

Henvisning af patienter til partikelbestråling i udlandet

Udvalg nedsat af

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO)

Version 1: November 2011

Version 2: December 2014

Version 3: Maj 2017

Medlemmer af udvalget

Jimmi Søndergaard - Aalborg Universitetshospital, John Pløen Mortensen - Vejle Sygehus, Olfred Hansen - Odense Universitetshospital, Zahra Taheri Kadkhoda - Næstved Sygehus, Poul Geertsen - Herlev Hospital, Anders Navrsted Pedersen - Rigshospitalet Jens Peter Bangsgaard - Rigshospitalet, Jørgen Petersen - Aarhus Universitetshospital og Morten Høyer, formand - Aarhus Universitetshospital.

Kommissorium

Udvalget blev nedsat af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (DSKO) med repræsentanter fra de onkologiske centerafdelinger. Morten Høyer blev af DSKO's bestyrelse udpeget som formand. Kommissorium for udvalget var følgende: "Udvalget skal udarbejde faglige retningslinjer for, i hvilke situationer partikelterapi i udlandet bør overvejes. Udvalget vil samtidig være selskabets faglige rådgiver i sager vedrørende klinisk anvendelse af partikelterapi".

Oprindelige retningslinje blev udarbejdet i 2011. Der blev foretaget revision hhv. december 2014 og maj 2017.

23. maj 2017.

Baggrund

Dansk Sundheds Institut har i *Analyse af de økonomiske, organisatoriske og patientrelaterede konsekvenser og forudsætninger ved indførelse af partikelterapi i Danmark* anslået, at 27-53 danske patienter årligt med fordel vil kunne behandles med partikelterapi frem for fotonbaseret stråleterapi baseret på det aktuelle evidensgrundlag [1]. *Strategisk business case vedrørende etablering af et anlæg til partikelterapi til behandling af kræftpacienter i Danmark* antager, at det årlige antal andrager 200, når et dansk center er etableret og driftsklart i 2018 [2]. Det forventes, at antallet vil stige med tiden.

Grundlag for vurdering

Det er udvalgets opgave at udarbejde en liste over diagnoser, som relaterer sig til maligne og benigne tumortyper, der med fordel kan behandles med partikelbestråling, og hvor patienten bør tilbydes henvisning til partikelterapi i udlandet. Listen opdeles i tumortyper, hvor patienter uden yderligere vurdering bør tilbydes behandling med partikler, og i tumortyper, hvor muligheden for partikelterapi afhænger af en individuel vurdering, der viser at partikelterapi er bedre end fotonterapi. Vurdering af egnethed for partikelterapi vurderes separat for børn og voksne. Listen over egnede patienter til partikelterapi baseres på den aktuelle evidens på området.

Evidensgrundlaget for partikelterapi er begrænset, idet kun der kun findes få randomiserede studier inden for området. Enkelte randomiserede studier undersøger effekten af stigende proton-doser eller effekten af proton-boost frem for foton-boost. Størstedelen af evidensen bygger på enkelte institutioners retrospektive kohortestudier. Ud over de kliniske studier foreligger en del dosisplanlægningsstudier, der sammenligner dosis-volumenrelationer efter planlægning med henholdsvis partikler og fotoner. Der findes ikke publicerede forsøg, der har randomiseret mellem ren foton- og partikelbestråling. Evidensen for bestråling med andre ioner end protoner er begrænset til opgørelser af meget små patientmaterialer.

Det er dog en generel og rimelig antagelse, at en begrænsning af stråledosis til normalt væv medfører reduktion af risiko for skade på de normale væv. I vurderingen af om partikelbestråling er fordelagtig i forhold til fotonbestråling indgår hvert enkelt af de involverede organers tolerance for stråling og risiko for sekundær kræft forårsaget af den samlede stråling til kroppen. Ved den hollandske model udvælger man patienter til partikelterapi på basis af den enkelte patients risiko-reduktion for normalvævsskade vurderet ved en *normal tissue complication probability (NTCP) model* [3]. En NTCP model kan vurdere risiko for skade i specifikke organer ud fra dosis/volumen forhold fra behandlingsplaner, der planlægges med henholdsvis fotoner og partikler. Modellen kræver kendskab til parametre, der relaterer sig til organets dosis-volumenfølsomhed.

Der findes flere rapporter og oversigtsartikler, der vurderer evidensgrundlaget for partikelterapi af enkelte tumortyper. Udvalget har valgt at tage udgangspunkt i oversigtslitteratur [7-10], i større kliniske studier, sammenlignende dosisplanstudier og har konsulteret MD Anderson Cancer Center (MDACC) og Skandion Klinikken (SK). Der er ikke foretaget en systematisk gennemgang af primærlitteraturen.

Tidligere henvisning til partikelterapi

Indtil 2010 blev 14 patienter henvist til partikelterapi i udlandet. Det var primært patienter med okulære tumorer og tumorer lokaliseret i basis cranii (chordomer og chondrosarcomer). Disse patienter blev behandlet i Uppsala, GSI/Darmstadt og Boston. Siden da er antallet af patienter henvist til partikelterapi i udlandet stedet betydeligt. Det samlede antal vil 2016 være 40-50 patienter. De henvises efter regler for *højt specialiseret behandling i udlandet* til MDA i Houston, Heidelberg Ion Therapy Center (HIT) og til SK i Uppsala.

Mulige patienter til partikelterapi vurderes på de onkologiske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital før henvisning til udlandet. Sundhedsstyrelsen vurderer og godkender hver enkelt henvisning til udlandet. Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital fungerer som kontakt til de udenlandske centre og varetager henvisningen af patienterne.

Udvalgets anbefalinger

Valg af partikelcenter i udlandet

Det udenlandske center skal kunne levere partikelterapi efter de mest moderne standarder. Det skal kunne levere intensitetsmoduleret partikelterapi (IMPT), skal kunne behandle med et gantry og have mulighed for avanceret billedvejledt opsætning. Endvidere skal der være mulighed for behandling med såvel store som små felter og med energier, der er relevante for behandling af danske kræftpatienter.

De udenlandske center skal kunne levere en behandling af højeste kvalitet og med højeste faglige ekspertise. Det skal være muligt at konsultere aktuelle patienter med læger/fysikere på centeret. Der skal være et veletableret multidisciplinært samarbejde med relevante specialer som kirurgi, neurokirurgi, pædiatri, radiologi, anæstesi og patologi. Planlægning og behandling skal foregå i et tæt samarbejde over videokonference og e-mail med de danske samarbejdspartnere. Det fordres, at patienterne kan behandles i henhold til danske og europæiske protokoller, og danske patienter bør kunne indgå i udvalgte kliniske forsøg, som udføres på det udenlandske center.

I forbindelse med henvisning af den enkelte patient vurderes om det pågældende udenlandske center har den nødvendige teknologi og de nødvendige kompetencer til at behandle patient. Valg af center beror endvidere på, hvilket center der er i stand til at levere behandlingen hurtigt.

Det forudsættes, at der kan skaffes aftaler med udenlandske partikelcentre om henvisning af patienter med diagnoser som anført i Tabel 1 og 2. For at kunne henvise børn til det udenlandske center skal det have et formaliseret samarbejde med anæstesiologiske og børneonkologiske enheder, der giver mulighed for at behandle børn under anæstesi at give kemoterapi sideløbende med strålebehandlingen. Centeret skal råde over faciliteter til behandling af komplikationer og intervention ved akut sygdomsforværring.

Den udenlandske afdeling skal endvidere bistå med koordination af patientens og dennes families ophold, mens behandlingen udføres.

Der er aktuelt etableret samarbejde med MDA (Houston), HIT (Heidelberg) og SK (Uppsala).

Kriterier for henvisning til partikelterapi

Det er udvalgets vurdering, at fleste børn med behov for strålebehandling bør have partikelterapi. De kan ofte henvises umiddelbart, en mindre andel bør vurderes individuelt før henvisning (tabel 1). Hos førstnævnte vil det være tilstrækkeligt at vurdere sygehistorien. Individuel vurdering kan omfatte vurdering af journal og billedmateriale samt evt. sammenlignende terapiplanlægning før henvisning til udlandet.

Børn med en kræftsygdom, som har en udtalt dårlig prognose og/eller hvor protonterapi ikke vil være bedre end fotonterapi, vil fortsat blive henvist til fotonbaseret strålebehandling (tabel 1).

I 2003-07 blev der årligt behandlet knap 40 børn årligt i Danmark med konventionel foton-teknik. De seneste år har cirka 30 børn modtaget strålebehandling [3, 4].

Tabel 1 Børn og unge < 18 år, der henvises til partikelterapi i udlandet

<p>Protonterapi</p> <ul style="list-style-type: none">• Som hovedregel alle børn, der henvises til strålebehandling (fraset nedenstående) <p><i>Børn til kraniospinal bestråling samt bestråling af kraniofaryngeom, cerebralt germinom og basis cranii tumorer kan henvises direkte. Øvrige henvises efter vurdering af sammenlignende dosisplan.</i></p> <p>Fotonterapi</p> <ol style="list-style-type: none">1) Diffust infiltrerende pongliom2) Glioblastom3) Palliativ bestråling.

Voksne patienter med tumor af typerne chordom lokaliseret i relation til basis cranii og chondrosarcom med specielle anatomiske lokalisationer (f.eks basis cranii- og paraspinale chondrosarcomer) vil have fordel af partikelterapi og kan umiddelbart henvises til udlandet. Andre voksne patienter med nedenstående diagnoser kan vurderes individuelt med hensyn til behandling med partikler i udlandet. Det anses, at knap 80 voksne patienter årligt vil have fordel ved behandling med partikelterapi (Tabel 2).

Tabel 2 Voksne der kan henvises til partikelterapi i udlandet

Diagnose	Kommentar
Ependymom og adult medulloblastom (yngre patienter)	Kraniospinal bestråling
Hypofysetumorer og craniopharyngiom	Efter vurdering af dosisplan
Cerebralt germinom	Efter vurdering af dosisplan
Lavgradsgliom	Performance status (PS) 0-1. Efter vurdering af dosisplan
Højgradsgliom	1) Anaplastisk oligodendrogliom: alle radikalt opereret (eller næsten radikalt opereret), PS 0-1. 2) Anaplastisk astrocytom: radikalt opereret (eller næsten radikalt opereret), PS 0-1 og IDH1-muteret/MGMT-metyleret 3) Ependymom Efter vurdering af dosisplan
Øjen- og orbitale tumorer	Efter vurdering. Henvisning til MGH, Boston eller UPENN, Philadelphia
Arteriovenøs malformation	Efter vurdering af dosisplan
Schwannom i basis cranii	Efter vurdering af dosisplan
Chordom i basis cranii og sakralt	Vil umiddelbart kunne henvises til partikelterapi i udlandet
Chondrosarcom (paraspinalt og basis cranii)	Vil umiddelbart kunne henvises til partikelterapi i udlandet
Parotiscancer/adenoidcystisk carcinom	Efter vurdering af dosisplan
Sarcom (specielle lokalisationer)	Efter vurdering af dosisplan
Rhinopharynxcancer	Efter vurdering af dosisplan
Testiscancer	Yngre patienter. Efter vurdering af dosisplan
Lymfom hos unge < 35 år	Efter vurdering af dosisplan
Andre	Lokalisationer, hvor partikel-terapi skønnes at være fordelagtig, f.eks. re-bestråling Efter vurdering af dosisplan

Henvisningsprocedure

Patienter til partikelterapi i udlandet skal vurderes af dedikerede onkologer og fysikere på de onkologiske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital, der varetager kontakten og henvisningen af patienterne til det udenlandske center. Under henvisningen af den enkelte patient vil de danske og udenlandske centre være i tæt kontakt via e-mail, telefon og videokonference. De to afdelinger skal sikre hurtig og effektiv henvisning.

I vurderingen af den enkelte patient indgår mulighed for andre behandlinger (operation og kemoterapi) og for fotonbaseret strålebehandling mv. i Danmark. Det vil ofte være nødvendigt at foretage en dosisplanlægning med sammenligning af "den bedst mulige" partikel- og fotonplan. I så fald bør partikelterapi kun foretrækkes frem for fotonbaseret strålebehandling, når det vurderes at partikelterapi kan medføre forbedret tumor-kontrol, færre senskadevirkninger eller reduceret risiko for sekundær malignitet.

Det kan være tilfældet, hvis partikelplanen medfører klinisk relevant reduktion af stråledosis til kritiske normalvæv, hvis der kan opnås bedre dosisdækning, eller hvis der kan opnås dosiseskalation af en radioresistent tumor.

Det kan være nødvendigt at foretage CT-, MR-skanning eller anden billeddiagnostik for at foretage en sammenlignende terapiplanlægning. I så fald bør CT-skanning foretages med immobiliseringssystem og med patienten i en relevant behandlingsposition. Patientens primære onkologiske afdeling bistår med disse undersøgelser. Den sammenlignende behandlingsplan foregår på de onkologiske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital.

Der vil i et vist omfang være ventetid for modtagelse af patienter på de udenlandske partikelcentre og i så fald kan det være nødvendigt at starte konventionel strålebehandling på en dansk afdeling. Det samme gælder, hvis patienten har akut behov for behandling. Om patienten med fordel kan vente på den udenlandske partikelterapi vil bero på en konkret vurdering.

Nogle patienter vil med fordel kunne behandles med konventionel fotonbaseret stråleterapi, evt. i form af stereotaktisk strålebehandling, selvom patienten har en diagnose, der almindeligvis drager fordel af partikelterapi.

Behandling med partikler i udlandet er forbundet med ulempe for patient og pårørende og behandlingskapaciteten er begrænset.

Partikelterapi kan kun tilbydes patienter i acceptabel fysisk og psykisk tilstand. En patient med kort forventet levetid vil ikke være egnet til partikelterapi i udlandet.

Kræftpatienter, og specielt børn med kræft kan være så påvirkede af sygdom og behandling, at transport og behandling på udenlandsk center ikke er mulig. I så fald bør patienten behandles med fotonbaseret strålebehandling på et dansk center.

Opfølgning efter behandling

Den lokale kræftafdeling varetager opfølgning efter partikelterapi og almindeligvis efter retningslinjer som for patienter, der har modtaget fotonbestråling. Nogle patienter kan med fordel blive fulgt på en senfølgeklinik. Opfølgning omfatter tidlig opsporing af recidiv, registrering af recidiv og rehabilitering. Der vil ofte blive anbefalet et specifikt opfølgningsprogram fra det behandlende center, som det danske center bør følge. Danske børn vil blive tilbudt registrering i International Project on Prospective Analysis of Radiotoxicity in Childhood and Adolescence (IPPARCA), og tilsvarende registrering af bivirkninger forventes hos voksne.

Konklusioner

- Det vurderes, at der årligt er behov for at henvise cirka 100 patienter til partikelterapi i udlandet.
- Formål med partikelterapi er at sikre bedst mulig tumorkontrol, mindst mulig senskadevirkning og mindst mulig risiko for sekundær malignitet.
- De fleste børn med behov for stråleterapi vil med fordel kunne behandles med partikelterapi og bør have tilbud om behandling i udlandet.
- Voksne patienter med chordom (i basis cranii) og chondrosarcom (paraspinalt og i basis cranii) bør have tilbud om partikelterapi i udlandet.
- Udvalgte patienter kan efter sammenlignende terapiplanlægning få tilbud om partikelterapi i udlandet. Vurderingen kan foretages på Rigshospitalet og Århus Universitetshospital.
- Partikelterapi i udlandet bør tilbydes patienter i acceptabel fysisk og psykisk tilstand og bør ikke tilbydes patienter med kort forventet levetid.
- Der stilles krav til det udenlandske partikelcenters faglige kompetencer og behandlingskvalitet.

Litteraturliste

1. Jakob Kjellberg og Pia Kürstein Kjellberg: Partikelterapi i Danmark: Analyse af de økonomiske, organisatoriske og patientrelaterede konsekvenser og forudsætninger ved indførelse af partikelterapi i Danmark. Dansk Sundhedsinstitut, juli 2008.
2. Strategisk business case vedr. etablering af partikelterapi til behandling af kræftpatienter i Danmark, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse, 2013.
3. Langendijk JA, Lambin P, De Ruyscher D, Widder J, Bos M, Verheij M: Selection of patients for radiotherapy with protons aiming at reduction of side effects: the model-based approach, *Radiother Oncol* 2013; 107(3):267-73
4. DANLITE rapport. 2006, www.danlite.dk
5. Henrik Schrøder, Heidi Larsson og Søren Paaske Johnsen: Dansk Børnecancer Register 1985-2007. Årsrapport 2008.
6. Data for strålebehandling fra Dansk Børnecancer Register (DBCR).
7. Lodge M, Pijls-Johannesma M, Stirk L, Munro AJ, De Ruyscher D, Jefferson T. A systematic literature review of the clinical and cost-effectiveness of hadron therapy in cancer. *Radiother Oncol* 2007; 83: 110–122.
8. Olsen DR, Bruland ØS, Frykholm G, and Norderhaug IN. Proton therapy - A systematic review of clinical effectiveness. *Radiother and Oncol* 2007; 83:123-32.
9. Glimelius B, Ask A, Bjelkengren G, Bjork-Eriksson T, Blomquist E, Johansson B et al. Number of patients potentially eligible for proton therapy. *Acta Oncol* 2005; 44:836-49.
10. Brada M, Pijls-Johannesma M, and De Ruyscher D. Proton Therapy in Clinical Practice: Current Clinical Evidence. *J Clin Oncol* 2007; 25: 965-970.