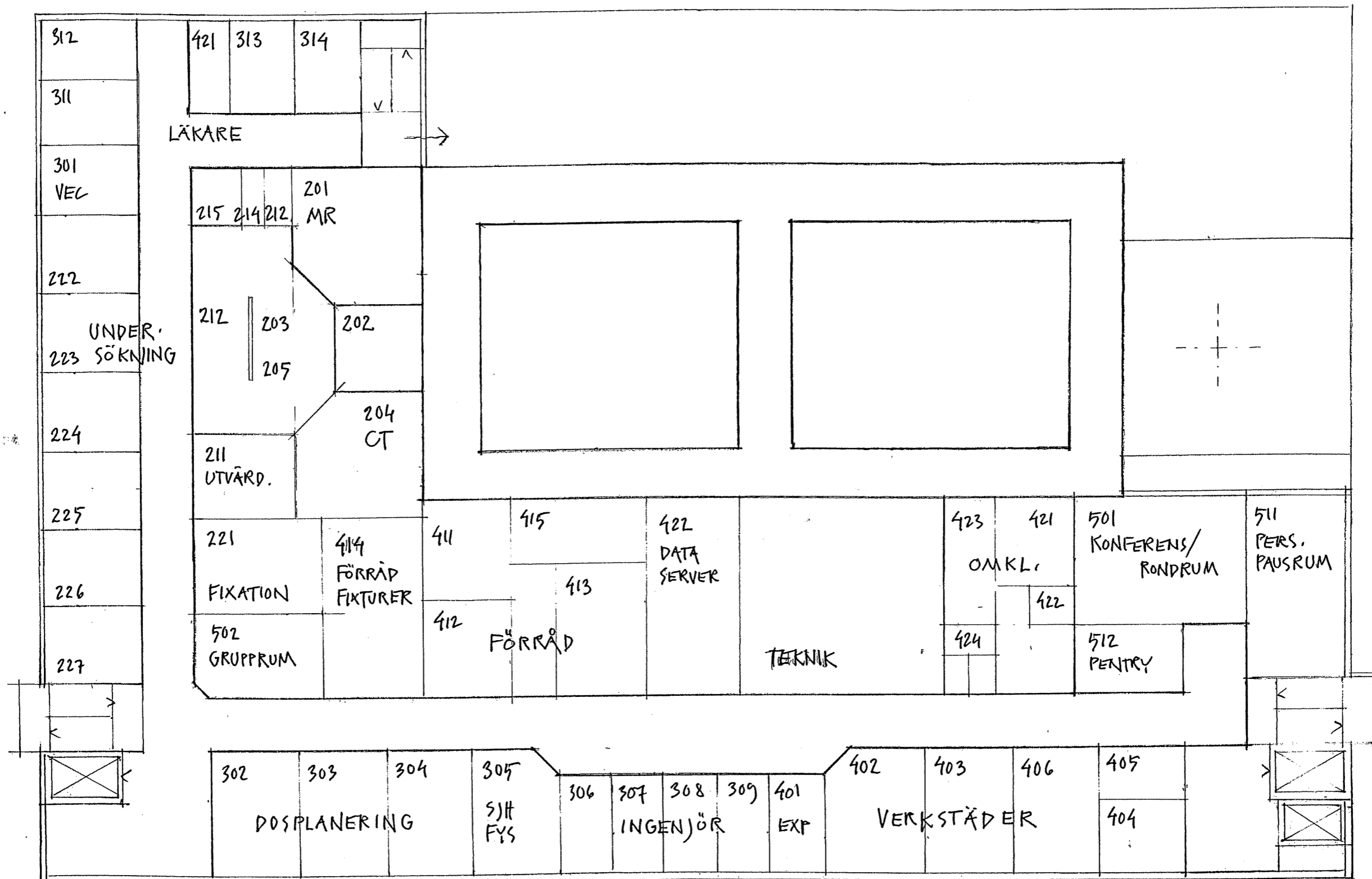
PLANLÖSNINGSEXEMPEL
 HUSETS UTFORMNING
 SKALL ANPASSAS TILL AKTUELL TOMT



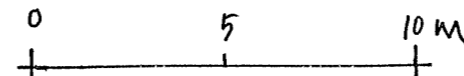
Arkitekt
 gruppen
 Gävle ab

SPTC

Svenskt protonterapicentrum
 Alf. Dag Hammar skjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 PLAN BOTTENVÅNING skala 1:200



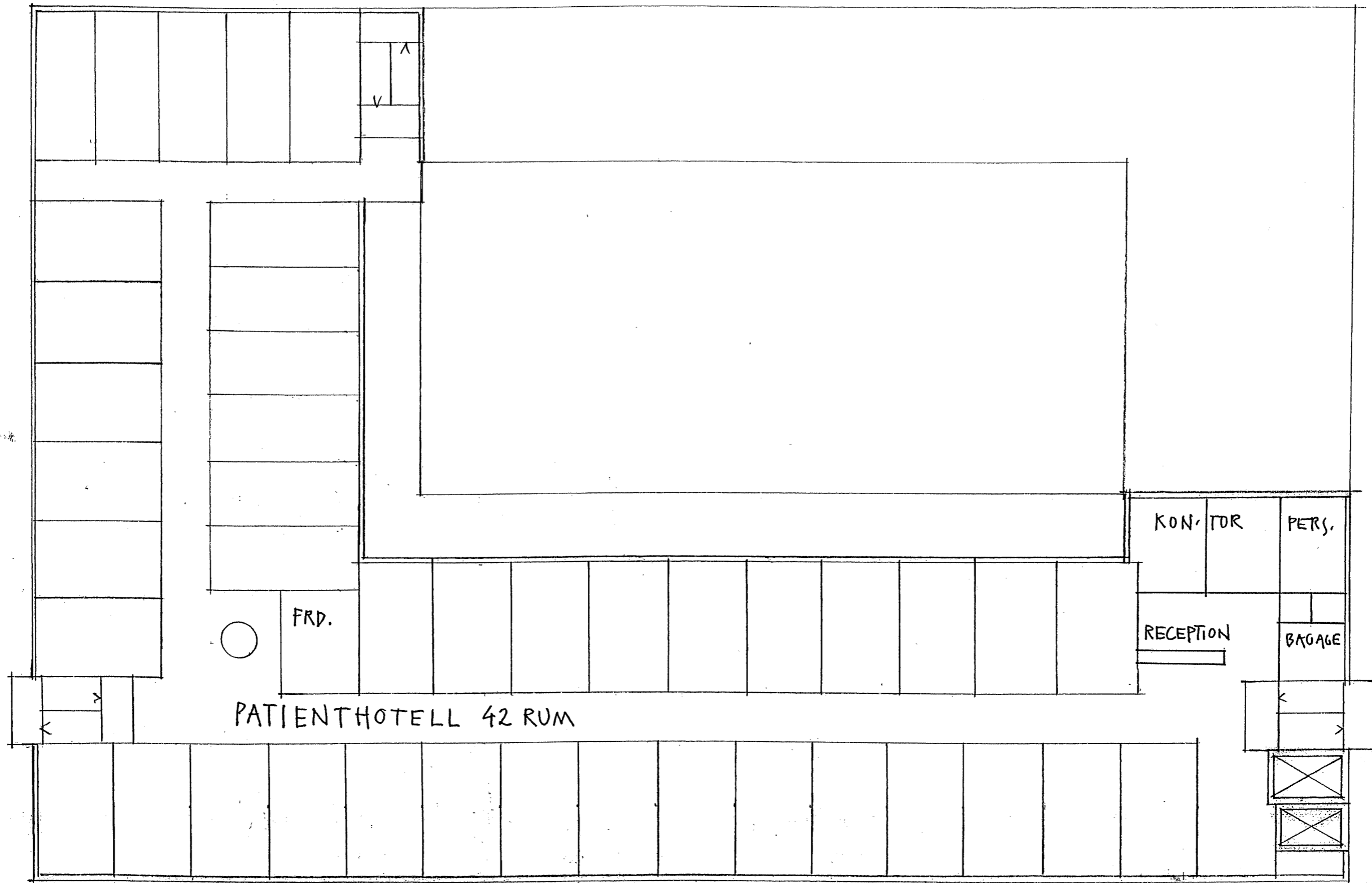
PLANLÖSNINGSEXEMPEL
 HUSETS UTFORMNING
 SKALL ANPASSAS TILL AKTUELL TOMT



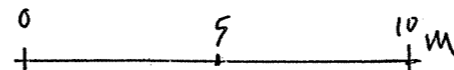
Arkitekt
 gruppen
 i Gävle ab

SPTC

Svenskt protonterapicentrum
 Alt. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 PLAN VÅNING 1 TR skala 1:200



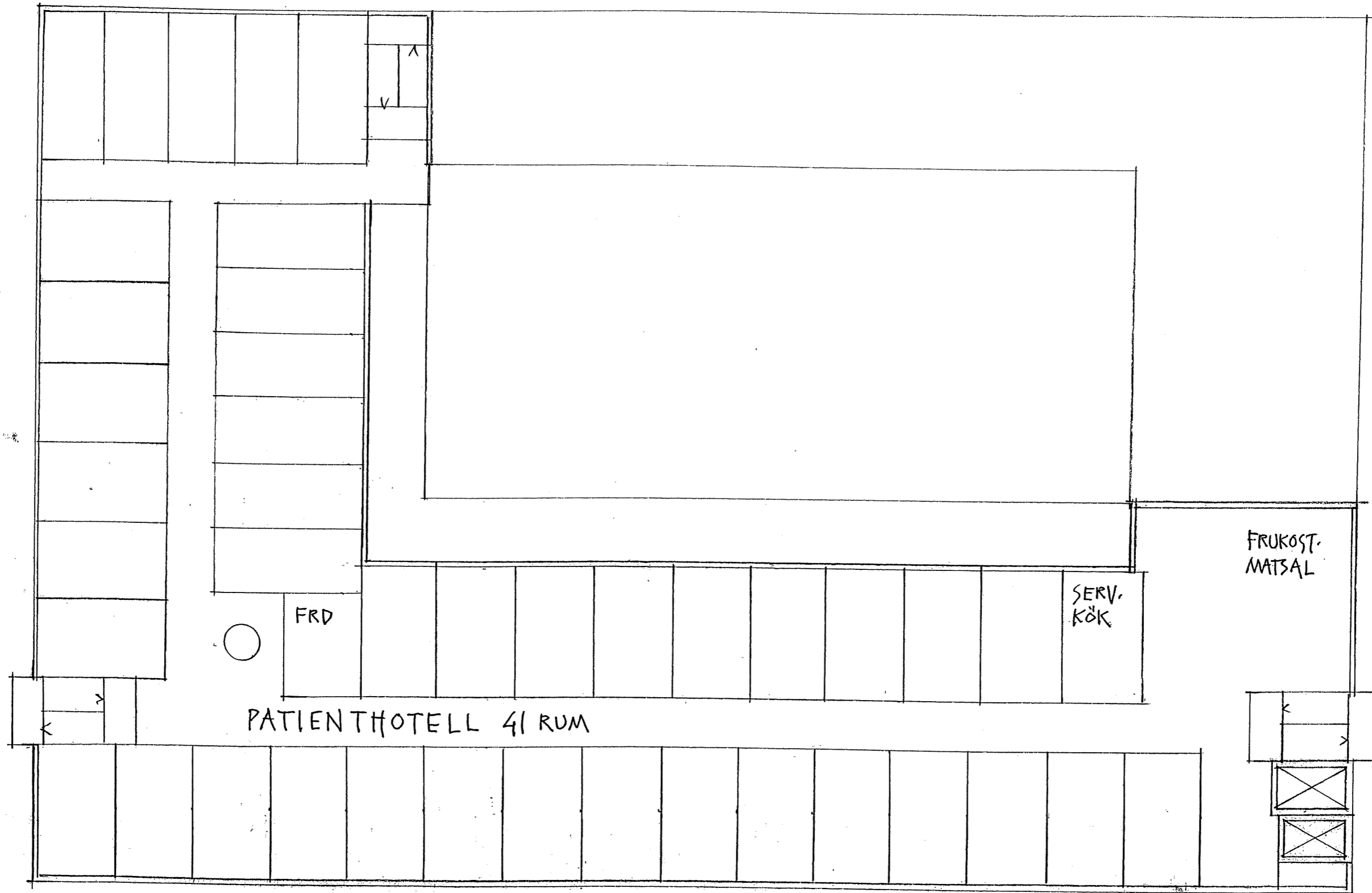
PLANLÖSNINGSEXEMPEL
 HUSETS UTFORMNING
 SKALL ANPASSAS TILL AKTUELL TOMT



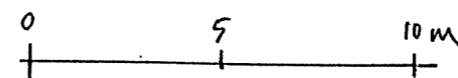
Arkitekt
 gruppen
 Gävle ab

SPTC

Svenskt protonterapicentrum
 All. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 PLAN VÅNING 2 TR skala 1:200



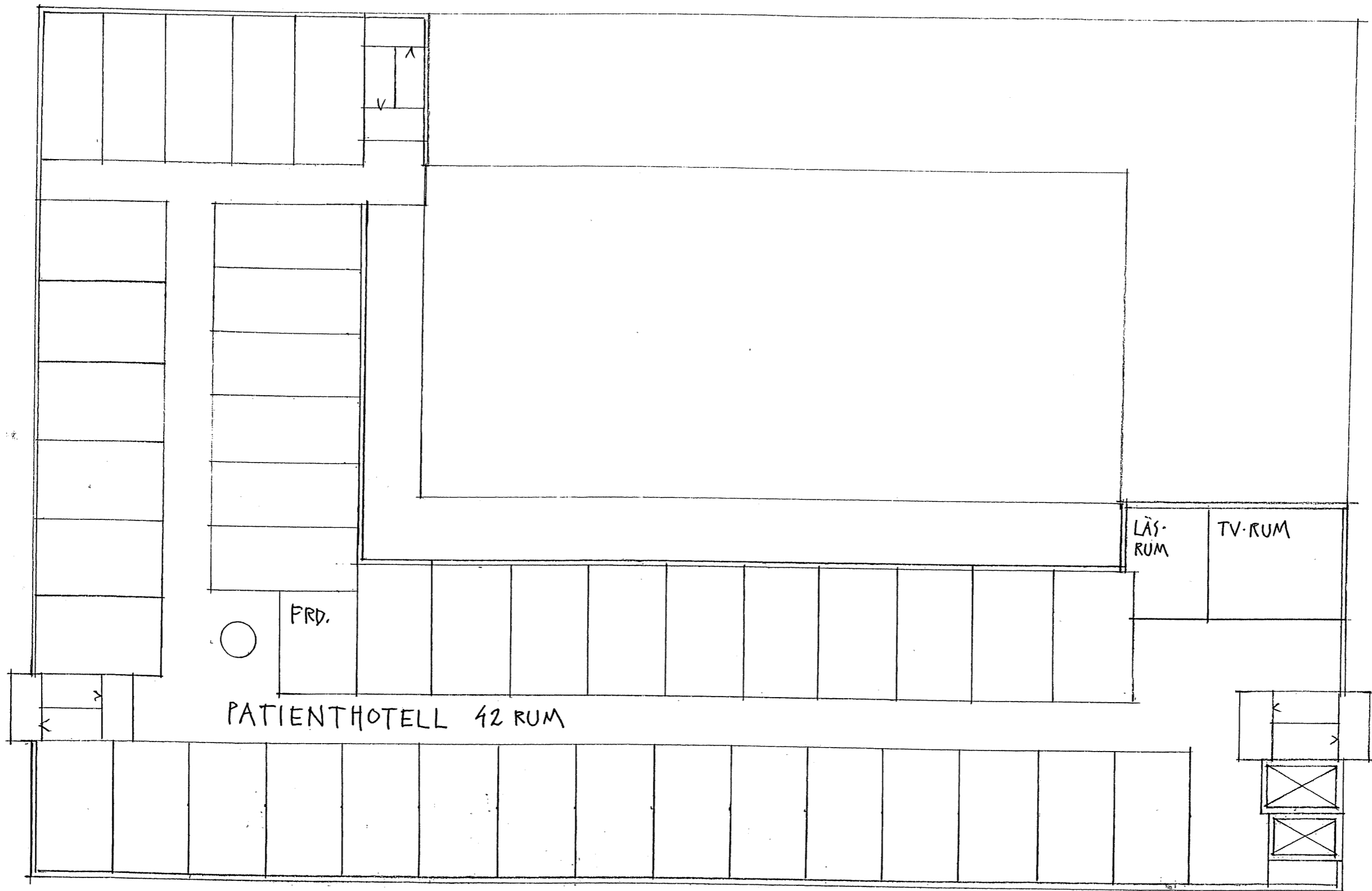
PLANLÖSNINGSEXEMPEL
 HUSETS UTFORMNING
 SKALL ANPASSAS TILL AKTUELL TOMT



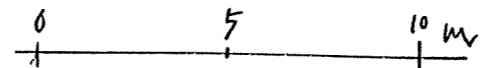
Arkitekt
 gruppen
 i Gävle ab

SPTC

Svenskt protonterapicentrum
 Alf. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 PLAN VÅNING 3 TR skala 1:200



PLANLÖSNINGSEXEMPEL
 HUSETS UTFORMNING
 SKALL ANPASSAS TILL AKTUELL TOMT



Arkitekt
 gruppen
 Gävle ab

SPTC
 Svenskt protonterapicentrum
 Alt. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Idéskiss 2, 2003-08-20
 PLAN VÅNING 4 TR skala 1:200



PARKERINGSOMRÅDE OCH MÖJLIG
EXPANSIONSYTA.
OM DELAR AV OMRÅDET BEBYGGS KAN
PARKERINGEN KOMPLETTERAS
MED PARKERINGSDÄCK

OMRÅDE
FÖR
INSTITUTIONS-
BYGGNADER

BAKT.
INST.

DAG HAMMARSKJÖLDS VÄG

WALLENBERG
LAB

P

BARN-
SJUKHUSET

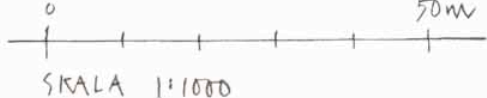
ARKIV-
CENTRUM

LÄGE FÖR
SPTC OCH
PATIENT-
HOTELL



PLANERAD
UTBYGGNAD

ARTILLERIGATAN

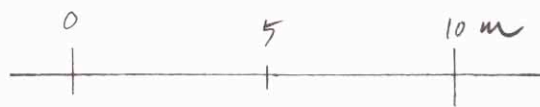


SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Skiss 2003-09-10
EXPANSIONSMÖJLIGHETER OCH PARKERING

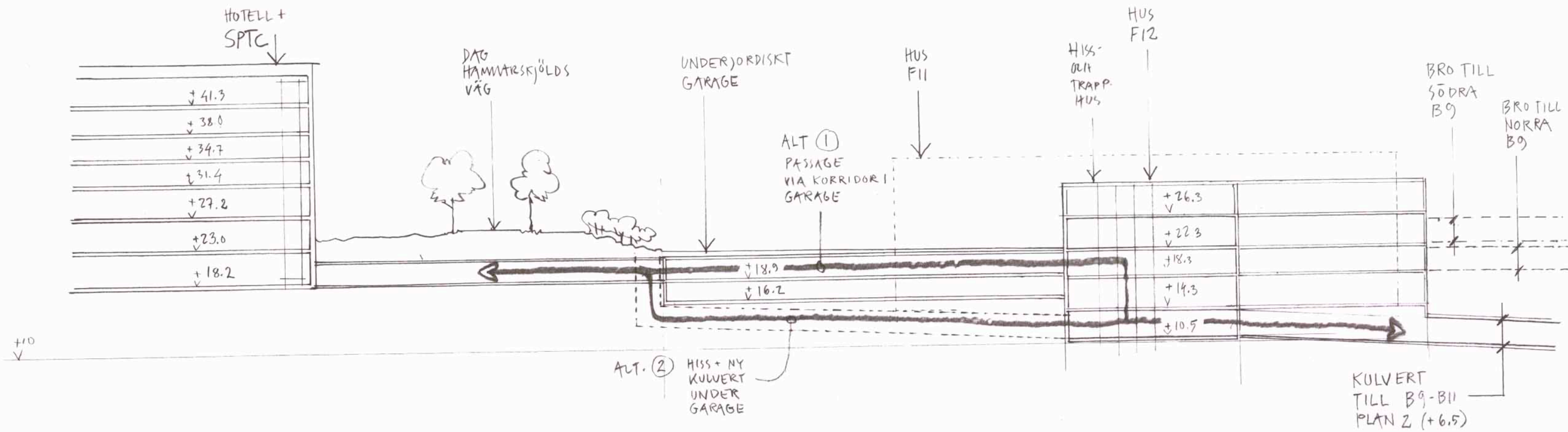


ALT. ① PASSAGE GENOM GARAGE
TILL HISS O TRAPPHUS I FIZ.

ALT. ② NY HISS NED TILL NY KULVERT
UNDER GARAGE, ANSLUTANDE
TILL BEF. KULVERT PÅ +10.5

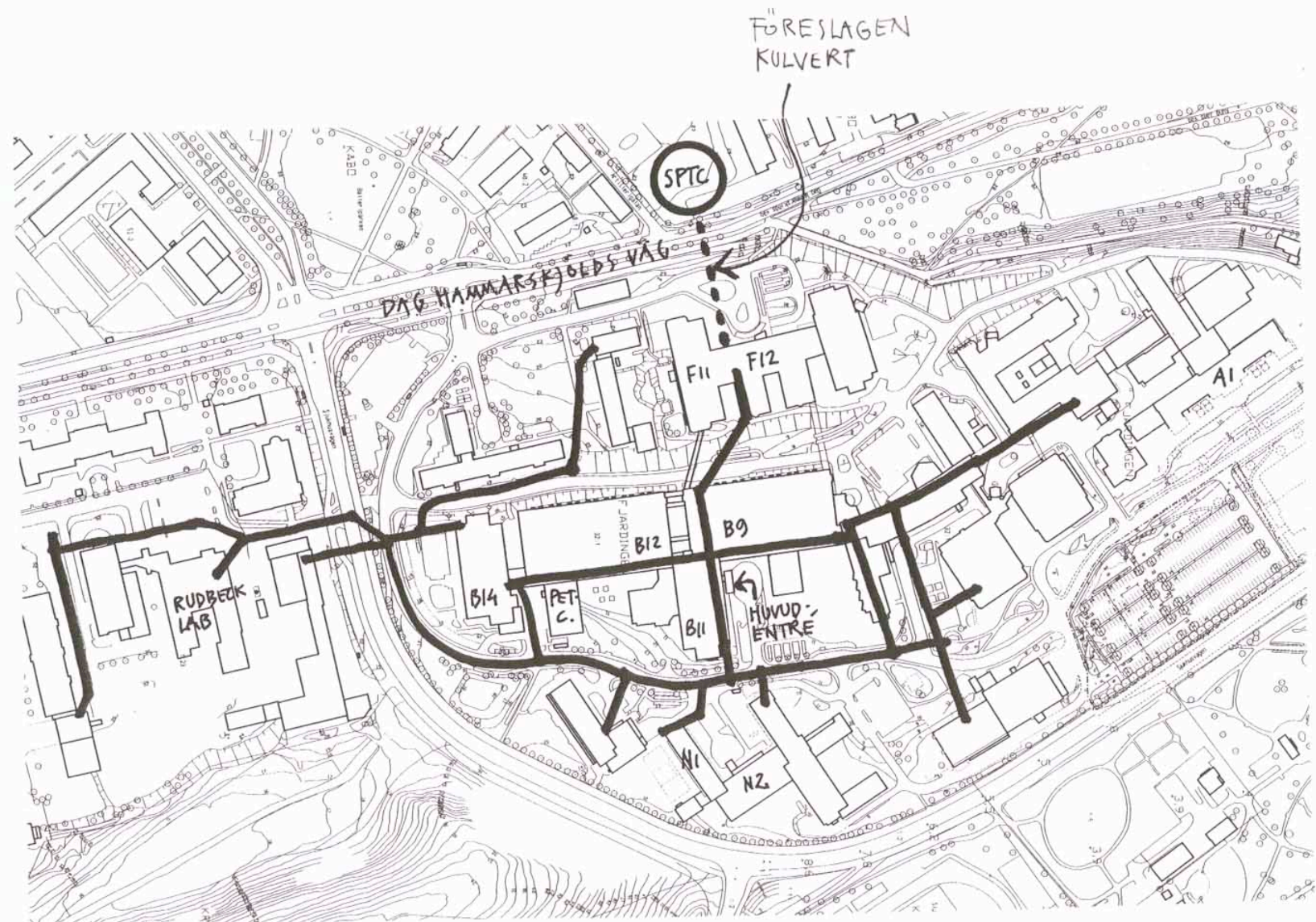


SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Skiss 2003-09-10
SEKTION GENOM KULVERT skala 1:200



SEKTION SPTC-F11-12

SKALA 1:500



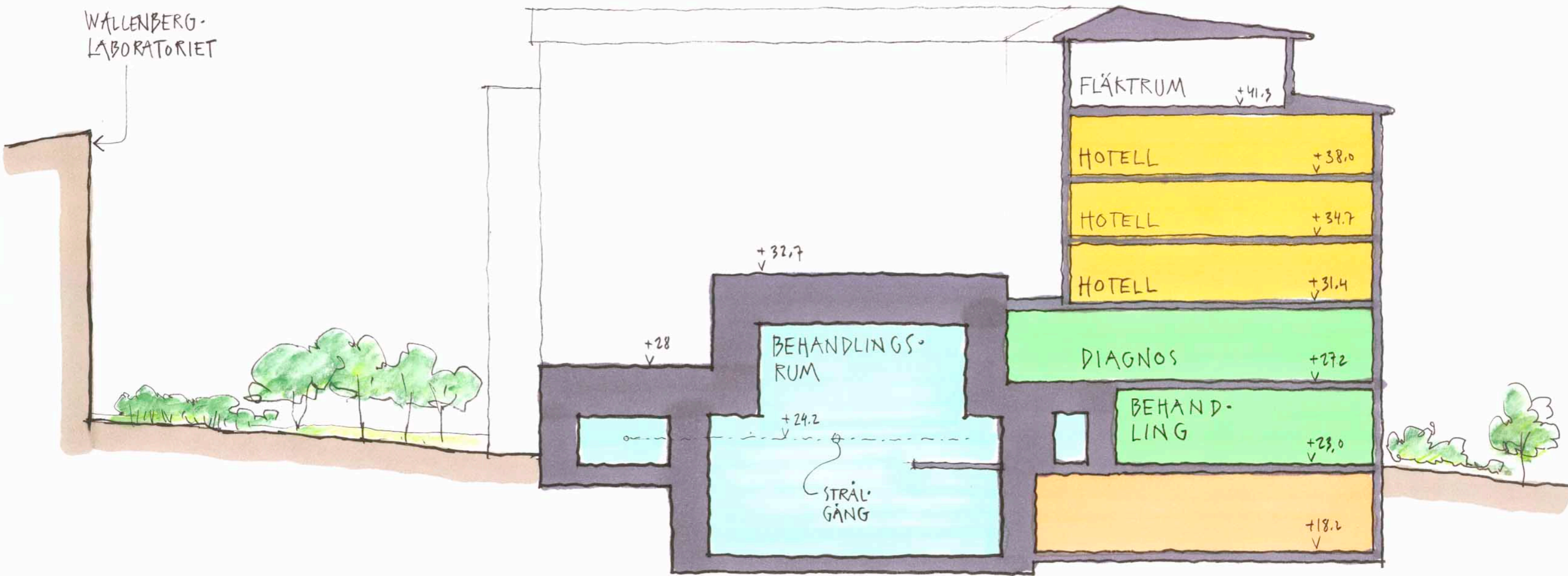
SJUKHUSETS KULVERT-SYSTEM

SKALA 1:4000



SPTC
 Svenskt protonterapicentrum
 Alt. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Skiss 2003-09-10
 ANSLUTNING TILL SJUKHUSETS KULVERTSYSTEM

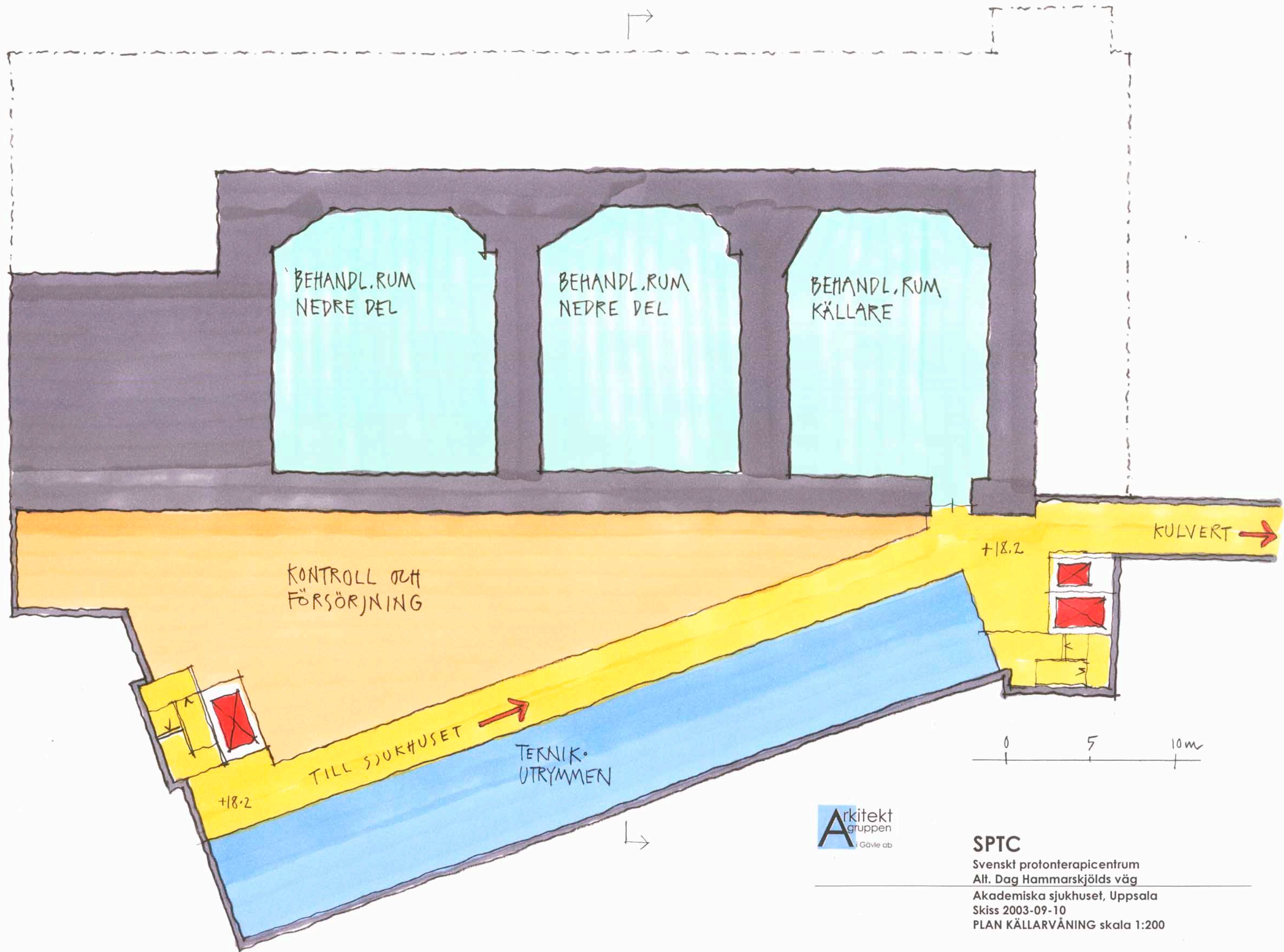
WALLENBERG-LABORATORIET



Arkitektgruppen
Gävle ab

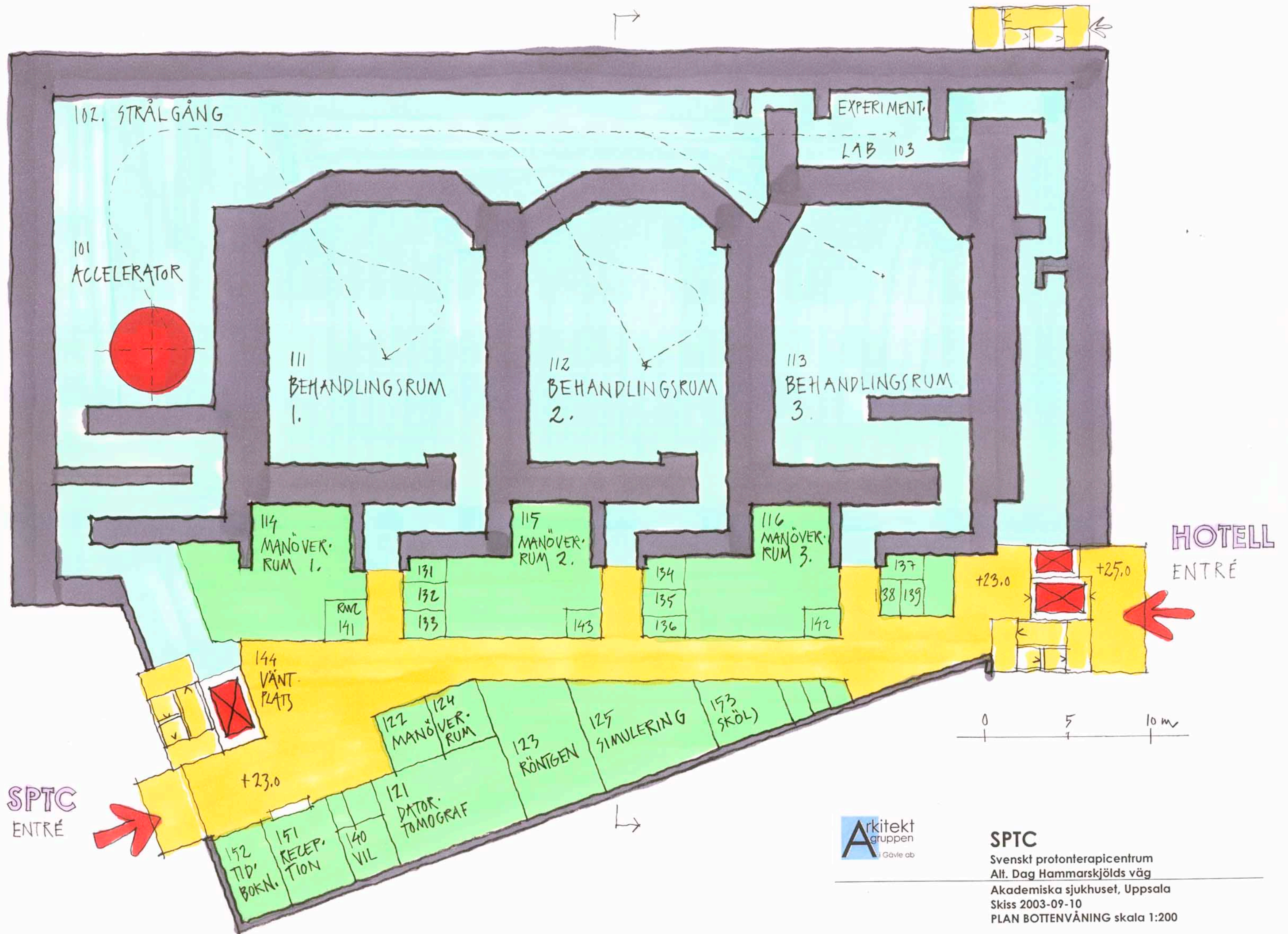
SPTC

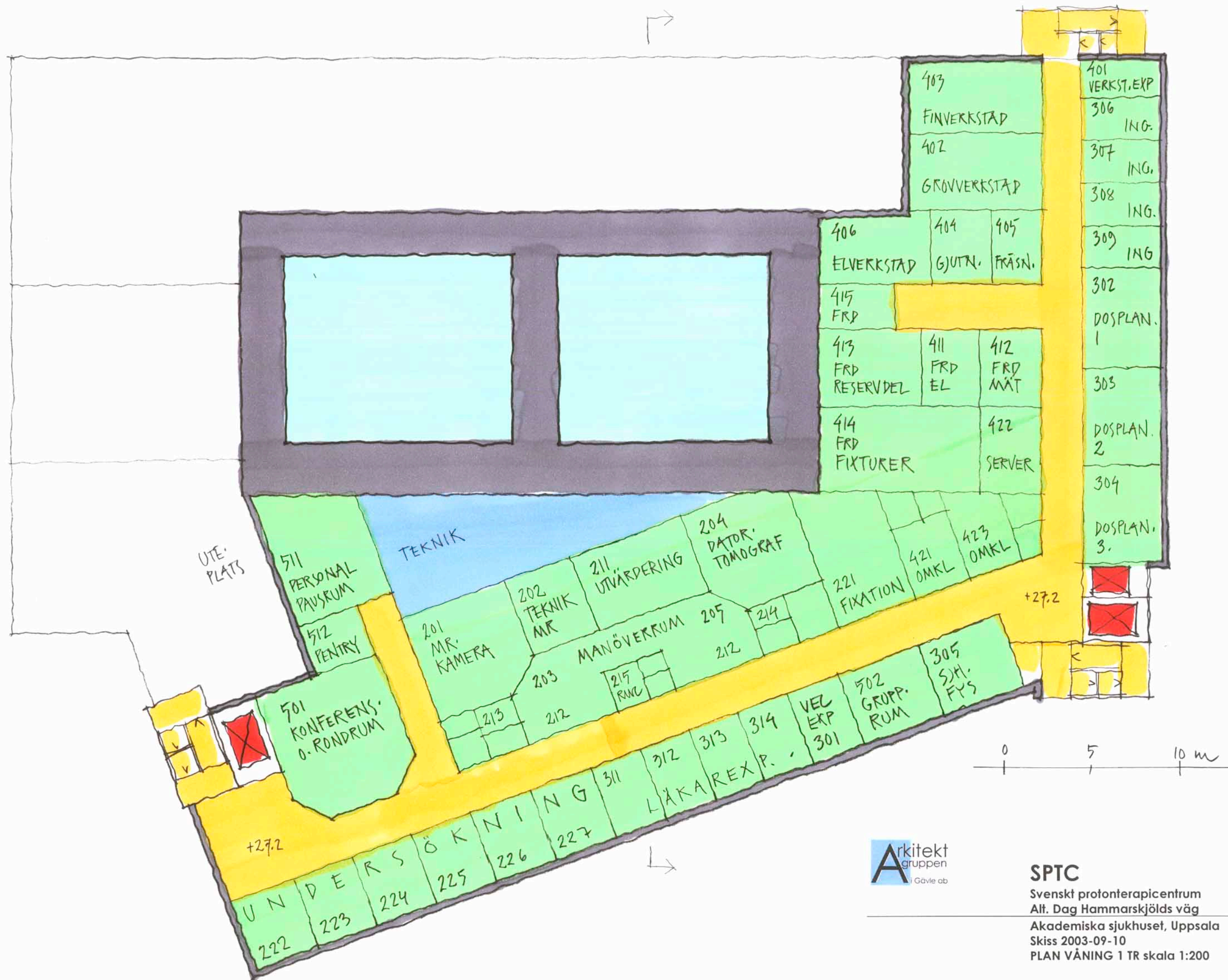
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Skiss 2003-09-10
TVÄRSEKTION skala 1:200

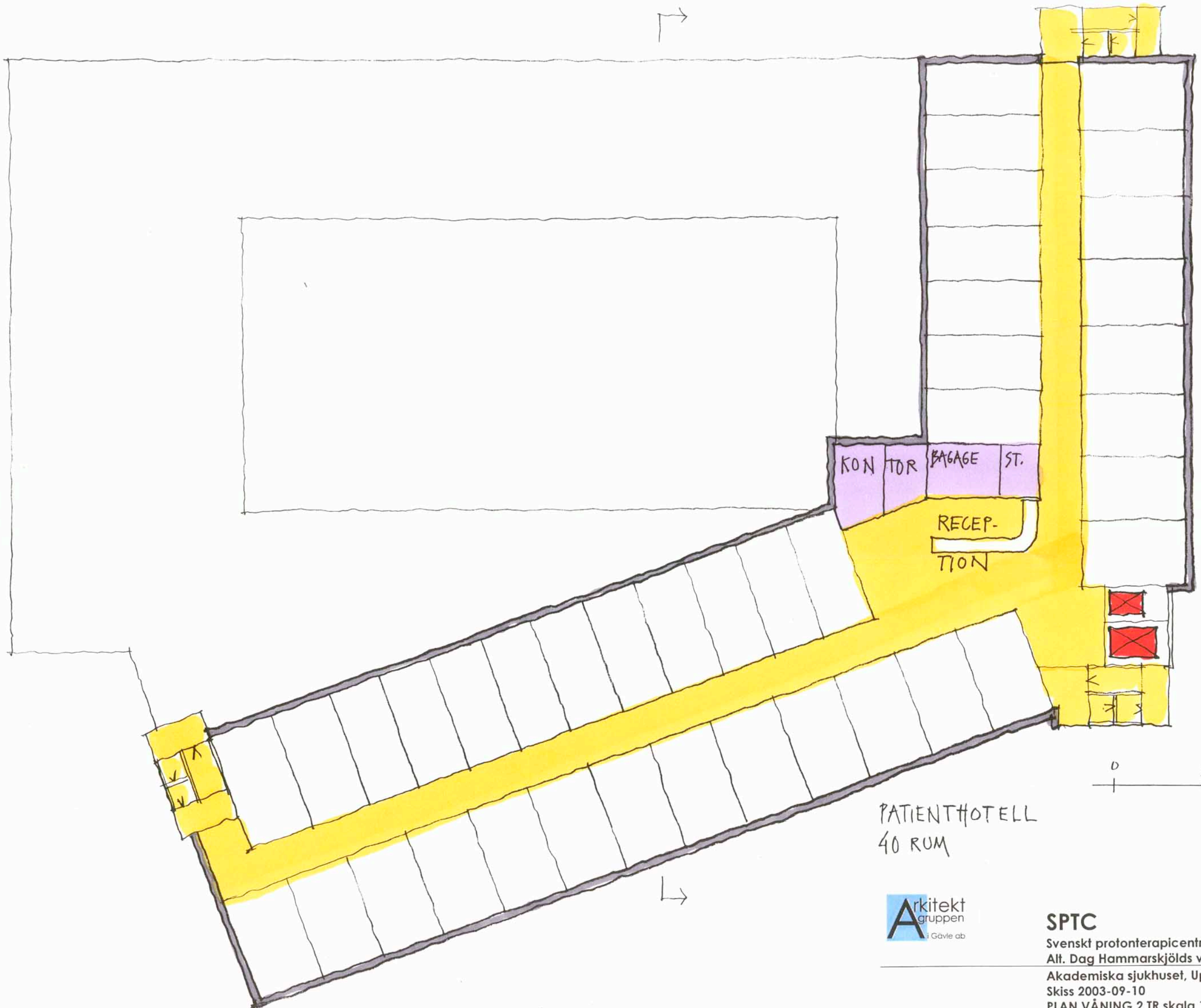


SPTC

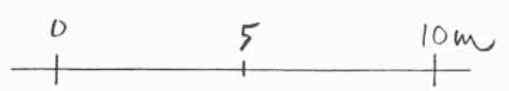
Svenskt protonterapicentrum
 Alt. Dag Hammarskjölds väg
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
 Skiss 2003-09-10
 PLAN KÄLLARVÅNING skala 1:200



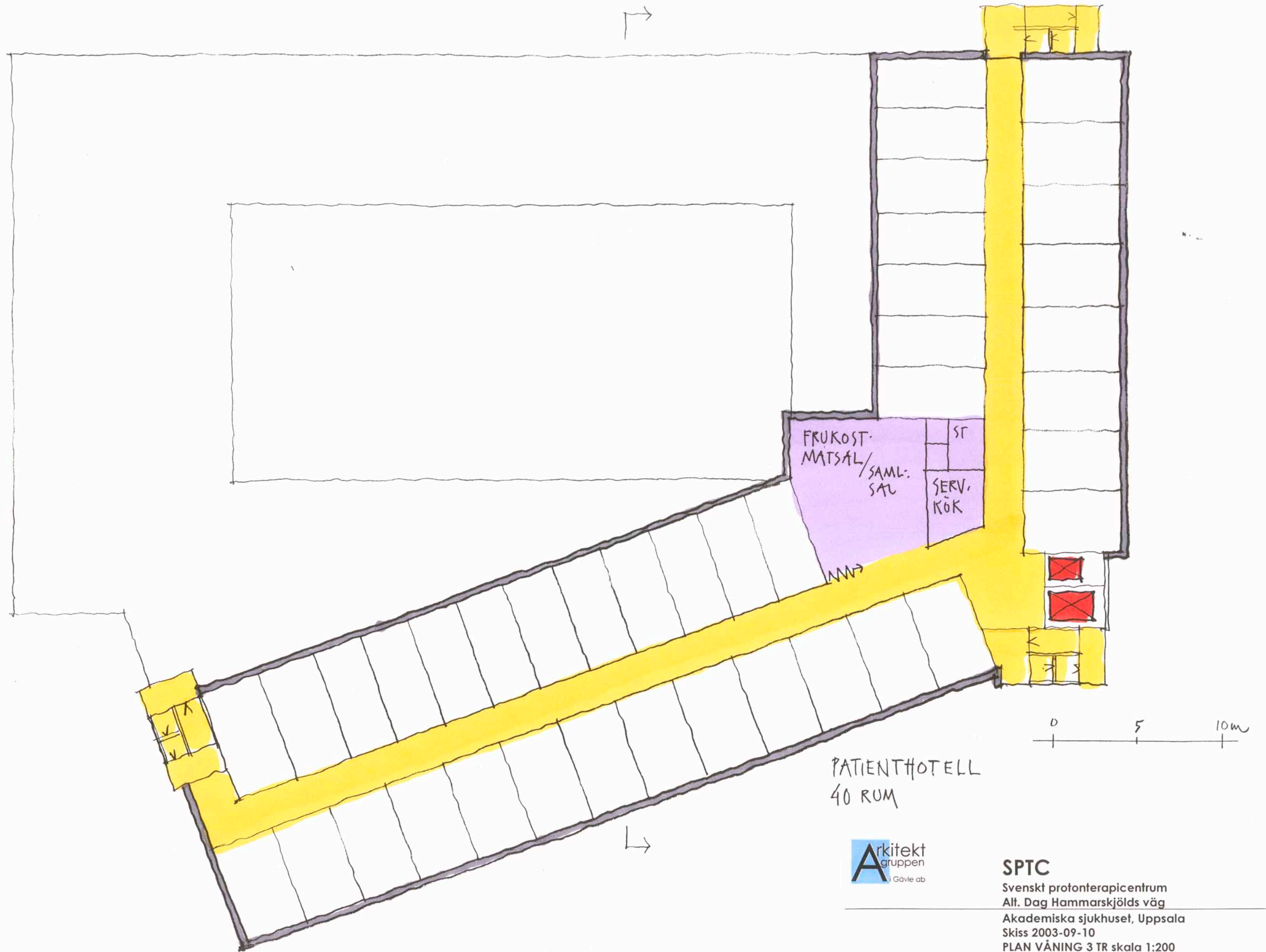


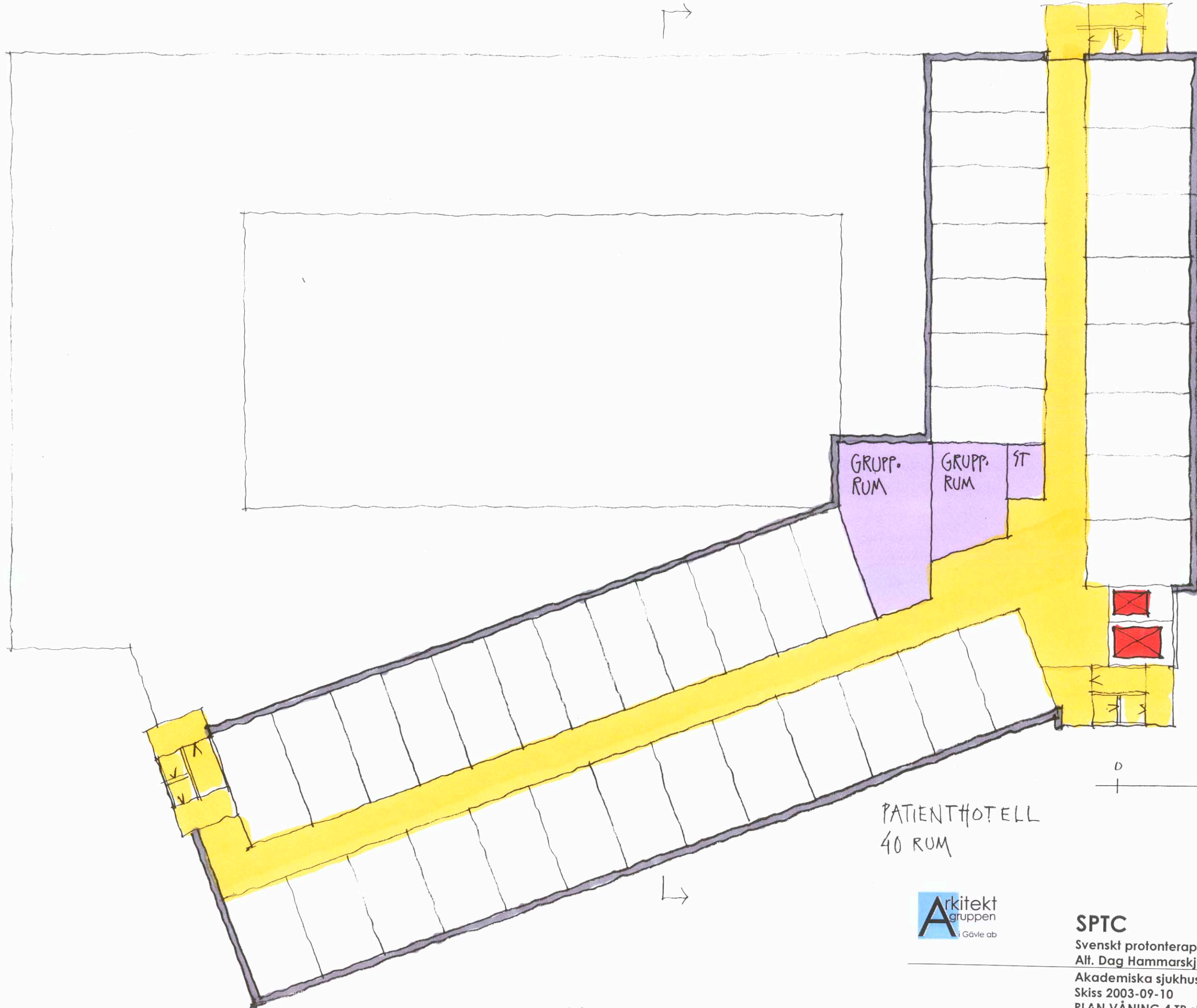


PATIENTHOTELL
40 RUM

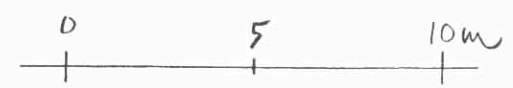


SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Skiss 2003-09-10
PLAN VÅNING 2 TR skala 1:200





PATIENTHOTELL
40 RUM



SPTC
Svenskt protonterapicentrum
Alt. Dag Hammarskjölds väg
Akademiska sjukhuset, Uppsala
Skiss 2003-09-10
PLAN VÅNING 4 TR skala 1:200

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 8

**KALKYLUNDERLAG OCH
INVESTERINGSKALKYL**

Utredare:

Hans Malmberg, civ.ekon.

Projektkoordinator för SPTC-projektet, Uppsala

PO Hörnquist, civ.ekon.

Analycta AB, Knivsta

SPTC 031015

SPTC

Svenskt protonterapicentrum

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för Majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras resultaten av en av projektets delutredningar.

Utredningen i Bilaga 8 har strukturerats av Hans Malmberg baserat på bedömningar och indatamaterial från arbetsgrupperna Klinik/Medicin, Logistik och Anläggning/Fysik. Kalkylmodellen har utarbetats av Analycta AB under ledning av civ.ekon. PO Hörnquist på uppdrag av SPTC-projektet. Uppdragsgivare inom SPTC har varit Hans Malmberg. Analycta AB har också genomfört de tekniska kalkylberäkningarna. SPTC-projektet ansvarar för alla analyser och slutsatser i rapporten.

KALKYLUNDERLAG OCH INVESTERINGSKALKYL

Innehåll

- Strategisk kalkyl eller besluts kalkyl
- Investeringskalkyl
 - + Kalkylmodellen
 - + Kalkylmodulerna
 - + Break-even-analys och känslighetsanalys
 - + Kalkylalternativ. Förbättringsmöjligheter
 - + Kostnader
- Riskbedömning
- Finansiering
- Referenser
- Underbilaga

Strategisk kalkyl eller besluts kalkyl

Det finns åtminstone två olika (kompletterande) förhållningssätt till en ekonomisk förkalkyl för en investering i en riksanläggning för protonterapi.

Det första förhållningssättet utgår från det vårdstrategiska perspektivet. Man fokuserar då på den nya teknologins (i detta fall protonterapicentrums) bidrag till ny klinisk kunskap, kompetenshöjning och skydd mot framtida vårdfördryrning. Enligt SPTC-projektets uppfattning kommer ett nationellt protonterapicentrum, genom att nästan alla patienter i anläggningen förutsätts omfattas av någon form av systematisk klinisk behandlingsforskning, att leda till ökad kunskap vad gäller protonterapiens tillämpningar och praktiska behandlingsupplägg till gagn för framtida cancerpatienter. Vidare kommer ett nationellt centrum byggt på principen om distribuerad kompetens att kunna verka som en inspirationskälla för höjning av kvaliteten i den dagliga strålbehandlingen över hela landet inte bara vad gäller själva protonterapi-applikationerna utan indirekt också vad gäller strålbehandlingsverksamheten generellt. Slutligen kommer framtida fördryrning av vården genom (i relativa tal) kostsam utlandsremittering av protonterapipatienter enligt SPTC-projektets uppfattning att vara helt oundvikligt för vissa patientkategorier - inledningsvis barn- och skullbastumörer, på sikt betydligt fler - om Sverige inte har resurser för en egen nationell protonterapianläggning,

Med det första beslutsperspektivet tar man främst in de övergripande men svårkvantifierade medicinska och kompetensmässiga skälen för ett beslut.

Beslutet blir binärt: antingen genomförs investeringen eller så genomförs den inte alls. Om det första beslutssteget blir ja, tar man hjälp i det praktiska genomförandet av ett slags ex-post-kalkyl. Denna utgår då från att när investeringen väl är gjord och kalkyler som underlag för t.ex. prissättningen på tjänster från en rixsanläggning skall göras, det går att bortse från kapitaldelen. Investeringen kan betraktas som genomförd och kapitalutgiften har man haft, sett ur ett nationalekonomiskt perspektiv, oavsett om/hur anläggningen utnyttjas. Man kan därmed prissätta sina tjänster helt baserat på verkliga driftskostnader i anläggningen (exklusive kapitalkostnader). Man fokuserar framför allt på möjligheterna att hålla nere driftskostnaderna jämfört med konventionell radioterapi. För en protonterapianläggning behövs i ett sådant kalkylalternativ inga prisökningar alls jämfört med konventionell terapi eftersom prislsteintäkterna enligt gjorda uppskattningar kommer att överstiga de verkliga kostnaderna (exklusive kapitalkostnaderna) i SPTC-anläggningen. Ett ställningstagande med utgångspunkt från detta kalkylperspektiv måste dock grundas på strategiska vårdpolitiska beslut som ligger helt utanför SPTC-projektets ram. Det har därför känts otillräckligt för SPTC-projektet att enbart utgå från detta perspektiv särskilt som en stor nationell investering inom den högspecialiserade vården kommer att kräva medverkan från många landsting med olika ekonomiska utgångspunkter och med behov av en högre grad av konkretion i kalkylsiffrorna.

Det andra förhållningssättet utgår från ett mer traditionellt industriellt perspektiv. Utgångspunkten är att man måste ta ställning till och prioritera mellan ett antal olika i sig nödvändiga investeringsalternativ med olika mönster av betalningsströmmar förknippade med investeringen. Inom vårdsektorn torde denna kalkylmodell vara mycket användbar vid olika rationaliseringsinvesteringar där man kan uppskatta alternativa vårdintäkter i form av driftseffektiviseringar i nuvarande verksamhet. Däremot måste modellen säkert helst kompletteras med det ovan beskrivna strategiska perspektivet då man överväger investering i helt ny teknologi. Den konventionella investeringskalkylen får i detta fall kanske sin användning främst genom att man tydligare och säkrare beskriver konsekvenserna och utgiftsstorleken i den övervägda satsningen. Den konventionella investeringskalkylen är också helt överlägsen för beslutsöverväganden rörande olika alternativa utformningar av den övervägda teknologiinvesteringen. I vårt fall inom SPTC-projektet blir det möjligt att med denna kalkylansats värdera t.ex. olika skiftformer, bemanningsscheman och utrustningsalternativ i förhållande till antagna kapacitetsbehov.

Med det andra beslutsperspektivet utgår man från samtliga in- och utbetalningsströmmar (dvs inklusive alla kapitalkostnader) knutna till investeringsobjektet, i vårt fall ett nationellt centrum för protonterapi. I det

följande beskrivs utformningen av och resultaten från den investeringskalkyl som använts inom SPTC-projektet.

Investeringskalkyl

Kalkylmodellen

Olika alternativ för storlek och bemanning mm för en nationell protonterapianläggning har analyserats inom SPTC-projektet med en för ändamålet särskilt byggd kalkylmodell. Modellen är till sin form en klassisk företagsekonomisk investeringskalkyl med grunddatamoduler för investeringsutgifter, driftskostnader och intäkter. Kalkylmodellen och -resultaten beskrivs närmare i en Underbilaga till föreliggande bilaga.

För investeringsberäkningen har antagandet gjorts att kalkylperioden är 22 år, att kalkylräntan är 5% (vilket torde vara en ”normal” kalkylräntesats i landstingsvärlden) och att anläggningen är oförändrat funktionsduglig och har ett reellt restvärde vid periodens slut. Det senare antagandet förefaller fullt realistiskt mot bakgrund av en mycket lång generell erfarenhet av acceleratorbestyckade fysikanläggningar runt om i världen och av bedömningar av existerande protonterapianläggningar. Med givna grunddata och antaganden (bl.a. om kontinuerliga underhållsinvesteringar) ger investeringskalkylen ett negativt nuvärde (vilket i praktiken innebär att kapitalkostnaderna inte täcks fullt ut.)

Det har inte varit möjligt att i kalkylen ta in kostnader och ersättningar för resor och inkvartering av patienter som behandlas vid riksanläggningen men inte bor inom anläggningens närområdet. En sådan bedömning kommer in på geografiska och socialpolitiska överväganden som legat utanför SPTC-projektets möjligheter att utreda.

Kalkylmodulerna

Grundalternativet i **Investeringsutgiftsmodulen** utgörs av ett komplett nationellt protonterapicentrum i enlighet med uppställd anläggningsspecifikation. Den totala investeringskostnaden (utspridd över tre byggår) för en totalinredd och driftsklar anläggning beräknas uppgå till 580 MSEK (i 2003 års penningvärde), varav de största posterna är själva strålbehandlingsanläggningen 332 MSEK, den specialinredda byggnaden 146 MSEK och all nödvändig central stödutrustning (diagnostik, IT-system, rumsinredning, o.s.v.) 63 MSEK. Investeringssumman kan bedömas vara rimligt tillförlitlig som beslutsunderlag. Schablonmässiga säkerhetsmarginaler för osäkra poster har lagts in i kalkylen. Kostnadsunderlaget för strålbehandlingsanläggningen baseras på fem genomarbetade preliminäroffertter

från tänkbara leverantörer. Byggnadskostnaden har framräknats av extern byggnadskonsult med utgångspunkt från en preliminär rumsbehovsanalys.

Driftskostnadsmodulen baseras på preliminärofferterna och på arbetsflöde och bemanning i anläggningen enligt analyserna av SPTC-arbetsgruppen Logistik. Totala årliga driftskostnader (exklusive kapitalkostnader) efter en intrimningsperiod på två år beräknas uppgå till 41.3 MSEK per år (i 2003 års penningvärde). Av antagna driftkostnader utgöres 18.5 MSEK (45%) av direkta personalkostnader, 13.5 MSEK (33%) av extern teknisk service och resten , 9.3 MSEK (22%), av samtliga övriga kostnader. Driftskostnadsberäkningen kan bedömas vara rimligt tillförlitlig som beslutsunderlag men torde inte innehålla samma säkerhetsmarginaler som investeringsmodulen. Själva personaldelen (exklusive teknisk service) förefaller visa en liknande kostnadsnivå som riksgenomsnittet enligt den utredning av strålbehandlingskostnaderna i Sverige som SBU utförde för år 2000 (3).

Intäktsmodulen har varit den svåraste att precisera. I en finansiell kalkyl kan man inte ta in de reella medicinska och nationalekonomiska vinsterna av framtida behandling med protonstrålning. (Detta har vi inom SPTC-projektet sökt belysa separat i den genomförda hälsoekonomiska studien.) I investeringskalkylen har vi i stället utgått från den officiella prislistedebitering som idag gäller för strålbehandling av olika cancerfall vid ett regionsjukhus, Akademiska sjukhuset i Uppsala. Man kan kanske i någon mån ifrågasätta hur representativ dessa intäktssiffror är för hela Sverige. Den stora svagheten ligger emellertid framför allt i att en sådan bedömning är till stor del beroende av antaganden om fördelningen av diagnoser och om antalet strålfractioner som krävs för olika patientgrupper i anläggningen efter driftsstart. Dessa faktorer är dock nästan omöjliga att förutsäga innan man erhållit några års klinisk erfarenhet från genomförda behandlingar i anläggningen och anpassat patientfördelning och behandlingsmönster efter dessa erfarenheter. I kalkylmodellen överstiger beräknade intäkter de beräknade kostnaderna (exklusive kapitalkostnader) med god marginal redan från början av år 3 efter den beräknade intrimningsperioden.

Break-even-analys och känslighetsanalys

För att erhålla ett nollvärde (d.v.s. full täckning av kapitalkostnaderna) krävs antingen en höjning av listpriserna i intäktsmodulen med 69% eller t.ex. en ökning av patientgenomflödet med 78% i kombination med en något lägre prishöjning på 30%.

Den enskilda kalkylparameter som har starkast genomslag på kalkylresultatet näst prisparametern är faktiskt själva investeringsutgiften. Skulle man ha gjort

en felberäkning av investeringsutgiften (för lågt belopp eller för högt) med 10% i förhållande till grundantagandet (med i övrigt oförändrade antaganden) försämrars/förbättras kalkylresultatet med 13%. För motsvarande förändring på t.ex. valutaantagandena (exempel 1EUR = 9.10 SEK) blir avvikelserna 7% medan avvikelserna uppgår till mindre än 1% om intrimningsperioden är underskattad och uppgår till tre i stället för två år.

Känslighetsanalysen redovisas i Underbilagan i tabellen 'Känslighetsanalys baserad på Baskalkyl 2003:11.

Kalkylalternativ.Förbättringsmöjligheter

Kalkylanslaget har i huvudsak legat åt det konservativa hållet. Det finns därför ett antal förbättringsmöjligheter av totalresultatet i förhållande till grundkalkylen. Ett försök till kvantifiering av förbättringsmöjligheterna har gjorts genom att ett antal olika kalkylalternativ simulerats. (Se Underbilaga, tabellen 'Sammanställning av huvuddragen i några alternativ'.)

En förbättringsmöjlighet kan finnas i det interna processflödet där grundkalkylen utgår från att man kan strålbehandla i genomsnitt tre patienter per timma per behandlingsrum. Den aktiva stråltiden i behandlingsrummet per patient beräknas variera från en till fem minuter för en enfältsbehandling och från sex till tolv-femton för en mer sällsynt flerfältsbehandling. Erfarenheter från konventionell strålbehandling och beräkningar för andra utländska protonterapianläggningar indikerar att det inte är omöjligt på sikt med fyra patienter per timma i själva strålbehandlings-rummet. I ett sådant kalkylalternativ minskar nuvärdesunderskottet med hälften.

I grundkalkylen utgår vi vidare från att endast två av tre inredda behandlingsrum utnyttjas. Det tredje rummet används för att öka driftssäkerheten och för framtida kapacitetstillskott. Vid fullt rumsutnyttjande också av det tredje rummet minskar nuvärdes-underskottet med 45%. En tredje förbättringsväg för att åstadkomma ett bättre kapitalutnyttjande är att driva anläggningen på fullt tvåskift, vilket skulle ge en kalkylförbättring av 41%.

Kan man kombinera samtliga dessa möjligheter när man ett läge där intäkterna räcker till att täcka kapitalkostnaderna med samma debiteringsnivå som idag används för konventionell radioterapi.

En annan konklusion av den genomförda analysen är att investeringar i utökad kapacitet (utöver att bättre utnyttja det tredje behandlingsrummet) förefaller att ge en klart sämre avkastning än förbättringar i internt arbetsflöde och utökad skiftesgång. Denna slutsats stämmer väl med vad t.ex. Jermann-Goitein (1) kommit fram till. En av deras teser är att en optimal storlek för en nyanlagd Protonterapianläggning är två eller tre gantryförsedda behandlingsrum.

Driftseffektiviteten och patientgenomflödet i anläggningen har också stor betydelse för kalkylutfallet. Det är viktigt för en riksanläggning dels att man kan arbeta med hög driftssäkerhet och rationella behandlingsrutiner så att stopptiderna minimeras dels att den nationella patientrekryteringen fungerar och ger åsyftad beläggning i anläggningen. Inte minst den senare faktorn kräver hög uppmärksamhet och omfattande arbete och förberedelser några år innan starten av ett rikscentrum för protonterapi.

I en privatekonomisk analys skulle man även sökt inventera möjliga intäktsförstärkningar jämfört med grundalternativet. Detta har ej gjorts i SPTC-kalkylen. Det kan dock noteras att vad vi känner till inom SPTC-projektet finns det idag inga planer att inom överskådlig tid bygga en protonterapianläggning i något av de nordiska länderna eller inom Östersjöområdet utanför Tyskland. Det borde därför kunna finnas en viss patientbas och intäktsbas även utanför Sverige, något som alltså ej alls intecknats i SPTC-analyserna. Åtminstone teoretiskt skulle utomlandspatienter kunna bidra till att säkerställa erforderlig patientvolum i anläggningen med positiva kalkyleffekter som följd.

Kostnader

Att göra en rättvisande jämförelse mellan den fulla kostnaden för konventionell strålbehandling och den totala behandlingskosten i en nationell protonterapianläggning är mycket svårt. Patientstrukturen kommer att se helt olika ut med mycket mer komplexa behandlingssituationer för en protonterapianläggning. Andelen enkla palliationer exempelvis, vilken är betydande i nuvarande strålbehandlingsverksamhet, kommer att vara lågt i en nationell protonterapianläggning. Jämförelsestandarderna för den konventionella strålterapien borde egentligen vara IMRT-behandling, vilken idag endast ges på ett fåtal kliniker i Sverige. Det är också tveksamt om en korrekt jämförelse mellan en nyanlagd protonterapianläggning kan göras med fullavskrivna strålbehandlingsenheter runt om i landet. Antalet cancerpatienter i Sverige som bör erhålla strålbehandling kommer att successivt öka. Bara inom något år beräknas antalet strålbehandlade patienter öka till över 50 000 per år och efterhand kommer också den konventionella strålkapaciteten att behöva utbyggas. En nationell anläggning för protonbehandling kan då betraktas som en del av det totala kapacitetstillskottet i Sverige. Slutligen har det inte varit möjligt att i kalkylerna för SPTC-anläggningen värdera förändringen av rese- och inkvarteringskostnader för patienter i en nationell anläggning, där remitteringsbasen är hela landet.

Generellt måste dock konstateras att totala driftkostnader (om man inkluderar fulla kapitalkostnader) blir väsentligt högre för behandling i en nationell protonterapianläggning än för konventionell strålbehandling. Även om man

exkluderar kapitalkostnaderna från jämförelsen blir behandlingskostnaden högre. Det är i första hand kostnaderna (interna och externa) för teknisk service av själva strålanläggningen som blir högre till följd av ökad komplexitet i strålleverans och gantries. Personalkostnaderna och övriga kostnader kan däremot beräknas vara i samma storleksordning som motsvarande kostnader för konventionell strålbehandling förutsatt att åsyftad patientvolym kan nås.

Riskbedömning

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

Skall man från ett ekonomiskt perspektiv spekulera vad det finns för osäkerhetsfaktorer kanske man främst skall peka på det antagna patienttillflödet. Inte på det sättet att patientunderlaget skulle vara för litet i Sverige för ett nationellt centrum för protonterapi. Den största osäkerheten ligger möjligen i stället i remitteringsbenägenheten och kunskapen om protonterapins fördelar hos företrädare för den breda cancervården runt om i Sverige. I den mån detta skulle bli ett problem borde det dock gå att hitta en lösning på problemet med en genomtänkt plan för förankring och förberedelser för ett nationellt protonterapicentrum.

Finansiering

Sättet att finansiera investeringsutgiften kan i någon mån påverka kalkylutfallet. Finansieringen av en nationell protonterapianläggning är en dock en politisk fråga och har legat utanför SPTC-projektets utredningsuppdrag och berörs ej

närmare här. För kommentarer beträffande finansieringen hänvisas i stället till Sammanfattningsrapporten, avsnittet om investeringskalkyl och finansiering.

Referenser

1. Goitein M, Jermann M. (2003) The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. Clin Oncology (R Coll Radiol) 15: S37-50
2. Sisterson J. (2003) Proposed new facilities, particle patient totals Particles 31: 9-10
3. Strålbehandling vid cancer. (2003) Rapport nr 162/2 Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU)

Bilaga 8 / Underbilaga

Kalkylmodellen

Olika utformningar av en nationell protonterapianläggning har analyserats inom SPTC-projektet med en för ändamålet byggd kalkylmodell. Modellen är till formen en klassisk investeringskalkyl, där de beräknade betalningsflödena diskonteras till ett nuvärde – alltså till ett teoretiskt värde av idag – med hjälp av en kalkylränta. Som alla modeller innehåller även denna kalkylmodell förenklingar. Dels finns enkla antaganden om faktiska storheter såsom kalkylränta, restvärde, valutakurser etc. Därtill används även en ganska grov indexuppräkningsmetod för att fånga och spegla komplicerade dynamiska effekter (t.ex. av ersättningsinvesteringar) över tiden.

Viktigt är dock att alla alternativa utformningar av protonterapianläggningen som studerats har kalkylerats med samma modell och samma kalkylprinciper. Därigenom bör skillnader mellan alternativen vara meningsfulla att studera och diskutera.

Allmänt kan sägas att intäktssidan är svårast att bedöma. Det kan hävdas att den ”landstingsekonomiska” intäkten per behandling är ett något artificiellt mått på den verkliga intäkten för en protonterapianläggning, men något bättre alternativ har ej förelegat. Som komplement till dessa intäkter rymmer modellen även beräkningar av hur många QALY (quality adjusted life years) som behöver uppnås för att kompensera det underskott i nuvärdet som kan ha uppstått i ett investeringsalternativ. Med den värderingen av ett QALY som allmänt förefaller accepteras i hälsoekonomiska sammanhang (500 TSEK) och de stora patientmängder som kan behandlas under en 25-årig driftperiod i ett nationellt protonterapicentrum blir effektbehovet avseende QALY per patient mycket lågt, även i alternativen med stora negativa nuvärden.

Kalkylalternativ

I de känslighetsanalyser och alternativanalyser som redovisas på följande sidor redovisas ett antal olika kalkylalternativ enligt nedan.

□ *Baskalkyl 2003:11*. Detta är huvudalternativet och det alternativ som redovisas och kommenteras mer i detalj i Bilaga 8. Huvudalternativet utgår från den anläggningsspecifikation som gjorts av SPTC-arbetsgrupperna Anläggning och Logistik. I detta alternativ är antagandet att endast två av de tre behandlingsrummen utnyttjas för patientbehandlingar och att det tredje används som reserv och för teknisk kvalitetssäkring. Anläggningen utnyttjas 55 timmar per vecka och behandlar i genomsnitt tre patienter per gantry och timma.

- *Baskalkyl 2003:11 – Trim.* Samma som föregående men här antages att verksamheten vid anläggningen efter fem år har trimmats in och effektiviserats så att man i genomsnitt kan behandla fyra patienter per gantry och timma.
- *Baskalkyl 2003:10.* I detta alternativ antages att samtliga tre behandlingsrum utnyttjas fullt ut efter den inledande intrimningsperioden på två år. I övrigt gäller samma antaganden som för grundalternativet Baskalkyl 2003:11. Den antagna effekten på patientgenomströmningen är att man kan utnyttja det tredje rummet så pass väl att antalet patienter ökar med 30 % i förhållande till grundkalkylen.
- *Baskalkyl 2003:10 – Trim.* Samma antaganden som för föregående kalkylalternativ. Dock utgår man här från att verksamheten vid anläggningen efter sex år har trimmats in och effektiviserats så att man i genomsnitt kan behandla fyra patienter per gantry och timma. Det kan noteras att detta alternativ är det mest gynnsamma alternativet av samtliga här redovisade och att det leder till ett svagt positivt nuvärdesbelopp.
- *Baskalkyl 2003:12.* I detta alternativ antages att man bygger ut kapaciteten i anläggningen genom att installera ett tredje gantry efter 10 år och öppna upp ett fjärde behandlingsrum efter ytterligare 10 år. I övrigt samma antaganden som i Baskalkyl 2003:11.
- *Baskalkyl 2003:12 – Trim.* Samma antaganden som för föregående kalkylalternativ. Dock utgår man här från att verksamheten vid anläggningen efter fem år har trimmats in och effektiviserats så att man i genomsnitt kan behandla fyra patienter per gantry och timma och att denna effektivitetsnivå uppnås såväl för de nya som de gamla gantry-behandlingsrummen.
- *Femdagarsvecka tvåskift.* Detta alternativ utgår från grundalternativet Baskalkyl 2003:11 men med den förändringen att man i anläggningen behandlar patienter 80 timmar per vecka under 5 dagar i veckan (dvs fullt tvåskift). Den antagna effekten på patientvolymen är antalet patienter ökar med 32 % i förhållande till grundkalkylen.
- *Lång sjudagars.* Detta alternativ utgår från grundalternativet Baskalkyl 2003:11 men med den förändringen att man behandlar patienter 7 dagar per vecka i stället för 5 dagar i veckan som i grundalternativet. Den antagna effekten på patientvolymen är antalet patienter ökar med 29 % i förhållande till grundkalkylen.
- *Kort sjudagars.* Detta alternativ utgår också från grundalternativet Baskalkyl 2003:11 men med den förändringen att man behandlar 56 timmar per vecka men utspritt över samtliga sju dagar i veckan i stället för under fem dagar i veckan som i grundalternativet. Man behandlar i stort sett samma antal patienter som i grundalternativet. Detta är det mest ogynnsamma alternativet av samtliga här redovisade vad avser det beräknade nuvärdet.

Sammanställning av huvuddragen i några alternativ

<u>Kalkyl / Grundbeskrivning</u>	<u>Grundinv</u> <u>mkr</u> (1)	<u>Vol.ix</u> <u>medel</u> (2)	<u>Driftnto</u> <u>medel</u> (3)	<u>Rest-</u> <u>värde</u> (4)	<u>Nuvärde</u> <u>mkr</u> (5)	<u>Qaly-krav</u> <u>för löns.</u> (6)
Baskalkyl 2003:10 11 timmar, 5 dagar/vecka, 3 beh.rum	-580,3	130	25 510	364,0	-223,8	0,02
Baskalkyl 2003:10 - Trim 4 patienter per gantry/tim (efter 6 år)	-580,3	161	41 249	580,0	17,9	-
Baskalkyl 2003:11 11 timmar, 5 dagar/vecka, 2 beh.rum	-580,3	100	14 752	182,0	-406,6	0,04
Baskalkyl 2003:11 - Trim 4 patienter per gantry/tim (efter 5 år)	-580,3	124	26 577	403,0	-203,8	0,02
Baskalkyl 2003:12 Version 11 + en ny gantry var 10:e år	-580,3	127	24 212	416,0	-295,0	0,02
Baskalkyl 2003:12 - Trim 4 patienter per gantry/tim (efter 5 år)	-580,3	160	40 726	700,0	-28,4	0,00
Femdagars tvåskift 16 timmar, 5-dagarsvecka (efter 5 år)	-580,3	132	24 286	364,0	-241,9	0,02
Lång sjukdagars 11 timmar, 7 dagarsvecka (efter 5 år)	-580,3	129	26 132	390,0	-212,8	0,02
Kort sjukdagars 8 timmar, 7 dagarsvecka (efter 5 år)	-580,3	102	10 147	117,0	-484,6	0,05

Noter:

- (1) Investeringsutgiften är densamma i alla alternativ
- (2) Alla alternativ har också samma efterfrågan = produktionsvolym år 1. Pga olika expansions/effektivitetsplaner uppnår alternativen olika genomsnittliga volymindex under investeringens livstid (år 1 = 100).
- (3) Driftnetto medel är årsmedeltalet under investeringens livstid.
- (4) Restvärdet är genomgående bedömt till 20 ggr sista årens normala driftnetto
- (5) Nuvärdet uttrycker investeringens lönsamhet.
- (6) I kolumnen "Qaly-krav för lönsamhet" framgår hur många qaly per behandlad patient som erfordras genomsnittligen för att detta, vid ett kalkylmässigt värde på 500 kkr per qaly, ska göra investeringen lönsam. I och med alla alternativ innebär behandling av närmare 1000 patienter per år i över 20 år, skulle **ett** vunnet qaly per patient innebära ett totalt qalyvärde för investeringen på ca 10 mrd kr. Därav de mycket små kraven på qalyeffekt i snitt per patient.

Analys av driftnettot i några alternativa scenarios

	<u>Bas10</u>	<u>Bas11</u>	<u>Bas12</u>	<u>Trim10</u>	<u>Trim11</u>	<u>Trim12</u>
Fraktioner / patient	13,4	13,4	13,4	13,4	13,4	13,4
Patienter / år 1	960	960	960	960	960	960
Patienter / år medeltal	1252	960	1221	1546	1188	1535
Medelpris / patient kkr	56,5	56,5	56,5	56,5	56,5	56,5
Årsintäkt kkr år 1	56021	56021	56021	56021	56021	56021
Årsintäkt kkr medeltal	73 051	56 021	71 259	90 194	69 332	89 589
Intäkt / fraktion kr	4 202	4 202	4 202	4 202	4 202	4 202
Fraktioner / år 1	12 904	12 904	12 904	12 904	12 904	12 904
Kapacitet fraktioner / år 1	22 572	15 048	15 048	22 572	15 048	15 048
Kapacitetsutnyttjande % år1	57,2%	85,8%	85,8%	57,2%	85,8%	85,8%
Antal anställda år 1	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1	36,1
Medellön kkr	27,8	27,8	27,8	27,8	27,8	27,8
Lönebi-sats %	54,0	54,0	54,0	54,0	54,0	54,0
Personalkostnad / år 1	18 519	18 519	18 519	18 519	18 519	18 519
Lab.kostn (deb.bara) / år 1	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800	1 800
Lokalkostnader / år 1	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000	2 000
Andra driftkostnader / år 1	5 450	5 450	5 450	5 450	5 450	5 450
Servicekontrakt / år 1	13 500	13 500	13 500	13 500	13 500	13 500
Kapitalkostnader / år 1	0	0	0	0	0	0
Total kostnad / år 1	41 269	41 269	41 269	41 269	41 269	41 269
Total kostnad / år medeltal	47 542	41 269	47 047	48 945	42 755	48 862
Driftsnetto / år 1	14 752	14 752	14 752	14 752	14 752	14 752
Driftsnetto / år medeltal	25 510	14 752	24 212	41 249	26 577	40 726

Känslighetsanalys baserad på Baskalkyl 2003:11

<u>Simuleringsparameter</u>	<u>Simuleringsvärde</u>	<u>Inv.utg</u> <u>mkr</u>	<u>Antal</u> <u>frakt / år</u>	<u>Driftnto /</u> <u>år mkr</u>	<u>Nuvärde</u> <u>mkr</u>	<u>Qaly-krav</u> <u>för löns.</u>	<u>Not</u>
Baskalkyl 2003:11 11 timmar, 5 dagar/vecka - fullkostnadsinvestering	Utgångsläget	-580,3	12 904	14,8	-406,6	0,04	
EUR-kursen +10%	10,01 kr	-613,5	12 904	14,8	-436,5	0,04	
EUR-kursen -10%	8,19 kr	-547,0	12 904	14,8	-376,6	0,04	
EUR-kursen / breakeven	omöjligt					-	
Strålanläggning +10%	365,4 mkr	-613,5	12 904	14,8	-436,6	0,04	
Strålanläggning -10%	299,0 mkr	-547,1	12 904	14,8	-376,6	0,04	
Strålanläggning / breakeven	omöjligt					-	
Byggnadsinvest +10%	160,6 mkr	-594,9	12 904	14,8	-419,7	0,04	
Byggnadsinvest -10%	131,4 mkr	-565,7	12 904	14,8	-393,4	0,04	
Byggnadsinvest / breakeven	omöjligt					-	
Totalinvestering +10%	638,3 mkr	-638,3	12 904	14,8	-458,9	0,05	
Totalinvestering -10%	522,3 mkr	-522,3	12 904	14,8	-354,3	0,03	
Totalinvestering / breakeven	162,0 mkr	-191,4	12 904	14,8	0,0	0,00	1)
Intäktsnivå (pris) +10%	110 ix	-580,3	12 904	20,2	-347,3	0,03	
Intäktsnivå (pris) -10%	90 ix	-580,3	12 904	9,3	-465,8	0,05	
Intäktsnivå (pris) - breakeven	168,6 ix	-580,3	12 904	51,9	-0,3	0,00	
Patientantal (volym) +25%	1200 st	-580,3	16 130	18,0	-377,3	0,03	2)
Patientantal (volym) +10%	1056 st	-580,3	14 194	16,0	-394,8	0,04	
Patientantal (volym) -10%	864 st	-580,3	11 614	13,5	-418,3	0,05	
Patientantal (volym) -25%	720 st	-580,3	9 678	11,5	-435,8	0,06	
Patientantal (volym) / breakeven	4294 st	-580,3	57 723	59,7	0,0	-	2)
Kalkylränta +1% enhet	6,0 %	-580,3	12 904	14,8	-428,8	0,04	
Kalkylränta -1% enhet	4,0 %	-580,3	12 904	14,8	-378,8	0,04	
Kalkylränta / breakeven	omöjligt					-	
Livslängd + 5 år	30 år	-580,3	12 904	14,8	-402,6	0,03	
Livslängd - 5 år	20 år	-580,3	12 904	14,8	-410,1	0,05	
Livslängd / breakeven	omöjligt					-	
Intrimningsperiod + 1 år	3 år	-580,25	12 904	14,8	-409,5	0,04	
Intrimningsperiod -1 år	1 år	-580,25	12 904	14,8	-397,4	0,04	
Intrimning / breakeven	omöjligt					-	
Nettoprisutveckling 1% pos/år	1,0 %	-580,25	12 904	14,8	-327,8	0,03	
Nettoprisutveckling 1% neg/år	-1,0 %	-580,25	12 904	14,8	-459,1	0,05	
Nettoprisutveckling / breakeven	4,1 %	-580,25	12 904	14,8	0,0	-	

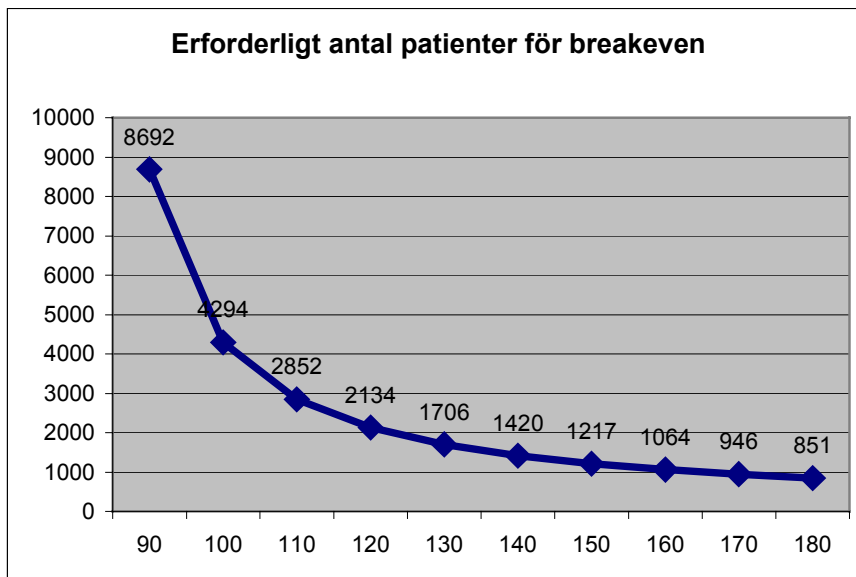
Noter

- 1) En 72%ig investeringssubvention skulle medföra breakeven - allt annat lika.
- 2) Givet oförändrad kostnad/behandling, dvs "alla kostnader rörliga" krävs denna patientvolym. Dock saknas kapacitet att behandla mer än 1120 patienter inom alternativets antaganden.

Breakevenanalys med alternativa intäktsnivåer och patientantal

Förutsättningar: Baskalkyl 2003:11 utgör grunden. Prisnivån för utförda tjänster benämnes index 100. Vid alternativa / höjda intäktsnivåer uppstår breakeven vid patientantal enligt nedanstående tabell. Egentligen är kapacitetstaket i grundkalkylen 1120 patienter. Detta bortses från här.

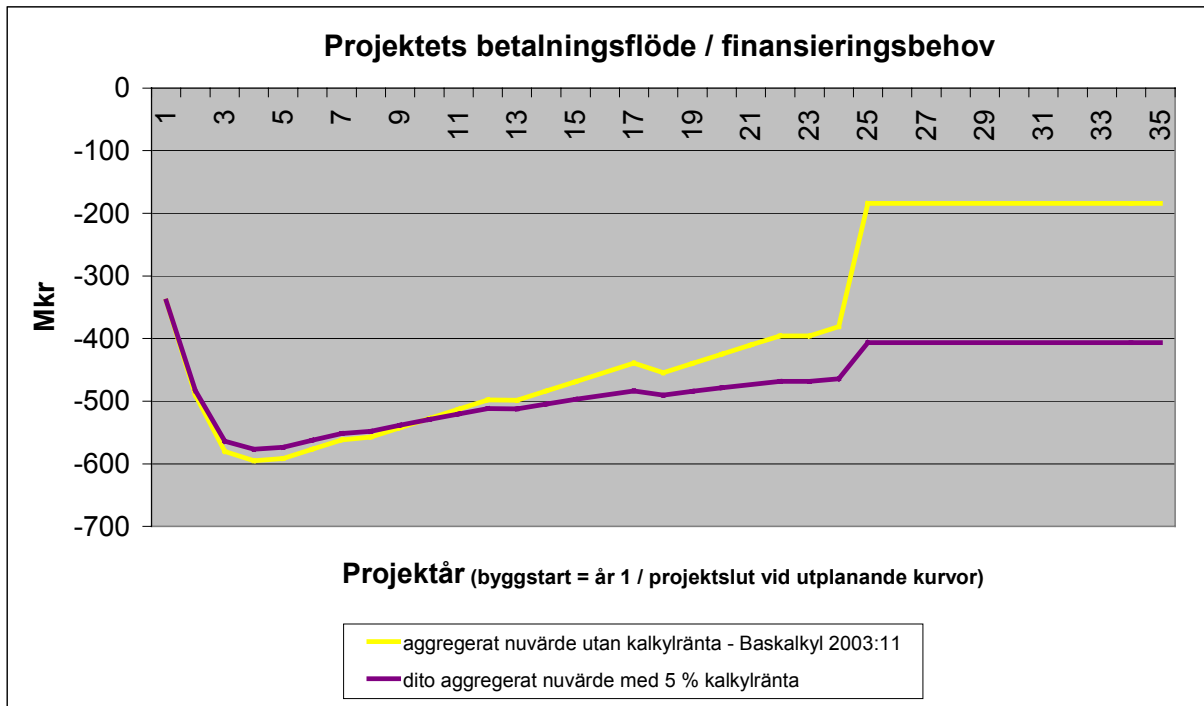
Prisnivån	Patienter för breakeven
90	8692
100	4294
110	2852
120	2134
130	1706
140	1420
150	1217
160	1064
170	946
180	851



Alternativ: Baskalkyl 2003:11

Bruttoinvestering:	580,3 mkr	Avg annas del av lokalen:	0,0 mkr
Avg invest.bidrag:	0,0 mkr	Nettoinvestering:	580,3 mkr





HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 9

**AKTIVITETER OCH TIDPLANER
FÖR NÄSTA PROJEKTFAS**

Utredare:

Hans Malmberg, civ.ekon.

Projektkoordinator för SPTC-projektet, Uppsala

SPTC 031015

SPTC

Svenskt protonterapicentrum

SPTC-projektet startades i januari 2003 efter beslut av representanter för Majoriteten av universitetssjukhus i Sverige. Projektet syftar dels till att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapi-anläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. I denna bilaga presenteras tankar och synpunkter från SPTC-projektet vad avser tidplaner och aktiviteter i nästa projektfas.

Synpunkterna i Bilaga 9 har sammanställts av Hans Malmberg baserat på diskussioner i SPTC-projektets ledningsgrupp. SPTC-projektet ansvarar för alla analyser och värderingar i bilagan.

AKTIVITETER OCH TIDPLANER FÖR NÄSTA PROJEKTFAS

Innehåll

- Tidplan
 - Aktiviteter
 - + Upphandlingsfasen
 - + Byggnadsfasen
 - + Driftsskedet
 - Organisation av ett nationellt protonterapicentrum
 - + Allmänt
 - + Ägarna
 - + Styrelse och medicinskt råd
 - + Fast anställda och personal från intressentklinikerna
 - + Fastighetsförvaltning och administrativ/teknisk support
- Underbilagor

Tidplan

Den övergripande tidplanen för skapandet av ett nationellt centrum för protonterapi framgår av Underbilagan till föreliggande bilaga, 'Project time schedule'. Tidplanen täcker hela perioden från idéfasen 2001-2002 (då tanken på en svensk protonterapianläggning diskuterades bland experter inom strålningsonkologi, sjukhusfysik och radiobiologi) till den tidpunkt då en anläggning har certifierats och godkänts och kan börja behandla vissa grupper av cancerpatienter. Mellan de olika faserna finns tydliga beslutspunkter, s.k. grindbeslut, inlagda före starten av en ny fas. SPTC-projektet är organiserat för och verkar under Fas 2 'Utredning och beslut'. Syftet med projektet är dels att genom fördjupade studier på olika områden precisera förutsättningarna för en svensk nationell protonterapianläggning för cancerpatienter dels till att med dessa utredningar som bas ta erforderliga kontakter med hälsopolitiska beslutsfattare för beslut avseende en sådan anläggning. Självklart är dock ingen – varken SPTC-projektets uppdragsgivare eller någon annan – bunden av att fatta något visst grindbeslut för start av Fas 3 'Upphandling'. SPTC-projektets uppgift har varit att utreda behov och förutsättningar för ett nationellt protonterapicentrum och att ge förslag till en tänkbar dimensionering och arbetsstruktur för en sådan anläggning.

Vid SPTC-projektets start var den preliminära visionen att en protonterapi-anläggning skulle kunna vara i operativ drift vid början av år 2008. Under utredningens gång har det växt fram att en mer trolig tidigaste starttidpunkt

är slutet av år 2008. Det har också blivit ännu tydligare än det var initialt att angivna tidsramar för upphandlings- och byggnadsfaserna är realistiska men inte innehåller något egentligt spelrum för nedkortning genom projektadministrativ rationalisering.

Första delen av Fas 2, SPTC-projektets fördjupade analyser och utredningar, är i stort sett avslutad i och med den nu presenterade huvudrapporten. Den andra delen utgörs av den politiska beslutsprocessen fram till ett nytt grindbeslut att bygga upp ett nationellt protonterapicentrum. SPTC-projektet har inte försökt att uppskatta erforderlig tid för denna process men har i figuren i Underbilagan illustrerat den med perioden fram till och med juni 2004. Om processen kräver längre tid flyttas slutmålet, operativ driftsstart, motsvarande tidrymd framåt i tiden. Några större möjligheter att kompensera genom snabbare projektdrivning i senare faser finns alltså sannolikt inte.

I Underbilagan redovisas också en mer detaljerad tidplan för upphandlings- och byggnadsfaserna, vilken upprättas på SPTC-projektets uppdrag av den externa byggnadskonsulten. Det bör noteras att denna tidplan även har aktiviteter avseende ett patienthotell inlagda. Såsom påpekats särskilt på annat håll i Huvudrapporten ligger patienthotelldelen utanför SPTC-projektets ansvar och är en separat och parallell beslutssituation för Akademiska sjukhuset i Uppsala.

Aktiviteter

Upphandlingsfasen

Fas 3 'Upphandling' har beräknats kräva ca 15 månader och är ett skede av detaljerad kravspecifikation, teknisk förprojektering och upphandling av byggnad och strålutrustning. Gällande upphandlingsregler ger i sig vissa tidsbegränsningar men totalt kan det eventuellt vara möjligt att pressa den angivna tidramen något.

Grindbeslutet för start av upphandlings- och byggnadsfasen kan inte enbart innefatta den stora investeringsutgiften för den fysiska anläggningen utan måste också inkludera att beslutsfattarna/stiftarna avdelar medel och anvisar en ramorganisation för verksamheten under en ganska långa förberedelsetid för anläggningen (ca 4½ år för Fas 3 och 4). Kostnaderna för Fas 3 (inkl teknisk förprojektering) har uppskattats till i varje fall 20 MSEK och har inkluderats i investeringsutgiften i SPTC-projektets investeringskalkyl (se Bilaga 8). Erforderliga resurser för Fas 4 har ej kostnadsuppskattats.

Ledning och organisation för arbetet i Fas 3 måste självklart bestämmas av de sjukvårdshuvudmän som så småningom tar ett eventuellt grindbeslut att bygga

upp ett protonterapicentrum och att starta Fas 3, inte av initiativtagarna till eller deltagarna i SPTC-projektet. Det finns säkert därmed skäl att lösa upp SPTC-projektet när arbetet i Fas 2 fullgjorts. Samtidigt borde det vara av fördel även i Fas 3 att finna lämpliga former för att utnyttja det engagemang för och kompetens inom protonterapiområdet som är representerat i SPTC-projektet. Projektet har ju drivits med ett nationellt upplägg som i mycket sökt efterlikna nödvändiga driftsformer för ett rikscentrum byggt på decentraliserad kompetens och gemensam styrning något som rekommenderas fortsätta under Fas 3.

Även om verksamheten under Fas 3 och 4 i mycket kommer att vara av projektkaraktär måste man redan från början skapa något slags formell organisation till vilket ägarnas/stiftarnas intressen och åtaganden kanaliseras. Det förefaller därvid naturligt att i första hand föreslå ett aktiebolag som driftbolag för ett nationellt protonterapicentrum och att detta sjösätts och kapitaliseras som en del av grindbeslutet. Man får därvid enkla och etablerade ramregelverk och färdiga styrmekanismer för driftbolaget. Alla väsentliga grundarbeslut och överenskommelser mellan ägarna/stiftarna kan enkelt överföras till bolagets speciella kapitaliseringsupplägg, bolagsordning, aktieägaravtal, principer för styrelserepresentation, styrelseinstruktion etc. Ansvarsregler för ägare, styrelse och ledare (VD) blir tydliga. Huruvida driftbolaget skall äga själva anläggningen eller ej är en annan fråga som blir beroende på den valda finansieringslösningen och denna fråga kommenteras ej närmare här. (Dock ger aktiebolagsformen för driftbolaget stor flexibilitet att välja olika finansieringslösningar och olika ägarstrukturer.)

Profilen för VD är ett viktigt ställningstagande för ägarna/stiftarna. SPTC-projektet har ej närmare reflekterat över detta. Mer allmänt kan man konstatera att speciellt för Fas 3 behövs knappt alls någon fast anställd stab i driftbolaget. En del av den erforderliga kompetensen för denna fas (t.ex. teknisk förprojektering) kan man köpa externt. Andra delar av erforderlig kompetens (t.ex. protonanläggningskompetens) kan man avdela på projektbasis från någon eller några av ägarna/stiftarna. Annan expertis (t.ex. upphandlingsexpertis) kan man hyra in från landstingssfären oberoende av ägarkonstellationen. Annan kompetens som kräver lokalkännedom kanske man kan låna in t.ex från det näraliggande Akademiska sjukhuset i Uppsala. Osv. Målet för Fas 3 är att ha fullgjort en fullständig lokalbehovsanalys och anläggningsspecifikation och därefter en komplett upphandling av byggnad och stråltrustning (men ej nödvändigtvis stödutrustningen till anläggningen) i enlighet med ägarnas intressen och intentioner.

Att fullgöra en fullständig lokalbehovsanalys och anläggningsspecifikation är inte något trivialt arbete även om förhoppningen är att en god grund därför har lagts genom de olika specialutredningar som utförts inom SPTC-projektet.

SPTC-projektet vill uttrycka som sin mycket tydliga uppfattning att ägarna/stiftarna, för arbetet med den fullständiga lokalbehovsanalysen och anläggningsspecifikationen, måste hitta former som gör det möjligt att brett engagera och utnyttja den strålningsradiologiska professionen och landstingsföreträdare runt om i Sverige. Detta tillförsäkrar inte bara tillräcklig facklig kompetens för arbetet utan kommer också att vara ett viktigt led i uppbyggnaden av ett nationellt centrum byggt på decentraliserad kompetens och gemensam styrning.

Byggnadsfasen

Denna fas avser byggnation och installation av all nödvändig stråltrrustning och stödutrustning för en protonterapianläggning. Projektkostnaderna under denna fas har inte tagits med i SPTC-kalkylen utan måste inkluderas i det grindbeslut som leder från Fas 2 till Fas 3 och 4. Likaså måste dessa startbeslut även omfatta styrning, organisation och ledning av den verksamhet som måste drivas för att kontrollera anläggningsuppbyggnaden och för att förbereda driftsstart.

Erforderlig tid för Fas 4 uppskattas till 36 månader baserat på de (på denna punkt) ganska samstämmiga preliminäroffertter som erhållits från tillfrågade potentiella leverantörer. Det förefaller inte heller att finnas möjlighet att reducera denna tid. 18 månader krävs för byggnadens upprättande och ytterligare 18 månader för installation, intrimning och kvalitetskontroll av stråltrrustningen. Grindbeslutet till driftsfasen är en certifierad och kvalitetsgodkänd protonterapianläggning som också är adekvat organiserad och bemannad för driftsskedet.

Även arbetet under Fas 4 kommer att vara av projektkaraktär. Det kommer emellertid att krävas en mycket fastare organisationsstruktur än under Fas 3. I varje fall enligt SPTC-projektets uppfattning borde ägarna/styrelsen relativt tidigt under Fas 4 utse den kommande ledningen för driftsverksamheten och låta denna vara ansvarig också för den slutliga uppbyggnaden av ett rikscentrum under Fas 4.

SPTC-projektets uppfattning är att man måste ha en ledning för det nationella protonterapicentrum som är djupt kunnig inom strålningsonkologi, strålningsfysik och radiobiologi. Exakt hur ledningen formeras kan det dock säkert finnas olika varianter för. Arbetsuppgifterna kommer emellertid inte att inskränka sig till att övervaka och styra själva byggnads- och utrustningsinköpsprocesserna. De kommer också att omfatta mer komplexa uppgifter som kräver god fackkunskap och väl utbyggda professionella nätverk. Uppgifterna kommer att inkludera: tidig inriktning på att skapa hållbara kliniska och tekniska kvalitetssäkringssystem för centret, certifieringsgranskning och 'go'-beslut, initiativ till vårdprogram för protonbehandling, kontakter och

kompetensuppbyggnad för deltagande kliniker, systematiskt arbete med information till personal inom cancervården om protonterapiens möjligheter och lämpliga indikationer, initiativ till klinisk behandlingsforskning, uppbyggnad av all systemstruktur (dosplanering, fixation, IT, etc) nödvändig för ett nationellt centrum för protonterapi, leverantörskontakter, organisationsuppbyggnad, externa kompetensförsörjningsåtgärder, bemanning, försäkring om lämpliga patientstödsystem, uppbyggnad av erforderliga administrativa rutiner, deltagande i prissättningsdiskussioner, förberedelser för aktiv patientrekrytering. Viktigt är naturligtvis också att ledningen på normalt sätt fullgör sitt operativa ledningsansvar mot ägare och styrelse genom styrelsediskussioner, beslutsföredragningar, verksamhetsuppföljning och regelbunden information. Slutligen är det också viktigt att ledningen medverkar till att de referensnätverk som utnyttjas för Fas 3 kan vidmakthållas och ytterligare förstärkas.

SPTC-projektets uppfattning är vidare att den fasta organisationen under första halvan av Fas 4 kan vara mycket liten och att man även då vid behov kan hyra in viss erforderlig extern specialistkunskap på projektbasis. Under den andra halvan måste man successivt bemanna upp organisationen för att nå upp till i varje fall $\frac{3}{4}$ av en fullbemannad personalstyrka (och med alla specialistfunktioner representerade) någon månad före planerad driftsstart. I slutfasen av Fas 4 och i inledningen av driftsskedet är det särskilt viktigt att man har en aktiv patientrekrytering men också en god följsamhet mellan patienttillflöde och bemanning.

Driftsskedet

Mot bakgrund av det föregående blir en realistisk uppskattning att ett svenskt nationellt centrum för protonterapi kan ta emot sin första patient för behandling tidigast i slutet av år 2008.

Ledningen och dess uppgifter har kommenterats i föregående avsnitt. Det tillkommer ytterligare uppgifter medan några av arbetselementen från Fas 4 faller bort i och med att anläggningen har godkänts och är i drift. Påtagligt viktiga tillkommande uppgifter torde inkludera bl.a.: det övergripande operativa driftsansvaret, ett medicinskt ansvar för verksamheten i anläggningen, ett ansvar för teknik och funktionalitet i anläggningen, ett mer omfattande personalansvar. Det kan därför säkert också vara nödvändigt att komplettera ledningen i detta skede och kanske även att göra vissa omstuvningar i ledningen. Mycket kommer naturligtvis att bero på vilka individer och vilka erfarenheter i ledningen som ägarna och styrelsen väljer i olika skeden.

Organisation av ett nationellt protonterapicentrum

Allmänt

Personalorganisationen vid full drift har beskrivits mer ingående i Bilaga 6 'Logistik och processflöde i en nationell anläggning för protonterapi'. Totalt beräknas personalstyrkan i anläggningen vid full kapacitet (15.000 fraktioner per år) uppgå till ca 36 helårsanställda. En mer noggrann analys av befattningskrav och befattningsantal måste göras under Fas 4 som förberedelse för den successiva uppbyggnaden av personalstyrkan under denna fas.

Organisationen för ett nationellt centrum för protonterapi bygger på ett nationellt samägande. Hur ägarförhållandena skall se ut skall beslutas av de stiftande landstingen gemensamt. Kompetensen skapas och upprätthålles gemensamt. Varje ägare förutsätts delta i denna kompetensutveckling genom att inom varje sjukvårdsregion, eller del av sådan, skapa förutsättningar för såväl distribuerad kompetens som patienthandläggande. En förutsättning för detta system, är att patienterna utreds inom hem-regionen/landstinget vid den kompetensnivå som är rutin. Förberedelsearbetet inför strålbehandlingen sker i sin helhet genom hemregionens eller landstingets försorg.

Organisationen består av fem eller sex delar:

- 1 Ägarna/stiftarna
- 2 Styrelsen för driftsaktiebolaget
- 3 En medicinsk styrgrupp (medicinskt råd) med nationell representation
- 4 Fast anställd personal vid den nationella anläggningen
- 5 Läkare, fysiker och viss behandlingspersonal från intressentklinikerna
- 6 Fastighetsförvaltning och administrativ/teknisk support

Ägarna

Ägarna/stiftarna samverkar enligt ett aktieägaravtal (motsv) som träffats i samband med grindbeslutet att bygga upp ett nationellt centrum för protonterapi. Utöver sedvanliga ägarfrågor kan ett sådant avtal reglera principer för avgiftssättning i anläggningen, procedurer för beslut om tilläggsinvesteringar, samverkansformer med universitet runt om i landet, osv. Ägarna utser styrelsen för driftsaktiebolaget.

Styrelse och medicinskt råd

SPTC-projektet vill lämna följande synpunkter avseende den övergripande styrningen av ett nationellt centrum för protonterapi. I grindbeslutet för starten av Fas 3 och 4 måste ägarna/stiftarna (utöver investerings- och finansieringsbeslut) lägga fast vissa principer för den övergripande styrningen. Styrelsen för driftsbolaget utses av ägarna. Rekryteringsprinciper och uppgifter för styrelsen

bestäms av ägarna och kommer att vara beroende av ägarstruktur och finansieringsformer. Styrelsen för driftsbolaget måste vara bemannad och ha mandat så att den kan ta ställning i anläggningsstrategiska frågor för driftbolaget. Styrelsen representerar ägarna med de uppgifter som tillkommer en aktiebolagsstyrelse. Styrelsen utser (och avsätter om det skulle bli aktuellt) VD för bolaget. Styrelsen har ett övergripande ansvar för finansiering, ekonomi och effektivitet i anläggningen. Den skall också övervaka att utrustning, kompetens och metoder i anläggningen håller en hög internationell standard. Styrelsen måste också kunna ta ställning till nödvändiga underhållsinvesteringar i anläggningen och planera för nyinvesteringar och erforderlig kapacitetsexpansion. Styrelsen har ett ansvar för att ägarnas avgiftsintentioner på ett optimalt sätt genomförs i den operativa verksamheten.

Utöver styrelsen för driftsaktiebolaget behövs enligt SPTC-projektets uppfattning en medicinsk styrgrupp (medicinskt råd) för ett nationellt protonterapicentrum. Även det medicinska rådet utses av ägarna och bör ha rollen att axla gemensamma och principiella medicinska frågor i protonterapianläggningen och mellan anläggningen och deltagande kliniker. Den måste också ha ett strategiskt ansvar för behandlingskvaliteten i anläggningen liksom för de logistikfrågor som med nödvändighet kommer att behöva hanteras i en nationell anläggning med patientrekrytering från hela Sverige och byggd på distribuerad kompetens. Den medicinska styrgruppen måste också ha ett ansvar att påverka deltagande kliniker så att adekvat protonterapi-kompetens byggs upp och utvecklas. Den måste vidare ta ett ansvar för rotationstjänstgöring från deltagande kliniker på riksanläggningen i Uppsala. Ett sådant rotationssystem kommer att vara helt nödvändigt för nätverksbildningen av radioterapeuter i landet och för att hela tiden ha möjlighet till optimering av indikationerna för protonterapi.

Fast anställda och personal vid intressentklinikerna

Den fasta personalen består för ett normalskift av:

- 6 st teknisk servicepersonal
- 8 st behandlingspersonal anställda vid SPTC
- 2 st fysiker anställda vid SPTC som ansvarar för dosimetri och anläggningens tekniska funktion.
- 2 sjuksköterskor anställda vid SPTC
- 2 st sekreterare/receptionist/
- 1 st medicinsk/administrativ chef

(För den kapacitetsnivå som är skisserad för anläggningen, 15 000 fraktioner per år, krävs i årsbefattningar räknat ca 40% fler tjänster för flertalet befattningskategorier ovan.)

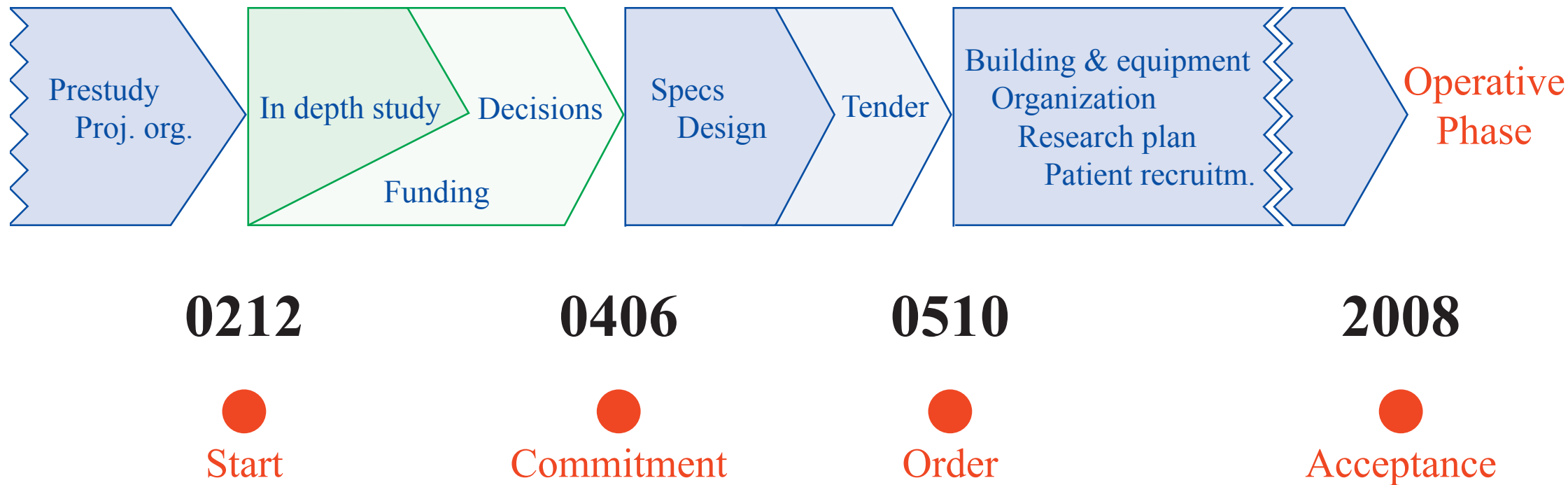
Utöver denna personal kommer ett antal läkare, fysiker och sjuksköterskor från deltagande centra att kontinuerligt vara verksamma vid SPTC. För att kompetens skall finnas i hela landet kring protonterapi måste läkare och fysiker från intressentkliniker tjänstgöra på centret enligt ett roterande schema. En läkare och en fysiker helst från samma klinik tjänstgör samtidigt. Arbetstiden under tjänstgöringen blir förlängd för att möjliggöra behandlingar utanför normal kontorstid. Ett dylikt rotationssystem får anses helt nödvändigt för nätverksbildningen av radioterapeuter i landet och för att hela tiden ha möjlighet till optimering av indikationerna för terapin.

Fastighetsförvaltning och administrativ/teknisk support

Fastighetskötsel och -underhåll är inte någon funktion som ett nationellt protonterapicentrum behöver (bör) bygga upp inom sin organisation. Funktionen är viktig för att verksamheten vid protonterapicentrum skall kunna koncentreras till den centrala uppgiften att behandla cancerpatienter och för att patienter och personal i anläggningen skall ha en bra närmiljö. Tjänsten som sådan kan emellertid avtalas och köpas från någon professionell fastighetsförvaltare: fastighetsägaren (om denne är en annan juridisk person än driftbolaget), Fastighetservice vid Landstinget i Uppsala län eller någon annan. Motsvarande kan gälla för en hel del andra understödjtjänster, allt från datorsupport till elektriker och löneutbetalningar. För vissa av dessa tjänster kan man eventuellt köpa service från det närbelägna Akademiska sjukhuset i Uppsala. SPTC-projektet har inte närmare utrett dessa frågor. Den bärande principen kan måhända vara att ett nationellt centrum kontraktsupphandlar professionell service inom alla funktionsområden som inte är primära för driften av anläggningen så länge det går att erhålla bra servicekvalitet till ett acceptabelt pris.

För viss medicinsk vård i anknytning till protonterapianläggningen, vilken inte direkt kan tillhandahållas av tjänstgörande personal är det en styrka för anläggningen att ha ett kvalificerat universitetssjukhus inom ”kulvertavstånd”. Hit hör vissa oförutsedda akutsituationer som kan inträffa i samband med strålbehandling. Hit hör också samtidig medicinsk behandling i samband med strålbehandlingen liksom inläggning på cancervårdavdelning för icke polikliniska patienter under protonstrålbehandlingsperioden, sannolikt också viss medicinsk vård för barncancerpatienter. Former och priser för denna typ av insatser från Akademiska sjukhuset borde inte vara svårt att förhandla fram med sjukhuset.

Project time schedule



SPTC-projektet har redovisat resultatet av ett antal fördjupade studier i en Huvudrapport. Bilaga 10 är en ordlista som förklarar några av facktermerna i Huvudrapporten.

HUVUDRAPPORT 2003-10-15 / Bilaga 10**ORDLISTA**

algorithm	beräkningsmetod
boost	förstärkning, ökning (av absorberad dos, vanligtvis till primärtumörområde)
Bragg-topp	den förhöjda energiabsorptionen i slutet av räckvidden för laddade partiklar som protonerna och andra joner
conebeam	strutformat strålnippe
distribuerad	fördelad, decentraliserad
DRR	digitalt rekonstruerad röntgenbild (exempel en frontal bild rekonstruerad från att antal CT-snitt)
gantry	roterande konstruktion som används för att styra strålen till önskad position
gating	utrustningen styrs av en yttre signal, t ex när en accelerator bara tillåts ge strålning under vissa delar av andningscykeln
IMPT	intensitetsmodulerad protonterapi, anv av många individuellt formade protonstrålfält för att få god överensstämmelse mellan tumörvolym och dosfördelning
IMRT, IMXT	intensitetsmodulerad radioterapi, anv av många individuellt formade fotonstrålfält för att få god överensstämmelse mellan tumörvolym och dosfördelning
isocentrum	centralpunkt kring vilken gantryt roterar
LET	linjär energiöverföring, energiöverföring per längdenhet av en laddad partikels spår
nozzle	(eg munstycke), strålhuvud, yttersta delen av gantryt, där strålen formas
NTCP	sannolikheten för en viss biverkning på normalvävnad
penumbra	halvskugga, område i kanten av ett strålfält med lägre absorberad dos
PET	positronemissionstomografi; 3D avbildningsteknik där man kan studera hur en positronstrålande radioaktiv substans (t ex ¹¹ C- och ¹⁸ F-märkta molekyler) tas upp och omsättes i kroppen
QA	kvalitetssäkring
rasterscanning	protonstrålen rör sig kontinuerligt över behandlingsområdet
RBE	relativ biologisk effektivitet
spotscanning	protonstrålen ger önskad dos i ett antal förutbestämda punkter
straggling	variation i räckvidd pga slumpmässiga variationer i energiavgivningen
target	strålmål i patient
wobbling	svepmönster då strålen förflyttas över fältet på ett relativt enkelt sätt (exempelvis i form av en cirkel).