

SAMMANFATTNING AV MEDICINSKA, TEKNISKA OCH EKONOMISKA FÖRUTSÄTTNINGAR FÖR ETT NATIONELLT PARTIKELTHERAPICENTRUM

Förutsättning

Den 9–10 november 2005 genomförde företrädare för professionerna i onkologi och radiofysik ett gemensamt möte i Göteborg ”Framtidens strålterapi”. Vid detta möte uttalades en gemensam rekommendation för bildandet av ett partikeltherapicentrum. Rekommendationen undertecknades av samtliga Sveriges verksamhetschefer i Onkologi m.fl.

”Om möjlighet föreligger skall en anläggning med behandlingsmöjlighet med både protoner och lätta joner realiseras, en så kallad kombinationsanläggning, *alternativ 1*.

Om alternativ 1 inte bedöms möjligt skall en anläggning för protonbehandling förberedd för framtida utbyggnad för lättjonbehandling realiseras, *alternativ 2*.

Behandling vid och drift och ledning av ovan beskrivna anläggning som kommer till stånd, enligt alternativ 1 eller alternativ 2, skall ske i enlighet med SPTC-projektets förslag ”Distribuerad kompetens”. Anläggningen skall lokaliseras till Uppsala i anslutning till Akademiska sjukhuset på tomt som reserverats för projektet.”

I samband med detta uttalande rekommenderades enhälligt att offertförfrågan för båda alternativen skulle göras till tänkbara leverantörer. I ljuset av offerterna skall de båda alternativen bedömas ånyo.

Nedanstående underlag separerar beskrivningen av förutsättningar för protoner och andra tyngre partiklar.

Protoner

Patientnytta/patientunderlag

Det har i många sammanhang visats (t.ex. kirurgi vid ändtarmscancer) att nationellt samarbete är en avgörande faktor för kvalitetsökning som leder till ökad bot av tumörsjukdom. Protonterapiprojektet är i allt byggt på delaktighet och distribuerad kompetens. Protonbehandling i jämförelse med konventionell strålbehandling innebär en starkt ökad möjlighet att minska eller helt undvika stråldoser och därmed biverkningar i många friska vävnader. Tumörer kan i stor utsträckning framgångsrikt behandlas med strålbehandling. En del av patienterna drabbas tyvärr av allvarliga biverkningar en tid efter behandlingen vilka kan bestå i försämrad funktion hos olika organ (t.ex. lungor, hjärta, nervsystem, njurar etc.) eller nya tumörer (speciellt hos barn och yngre). Protonbehandling innebär i många fall en minskad risk för allvarliga bieffekter av behandlingen. Kvarvarande tumör är dock den största risken för patienten. En högre stråldos kan minska denna risk men är ofta omöjlig eftersom intilliggande frisk vävnad samtidigt bestrålas. Med protoner kan man skona omgivningen till tumören och därmed öka dosen i själva tumören. Detta innebär ökad möjlighet att bota patienterna.

Antalet patienter i Sverige som skulle få en märkbart bättre behandling med protoner beräknas till ca 2500 per år. Denna beräkning grundas på litteraturuppgifter om kliniska resultat och modellstudier ställt mot bästa tillgängliga nuvarande behandling, idag och inom de närmaste decennierna, inklusive brachyterapi, stereotaktisk strålterapi och intensitetsmodulerad radioterapi (IMRT). Motsvarande utredningar i Österrike, Frankrike, Italien och Norge har kommit fram till en liknande siffra. Att fem oberoende europeiska undersökningar av patientunderlaget för protonterapi kommit fram till i stort sett samma resultat stödjer beräkningarnas trovärdighet.

Forskningsmöjligheter

Då protonbehandling i obetydlig omfattning utvärderats i randomiserade kliniska studier är det en stor uppgift för ett svenskt protontherapicentrum att utföra denna typ av studier. Genom det svenska sjukvårdssystemets uppbyggnad finns en unik möjlighet för Sverige att bli ledande inom denna gren av den kliniska forskningen.

Den starka utvecklingen inom det medicinska området med alltmer skraddarsydda droger utgör ett synnerligen viktigt område för framtida klinisk forskning. Det finns ökande data som stödjer antagandet att effekten av många av dessa preparat kommer att kunna utnyttjas effektivare i samverkan med

konventionell radioterapi och protonterapi. En mycket hög precision i radioterapin kommer troligen att vara en förutsättning för att kunna dra nytta av dessa kombinationseffekter. Detta är ytterligare en mycket viktig forskningsuppgift för en högspecialiserad protonterapianläggning.

Den framgångsrika partikelstrålningsforskningen vid Uppsala universitet kan på ett naturligt sätt få en fortsättning med kliniska tillämpningar vid ett kliniskt terapicentrum.

Kravspecifikation för anläggningen

En anläggning för protonterapi skall levereras nyckelfärdig, vilket betyder att leverantören garanterar full funktionalitet. Det innebär också att teknisk och säkerhetsmässig utprovning av samtliga funktioner skall vara utförda och kunna demonstreras för beställaren innan leveransgodkännande sker. Anläggningen skall uppfylla alla nationella och internationella säkerhetskrav på medicinteknisk utrustning och strålskydd och vara CE-märkt (eller motsvarande).

Acceleratorn skall kunna leverera stråle till tre patientbehandlingsrum varav två med isocentriska gantryn (strålhuvud) för att kunna genomföra behandlingar från flera valfria riktningar vid samma tillfälle. I det tredje behandlingsrummet skall man kunna behandla både sittande och liggande patienter med fast horisontell strålriktning. De tre behandlingsrummen skall kunna leverera svepta, smala protonstrålar så att intensitets- och energimodulerad behandling kan ges med fältstorlekar upp till 30x40 cm² och med en variation i behandlingsdjup från någon cm upp till minst 30 cm. Behandlingsbord och behandlingsstol skall vara anpassade för fixationssystem där positionering sker i fyra förberedelserum utanför behandlingsrummen. Förberedelserummen skall vara försedda med precisionsutrustning för patientpositionering, t.ex. datortomografi. Behandlingsrummen skall ha utrustning för snabb positionsverifikation inför behandling. Anläggningen skall vidare inkludera ett elektroniskt informationssystem där alla behandlingsdata hanteras, samt ett dosplaneringssystem som är kompatibelt med anläggningens prestanda. Dessa system skall kunna användas gemensamt vid samtliga samarbetande kliniker enligt den tidigare presenterade protonterapiutredningens (SPTC:s) koncept för distribuerad protonbehandling.

Leverantör av anläggningen ska även erbjuda långsiktiga avtal angående teknisk drift och service av anläggningen. Detta avtal skall garantera en klinisk tillgänglighet av minst 95 % med kvalitetssäkrade prestanda.

Kostnader

Den totala investeringsutgiften för ett nationellt protonterapicentrum fram till dess att anläggningen är driftsklar uppskattas till 725 mkr (beräknat till 2006 års penningvärdnivå):

- 185 mkr - den specialinredda byggnaden inkl. alla byggnadsprojekteringskostnader
- 410 mkr - själva strålbehandlingsanläggningen
- 80 mkr - all stödutrustning (diagnostikapparatur, IT-system, rumsinredning, osv.)
- 50 mkr - kostnader för personal och förberedelser under uppbyggnadsperioden

Den totala kostnaden för verksamheten i ett nationellt protonterapicentrum kan beräknas uppgå till ca 100 miljoner kr per år när centret når baskapacitet, ca 1 000 patienter/år motsvarande ca 15 000 fraktioner (behandlingar) på ett helår. I den totala kostnaden ingår samtliga kostnader som belastar verksamheten för vården i centret – personalkostnader (21 mkr), övriga rörliga driftskostnader (10 mkr), fasta teknikservicekostnader (15 mkr) och samtliga kapitalkostnader (54 mkr) för avskrivningar, hyror, räntor och reserver för framtida underhållsinvesteringar.

Behandlingskostnaden per patient för en genomsnittsbehandling på 15 fraktioner beräknas uppgå till 107 000. När anläggningen når den åsyftade volymen (2000-2500 patienter per år) blir denna behandlingskostnad väsentligt lägre.

Medicinska risker

Strålbehandling och kirurgi ersätts med nya medicinska behandlingar.

Ingenting tyder idag på att detta kommer att ske inom överskådlig tid. Inte heller förväntas att kirurgi kommer att ersätta radioterapi. Utvecklingen går snarare åt andra hållet. När det gäller nya

molekylärbiologiskt och genetiskt baserade cancerbehandlingar finns det en hel del som talar för att dessa fungerar utmärkt just i kombination med låg-LET strålning (dvs. IMRT och protonbehandling).

Nya strålbehandlingsmetoder eller strålslag gör protonbehandling onödig.

Erfarenhet finns av s.k. hög-LET strålning vid ett litet antal centra i världen. Tidigare har man studerat neutronstrålning som har likartade biologiska effekter som t ex koljoner. De kliniska resultaten har varit negativa f.f.a. med avseende på biverkningar. Det är dock fullt möjligt att lättjonsstrålning genom sin bättre dosfördelning kan förändra denna bild men det krävs ytterligare grundforskning och kliniska studier med långtidsuppföljning. Oavsett eventuell nytta med andra strålslag i framtiden, bedömer vi risken för att dessa strålslag skulle göra protonstrålning obsolet som obefintlig. En satsning på en kombinationsanläggning för protoner och lättjoner omintetgör förstås denna risk.

Biverkningar av protonbehandling

Med protoner vet man genom biologiska studier och omfattande klinisk erfarenhet att en viss dos orsakar likadana biverkningar på sikt som en dos av sedvanlig strålning. Akuta och sena biverkningar är därför väl kända. Skillnaderna mellan protoner och IMRT är att man med protoner kan undvika eller sänka dosen i områden utanför tumören. Därigenom kan biverkningarna minska.

Tekniska risker

Risken för att inte kunna hitta en industriell leverantör som uppfyller kraven för en protonterapianläggning bedöms som mycket liten. Denna bedömning baseras på de upprepade förhandskontakter som tagits inom SPTC-projektet under de senaste två åren med samtliga i praktiken tänkbara leverantörer och med några av de nyaste protonterapianläggningarna utånför Sverige. System för svept stråle används idag vid en anläggning och liknande offereras.

Riskerna i en protonterapianläggning vad gäller patientsäkerhet, driftsäkerhet och strålskydd bedöms vara jämförbara med motsvarande risker för en konventionell strålbehandlingsanläggning.

Risken för att inte kunna få del av den framtida snabba teknikutvecklingen för kringutrustning (för diagnostik mm) kan reduceras genom att detaljbeslut om sådan utrustning fattas i så nära anslutning som möjligt till driftsfasen.

Det finns heller ingenting i dagsläget som indikerar tekniksprång som leder till att billigare och bättre protonanläggningar gör denna anläggning omodern i förtid.

Ekonomiska risker

Den totala beräknade investeringsutgiften (725 mkr) och däri ingående huvudkomponenter bedöms vara tillförlitliga. Schablonmässiga säkerhetsmarginaler för osäkra poster har lagts in. Underlaget för investeringen i strålbehandlingsenheten baseras på fem uppdaterade preliminäroffertter från tänkbara leverantörer. En kvantitativ analys av osäkerheter och risker i förhållande till de antaganden som gjorts i baskalkylen för ett protonterapicentrum har gjorts. Denna visar att effekterna av eventuella missbedömningar beträffande alla ingående parametrar är hanterbara.

Den faktor som har kraftigast genomslag för det ekonomiska utfallet för ett nationellt centrum är *antalet behandlade patienter*. Skillnader i benägenheten att remittera kan tänkas påverka patienttillströmningen. Konstruktionen med ett gemensamt ägande och ansvar för ett nationellt centrum liksom en djup delaktighet i hela processen minskar dock sannolikheten för att följderna skulle bli uteblivna remittering. Ägarna har ansvar för att tillsätta representanter med god samarbetsförmåga.

Tyngre partiklar än protoner (lättjoner)

Patientnytta/patientunderlag

Principen för att behandla patienter med tyngre partiklar som litium och koljoner är i stora delar densamma som för protoner. De har goda fysikaliska egenskaper vilket gör att dosen kan placeras med en hög grad av precision och bestrålning av omgivande normala vävnader kan hållas på en låg nivå. Den främsta olikheten jämfört med protoner är att lättjoner ger en högre biologisk effekt. Teoretiskt kan detta

vara en fördel vid behandling av strålresistenta och långsamväxande tumörer särskilt om dessa befinner sig i en omgivning med mer snabbväxande normalvävnader.

Antalet patienter i Sverige som skulle få en märkbart bättre behandling med lättjoner beräknas till mellan 10 och 20 % av de som är lämpliga för protonterapi dvs. i storleksordningen upp till 500 patienter. Osäkerheten är stor för denna uppskattning, både uppåt och nedåt eftersom tillräcklig klinisk utvärdering ännu inte finns. Denna uppskattning bygger på bedömningar gjorda inom den tidigare protonterapiutredningen och litteraturuppgifter från vissa ledande förespråkare för jonterapi som har bedömt att det behövs en protonanläggning per 10 miljoner invånare och en jonanläggning per 50 miljoner invånare. Inom det Europeiska samarbetet ENLIGHT (European Network for LIGHT ion Hadron Therapy) har Etoile-projektet i Lyon uppskattat antalet möjliga patienter lämpliga för lättjoner till 2 300 för en population motsvarande Sveriges befolkning, exklusive prostatabehandlingar.

Forskningsmöjligheter

Under senare år har lättjoner varit i centrum för ett starkt forskningsintresse i Japan och Europa. Det gäller dels forskning av teknisk natur för att optimera strålbehandlingssystemet och dels möjligheterna att på ett korrekt sätt kunna beräkna vilken biologisk effekt och fysikalisk dos patienten kommer att få under olika omständigheter (dosplanering). De biologiska effekterna behöver kunna förutsägas med stor säkerhet med olika modeller som verifieras i olika kliniska situationer. Den kliniska implementeringen av lättjonbehandling kräver en omfattande process av kliniska studier under kontrollerade förhållanden. Behandling med lättjoner har använts och används på senare år framför allt i Japan och Tyskland. Kliniska studier har initierats omkring dessa behandlingar. Några tusen patienter har behandlats. I Heidelberg i Tyskland byggs för närvarande en mycket avancerad klinisk kombinerad lättjons- och protonanläggning för forskning omkring lättjoners fysik, biologi och medicinska tillämpning. Fyra kombinationsanläggningar för lättjon/protonterapi byggs/planeras för närvarande i Tyskland, Italien, Frankrike och Österrike. Det finns viktiga arbetsuppgifter för svenska forskare från både prekliniska som kliniska discipliner inom detta omfattande område.

Kravspecifikation för anläggningen

En kombinationsanläggning skall för lättjoner uppfylla högt ställda krav på tillförlitlighet och tillgänglighet liknande de som angivits för protoner. Behandlingsrummens utförande för lätta joner kan accepteras med alternativ lösning som ger angiven funktionalitet.

Kostnader

Det är för närvarande inte möjligt att göra en kostnadsberäkning av en lättjonsanläggning som svarar mot de krav som här ställs. Denna fråga måste penetreras i detalj då offerter från tänkbara leverantörer inkommit. Antalet genomsnittsbehandlingar per patient blir färre än för protoner.

Medicinska risker

Risker för bristande remittering och att nya medicinska behandlingar skulle göra lättjonsterapi överflödiga måste ses på samma sätt som motsvarande risker för protonbehandling. En remittering från utlandet är möjlig. Den risk som uppstår om en anläggning inte byggs i Sverige är, liksom för enbart protoner, att vissa patientgrupper söker sig utomlands för behandling. Detta kan få negativa konsekvenser för kompetens och forskning i Sverige.

Nya strålbehandlingsmetoder eller strålslag gör lättjonbehandling onödig

Det nya strålslag som man kan förutse skulle få en större betydelse inom en överskådlig framtid är just lättjoner. Inga andra strålslag eller metoder diskuteras för närvarande.

Biverkningar av lättjonbehandling

Som nämnts under avsnittet om forskning är just detta en utav de mest angelägna forskningsuppgifterna som dels måste förberedas med biologiska experiment dels utvärderas i noga kontrollerade kliniska studier.

Tekniska risker

Risken för att inte finna en leverantör som förklarar sig villig att leverera en anläggning bedöms som liten. Den högre graden av komplexitet och flexibilitet som skulle krävas av en kombinationsanläggning kan negativt påverka tillgängligheten för den kliniska behandlingen. Två kommersiella anläggningar av detta slag har levererats idag. Slutlig ställning till tekniska risker kan således inte tas förrän offerter inkommit och penetrerats i detalj. De tekniska kraven, tillgänglighetskraven och säkerhetskraven skall vara likvärdiga med dem för en ”ren” protonanläggning.

Ekonomiska risker

Dessa kan först överblickas då offerter med kostnadsförslag inkommit. Som för protonbehandling kan negativa ekonomiska konsekvenser uppstå om en anläggning i Sverige inte blir tillgänglig eftersom patienter kan komma att söka denna vård på annat håll inom EU.

2006-02-28

Sammanställningen har utarbetats inom SPTC-projektet av Thomas Björk-Eriksson, Bengt Glimelius, Mikael Karlsson, Leif Lyttkens, Hans Malmberg, Olle Mattsson, Sören Mattsson, Anders Montelius, Per Nilsson, Ingela Turesson, Björn Zackrisson, Ingemar Näslund (Göteborg, Lund, Malmö, Umeå, Uppsala, Stockholm).

Denna sammanställning bygger på omfattande dokument som i sin helhet tillställts bl.a. Sveriges Kommuner och Landsting.