



RDK-dagarna 2015, Göteborg

Protonstrålbehandling vid Skandionkliniken;
planerad vård och verksamhet



Thomas Björk-Eriksson, öl, doc



SKANDIONKLINIKEN, UPPSALA



- Bakgrund
- SPTC:s huvudrapport
- Varför protoner; evidens, fysik, kemi, biologi, teknik och klinik?
- Varför Skandionkliniken?
- Protoner vid vilka diagnoser?
- Protoner vid barncancer?
- Kostnader och patientflöden
- Frågor och discussion
- Kodning av protonbehandling?

2015-03-04



BAKGRUND

- Lång protontradition i Sverige, första patientbehandlingen gavs 1957!
- 2001 startades i Umeå en "strålterapi-grupp" med företrädare för professionen från hela landet.
- Cancerfondens strålterapiutredning (ACTA Oncol 2003;42(2):107-114) rekommenderar att protoner tas i kliniskt bruk; **"No doubt, proton therapy will become generally available for curative treatments within two decades"**.
- December 2002 enades gruppen om att en protonanläggning bäst skulle motsvara de medicinska behoven.
- Diskussioner om en högspecialiserad strålbehandlingsenhet tog fart.
- Januari 2003 startade projektet **SPTC-Svenskt protonterapicentrum**.
- Oktober 2003 **Huvudrapporten**.



***SPTC - HUVUDRAPPORTEN**

- Medicinska fördelar finns vid proton- jämfört med foton-bestrålning vid alla tumörgrupper som strålbehandlades.
- 2200-2500 (10-15% av de som strålas) patienter i Sverige kan ha tydliga fördelar av protoner, som motiverar merkostnader (CNAO, ETOILE och MedAustron).
- Anläggning dimensionerad för 1000 pat/år (kan fördubblas).
- Nationellt centrum med distribuerad kompetens, organisatoriskt fristående från men fysiskt nära Akademiska sjukhuset.
- “Kostnadseffektivt” och resursbesparande för samhället.

***SPTC=svenskt protonterapi centrum**

SPTC - HUVUDRAPPORTEN

- Januari 2005 publikationer i Acta Oncologica från svensk expertpanel

Acta Oncologica, 2005; 44: 836–849



ORIGINAL ARTICLE

Number of patients potentially eligible for proton therapy

BENGT GLIMELIUS¹, ANDERS ASK², GÖRAN BJELKENGREN³, THOMAS BJÖRK-ERIKSSON⁴, ERIK BLOMQUIST¹, BENGT JOHANSSON⁵, MIKAEL KARLSSON⁶ & BJÖRN ZACKRISSON⁷

¹Department of Oncology, Radiology and Clinical Immunology, Akademiska sjukhuset, Uppsala and Department of Oncology and Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm, ²Department of Oncology, University Hospital, Lund, ³Department of Oncology, University Hospital, Malmö, ⁴Department of Oncology, University Hospital, Gothenburg, ⁵Department of Oncology, University Hospital, Örebro, ⁶Department of Radiation Physics, University Hospital, Umeå and ⁷Department of Oncology, University Hospital, Umeå, Sweden

2015-03-04

Skandionkliniken

SPTC - HUVUDRAPPORTEN

Table I. Estimate of the number of cases from Sweden eligible for proton beam therapy.

Tumour type ¹⁾	No. new cases in Sweden per annum	No. radiotherapy treatments in Sweden per annum ²⁾	Suitable no. patients proton therapy
Intraocular melanoma	75	?	15
Skull-base chordoma/chondrosarcoma	30	?	20–25
Meningeoma	300	40	30–40
AVM	70	?	20–25
Medulloblastoma	30	30	20
Reirradiations			150–400
Paediatric cancer (not incl. medulloblastoma)	300		60–80
Pituitary adenoma	?		10–15
ENT cancer-nasopharynx/sinus	80		60
Sarcoma	375	?	40
ENT cancer-others	920	570	240
Oesophageal cancer	400	150	80
Rectal cancer	180	830	150
Breast cancer		3370	300
Thymoma		?	20
Lung cancer		485	350
Gynaecological cancer		650	50
Malignant gliomas	375	200	50–75
Cancer of the liver	400	70?	65+
Mesothelioma	100	?	20
Prostate cancer	7800	1420	300
Malignant lymphomas	2000	460	20
Urinary bladder cancer	2300	180	?
Pancreatic cancer	800	50	50?
Gastric cancer	1100	70?	?
Palliations			90
	31 050	7650 ³⁾	2220–2475+

¹⁾ The tumour types are listed according to the support in favour of these treatments being given with protons in routine medical care (at the top) or that there are very good (middle) and good prospects (bottom), respectively, of clinical studies showing clinically relevant, “cost-effective” benefits.

²⁾ The number of patients, according to the SBU survey, receiving external radiotherapy with a curative purpose in the diagnoses evaluated.

³⁾ 9100 treatments were given to 7650 patients.



BAKGRUND

- November 2005 professionen enig
 - Lokalisation - *Uppsala*
 - Ägandeform - *Nationellt samägd*
 - Jonslag - *Protoner, förberedd för- eller utrustad med lätta joner*
 - Arbetssätt - *Distribuerad kompetens (fast och roterande personal)*
 - Syfte - *Sjukvårdsproduktion och forskning (FOUU)*
- Sommaren 2006 **KOMMUNALFÖRBUNDET AVANCERAD STRÅLBEHANDLING**
- Upphandlingar av leverantör, entreprenörer m m.
- Juni 2011 första spadtaget
- Halvårsskiftet 2015 första patientbehandlingen



VARFÖR PROTONER, DÅ?

Vetenskaplig evidens för protonterapi 2005

“Number of patients potentially eligible for proton therapy conclusions of the SPTC report”

- **Proton therapy is an *“established treatment”* for intraocular melanomas, skull-base chordomas/chondrosarcomas and meningiomas**

Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Björk-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B, Karlsson M, Zackrisson B. Number of patients potentially eligible for proton therapy. Acta Oncol. 2005;44(8):836-49.

VARFÖR PROTONER?

Fysik

FIGURE 1

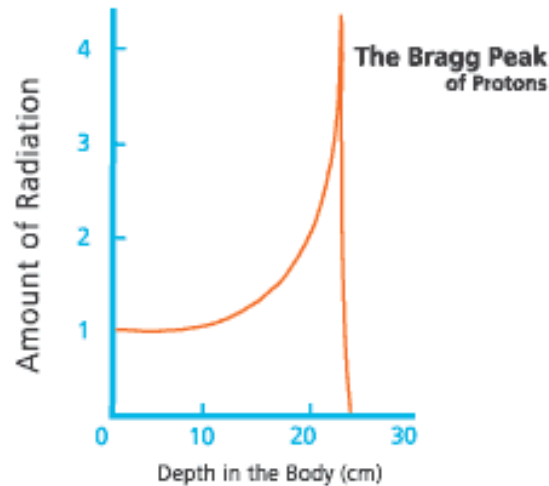
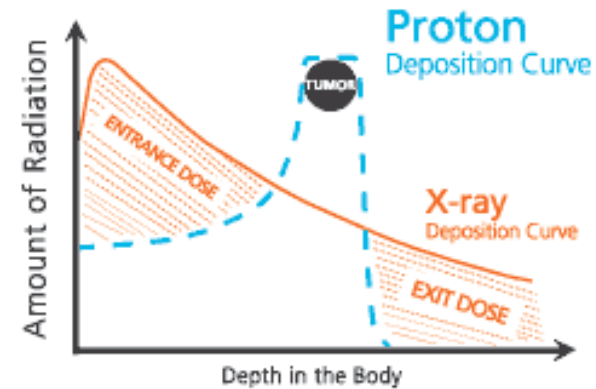
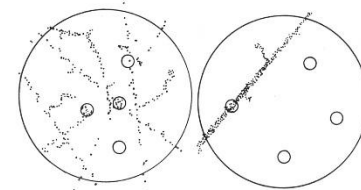


FIGURE 2



- Linjär energiöverföring (LET, keV/ μ m)
- Lateral halvskuggan (penumbran)



Låg-LET Hög-LET

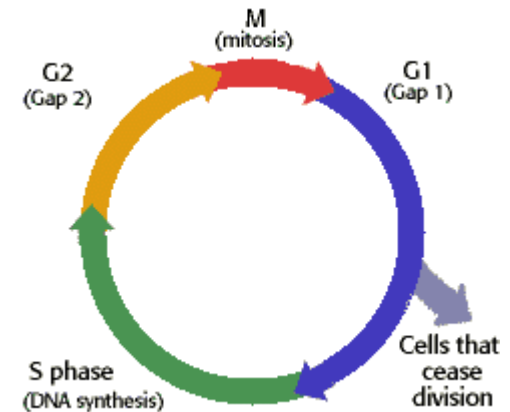
Kemi

- Protoner ○
- Lätta joner ○
- Tunga joner (“Rymdforskning”)

VARFÖR PROTONER?

Biologi

- Relativ biologisk effekt (RBE=1.1 p+)
- Syreeffekt (OER, 2-3)
- Cellcykelvarierande strålkänslighet (G₂, M)
- LET



VARFÖR PROTONER?

Teknik



Cyklotron



Strålgången



Gantryt

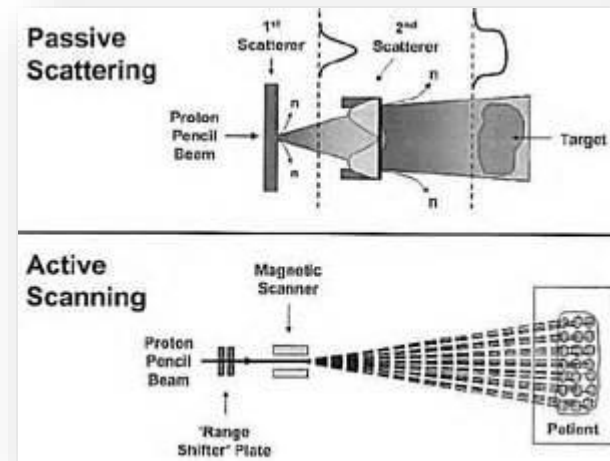
2015-03-04

VARFÖR PROTONER?

● Protoners fysikaliska egenskaper – dos fördelning

Förbättrad konformitet

Minskade integraldoser

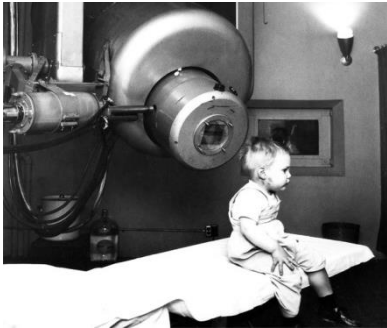


- ✓ Minskade doser till riskorgan
- ✓ Minskad risk för utveckling av sekundära maligniteter
- ✓ Doseskalering, behandlingsintensifiering

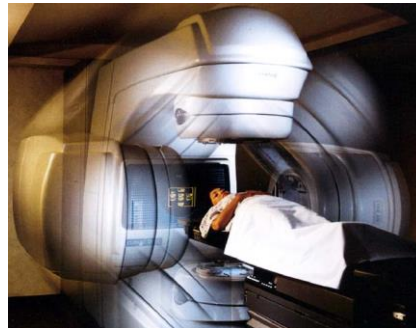
VARFÖR PROTONER?

Utvecklingen - extern strålbehandling (konformitet, integraldos)

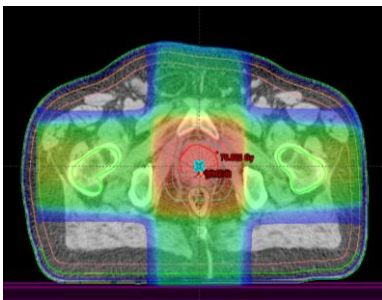
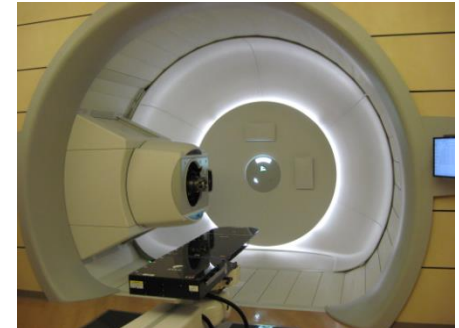
Första linjäracceleratorn



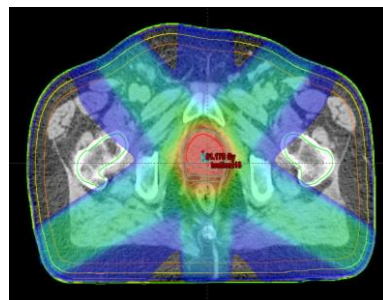
Modern linjäraccelerator



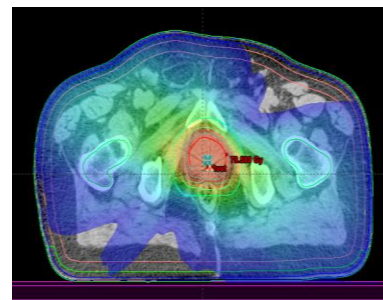
Protongantry



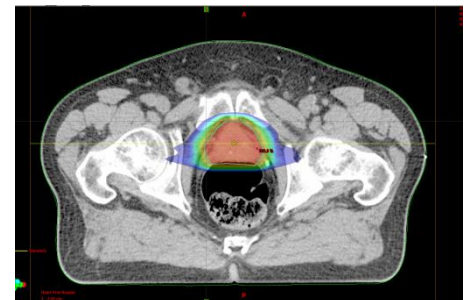
3D-CRT
("standardbehandling")



IMRT



IMAT



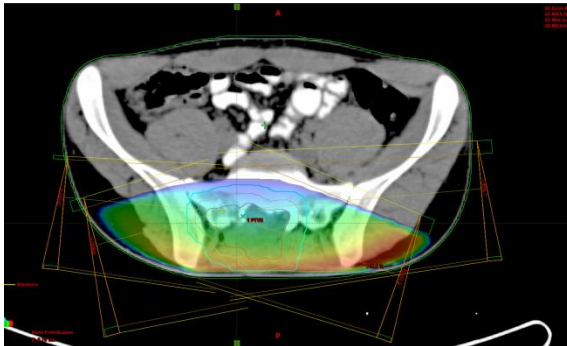
IMPT

2015-03-04

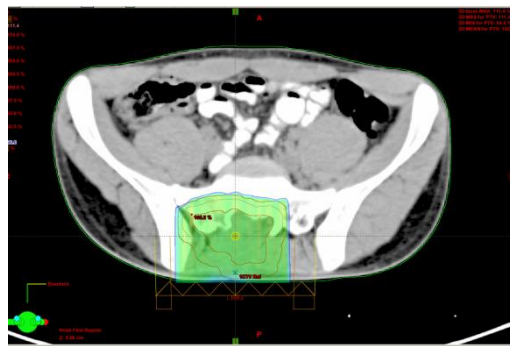
VARFÖR PROTONER?

Klinik

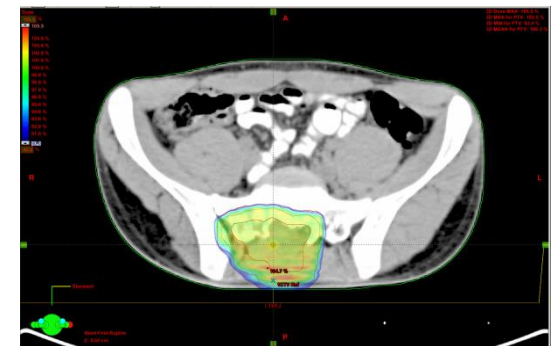
Stråldosfördelningen vid foton- och protonstrålning av Ewing's sarkom i korsbenet hos 15-årig ung man



3-fälts teknik 6 och 18 MV fotoner



3D-CPT 150 MeV protoner



IMPT 70-250 MeV protoner

Minskning av "helkroppsdosen" (integraldosen) med ca 50-60%



VARFÖR PROTONER, DÅ?

Vetenskaplig evidens för protonterapi 2005

“Number of patients potentially eligible for proton therapy conclusions of the SPTC report”

- **Proton therapy is an *“established treatment”* for intraocular melanomas, skull-base chordomas/chondrosarcomas and meningiomas**

Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Björk-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B, Karlsson M, Zackrisson B. Number of patients potentially eligible for proton therapy. Acta Oncol. 2005;44(8):836-49.



VARFÖR PROTONER, NU?

Vad har hänt sedan 2005 m a p evidensgrad för PT?

- Stor ökning av antalet protonterapi anläggningar världen (25-39 st) över men ingen motsvarande ökning av graden av evidens för PT 2005-2013!
- Vid ögon melanom och skallbas kordom finns vetenskaplig evidens för att PT är bättre än fotonbehandling
- Vid HCC, meningeom och prostata cancer finns evidens för att PT är effektiv men ingen evidens för att PT är mera effektiv än fotonbehandling
- Vid CNS maligniteter hos barn förefaller PT vara bättre än fotonbehandling men mer data behövs för att bedöma graden av evidens
- Ingen evidens för att PT är mer effektiv än fotonbehandling vid lung-, H&N-, GI-, hjärn- och icke CNS barntumörer
- Det börjar att hända något med vetenskaplig evidens för PT! Fler än 200 registrerade studier med PT på [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)



VARFÖR PROTONER, NU?

Vad har hänt sedan 2005 m a p evidensgrad för PT?

Sammanfattning

- Fler än 120 000 patienter är behandlade med protoner
- Få randomiserade/icke randomiserade kliniska studier
- Generellt tunn grad av vetenskaplig evidens för protonterapi vs modern fotonterapi (3D-CRT, IMRT, VMAT)
- Skandionkliniken tillskapas för att visa den vetenskapliga evidensen för protonterapi jämfört med modern svensk fotonterapi!

VARFÖR SKANDIONKLINIKEN?



- Anläggning dimensionerad för behandling av ca 2500 patienter/år motsvarande 37 000 fraktioner per år
- Majoriteten (>80%) av patienterna skall behandlas inom ramen för vetenskapliga studier
- Organisatoriskt fristående med geografiskt närstående UAS; anestesi, sluten och öppenvårds köp

VARFÖR NAMNET "SKANDIONKLINIKEN"?



Skand; scannade, Skandinavien
ion; joner



PROTONER VID VILKA DIAGNOSER?

- Ansvariga för framtagande av kliniska studieprotokoll för PT;

Thomas Björk-Eriksson
Per Bergström/Petra Witt
Mats Perman
Jan Nyman
Björn Zackrisson
Petra Witt
Karin Bergmark
M Agrup och A Widmark
Christina Goldkuhl
Kristina Nilsson

Karin Ahlberg

Samordnare
CNS
GI
Lungcancer
H&N
Bröstcancer
Gynekologisk cancer
Prostatacancer
Hodgkin´s sjukdom
Barncancer

Omvårdnandsforskning



PROTONER VID VILKA DIAGNOSER?

CNS-gruppen;

Chordom- och chondrosarkom
Kraniopharyngeom
Ependymom
Låggradiga gliom (I-II)
Oligodendrogliom gr 3 (muterade)
Medulloblastom/PNET
Germinalcellstumörer
Meningeom
Hypofysadenom
Schwannom
Rebestrålning

Hodgkin's sjukdom
Bäckentumörer (gyn, prost)

BARNCANCER-gruppen; kurativt
syftande strålbehandling av
hjärntumörer och skullbasnära
tumörer såsom;
Kraniopharyngeom
Germinom
PNET
Rhabdomyosarkom (paraminigeala)
Låggradiga gliom
AVM

Lungcancer (NSCLC)
Omvårdnadsvetenskap

VARFÖR PROTONER VID BARNCANCER?

Liten litteratursökning; för- och nackdelar vid protonstrålbehandling av barn

Sökning

The screenshot shows a PubMed search results page for the query 'pediatric proton therapy'. The search was performed on March 13, 2015, at 13:37:06. The results are sorted by 'Recently Added' and show 415 results. The first six results are listed, each with a checkbox, a title, authors, journal, and PMID. The results include studies on proton pump inhibitors, intracranial tumors, gastroesophageal reflux, proton therapy and radiation sensitivity, and acute toxicity of proton beam radiation.

pediatric proton therapy - PubMed - NCBI

Search results for 'pediatric proton therapy' (415 results)

Results: 1 to 100 of 415

1. **Proton Pump Inhibitor Therapy in Chemotherapy-induced Esophagitis.**
Fettah A, Yarli N, Bayram C, Kirsadoglu CT, Tunc B. J Pediatr Hematol Oncol. 2013 May 3. [Epub ahead of print] No abstract available. PMID: 23952874 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

2. **Bitocal intracranial tumors of nongerminalous germ cell etiology: diagnostic and therapeutic implications.**
Aizer AA, Sethi RV, Hedley-Whyte ET, Ebb D, Tarbell NJ, Yock TI, Macdonald SM. Neuro Oncol. 2013 May 7. [Epub ahead of print] PMID: 23940532 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

3. **Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician.**
Lightdale JR, Gremse DA; SECTION ON GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY, AND NUTRITION. Pediatrics. 2013 May;131(5):e1684-95. doi: 10.1542/peds.2013-0421. Epub 2013 Apr 26. PMID: 23626118 [PubMed - in process] [Related citations](#)

4. **Proton Therapy and Radiation Sensitivity in Dyskeratosis Congenita.**
Hartman RJ, Hill-Kayser CE. J Pediatr Hematol Oncol. 2013 Apr 24. [Epub ahead of print] PMID: 23619122 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

5. **Standard fractionation low-dose proton radiotherapy for diffuse choroidal hemangiomas in pediatric Sturge-Weber syndrome.**
Yonekawa Y, Macdonald SM, Shikhotov Y, Mukai S. J APOPS. 2013 Apr 23. doi: 10.1016/j.japops.2013.01.003. [Epub ahead of print] PMID: 23618630 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

6. **Acute Toxicity of Proton Beam Radiation for Pediatric Central Nervous System Malignancies.**
Suneja G, Poorvu PD, Hill-Kayser C, Lustig RA. Pediatr Blood Cancer. 2013 Apr 22. doi: 10.1002/pbc.24554. [Epub ahead of print] PMID: 23610011 [PubMed - as supplied by publisher] [Related citations](#)

Resultat

Pediatric proton therapy

MeSH-termer;

("pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatrics"[All Fields] OR "pediatric"[All Fields]) AND ("proton therapy"[MeSH Terms] OR ("proton"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "proton therapy"[All Fields]). Proton pump inhibitors NOT excluded!

415 träffar, 56 "adekvata" sammanfattningar (2013-1992) analyserade med avseende på potentiella för- och nackdelar.

- Kliniska- och modellstudier (3D-CRT, IMRT, 3D-CPT och IMPT)
- Litet antal patienter
- Varierande diagnoser
- Inga randomiserade studier



VARFÖR PROTONER VID BARNCANCER?

Fördelar ("potentiella") med protonstrålbehandling;

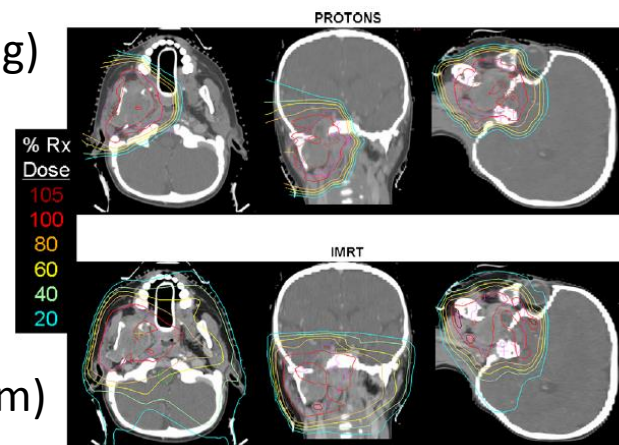
- Genomförbar, säker och "effektiv" form av strålbehandling
- God dos täckning av målorgan inte minst i direkt anslutning till riskorgan
- Minskad normalvävnadsbestrålning (små, stora och komplexa målområden)
 - Minskad akut toxicitet
 - Minskad sen toxicitet (tillväxthämning, neurokognitiv-, endokrin-, hjärt-, lung-, hörsel-, syn-, benmärgs-, bröst- och njurpåverkan)
- Eskalering av stråldosen möjlig (hjärntumörer och sarkom)
- Intensifierad samtidig kemoterapi möjlig
- "Kostnadseffektiv" behandling (medulloblastom)
- Minskad risk för sekundär cancer

VARFÖR PROTONER VID BARNCANCER?

Nackdelar ("potentiella") med protonstrålbehandling;

- Förekomst av strålreaktioner
 - Akuta (hudreaktion, huvudvärk och trötthet)
 - Subakuta (pseudoprogression efter CNS bestrålning)
 - Sena (endokrin påverkan, CVL, sekundär cancer)
- Risk för asymmetrisk tillväxt
- Sekundär neutronbildning (sek ca)
- "Osäkra" fysikaliska egenskaper (RBE, penumbra m m)
- Dosfördelningen känslig för ändringar av mål- och normalvävnadsvolym och läge

3D-CPT och IMRT av PMRMS.

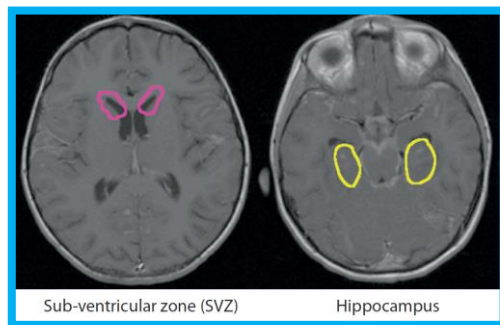


Kozak K, Adams J, Krejcarek S et al. A dosimetric comparison of proton and intensity-modulated photon radiotherapy for pediatric parameningeal rhabdomyosarcomas. IJROBP. 2009; 74(1): 179-186.

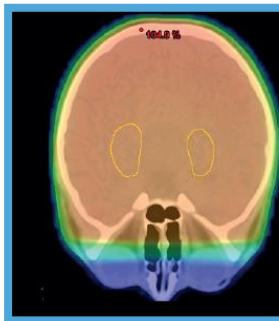
VARFÖR PROTONER VID BARNCANCER?

Kognitiv påverkan efter kraniospinal strålbehandling (CSI) av medulloblastom (MB)

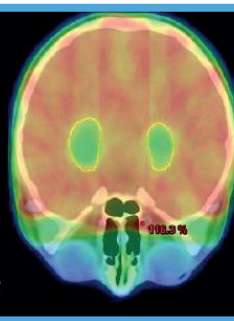
Neurogena nischerna (CT/MRT)



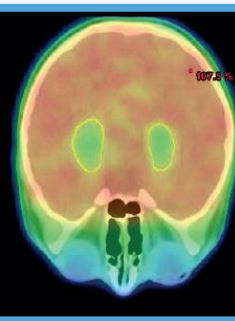
3D-RT



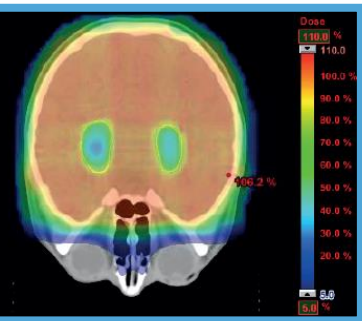
IMRT



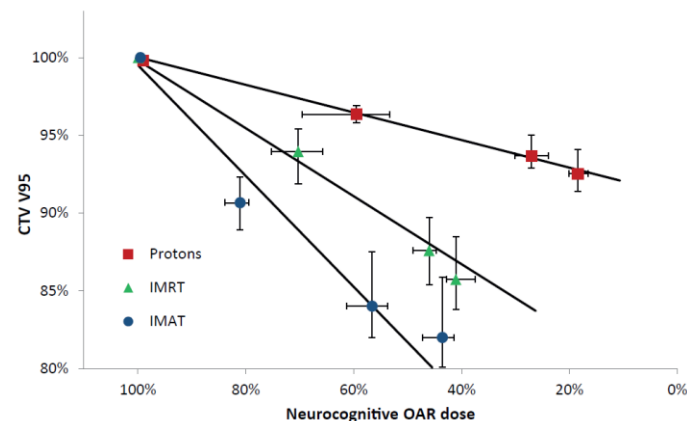
IMAT



IMPT



- 3D-CRT = "konventionell" strålbehandling
- IMRT = intensitetsmodulerad strålbehandling (OAR dos 80%)
- IMAT = intensitetsmodulerad bågbehandling (OAR dos 90%)
- IMPT = intensitetsmodulerad protonbehandling (OAR dos 40%)



Malin Blomstrand, N. Patrik Brodin, Per Munck af Rosenschöld et al. Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Jul;14(7):882-9.

2015-03-04

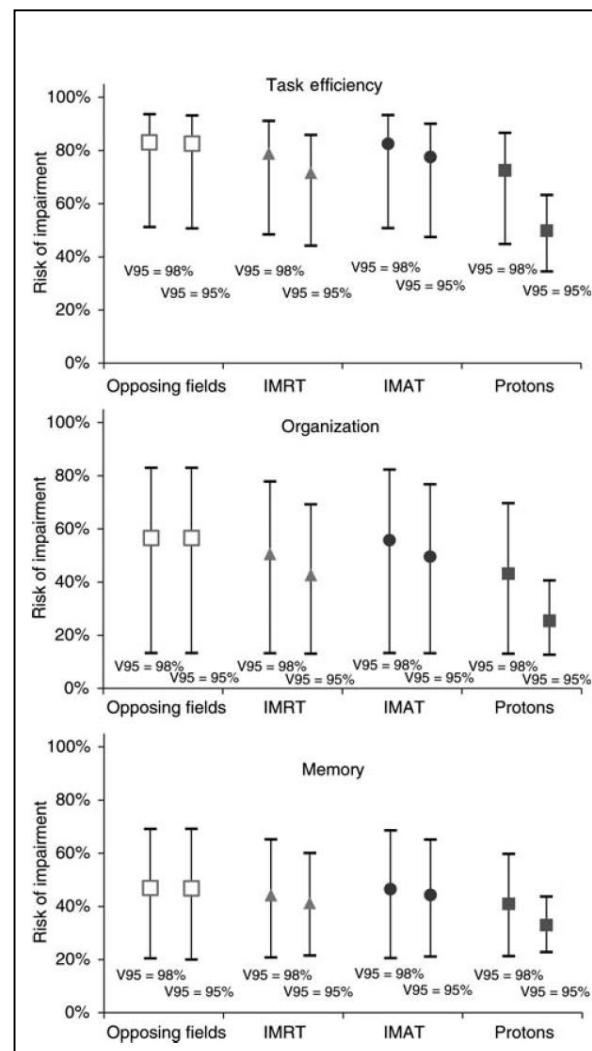
VARFÖR PROTONER VID BARNCANCER?

Kognitiv påverkan efter CSI av MB

Konklusioner;

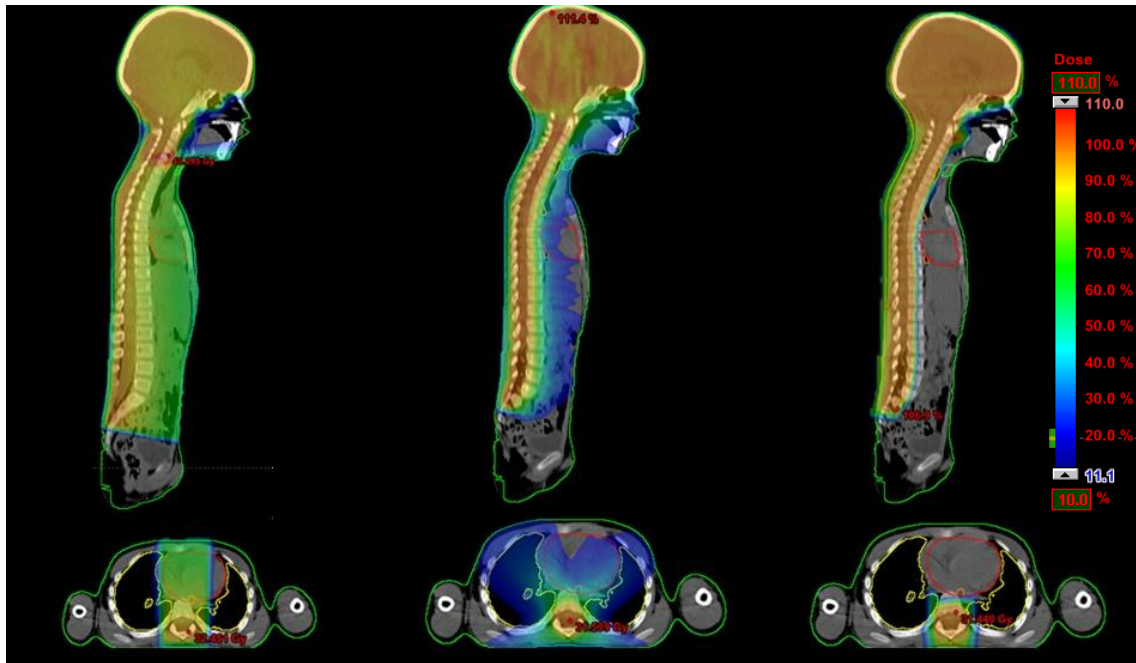
- Möjligt att reducerad dosen vid CSI hos barn med MB vilket kan minska risken för neurokognitiva biverkningar.
- Intensitetsmodulerad proton-behandling gav största reduktionen av dosen till de neurogena nischerna
- Behov av kliniska studier!

Malin Blomstrand, N. Patrik Brodin, Per Munck af Rosenschöld et al. Estimated clinical benefit of protecting neurogenesis in the developing brain during radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 2012 Jul;14(7):882-9.



VARFÖR PROTONER VID BARNCANCER?

Risk för solid sekundär cancer efter CSI av MB i barndomen



3D-CRT

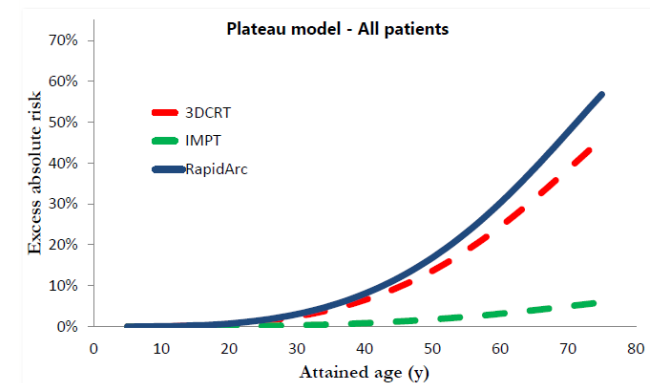
RapidArc

IMPT

Brodin P, Munck af Rosenschöld P, Aznar M et al. Radiobiological risk estimates of adverse events and secondary cancer for proton and photon radiation therapy of pediatric medulloblastoma. Acta oncol, 2011; 50: 806-816.

2015-03-04

Risk of solid secondary cancer





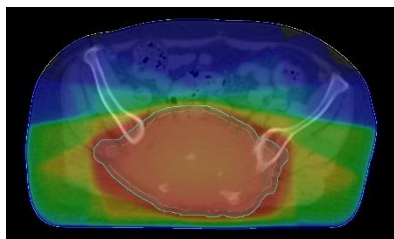
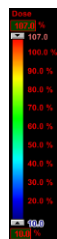
KOSTNADER OCH FLÖDEN

- Antal förväntade patienter från Sverige aktuella för protonbehandling på Skandionkliniken; 2015;200, 2016;400, 2017;850, 2018;950, 2019;1000.
- Antal förväntade barn- och ungdomspatienter till 2015;20, 2016;60, 2017;85, 2018;95, 2019;100 vilket motsvarar ca 10, 30, 40, 45 och 50 barn i behov av anestesi under protonstrålbehandling på Skandionkliniken (<8 år).
- Hälften av årskostnaden (drift- och kapitalkostnad) betalas som ett abonnemang av samtliga sju landsting i Sverige i relation till respektive landstings befolkningsunderlag. Andra hälften betalas som en faktisk kostnad per fraktion.
- Kostnaden för protonbehandling anges vanligen till 2 (-3) x kostnaden för fotonbehandling.
- Kostnader för boende, resor, anestesi, skolgång, lekterapi och samtidig cytostatikabehandling m m tillkommer.

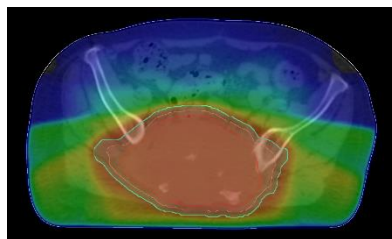
VARFÖR PROTONER OCH SKANDIONKLINIKEN?

SAMMANFATTNING

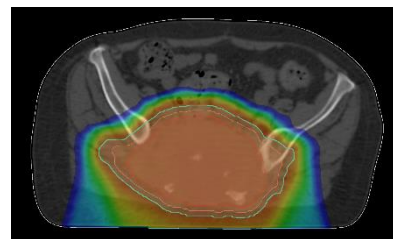
En nationell tillgång i konform strålkamp
mot cancer och möjlighet till
evidensbaserad strålbehandling!



3D-CRT



IMRT



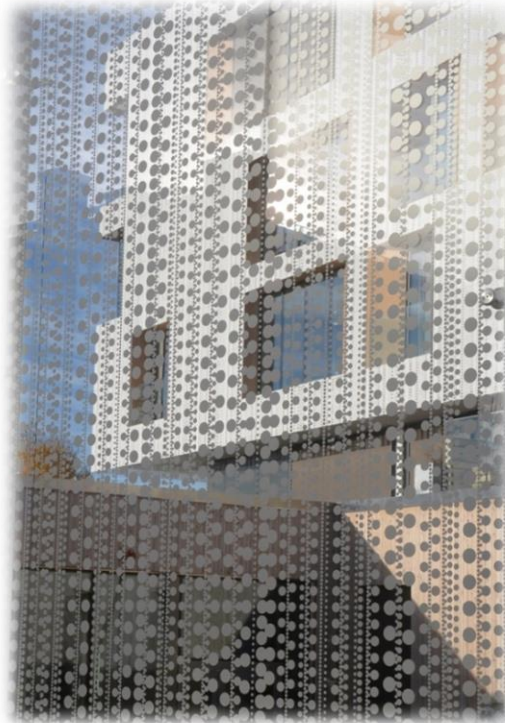
SFUD PT



Datainsamling



SKANDIONKLINIKEN



Ni – en del av Skandionkliniken! Åtgärdskod?

Tack för er uppmärksamhet och till Håkan Nyström!

2015-03-04